

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：33916

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K20400

研究課題名（和文）協調的な分子情報と力で駆動する細胞運動プロセスのデータ同化予測

研究課題名（英文）Data assimilation prediction of cell motility processes driven by cooperative molecular information and forces

研究代表者

国田 勝行 (Kunida, Katsuyuki)

藤田医科大学・医学部・講師

研究者番号：40709888

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：研究成果は以下の2点である。初めに、生細胞イメージングの個別計測データを統合化するMotion-Triggered Average (MTA) 法を開発した。逆相関解析に基づきエッジが同じ動きの場合における平均活性度時系列を収集した。次に、3つのRho GTPase (Cdc42/Rac1/RhoA) の活性度時系列をエッジ速度系列に変換する数理モデルを同定した。形態変化と分子活性の生物物理モデリングから得られた回帰モデルに対してシステム同定解析を行い、3つのRho GTPase活性度から定量的にエッジ速度を予測する数式が存在すること、それは活性度とその時間微分の和からなることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた数理モデルから、細胞の移動方法の普遍的な制御メカニズムが解明される可能性がある。MTAとシステム同定を他の細胞株に適用することで細胞種ごとの移動方法が解明され、メカニズムの違いから新たな生物学的発見が得られることが期待できる。さらにMTAのデータ前処理法は、原因と結果の時系列があれば、ヒトや植物、微生物など様々な生命現象に適用可能であり、複数因子による制御システムの原理解明に繋がる。

研究成果の概要（英文）：First, a Motion-Triggered Average (MTA) method was developed to integrate individually measured data from live cell imaging. Based on inverse correlation analysis, we collected the average activity time series for the same movement of the edges. We then identified a mathematical model to convert the activity time series of the three Rho GTPases (Cdc42/Rac1/RhoA) into an edge velocity series. System identification analysis was performed on the regression model derived from biophysical modeling of morphological changes and molecular activities, and revealed that there is a mathematical formula that quantitatively predicts edge velocity from the three Rho GTPase activity levels, which consists of the sum of the activity levels and their time derivatives.

研究分野：システム生物学、計算生物学、細胞生物学

キーワード：細胞運動 Rho GTPase 逆相関解析 数理モデリング システム同定

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細胞運動は、創傷治療、癌細胞の浸潤などの様々な場面で見られる基本的な生命現象の 1 つである。細胞の運動プロセスにおいて最も重要な役割を担うのがアクチン骨格系である。細胞の前後極性を調節しているアクチン骨格系は、Rho ファミリー低分子量 G タンパク質 (Cdc42/Rac1/RhoA) によって制御されていることが古くから知られている (Hall A et al., *Science*. 1998)。現在では、蛍光共鳴エネルギー移動 FRET の原理に基づく蛍光ライブセルイメージング技術により、生きた細胞を用いて Rho 活性の時空間動態の定量化も可能となっている (Aoki K & Matsuda M, *Nat Protoc*. 2009, Kunida K et al., *J Cell Sci*. 2012)。さらに細胞エッジの形態変化には張力などの力学特性が重要であることも報告されている (Houk. A et al., *Cell*, 2012)。一方でこれらの制御様式の多くは、各 Rho 活性情報を個別にモニターできる FRET センサーを用いた知見の積み重ねであり、細胞運動における「G タンパク質の協調的な振る舞い (入力)」から「伸張・退縮といった形態変化 (出力)」へのフィルタ機構 (予測性能) は、いまだ不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究の目的は、細胞運動時に協調的に作用する Rho ファミリー低分子量 G タンパク質 (Cdc42/Rac1/RhoA) の活性情報から細胞エッジの形態変化をモデル予測することである。

3. 研究の方法

蛍光分子プローブを用いて個別にライブセルイメージング計測した 3 つの Rho 活性と形態変化 (伸長と退縮) の時空間活性データに対して逆相関解析を行い、データを統合化する。統合化されたデータと力学に基づく細胞-基質間の相互作用を考慮した物理モデルに対して、逐次ベイズ法に基づく状態推定 (データ同化) を行い、細胞エッジの形態変化をモデル予測する。形態変化に応じた不可観測な膜張力を同時に推定する。

4. 研究成果

研究成果は以下の 2 点である。

成果1. ライブセル個別測定された複数の分子活性の経時変化を同時計測データとして統合化するデータ解析手法の開発。 ライブセルイメージングの個別計測データを統合化する方法として、データ前処理法 Motion-Triggered Average (MTA) を開発した (図 A)。Rho GTPase の活性度を計測したイメージングデータから、細胞エッジにおける Rho GTPase 活性度 (原因) とそのエッジの変形速度 (結果) の時系列が得られる。本研究では、逆相関解析に基づき、同じ動きをするエッジ速度 (結果) に対応する活性度時系列 (原因) を収集し、時系列データの平均化を行った。これにより、エッジの特定の速度パターンと同時発生した 3 つの Rho GTPase 活性度パターンを抽出できる。これらの活性度パターンは特定の速度パターンを生み出す最も典型的な時系列であり、擬似的に同時計測時系列と見なせる。抽出された 3 種の活性度時系列は、個々の Rho GTPase に関する細胞生物学の先行知見と一致する性質を持っており、細胞エッジの速度時系列に対してそれぞれの分子が固有の活性度時系列を持つことを明らかにした。

成果2. 複数の分子活性が協調して、細胞の変形・運動を制御する仕組みを定量的に表現する数式の導出。 3 種の Rho GTPase 活性度時系列を変換してエッジ速度系列を抽出する数式が得られるかを数値的に検証した。3 種の活性はいくつかの物理過程を経てエッジ変形に至る。形態変化と分子活性の生物物理モデリングから得られた回帰モデルを用いて、活性度から速度への変換式が存在し得ることを確認した。本研究では、5 つのカテゴリーに分けられたエッジ速度時系列を用意し、それぞれに対応する Rho GTPase の活性度時系列を MTA により抽出した。モデル情報量基準 (AIC、BIC) や学習データとテストデータに対する交差検証法を用いたシステム同定解析により、3 つの Rho GTPase 活性度から定量的にエッジ速度を予測する数式が存在すること、それは活性度とその時間微分の変化からなることを明らかにした (図 2)。

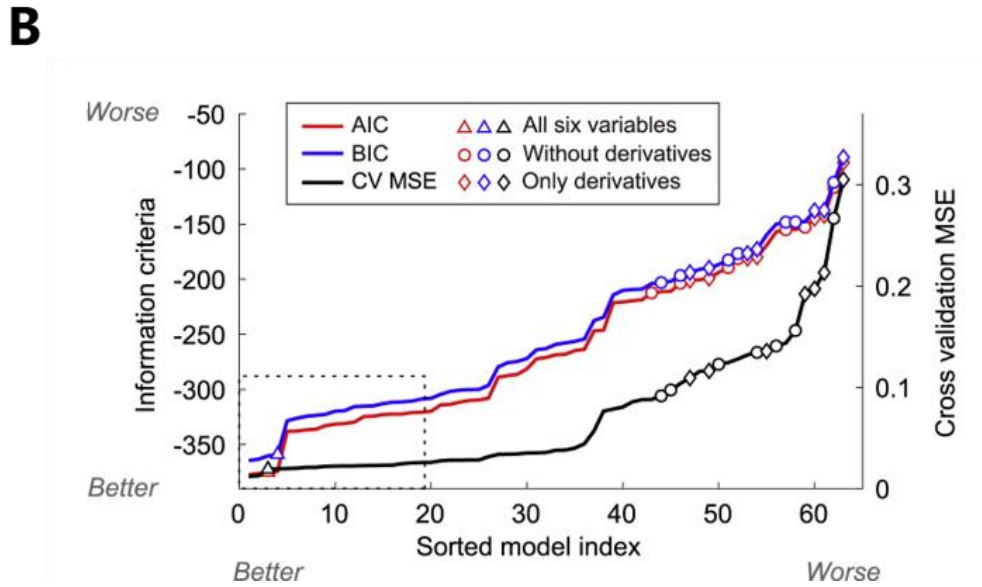
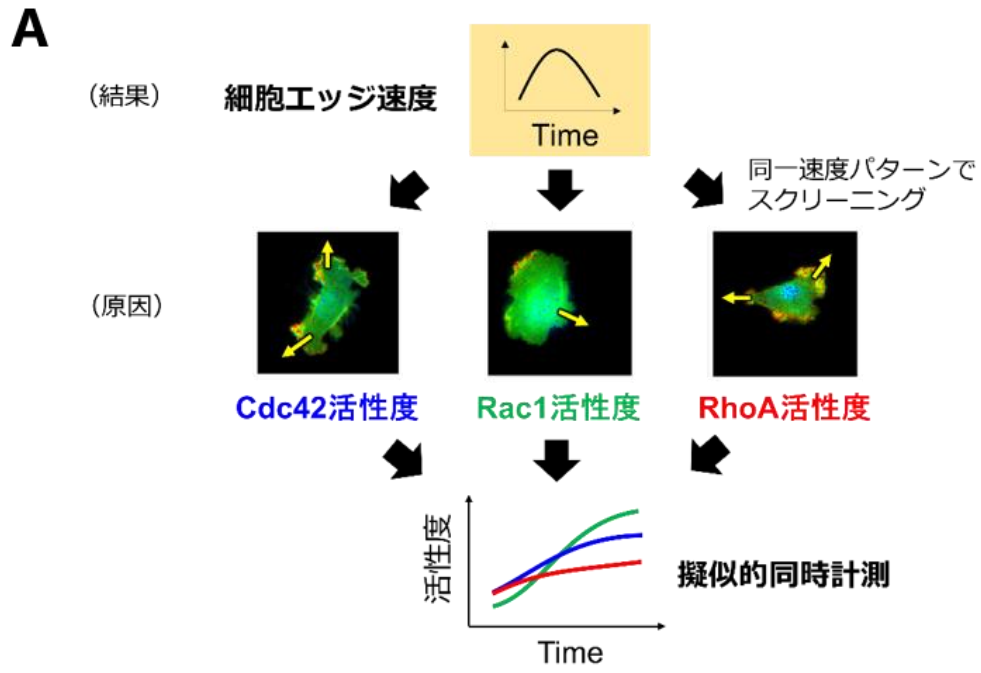


図 A: MTA 解析の手続き、図 B: システム同定結果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kunida Katsuyuki, Takagi Nobuhiro, Aoki Kazuhiro, Ikeda Kazushi, Nakamura Takeshi, Sakumura Yuichi	4. 巻 42
2. 論文標題 Decoding cellular deformation from pseudo-simultaneously observed Rho GTPase activities	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 112071 ~ 112071
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2023.112071	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件/うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Kunida K
2. 発表標題 Extraction of biomolecular signals controlling complex cellular behavior based on reverse correlation analysis
3. 学会等名 Asia-Pacific Signal and Information Processing Association (APSIPA) BioSiPS Workshop 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kunida K, Sakumura Y
2. 発表標題 Novel extraction method of molecular activity patterns that control cell morphological changes based on reverse correlation analysis
3. 学会等名 SICE Annual Conference 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakumura Y, Kunida K
2. 発表標題 Extraction of Biomolecular Signals Controlling Complex Behavior of Biological Cells
3. 学会等名 Asia-Pacific Signal and Information Processing Association Annual Summit and Conference (APSIPA ASC) 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kunida K, Sakumura Y
2. 発表標題 Novel extraction method of molecular activity patterns controlling the cell morphological changes based on reverse correlation analysis
3. 学会等名 American Society for Cell Biology (ASCB) 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kunida K, Sakumura Y
2. 発表標題 Decoding cellular deformation from pseudo-simultaneously observed Rho GTPase activities
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kunida K, Sakumura Y
2. 発表標題 Decoding cellular deformation from pseudo-simultaneously observed Rho GTPase activities
3. 学会等名 The 21st International Conference on Systems Biology (ICSB 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

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0件

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
---------	---------