

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：21401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K00410

研究課題名(和文)一細胞の複雑な形状に基づく器官・組織動力学モデルのシミュレーション研究

研究課題名(英文)Simulation study of organ/tissue dynamics model based on complex shapes of single cells

研究代表者

石本 志高 (Ishimoto, Yukitaka)

秋田県立大学・システム科学技術学部・教授

研究者番号：30391858

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：細胞頂点モデル及び泡・頂点モデルに関し各種計算機粘弾性実験を実行し、差異を示した。これは主に一細胞の形状変化に起因するため、一細胞の形状が組織レベルの物性に反映されることを数値計算上で明らかにした。翅形成力学モデルを細胞頂点モデルで表現し、翅外形弾性率によって器官が有意に変化する結果を得た。ハエ蛹期の翅器官の3次元形態変化とシグナル分子の時空間動態が密接に関連して進行することを実験的解析的に明らかにした。

追加的成果としてAFMによる細胞弾性力学情報の測定および解析を行った。上皮組織の4D顕微鏡データの定量化を進め、細胞核位置を深層学習で認識するプログラムを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

数理モデルを用いた計算機粘弾性実験により、一細胞形状が組織レベルの物性に反映されることを数値計算上で明らかにした点で、学術的に重要な知見を与えた。また、我々の翅外形力学モデルを一細胞の形状変化をもつものに刷新した。外形力学情報が重要な情報であることを示し、意義深い。シグナル分子の時空間動態と器官形成の研究では、これらが密接に関連することを初めて示した。AFMによって細胞間力学情報に複数種類の距離相関が現れることを示した。深層学習による細胞移動定量化への道を示した。

上記学術的意義に加え、これらの結果は器官・組織の再生技術などへの応用に向けて大きな前進といえ、社会的意義のある成果となった。

研究成果の概要(英文)： On the cell vertex model and the bubbly vertex model, various computer viscoelasticity experiments were performed to show differences. Since this is mainly due to the shape change of each cell, it was clarified numerically that the cellular shape changes are reflected in the physical properties at the tissue level. The wing formation mechanics model was expressed by the cell vertex model, and the results showed that the organs significantly changed depending on the wing margin modulus. We experimentally and analytically revealed that the three-dimensional morphological changes of wing organs and the spatiotemporal dynamics of signaling molecules in the fly pupal stage are closely related.

As additional results, we measured and analyzed dynamical information of cell elasticity by AFM. By quantifying 4D microscopic data of epithelial tissue, we developed a program that recognizes the cell nucleus position by deep learning.

研究分野：生物物理学、数理生物学、数理物理学、生命・健康・医療情報学

キーワード：コンピュータシミュレーション 細胞・組織・器官 発生・分化 粘弾性 データ解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、器官再生技術やがんの浸潤メカニズムなどの観点から、多細胞動力学現象の解明が重要度を増してきている。これらは、細胞が多細胞集団中で変形・移動する力学現象であり、特に上皮組織において多くの研究が成されてきたが、主に静的な性質の解明であり動力学解明には不十分であった。一方、近年の計測技術により細胞レベルの動力学測定が可能となってきた。しかしながら、データ解析手法の発展と共に、説明能力と予言性をもつ理論および数理モデルの構築が期待されていた。

2. 研究の目的

多細胞動力学現象の解明には、細胞レベルの知見に立脚した説明能力をもつ理論と、その知見を忠実に再現でき予言可能性へと導く数理モデルの構築が必要である。

本研究の目的は、一細胞の複雑な形状に基づく器官・組織動力学モデルの構築およびそのシミュレーション研究を行い、多細胞動力学現象を解明することである。具体的には、申請者の構築した数理モデルを発展させ、マウス嗅上皮パターン形成過程およびショウジョウバエ翅形成過程のメカニズムを解明することを目指す。

3. 研究の方法

本研究では、高精度に測定される一細胞の複雑な形状に着目し、多階層で力学情報を再現・予測しつる、器官・組織動力学モデルの構築およびそのシミュレーション研究を行う。具体的には、申請者が構築した2モデル(1)、(2)を発展させ数理モデルを構築し、PCクラスターを用いて各種計算機粘弾性実験の開発および実施を行う。また、プログラム開発および各種シミュレーション研究を通じて、マウス嗅覚組織の発生過程およびショウジョウバエ蛹期の発生過程における上皮組織の形態形成メカニズムの解明を行う。

本課題で主なターゲットとしている単層上皮組織に関して、基礎的な動力学実験データが少ない。翅モデルに関しても形成動態も含めて、ショウジョウバエ以外のデータが不足している。よって、追加的な研究の方法として実験データの定量化(3)を行う。

(1) 多細胞動力学モデル(泡・頂点モデル)

多細胞動力学モデル(泡・頂点モデル)は、湾曲した細胞境界で細胞を構成し、細胞内圧力と細胞境界の張力、周囲から受ける摩擦で組織を変形させるモデルである。泡・頂点モデルをベースとして多細胞動力学モデルを構築し、細胞境界の複雑な形状を時系列情報と共に表現できるモデルへと理論的な枠組みを拡張する。

(2) 翅形成モデル

翅形成力学モデルは、器官・組織の境界を異なる曲げ弾性をもつものとし、内部を静止流体で満たしたモデルである。翅内部の単純化された連続体を、力学的な異方性を持つ粘弾性体で刷新するモデルを構築する。さらに、一細胞の形状も反映できる泡・頂点モデルへの移行を目指す。また、マウス嗅上皮は産後のP28ステージで嗅覚細胞が支持細胞の中に埋め込まれ、2次元的に3細胞接合頂点を一つしか含まないものとなる。この形状を動力的に取り扱うための理論的な枠組みも併せて構築する。これらと、翅形成力学モデルの発展研究を統合し、翅形成ダイナミクス再現および予測を目指す。

(3) 実験データの定量化

連携研究者らの協力を仰ぎつつ、上皮細胞の変形量・移動量データの定量化を行うとともに、微少な飛翔昆虫に関する翅形成データの収集・解析を行う。

4. 研究成果

(1) 多細胞動力学モデル

多くの組織動力学研究で実験との比較に利用されてきた細胞頂点モデル、および我々が開発している泡・頂点モデルに関して、組織レベルにおける時間スケールごとの力学的ふるまいを明らかにするため、約140パターンのパラメータセットを用いた計算機粘弾性実験を実行した。計算機粘弾性実験は、境界外部からの周期的な応力(圧力)をインプットとし、変形量の周波数応答を見たものである。これにより2モデルの振る舞いが異なることを見出し、複数の学会にて発表した。モデルの差異は主に一細胞の形状変化に起因するため、一細胞の形状というミクロな変化が組織レベルの物性に反映されることを数値計算上ではあるが明らかにした。さらに異なる計算機粘弾性実験を実装・実施し、より広範な粘弾性応答領域での結果を得て、モデルの差異を示した。

(2) 翅形成力学モデル

先行研究で構築したショウジョウバエ翅形成力学モデルでは、器官・組織の境界を、異なる曲げ弾性率をもつ弾性体と仮定し、内部を静力学的な粘性流体で満たされるとした。本研究では、さらにこのモデルから泡・頂点モデルへの移行を目指しつつ、細胞頂点モデルへの実装を行った。即ち、翅内部を細胞頂点モデルで満たし、組織外形部分に特徴的な曲げ弾性を付与し、弾性率 β

ロファイルによって組織・器官外形が有意に変化する結果を得た。これらの成果をまとめ、査読付き論文誌、講演論文等で出版した。

(3) 実験データの定量化

一細胞レベルの形状を含む上皮組織の4D顕微鏡データの定量化を進めた。具体的にはキイロショウジョウバエの蛹期翅上皮に関する実験条件の最適化を行い、画像処理プロトコル及び付随する各種プログラムを開発し、各種4Dデータについて定量化を行った。さらに細胞核4D画像データに関して、機械学習で認識する深層学習モデルおよびプログラムを開発した。また昆虫翅形成ダイナミクスシミュレーションの実施を目指して、複数トンボ種 (dragonfly, damselfly) の幼生や成虫を採取し、翅の採取や染色および翅脈パターン解析を行い、形態形成と発現する機能との考察をシミュレーションに向けての比較・検討を行った。これに関して国内会議で発表した。

(4) 当初の研究実施計画では明示されていなかった研究

新見氏 (ヘルシンキ大学)、ニックス氏 (秋田県立大学) らと共に、ショウジョウバエ蛹期の翅におけるシグナル分子の時空間動態と器官形成の関係を明らかにするための基本物理モデルを構築し、新見氏らの実験的研究と並行してシミュレーション研究を行った。また、蛹期翅器官の3次元形態変化とシグナル分子の時空間動態および成長分化を促進する遺伝子の発現状況とが密接に関連して進行していることを実験的および解析的に明らかにした。この状況は他種および他器官でも同様に起こっていることが示唆される。この結果に関して、査読付き論文1編を出版した。

岡嶋氏 (北海道大学情報工) らと共に、AFMによる細胞弾性力学情報の測定および解析を行った。この成果をまとめ、査読付き論文誌にて出版した。

上述の各種成果を、査読付き論文集、講演論文集、多数の国際会議および国内会議にて発表し、アウトリーチ活動として、セミナー発表・講演、学会発表を精力的に行った。尚、上記(3)、(4)に関しては、国際共同研究加速基金 (課題番号 17KK0007) による発展研究の内容も含んだものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 J. Gui, Y. Huang, M. Montanari, D. Toddie-Moore, K. Kikushima, S. Nix, Y. Ishimoto, and O. Shimmi	4. 巻 116
2. 論文標題 Coupling between dynamic 3D tissue architecture and BMP morphogen signaling during Drosophila wing morphogenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	6. 最初と最後の頁 4352-4361
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.1815427116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Y. Fujii, Y. Ochi, M. Tuchiya, M. Kajita, Y. Fujita, Y. Ishimoto, T. Okajima	4. 巻 116
2. 論文標題 Spontaneous Spatial Correlation of Elastic Modulus in Jammed Epithelial Monolayers Observed by AFM	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 1152-1158
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bpj.2019.01.037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 石本 志高, 杉村 薫	4. 巻 2018.3
2. 論文標題 昆虫の翅外形多様性に関する力学モデル	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本機械学会バイオエンジニアリング講演会講演論文集	6. 最初と最後の頁 2B04
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1299/jsmebio.2018.30.2B04	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ishimoto Yukitaka, Sugimura Kaoru	4. 巻 427
2. 論文標題 A mechanical model for diversified insect wing margin shapes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	6. 最初と最後の頁 17~27
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jtbi.2017.05.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishimoto Y., Watanabe T.	4. 巻 36
2. 論文標題 Towards Particle Tracking Velocimetry of Cell Flow in Developing Tissue Using Deep Neural Network.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lecture Notes in Computational Vision and Biomechanics	6. 最初と最後の頁 495-504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-43195-2_40	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toyoshima T., Ishimoto Y.	4. 巻 36
2. 論文標題 Dynamical Rheological Properties of In-Silico Epithelial Tissue by Vertex Models.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lecture Notes in Computational Vision and Biomechanics	6. 最初と最後の頁 632-638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-43195-2_53	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Y. Ishimoto and T. Toyoshima
2. 発表標題 In-silico rheological experiments of an epithelial sheet by the cell vertex model and the bubbly vertex model
3. 学会等名 12th European Fluid Mechanics Conference (EFMC12) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 豊嶋拓哉, 石本志高
2. 発表標題 力学的平衡状態にある上皮組織の動的レオロジー特性
3. 学会等名 第31回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Y. Ishimoto, K. Sugimura
2. 発表標題 Mechanical models for insect wing margin shapes
3. 学会等名 XXVI Congress of the International Society of Biomechanics (ISB2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Y. Ishimoto
2. 発表標題 Bubbly vertex model for viscoelastic properties of epithelial tissues
3. 学会等名 2nd Edwards Symposium. Challenges and Opportunities in Soft Matter (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Y. Ishimoto
2. 発表標題 Realisation of viscoelastic epithelial tissues in the bubbly vertex dynamics
3. 学会等名 The Ninth JSME-KSME Thermal and Fluids Engineering Conference (TFEC9) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Y. Ishimoto
2. 発表標題 Viscoelastic epithelial tissues by bubbly vertex model
3. 学会等名 International Symposium on Fluctuation and Structure out of Equilibrium 2017 (SFS2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石本志高, 杉村薫
2. 発表標題 A mechanical model for diversified insect wing margin shapes
3. 学会等名 日本生物物理学会第55回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石本志高, 杉村薫
2. 発表標題 昆虫の翅外形多様性に関する力学モデル
3. 学会等名 日本物理学会2017年秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石本志高, 杉村薫
2. 発表標題 昆虫の翅外形多様性に関する力学モデル
3. 学会等名 第30回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 豊嶋拓哉, ニックス・ステファニー, 石本志高
2. 発表標題 上皮組織の粘弾性: シミュレーション実験によるレオロジー特性
3. 学会等名 日本機械学会東北支部第53期総会・講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石本志高, 豊嶋拓哉
2. 発表標題 細胞vertexモデルおよび bubbly vertex モデルによる細胞組織のレオロジー特性
3. 学会等名 日本物理学会年会第73回年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Y. Ishimoto, T. Toyoshima
2. 発表標題 Dynamical rheological properties of in-silico epithelial tissue by vertex models.
3. 学会等名 International Soft Matter Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Toyoshima, Y. Ishimoto
2. 発表標題 Dynamical rheological properties of in-silico epithelial tissue by vertex models
3. 学会等名 16th International Symposium on Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering and 4th Conference on Imaging and Visualization (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Ishimoto, T. Watanabe
2. 発表標題 Towards particle tracking velocimetry of cell flow in developing tissue using deep neural network
3. 学会等名 16th International Symposium on Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering and 4th Conference on Imaging and Visualization (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Ishimoto, T. Watanabe
2. 発表標題 Towards Particle Tracking Velocimetry of Cell Flow Using Deep Learning
3. 学会等名 The 10th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (AP Biomech 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石本志高, 大森瑠奈
2. 発表標題 生物学的によく保存されたトンボの翅の構造と流体力学的機能
3. 学会等名 第47回可視化情報シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Researchmap: Yukitaka Ishimoto https://researchmap.jp/y.ishimoto/ Research Gate: Yukitaka Ishimoto -- Publications http://www.researchgate.net/profile/Yukitaka_Ishimoto/publications 秋田県立大学 研究者総覧 http://www.akita-pu.ac.jp/stic/souran/scholar/detail.php?id=308

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	新見 修 (Shimmi Osamu)	ヘルシンキ大学・バイオテクノロジーセンター・グループ リーダー	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協力者	豊嶋 拓哉 (Takuya Toyoshima)	秋田県立大学・システム科学技術学部・大学院生 (21401)	R1年度末、卒業により所属機関から退出。
連携 研究者	杉村 薫 (Kaoru Sugimura) (50466033)	京都大学・物質 - 細胞統合システム拠点・特定拠点准教授 (14301)	
連携 研究者	富樫 英 (Togashi Hideru) (90415240)	神戸大学・医学研究科・助教 (14501)	
連携 研究者	ニックス ステファニー (Nix Stephanie) (00756637)	秋田県立大学・システム科学技術学部・助教 (21401)	