OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | シングルセルRNA-seq を用いた細胞系譜推定と細胞間情報伝達推定による免疫疾患関連遺伝子の探索手法に関する研究 |
| Author(s) | 野村, 明弘 |
| Citation | 大阪大学, 2023, 博士論文 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://doi.org/10.18910/91999 |
| rights | |
| Note | |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

様式3

# 論 文 内 容 の 要 旨

| 氏 名 （ 野 村 明 弘 ） | |
|---|---|
| 論文題名 | シングルセルRNA-seqを用いた細胞系譜推定と細胞間情報伝達推定による免疫疾患関連遺伝子の探索手法に関する研究 |

## 論文内容の要旨

数ある蛋白質の解析手法の内、発現の途中段階である転写産物の発現解析のためにはRNAシーケンス（RNA-seq）に基づくトランスクリプトーム解析が行われている。近年、1細胞レベルで遺伝子発現を計測するシングルセルRNA-seqを利用して、疾患と健常で発現量が異なるRNAを検出することができるようになっている。

本論文は以下の4章で構成されており、第1章では研究背景及び本研究の目的について述べた。

第2章では、疾患と健常など遺伝子発現の異なる複数の細胞集団での状態を比較して解析する手法について述べた。免疫疾患のような複雑な現象に関しては、細胞の分化を表現するような系譜の比較により遺伝子情報を検出するような手法が有効であると考えられる。本研究では、免疫疾患の一つであるサルコイドーシスのシングルセルRNA-seqデータを使用し、細胞系譜推定により疾患と健常において発現差のある遺伝子を検出する手法を提案した。各系譜での遺伝子発現の推定、系譜間において疾患と健常の状態での複数の細胞集団を比較することにより、先行研究では検出されなかった発現差遺伝子を検出することができた。免疫疾患に関わると報告のある遺伝子が検出されたことから、疾患と健常の比較による細胞系譜推定による遺伝子探索手法が有効であることが示唆された。

第3章では、複数の細胞種のリガンドとそのターゲットの受容体の発現を測定し、疾患と健常などの状態の異なる細胞集団における細胞間の情報伝達の解析手法について述べた。本研究では、サルコイドーシスのシングルセルRNA-seqのデータを対象に、細胞間情報伝達解析による発現差遺伝子を検出する手法を提案した。具体的には、T細胞とT細胞を含む免疫細胞との間において発現差のある遺伝子及びシグナルパスウェイを検出した。これら検出したシグナルパスウェイや発現差遺伝子について、さらにそれぞれの細胞種において健常と疾患とで発現差解析を行った。この手法により、新規に検出した遺伝子については、いずれも免疫疾患との関連が報告されている遺伝子が検出されたことから、疾患に関わる新規の遺伝子の検出にも有効であることが示唆された。

第4章では、健常と疾患でのT細胞分化の細胞系譜間における遺伝子の発現差を検出する手法を評価し、解析法による違いを考察した。また、T細胞とT細胞を含む免疫細胞の間における情報伝達を、従来の解析と比較して考察した。本研究で得られた成果を総括し、シングルセルRNA-seqデータを用いた免疫疾患でのT細胞の役割の解明に対する本研究の寄与と今後の展望について述べた。

様式 7

# 論文審査の結果の要旨及び担当者

| 氏　名　（野村　明弘） | | |
|---|---|---|
| | （職） | 氏　名 |
| 論文審査担当者 | 主査　教授 | 松田 秀雄 |
| | 副査　教授 | 清水　浩 |
| | 副査　准教授 | 岡橋 伸幸 |
| | 副査　准教授 | 瀬尾 茂人 |

## 論文審査の結果の要旨

遺伝子発現の途中段階である転写産物の発現解析のためにはRNAシーケンス（RNA-seq）に基づくトランスクリプトーム解析が行われている。近年、1細胞レベルで遺伝子発現を計測するシングルセルRNA-seqを利用して、疾患と健常で発現量が異なるRNAを検出することができるようになっている。

本論文は以下の4章で構成されており、第1章では研究背景及び本研究の目的について述べた。

第2章では、疾患と健常など遺伝子発現の異なる複数の細胞集団での状態を比較して解析する手法について述べた。免疫疾患のような複雑な現象に関しては、細胞の分化を表現するような系譜の比較により遺伝子情報を検出するような手法が有効であると考えられる。本研究では、免疫疾患の一つであるサルコイドーシスのシングルセルRNA-seqデータを使用し、細胞系譜推定により疾患と健常において発現差のある遺伝子を検出する手法を提案した。各系譜での遺伝子発現の推定、系譜間において疾患と健常の状態での複数の細胞集団を比較することにより、先行研究では検出されなかった発現差遺伝子を検出することができた。免疫疾患に関わると報告のある遺伝子が検出されたことから、疾患と健常の比較による細胞系譜推定による遺伝子探索手法が有効であることが示唆された。

第3章では、複数の細胞種のリガンドとそのターゲットの受容体の発現を測定し、疾患と健常などの状態の異なる細胞集団における細胞間の情報伝達の解析手法について述べた。本研究では、サルコイドーシスのシングルセルRNA-seqのデータを対象に、細胞間情報伝達解析による発現差遺伝子を検出する手法を提案した。具体的には、T細胞とT細胞を含む免疫細胞との間において発現差のある遺伝子及びシグナルパスウェイを検出した。これら検出したシグナルパスウェイや発現差遺伝子について、さらにそれぞれの細胞種において健常と疾患とで発現差解析を行った。この手法により、新規に検出した遺伝子については、いずれも免疫疾患との関連が報告されている遺伝子が検出されたことから、疾患に関わる新規の遺伝子の検出にも有効であることが示唆された。

第4章では、健常と疾患でのT細胞分化の細胞系譜間における遺伝子の発現差を検出する手法を評価し、解析法による違いを考察した。また、T細胞とT細胞を含む免疫細胞の間における情報伝達を、従来の解析と比較して考察した。本研究で得られた成果を総括し、シングルセルRNA-seqデータを用いた免疫疾患でのT細胞の役割の解明に対する本研究の寄与と今後の展望について述べた。

よって、博士（情報科学）の学位論文として価値のあるものと認める。