

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 補助事業名： 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業(生命動態システム科学推進拠点事業)
2. 補助事業課題名： 多次元定量イメージングに基づく数理モデルを用いた動的な生命システムの革新的研究体系の開発・教育拠点
3. 研究開発代表者：京都大学 教授 松田道行
4. 研究開発の成果

「細胞内情報伝達系の数理モデル構築」

① 細胞増殖情報伝達系のモデル構築と応用：

昨年度開発した技術を使って、細胞増殖情報伝達系のモデルのためのパラメータを追加した。これら実測パラメータを用いて作成した数理モデルの高度化を行った。KRas 変異癌細胞と BRAf 変異癌細胞の MEK 阻害薬感受性の違いを FRET イメージングと数理モデルにより解析した。その結果、BRAf 変異癌細胞に対しては MEK 阻害薬単剤で十分 mTOR 活性が減少し細胞増殖が抑制されるのに対し、KRas 変異癌細胞に対しては MEK 阻害剤だけでは不十分で、PI3K/mTOR 阻害薬と MEK 阻害薬の併用で抗腫瘍効果が高くなることを見出した。さらにイメージング結果から得られる動的な情報からシミュレーションモデルを作成し、MEK 阻害剤の抵抗性を予測することができるモデルを作成した。また、オプトジェネティクスを簡便に行うための新規のツールを開発した。

② 細胞のマルチフィジックスモデルの構築と応用

蛍光顕微鏡からのタイムラプスイメージに基づき、細胞移動を司る細胞内シグナル伝達系の情報処理様式を推定する数的手法および多細胞組織の動力学パラメータを推定する数的手法を開発し、実データに対する手法の適用・検証を行った。具体的には細胞内シグナルが細胞形態変化へと伝達される情報処理過程を応答関数（パラメータ）として同定する数的手法を開発し、FRET イメージングへと適用し、分子シグナル(Rac1/Cdc42)に基づき細胞形態変化をデコードすることに成功した。同様の手法により、線虫神経細胞の情報処理を明らかにした。また、細胞マルチフィジックスモデルの中心となる細胞骨格キネティクスの数理モデルを構築し、アクチンフィラメントの様々な構造体への自己組織化や神経軸索・樹状突起における微小管の特異的な配向をシミュレーションにより再現した。さらに、神経系の構造可塑性の理解に向けて、軸索誘導における成長円錐の誘引的および忌避的な細胞走性の数理モデルを構築し、成長円錐の非線形な応答特性を予測した。Ca²⁺イメージングや薬理的阻害実験により、このモデル予測の妥当性を確認した。

「多細胞システムのダイナミクスの数理モデル構築」

③ 脳形成のモデル構築

脳神経系や筋骨系などの多細胞システムの形成過程を明らかにするため、脳の神経幹細胞・前駆細胞の増殖・分化や筋幹細胞・骨細胞の分化過程の時空間ダイナミクスを可視化し、画像解析により定量的評価を行った。特にニューレグリンの切断制御可視化プローブの開発を行い、数理工学的手法を用いて、ニューレグリンの切断制御が、時間的空間的に制御されることを示した。さらに、数理工学的手法を用いて膜型増殖因子の切断活性の時間的空間的制御を、世界に先駆けて

定量的に評価することに成功した。また、これらのデータに基づき、多細胞ダイナミクスモデルを高度化する。さらに、蛍光イメージングによる計測と多細胞力学シミュレーション解析を融合し、管腔組織の多細胞動態を定量的に評価することで、モデル構築につながる研究アプローチを確立した。脳のような管腔組織における多細胞の増殖・分化などの時空間発展パターンを、イメージングと画像解析を組み合わせることで定量評価する手法を開発した。

④ 組織構成細胞のライフサイクルのモデル構築と応用

FRET バイオセンサーを発現するトランスジェニックマウスを用いて、細胞増殖シグナルは、少数の細胞から周囲の細胞へ花火のように伝搬されることを世界で初めて発見し、この現象を SPREAD と命名した。SPREAD は正常の皮膚組織ではほとんど観察されない。しかし、皮膚の過形成を誘導するような薬剤を塗付した皮膚、あるいは傷の修復過程にある皮膚では、SPREAD が高頻度に観察された。さらに、この SPREAD という現象は、表皮上に存在する細胞増殖因子が ERK マップキナーゼの活性化により切断されて隣の細胞を活性化し、その細胞の中でまた ERK マップキナーゼが活性化されるといふ連鎖反応により誘導されていることを見出した。さらに、細胞周期を計測する Fucci プローブを使って解析し、SPREAD が S/G2/M 期の進行に関わっていることを示した。定量的画像解析データに基づく数理モデルを構築し、おそらく、皮膚基底細胞にはこの SPREAD を誘発する特殊な細胞集団がいるであろうことを予測した。

⑤ 顕微鏡画像の多次元特徴量解析法の構築と応用

顕微鏡画像に含まれる輝度分布・構造情報を多角的に指標化した多次元特徴量に基づいて細胞・組織の構造的特徴を可視化し、これらを定量解析するソフトウェアを構築した。生きたマウスの脳の二光子顕微鏡画像を対象とし、樹状突起などの多重かつ複雑に走行する類似構造物の選択的な可視化のためのアルゴリズム及びインターフェースを設計した。さらに本法の応用として、血小板シグナル伝達の定量化に向けた時系列画像処理アルゴリズムを開発した。

「数理も計測もできる π 型研究者の育成」

⑥ 数理も計測も実行できる π 型若手研究者育成

『時空間情報イメージング拠点』の特定准教授を 2 名、参加部局で雇用した 4 名の特定助教を中心に、月に 2 回のミーティングを行うとともに、共同研究を進め、数理も計測もできる π 型若手研究者を育成した。

⑦ 数理も計測も理解できる π 型大学院生育成

2 3 名のリサーチアシスタント (RA) を雇用し、所属研究室で数理と計測の融合研究に従事させる。また、これら RA を対象に毎月 1 回の大学院コース (講師を招いての講義)、毎月 1 回のプログラム実習、年 1 回の合宿形式の集中講義および発表会を実施した。また、海外の研究者との交流を深めるために、研究者を招聘し、講演会を開催した。

⑧ 計測技術講習会

『時空間情報イメージング拠点』にて、イメージング講習会を実施し、顕微鏡技術と画像処理技術を大学内外に普及させた。

⑨ プロジェクトの総合的推進

運営委員会を毎月開催して業務の円滑な推進を図った。また事業全体の推進委員会での助言も仰ぎつつ、生命動態システム科学の研究分野全体の推進を行った。平成 28 年 3 月の合同シンポジウムには 5 名の教員と 10 名の大学院生が出席し他分野との交流を図った。