

論文内容の要旨

申請者氏名 重根 圭

細胞は分裂周期や細胞周囲の環境に応答し、様々な微細構造を取る。これらの細胞構造はアクチン細胞骨格タンパク質によって主に決定される。ラメリポディアは、細胞移動に関与するアクチン依存性細胞内構造の1つであり、主に Wiskott-Aldrich 症候群タンパク質 (WASP) ファミリーのバープロリン相同タンパク質 2 (WAVE2) と膜リモデリング I-BAR ドメインタンパク質 IRSp53 によって生成される。接着斑は、ビンキュリンタンパク質を含み、ラメリポディアの形成と細胞移動を促進する別のアクチン細胞骨格に連結した構造である。対照的に、微小管はアクチンとは異なる制御機構を持つことが知られているので、細胞内におけるアクチンと微小管の協調は、ビンキュリン、IRSp53、WAVE2 などと比べると弱いと考えられる。従来研究では細胞内のタンパク質の局在は、蛍光タンパク質によるタグ付けを利用した免疫蛍光染色法によって観察されていたが、これらの染色により得られた画像を機械学習により解析することは行われてこなかった。

本研究では、細胞骨格タンパク質の局在情報を元にほかのタンパク質の局在推定を行うために、畳み込みニューラルネットワークを用いた敵対的生成ネットワークを用いた。WAVE2、IRSp53、ビンキュリン、微小管のそれぞれの染色と同時にアクチン繊維を染色した画像を用いて学習を行い、これらの画像間の関係を学習し、アクチン繊維の画像から他方の画像が推定できるか試みた。学習により作成された画像間の関係性を記述したモデルにより生成された WAVE2、IRSp53、ビンキュリンの画像は、実際の画像と非常によく似ていたが、対照的に、生成された微小管画像は、微小管の特徴である中央体からの放射状の局在パターンを生成できていなかった。これは、アクチン繊維の顕微鏡画像がアクチン関連タンパク質の局在に対してより多くの情報を提供することを示唆しているが、この知見を、画像間の学習によってのみ再構築することができた。

まとめると、この深層学習による画像変換が、機能的に関連するタンパク質の局在を予測できることを示している。この研究を応用することで未知のタンパク質間の相関関係の解明等に寄与できると考えられる。

やむを得ない事由[図書出版, 学術雑誌等への掲載, 特許・実用新案出願, 個人情報等の保護, その他 ()]により本要旨を非公表とする。

【※該当する事由に○印をすること】

論文審査結果の要旨

申請者氏名 重根 圭

近年様々な研究分野において機械学習を用いた解析がなされている。機械学習とはデータ群をもとに機械、例えばコンピューターなどが自動的に学習を行い、それらデータ群の中に潜むルールやパターンを解明する手法のことである。この機械学習における代表的な方法としてディープラーニング(深層学習)が挙げられる。特に画像解析においては顕著な進展が見られ、コンテキストに沿った画像を生成することができるようになってきている。このような画像生成手法の一つに敵対的生成ネットワーク(GAN)がある。

本研究の第一の発見は、GAN を利用を用いて、培養細胞の抗体染色像を学習させ、一方の画像からもう一方の画像の生成を試みた。これまでの研究で、GAN は航空画像からの地図画像生成、白黒画像からのカラー画像生成、MRI のような医学画像から臓器箇所のラベリングなど、さまざまな種類のペア画像の生成に成功している。細胞生物学における GAN を利用した研究の一つに、明視野細胞画像に対する細胞膜と核の自動ラベリングがある。このように、生成対象は、上記のようなラベル画像であることが多く、学習画像間の関係は明白であることが多かった。本研究では、生成対象として、実際のタンパク質局在を示す画像を用い、その生成に成功したことにある。

本研究の第二の発見は、二つのタンパク質同士が細胞内で機能的に関連している場合において、タンパク質の染色画像を高い精度で生成し局在予測をすることができ、対照的に細胞内における機能的な関連が薄い場合は局在予測が困難であることを示したことである。この関連性の高いタンパク質として、アクチン細胞骨格とその制御に関係する WAVE2 タンパク質、IRSp53 タンパク質、Vinculin タンパク質をも用いた。アクチン細胞骨格と関連性の低いタンパク質として、微小管画像を用いた。アクチン細胞骨格の画像から、その制御タンパク質の抗体染色像を予測することができたが、微小管画像の予測は困難であった。

以上のように、本論文の研究でしめした細胞の染色像の間の予測可能性は、深層学習の細胞生物学における画像間の関係を示すために有用である可能性を示したことから、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士(理学)の学位論文として価値あるものと認めた。

やむを得ない事由[図書出版、学術雑誌等への掲載、特許・実用新案出願、個人情報等の保護、その他 ()]により本要旨を非公表とする。

【※該当する事由に○印をすること】