

B20240430_01_EPFL

[細胞の家系図](#)をたどるための新しいツール

EPFL の研究者は、先駆的なツール、GEMLI を開発した。これは、細胞が、胚の状態から体内での特殊な役割、および癌やその他の疾患における細胞の変化までの推移を研究する方法を一般化し、大幅に改善できる先駆的なツールである。



細胞が増殖し、多様化して生物のさまざまな部分を形成する複雑な生命のダンスでは、各細胞の起源を理解することが非常に重要である。これは生物学者が「細胞系譜」と呼ぶもので、家系図であるが、細胞のための家系図である。祖先を祖父母などまでさかのぼることができるのと同様に、科学者は、細胞がどのように分裂し、単一の「親」細胞から様々な「子孫」細胞に進化し、それぞれが体内で独自の役割を持つかをたどることができる。

細胞系統をたどることは、ヒトのような複雑な生物が、1 つの受精卵から何兆もの特殊な細胞を持つ存在にどのように発達するか、そしてこのプロセスの混乱がどのようにして癌などの病気につながるかを理解するのに役立つ。しかし、この分野はいくつかの大きなハードルに直面している。その主な理由は、系統追跡が複雑で労働集約的な技術を必要とすることである。

GEMLI のご紹介

今回、EPFL の Almut Eisel と David Suter をリーダーとする科学者たちは、細胞間の系統関係を解明できる計算ツールを開発し

た。これは、特殊な実験的系統追跡方法を必要としない。

Gene Expression Memory-based Lineage Inference(GEMLI)というツールは、シングルセル RNA シーケンシング(scRNA-seq)データのみを必要とする。これは、広く使用されている技術であり、個々の細胞で発現している遺伝子の「スナップショット」をいつでも取得する。

GEMLI は、遺伝子発現記憶という魅力的な現象を利用している。レシピを何度か作って思い出すのと同じように、遺伝子のなかには、数世代にわたって発現する強度を維持するものもある。したがって、これらの「記憶遺伝子」を scRNA-seq データセットで活用することで、GEMLI は異なる細胞間の系統関係をつなぎ合わせ、遺伝子発現パターンのみに基づいて家系図を効果的に再構築することができる。

研究チームは、胚性幹細胞、線維芽細胞、血液細胞、腸細胞、様々なガン細胞を含む、多様な細胞の種類と条件で、in vitro と in vivo の両方で GEMLI を厳密にテストした。すべてのテストで、GEMLI はロバストで汎用性が高いことが証明された。

GEMLI は、原発性ヒト腫瘍の細胞系譜を同定
研究チームはまた、他の系統同定法が使用できない原発性ヒト乳ガンサンプルにも GEMLI を適用した。「GEMLI は、中小規模の系統(約 30~50 個の細胞)の再構築に最も適しており、ガンの進行中に分岐点を拡大することができる。in situ から浸潤性表現型への移行点にある細胞を特定することで、ガンの進行を促進する可能性のある遺伝子を回復させることができる」と David Suter は説明している。

要約すると、GEMLI は、膨大な遺伝情報の中から記憶遺伝子を特定して活用し、それらをブレードグラムとして使用して細胞の系統を

追跡することで機能する。遺伝子発現の微妙なニュアンスを分析することで、GEMLI は細胞同士の関係を明らかにする。

GEMLI は、特殊な機器を必要とせず、標準的なラボ実行を変更する必要はない。<https://github.com/UPSUTER/GEMLI> で自由に入手でき、ほぼすべての標準的な scRNA-seq データセットから系統を同定することができる。「われわれは、公開されている多数のヒトガン scRNA-seq データセットを活用して、他の種類のガンがどのように浸潤性表現型に切り替わるかを解析する GEMLI の可能性を楽しみにしている」と Suter はコメントしている。