Pythonによる空間解析 + 解析事例（腫瘍微小環境/SKNY）

[1]国立がん研究センター　先端医療開発センター
トランスレーショナルインフォマティクス分野
[2]東京大学大学院 新領域創成科学研究科 先端生命科学専攻

酒井 俊輔

国立がん研究センター
先端医療開発センター
National Cancer Center
Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center

GRADUATE SCHOOL OF
FRONTIER SCIENCES
THE UNIVERSITY OF TOKYO

QINDAO
Quantitative INDex of Alpha diversity Overview
https://qindao.hgc.jp/cgi-bin/

SpatialKNife
https://github.com/shusakai/skny

https://aimmeditech.co.jp/internist/ncc/

後半の講義

講義の目的・ゴール

1. Scanpyを用いたシングルセル空間オミクス解析を理解する。

2. SpatialKNifeY (SKNY) を用いてできる解析と応用例を知る。

※今回はハンズオン形式ではありません。
(講義に用いたコードは公開します)

想定する受講者

① シングルセル空間オミクスの基礎的な解析方法を知りたい方
(基本的知識、ツール紹介、前処理、クラスタリング、細胞アノテーション)

② 空間オミクス解析によって何ができるかを知りたい方
(空間情報を活かすことで迫れる生物学的な知見は何か)

③ シングルセル空間オミクスの応用解析知りたい方
(SKNYを用いたニッチェ解析、Ligand-receptor解析、 trajectory解析)

後半の講義

講義の目的・ゴール

1. Scanpyを用いたシングルセル空間オミクス解析を理解する。

2. SpatialKNifeY (SKNY) を用いてできる解析と応用例を知る。

※今回はハンズオン形式ではありません。
(講義に用いたコードは公開します)

参考コード：https://skny.readthedocs.io/en/latest/tutorials.html

Zoomに貼り付け

空間オミクスによって何ができるのか、何が嬉しいのか

従来のシングルセル解析との比較して嬉しいところ (私見的まとめ)

chatgpt

観点	シングルセル解析	空間シングルセルオミクス
① 細胞同定 & 病理検証	細胞型は推定ベース。病理画像との直接対応は不可。	病理像と 1 細胞座標がリンクし、直接的に検証可能。
② がん細胞と周辺環境	がん細胞は識別できるが、周囲の構造は不明。	がん細胞の位置がわかり、周辺 CAF / 免疫 / 血管の局在を定量化可能。
③ 細胞間相互作用	L–R 解析は可能だが、空間距離がなく推定的。	距離・接触情報を用いた"実空間に基づく"相互作用推定が可能。
④ がん進行の遷移推定	発現ベースで推定するが、空間的裏付けが弱い。	組織構造（中心→境界→正常）と統合し、現実の進行軸を再構築可能。

細胞間相互作用やがん進行など、より機能・phenotypeに近い部分で議論することが可能

空間オミクスによって何ができるのか、何が嬉しいのか

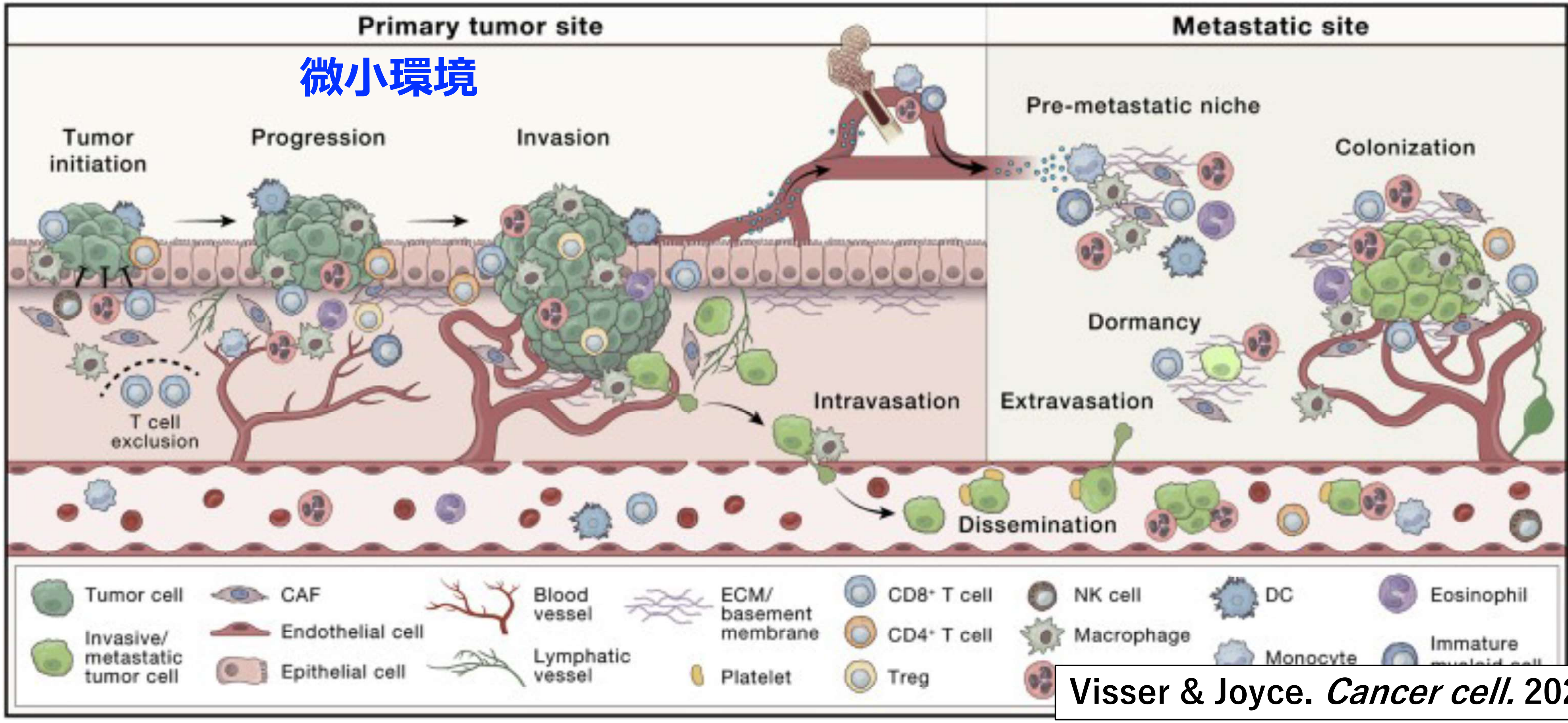
従来のシングルセル解析との比較して嬉しいところ (私見的まとめ)

chatgpt

観点	シングルセル解析	空間シングルセルオミクス
① 細胞同定 & 病理検証	細胞型は推定ベース。病理画像との直接対応は不可。	病理像と 1 細胞座標がリンクし、直接的に検証可能。
② がん細胞と周辺環境	がん細胞は識別できるが、周囲の構造は不明。	がん細胞の位置がわかり、周辺 CAF / 免疫 / 血管の局在を定量化可能。
③ 細胞間相互作用	L–R 解析は可能だが、空間距離がなく推定的。	距離・接触情報を用いた"実空間に基づく"相互作用推定が可能。
④ がん進行の遷移推定	発現ベースで推定するが、空間的裏付けが弱い。	組織構造（中心→境界→正常）と統合し、現実の進行軸を再構築可能。

がん細胞周辺の微小環境を評価するためのツール
SpatialKNifeY (SKNY) を紹介します。

腫瘍組織には多様な細胞種が含まれる

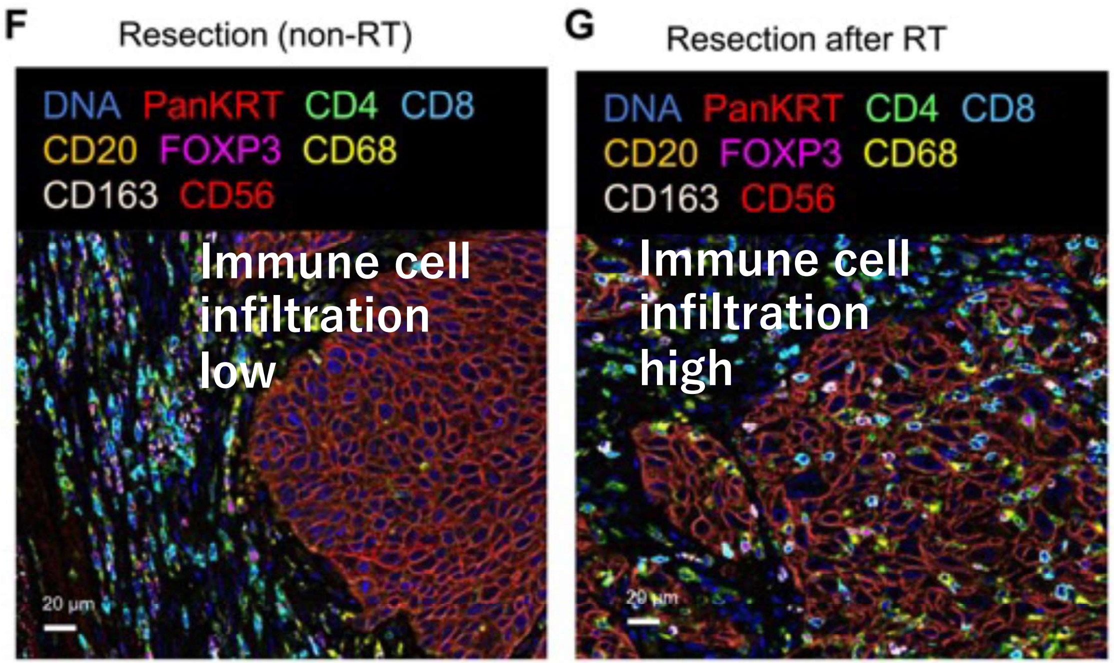


Visser & Joyce. *Cancer cell.* 2023

がん細胞とその周りの細胞を「統合」し、
微小環境を解析することが重要

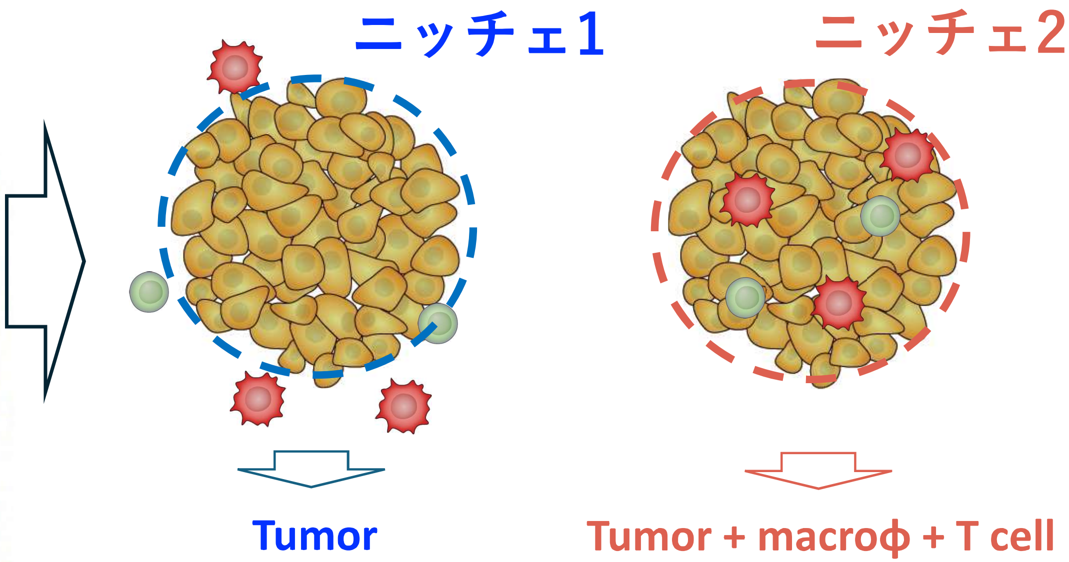
空間オミクス解析を用いた微小環境解析

未治療　放射線治療後



Oyoshi *et al. Sci. Adv.* 2023.

局所的な塊＝ニッチェと定義

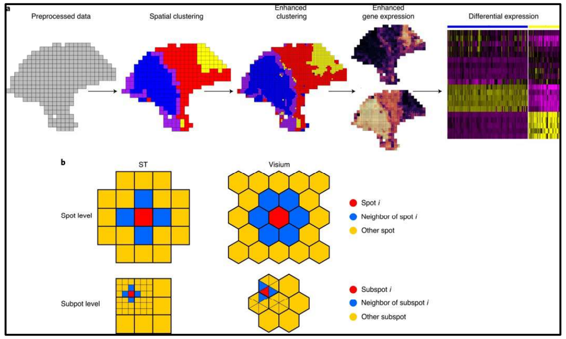


ニッチェにより細胞塊を形成し微小環境を補足

ニッチェ同定のための計算ツールの技術的成熟

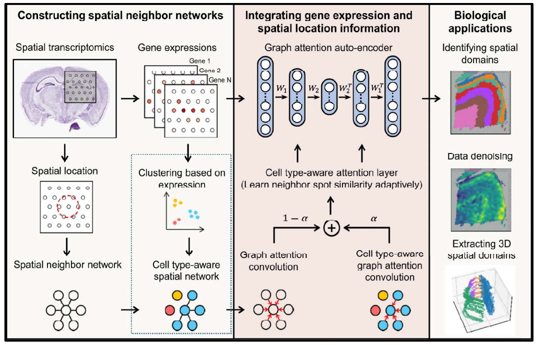
Method of the Year 2020で空間オミクス選出以降急速に発展

BayesSpace



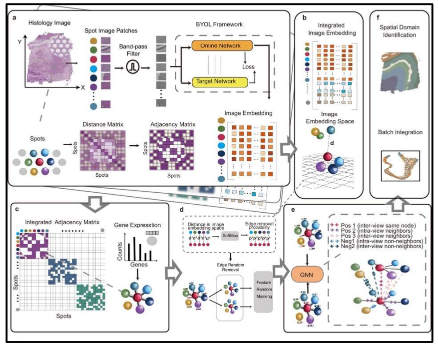
Zhao *et al. Nat Biotechnol.* 2021

STAGATE



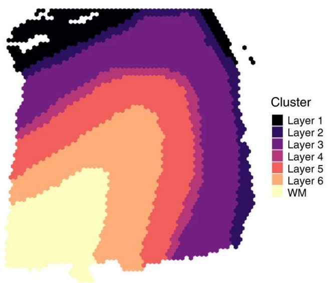
Dong and Zhang. *Nat Commun.* 2022

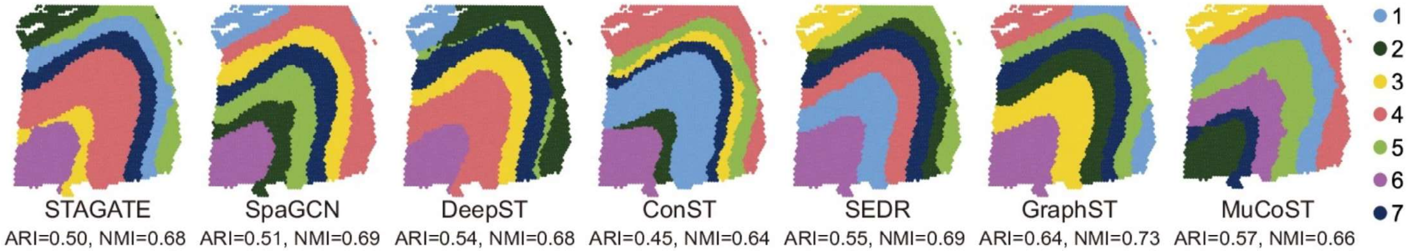
STAIG

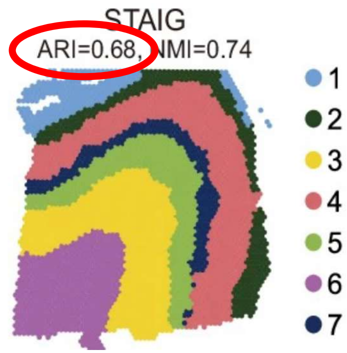


Yang *et al. Nat Commun.* 2025

Ground Truth　マウス大脳皮質



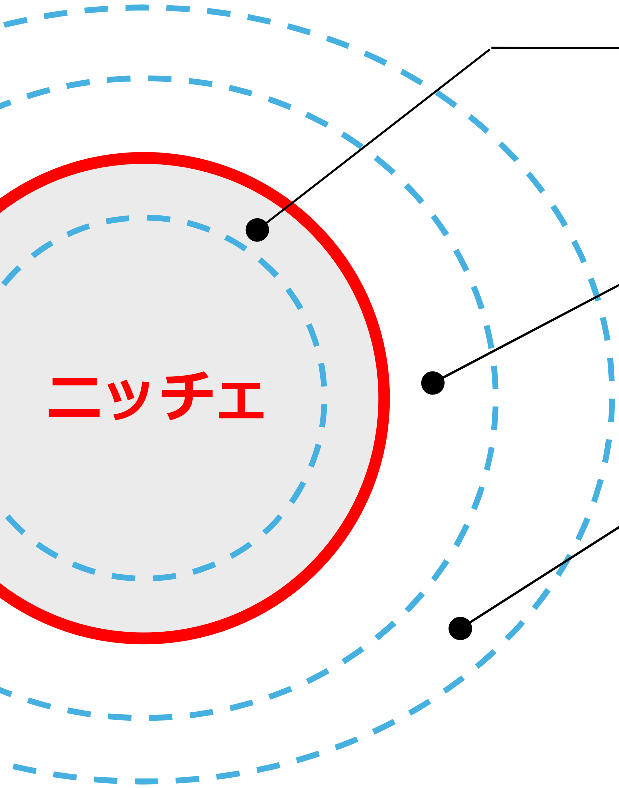




ニッチェ同定の精度はピークに達しつつある (と思う)

問題点！ニッチェではカバー不可能な領域

重要な生物学的現象は、しばしば「辺縁」「周辺」「遠隔」に現れる

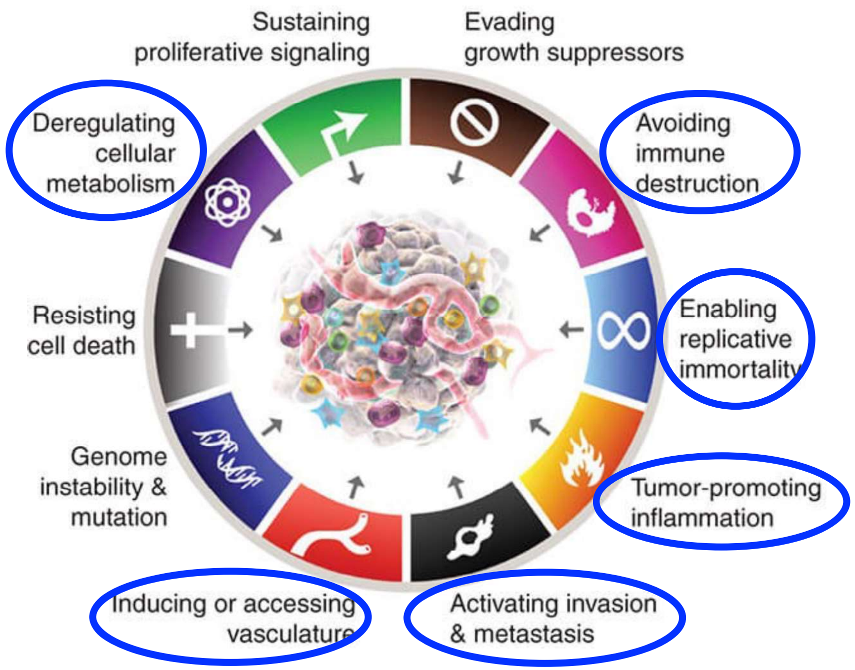


辺縁 (margin)
がんへの免疫細胞浸潤
上皮間葉転換 EMT

周辺 (periphery)
線維芽細胞による壁形成
血管新生

遠隔 (distant)
サイトカイン応答
低酸素応答

Hallmark of Cancer



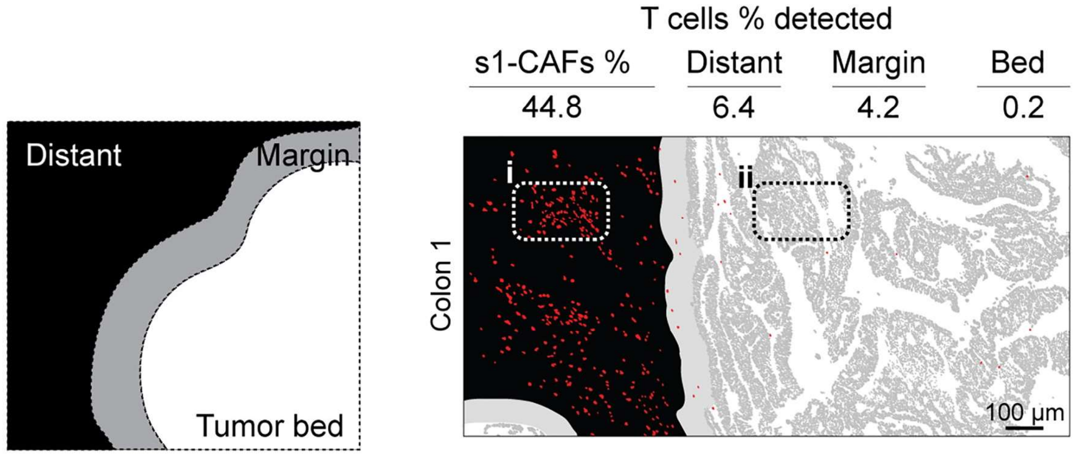
Hanahan and Weinberg, *Cell*, 2011

ニッチェを、その周辺・遠隔領域へ拡張する必要性

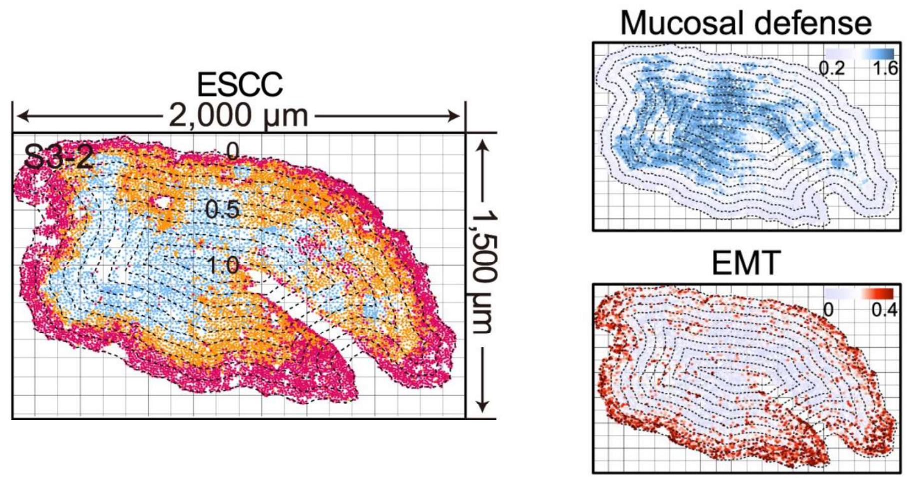
これまでのニッチェ「辺縁」「周辺」「遠隔」解析

直近の空間解析論文では、これを手動で捉えている

「辺縁」「遠隔」におけるT細胞密度



「辺縁」におけるEMTパスウェイ活性化



Method

cell state composition, and distribution, we categorized each tissue section into three regions based on their proximity to the tumor bed: 'tumor bed', 'tumor margin', and 'distant'. The 'tumor

Liu *et al. Cancer Cell*. 2025

Method

The convex polygon covering epithelium regions was generated by manually inputting the edge point coordinates using the α-shape function from the alphahull package (version 2.5.0). The

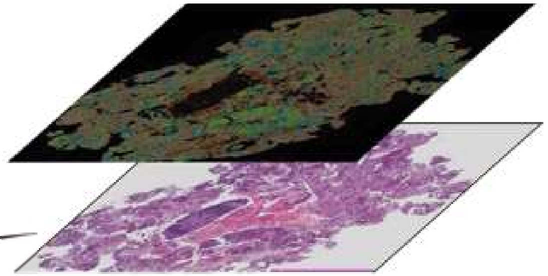
Chang *et al. Cancer Cell*. 2025

辺縁・周辺・遠隔部を自動的に定量するツールはない！

SpatialKNifeY (SKNY) ツールの構築

空間オミクスの発現量データ

Xenium
CosMx
PhenoCycler
GeoMx, etc...



ニッチェのマーカー遺伝子

SpatialKNife Sakai *et al. PLOS CB*. 2025

\+

ST LEARN scanpy **Python library SKNY**

AnnData object programing

他のライブラリと互換
シームレスな運用可！

10μm単位のピクセル化　メディアンフィルタ　ニッチェのコンツール　コンツールからの距離

SKNYは (1) ニッチェを同定し (2) ニッチェからの距離を求めることで、
その辺縁、周辺、遠隔領域を層化することができる！

SKNYのインストール・インポート

Installation

Stable release

To install skny, run this command in your terminal:

```
$ # pip install skny
$ pip install --extra-index-url https://test.pypi.org/simple/ skny
```

Tumor contour with Xenium data

1. Loading library

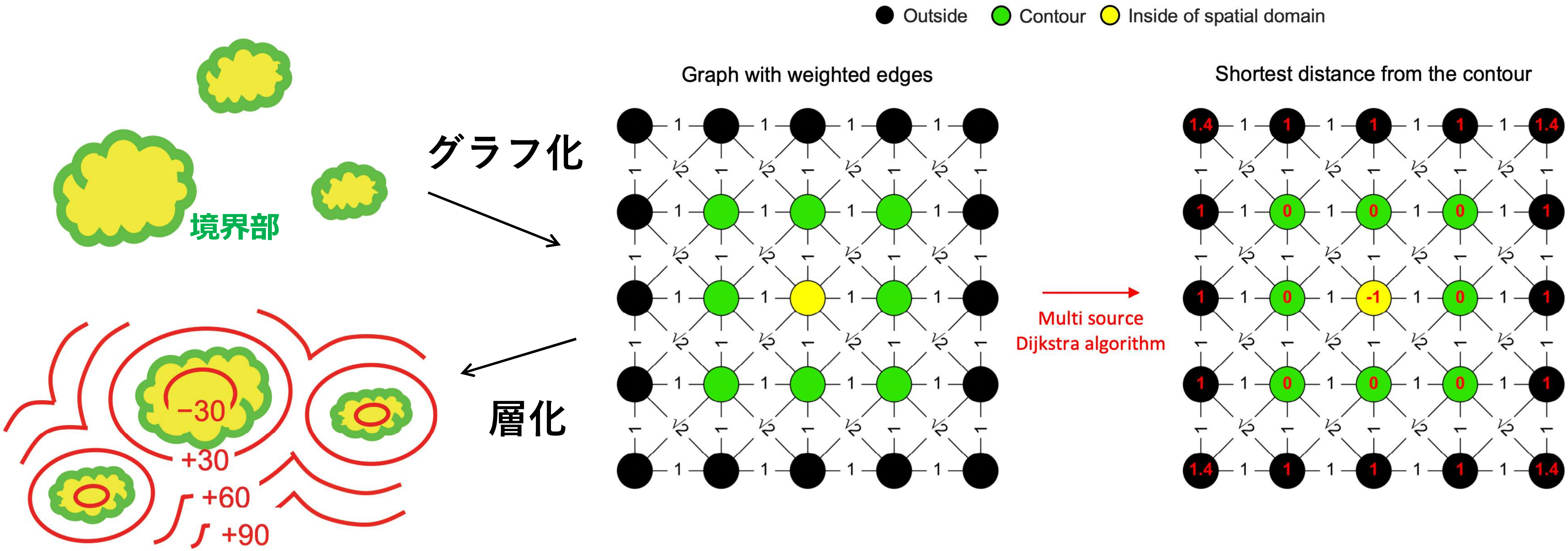
[1]:
```
# import library
import skny as sk
import stlearn as st
import matplotlib.pyplot as plt
```

```
/Users/sakai/miniconda3/envs/skny/lib/python3.8/site-packages/stlearn/tools/microenv/cci/het.py:192: NumbaDepre
  @jit(parallel=True, nopython=False)
```


https://skny.readthedocs.io/en/latest/installation.html
https://skny.readthedocs.io/en/latest/notebooks/Xenium_analysis.html

SKNYアルゴリズムの詳細

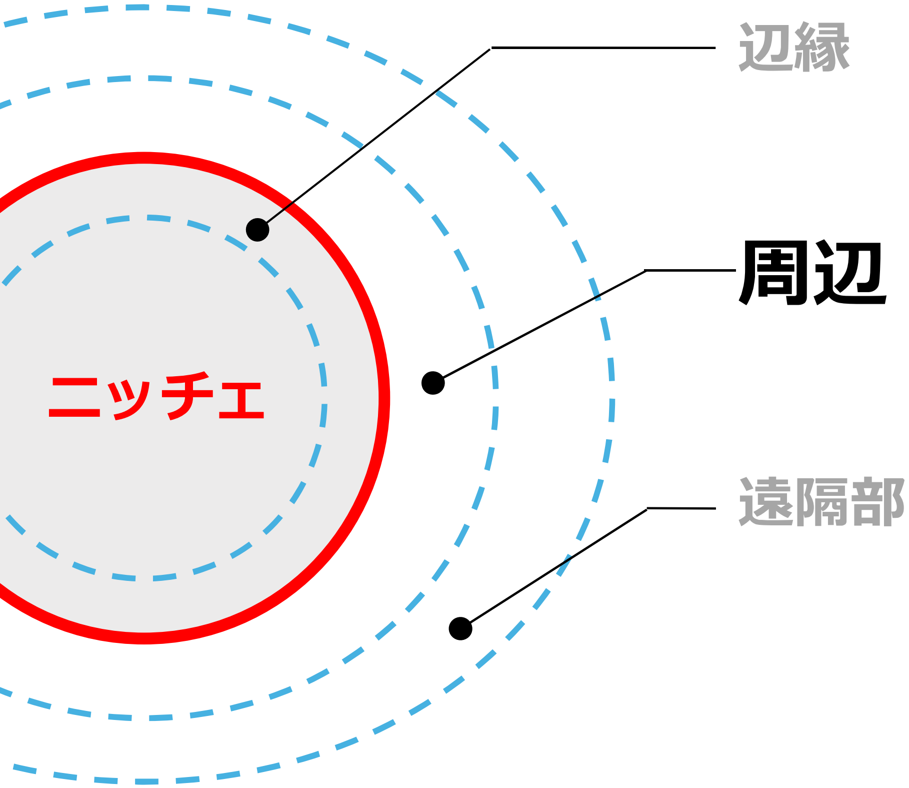
ニッチェの境界部を抽出し、そこから他ノードへの最短距離を求める

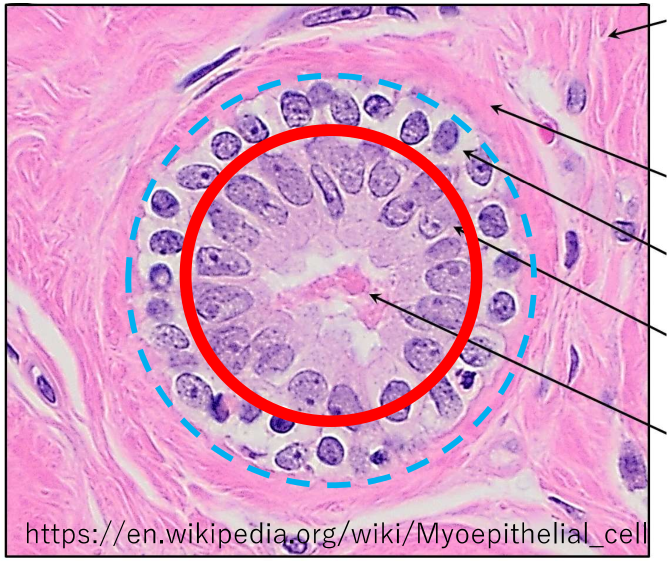


Next 周辺、遠隔領域の特徴を抽出できるのか検証

検証1：「周辺」領域解析

乳腺ニッチェの組織構造を用いた検証



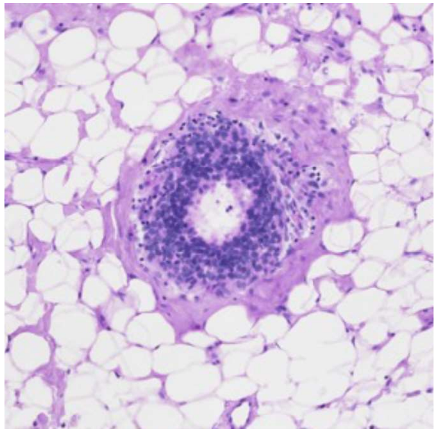


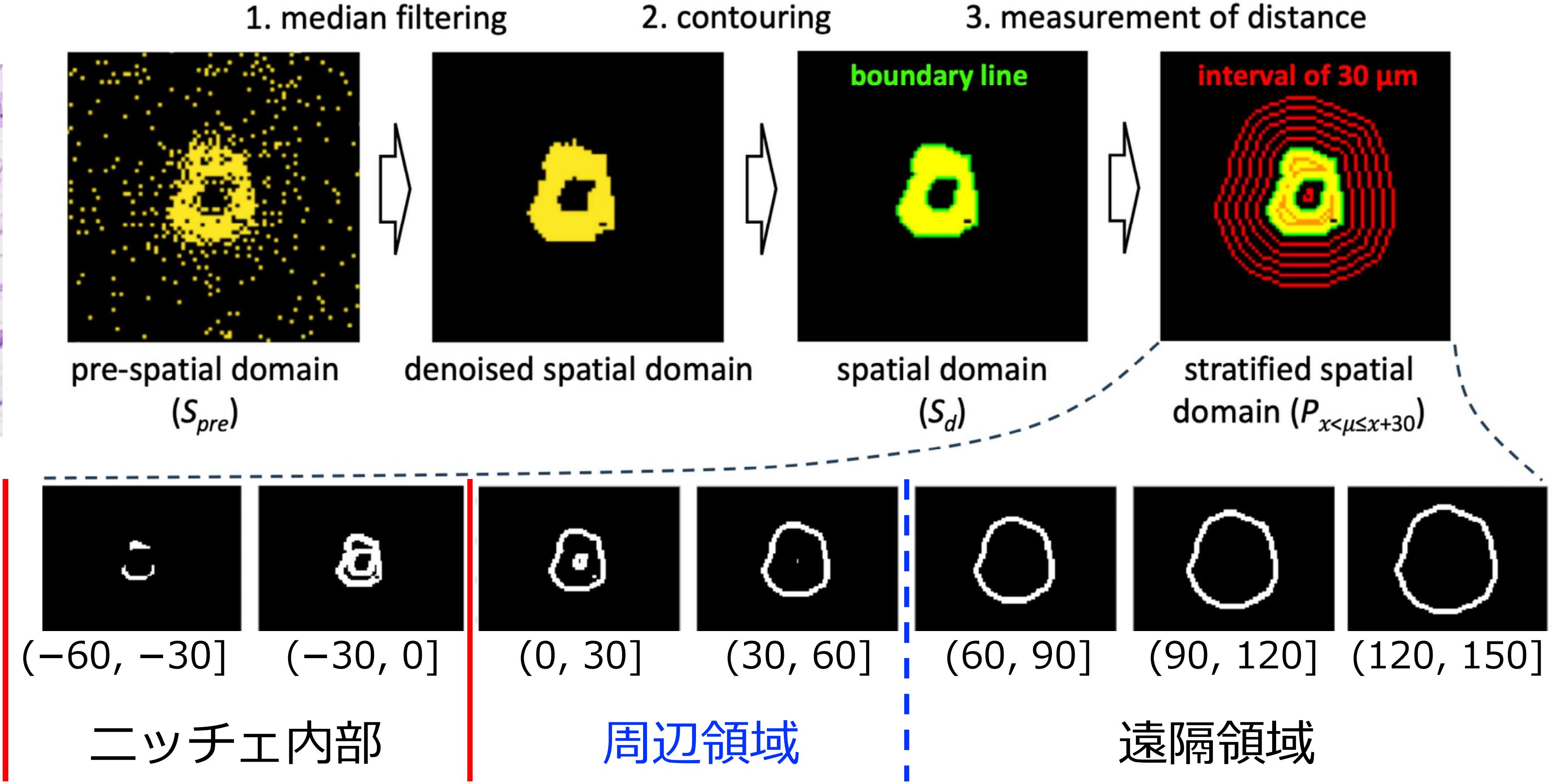
ACTA2、KRT5、KRT14、MYLK

乳腺周辺領域の筋上皮細胞を捉えることはできるのか？

乳腺ニッチェ同定、周辺領域の層化

PublicのXeniumデータ (Janesick *et al. Nat. Commun.* 2023)





層化した各区間でのマーカー遺伝子発現 (*ACTA2*など) を比較

乳腺ニッチェ同定、周辺領域の層化までのコード

```
[3]: # Load Xenium data using stlearn
adata = st.ReadXenium(
    feature_cell_matrix_file="tutorial_data/xenium_data/Xenium_FFPE_Human_Breast_Cancer_Rep1_cell_feature_matri
    cell_summary_file="tutorial_data/xenium_data/Xenium_FFPE_Human_Breast_Cancer_Rep1_cells.csv.gz",
    library_id="example data",
    image_path=None,
    scale=1,
    spot_diameter_fullres=10
)
```

3. Preprocessing

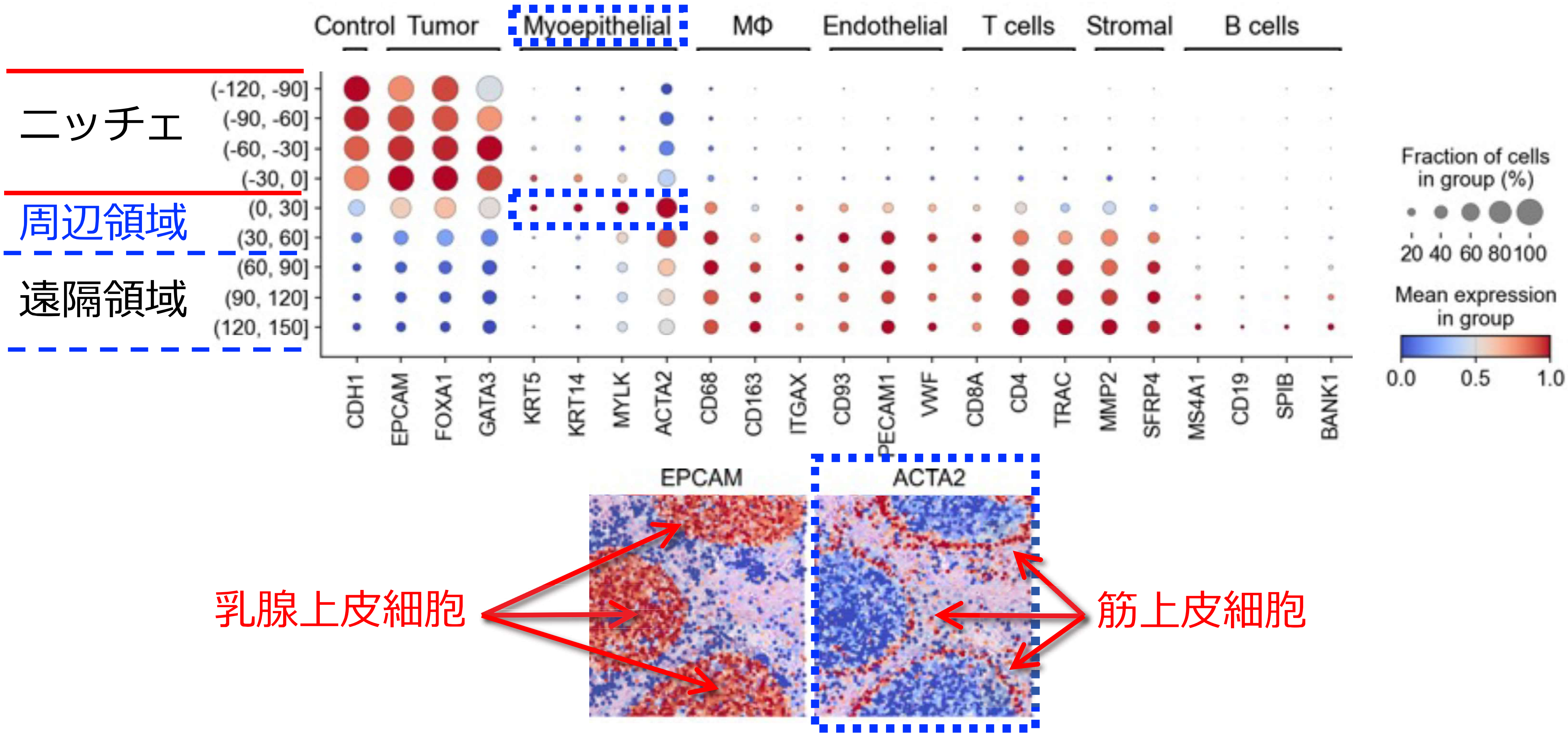
```
[4]: # Gridding at 10μm interval using stlearn
N_COL = int((adata.obs.imagecol.max() - adata.obs.imagecol.min()) / 10)
N_ROW = int((adata.obs.imagerow.max() - adata.obs.imagerow.min()) / 10)
grid = st.tl.cci.grid(adata, n_row=N_ROW, n_col=N_COL, n_cpus=30, verbose=False)

OMP: Info #276: omp_set_nested routine deprecated, please use omp_set_max_active_levels instead.
```

```
[5]: # contour tumor and calculate distance
grid = sk.pp.calculate_distance(
    grid, pos_marker_ls=['CDH1'],
)
```

```
[6]: # plot
sk.pl.preprocessed_images(grid, figsize=(800, None))
```


https://skny.readthedocs.io/en/latest/notebooks/Xenium_analysis.html

距離で層化された領域ごとの遺伝子発現コード



ニッチェ周辺領域の特徴を捉えることができた！

距離で層化された領域ごとの遺伝子発現コード

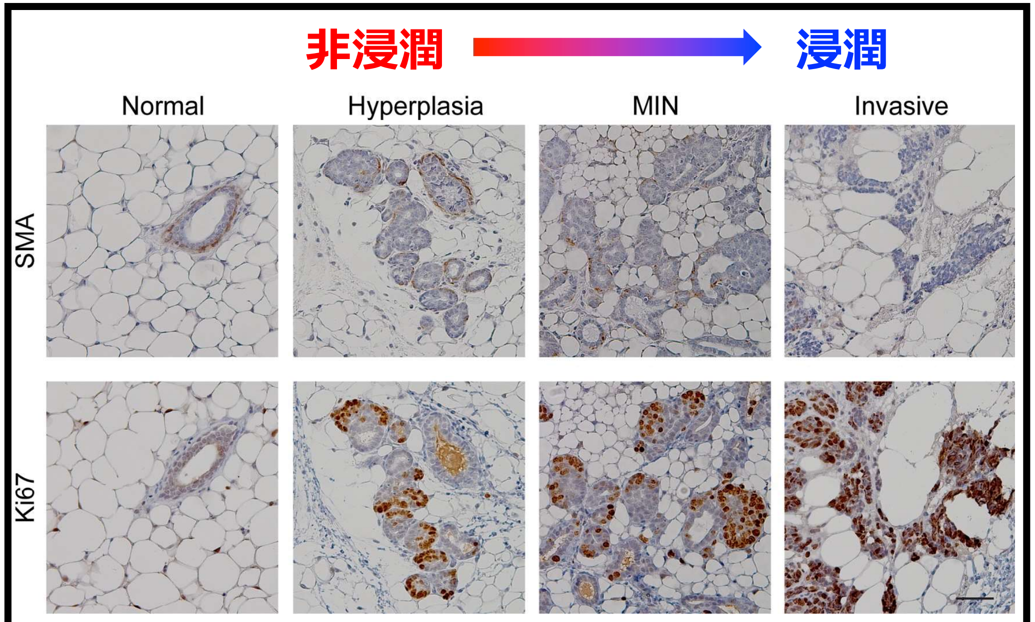
```
[9]: # Figure 2D
     # gene marker dotplot
     marker_genes_dict = {
         "Control": ["CDH1"],
         "Tumor": ["EPCAM", "FOXA1", "GATA3", ],
         'Myoepithelial': ["KRT5", "KRT14", "MYLK", 'ACTA2',],
         "MΦ": ["CD68", "CD163", "ITGAX", ],
         "Endothelial": ["CD93", "PECAM1", "VWF",],
         "T cells": ["CD8A", "CD4", "TRAC",],
         "Stromal": ["MMP2", "SFRP4", ],
         "B cells": ["MS4A1", "CD19", "SPIB", "BANK1",
                     ],
     }

     ax = sc.pl.dotplot(grid, marker_genes_dict, groupby='region_10', dendrogram=False, swap_axes=False, vmin=0.0, v
                        standard_scale='var',
                        smallest_dot=0,
                        figsize=(12,3), var_group_rotation=0,
                        categories_order=['(-120, -90]', '(-90, -60]', '(-60, -30]', '(-30, 0]', '(0, 30]', '(30, 60
                       # save="Figure_2D.png"
                       )
```

```
/Users/sakai/miniconda3/envs/skny/lib/python3.8/site-packages/scanpy/plotting/_dotplot.py:747: UserWarning: No
  dot_ax.scatter(x, y, **kwds)
```

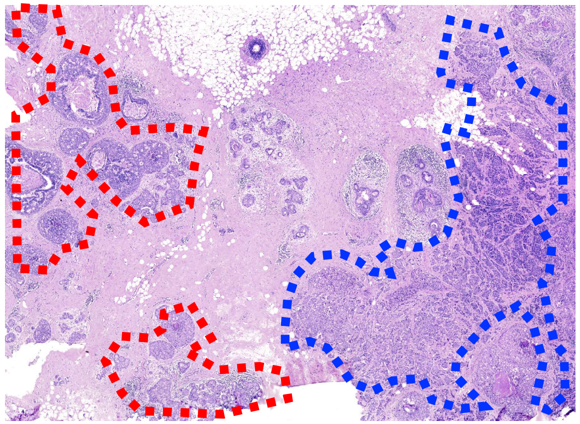

https://skny.readthedocs.io/en/latest/notebooks/SKNY_paper_Sakai_et_al.html

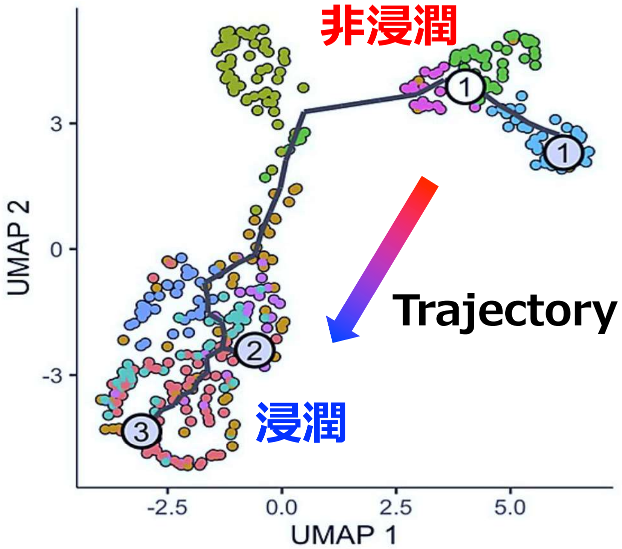
ニッチェ周辺領域のtrajectory解析への応用

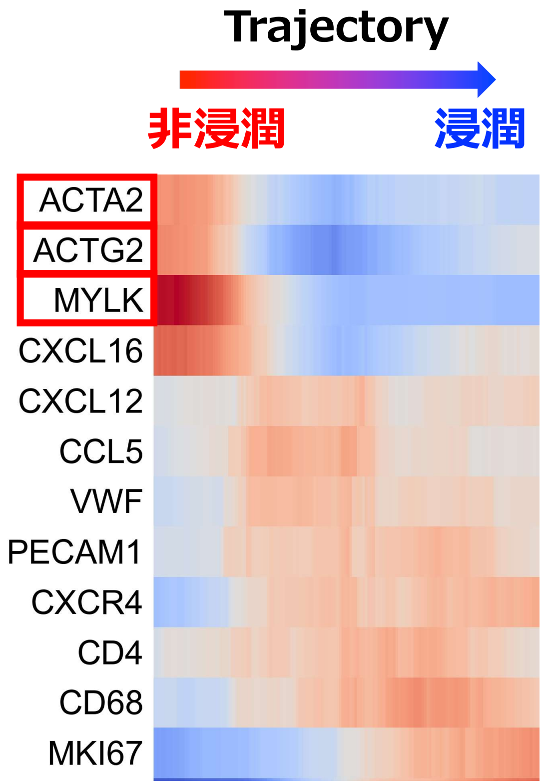
乳がん進行により筋上皮バリア喪失



Duivenvoorden, *et al. PLoS ONE.* 2018







細胞のみならず「環境」のtrajectory解析が可能

ニッチェ周辺領域のtrajectory解析コード

```
[12]: # Aggregate gene expression in the interval (-∞, 0] for each tumor solid
      # Define new object "solid"
      solid = sk.pp.convert_indivisual_solid(grid)

      Calculatting gene expression of (-∞, 0]
```

塊単位に変換

```
[13]: # Filter genes and cells with at least 10 counts
      solid.layers["counts"] = solid.X.copy()

      # solid object has mean count of expression data of each tumor solid, we can consider it as density.
      # The area of tumor solids are defferent each other, so normalize total underestimate gene expression of tumor
      # For the above policy, we recommend not to apply normalize total.
      # sc.pp.normalize_total(solid)

      # count data is exp distribution
      sc.pp.log1p(solid)

      # Keep raw data
      solid.raw = solid

      # reduction of dimension
      sc.pp.pca(solid, n_comps=50)

      # clustering
      sc.pp.neighbors(solid, n_neighbors=20)
      sc.tl.umap(solid)
      sc.tl.leiden(solid)
```

次元削減、クラスタリング

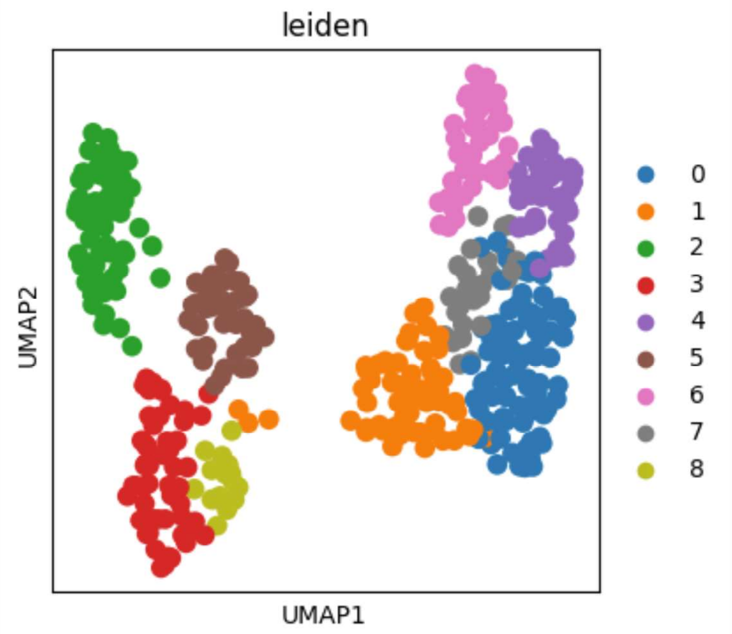
https://skny.readthedocs.io/en/latest/notebooks/SKNY_paper_Sakai_et_al.html

ニッチェ周辺領域のtrajectory解析コード

塊単位のUMAP

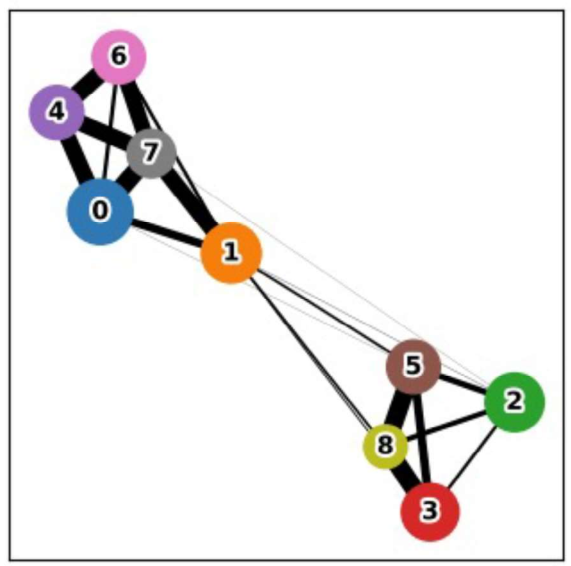
```
[14]: # Figure 3A
fig, ax = plt.subplots(figsize=(4, 4))

sc.pl.umap(
    solid,
    color=[
        "leiden",
    ],
    ax=ax,
    palette=sc.pl.palettes.vega_10,
#    save="Figure_3A.png"
)
```

```
/Users/sakai/miniconda3/envs/skny/lib/python3.8/site-packages/s
  cax = scatter(
```




```
[18]: # Figure 4A
# generate graph structure based on simmilarity of gene expresssion of each cluster
# Uging PAGA algorithm
sc.tl.paga(solid, groups='leiden')

fig, ax = plt.subplots(figsize=(4, 4))
sc.pl.paga(
    solid, color=['leiden', ], ax=ax, #legend_fontoutline=2,
#    save="Figure_4A.png",
    node_size_scale=3,
    fontoutline=3
)
```

クラスターごとの遺伝子発現の類似度に基づくグラフ構造構築



ニッチェ周辺領域のtrajectory解析コード

```
[19]: # place tumor solids onto paga space
sc.tl.draw_graph(solid, init_pos='paga')

# calculate preudotime which root is 3
solid.uns['iroot'] = np.flatnonzero(solid.obs['leiden'] == '3')[0]
sc.tl.dpt(solid)
```

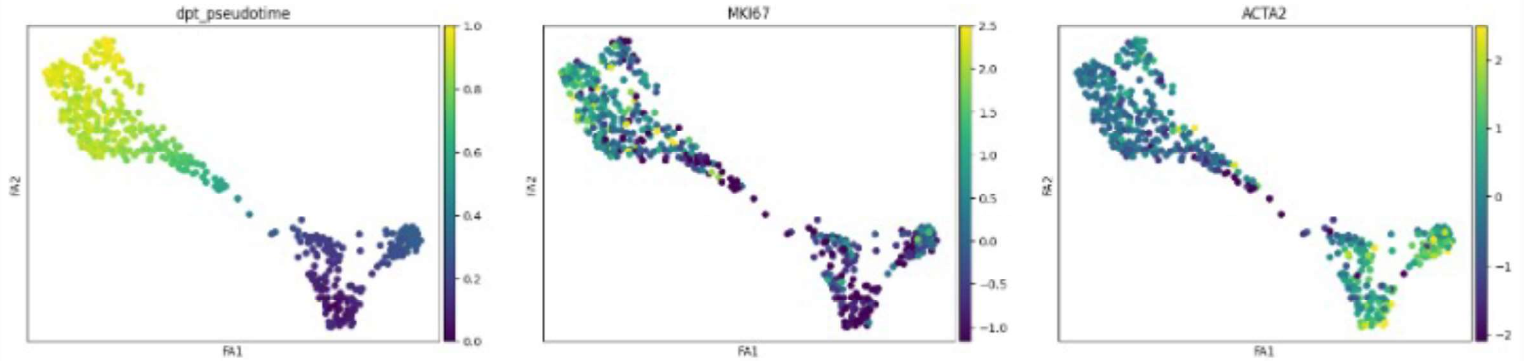
```
WARNING: Trying to run `tl.dpt` without prior call of `tl.diffmap`. Falling back to `tl.diffmap` with default pa
```

クラスター3をrootと仮定したときのpseudo-time推定

```
[20]: # Figure 4B
# each gene plot
sc.pl.draw_graph(
    solid,
    color=['dpt_pseudotime',
           "MKI67", "ACTA2",
          ],
    vmax=[1, 2.5, 2.5,
         ],
    use_raw=True, sort_order=False, size=150,
    save="Figure_4B.png", #cmap="coolwarm"
)
```

pseudo-timeと悪性マーカー/正常マーカーとの相関の評価

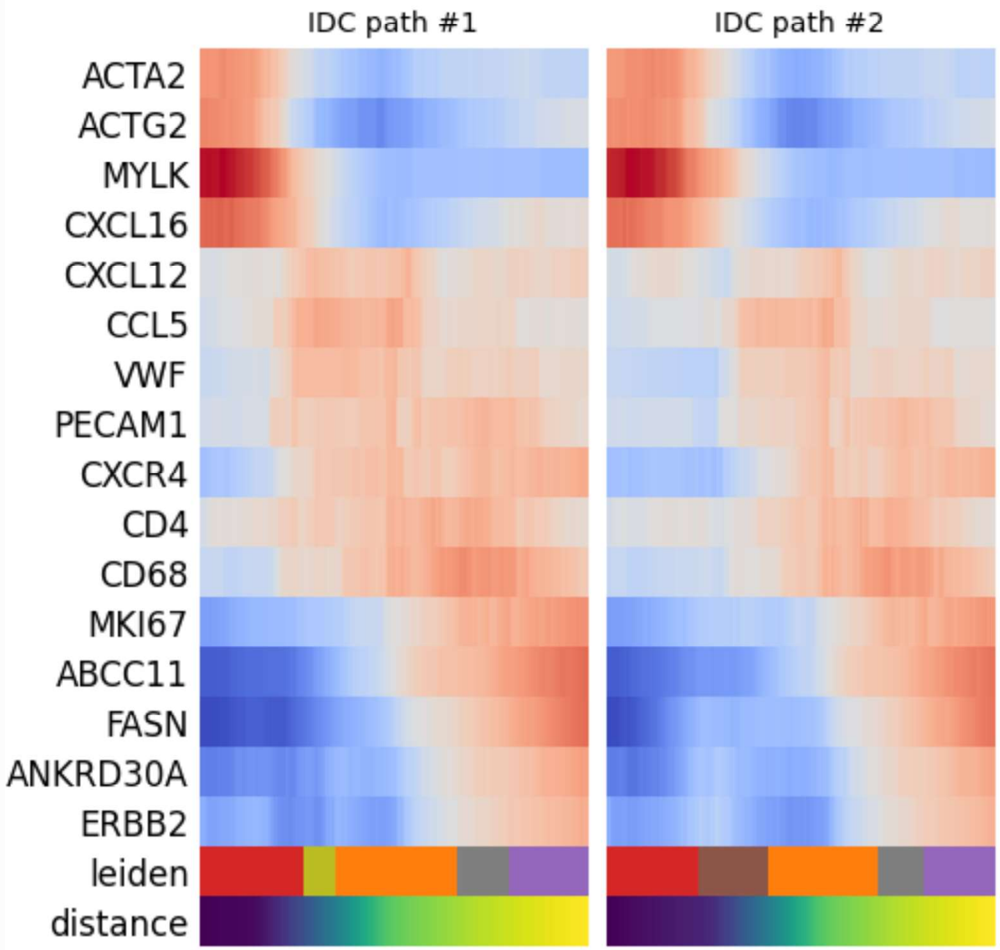
```
WARNING: saving figure to file figures/draw_graph_faFigure_4B.png
```



ニッチェ周辺領域のtrajectory解析コード

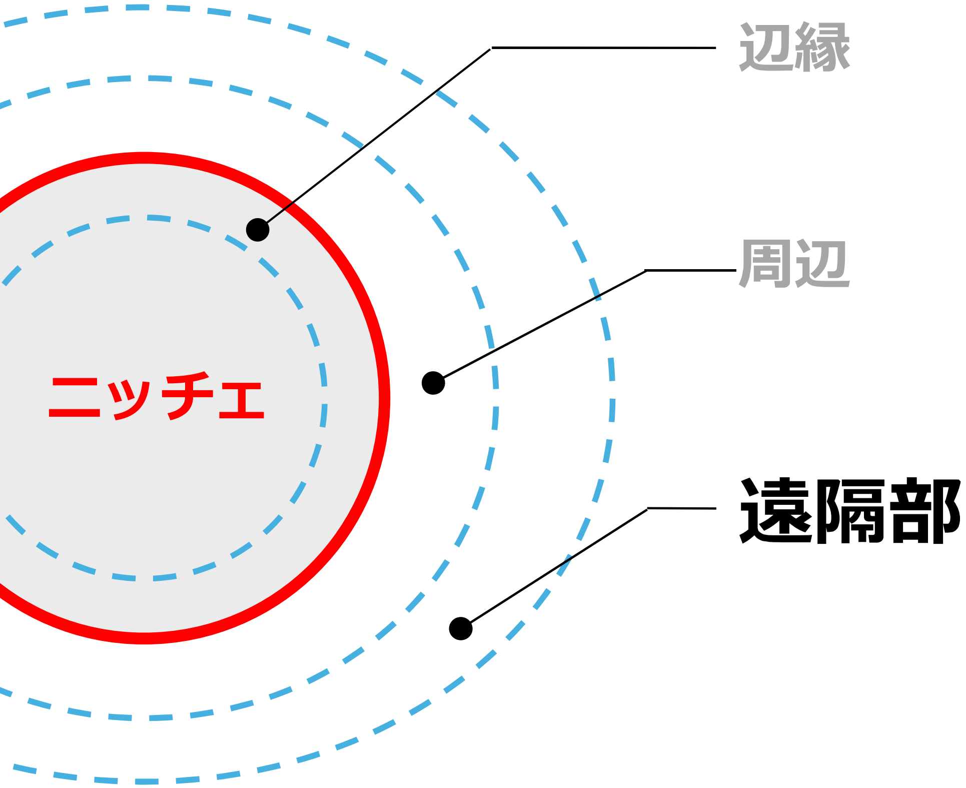
pseudo-timeと遺伝子発現との相関を可視化

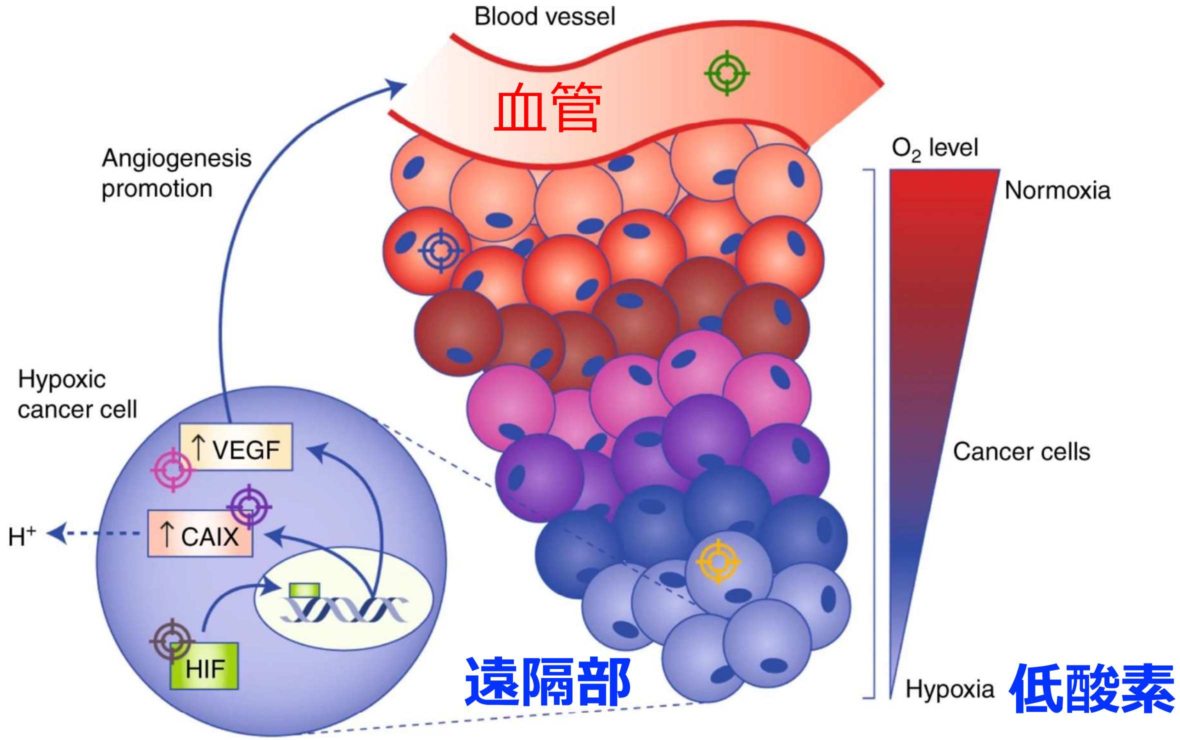
```
[21]: # gene list
gene_names = [
    "ACTA2", "ACTG2", "MYLK",
    "CXCL16",
    "CXCL12", "CCL5",
    "VWF", "PECAM1", "CXCR4",
    "CD4", "CD68",
    "MKI67", "ABCC11", "FASN", "ANKRD30A", "ERBB2",   # invasion marker
]


# define three pathway of tumor progression
paths = [
    ('IDC path #1', ["3", "8", "1", "7", "4"]),
    ('IDC path #2', ["3", "5", "1", "7", "4"]),
    ('DCIS path', ["3", "2", ]),
]

solid.obs['distance'] = solid.obs['dpt_pseudotime']
solid.obs['clusters'] = solid.obs['leiden']  # just a cosmetic change

# scale
sc.pp.scale(solid, max_value=10)

# plot heatmap
_, axs = plt.subplots(ncols=3, figsize=(7, 5), gridspec_kw={'wspace': 0.05, 'left': 0.12})
plt.subplots_adjust(left=0.05, right=0.98, top=0.92, bottom=0.12)
for ipath, (descr, path) in enumerate(paths):
    _, data = sc.pl.paga_path(
        solid, path, gene_names,
        show_node_names=False,
        ax=axs[ipath],
        ytick_fontsize=12,
        left_margin=0.15,
        n_avg=50,
        annotations=['distance'],
        show_yticks=True if ipath==0 else False,
        show_colorbar=False,
        color_map='coolwarm',
        groups_key='leiden',
        color_maps_annotations={'distance': 'viridis'},
        title='{}'.format(descr),
        return_data=True,
        show=False)

plt.tight_layout()
```



検証2：「遠隔」領域解析

血管ニッチェ (内皮+ペリサイトの塊) を用いた検証





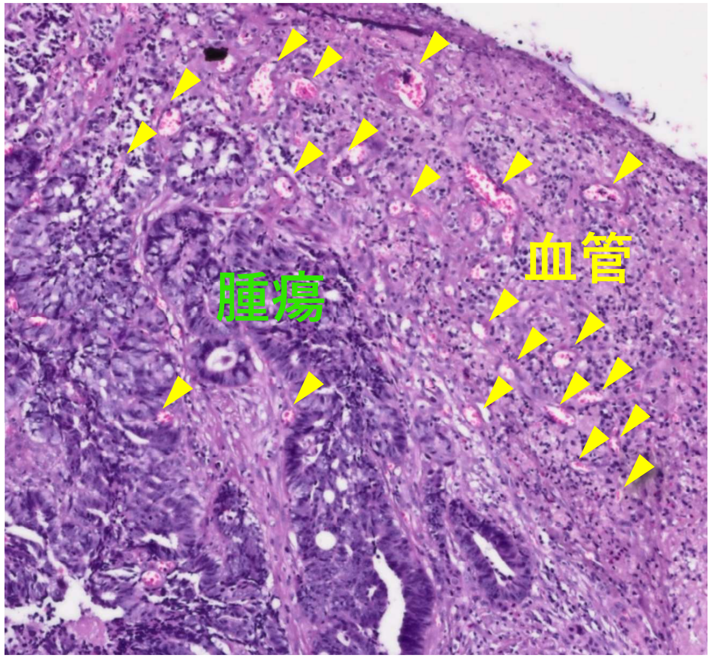
Bernauer *et al. Br. J. Cancer.* 2021

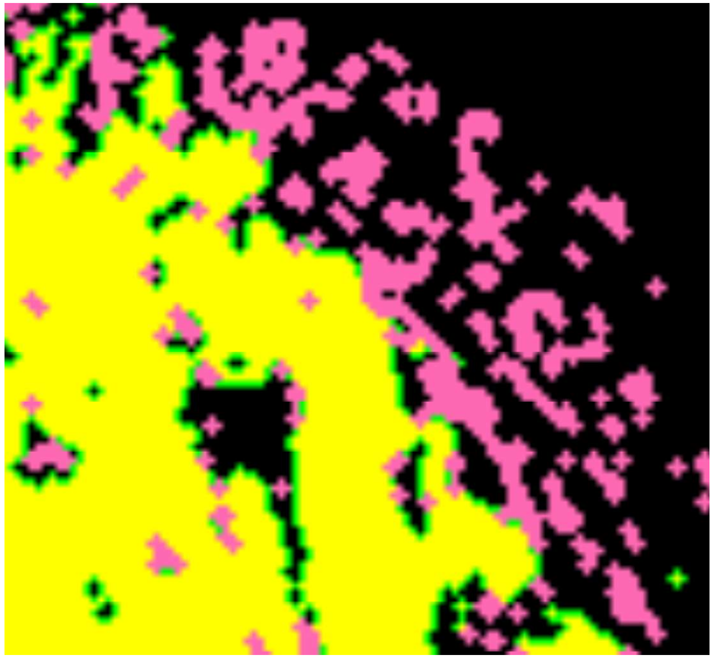
血管から離れた領域で、低酸素応答が活性化しているか？

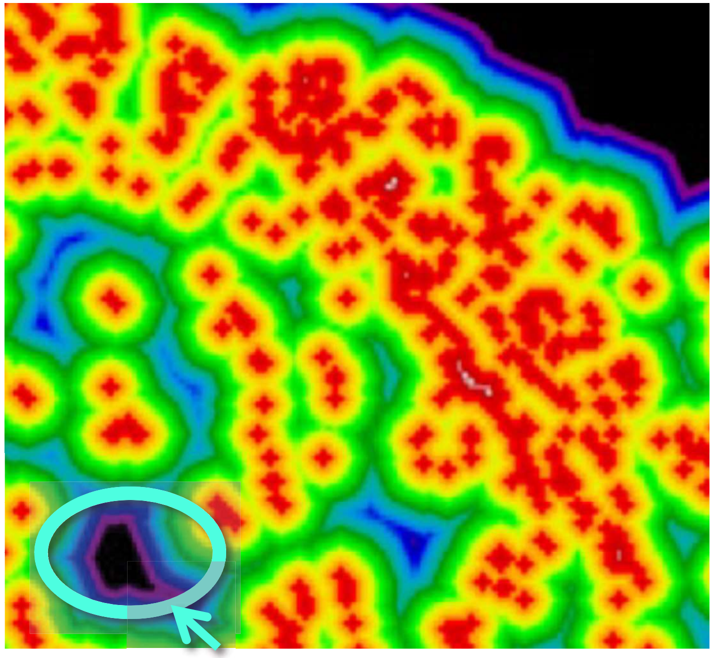
検証2：「遠隔」領域解析

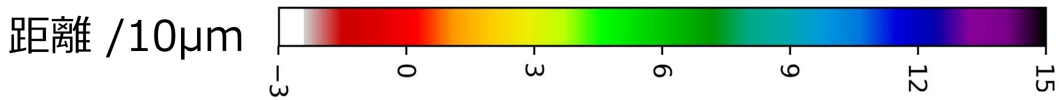
In-houseの大腸がん組織検体のXeniumデータを用いた。

H&E染色	腫瘍　血管	血管からの距離



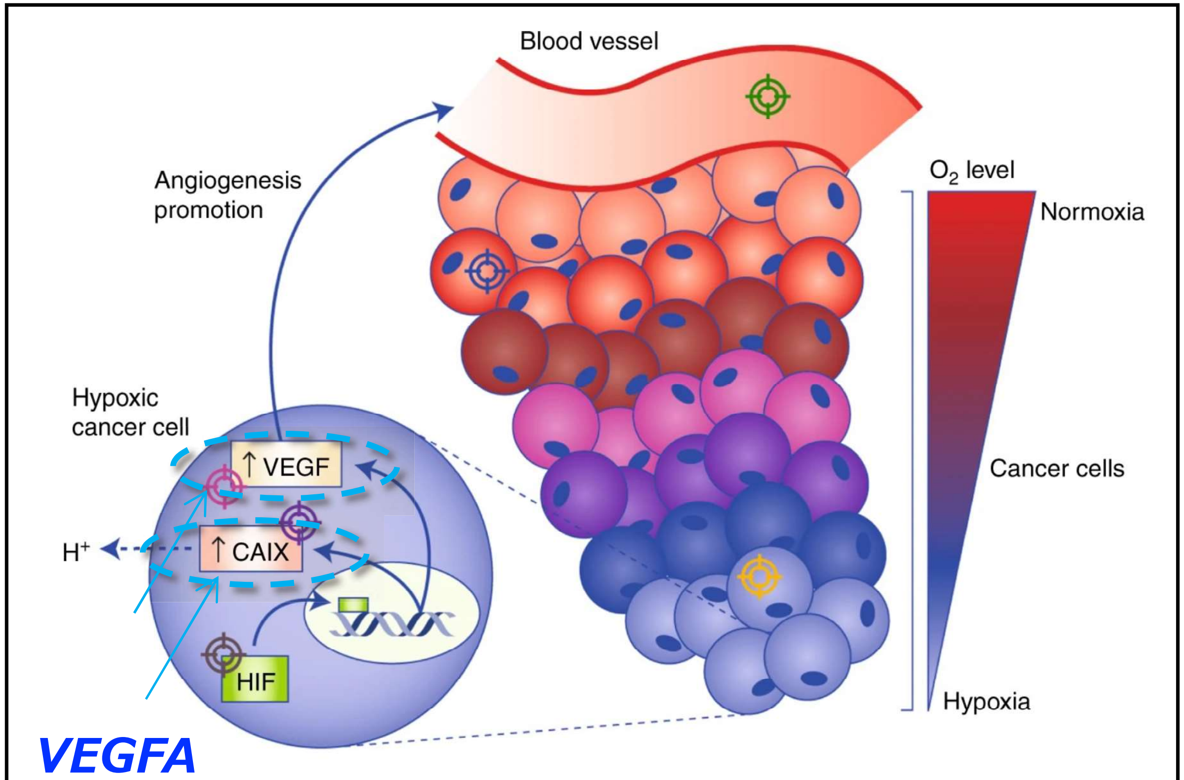




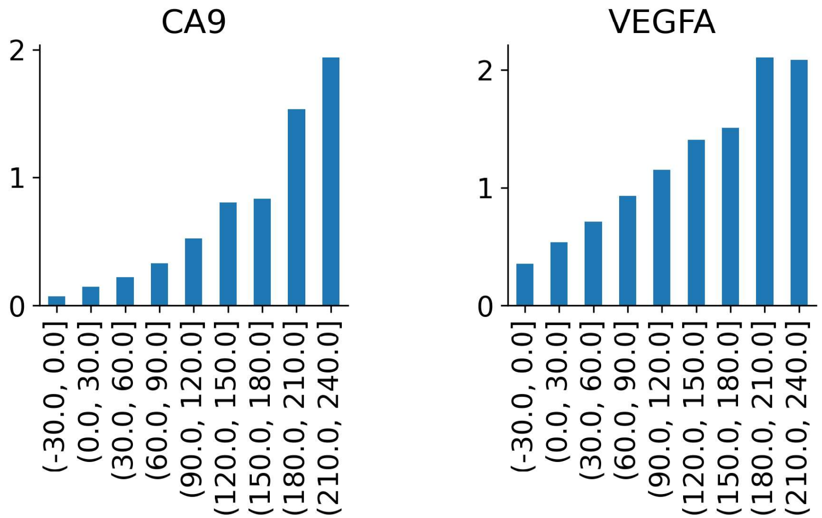


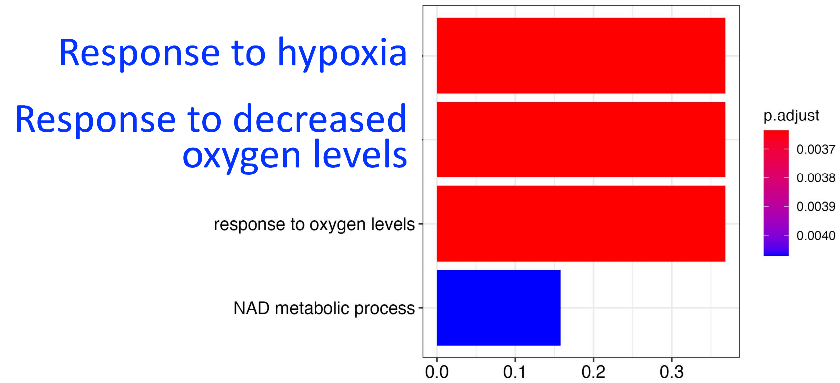
血管からの距離と低酸素応答の強度とを比較

検証2：「遠隔」領域解析



Bernauer *et al. Br. J. Cancer.* 2021





ニッチェ遠隔領域の特徴を捉えることができた！

空間オミクスによって何ができるのか、何が嬉しいのか

従来のシングルセル解析との比較して嬉しいところ (私見的まとめ)

chatgpt

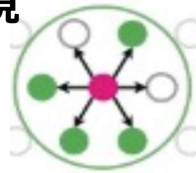
観点	シングルセル解析	空間シングルセルオミクス
① 細胞同定 & 病理検証	細胞型は推定ベース。病理画像との直接対応は不可。	病理像と 1 細胞座標がリンクし、直接的に検証可能。
② がん細胞と周辺環境	がん細胞は識別できるが、周囲の構造は不明。	がん細胞の位置がわかり、周辺 CAF / 免疫 / 血管の局在を定量化可能。
③ 細胞間相互作用	L–R 解析は可能だが、空間距離がなく推定的。	距離・接触情報を用いた"実空間に基づく"相互作用推定が可能。
④ がん進行の遷移推定	発現ベースで推定するが、空間的裏付けが弱い。	組織構造（中心→境界→正常）と統合し、現実の進行軸を再構築可能。

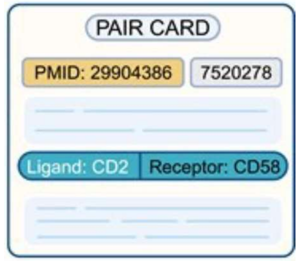
細胞間相互作用解析

stLearnを用いた細胞間相互作用解析

ST LEARN
Pham *et al. Nat Commun*. 2023

③グリッド内・隣接グリッドにおける
リガンド・レセプター分子の共発現



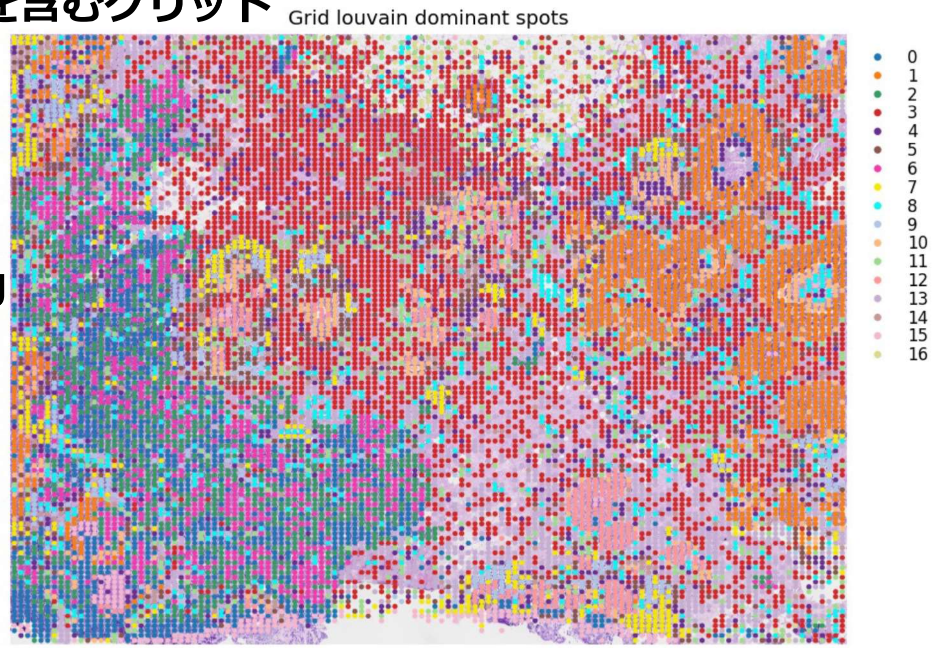


Liu *et al. NAR*. 2025

①シングルセルデータ

Gridding →

②複数の細胞を含むグリッド



実際に近接している細胞同士の相互作用を推定できる。

stLearnを用いた細胞間相互作用解析

Gridding

Now performing the gridding. The resolution chosen here may effect the results. The higher resolution, the better this represents the single cell data but the longer the computation takes.

To summarise the gene expression across cells in a grid, we sum the library size normalised gene expression. Summing allows for representing the fact there are multiple cells in a given spot.

[12]:
```
### Calculating the number of grid spots we will generate
n_ = 125
print(f'{n_} by {n_} has this many spots:\n', n_ * n_)
```

```
125 by 125 has this many spots:
 15625
```

グリッドサイズの定義

By providing 'use_label' to the function below, the cell type information is saved as deconvolution information per spot, and also the dominant cell annotation. That way we can perform stLearn CCI with the cell type information!

[13]:
```
### Gridding.
grid = st.tl.cci.grid(adata, n_row=n_, n_col=n_, use_label='louvain')
print(grid.shape)  # Slightly less than the above calculation, since we filter out spots
```

```
Gridding...
(14364, 313)
```

グリッド化実行

https://stlearn.readthedocs.io/en/latest/tutorials/cell_cell_interaction_xenium.html

stLearnを用いた細胞間相互作用解析

LR Permutation Test

Running the LR permutation test, to determine regions of high LR co-expression.

[17]:
```
# Loading the LR databases available within stlearn (from NATMI)
lrs = st.tl.cci.load_lrs(['connectomeDB2020_lit'], species='human')
print(len(lrs))
```

リガンド・レセプターのデータベース読み込み

```
2293
```

[18]:
```
# Running the analysis #
st.tl.cci.run(grid, lrs,
              min_spots=20,  # Filter out any LR pairs with no scores for less than min_s
              distance=250,  # None defaults to spot+immediate neighbours; distance=0 fo
              n_pairs=1000,  # Number of random pairs to generate; low as example, recomm
              n_cpus=None,   # Number of CPUs for parallel. If None, detects & use all av
              )
```

```
Calculating neighbours...
1 spots with no neighbours, 10 median spot neighbours.
Spot neighbour indices stored in adata.obsm['spot_neighbours'] & adata.obsm['spot_neigh_b
Altogether 20 valid L-R pairs
Generating backgrounds & testing each LR pair...: 100%|████████████████████
```

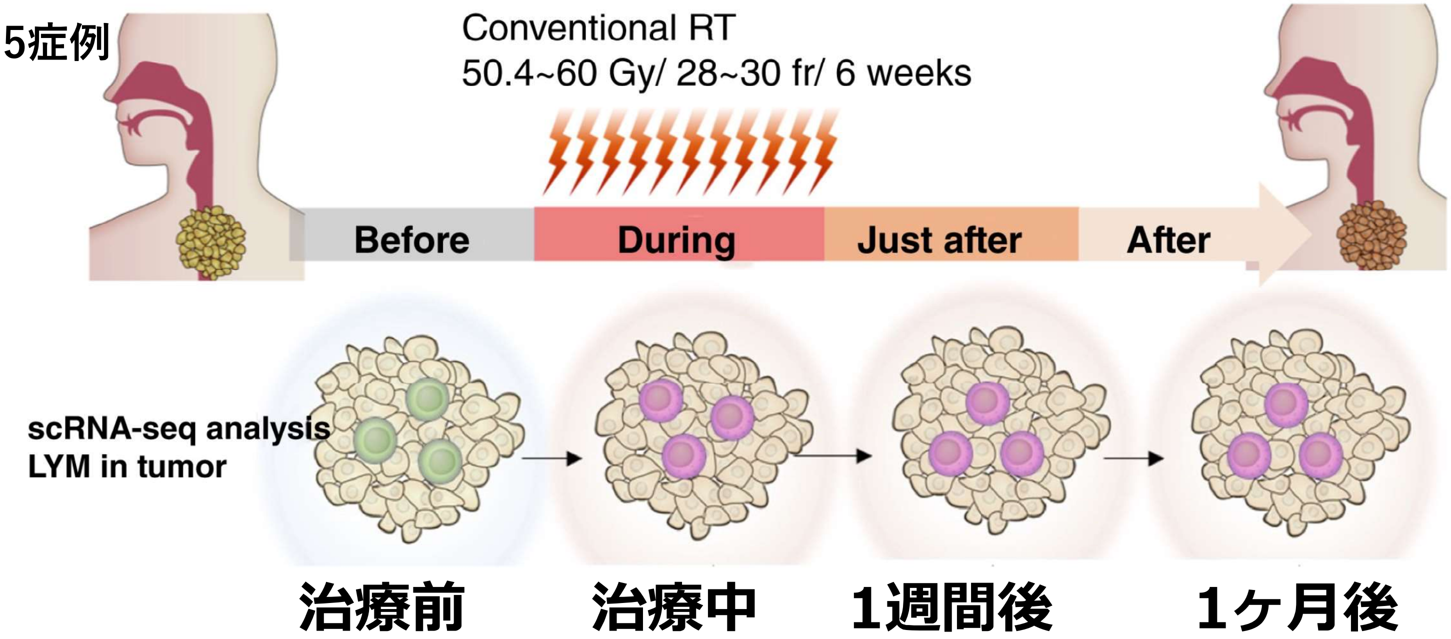
細胞間相互作用解析実行

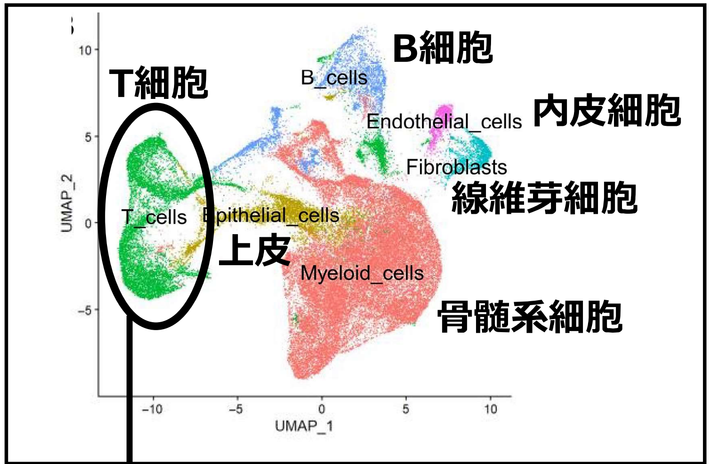
	n_spots
CXCL12_CXCR4	14215
SLAMF7_SLAMF7	8162
CXCL12_CD4	14057
MMRN2_CLEC14A	7961
EPCAM_EPCAM	13271
EDN1_EDNRB	8249
CEACAM6_CEACAM8	10562
MMRN2_CD93	10928
MRC1_PTPRC	13055
C1QA_CD93	12527
PTPRC_MRC1	13055
SLAMF1_SLAMF1	7660
CD274_CD80	4944
CD80_CD274	4944
CD86_CTLA4	10168
CD80_CTLA4	6094
CCL5_SDC4	12907
CD274_PDCD1	1756
PDCD1LG2_PDCD1	1902
CDH1_EGFR	13712

https://stlearn.readthedocs.io/en/latest/tutorials/cell_cell_interaction_xenium.html

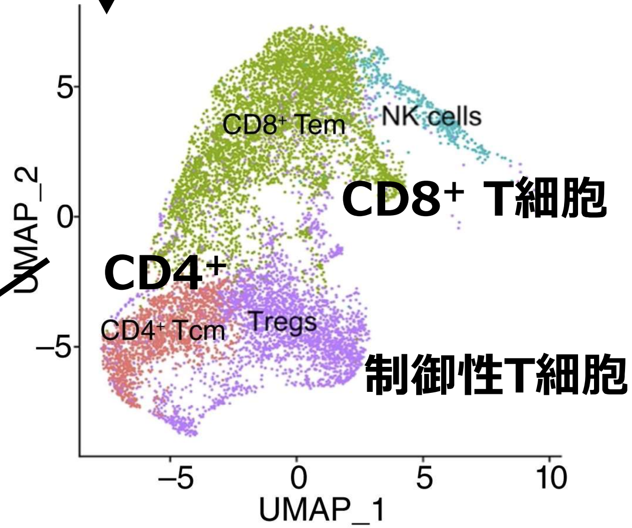
細胞間相互作用解析の応用例

国立がん研究センター 時系列検体採取、放射線治療





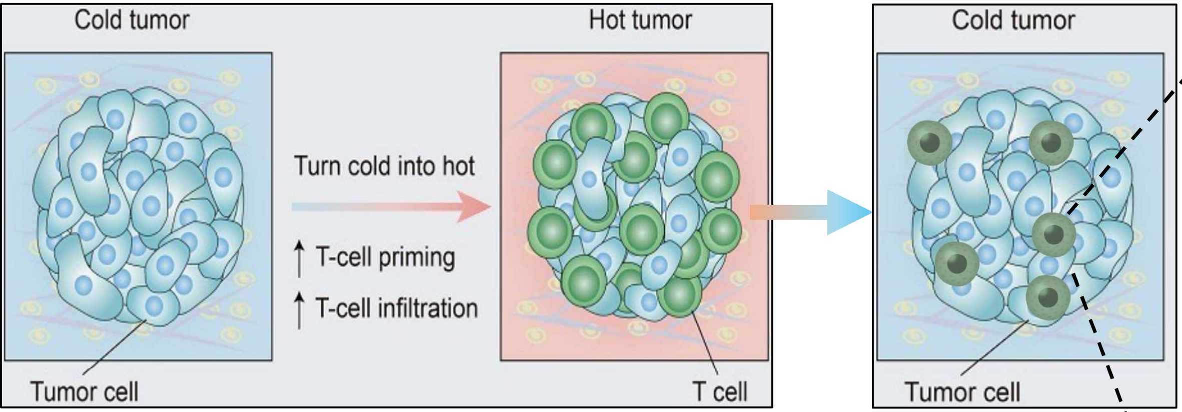
Oyoshi, **Sakai** *et al*.
Science Advances. 2023



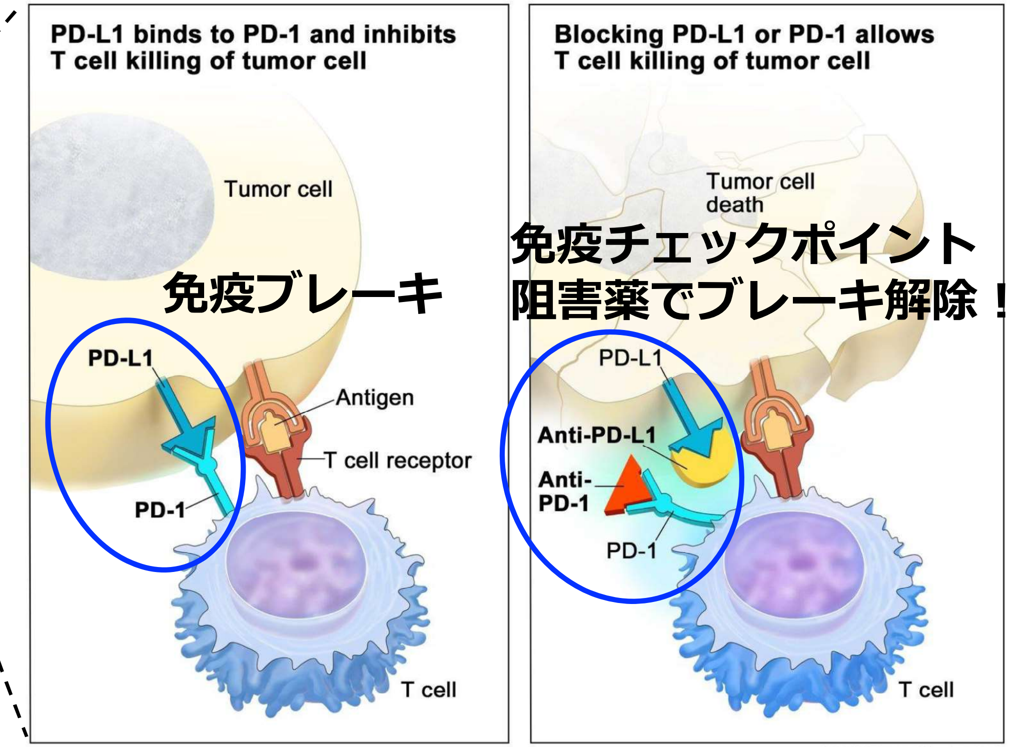
細胞間相互作用を時系列に分解
ICIが有効なタイミング同定したい！

がん微小環境における免疫応答

異物排除 ⟶ 免疫活性化 ⟶ 免疫ブレーキ →免疫チェックポイント阻害薬が有効



Liu and Sun, *Theranostics*, 2021

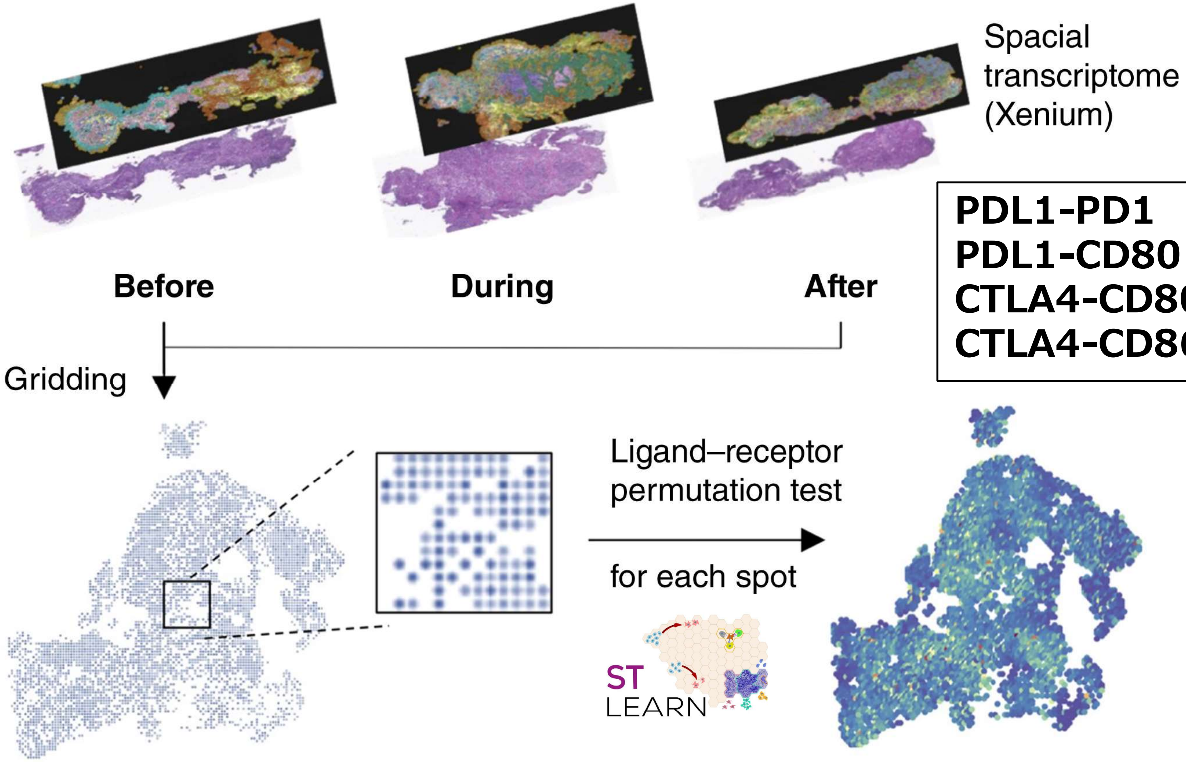


“Immune Checkpoint Inhibitors,” NIH, 2022

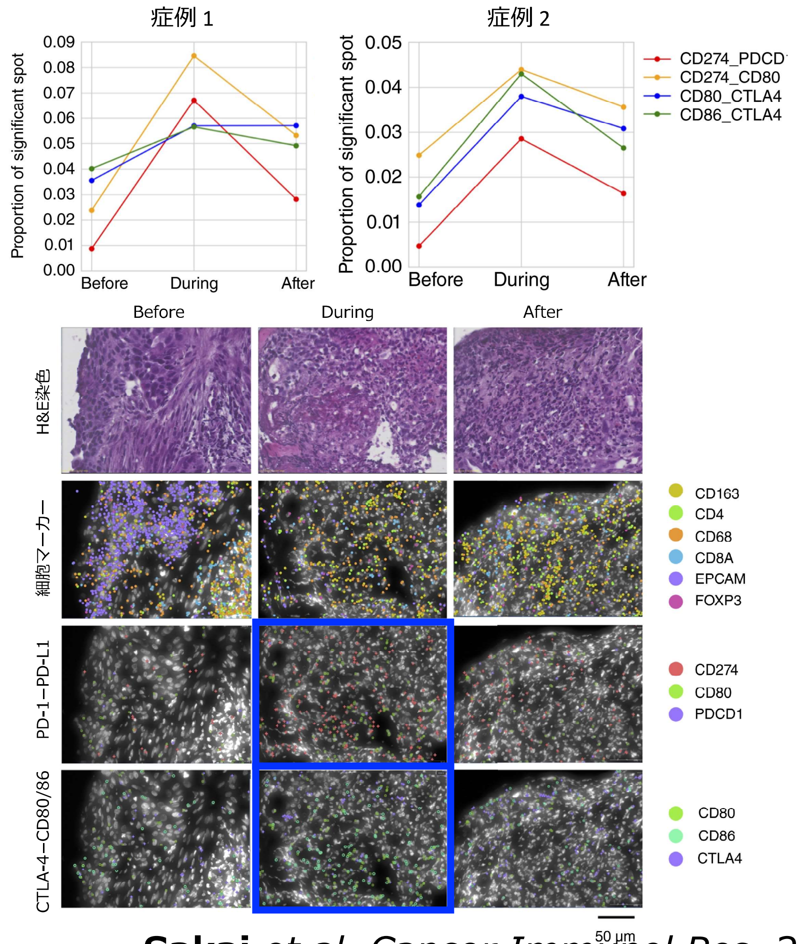
細胞間相互作用の把握が治療最適化の鍵

実際にリガンドレセプターは相互作用しているか？

空間トランスクリプトームXenium解析
→ リガンドレセプター分子の近さを評価



PDL1-PD1
PDL1-CD80
CTLA4-CD80
CTLA4-CD86



Sakai *et al*. *Cancer Immunol Res*. 2025

Duringのタイミングでの PD-1/PD-L1、CTLA4によるブレーキを示唆

空間オミクスによって何ができるのか、何が嬉しいのか

従来のシングルセル解析との比較して嬉しいところ (私見的まとめ)

chatgpt

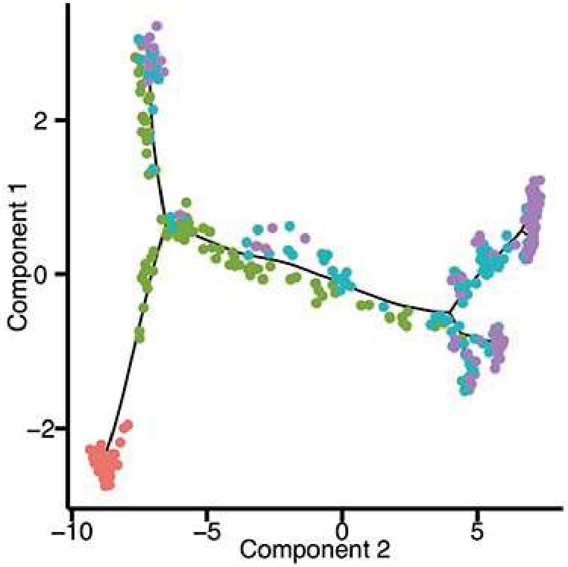
観点	シングルセル解析	空間シングルセルオミクス
① 細胞同定 & 病理検証	細胞型は推定ベース。病理画像との直接対応は不可。	病理像と 1 細胞座標がリンクし、直接的に検証可能。
② がん細胞と周辺環境	がん細胞は識別できるが、周囲の構造は不明。	がん細胞の位置がわかり、周辺 CAF / 免疫 / 血管の局在を定量化可能。
③ 細胞間相互作用	L–R 解析は可能だが、空間距離がなく推定的。	距離・接触情報を用いた"実空間に基づく"相互作用推定が可能。
④ がん進行の遷移推定	発現ベースで推定するが、空間的裏付けが弱い。	組織構造（中心→境界→正常）と統合し、現実の進行軸を再構築可能。

Trajectory解析

Trajectory解析とは？

シングルセル解析の発現データ元に、細胞の分化や摂動による変化を推定

Monocle



Trapnell, *et al. Nat Biotechnol*. 2014

PCA → UMAPにより次元削減→二次元平面上に配置

k-nearest neighbor graphによりグラフ構築

グラフ構造から最適な幹と枝を同定

Root設定 → 擬似時間pseudotime計算

Root設定＝矢印の方向はユーザー依存

Article | Open access | Published: 03 November 2025

STORIES: learning cell fate landscapes from spatial transcriptomics using optimal transport

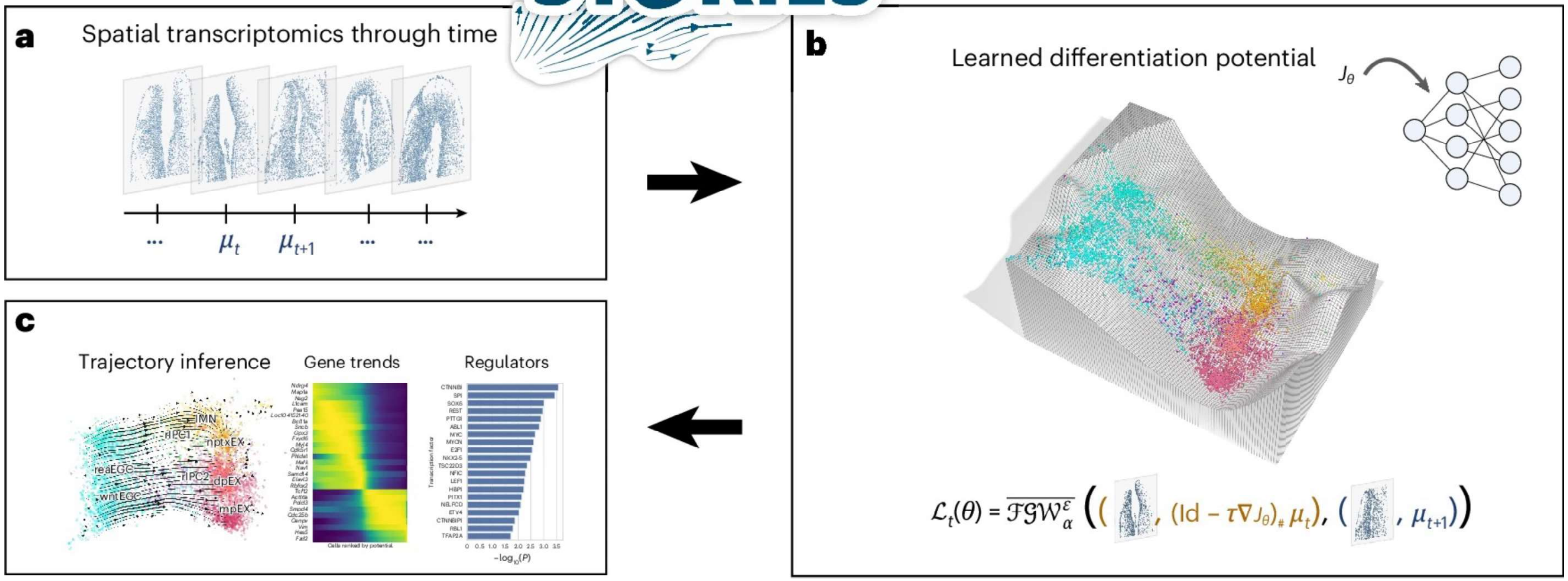
Geert-Jan Huizing, Jules Samaran, Daniele Capocefalo, Anna Audit, Gabriel Peyré & Laura Cantini

Nature Methods (2025) | Cite this article

Huizing *et al., Nat Method*. 2025

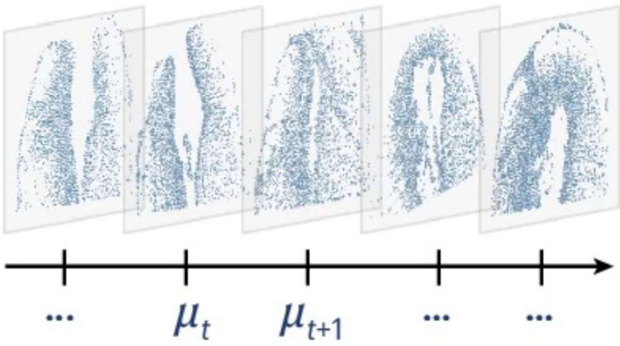
Institut Pasteur, Université Paris Cité, CNRS UMR 3738,
Machine Learning for Integrative Genomics Group, Paris, France

Waddington like trajectory



STORIES's Waddington like trajectory

①時空間オミクスデータ

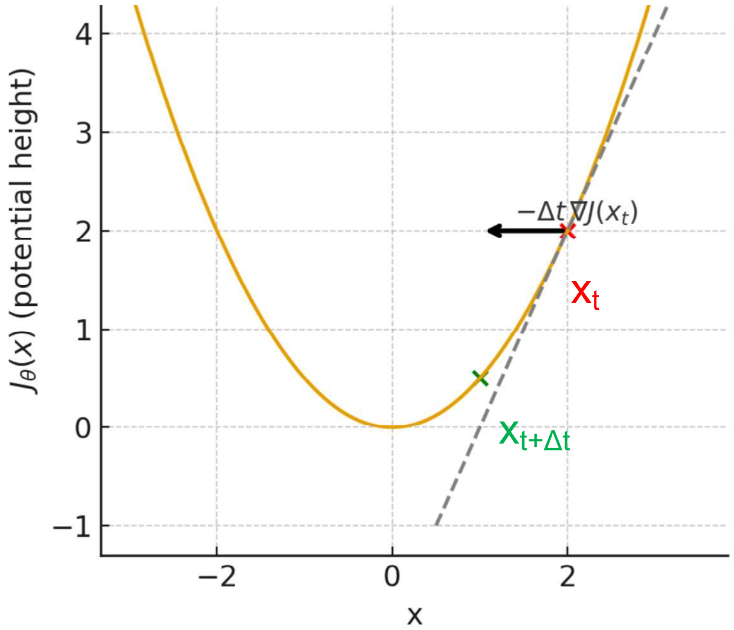


②分化 (摂動) の度合いを表すポテンシャル関数J_θを定義

J_θが高い→未分化
J_θが低い→分化

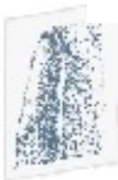
時刻tの時の発現量$\mathbf{x}_t$基づく
ポテンシャル$J_\theta(\mathbf{x}_t)$の傾きにより
未来の発現量$\mathbf{x}_{t+\Delta t}$が予測可能

$$x_{t+\Delta t} = x_t - \Delta t\, \nabla_x J_\theta(x_t)$$



③損失関数 (Loss) の設定→学習

この損失関数を0に近づけるにように、J_θを学習

$\mathcal{L}_t(\theta) = \overline{\mathcal{FGW}_\alpha^\varepsilon}\Big(\big($  $, (\mathrm{Id} - \tau\nabla J_\theta)_\# \mu_t\big), \big($  $, \mu_{t+1}\big)\Big)$

遺伝子発現の類似度と、**周りの細胞の類似度**とを併せた距離

時刻tの時の**周りの細胞**

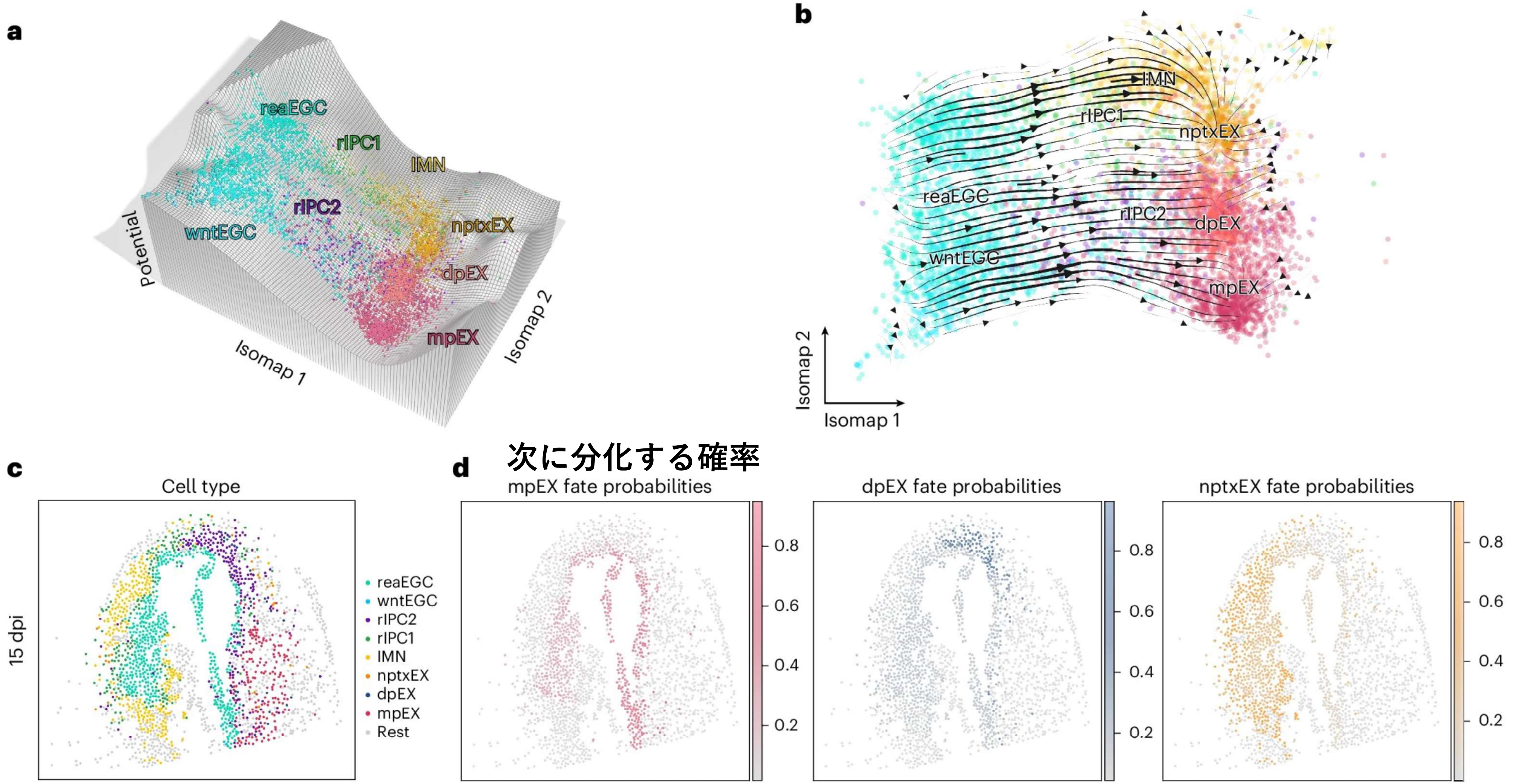
ポテンシャル$J_\theta(\mathbf{x}_t)$の傾きにより予想された時刻t+1の時の**遺伝子発現**

時刻t+1の時の**周りの細胞**

時刻t+1の時の**遺伝子発現**

アホロートルのニューロン再生の運命予測

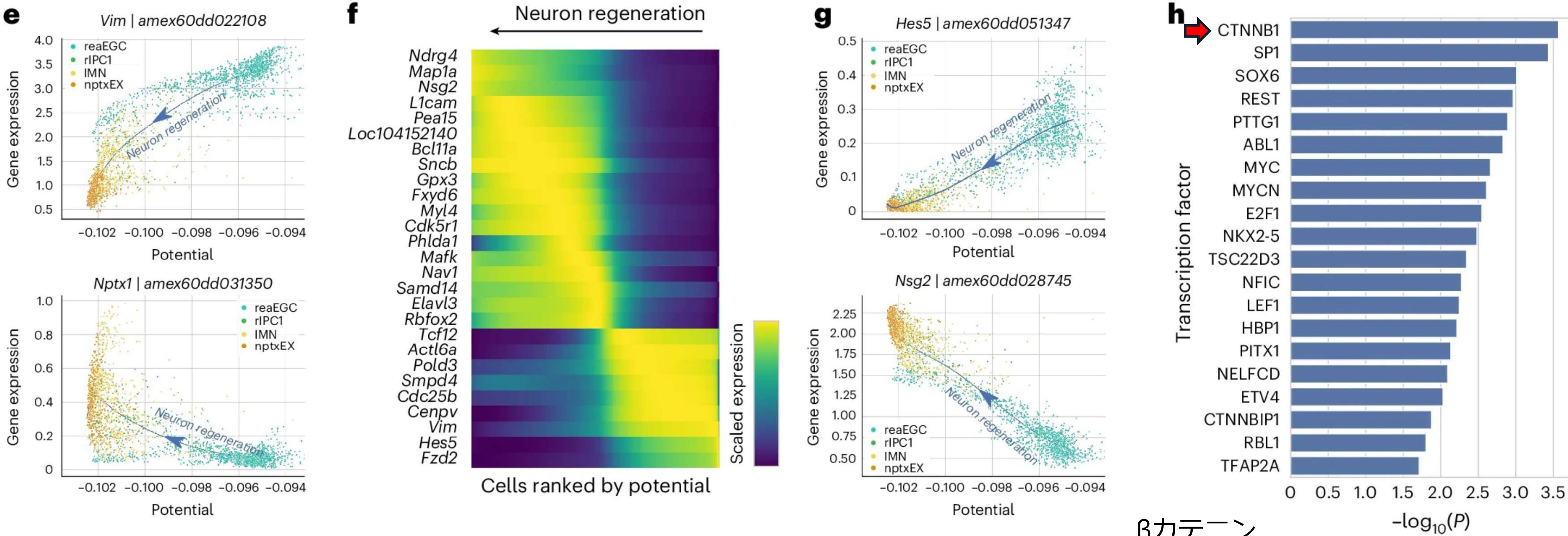
Ependymoglial cells （EGC）→ intermediate progenitor cells (IPC) → excitatory neurons (EX)



Trajectoryに沿った遺伝子発現

Vim：　reaEGCのマーカー
Nptx1：NptxEXのマーカー

Trajectoryと相関する遺伝子による
転写因子エンリッチメント解析



新規の遺伝子も発見できる

βカテニン
マウスニューロン再生
アホロートル四肢再生

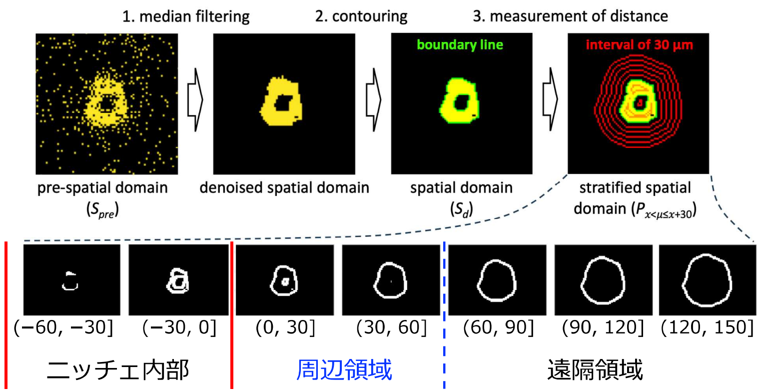
既知と未知両方

後半のまとめ & take-home message

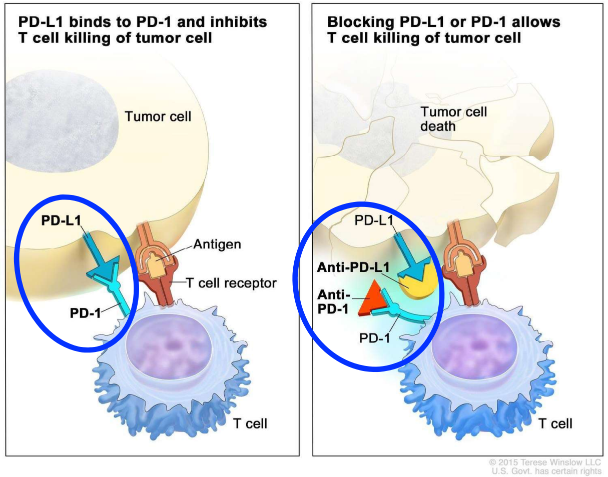
1. Scanpyを用いたシングルセル空間オミクス解析を理解する。

2. SpatialKNifeY (SKNY) を用いてできる解析と応用例を知る。

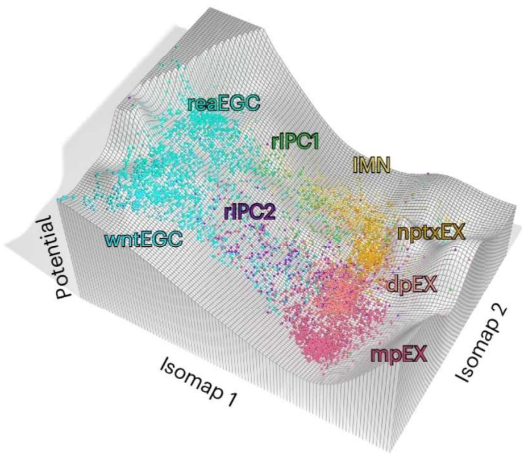
微小環境



細胞間相互作用



Trajectory



空間情報をうまく活かすことで、スナップショットから生物学的な洞察に接近できる！

Acknowledgments

国立がん研究センター

山下 理宇 先生
影山 俊一郎 先生
池 成基 先生
松原 裕樹 先生
大吉 秀和 先生
中村 匡希 先生
北條 秀博 先生
平田 秀成 先生
茂木 厚 先生
秋元 哲夫 先生
野村 幸太郎 先生
青景 圭樹 先生
坪井 正博 先生
今井 光穂 先生
藤澤 孝夫 先生
中村 能章 先生
小島 隆嗣 先生
坂東 英明 先生
吉野 孝之 先生
中村 優香 先生
滝 哲郎 先生
坂下 信悟 先生
桑田 健 先生
石井 源一郎 先生
大橋 紹宏 先生
石川 俊平 先生
土原 一哉 先生

東京大学

鈴木 穣 先生
鈴木 絢子 先生
善光 純子 先生
永澤 慧 先生
濱谷 和 様
杜 君顔 様
青島 将人 様
野村 亮輔 様
栗原 恭子 様
大平 正貴 様
中鶴 拓也 様
廣内 恵多 様

東京理科大学

波江野 洋 先生
佐伯 晃一 先生

北見赤十字病院

吉河 歩 先生

釧路労災病院

澤田 憲太郎 先生

京都府立医科大学附属病院

小嶋 基寛 先生
森永 友紀子 先生
加藤 健 先生

九州大学病院

播磨 朋哉 先生

岐阜大学医学部附属病院

横井 亮磨 先生

大阪大学医学部附属病院

岸 和希 先生

iTMS株式会社

洞澤 智至 先生

ビッツ株式会社

天野 直己 様

SPATNIC
Spatial Pathology-based Typist for Normal / Cancer

QINDAO
Quantitative INDex of Alpha diversity Overview

SpatialKNife

Thank you for your kind attention.