

設計図なしでバラバラな細胞たちをパズルのように組み立てる ～教師データなしに変異体の遺伝子発現マップを予測する機械学習法～

【本研究のポイント】

- ・ 変異体の 1 細胞計測データから、空間トランスクリプトームを教師データなしで予測する機械学習技術(ZENomix)を開発
- ・ ZENomix は、変異体の空間トランスクリプトームを高精度で予測する
- ・ ZENomix を活用した空間変動遺伝子スクリーニング法で新規 Nodal 制御遺伝子を同定した
- ・ 変異体・疾患の 1 細胞計測データに適用することで、生物学/疾患研究に幅広い応用が期待される

【研究概要】

遺伝子が体の中のどこで、どのように働いているかを知ることは、疾患や生命のメカニズムを解き明かすために重要です。近年、「空間トランスクリプトミクス」と呼ばれる計測技術を使えば、組織の中で遺伝子がどの場所で活性化しているかを空間マップとして網羅的に可視化できるようになりました。これを「空間トランスクリプトーム」と呼び、近年生物/疾患研究で盛んに利用されています。しかし、この技術はコストが高く操作も複雑なため、限られた環境でしか使えないのが現状です。

今回、名古屋大学大学院医学系研究科の大河内康之助教、本田直樹教授(兼任:広島大学大学院統合生命科学研究科特任教授)、奈良先端科学技術大学院大学生命科学研究基盤センターの松井貴輝准教授、理化学研究所生命機能科学研究センターの近藤武史チームディレクターらの研究グループは、1細胞 RNA シーケンシング(RNA-seq)法で計測された遺伝子発現データから、空間トランスクリプトームを教師データなしに予測する新規機械学習法 ZENomix を開発しました。

ZENomix は、Maternal-zygotic oep (*MZoep*) 変異体のゼブラフィッシュ初期発生胚の空間トランスクリプトームを正確に予測することが示されました。また ZENomix の予測を利用して、中内胚葉(*1)への分化を促すシグナル因子 Nodal によって発現が抑制される新規遺伝子を 8 遺伝子発見することに成功しました。発見された遺伝子の予測空間発現パターンは、*in situ* ハイブリダイゼーション法による実験的な計測と一致しました。

ZENomix の最大の特徴は、健常な(野生型)組織の空間データさえあれば、疾患や変異を持つ組織の空間的な遺伝子発現パターンを予測できる点です。疾患専用の空間遺伝子発現データをあらためて取得する必要はありません。ZENomix を利用することで、世界中で蓄積されている膨大な 1 細胞 RNA-seq データに空間的な視点を加えることが可能になります。ZENomix は疾患の病態解明や発生生物学の研究を大きく加速させる技術として、今後の活用が期待されます。

本研究成果は、2026 年 6 月 12 日付国際学術雑誌『Patterns』に掲載されました。

1. 背景

遺伝子が体の中のどこで、どのように働いているかを知ることは、疾患や生命のメカニズムを解き明かすために重要です。遺伝子の働きを知るために遺伝子発現データ(*2)が取得されます。近年、「空間トランスクリプトミクス」と呼ばれる計測技術を使えば、組織の中で遺伝子がどの場所で発現しているかを空間マップとして網羅的に可視化できるようになりました。これを「空間トランスクリプトーム(*3)」と呼び、近年生物/疾患研究で盛んに利用されています。しかし、この技術はコストが高く操作も複雑なため、限られた環境でしか使えないのが現状です。

一方で、1細胞RNAシーケンシング(RNA-seq)法(*4)を利用すれば、1細胞ごとに網羅的な遺伝子発現データを取得することが可能です。1細胞RNA-seq法は多くの研究室で利用されていますが、計測過程で組織を1細胞レベルまでバラバラにする必要があります。計測した細胞がもともと組織のどこに存在していたのかわかりません。これまで、1細胞RNA-seqデータをパズルのように組み立て、空間トランスクリプトームを再構成する手法が提案されてきましたが、疾患や変異体の空間トランスクリプトームに適用するには、パズルの絵となる疾患/変異体の空間遺伝子発現データが必要となるのが問題でした。

2. 研究成果

本研究では、健常な(野生型)空間発現データを補助データ(野生型空間リファレンス)とすることで、変異体1細胞RNA-seqデータをパズルの絵なしに再構成し、変異型空間トランスクリプトームを予測する手法、ZENomixを開発しました(図1)。

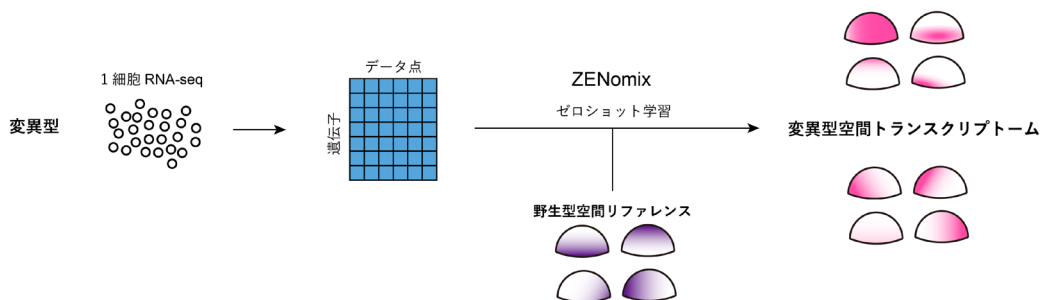


図1:ZENomixの概要図

ZENomixは、野生型と変異体の遺伝子発現データのどちらにも共通な空間的な情報が存在するに違いない、というシンプルなアイデアに基づいています。このアイデアに基づき、野生型と変異体の遺伝子発現データの違いを機械学習によって校正することで、野生型データに含まれる空間情報を変異体データに移し、変異型空間トランスクリプトームの再構成をおこないます。研究グループはこの一連の計算プロセスをZENomixと名付けました(図2)。

まず、研究グループはアルツハイマー病モデルマウス嗅球データを利用して、シミュレーションデータを作成し、ZENomixが正確に変異型空間トランスクリプトームを予測できるか検証しました。ヒト大脳皮質データにも適用して、さまざまな空間データに対しても

適用可能であることも検証しました。

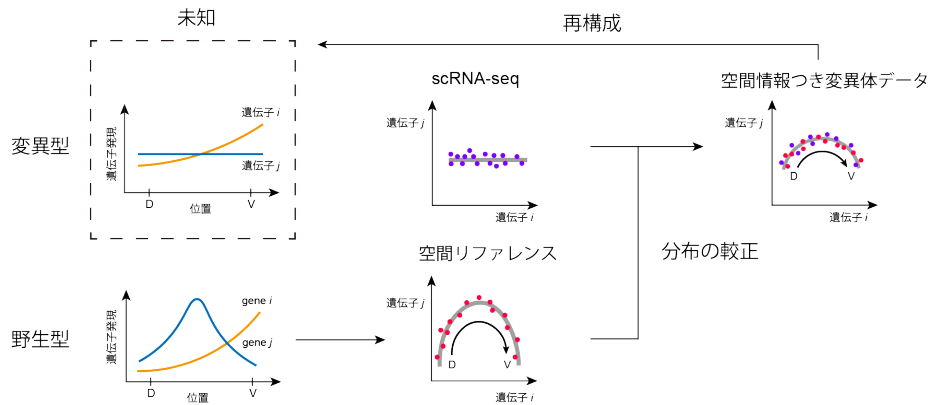


図 2: 変異型空間トランスクリプトーム予測メカニズム

続いて、Maternal-zygotic oep (MZoep) 変異型(*5)のゼブラフィッシュ初期発生胚を対象に ZENomix が実際の 1 細胞 RNA-seq データを利用して変異型空間トランスクリプトームを予測することが可能か調べました(図3A)。ZENomix による予測は、これまでの研究で実験的にわかっていた遺伝子発現変化を正確に再現しました。

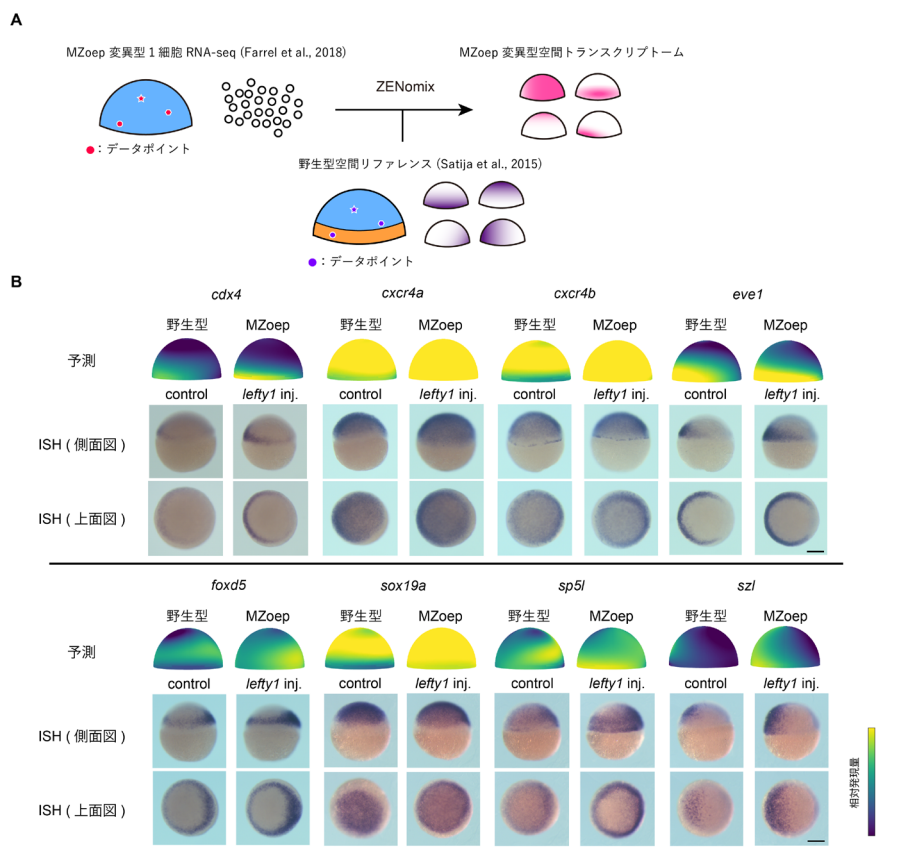


図 3: ZENomix の MZoep 変異型ゼブラフィッシュ初期胚データへの適用

- A. 実験の模式図。MZoep 変異型 1 細胞 RNA-seq データと野生型空間データを使用して変異型空間トランスクリプトームを予測した。
- B. ZENomix の予測から発見された 8 つの Nodal シグナリングによって発現が抑制される新規遺伝子。in situ ハイブリダイゼーション (ISH)法による検証結果を予測の下に示している。

MZoep 変異体は Nodal シグナリングが欠失することが知られています。そこで、ZENomix の予測結果を利用して、Nodal シグナリングによって発現が抑制される遺伝子がないか、スクリーニングを行いました。すると、これまで知られていなかった 11 遺伝子が新たに Nodal によって発現が抑制される遺伝子の候補として浮かび上がってきました。*in situ*ハイブリダイゼーション法を利用してこれらの遺伝子の空間発現パターンを実験的に検証したところ、11 遺伝子中 8 遺伝子の発現が予測と正確に一致していました(図3B)。このことは、ZENomix が疾患や変異体に重要な新規の遺伝子を発見できることを示しています。

3. 今後の展開

本研究で開発した解析手法 ZENomix は、健常な(野生型)組織の空間データさえあれば、疾患や変異を持つ組織の空間的な遺伝子発現パターンを予測することができます。疾患専用の空間遺伝子発現データをあらためて取得する必要はありません。ZENomix を利用することで、世界中で蓄積されている膨大な 1 細胞 RNA-seq データに空間的な視点を加えることが可能になります。ZENomix は疾患の病態解明や発生生物学の研究を大きく加速させる技術として、今後の活用が期待されます。

4. 支援・謝辞

本研究は、以下の研究プロジェクトの支援のもとで行われたものです。

- ・JST ムーンショット型研究開発事業目標 2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現 JPMJMS2024-9
- ・JST CREST JPMJCR25Q2
- ・AMED 脳神経科学統合プログラム(個別重点研究課題)JP25wm0625322, JP25wm0625210
- ・JSPS 科研費 21H03541, 25K24423, 22H02821, 21K19265

【用語説明】

- *1)中内胚葉:将来骨格筋や消化管を生み出す細胞集団のこと。
- *2)遺伝子発現データ:ある遺伝子の mRNA がどれくらい細胞内に存在しているか、定量的に測定したデータのこと。遺伝子の発現量を調べることで、細胞内でその遺伝子がどれくらい働いているか調べることができる。
- *3)空間トランスクリプトーム:遺伝子発現データを、空間情報と紐づけながら計測したデータのこと。組織の中での位置は細胞の機能にとって重要であり、遺伝子が細胞を通して組織にたいしてどのような働きをしているか、調べることができる。
- *4)1 細胞 RNA シーケンシング(RNA-seq)法:遺伝子発現データを、1 細胞ごとにすべての遺伝子に対して網羅的に取得する実験技術のこと。これまでにない解像度で遺伝子発現を調べることが可能であり、近年利用が急速に拡大している。
- *5)Maternal-zygotic oep (MZoep) 変異型:oep 遺伝子がノックアウトされた

ゼブラフィッシュの変異体のこと。*oep* 遺伝子は Nodal シグナリング経路が伝わるのに必要な遺伝子であり、MZoep 変異体では Nodal シグナリングが欠失することが知られている。

【論文情報】

雑誌名:Patterns

論文タイトル:Zero-shot reconstruction of mutant spatial transcriptomes

著者:大河内康之(名古屋大学大学院 医学系研究科)、松井貴輝(奈良先端科学技術大学院大学 生命科学研究基盤センター)、坂口峻太(名古屋大学大学院 医学系研究科)、近藤武史(理化学研究所 生命機能科学研究センター)、本田直樹(名古屋大学大学院 医学系研究科、広島大学大学院 統合生命科学研究科、名古屋大学 One Medicine 生命-創薬共創プラットフォーム)

DOI: [10.1016/j.patter.2026.101521](https://doi.org/10.1016/j.patter.2026.101521)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Pat_260612en.pdf