

共 同 研 究 部 門
J o i n t R e s e a r c h D e p a r t m e n t

高深度オミクス解析部門

High-Depth Omics Initiatives for Innovation

助 教：伊藤 由馬

Assistant Professor : Yuma Ito, Ph.D.

本研究部門では、九州大学と株式会社ニコンソリューションズとの産学連携により、高精度かつ高分解能な空間オミクス技術（高深度空間オミクス技術）の確立に向けた研究に取り組んでいる。近年におけるオミクス技術の急速な進展は、遺伝子発現の包括的な解析を実現し、細胞機能の理解や疾患発症メカニズムの解明に大きく貢献してきた。一方で、従来の手法においては組織を単一細胞へと解離させることが前提となるため、組織内における細胞間の位置関係や空間的文脈を保ったままの解析には限界があった。そこで本研究部門では、組織切片を対象として多数の遺伝子発現産物を網羅的かつ定量的に計測する空間オミクス技術のさらなる発展に注力し、空間座標と紐づいた単一細胞レベルの豊富な発現情報解析を実現することで、病理組織の高精度な解析基盤の構築を目指している。加えて、現行の市販空間オミクス技術が抱える課題として、装置・試薬コストの高さや、解析対象の組織・遺伝子種の制限がある。本研究部門では、こうした制約を克服するため、汎用性が高くコスト面でも優れた空間オミクス技術の開発を推進し、多様な医学研究や臨床診断へ応用できる技術基盤の整備を進めている。本技術の応用展開として、病理検査における原因細胞の同定や遺伝子発現異常の解析が見込まれ、がんをはじめとする疾患において、異常細胞の空間的な分布パターンと遺伝子発現プロファイルを統合的に解析することで、より信頼性の高い診断技術の創出に貢献できると考えられる。本研究を通じて蓄積される知見は、医学研究全般の深化に資するのみならず、次世代の精密病理診断の実用化に向けた基盤形成にもつながるものと期待される。今後は、実験生物学者や臨床研究者との協力体制をさらに強化し、技術開発と応用研究の両面で研究を加速させていく方針である。

2025年度（令和7年度）は、伊藤由馬（助教）が中心となり、株式会社ニコンソリューションズ、九州大学生体防御医学研究所のトランスクリプトミクス分野、遺伝子発現動態分野、バイオメディカル情報解析分野と緊密に連携しながら研究を遂行した。

A. 蛍光顕微鏡技術を活用した多重化 seqFISH の開発

イメージングベースの空間オミクス技術である Sequential Fluorescence In Situ Hybridization (seqFISH) や Sequential Immunostaining (SeqIS) では、蛍光顕微鏡を用いて mRNA やタンパク質を連続的に染色し、画像データから細胞ごとの mRNA 分子数やタンパク質の発現強度を取得する。数百～数千種類の遺伝子を網羅的に解析するためには、蛍光標識プローブの最適化や複数回の染色・洗浄プロセス、大規模画像デー

タの解析が必要となり、実験・計算コストが膨大になる。これを解決する手段として、1 つの遺伝子を複数回染色しその組み合わせで検出遺伝子を多重化する手法が提案されているが、プローブ設計の複雑さや画像解析の難しさが障壁となっている。本研究では蛍光色素の特性を活かした多重化技術の開発と、それに対応した顕微鏡撮影システムの構築に継続的に取り組んでいる。前年度は蛍光ビーズを用いた色素特性の検証と最適色素セットの選定を実施したが、本年度はより実用に即した系への移行と細胞レベルでの実証、および安定的な長時間撮影を可能にする顕微鏡システムの確立に取り組んだ。

まず、前年度に実施した蛍光ビーズを用いた特性測定を発展させ、実際の実験系で使用するオリゴ配列を利用した DNA ビーズへと系を刷新し、実用条件と同一の環境下において蛍光特性の取得と検出方法の厳密な設定を行った。この結果をもとに色素候補の選定を更新し、蛍光色素の組み合わせによって異なる DNA 配列を識別できることを確認した。さらに、選定した色素を用いて、ヒト骨肉腫由来の培養細胞株において、一般的な seqFISH では使用されない色素を用いた単一 mRNA 分子の検出を、短い数十塩基を認識するプローブを用いて成功し、多重化 seqFISH の細胞適用に向けた実証を達成した。また、実証実験に使用する色素を候補の中から検証に必要な組み合わせに絞り込み、細胞内で同時検出するための複数の標的遺伝子の選定を行った。

次に、多重化 seqFISH では染色・撮影サイクル数を削減できる分のリソースを視野の拡大に振り向けられるという利点を活かすべく、それに対応した顕微鏡撮影システムの構築を進めた。具体的には、フォーカス面検出機構の高度化・安定化に取り組み、長時間にわたる連続撮影においても安定したフォーカス維持が可能なオートフォーカスシステムを整備した。また、サンプル面のガラス表面コーティングについて、組織の安定的な接着性、フォーカスシステムおよび対物レンズ用イメージジョンオイルとの相性を総合的に評価し、最適なコーティング方法を開発した。さらに、長時間撮影に伴うオイルの蒸発・劣化が画質に与える影響を検証し、安定した撮影を継続するための適切な条件の選定を行った。これらにより、30×15 mm におよぶ高解像度・広視野・長時間撮影を安定的に両立する顕微鏡撮影システムを確立した。以上の成果は、株式会社ニコンソリューションズの技術者との 15 回にわたる打ち合わせおよび 10 回の実地顕微鏡調整を通じたシステムの最適化という、緊密な共同作業によって実現したものである。

B. 大規模空間オミクス解析基盤の構築と高度自動化

イメージングベースの空間オミクス技術を用いた組織切片の大規模解析を実現するためには、実験プロセス全体にわたる自動化と安定的なデータ管理基盤の整備が不可欠である。そこで本研究では、プローブ分注から撮影、データ転送、解析に至る一連のワークフローの高度な自動化に取り組んだ。

まず、数百種類に及ぶオリゴプローブの分注工程の自動化と、連続染色装置の動作最適化を実施した。その結果、手動による試薬交換をわずか3回に抑えながら360サイクル以上の染色・撮影を実施できる体制を確立し、1回の実験で720遺伝子分以上のデータ取得が可能となった。次に、複数の空間オミクス顕微鏡から生成される大容量画像データを撮影と同期してリアルタイムに自動転送し、バックアップおよび解析システムへシームレスに送信する安定的なデータ管理基盤を構築した。これにより、1日あたり2TB以上の画像データを自動処理する機構を確立するとともに、撮影状況の全体をいつでもどこからでもリアルタイムで監視・確認できる環境を実現した。また、撮影装置および昨年開発した空間オミクス解析ソフトウェアMEGA-FISHの機能強化を行い、長時間連続撮影への対応と、以前より大規模な画像データも処理可能なようにメモリ効率を向上させた。改良後のシステムでは、1回の撮影セッションで16検体を同時処理できるとともに、1検体あたり4×4 mm四方の組織領域を複数撮影することが可能となり、各装置の処理能力を従来比2倍に拡大した。

これらの自動化システムを基盤として、実験生物学者および臨床研究者との共同研究を通じて、187検体・92万細胞以上に及ぶ大規模空間オミクスデータの取得を達成した。さらに、8TBを超える空間オミクスデータを環境構築不要で即座に閲覧・解析できるポータブル型解析環境を構築し、共同研究者とのデータ共有におけるアクセシビリティを大幅に向上させた。加えて、動物種混合検体への応用、染色体全体の検出、およびタンパク質凝集体の検出が可能な空間マルチオミクス技術の開発にも着手している。これらはいずれも、既製品の空間オミクスシステムでは計測できない解析対象であり、本技術の開発によって空間オミクスで取り扱える解析の幅を大きく広げることが期待される。ゲノム・トランスクリプトーム・プロテオームといった従来のオミクス層の枠組みを超えた、より包括的な空間マルチオミクスの実現により、これまで適用が難しかった研究領域への展開が可能となり、疾患病態の多面的な解明や新たな医学研究への応用が期待される。

業績目録

学会発表

1. 伊藤 由馬, 富松 航佑, 長崎 正朗, 落合 博, 大川 恭行. (2025/7/22)
Versatile image-processing and visualization of huge spatial omics dataset using MEGA-FISH python framework (ポスター発表)
九州大学 生体防御医学研究所 第27回リトリート, 福岡.
2. 伊藤 由馬. (2026/3/17)
分子動態解析や空間トランスクリプトミクスの基盤となる1分子イメージング. (口頭発表)
筑波大学 CREST 1細胞数理 第3回会合, 茨城.

ネットワーク AI 統計解析共同研究部門

Division of Network AI Statistics

教 授：藤田 アンドレ

Professor : André Fujita, Ph.D.

ネットワークサイエンスの萌芽は、1736 年にレオンハルト・オイラー (Leonhard Euler) が「ケーニヒスベルクの橋の問題」を解決し、グラフ理論の基礎を確立したことに遡る。その後、20 世紀前半から中葉にかけてネットワークの数学的定式化が進展し、1990 年代から 2000 年代前半にかけては、現実世界のネットワークが単純なランダムグラフでは十分に記述できないことが示され、スモールワールド性やスケールフリー性等を踏まえた新たなモデルが提案された。これにより複雑ネットワーク研究は現代的枠組みへと発展し、現在では機械学習および大規模データ解析との統合が加速するなか、物理学、社会学、生物学、情報科学、経済学など多様な分野において基盤的手法として活用され、その重要性は一層高まりつつある。

当部門は、現実世界に遍在する複雑ネットワークの理解と解析を目的とし、グラフ理論・統計学・人工知能を統合した学際的アプローチを採用するとともに、大規模計算資源を活用して研究を遂行する。以下の 4 領域を研究の柱として位置づけ、体系的に推進する。

A. 生成メカニズムからの推論

本研究の目的は、高次元かつ大規模なネットワークに対する推論手法を新たに開発し、その理論的基盤を確立することである。具体的には、ネットワーク間の回帰分析を概念的・方法論的に定式化し、複数の予測ネットワークの集合が結果ネットワークをどの程度説明・予測し得るかを明らかにする。さらに、結果ネットワークの主要な予測因子として寄与するネットワークの同定、係数推定が予測精度および解釈可能性に与える影響の評価を行う。加えて、複数の候補モデルの中から実証データに最も適合するモデルを選択するための基準および手法の整備についても検討する。

B. 時間変動する生成メカニズムに関連する研究

本研究は、複雑な現象をネットワークとして抽象化・可視化し、現象の背後にある生成原理の解明を通じて、予測および制御の可能性を拓くことを目的とする。ノンパラメトリック手法を用いて生成メカニズムを解析し、特定の現象を惹起する要因、ならびに現象の推移を変化させ得る介入変数（時系列への介入）の探索を行う。さらに、得られた知見に基づき、予測・制御の実現可能性を理論および実証の両面から検証する。

C. 大規模複雑ネットワーク解析のための効率的アルゴリズムの設計と HPC を用いたソフトウェア実装に関連する研究

多くの生物学的複雑系は極めて大規模であり，例えば脳は約 860 億個のニューロンおよび 100 兆個規模のシナプス結合から構成される．本研究では，このような超大規模システムに対する推論を可能とするため，計算効率に優れたアルゴリズムの設計と，高性能計算（HPC）環境を前提としたソフトウェア実装の開発を推進する．

D. システム生物学に関連する研究

長期的には，A～C で得られる方法論的成果を基盤として，細胞レベルから社会的相互作用に至る多階層の現象を対象に，ネットワーク統計に基づく統合的アプローチを適用し，人間の行動および表現型を規定するメカニズムの解明を目指す．

業績目録

原著論文

1. Medeiros E., Tótoló P., Zuccolo P., Fujita A., Sugaya L., Borja T., Brentani H., Polanczyk G.V., Fatori D. (Mar 2026)
Different patterns of association between maternal mental health and infant negative affect subdomains: findings from the Germina cohort.
Infant Behavior and Development. 82: 102174.
2. Guzman G.E.C., da Costa D.R., Lira E.S., Santos S.S., Ramos T.C., Takahashi D.Y., Fujita A. (Feb 2026)
statGraph: an R package for complex networks statistical analyses based on spectrum.
SoftwareX. 33: 102459.
3. Guzman G.E.C., Stadler P.F., Fujita A. (Jan 2026)
Spectral densities approximations of incidence-based locally tree-like hypergraph matrices via the cavity method.
Physical Review E. 113: 014309.
4. Faria C.M.P.B., Fujita A., Souza-Pinto N. (Dec 2025)
Combination of differential expression and network connectivity identifies a common set of RNA splicing and processing genes altered with age across human tissues.
Aging. 17: 2916 - 2949.
5. Falconi-Souto A., Cabral-Carvalho R.M., Fujita A., Sato J.R. (Nov 2025)
Inferences on the Watts-Strogatz model: a study on brain functional connectivity.

- Neuroinformatics. 23: 57.
6. Leal A.G., Aoyagi T.Y., Costa-Martins A.G., de Souza D.T., da Silva C.M.F., Ueda E.T., Parada M.G.O., Feitosa A.E., Fujita A. (Sep 2025)
 Pantheon-DNA: versatile encoding-decoding system with integrated adaptive NGS preprocessing algorithms for DNA data storage.
 Computational and Structural Biotechnology Journal. 27: 3941 – 3951.
 7. Guzman G.E.C. and Fujita A. (Aug 2025)
 Statistical methods for hypergraphs: a parameter estimator, a model selection, and a comparative test.
 Journal of Complex Networks. 13: cnaf019.
 8. Guzman G.E.C., Takahashi D.Y., Fujita A. (Jul 2025)
 Vertex-wise graph's spectral density decomposition and its applications.
 Journal of Complex Networks. 13: cnaf013.
 9. Napolini N.F., Schüroff P.A., Vanzele P.A.R., Pereira-Santos D., Valim T.A., Bonham K.S., Fujita A., Passos-Bueno M.R., Braga P.B.B., Carvalho A.C.P.L.F., Klepac-Ceraj V., Polanczyk G.C., Campos A.C., Taddei C.R. (Apr 2025)
 Exclusive breastfeeding regulates the gut microbiome maturation in infants according to delivery mode by modulating carbohydrate metabolism, microbial cells structure and vitamin production.
 Gut Microbes. 17: 2493900.