

## 第二世代空間解析技術が明らかにするがん組織内遺伝子発現の多様性

東京大学新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻 鈴木 穰

今回の口演では、演者が行った最近の空間トランスクリプトーム解析を紹介したい。肺腺がん解析の応用を例に紹介する。がん細胞とその周囲の免疫細胞を含む間質細胞が存在する空間情報を取得することで、微小環境に応じたがん細胞の多様な挙動が明らかになっている。従来の VISIUM 等に代表されるいわゆるシーケンシングを基盤とした第一世代空間解析プラットフォームでは解析可能な空間解像度はシングルセルの域に達していなかった。そこで同一標本の連続切片から得られた別種の解析手法を援用し、その解像度を補完すべく CODEX システムに代表されるような多重免疫組織化学的手法を使用して、少なくとも鍵となる遺伝子 50-100 種類程度については、その単一細胞解像度を実現してきた。これが第二世代型の空間解析手法の導入で一変しつつある。演者のグループでも導入を開始した Xenium、また CosMx では、同様の解析がシングルセル以下の解像度で実現可能であった。検出対象となる遺伝子数は 400 あるいは 1000 遺伝子に限られるが、微小な局所環境で起こるがん細胞の遺伝子発現変化あるいは間質との相互作用が明らかになりつつある。特に浸潤突端におけるがん細胞とがん関連線維芽細胞の相互作用、あるいはがん浸潤初期における免疫細胞との相互作用の詳細な記述は、新たな学術知の創出あるいは新規のコンセプトでの診断・創薬の契機となることが期待されている。本口演では、さらにこれらの複数のプラットフォームの使い分けについても演者らの経験を紹介したい。またデータ共有の枠組みについても議論する。第二世代解析空間においては塩基配列の決定自体を前提とせず、取得されるデータの形式はむしろイメージングのそれに近い。その後のデータの解釈もむしろ病理学的な知識を前提とする。個人的には、この変化はここ 10 年にわたって広く医学・生物学分野を席卷した次世代シーケンス時代のひとつの転機となるかもしれないように思う。

In this presentation, I would like to introduce the recent spatial transcriptome analysis on lung adenocarcinoma specimen, as an example. Spatial information on the presence of cancer cells and their surrounding stromal cells, including immune cells, has revealed various behaviors of cancer cells according to the microenvironment. The spatial resolution that can be analyzed with the so-called ST seq analysis platform represented by the conventional VISIUM has not reached the level of a single cell. Therefore, we used a different analysis method obtained from serial sections of the same specimen, and used multiplex immunohistochemical methods such as the CODEX system to complement the resolution of at least fifty key genes. Improved resolution elucidate the complicated interaction between cancer cells and immune cells, as well as depicting the heterogeneous micro-environments within the cancer. Even in the era

of the second generation spatial transcriptome analysis, such as Xenium, the CODEX analysis was also useful to improve cell segmentation. I would also like to focus on the rapid changes in bioinformatics analysis. As for all of the above-mentioned analyses, they do not presuppose base sequence determination itself, and the format of the acquired data is rather close to that of imaging. This fact may open the possibility that the data sharing can be done in a more relaxed manner in the future, as no personal information of the patients is represented there. Personally, I feel that this change may be a turning point in the era of next-generation sequencing that has swept the medical and biological fields for the past decade.