

## 論文内容の要旨

博士論文題目

計算機を用いた複数の階層にわたる細胞移動の研究

氏名

山尾 将隆

発生過程を始めとして、創傷治癒、ガン転移など細胞移動は多くの局面において重要な役割を担っており、そのダイナミックなシステムを明らかにすることは、あらゆる生命現象の理解のためには必要不可欠である。細胞移動の仕組みを明らかにする試みは、実験的、理論的研究を含め数多くの方面から行われてきた。古くから、タンパク発現量の観測を始めとする静的な実験や簡単なモデルを用いた理論的研究が数多くなされてき、数多くの知見を積み立ててきた。それらに加えて昨今、高度に設計されたマーカー分子や測定系を始めとする動的な実験手法の開発や、著しい計算速度の情報を見せている近年の計算機といった、より踏み込んだ研究のためのツールが整いつつある。本研究は、これら近代的な研究ツールをより高い次元で組み合わせることによって、より強力な研究手法を開発することを目的とする。そしてそれを用いて、発生過程に代表される多細胞系における細胞移動という大きな系に着目し、この詳細なシミュレーションを行うことによって、発生過程における細胞移動のメカニズムを明らかにすることを目的とする。

まず発生過程における細胞集団移動における物理的特徴に焦点を当て、それがどのような影響をもたらすのかに着目した。まず単純な移動細胞のモデル構築を行い、多細胞系における細胞集団移動のモデルシミュレーションを行った。その結果、細胞集団移動のパターンが、移動性細胞、非移動性細胞の揺らぎの強度に依存して変化することを突き止めた。これがどのようなメカニズムで発生するのかを突き止めるため、移動の軌跡や細胞間の距離といったシミュレーションデータを詳細に解析し、それらのダイナミクスがどのように揺らぎに依存するのかを明らかにした。さらに、実効的な細胞間相互作用を明らかにする手法を開発し、その結果からダイナミクスの変化がどのように起こるのかを示した。しかしながら本研究で用いたモデルは、細胞の形状が完全に固定されており、細胞内シグナル活性も無視していた。より現実的なシミュレーションを行うためには、一細胞レベルでの時空間的なシグナル活性とそれによる形態変化のダイナミクスを知る

ことが必要不可欠である。そこで次に、細胞の動きに特に重要な役割を果たしているといわれるCdc42の活性を、FRETを用いてモニタした動画を用いて細胞形態変化のダイナミクスの同定、および未来予測を行った。まず、シグナル検出、動きの定量化のための技術の開発を行い、それらの対応付けを行った。その結果を用いて、線形回帰を行うことによって、シグナルがどのように形態を制御しているのかの一端を明らかにした。さらにこれを用いることによって、細胞の動きのおおよその未来の形態を予測することができた。これより、本研究で導出したダイナミクスは妥当であるといえる。この結果を基に、更なる詳細なモデルの同定技術を開発し、その結果をモデル構築にフィードバックすることによって、より現実的な発生過程シミュレーションを行えることが期待される。

氏名	山尾 将隆
----	-------

(論文審査結果の要旨)

細胞移動は発生過程、創傷治癒、ガン転移など生命現象の多くの曲面で重要な役割を担っており、そのダイナミクスを解明することは多くの臨床応用にもつなげる重要な研究課題である。本研究は、数理モデルを構築し、計算機によってその性質を調べるシステム生物学を細胞移動研究に応用したものである。

まず、発生過程における細胞集団移動の物理的特徴に焦点を当て、単細胞が集団になることでどのようなダイナミクスが生まれるかを調べた。ここでは細胞のモデルには単純なものを用い、移動性細胞および非移動性細胞の揺らぎの強度に依存して、細胞集団移動のパターンが異なることを突き止めた。さらに、その依存性を詳細に解析している。

次に、細胞のモデルの精緻化を図るため、単一細胞レベルでの時空間的なシグナル活性と、それによる形態変化のダイナミクスの関係を調べた。具体的には、細胞の動きに特に重要な役割を果たしていることが知られている Cdc42 の活性を FRET により連続計測し、細胞形態変化のダイナミクスを同定した。さらに、そのモデルの正しさをその予測性能により確認した。ここではシグナル検出、動きの定量化のための技術を独自に開発している。

以上をまとめると、本論文は、細胞移動のモデル構築において、マクロな視点から細胞集団のダイナミクスを明らかにするとともに、ミクロな視点から形態変化のダイナミクスの同定も行っており、細胞移動研究に応用に大きく寄与するものである。したがって、博士(工学)の学位に値するものと認められる。