

高次元データから細胞運命の“かたち”を取り出す

～生命システムの成り立ちと破綻の予測や制御の道を拓く数理解析手法を開発～

ポイント

- ① 単一細胞（シングルセル）解析は時系列（動き）の情報が欠落しているため、分化や発生の過程で細胞の状態が“どのように推移するか”という動的な情報は得られなかった。
- ② 単一細胞データに含まれる微分情報をもとに、今回開発した数理解析技術 ddHodge^{ディーディーホッジ}を用いることで、細胞運命を支配する“場と法則”（地形と力学）を復元することに成功した。
- ③ 未知の複雑システムを大規模データから読み解く“データ駆動的理論解析”的新しい道を開拓した。生命科学に限らず、高次元ビッグデータを扱う多分野への応用基盤として期待される。

概要

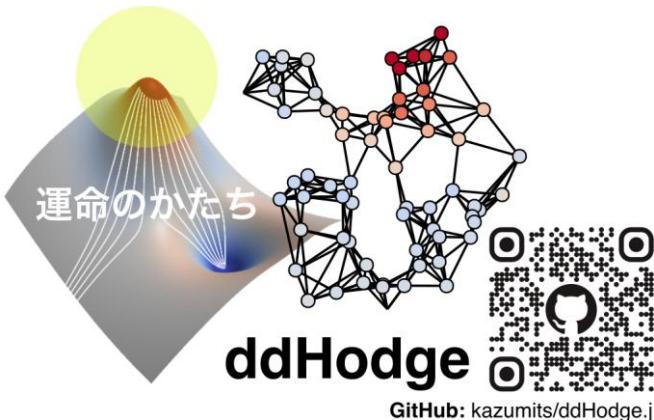
生命科学研究では、単一細胞（シングルセル）解析と呼ばれる、多数の細胞を網羅的に測定する技術が急速に普及しています。一方で、シングルセル解析は侵襲的であり、一度限りの“静止画”的な寄せ集めであるため、これから分化・老化・がん化する細胞がどのような運命をたどるかという、細胞状態のダイナミクス（細胞運命）を直接捉えることは困難でした。とくに、各データは異なる細胞由来の計測値であること、そして細胞状態を指定するパラメータの数が数万～数十万と非常に多く、高次元データ特有の複雑さを持つことが動的解析を阻む大きな障壁となっていました。

今回、九州大学大学院医学研究院の前原一満准教授と生体防御医学研究所の大川恭行教授は、静止画的なデータから細胞の動的情報を従来法の 100 倍以上の精度かつ高速に復元できる数理解析技術 ddHodge を開発しました。

ddHodge は、データから細胞状態変化の道のりを見いだすと同時に、それぞれの道のりの安定性や不安定性を決定づけるダイナミクスの構造（ポテンシャル地形＝細胞運命の“かたち”）まで定量化できる技術です。約 4.5 万細胞からなるマウス胚のシングルセル遺伝子発現データに ddHodge を適用したところ、発生過程の大部分が特定のポテンシャル地形の傾斜に沿って進む勾配系のダイナミクスとして説明できることを世界で初めてデータで実証しました。また ddHodge は、高次元で複雑な細胞運命の「時」と「場所」を決定づける仕組みを解析するためのソフトウェアとして実装し、公開しました。
(<https://github.com/kazumits/ddHodge.jl>)

本解析技術はシングルセルデータへの応用にとどまらず、生命科学・材料科学・気象データなど、より広い領域に存在する高次元ビッグデータに共通する「高次元データの形態と動態を同時に捉える」という根本課題に対し、幾何学的データ解析に基づく新たな数学的基盤を提供します。

本研究成果は、英国科学誌「Nature Communications」に 2025 年 12 月 29 日（月）午後 7 時（日本時間）に掲載されました。



研究者からひとこと：

ddHodge はあまり他にないユニークな名称なので、エゴサーチしやすいことが特徴です。ホッジ分解のアノロジーをシングルセル解析に持ち込む萌芽的アイデアを記した我々の プレプリント 論文（2019 年）は、すでに現在様々な研究者の手により再解釈が進んでいるようです。実用化まで時間がかかりましたが、世界中の研究者たちのアイデアが混ざり合い進化していく様が観測しやすい名前を採用できた点は幸いでした。（前原一満）

データから運命の“かたち”を導く本技術のコンセプト

“いま”をたくさんつなぐことで、過去や未来も見通せる。

【研究の背景と経緯】

生命科学では、細胞がどのように運命を変えていくのかを理解することが、発生、再生医療、がん研究などの多くの分野で重要な課題となっています。現在、細胞内の遺伝子の働きを1つ1つの細胞で個別に測定できるシングルセル解析が普及し、細胞集団の“状態”を網羅的に観察することが可能となっています。しかし、網羅的な測定は、細胞を破壊して内容物（遺伝子情報）を抽出する侵襲的な測定法であるために、同一細胞の状態について経時的な観察ができません。つまり、細胞の“動き”や“運命の流れ”を直接測る方法はありませんでした。シングルセル解析が抱えるこの課題は、天体観測の例で言い換えることができます。現在という時間軸に生きる我々は、いま観測できる星たちの情報を並列にたくさん集めることで、人類全体より長い星の生涯に思いを巡らせることしかできません。

細胞運命のダイナミクスを解明するため、並列に計測した個々の細胞のデータから、“時間的な傾向”を復元・推定する「細胞軌跡推定（※1）」の研究開発が2010年頃より精力的に進められてきました。とくに2018年に提案されたRNA velocityと呼ばれる手法は、遺伝子の作られ方に着目して状態変化の向き（微分情報）を推定する方法として広く利用されています。しかし、実際の細胞状態は数万もの遺伝子によって決まるきわめて高次元な空間に存在し、その空間は曲がったりねじれたりした複雑な形をしています。従来の手法では、このような高次元空間の“形”を正しく扱うことができず、細胞のダイナミクスを正確に復元することには大きな限界がありました。

さらに、細胞集団の状態は必ずしも決まった一本道をたどるわけではなく、安定な状態に向かって沈み込んだり、逆に不安定な状態に向かって広がったり、周期的に旋回したりすることもあります。こうした細胞状態の軌跡を定める「ポテンシャル地形（※2）」を理解するためには、その背景にある“力学”やその舞台となる“空間の形”を読み解く必要があります。しかし、高次元データからこれらを直接推定する情報解析手法は存在していませんでした。

今回の研究は、この問題の解決に取り組んだものです。本研究グループは、細胞ごとの状態の近さや変化方向といった“微小な情報”を丁寧に拾い上げ、それを数学的に組み立てることで、細胞状態全体の変化を支配する高次元空間の力学を復元する新しい手法ddHodgeを開発しました。これは、高次元で複雑な形をしたデータの上で、細胞の動きを正確に再構成するという、これまで困難とされてきた課題に対する抜本的な解決のアプローチです。

【研究の内容と成果】

私たちが開発した数理解析技術ddHodgeは、細胞ごとのわずかな“変化の兆し”を手がかりにして、細胞集団全体の状態変化を支配する力学（ベクトル場（※3））を復元する手法です。各細胞の状態は数万次元にもおよぶ高次元な空間の点の集まりとして表されますが、ddHodgeはそれらの点が集まって構成されるデータの形（長さや体積）を極力崩さずに再構成するため、従来の方法では失われていた動態の特徴を精密に推定できる点に大きな特色があります。

ddHodgeはまず、各データ点周囲の局所的な低次元空間（接空間）を推定し、これらを適切につなぎ合わせることで、直接見ることのできない高次元空間内のデータ多様体（※4）の形をとらえます。その上で、細胞の変化方向を示す微分情報を解析し、細胞状態の流れ（経路）について、安定・不安定を決めるポテンシャルや、細胞周期などの周期的流れ成分の基本構成要素ごとに復元します。これにより、細胞集団の振る舞いを「どちらに進みやすいか」「どこが安定か」「どこが揺らぎやすいか」といった直感的な地形のアナロジーから理解することが可能になります（図1）。

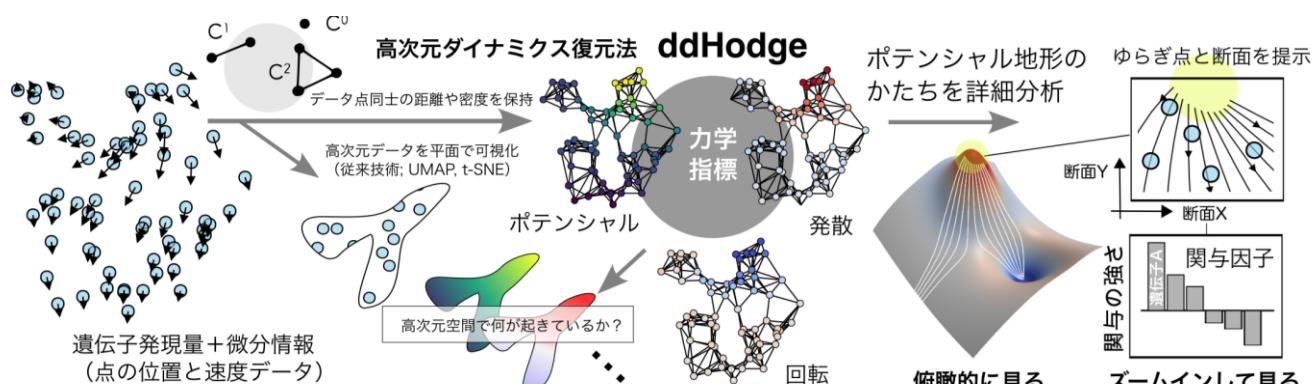


図1: ddHodgeによる解析の流れ | ホッジ分解（※5）により高次元データの動的指標が抽出できる

この技術を約4.5万細胞からなるマウス胚発生データに適用したところ、発生過程の大部分が特定のポテンシャル地形の傾斜に沿って進む“勾配系の流れ”として説明できることを世界で初めてシングルセル遺伝子発現データで検証しました。これは、古くから発生生物学で概念的に語られてきた「細胞が安定な状態へ向かって分化する」という考え方を、実データに基づき定量的に裏付けたものです（図2）。また、細胞運命が決まる分岐点付近では地形が不安定化することも明確に示され、細胞集団の変化の本質が“力学”的な組み合わせとして理解できることが明らかになりました。

さらに、ddHodgeは筋再生過程のシングルセルデータ解析にも適用され、従来法では見落としてしまう細胞集団の内部で起こる微妙な運命分岐点——たとえば、幹細胞が自己複製に向かうのか、分化へ向かうのかが決まる瞬間——の明瞭な検出に成功しました。シミュレーションによる検証では、従来法の100倍以上の精度でダイナミクスの復元が可能であることを実証しており、ddHodgeの与える結果は非常に信頼性の高いものとなっています。このようにddHodgeは、細胞の変化が「どの方向へ、どの速さで、どれだけ安定に進むのか」を高次元空間の中で定量化できるため、発生・再生・がん進展など多様な生命現象の理解に貢献することが期待されます。

【今後の展開】

高深度で高解像度なオミクス技術の発展により、数十万～百万単位の細胞データが日常的に得られる時代が訪れつつあります。適切な次元縮約と高い計算効率によるddHodgeの高速性とスケーラビリティは、大規模生命科学データの要請に耐えうるものであり、将来的には、細胞運命制御の理解や臨床応用に向けた新しい知見の創出につながることが期待されます。

また、理論の侧面から言えば、ddHodgeは、微分幾何などの近現代的な数理科学や数値計算の科学で培われた技術やイマジネーションを現場の生命科学データ解析の要請に適合させたものといえます。ddHodgeが扱う「高次元データの形態と動態を同時に捉える」枠組みは、生物学の枠を超えた応用も視野に据えています。データ駆動でありながら理論分析とも親和性の高いddHodgeの方法論は、多種多様の分子が構成する材料の相転移や劣化の過程、気候や環境の変動、さらには社会経済システムなど、時間とともに変化する複雑事象の予測と制御を目指す広い領域で水平展開されていくことが期待されます。

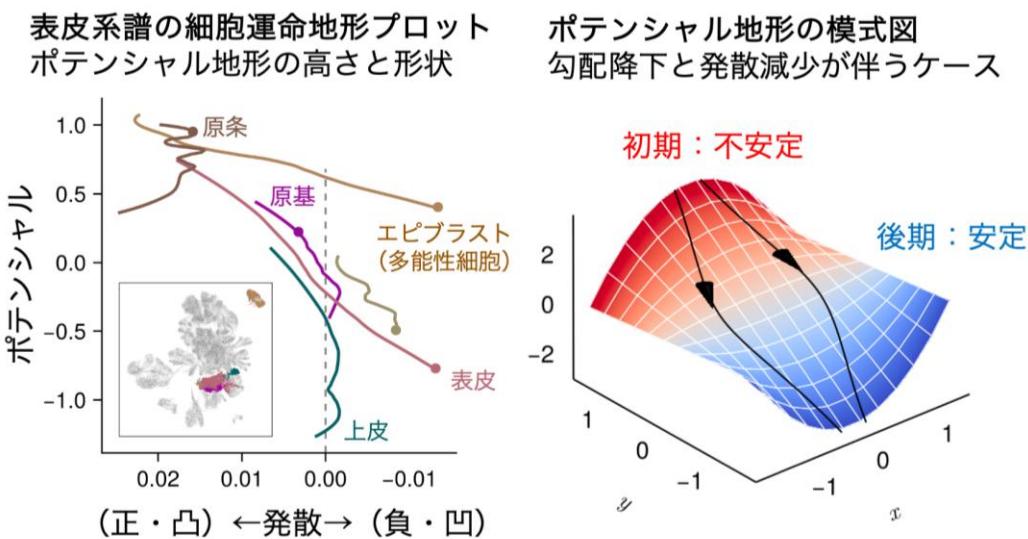


図2：細胞命运地形プロット

我々の体を構成する多くの細胞は、多能性細胞であるエピプラストから始まる。表皮や上皮のもととなる原基を中継し、山型から谷型に変化するポテンシャルの地形を辿る表皮系譜の発生過程がシングルセルデータから可視化された。従来の解析法（左図中の囲い）は、異なる細胞種のグループとして分類するのみで、細胞命运の地形情報は不明確だった。左図は、地形の高さ意味するポテンシャルの値を縦軸に、凹凸形状を意味する発散を横軸にとったグラフ。右図はこの地形の様子を3次元で模式的に示したものである。

【用語解説】

(※1) 細胞軌跡推定

当初のアイデアは、遺伝子発現のプロファイルが近い順に並べたものを細胞の成熟順序と考えるような方法論であった。写真に写ったたくさんの人物を身長順に並べて、子供から大人に成長する過程を推察する発想にほとんど近い。

(※2) ポテンシャル地形

細胞状態がどちらに進みやすいか、どこで安定しやすいかなど、ダイナミクスの構造を示す情報。谷型は安定性、山型は不安定性を意味する。細胞の運命がどのように決まるかを理解する手がかりになる。

(※3) ベクトル場

空間の各点で「どちらの方向へどれくらい変化しようとしているか」を表すための数学的概念。水や粒子などの流れる方向や強さが、空間の各点で指定されると考えれば想像しやすい。細胞データでは、細胞状態がどの方向へ推移しやすいかという“運命の流れ”を表現できる。

(※4) データ多様体

数学で扱われる抽象的な空間概念である多様体に着想を得た類似概念で、データサイエンス分野で頻繁に使われる。簡単に言えば、地球表面を経度と緯度の二次元の曲がった空間とみなすように、高次元なデータの集まりが作る未知の・低次元な・曲がった形を意味する場合が多い。ddHodge はこのデータ多様体の低次元の構造を保ちながら、細胞のダイナミクス復元を試みている。

(※5) ホッジ分解

ベクトル場が勾配+回転+調和の 3 成分へと分解できることを示した数学の定理。実問題への応用では、ランキング決定問題をポテンシャル推定問題に置き換えるグラフ上の組合せ論的ホッジ分解や、数値計算の文脈ではメッシュ要素上の離散的ホッジ分解などがある。ホッジ分解は、流れの構造をポテンシャルに依存して決まる勾配と、依存しない循環的成分に分離できる本手法の指導原理である。

【謝辞】

本研究は、科学技術振興機構（JST） 戰略的創造研究推進事業 CREST 「マルチモーダル時空間統合オミクス解析による哺乳類細胞運命制御基盤の理解」（JPMJCR23N3）、「1 細胞データ科学を介した融合数理の革新」（JPMJCR24Q1）、同 さきがけ「生命現象の定性的理解を支援するデータ解析技術の創出」（JPMJPR2026）、文部科学省・日本学術振興会（JSPS） 科研費 学術変革領域研究（A）「個体の細胞運命決定を担うクロマチンのエピコード解読」（JP24H02323）、ならびに JSPS 科研費（JP22H04696、JP23H04288、JP25H01484、JP23H00372、JP22H04676、JP22K19275）、AMED BINDS（JP22ama121017）、汎オミクス計測・計算科学センター、九州大学高深度オミクスサイエンスセンター、九州大学情報基盤研究開発センター、多階層生体防御システム研究拠点事業、学際領域展開ハブ形成プログラム、九州大学オートノマス医学研究センターの支援を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Nature Communications

タイトル：Geometry-preserving vector field reconstruction of high-dimensional cell-state dynamics using ddHodge

著者名：Kazumitsu Maehara, Yasuyuki Ohkawa

D O I : 10.1038/s41467-025-67782-6

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 生体防御医学研究所 教授 大川 恭行 (オオカワ ヤスユキ)

TEL : 092-642-4534 FAX : 092-642-6526

Mail : yohkawa@bioreg.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL : 03-5214-8404 FAX : 03-5214-8432

Mail : jstkoho@jst.go.jp

<JST 事業に関すること>

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ICT グループ 櫻間 宣行 (サクラマ ノリユキ)

TEL : 03-3512-3526 FAX : 03-3222-2066

Mail : crest@jst.go.jp