

1 細胞遺伝子発現解析をはじめとする 1 細胞オミックス技術の進歩と現状

東京理科大学研究推進機構生命医科学研究所炎症・免疫難病制御部門(松島研究室) 助教 七野 成之
同 炎症・免疫難病制御部門(松島研究室) 教授 松島 綱治

◎ はじめに

生体組織は多様な細胞で構成されており、個々の細胞の性質の変化を捉えることは、生命現象のより深い理解や、病態形成メカニズムの理解につながる。本稿では、最近広く用いられるようになってきた1細胞遺伝子発現解析(single-cell RNA-seq, scRNA-seq)をはじめとする1細胞オミックス解析につき、昨今の技術的な発展を中心として、われわれの肺線維症研究への活用事例も含めて概説したい。

▶▶ 従来の1細胞解析技術

1細胞レベルでの性質変化を明らかとする上で従来広く用いられてきた技術として、フローサイトメトリー法、免疫組織化学解析があげられる。前者は組織サンプルより調整された1細胞懸濁液を用い、流路系の中で各1細胞が流れる際にレーザーを照射することにより、細胞の大きさや細胞内部の複雑性の情報のほか、細胞の蛋白質やDNA, RNAなどをあらかじめ蛍光標識しておくことで、それらの分子の個々の細胞における発現量データを得ることができる技術である。解析に用いることができる蛍光色素の種類(励起波長および蛍光波長の種類)の増加に伴い、2021年現在、機種によっては十数個~数十個のパラメータを同時測定可能となっている。この技術

の延長として、蛍光の代わりに重金属でのラベルと質量分析系を組み合わせることにより、100以上のパラメータの同時測定を可能としたマスサイトメトリーという技術もある。後者はHE染色などの色素による染色法と組み合わせることにより、個々の細胞の形態や組織上での位置関係、多様な細胞同士の空間的な位置関係の情報を1細胞レベルで得ることができる。しかしながら、これらの技術は個々の細胞毎に得られるパラメータの数の限界のため、個々の細胞の多様性を明らかとする上ではスループットに乏しく、多くがsupervisedされた解析となるという弱点があった。

▶▶ 1細胞遺伝子発現解析の勃興

生体サンプルの遺伝子発現情報を網羅的に捉えるRNA-seq解析(トランスクリプトーム解析)は、次世代シーケンサーの登場および大幅なコストダウンに伴い、unsupervisedに組織や細胞の性質変化を捉える技術として広く用いられている。従来のRNA-seq解析は、組織サンプルより抽出したRNAや、フローサイトメーターにより分取した細胞集団より抽出したRNAを対象として解析が行われており、得られる情報はサンプル中の“平均”としての遺伝子発現情報であった。そのようななか、2006年にKurimotoら¹⁾、また2009年にTangらにより²⁾、1個の細胞より抽出したRNAよりトランスク