

● 塩見 晃史 特定准教授

Akifumi SHIOMI (Program-Specific Associate Professor)

研究課題：セルメカニクスとシングルセルゲノミクスの統合～細胞老化を中心に～
(The integration of cell mechanics and single-cell genomics)

専門分野：生物物理学・細胞生物学・遺伝学 (Biophysics, Cell biology, Genome biology)

受入先部局：医生物学研究所 (Institute for Life and Medical Sciences)

前職の機関名：理化学研究所 (RIKEN)



私の専門は生物物理で、特に細胞膜の力学特性の研究をしています。生物を構成する様々な細胞はそれぞれの機能に合った力学特性を有しており、細胞分化や老化、がん化といった生命現象や病理と密接に関わっていることが近年明らかになってきました。しかし、その制御機構や因果関係については未だにブラックボックスが多いのが現状です。そこで私は、1細胞レベルで細胞の力学特性と遺伝子発現を同時かつ網羅的に測定可能な新手法である ELASTomics を開発しました。

私の白眉プロジェクトの研究では、ELASTomics を基軸として、加齢における細胞の力学特性変化と遺伝子発現変化を1細胞レベルで統合的に解析し、その因果関係と分子機構を探索します。これにより、さまざまな加齢疾患を引き起こす要因とされる加齢に伴う細胞力学秩序の調節不全の分子メカニズムを解明することで、加齢疾患の病理検査や創薬、アンチエイジングなど医療分野への応用や、ガン化・幹細胞性など様々な生命現象へと展開していこうと考えています。

My specialty is biophysics, especially mechanical properties of cell membrane. Recent studies have revealed that various cells in living organisms possess mechanical properties suited to their specific functions, closely linked to fundamental biological processes such as cell differentiation, aging, and cancer progression. However, the regulatory mechanisms and causal relationships underlying these phenomena remain largely unknown. Thus, I have developed a novel technique called ELASTomics, which enables comprehensive and simultaneous measurement of cellular mechanical properties and gene expression at the single-cell level.

In my Hakubi project, I perform ELASTomics to integratively analyse age-related changes in cellular mechanics and gene expression at the single-cell level, with the aim of uncovering their causal relationships and molecular mechanisms. By elucidating the molecular basis of age-related perturbations in cellular mechanical homeostasis, which may be a key factor in various age-related diseases, I aim to contribute to medical applications such as pathological diagnosis, drug discovery and anti-aging strategies. In addition, my research aims to extend to broader biological phenomena, including cancer progression and stem cell regulation.

細胞の力学特性

細胞の力学特性は、細胞内のさまざまな要素が統合された表現型の一つであり、細胞の状態や機能、特に細胞周期、細胞分化、老化、がん化を含む多くの生命現象に関与しています。この力学的挙動や特性を研究する分野であるセルメカニクスは、2000年前後から飛躍的に発展しており、原子間力顕微鏡 (AFM)、光ピンセット、マイクロ吸引法をはじめとする多様な測定手法が開発されてきました。また、力学特性を制御する要素についても、細胞骨格を中心とした経路や、形質膜のリン脂質輸送タンパク質やリン脂質組成・分布の関与 (図1) が明らかになりつつあります [1]。しかし、その複雑性や測定手法の難度ゆえに、詳細な分子機構や疾患との因果

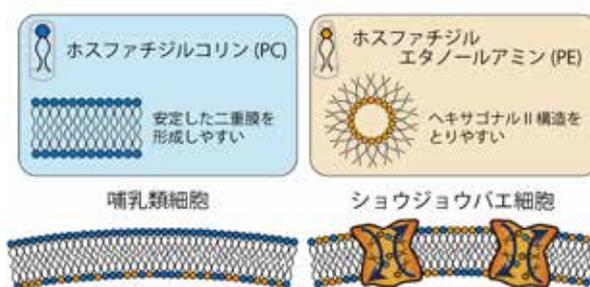


図1 ショウジョウバエ細胞はリン脂質輸送タンパク質 XKR を介した特異なリン脂質組成・分布により高い変形能を獲得している [1]

関係については、依然として未解明な点が多く残されています。

シングルセルゲノミクス

一方、生命科学の分野で近年大きなブレイクスルーをもたらした研究領域として、1細胞の mRNA を網羅的に解析するシングルセルゲノミクスがあります。2009年に初めて1細胞 mRNA の解析 (scRNA-seq) が報告されて以降、現在では数千~数万の細胞の scRNA-seq が可能となっています。これにより、個体の全身を構成する細胞を網羅的かつ1細胞レベルで解析する Cell Atlas プロジェクトが世界的に進められており、遺伝子レベルでの解析が飛躍的に進歩しました。しかし、現在でも測定手法の制約により、セルメカニクスとシングルセルオミクス解析を組み合わせることは非常に困難です。

セルメカニクスとシングルセルゲノミクスの統合法 (ELASTomics)

そこで私はこの問題を解決するため、力学特性と遺伝子発現を1細胞レベルで統合的に解析する新規手法である ELASTomics 法 (Electroporation-based Lipid-bilayer Assay for cell Surface Tension and transcriptomics) を開発しました [2] (図2)。この方法では、100nm の間隙を持つ非導電性の膜に細胞を貼り付け、短時間の電気パルスを与えます。この際、膜の孔近傍に位置する形質膜にナノサイズのポア (ナノポア) が一過的に形成されます。このナノポアの大きさは力学特性を表す物理量の一つである細胞表面張力に依存しており、細胞表面張力が高いほど直径が大きくなり、結果としてより大きな分子、あるいはより多くの分子が細胞内へと輸送されます。この特性を利用し、DNA タグを付与したデキストラン分子 (DTD) をナノポアを介して細胞内に輸送し、その後 scRNA-seq を

行うことで、各細胞の遺伝子発現を測定すると同時に、細胞内で検出された DNA タグの種類と量から細胞表面張力を評価します。これにより、各細胞の遺伝子発現と細胞表面張力を同時に解析し、細胞の力学特性変化に関与する遺伝子を網羅的に探索することが可能になります。

細胞の力学特性と老化

加齢に伴う血管、肺、皮膚などの組織の力学特性変化は、世界的に重要な社会問題となっている慢性呼吸器疾患や脳卒中、がんの進行を含む加齢疾患の発症要因として注目されています [3]。そこで白眉プロジェクトでは、ELASTomics 法を用いることでこれまで独立していたセルメカニクスとシングルセルゲノミクスの研究領域を統合し、加齢に伴う細胞の力学秩序の調節不全を引き起こす原因やその分子機構の解明を目指します。この研究により、心不全や心筋梗塞など、細胞の力学特性変化が大きく関わる加齢関連疾患の病理検査や創薬、さらにはアンチエイジングの発展が期待されます。加えて、がんの浸潤や胚発生、組織形成といった老化以外の生命現象における力学特性の制御機構の解明にも貢献できると考えています。

参考文献

- [1] Shiomi, A., et al., Extreme deformability of insect cell membranes is governed by phospholipid scrambling, *Cell Rep.*, 35, 109219 (2021).
- [2] Shiomi, A., et al., High-throughput mechanical phenotyping and transcriptomics of single cells, *Nat. Commun.*, 15, 3812 (2024).
- [3] Phillip J. M., The mechanobiology of aging, *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 17, 113-141 (2015).

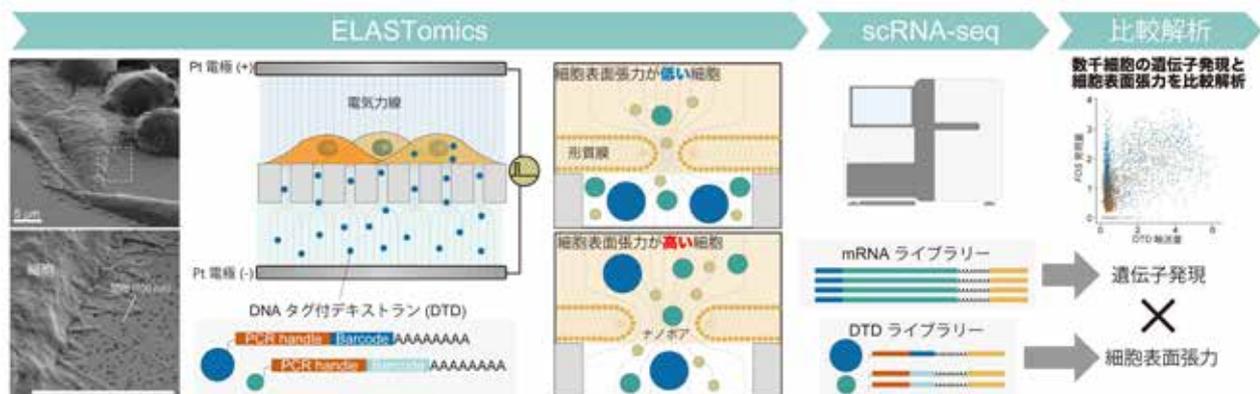


図2 ELASTomics 法の概略図 [2]