

船井情報科学振興財団 留学報告書

第 6 回: Michaelmas Term 2023

Funai Overseas Scholarship 2021 年度奨学生
磯部知弥

2023 年 11 月

1. はじめに

2021 年度奨学生として、2021 年 10 月からケンブリッジ大学博士課程に進学した磯部知弥と申します。前回 6 月の留学報告書以降の進捗について報告します。

2. 研究進捗

前回報告書の後、PhD のメインプロジェクトの 1 つが論文として出版されました。テーマと背景は前回の報告書でも少しご紹介しましたが、今回はその内容を紹介します。

急性骨髄性白血病 (AML) は、造血幹細胞・前駆細胞に遺伝子変異などのゲノム異常が蓄積することにより、無秩序な増殖能を獲得し、正常な造血が破綻することで発症します。AML と総称する疾患の中でも、白血化までに獲得するゲノム異常のパターンは患者さん毎に異なり、この遺伝学的多様性が、ひとりひとりで異なる治療反応性をもたらします。そのため、個々のゲノム異常およびその組み合わせと、治療反応性や予後との関連を解明し、さらに各遺伝学的サブタイプに特異的な治療法を開発することが重要な課題となっています。患者検体の解析は、白血病細胞の分子遺伝学的特徴と予後との関連を理解することに大きく貢献してきましたが、一方で、すでに多数の変異が組み合わさって白血化した結果を見ているため、ひとつひとつの変異がどのように正常な造血を歪め、白血化に寄与するのかというメカニズムは、十分に明らかになっていません。そこで本研究では、様々な白血病原性変異を導入したマウスモデルの骨髄細胞を、白血病発症前の時点 (前白血病状態) で採取し、シングルセル解析 (single-cell RNA sequencing (scRNA-seq)) を行うことで、個々の変異の造血への影響を検討しました。

まず本研究では、機械学習の手法を用いることにより、scRNA-seq データから遺伝子発現以上の生物学的情報を、最大限に引き出すためのデータ解析パイプラインを構築することを試みました。具体的には、変異型マウスと野生型マウスの間でどの細胞種がどの程度増減するか (differential abundance analysis)、多能性を持つ造血幹細胞がどの種類の血液細胞に分化しやすく・しにくくなるか (fate probability analysis)、そして 1 細胞ごとの細胞内代謝がどのように異なるか (metabolic flux analysis) を定量的に評価する手法を確立しました。これによって、表面マーカーなどを用いた細胞分画ごとの実験では明らかにされてこなかった、遺伝子変異による特定の分化段階での分化停止や、代謝変化に基づく遺伝子変異の分類などを見出しました。さらに、複数の変異マウスデータから、赤血球系、巨核芽球系、骨髄・単球系への分化バイアスと関連する遺伝子群を抽出したところ、それらの発現は AML 患者の予後と非常に強く関連す

ることが分かり、Stem11 と命名した 11 種類の遺伝子群の発現の強弱によって、AML 患者の予後を予測できることを示しました。

「前がん状態」を理解することは、腫瘍の多様性の理解や治療最適化にも繋がるほか、将来的には早期発見や予防への応用も期待される研究領域です。本研究を通して、汎用性の高いパイプラインの構築という技術的側面、各遺伝子変異の造血分化や細胞代謝への影響という生物学的側面に加え、前白血病状態における分子プロファイルに治療予後を予測しうる臨床的意義があることを示せたのは、この分野に貢献できる発見になったと感じています。詳細にご興味があれば、是非ご一読ください。

[https://www.cell.com/cell-genomics/fulltext/S2666-979X\(23\)00252-5](https://www.cell.com/cell-genomics/fulltext/S2666-979X(23)00252-5)

こうして PhD のメインプロジェクトが 1 つの形になりましたが、他にも複数のプロジェクトが進行中であるほか、上記の Stem11 の予後予測ツールとしての臨床応用を目指したプロジェクトも始動しており、今後の報告書で適宜進捗を説明していければと思います。

3. おわりに

2 年目の終わりというタイミングで現所属での論文をまず 1 本出せたこと、また何より日々やりたい研究をできていることで、充実感を持って過ごせています。これまでの 2 年間の船井財団のご支援、さらに、英国留学ということで 3 年目もご支援いただけること、改めて深く感謝申し上げます。引き続き楽しみながらも、より多くの成果で応えていければと思います。