

デジタル細胞を利用した仮説発見 ー細胞空間のデザイン原理への帰納的アプローチー

研究代表者： 木村 暁

1. 共同研究者

[国立遺伝学研究所] 小原雄治、小山宏史、原裕貴
[統計数理研究所] 樋口知之、中村和幸、石垣司
[国立情報学研究所] 北本朝展

2. 研究目標

細胞内空間での物質の配置にはデザイン原理が存在すると考えられる。例えば「中心体を細胞の中心付近に配置する」ことは多くの動物細胞で採用されているデザイン原理である（これにより細胞分裂が細胞中央で起こる）。細胞空間のデザイン原理とその力学的機構の解明は細胞機能の理解に重要だが有効な解析手法は少ない。特に、原理の候補となる仮説を見出す過程は研究者の直感的発想に依存している部分が多い。従って、観察から仮説を導出する帰納的アプローチについて効果的な手法が確立できれば研究の進展に有効である。本プロジェクトでは、新たな細胞空間のデザイン原理およびその力学的機構に関する仮説の発見を効率的に行うために、統計学・情報学の手法を取り入れた帰納的アプローチの可能性を追求する。まず、細胞内の代表的な構造体の配置とその時間変化を定量化する（「①細胞のデジタル化」）。次に、このデジタル化した特徴量を再現する空間モデルをコンピュータ上で作り上げる（「②デジタル細胞模型の設計」）。この作業を繰り返すことによって細胞内の空間デザインを規定する要因の候補を帰納的に導出する。導出された候補仮説を実験的に検証し、仮説の妥当性と本アプローチの効率性について検証する。

3. 平成19年度までの研究進捗及び主要成果物

〔研究進捗〕

本プロジェクトでは2つの細胞構造物に着目し解析を進めている。中心体配置サブプロジェクト(A)では動物細胞における微小管細胞骨格の形成中心であり、種々の細胞内小器官の配置を規定する中心体(centrosome)に着目している。細胞膜分裂サブプロジェクト(B)では細胞膜とその裏打ち構造による細胞形状の規定に着目している。モデル実験系としては線虫 *C. elegans* 初期胚を用いている。

A. 中心体配置サブプロジェクトでは、線虫の発生過程で生じる大小様々な大きさの細胞について、画像処理等を利用して一対の中心体の距離や移動速度を定量化した。これは細胞の大きさと中心体間の距離および移動速度を定量的に関連付ける初めての系統的解析である。この結果から、中心体間の距離と移動速度は共に細胞の大きさと正の相関があることが認められた。遺伝子ノックダウンを施した個体についても定量化を行い、中心体配置の細胞大依存性が減じる原因となる遺伝子を特定した。これらの定量結果を再現するような力学モデルの候補についてコンピュータ・シミュレーションを利用して検討することにより、中心体の距離と移動速度の細胞大依存性や遺伝子依存性を説明付ける有力なモデル（仮説）を発見することに成功した。

B. 細胞膜分裂サブプロジェクトでは膜の形状の定量化を試みた。細胞の画像から輪郭部分を抽出することには成功したが、曲率など形態情報の定量化については分裂が進行した一部過程について困難があり、現在継続して取り組んでいる。また、現段階で得られている定量情報を再現するモデルの構築にも取り組んだ。生体膜の形状をよく説明付ける既存の理論では細胞膜分裂の定量情報を説明することができないことが明確となった。現在はこの既存理論を出発点としてどのような変更を加えると定量化した細胞膜の形状に合致するかを検討している。

4. 平成20年度以降の展開

細胞膜分裂サブプロジェクトにおいては細胞膜の形状の定量化方法の確立を急ぐ。現時点での問題については解決する方策はあるので、実行に移し様々な個体・撮影条件に適応できるかを検討する。また、細胞膜の形状を再現するデジタル細胞模型の確立が定量化の次の課題である。こちらについても方策は固まっているので、準備が整い次第実行に移せる状況となっている。その後、これらの解析により得られた仮説の妥当性について検証していく。

中心体配置サブプロジェクトではこれまでに得られた仮説の検証を行うと同時に、定量化方法を改良し、さらに多くの情報を精度よく得られるようにして、さらなる仮説を導出し検証する。

本プロジェクトの目標の一つに2つのサブプロジェクトを融合し、中心体配置と細胞膜分裂の関係に関する新しい仮説を導出し検証することがある。まず、各過程の理解を深めた上で、両者の関係を定量化し、その背後に潜む制御機構を明らかにしたい。

5. 研究経費

平成19年度見込： 7,700 千円

6. 平成19年度の研究成果

<会議発表等>

〔招待講演〕

Kimura, A. 「Mitosis-coupled positioning of centrosomes in *C. elegans* embryo」第40回日本発生生物学会第59回日本細胞生物学会合同大会（2007年5月28日、福岡、ミニシンポジウム口頭発表）

〔一般講演〕

木村暁「デジタル細胞を利用した仮説発見 -細胞空間のデザイン原理への帰納的アプローチ-」新領域融合研究センター融合研究シンポジウム（2007年10月18日、品川、ポスター発表）

原裕貴「線虫 *C. elegans* 初期胚における細胞の大きさ依存的な紡錘体伸長メカニズムの定量的解析」第30回日本分子生物学会年会第80回日本生化学会大会合同大会（2007年12月11日、横浜、一般口頭発表およびポスター発表）

木村暁「線虫 *C. elegans* 初期胚をモデルとした核の細胞内配置を決定する力の解析」第30回日本分子生物学会年会第80回日本生化学会大会合同大会（2007年12月14日、横浜、

ワークショップ口頭発表およびポスター発表)

小山宏史「線虫の初期胚を用いた細胞分裂における細胞の形状の実験的・理論的解析」日本生物物理学会第45回年会(2007年12月23日、横浜、ポスター発表)

(3)その他の成果発表

木村暁「遺伝子と数式間の諸問題～個人的体験と提案～」新領域融合研究センター若手研究者クロストーク(2007年11月26日、伊豆長岡、チュートリアル口頭発表)

小山宏史「線虫の初期胚を用いた細胞分裂時の細胞の形状の実験的・理論的解析」新領域融合研究センター若手研究者クロストーク(2007年11月27日、伊豆長岡、ポスター発表)

原裕貴「Quantitative analysis of cell size dependent organelle size in *C. elegans* embryo」新領域融合研究センター若手研究者クロストーク(2007年11月27日、伊豆長岡、ポスター発表)