



Title	Alignment of single-cell trajectory trees with CAPITAL
Author(s)	杉原, 礼一
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101783
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	杉原礼一
論文題名 Title	Alignment of single-cell trajectory trees with CAPITAL (シングルセルデータを用いた分岐を含む細胞分化経路の比較解析手法の開発)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Objective)〕</p> <p>シングルセルRNAシークエンシング (scRNA-seq) の技術は、細胞ごとの遺伝子発現情報を網羅的に観測できる技術であり、組織や器官を構成する様々な細胞の種類や数、細胞群ごとの遺伝子発現パターンといった、生体組織の特徴を詳細に解析することを可能とした。それら解析手法の一つとして、細胞の状態遷移を疑似的な時間軸で表現することで、細胞分化を解析する擬似時間解析がある。この解析で得られた細胞分化の情報を複数の実験データ間で比較し、異なる実験条件によって生じる、遺伝子発現変動や細胞の運命決定の差異について解析することで、より詳細な生命現象や疾患病態の解明につながると期待される。しかし、既存の手法では、単純な線形の細胞分化経路で比較することしかできず、実際の実験で得られたデータの細胞分化経路の比較に応用することが困難であった。そこで本研究では、複雑な分岐を伴う細胞分化経路を効率的に比較するアルゴリズムの開発を目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>本研究では、複数のscRNA-seqデータセットより得られた細胞分化経路を比較する解析手法 CAPITAL (Comparative Analysis of Pseudotime trajectory Inference with Tree Alignment)を開発した。本手法では、各データセットに対してまずクラスタリングと擬似時間解析を用いて細胞分化経路を推定し、その後、木構造のアライメントというアルゴリズムを適用することで2つのデータセット間で分岐を含む細胞分化経路のアライメントを行う。このアラインメント結果を用いることで異なる条件下における細胞分化の過程や遺伝子発現の変動を詳細に解析が可能となる。</p> <p>本手法を人工的に作成したscRNA-seqデータで性能評価を行い、細胞分化経路の比較という観点において従来の手法と比べ高い精度とロバスト性を持つことを確認した。</p> <p>また本手法を用いて、ヒトおよびマウスの骨髄細胞の公開scRNA-seqデータセットを対象に異なる種間での細胞分化経路の比較解析を行った。各データセットには、造血幹細胞や前駆細胞をはじめ、リンパ系および骨髄系の各種細胞集団が含まれており、複数の分岐を伴う細胞分化経路を形成している。本手法を用いることで、この分岐を含む細胞分化経路を正確にアラインメントし、細胞分化の過程で遺伝子発現変動が類似する遺伝子群や異なる遺伝子群を検出することに成功した。検出された遺伝子群より、骨髄細胞の分化に関与する多くの転写因子やシグナル伝達経路がヒトとマウスで保存されている一方で、好中球や単球の細胞分化の過程でELANEやIRF7といった遺伝子マーカーが種間で異なる遺伝子発現ダイナミクスを持つことを明らかとした。</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>本研究では、複雑な分岐を含む細胞分化経路を効率的にアラインメントし、scRNA-seqデータ間の細胞分化を比較する新規手法CAPITALの開発を行なった。本手法を用いることで、既存手法では困難であった複雑な分岐をもつ細胞分化経路を異なるデータセット間で比較し、細胞分化経路の詳細な解析や種間の遺伝子発現動態の違いの解析が可能となった。本手法はscRNA-seqデータを活用する幅広い研究領域における細胞分化経路の比較解析に貢献する手法として期待される。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 杉原 礼一				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	河原 行郎	署 名
	副 査	大阪大学教授	林 克彦	署 名
	副 査	大阪大学教授	谷内田 真一	署 名

論文審査の結果の要旨

シングルセルRNAシーケンシング (scRNA-seq) により1細胞レベルで網羅的な遺伝子発現情報を取得し、解析が可能となった。その1つである擬似時系列解析は、細胞分化に伴う遺伝子発現の変動や運命決定を可視化・比較する技術であり、異なる条件や疾患の有無による細胞の変動を詳細に解析することで、疾患メカニズムの解明や新たな治療法の発見が期待される。しかし、従来の研究では線形の細胞分化経路という限定的な条件でしか比較解析の対象とできず、scRNA-seqデータで一般的にみられる複雑な分岐を持つ細胞分化経路の比較解析は、情報解析分野の大きな課題であった。本研究では、木構造のアラインメントというアルゴリズムを適用することで、異なる実験で得られた分岐を含む細胞分化経路を高精度に比較することを初めて可能とした。また、本手法を用いて公共データベースのscRNA-seqデータを解析し、異なる実験条件や生物種間での遺伝子発現動態の差異を明らかにした。本研究はscRNA-seqデータの擬似時系列解析における今後の情報解析技術の発展に大きく寄与すると期待される。以上により本論文は学位に値するものと認める。