

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：32675

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06750

研究課題名(和文) 胚のキラル対称性を破る細胞表層の力学ロジックとその分子機構の解明

研究課題名(英文) Predicting cellular position during chiral symmetry breaking in C elegans embryo

研究代表者

西川 正俊 (Nishikawa, Masatoshi)

法政大学・生命科学部・准教授

研究者番号：30444516

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：線虫の胚発生における体軸形成を担う細胞運動のしくみの理解を目指し、ディープラーニングを用いた細胞核の座標予測を行った。まず、原腸形成の陥入運動データを使って本手法の妥当性を確認した。そして、左右軸形成における細胞運動の予測モデルを構築した。構築したモデルは、胚の圧縮により生じる細胞運動の変化を高精度に捉えることができることが確認できた。さらに、この細胞運動と細胞表層のトルク発生の関係を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胚発生では大規模な細胞運動が生じる。細胞は張力を発生し、周りの細胞と押し合いながら、変形しながら変位する。このような複雑な運動を理解するのは困難である。そこで、本研究では、ディープラーニングを用いた細胞核の座標予測を提案した。ディープラーニングをはじめとする人工知能は、正確に記述するのが困難な課題に対して、学習によりモデルを最適化して答えを与える技術であり、注目されている。発生ダイナミクスの予測をこの技術の新しい適用分野として提案した点において、この技術の汎用性を示している。

研究成果の概要(英文)：We provided a new methodology to predict the position of nucleus from the positions of other nuclei inside the embryo by utilizing a deep learning technology. We first showed that the proposed framework provides sufficient predictive power by computing the nuclear position of gastrulating cell. We then developed a model for predicting cell positions during left-right symmetry breaking and demonstrated that the model can precisely predict the nuclear positions in embryos even in a different boundary condition that affect the cell migration.

研究分野：生物物理

キーワード：細胞表層

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

体軸形成における対称性の破れ

生物のボディプランは前後・背腹・左右の体軸に基づいて決定されるので、胚発生における非対称性の獲得と体軸形成は正常な発生に不可欠である。線虫は、受精卵が持つ非対称性によって前後軸が決定し、第三卵割までに背腹軸、左右軸の順に確立する。最後に決まる左右軸は、ボディプランのキラリティ(鏡像対称性)を決定する点において、先に決まる二つの体軸と大きく異なる。第三卵割において、前極側に位置する二つの細胞の分裂軸ははじめ、前後軸と背腹軸で張られる平面に直交している。分裂を開始すると分裂軸が回転し、娘細胞の配置がキラリティを有することになる(図1)。この分裂軸回転には細胞表層のアクチン骨格によるトルク発生が重要な役割を果たすことが示されているが(Naganathan, Nishikawa, et al., 2014) 詳細な機構については明らかではない。

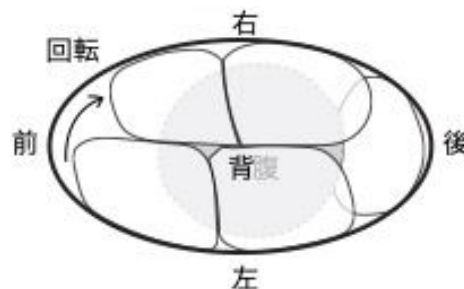


図1 線虫の左右軸形成

細胞の力学相互作用

細胞の変形や形の維持は細胞膜直下にある細胞表層が担っている。細胞表層はアクチンとミオシンを主な構成要素とする厚さ約 100 nm の層であり、ミオシンの作用によって張力を発生する。張力が一様であれば細胞の形に変化は起こらないが、張力の空間的なかたよりができると、細胞の曲率が変化する。曲率の変化は細胞の形に変化をもたらすが、細胞の体積は保存されているなど、さまざまな拘束条件がある。しかも、細胞表層の張力勾配は表層の流れを生み出し、ミオシンやアクチンの空間分布に変化をもたらす。これによって表層が生み出す張力の分布は刻一刻と変化する。さらに形の変形は周りの細胞や卵殻など周囲の影響を受ける。このため、第三卵割における 4 細胞の分裂動態ですら力学的にモデル化するのは困難であり、このような手段はまだない。

2. 研究の目的

上に述べたように、初期胚発生におけるキラル対象性の破れの機構を力学的に理解するのは困難である。そこで本研究では、胚の核が占める位置から特定の細胞の核の位置をディープラーニングを用いて予測する手法を提案した。これにより、変異によって生じる異常も予測可能なモデルの構築を目指した。その上で、左右軸形成に異常を示す RNAi 胚の動態の詳細な解析を行なった。

3. 研究の方法

以下の 3 点に焦点を当て発生過程における細胞運動の予測モデルを構築し、胚のキラル対称性の破れについて研究を行った。

- (1) 原腸形成における細胞の陥入運動のモデル
- (2) 左右軸形成予測モデル
- (3) 細胞表層のトルク発生因子が胚発生のキラルな運動におよぼす影響

4. 研究成果

(1) 発生過程における細胞運動の予測モデル構築を目指し、原腸形成における陥入運動で提案手法の妥当性を確認した。原腸陥入は陥入細胞と周りの細胞が協調して動く大規模な運動である。そこで、標的となる陥入細胞 (Ea 細胞、図 2 左上) の核の 3 次元座標を、周りの細胞の核の座標から求めるモデルを CNN で構築し、学習をおこなった。そして検証データを使ってモデルの予測と実際のデータを比較した。図 2 下に示すように高い精度で運動の予測が可能であることができた (相関係数 0.99)。これにより細胞運動の予測モデルとして本手法が有効であることを示した。核の座標データは Jelier et al のものを使った。

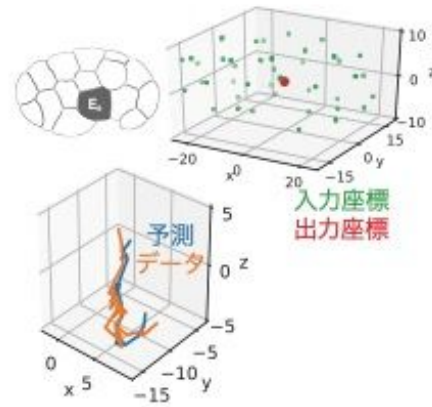


図 2 原腸形成における陥入運動の予測

(2) 上で述べた左右軸形成の細胞運動は、卵殻によって拘束されている。このため、卵殻の形状を変えると運動に影響をおよぼすことがある (Jelier et al.)。図 3 上に示すのは ABar 細胞 (前極側の右に位置する細胞) の変位を示している。卵殻が圧縮されている場合には 20 ミクロン程度の変位が起こるが (緑)、圧縮がない場合には 15 ミクロン程度しか変位しない (オレンジ)。そこで、左右軸形成の細胞運動の予測モデルを作成し、境界条件によって生じる軌跡の変化を予測できるかを確認した。なお核の座標データは Jelier et al のものを使った。

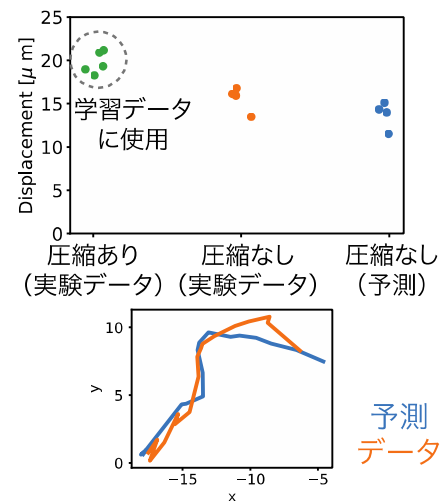


図 3 左右軸形成における細胞運動の予測

ABar 細胞を除く全細胞の座標から ABar 細胞の座標を求めるモデルを構築し、卵殻が圧縮されているときのデータで学習を行なった。これで圧縮されていない ABar 細胞の座標を予測した。図 3 下に示すように高い精度で予測できていることがわかる (相関係数 0.98)。また変位の大きさも、圧縮なしの実験データをよく再現している (図 3 上青)。これから、本提案手法はターゲット細胞の 3 次元座標をただ記憶するのではなく、境界条件の変化を捉えることができる予測モデルであることを示している。

(3) 左右軸がランダム化する遺伝子 *gpa-16* のノックダウン胚において分裂溝近傍の表層のねじれが生じておらず、表層のねじれと分裂軸の回転が相関するという先行研究と整合する結果を得た。しかしこれらのノックダウン胚において 2 細胞期における AB 細胞の分裂軸回転に異常は見られなかった。これは表層のねじれだけでは背腹軸形成の分裂軸回転を説明することができないことを示している。さらに細胞表層のトルク発生を担う、アクチン重合因子フォーミン (*cyk-1*) のノックダウン胚において分裂軸回転と表層のねじれの間関係を調べたところ、AB 細胞の分裂軸回転に異常は見られなかった。これにより、分裂時回転と表層の作用について、背腹軸形成と左右軸形成では異なる関係があることが明らかとなった。

以上の結果により、左右軸形成の細胞運動を予測するモデルの構築に成功し、またこれらの細胞運動と細胞表層のトルク発生との関係を明らかにすることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Masatoshi Nishikawa
2. 発表標題 Mechanical symmetry breaking in <i>C. elegans</i> dorsal-ventral axis establishment
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nana Ito, Masatoshi Nishikawa, Yoshiyuki Sowa, Ikuro Kawagishi
2. 発表標題 Chemoreceptor clustering of <i>Escherichia coli</i> in lateral regions of the cytoplasmic membrane
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西川正俊
2. 発表標題 背腹軸形成における力学的な対称性の破れ
3. 学会等名 線虫研究の未来を創る会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤真由、山根花鈴、田島寛隆、西川正俊、川岸郁朗
2. 発表標題 海洋細菌 <i>Vibrio alginolyticus</i> の細胞分化におけるべん毛モーター回転制御因子CheYの役割
3. 学会等名 日本細菌学会関東支部総会
4. 発表年 2021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			
インド	ICTS			