

プロジェクト名： 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

## 1. プロジェクト体制

研究代表者

〔国立遺伝学研究所〕 木村 暁

共同提案者

〔国立遺伝学研究所〕 小原雄治

〔統計数理研究所〕 樋口知之

〔国立情報学研究所〕 北本朝展

## 2. これまでの研究成果及び今年度の提案内容

### 2-1. これまでの研究成果

生命システム研究において空間的な理解が立ち遅れている。生命の基本単位と考えられる細胞においても細胞内構造の配置や細胞の形状といった空間配置に関しては、関与する遺伝子等の理解は進んでいるもののそのデザイン原理や力学的基盤についてはほとんどわかっていない。本プロジェクトでは、細胞内構造物の配置や形状に関わる空間的な情報を定量化（デジタル化）した上で、定量化した特徴を再現する数理モデル（デジタル細胞）を探索することによって、細胞空間のデザイン原理に関する仮説を帰納的に導出・検証することを目的としている。遺伝子操作が可能で細胞内の観察に適した線虫 *C. elegans* 初期胚をモデル実験系として用い、(i)細胞内小器官の配置の規定に主要な役割を果たす中心体の細胞内配置（「中心体配置サブプロジェクト」）と、(ii)細胞質分裂時の細胞の形状変化（「細胞膜分裂サブプロジェクト」）、に着目して研究を開始した。

中心体配置サブプロジェクトについては、これまでの研究で細胞分裂における中心体のダイナミックな再配置に伴う位置や速度を定量化した。本サブプロジェクトについては、定量化した特徴を再現する数理モデルを、過去の知見などから「演繹的」に構築することができた。今後「帰納的」なモデル導出の可能性についても模索するが、本サブプロジェクトの成果については、これまでに得た定量データを活用して、もう一方のサブプロジェクトと統合することで発展させたい。

細胞膜分裂サブプロジェクトについては、膜の形状の定量化とモデル構築を試みた。これまでに、細胞の撮影画像から輪郭部分を抽出し、曲率など形態情報を定量化する方法を確立した。さらには、統計的手法を活用し、定量化した特徴を再現するパラメータの組み合わせを探索する方法を確立した。これらのことにより、細胞分裂時に細胞表層（膜と裏打ち構造）がどのような力学的性質（e. g. 硬さ）を有していれば形状を再現できるかについての十分条件を考察することが可能となった。

## 2-2. 今年度の提案内容

細胞膜分裂サブプロジェクトが、本プロジェクトで確立をめざしている帰納的アプローチが効果的な課題であることが明確になったきたので、このサブプロジェクトについて重点的にすすめる。3つの方向性を並行して模索し、進展によってはその中から絞り込む。

第一に、統計的手法を改善する。これまでに確立した細胞表層の物性パラメータの探索は統計モデルを用いた方法ではないため、評価関数の重みづけなどに恣意性が残っている。現時点の結果で生物学的には新しい示唆を得ることに成功してはいるが、統計モデルを用いたデータ同化によってパラメータ探索の信頼性が向上するほか、複数のモデルの統計学的比較なども可能となり、新たな展開が期待できる。

第二に、結果の生物学的意義の考察を充実させる。これは本プロジェクトでの帰納的アプローチが細胞形状の理解に貢献することの実例となるという点で重要である。これまでの結果から、細胞分裂過程において直感的に想像するよりもかなり早い段階で、より広範囲で細胞表層の力学的性質の変化が起きることが示唆された。この「仮説」が妥当かどうかを、関連する遺伝子の機能欠損実験、遺伝子産物の細胞内局在解析などを用いて検証する。また、今回示唆されつつある細胞表層の力学的性質の変化と、中心体サブプロジェクトの結果得られた中心体配置との関係についても定量的に探る。中心体の位置と細胞分裂には関連があることが過去の研究から示唆されており、この可能性について定量的に考察する。

第三に、本プロジェクトの成果公開の意味もかねて、細胞表層形状の定量化・比較サービスを構築し、インターネットで一般に公開することをめざす。一般利用者は、細胞表層が蛍光ラベルされた細胞の画像をアップロードすることにより、このサービスから画像の定量情報を得ることができる。さらにこのサービスに登録されている変異体の画像のうち、どれどのように類似するかを知ることができる。

これらの3つの方向性を推し進めることにより、小規模ながら遺伝研・統数研・情報研の融合を生かした新たなアプローチを確立し、そのアプローチが生物学的課題の解決に有用であることを示したい。

## 3. 新領域融合プロジェクトへの発展の可能性

細胞内外の形や動きの理解は、遺伝子型と表現型の連関を探る遺伝学における重要な課題である。本プロジェクトは、従来各研究者の想像力に頼っていた“観察から原理・仮説を帰納するステップ”を、情報学・統計学の考え方を利用して効率的に行う方法論を模索するものであり、新領域融合センターの趣旨に合致する課題と考える。本育成融合プロジェクトでは限局したモデル（線虫初期胚の細胞分裂）を対象に「細胞のデジタル化」「デジタル細胞模型の設計」を行っているが、本アプローチの有効性が示されれば、多くの生物種、多くの生命現象において同様のアプローチを行うと共に、それらを統合して新しい生物像が見えてくる可能性がある。さらには細胞に限らずあらゆる天然物について形状を定量化し、その形状を再現するモデル・パラメータを模索することは、その形態の背後に潜む機構を明らかに

できる可能性を有しており、4 研究所のリソースと方法論を結集させるのにふさわしいテーマとなりうると考えている。

#### 4. 期待される効果等

細胞形状を再現し得るパラメータの統計的探索は、現在細胞生物学の分野で盛んに行われている画像データの定量化の「次の一步」として大きな可能性を秘めており、この方法を導入し細胞生物学の謎の理解を進めることにより、本方法が普及し分野全体の議論の定量性が向上することを期待する。また、探索したパラメータから得られる生物学的示唆は、細胞分裂という生命の基本的な活動に新たな視点から光をあてるものであり、細胞分裂機構の理解に新たな道を拓くことを期待している。最後に、自動的に膜の形状を定量化し、似ている個体（遺伝子欠損体など）を回答するサービスの構築は世界的にも例がなく、細胞生物学の分野に大きなインパクトを与えることが期待される。

#### 5. 予算金額及びその内訳

費 目	金額	主な用途
人件費	4,600,000 円	博士研究員の雇用：これまで本プロジェクト推進に貢献してきた遺伝研・小山宏史博士を本プロジェクト専任の研究員として雇用し、本プロジェクトの推進に集中してもらう。
物件費		
備品費	500,000 円	画像解析サーバー
消耗品費	1,900,000 円	線虫の培養シャーレ・培地試薬、DNA・RNA 合成試薬、各種細胞機能阻害薬剤、計算機関係消耗品
旅 費	1,000,000 円	研究打ち合わせ（東京-三島）、成果発表・議論（国際・国内学会）
謝 金	0 円	
その他	0 円	
		計 8,000 千円

#### 6. 本課題の他の経費への応募状況

該当なし

#### 7. その他

該当なし