

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19H01805

研究課題名（和文）非対称細胞分裂の統合的解明及び大域的数理モデリング手法の開発

研究課題名（英文）Integrated modeling for pattern formation of cell polarity formation in asymmetric cell division

研究代表者

李 聖林 (Seirin-Lee, Sungrim)

京都大学・高等研究院・教授

研究者番号：50620069

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、非対称細胞分裂および初期発生における極性形成の統合的数理モデルを構築し、細胞分化の数学的構造の解明と生物実験による検証を通じて、細胞多様化の普遍的な制御機構を提唱することを目的とする。構築したモデルは細胞内外の生体分子相互作用に基づき、広範な生命現象に応用可能である。主な成果として、細胞膜および細胞質内における極性形成の数学的構造を数理モデルにより解明し、4細胞期における細胞配列の決定機構を示した。また、Cell morphology modelを開発し、実験データを反映した3次元モデルを構築した。これらの手法は普遍性を持ち、他の動物モデルにも適用可能である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、非対称細胞分裂における極性形成機構を統合的に把握するための大域的モデリング手法を構築し、その数理的解析を通じて、従来の局所的モデリングでは説明できない現象を解明することを目指す。これにより、細胞分化および多様化に関する新たな理論と実証的知見が期待される。また、研究の成果は、基礎生物学のみならず、再生医療およびがん研究にも大きな影響を与える可能性がある。幹細胞の分化メカニズムの解明は再生医療の発展に寄与し、がん細胞の異常分裂の理解は新規治療法の開発に繋がる。また、数理モデルを用いた生命現象の解析は教育分野でも重要な役割を果たし、次世代の科学者育成に貢献できる。

研究成果の概要（英文）：This research aims to construct an integrated mathematical model of polarity formation in asymmetric cell division of early embryogenesis, elucidate the mathematical structure of cell differentiation, and propose a universal regulatory mechanism for cellular diversification through biological experimentation. We constructed mathematical models based on the interaction of biomolecules within and outside the cell and they are applicable to a wide range of biological phenomena. Major achievements include elucidating the mathematical structure of polarity formation in cell membranes and cytoplasm through the mathematical model and demonstrating the mechanism of cell arrangement determination during the 4-cell stage. Additionally, the development of a Cell Morphology Model, which incorporates experimental data to create a three-dimensional model, was achieved. These methods are universal and applicable to other animal models.

研究分野：数理生命医学

キーワード：パターン形成 数理医学 初期発生

1. 研究開始当初の背景

人間の身体は260種類以上の細胞によって構成されているが、その起点は一個の細胞である。多様な細胞が形成される過程で重要な機構の一つが非対称細胞分裂である。非対称細胞分裂では、母細胞は異なる機能やサイズを持つ二つの娘細胞を生成し、一方に幹細胞としての機能を引き継ぐ。非対称細胞分裂の具体例として、線虫の初期胚細胞では、PAR-6とPAR-2というタンパク質が細胞の前後に局在し、極性形成が細胞分裂のタイミングや位置を決定する。従来の研究では、PAR極性形成を個別の分裂段階において独立した現象として解析していた。しかし、細胞の形状や大きさが極めて重要な影響を持つことが理論研究で明らかとなった。細胞質タンパク質の極性形成が細胞膜のPAR極性に与える影響が発見され、隣接細胞間での分裂タイミングや極性位置の制御の可能性が示唆された。

本研究は、非対称細胞分裂における極性形成機構を全体的に把握するための大域的モデリング手法を構築し、その数理的解析を通じて統合的に解明することを目指す。従来の局所的モデリングでは説明できない現象を明らかにし、数理モデルおよび生物実験を通じて、新たな理論と実証的知見を提案することを目指す。

2. 研究の目的

本研究では、細胞という空間要素を考えずに分子の動態のみに注目してきた従来の局所的なアプローチから完全に離れ、細胞の高次元の形と細胞分裂の動的ダイナミクスおよび細胞間の配置関係と相互作用を考慮した上で分子の動態を時空間的に考察できる大域的数理モデリングの開発に挑戦し、そのモデル化を用いて新しい極性形成の数理理論の創出および細胞の多様化の仕組みを統合的に解明することを目指す。

3. 研究の方法

- (1) 大域的モデリング手法の開発：繰り返し起きる非対称細胞分裂における細胞の動的プロセスを時空間軸においてそのまま再現しながら、細胞の中で起きるタンパク質のダイナミクスを同時刻で捉えることができるモデル化を構築する。
- (2) 細胞膜と細胞質の極性形成の関連の仕組み解明および数学的構造の解析：非対称細胞分裂全体を通して形成される細胞質タンパク質の極性形成の仕組みを解明、さらに細胞膜のPAR-2極性との位相関連性における数学的構造を厳密解析系の分担研究者と一緒に解明していく。数学的一般性を導くことにより、細胞種に依存しない細胞膜と細胞質の極性形成の普遍的な仕組みを提案することを目指す。
- (3) 細胞間位置関係と細胞内極性形成の関連性の解明および実験への検証：(1)で構築した数理モデルを用いて細胞分裂から細胞の配置、さらに細胞内の極性形成がどのようにお互いを制御し合ってロバストな極性を形成するのかを明らかにする。また、数理研究から考えられる仮説をもとに、実験系研究分担者の協力を得て生物実験で検証していく。これにより、今まで推測としてしか考えてこなかった細胞間の幾何学的相互作用と極性形成の関連性を明確にすると共に細胞多様化における新しい仕組みを提示する事を目指す。

4. 研究成果

本研究では、非対称細胞分裂における極性形成および初期発生の仕組みを卵割全体のプロセスの中で統合的に捉えられる数理モデルを構築し、非対称分裂の仕組みを解明すると共に初期発生の細胞分化の数学的構造の解明および生物実験への検証を通じて細胞の多様化を制御する普遍的な仕組みを創出することを目指した。また、そのモデル化を一般化式で表すことで、特定の細胞極性形成の現象に限らず、細胞および細胞内外の生体分子の相互作用に基づいている生命現象の様々な問題に応用することを可能にすることを目指した。その成果の一つ目として、細胞膜と細胞質内での極性の仕組みにおける数学的構造の一般性を、数理モデルを用いて発見し、厳密な数学的解析を用いて証明することに成功した。二つ目の成果では、4細胞期の初期発生で起きる細胞配列の仕組みの解明の研究に取り組み、細胞のロバストな配列の決定に、細胞殻の幾何学的性質の中でも細胞殻と細胞の間に生じる空き空間が極めて重要であることを数理と実験の融合で示した。その結果は今までの生物学的知見で発見できなかった新たな仕組みを提案したことで高く評価された。本研究は、S. Seirin-Lee*, K. Yamamoto, A. Kimura*, The extra-embryonic space and the local contour are critical geometric constraints regulating cell arrangement(2022)Development, 149 (9): dev200401.として出版され、プレスリリースを行った。さらに、Development 誌の Outstanding Paper Prize の候補に選出され、新規性において高い評価を受けた。

三つ目の成果では、数理モデリングの新しい手法として Multi-phase-field 法を用いて実際の細胞の形を実験の画像データから反映できる Cell morphology model を新たに構築した。また、Cell morphology model モデルを3次元に拡張し、4細胞期以上の多細胞における数理モデルの基本枠組みの構築にも成功した。さらに、3次元の計算コストを削減できるプログラムの改善を行い、数理実験が可能なツールの構築にも取り組んでいる。

四つ目の成果では、細胞の幾何学的性質と極性形成の関係性を数学的に一般化する数理的概念の導入に成功し、引き続き研究を発展させている。さらに線虫の初期胚の4細胞期の初期発生で起きる細胞配列の仕組みにおいて、実験の live imaging から細胞ごとのパラメータを推定する手法の構築を行い、細胞配列における物理的性質の特徴を取り出すことに成功し、論文としてまとめる予定である。これらの手法は全て細胞の種に依存しない普遍的なツールであり、今後マウスやサルモデルにも有効に応用できることが期待される。

これらの成果は全て6本の研究論文として国際専門誌に発表された。また、研究代表のみの講演実績として28件の研究会での成果発表を行い、そのうち、26件は招待講演である。研究の最後年度である2023年度には国際研究集会 OKO International symposium 2023(<https://seirinlab.wixsite.com/oko-symposium2023>)を開催し、海外から20名の講演者を招待し、活発な議論を行った。また、diversityの向上に向けて参加者の3割以上が女性研究者で、4割近くが日本以外の国からの参加者であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Seirin-Lee Sungrim, Yamamoto Kazunori, Kimura Akatsuki	4. 巻 149
2. 論文標題 The extra-embryonic space and the local contour are crucial geometric constraints regulating cell arrangement	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 dev200401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.200401	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 Kuwamura Masataka, Izuhara Hirofumi, Ei Shin-ichiro	4. 巻 84
2. 論文標題 Oscillations and bifurcation structure of reaction-diffusion model for cell polarity formation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Mathematical Biology	6. 最初と最後の頁 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00285-022-01723-5	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 Morita Yoshihisa, Seirin-Lee Sungrim	4. 巻 82
2. 論文標題 Long time behavior and stable patterns in high-dimensional polarity models of asymmetric cell division	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Mathematical Biology	6. 最初と最後の頁 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00285-021-01619-w	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 Seirin-Lee Sungrim, Gaffney Eamonn A., Dawes Adriana T.	4. 巻 9
2. 論文標題 CDC-42 Interactions with Par Proteins Are Critical for Proper Patterning in Polarization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2036 ~ 2036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9092036	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 Ei Shin-Ichiro, Ishii Hiroshi, Sato Makoto, Tanaka Yoshitaro, Wang Miaoxing, Yasugi Tetsuo	4. 巻 81
2. 論文標題 A continuation method for spatially discretized models with nonlocal interactions conserving size and shape of cells and lattices	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Mathematical Biology	6. 最初と最後の頁 981 ~ 1028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00285-020-01534-6	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 Ei Shin-Ichiro, Ishii Hiroshi, Kondo Shigeru, Miura Takashi, Tanaka Yoshitaro	4. 巻 509
2. 論文標題 Effective nonlocal kernels on reaction-diffusion networks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	6. 最初と最後の頁 110496 ~ 110496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtbi.2020.110496	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 Seirin-Lee S., Sukekawa T., Nakahara T., Ishii H., Ei S.-I.	4. 巻 80
2. 論文標題 Transitions to slow or fast diffusions provide a general property for in-phase or anti-phase polarity in a cell	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Mathematical Biology	6. 最初と最後の頁 1885 ~ 1917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00285-020-01484-z	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 Ei Shin-Ichiro, Guo Jong-Shenq, Ishii Hiroshi, Wu Chin-Chin	4. 巻 487
2. 論文標題 Existence of traveling wave solutions to a nonlocal scalar equation with sign-changing kernel	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Mathematical Analysis and Applications	6. 最初と最後の頁 124007 ~ 124007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmaa.2020.124007	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 該当する

1. 著者名 Ikeda Kota, Ei Shin-Ichiro	4. 巻 33
2. 論文標題 Center Manifold Theory for the Motions of Camphor Boats with Delta Function	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dynamics and Differential Equations	6. 最初と最後の頁 621 ~ 657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10884-020-09824-9	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 Ei Shin-Ichiro, Department of Mathematics, Faculty of Science, Hokkaido University, Sapporo 060-0810, Japan, Tzeng Shyuh-Yaur, Department of Mathematics, National Changhua University of Education, Changhua, Taiwan	4. 巻 40
2. 論文標題 Spike solutions for a mass conservation reaction-diffusion system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Discrete & Continuous Dynamical Systems - A	6. 最初と最後の頁 3357 ~ 3374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3934/dcds.2020049	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 該当する

1. 著者名 Seirin Lee Sungrim	4. 巻 62
2. 論文標題 Asymmetric cell division from a cell to cells: Shape, length, and location of polarity domain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Development, Growth & Differentiation	6. 最初と最後の頁 188 ~ 195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/DGD.12652	査読の有無 無
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 Seirin-Lee S., Sukekawa T., Nakahara T., Ishii H., Ei S.-I.	4. 巻 80
2. 論文標題 Transitions to slow or fast diffusions provide a general property for in-phase or anti-phase polarity in a cell	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Mathematical Biology	6. 最初と最後の頁 1885 ~ 1917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00285-020-01484-z	査読の有無 無
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 Seirin-Lee Sungrim, Osakada Fumitaka, Takeda Junichi, Tashiro Satoshi, Kobayashi Ryo, Yamamoto Takashi, Ochiai Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Role of dynamic nuclear deformation on genomic architecture reorganization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 1007289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pcbi.1007289	査読の有無 無
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 Torisawa Takayuki, Kimura Akatsuki	4. 巻 8
2. 論文標題 The Generation of Dynein Networks by Multi-Layered Regulation and Their Implication in Cell Division	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2020.00022	査読の有無 無
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 14件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 李聖林
2. 発表標題 Mathematical approach based on geometry of chromatin and cell dynamics
3. 学会等名 染色体学会第73回年会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 李聖林
2. 発表標題 From Geometry To Patterns
3. 学会等名 Vienna-Kyoto Biomath workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 李聖林
2. 発表標題 Mind the gap: Space inside eggs steers first few steps of life
3. 学会等名 BDR symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 李聖林
2. 発表標題 A geometric constraint regulating cell arrangement pattern
3. 学会等名 RIMS International conference Modeling and Mathematical Analysis of Dynamics of Patterns (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 李聖林
2. 発表標題 見えて見えないデータから紐解いた細胞配列の決定機構
3. 学会等名 Minisymposium「形から紐解く生命科学のデータと数理: Geometry-based “Data and Mathematical sciences” for Life」, JSMB annual meeting (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 S. Seirin-Lee
2. 発表標題 Geometry (形); Inconspicuous regulator that determines the fate of cells
3. 学会等名 iTHEMS Colloquium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 S. Seirin-Lee
2. 発表標題 Phase separation model for chromatin reorganization of eukaryotic cell nuclei
3. 学会等名 JSPS core-to-core program conference for Establishing International Research Network of Mathematical Oncology, Fusion of Mathematics and Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 S. Seirin-Lee
2. 発表標題 現象-数理-数学を繋ぐ反応拡散方程式
3. 学会等名 応用数学分科会・特別講演, 日本数学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shin-Ichiro Ei
2. 発表標題 Effective nonlocal kernels on Reaction-diffusion networks
3. 学会等名 JSPS Core-to-Core Program "Establishing International Research Network of Mathematical Oncology" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 S. Seirin-Lee
2. 発表標題 Pattern Formation from Cell to Dermatolog
3. 学会等名 A3 workshop for Mathematical Life Sciences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Seirin-Lee
2. 発表標題 A general property for in-phase and anti-phase cell polarities in asymmetric cell division
3. 学会等名 ICIAM2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Seirin-Lee
2. 発表標題 形と生命における数学のさきがけ
3. 学会等名 数学パワーが世界を変える2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 李聖林
2. 発表標題 反応拡散方程式、生命のパターン形成におけるその無限の才能
3. 学会等名 日本数学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kimura A
2. 発表標題 Architectonics of the cell, as a crossroad of physics and genetics
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村暁
2. 発表標題 細胞の構造計算と力学測定：線虫 <i>C. elegans</i> 胚における細胞核配置
3. 学会等名 「細胞を創る」研究会12.0
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村暁
2. 発表標題 「力」に着目して分子の集団が細胞内の核配置を制御する仕組みを紐解く
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村暁
2. 発表標題 Physical forces behind the spatial organizations of the cell
3. 学会等名 線虫研究の未来を創る会2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 木村暁	4. 発行年 2019年
2. 出版社 工学社	5. 総ページ数 127
3. 書名 細胞建築学入門	

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都大学 高等研究院/医学研究科 数理生命医学研究室
<https://ashbi.kyoto-u.ac.jp/bimed-math/>
 国立遺伝学研究所細胞建築研究室
http://cellarchlab.galaxy.birccloud.jp/home_jp.html

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
研究分担者	木村 暁 (Kimura Akatsuki) (10365447)	国立遺伝学研究所・遺伝メカニズム研究系・教授 (63801)	
研究分担者	栄 伸一郎 (Ei Shin-ichiro) (30201362)	北海道大学・理学研究院・教授 (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計2件

国際研究集会 Mathematical Human Biology(MathHuB2022)	開催年 2022年～2022年
国際研究集会 A3 workshop for Mathematical Life Sciences	開催年 2019年～2019年

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関