

## 単一細胞における遺伝子・蛋白質発現同時解析による造血器腫瘍の病態解明

慶應義塾大学医学部 内科学（血液） 助教

村上 紘一

### **背景**

近年のシングルセル解析技術の進歩により、腫瘍組織における腫瘍細胞の不均一性や微小環境を構成する免疫細胞の多様性が明らかになってきた。遺伝子発現量だけでなく、細胞表面蛋白質の定量（CITE-seq）なども単一細胞レベルで解析する手法が開発された。申請者のグループでは成人 T 細胞白血病リンパ腫の患者検体について単一細胞マルチオミクス解析を行ってきた。その中で、多くの表面マーカー蛋白質とその分子の遺伝子発現量の間乖離が見られた。各分子の機能を決定するのは蛋白質であり、細胞の状態をより正確に評価するためには蛋白質を定量する必要がある。

### **目的**

本研究では、細胞内フローサイトメトリーの手法を応用し、単一細胞において遺伝子発現と蛋白質発現を同時に評価する新規シングルセル解析手法を開発する。特に蛋白質の活性制御に重要な翻訳後修飾であるリン酸化に注目する。この技術により、これまでに行ってきた単一細胞マルチオミクス解析にリン酸化蛋白質発現量という新規のモダリティを加えることで、腫瘍組織内の腫瘍細胞や微小環境を構成する免疫細胞における細胞間のリン酸化蛋白質量の不均一性および単一細胞レベルでの蛋白質発現量と遺伝子発現量の関係性を明らかにする。

### **助成期間の成果**

遺伝子発現と細胞内リン酸化蛋白質をヒト検体において単一細胞レベルで同時に検出する技術を確立した。本手法では、ヒト末梢血単核球を用いた解析において、正確に細胞種ごとの特徴を区別することが可能な精度で遺伝子発現を検出可能である。また、遺伝子発現が十分に検出できない細胞表面蛋白質について、細胞表面マーカーの蛋白質発現を高精度に評価することが出来る。さらに、それぞれの細胞種において、活性化刺激を加えた際の細胞内リン酸化蛋白質の増加を検出することに成功した。

### **今後の見通し**

今後は、本研究で確立した新規シングルセル解析手法を造血器腫瘍患者検体に適用し、腫瘍細胞や微小環境を構成する細胞集団におけるシグナル伝達経路活性化状態の不均一性の評価を進めていく。