

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26840085

研究課題名(和文)細胞集団の協調移動現象の数理モデリング

研究課題名(英文) Mathematical modeling of collective cell movement

研究代表者

瓜生 耕一郎 (Uriu, Koichiro)

金沢大学・自然システム学系・助教

研究者番号：90726241

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：生物の発生過程で観察される細胞の協調的移動現象を数理モデリングとイメージングデータによって解析した。イメージングデータ中の細胞核を自動で検出するアルゴリズムとその検出精度を評価する手法を確立した。さらにその手法を適用し、ゼブラフィッシュ胚未分節中胚葉組織の細胞移動を定量化し、取得した定量データに基づいた数理モデルを構築した。また観察された細胞移動の生物学的意義を解明するために、細胞集団の遺伝子発現リズム同期へ及ぼす影響を数理モデルによって調べたところ、協調的細胞移動がリズム同期を促進することを見出した。

研究成果の概要(英文)：We studied collective cell movement in development using mathematical modeling and embryonic imaging data. We developed a novel nuclear segmentation algorithm for cell tracking and a method to validate the accuracy of segmentation algorithms. Using the approach, we quantified cell movement in the zebrafish presomitic mesoderm and constructed a physical model that reproduced observed cell movement patterns. Furthermore, by using mathematical models, we revealed that collective cell movement in the tissue could enhance synchronization of gene expression rhythms across a cell population, suggesting a biological relevance of collective cell movement in development.

研究分野：発生生物学

キーワード：細胞移動 数理モデル 画像解析 遺伝子発現リズム 同期

1. 研究開始当初の背景

動物の発生において、細胞移動は重要な役割を担う。発生過程で観察される細胞移動の一つの特徴は、細胞間で移動方向に正の相関があり、集団として一つの方向に移動することである。この協調的な細胞移動現象は細胞間のシグナル伝達や物理的な力を介した相互作用の結果、引き起こされると考えられてきた。しかしこれらの因子がそれぞれの細胞内でどのように統合されて、移動方向の相関が現れるかについては未解明のままである。また協調的な細胞移動現象の生物学的な意義も不明であった。

細胞の移動現象は、従来の分子発生生物学的なアプローチだけではなく、統計物理学・数理生物学からのアプローチによっても研究されてきた。細胞移動の理解には理論と実験を組み合わせた解析が必要となるが、そのためには発生組織のライブイメージングデータから細胞移動の特徴量を抽出し、そのデータを説明出来る数理モデルを構築する必要がある。現在までにイメージングデータと数理モデルを結びつける手法がいくつか提案されてきたが、統一的方法はいまだ確立されていない。また、どういう指標を使い細胞移動を定量化すればモデリングによる現象の理解が進むのかについても明確な指針を確立する必要がある。

2. 研究の目的

そこで本研究課題では数理モデルを使い、協調的細胞移動現象を引き起こすメカニズムとその生物学的意義を明らかにする目的で、ゼブラフィッシュ体節形成で観察される細胞移動の数理モデリングと、イメージングデータを使ったその定量化を行った。またマウス胚組織において前後軸を決定する協調的細胞移動現象の数理モデリングを行った。

3. 研究の方法

数理モデリングと数値シミュレーションをもちいて協調的細胞移動の解析を行った。また、体節形成期のゼブラフィッシュ未分節中胚葉組織のライブイメージングデータを使い、生体組織内での細胞移動の定量化手法の開発を行った。

4. 研究成果

(1) 細胞核を検出するアルゴリズムの確立

イメージングデータを使い発生組織での細胞移動を定量化するためには、細胞をトラッキングする必要がある。トラッキングするためにはイメージ中の細胞の位置を検出する必要があるため、そのアルゴリズムの確立に取り組んだ。またアルゴリズムの精度を評価するために、実際のイメージングデータの特徴量(細胞密度、細胞核の大きさやシグナルノイズ比など)を再現した合成画像の作成方法を提案した。また、ゼブラフィッシュキメラ胚を作成し、生体組織内でトラッキング精度

を評価する方法の確立を行った。

(2) 発生組織における細胞移動の定量化

発生過程においては、顕微鏡下で胚自体の動きや、組織の変形や伸長が起きるため、細胞移動そのものを生体内で定量するのは非常に困難である。そこで隣接細胞間における速度ベクトルの方向微分を計算することで、細胞間の相対的な動きを定量化する手法を提案した。その手法をゼブラフィッシュ未分節中胚葉組織に適用し、組織のどの箇所まで細胞間の相対的な動きが起きているのかを明らかにした(図 1)。さらに細胞間の二乗距離の時間変化を計算することで、細胞の動きのタイプを判別した。解析の結果、未分節中胚葉組織での細胞移動は、ある方向へ一定の時間進み、そこから徐々に移動方向を変えするという persistent random walk であることを明らかにした。

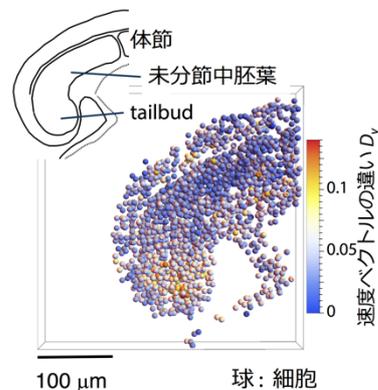


図 1. 速度ベクトルの方向微分による細胞間の相対的な動きの定量化。速度ベクトルの方向微分 D_v の値が大きいほど(赤色)、相対的な動きが大きいことを表す。

(3) 定量データへのフィッティング

(2)で得られた細胞移動の定量データに対して、空間三次元の数理モデルのフィッティングを行い、コンピュータ上で移動パターンを再現した(図 2)。モデルには複数のパラメータが含まれているが、近似ベイズ法(Approximate Bayesian Computation)をもちいてフィッティングを行った。フィッティングしたモデルから、移動速度や速度の自己相関などの細胞移動の特徴量を求めた。さらに、シミュレーションで再現した細胞移動が細胞間シグナル伝達に及ぼす影響を明らかにする目的で、細胞内の遺伝子発現ダイナミクスをモデル化した。再現した移動パターンの存在下で遺伝子発現ダイナミクスの数値シミュレーションを行ったところ、組織での細胞移動は細胞間相互作用に影響を及ぼし遺伝子発現ダイナミクスを変化させることを見出した。

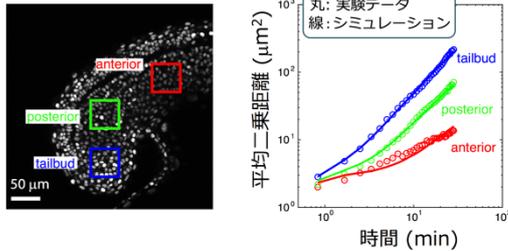


図 2. 細胞間平均二乗距離の時間変化と数理モデルのフィッティング。ゼブラフィッシュ未分節中胚葉組織の各領域で計測を行った。

(4) 協調的細胞移動による遺伝子発現リズム同期の促進

先行研究において、ゼブラフィッシュ未分節中胚葉組織後方では、細胞が隣接細胞と正の相関を持って移動していることが報告されていた。しかしその生物学的な役割は不明であった。そこでこれを明らかにするため、相関を持った動きが、体節形成過程において観察される遺伝子発現リズムに及ぼす影響の数理解析を行った。

2次元空間における細胞の運動方程式を記述し、個々の細胞は周りから受ける物理的力に応じて移動方向を決めるというモデルを採用した。このモデルでは力への感受性パラメータを変えることで、異なる相関長を持つ移動パターンを作り出すことができる。細胞内の遺伝子発現リズムは位相振動子モデルで記述した。数値シミュレーションの結果、遺伝子発現リズムの細胞間同期を促進するための最適な移動方向の相関長があることを明らかにした(図 3)。シミュレーションで得られた最適な相関長はおよそ 2 細胞サイズであり、これは生体内で観察された相関長に近い値であった。このことは生体内での協調的細胞移動が遺伝子発現リズムの同期を促進している可能性を示唆する。

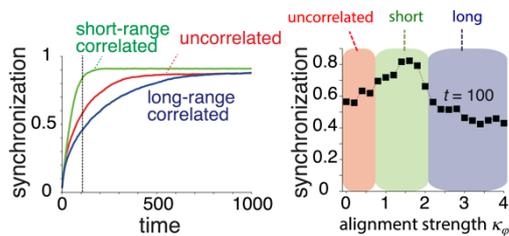


図 3 協調的な細胞移動が遺伝子発現リズムの同期を促進する。縦軸は細胞集団のリズム同期の度合い。左図の横軸は時間、右図の横軸は周りから受ける力に対する移動方向のアライメントの強度。アライメント強度が大きいほど、細胞間の移動方向の相関長が長くなる。

(5) マウス発生組織における細胞移動のモデリング

マウス初期胚においては少数の細胞集団が

一つの方向へ移動し、その移動した方向が将来の前側になる。数理解析と二次元数値シミュレーションによって、細胞集団が自発的に対称性を破るメカニズムと、胚組織における細胞移動パターンを生み出すメカニズムの解明を行った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

(1) Rajasekaran B, Uriu K, Valentin G, Tinevez JY, Oates AC. Object segmentation and ground truth in 3D embryonic imaging. PLoS One 査読有 2016 11(6):e0150853 doi: 10.1371/journal.pone.0150853.

(2) Uriu K. Genetic oscillators in development. Dev Growth Differ. 査読有 2016 58(1):16-30. doi: 10.1111/dgd.12262.

(3) Uriu K, Morelli LG, Oates AC. Interplay between intercellular signaling and cell movement in development. Semin Cell Dev Biol. 査読有 2014 35:66-72 doi:10.1016/j.semdb.2014.05.011.

(4) Uriu K, Morelli LG. Collective cell movement promotes synchronization of coupled genetic oscillators. Biophys J. 査読有 2014 15;107(2):514-26. doi: 10.1016/j.bpj.2014.06.011.

[学会発表] (計 9 件)

(1) 瓜生耕一郎 細胞移動が分節時計同期に与える影響をイメージングデータと数理モデルで明らかにする 日本発生生物学会秋季シンポジウム 2016, 2016年10月20日, 三島市民文化会館(静岡県三島市)

(2) 瓜生耕一郎 Quantification of relative cellular movement and mathematical modeling in vertebrate somitogenesis 第38回日本分子生物学会年会、2015年12月1日~2015年12月4日、神戸ポートアイランド(兵庫・神戸市)

(3) Uriu K, Rajasekaran B, Morelli L.G., Oates A.C. Quantification and mathematical modeling of the effect of cellular movement on oscillator synchronization in vertebrate somitogenesis The 26th CDB meeting, 2015年9月8日~

2015年9月8日、RIKEN CDB、(兵庫・神戸市)

(4) 瓜生耕一郎

Modeling cellular motion in vertebrate somitogenesis based on embryonic imaging data

2015年日本数理生物学会年会、2015年8月26日～2015年8月29日、同志社大学(京都・京都市)

(5) 瓜生耕一郎

Relative cellular motion in vertebrate somitogenesis

第48回日本発生生物学会年会、2015年6月2日～2015年6月5日、つくば国際会議場(茨城・つくば市)

(6) 瓜生耕一郎

Synchronization of coupled genetic oscillators promoted by collective cell movement

CDB Symposium 2015 Time in Development, 2015年3月23日～2015年3月25日、RIKEN CDB(兵庫・神戸市)

(7) 瓜生耕一郎

Collective cell movement promotes synchronization of coupled genetic oscillators

The Joint Meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology and the Society for Mathematical Biology, 2014年7月28日～2014年8月1日、大阪国際会議場(大阪・大阪市)

(8) 瓜生耕一郎

Collective cell movement promotes synchronization of coupled genetic oscillators

The 9th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology, 2014年6月15日～2014年6月19日、Chalmers Conference Center(Gothenburg・Sweden)

(9) 瓜生耕一郎

Collective cell movement promotes synchronization of the segmentation clock

第47回日本発生生物学会年会、2014年5月27日～2014年5月30日、ウインクあいち(愛知・名古屋市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瓜生 耕一郎 (Koichiro Uriu)

金沢大学・理工研究域自然システム学系・助教

研究者番号：90726241