

定量生物学の会
第九回年会



「定量生物学の会」第九回年会 参加者の皆様

2019年1月13日から14日まで、「定量生物学の会」第九回年会を大阪大学にて開催させていただきます。皆様にはお忙しい中ご参加頂き、誠にありがとうございます。

定量生物学の会は、定量的な解析から生命システムの定性的な性質を明らかにすることを目指す生命科学について、その方向性や解決すべき点などを具体的な問題設定のもとで議論する場として、2008年から本格的に活動を開始しました。生命科学の幅広い領域から研究者が集い、オープンな雰囲気での議論を進めています。

本年度は、3つの年会セッションとチュートリアルを企画しました。

3つのセッションのうち、「技術が加速させる」では定量生物学の革新的技術について、「時空をまたぐ」では時間をキーワードに個体発生などの高次生命現象におけるタイミングの制御や時空間パターン発現について、「部分の総和を超える」では生命現象の様々な場面で現れる協同性とその本質について、それぞれの分野のフロントランナーを招待しご講演いただきます。また、これまで好評だったショートトーク(一般参加者の中から短めの発表をお願いする企画)を継続します。

チュートリアルでは、学際研究に必要な共通言語を学ぶという定量生物学の会のチュートリアルの原点に立ち返り、年会セッションの講演をより深く理解するための基礎知識の提供を目的とした内容を企画しました。「学習理論入門」は逆強化学習や機械学習を用いた講演に、「力学計測・モデリングの基礎」はオルガネラや細胞、組織の力学を取り扱う講演にそれぞれ対応しています。

最後に、年会では、「定量的な生命科学のあり方」を模索するにあたり、参加者1人1人に情報を発信していただき、情報を相互に交換することを重視したいと考えています。そのため、参加者全員に口頭発表(招待のみ)もしくはポスター発表をお願いしています。

幸い、今回の年会もこれまでと同様、非常に多様な分野の研究者に参加していただけることになり、これまで以上に有意義な会になると期待しております。ぜひ皆様には積極的に議論に参加していただき、参加者それぞれにとっての定量的な生命科学の可能性が見えてくればと願っております。

2018年12月28日

定量生物学の会 第九回年会 世話人
国田勝行、杉村薫、鈴木団、平島剛志(五十音順)



目次



会場概要	4
連絡事項・注意点	7
年会運営について	8
スケジュール	9
チュートリアル概要	11
セッション概要	12



会場概要



会議日程・会場

- 会議日程:平成31年1月13日(日)、14日(月・祝)
- 会議会場:大阪大学吹田キャンパス 銀杏会館

会場アクセス

【モノレール】大阪モノレール 万博記念公園駅で彩都線(国際文化都市モノレール線)に乗り換え、阪大病院前下車 徒歩約 5 分

【JR】茨木駅から 茨木駅から近鉄バスで「阪大病院・阪大本部前」行きに乗車。終点「阪大本部前」下車。徒歩約 5 分。

【電車(私鉄)】阪急千里線 北千里駅(終点)下車 東へ徒歩 医学部(医学科)徒歩約 30 分 / 医学部(保健学科)徒歩約 25 分。

北大阪急行線 千里中央駅から、阪急バスで「阪大本部前行」または「茨木美穂ヶ丘行」で「阪大医学部前」で下車。徒歩約 5 分。

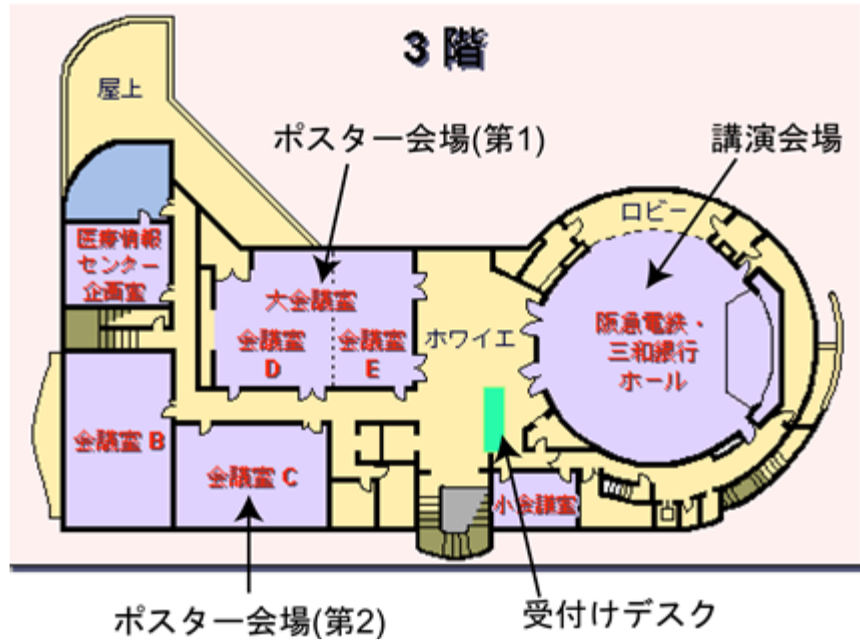
【バス】阪急バス 北大阪急行千里中央駅から阪急バス「阪大本部前行」または「茨木美穂ヶ丘行」で「阪大医学部前」で下車。徒歩約 5 分。

近鉄バス 阪急茨木市駅から近鉄バス「阪大本部前行」(JR 茨木駅経由)で「阪大本部前」下車。徒歩約 5 分。

会場(大阪大学・銀杏会館)案内



年会会場・銀杏会館



- I. 受け付けデスク:ホワイエ
- II. 講演会場:阪急電鉄・三和銀行ホール(飲食厳禁！！)
- III. ポスター会場:第1会場:大会議室(会議室D + 会議室E)、第2会場:会議室C
- IV. お茶・昼食スペース:ホワイエ、会議室B(チュートリアル演者を囲むランチテーブルも)
- V. 事務局:小会議室



連絡事項・注意点



- **ポスターセッションについての情報**
 - ポスターパネルには、**横 90cm 縦 210cm のサイズのポスターまで掲示が可能**です。ポスター番号は掲示しますのでご参照ください。画鋏、テープは会場にてご用意致します。
 - ポスターは 13 日お昼から掲示していただける予定です。また 14 日 14 時まで撤去していただきますようよろしくお願いいたします。
- **写真・ビデオなどの撮影について**
 - 定量生物学の会では、相互情報発信と互いに顔の見える環境づくりを心がけています。最近、他の学会で、参加者による研究発表の無許可な写真・ビデオ撮影などが問題となっています。本年会においては、セッション会場・ポスター会場にて**発表者の許可をとっていない発表内容の写真・ビデオ撮影は禁止**いたします。
- **昼食について**
 - 13 日（日）、14 日（月・祝）の昼食のお弁当を注文していない方へ：昼食時間は他の参加者の皆さんとの貴重な交流の場として、過去の年会におけるアンケートでも好評です。本年も皆さんの活発な交流の場として時間を有効活用して頂くため、**予め昼食を持参されることをお勧めしております。**
- **参加費・お弁当代について**
 - 参加費・お弁当代・お酒代は、paypal 経由でお支払いいただきました。当日の支払受付は予定しておりません。
- **領収書について**
 - paypal システムでは、受領書の自動発行が可能です。登録住所・内訳ごとの金額が表示された印刷用 pdf ファイルが生成できます。
 - paypal 以外の証明を特に希望される方のみ領収書の発行を予定しております。当日受付でお申し出ください。
- **インターネットの利用について**
 - 館内（3 階部分のみ）において、インターネット（無線 LAN）をご利用頂けます。当日、受付で個別 ID とパスワードを配布します。また、ホワイエでは eduroam に接続できます。事前にご所属機関でアカウントを作成の上、ご利用ください。
- **その他** **お酒と乾物系のおつまみの差し入れは大歓迎です。**



年会運営について



第九回年会 企画・運営 (あいうえお順)

- 国田 勝行(奈良先端科学技術大学院大学)
- 杉村 薫(京都大学)
- 鈴木 団 (大阪大学)
- 平島 剛志 (京都大学)

スポンサー

本年会は、LPixel Inc. (エルピクセル株式会社)、文部科学省新学術領域研究「脳構築における発生時計と場の連携」、先端バイオイメージング支援プラットフォーム (ABiS) からのサポートを受け運営しております。

【謝辞】

開催にあたり、定量生物学の会コアメンバーをはじめ、特に高木 拓明さん(奈良県立医科大学)に多大なるご協力をいただきました。ここに感謝いたします。

お問い合わせ先

qbio.2018@gmail.com



スケジュール



1月13日(チュートリアル)

開始時刻	終了時刻	スケジュール内容
9:00		レジストレーション開始
9:45	10:45	(チュートリアル 1) 定量生物学のための学習理論入門 ● 小林徹也(東大)
11:00	12:00	(チュートリアル 2) 定量生物学における力学計測・モデリングの基礎 ● 杉村薫(京大)+石原秀至(東大)
12:00	13:00	昼食

1月13日(年会1日目)

開始時刻	終了時刻	スケジュール内容
13:00	13:30	オープニング 導入・会の活動について経緯説明・会場利用の注意点
13:30	14:30	セッション 1 時空をまたぐ(前半) チェア:村田隆(基生研) ● 進藤麻子(名大)「組織形態を決める細胞骨格の時空間制御」 ● 小田祥久(遺伝研)「細胞壁パターン形成」
14:30	15:00	ショートトークセッション 1 チェア:村田隆(基生研) ● 萩原将也(大阪府大)「 <i>In vitro - in silico</i> interface platform による三次元分岐パターン形成メカニズムの定量解析」 ● 須崎大地(横市大)「被子植物の重複受精機構を支える助細胞機能の定量的解析に向けて」
15:00	16:30	ポスターセッション 1 ● 15:00-15:30: 奇数番ポスターの説明 ● 15:30-16:00: 偶数番ポスターの説明
16:30	17:30	セッション 1 時空をまたぐ(後半) チェア:木村暁(遺伝研) ● 深谷雄志(東大)「エンハンサーによる転写制御動態」 ● 井上梓(理研)「母性ヒストンによる新しいゲノム刷り込み機構」
17:30	18:00	ショートトークセッション 2 チェア:木村暁(遺伝研)

		<ul style="list-style-type: none"> ● 尾崎遼(筑波大)「遺伝子発現とエンハンサー活性のシングルセル同時測定」 ● 源城拓哉(京大)「ダイヤモンド量子センサを用いた生体分子の定量的動態計測」
18:00	21:00	ポスターセッション 2 (兼 懇親会)

1月 14 日(年会 2 日目)

開始時刻	終了時刻	スケジュール内容
10:00	11:30	セッション 2 「技術が加速させる」 チェア: 国田勝行(奈良先端大) <ul style="list-style-type: none"> ● 深澤愛子(京大)「蛍光イメージングの限界を打破するための新 奇な色素分子の設計」 ● 太田禎生(東大)「機械学習が駆動する画像無しイメージングフ ローサイトメトリー」 ● 本田直樹(京大) + 池田宗樹(名大)「動物の行動戦略を解読 する逆強化学習法と線虫行動への応用」
11:30	14:00	昼食 & ポスターセッション 3 13:00-13:30: 偶数番ポスターの説明 13:30-14:00: 奇数番ポスターの説明
14:00	15:30	セッション 3 「部分の総和を超える」 チェア: 高木拓明(奈良医大) <ul style="list-style-type: none"> ● 谷本博一(横市大)「細胞の物理 2019」 ● 青木一洋(基生研)「細胞集団運動と非平衡輸送現象の接点」 ● 川口喬吾(理研)「多細胞現象の非平衡物理」
15:30	16:00	写真撮影と総合討論



チュートリアル概要



1月 13 日 (チュートリアル)

定量生物学のための学習理論入門

【要旨】 本チュートリアルでは、生体の適応過程を理解するフレームワークとしての学習理論の紹介を行う。多くの生体システムは適応的な性質を持ち、その帰結として各種機能の頑健性を保持している。このような適応性はフィードバックループなどで説明されることが多いが、より複雑且つ複合的な現象を扱う上で学習理論が活用できる。具体的には、確率制御から強化学習までの流れを中心にその基本的な枠組みを解説する。なお、このチュートリアルはデータ解析のための学習理論の内容ではないので注意していただきたい。

【参考文献】

- <http://incompleteideas.net/book/the-book-2nd.html>
- <https://press.princeton.edu/titles/9911.html>
- https://www.amazon.co.jp/これからの強化学習-牧野-貴樹/dp/4627880316/ref=sr_1_4?ie=UTF8&qid=1540440108&sr=8-4&keywords=強化学習

氏名	小林 徹也
所属	東京大学・生産技術研究所

定量生物学における力学計測・モデリングの基礎

【要旨】 機械的な力は、細胞骨格や細胞内小器官の再編成、多細胞生物の発生と維持、病態の発現など、生命現象の様々な局面で非常に重要な役割を担っている。生命現象の力学制御を解き明かすためには、細胞や組織の力学計測とモデリングが必須である。本チュートリアルでは、まず導入として、生体材料の力・応力と機械物性、変形の関係について、初歩的な知識を整理する。次に、近年、発展目覚ましい生体内力・応力測定手法のうち代表的なものをいくつか取り上げて、原理と仮定、長所、短所、(主に発生生物学における)応用例、将来展望を解説する。最後に、成長する生体組織の理論モデルについて、我々の最新の研究成果も含めて紹介する。

【参考文献】

- <https://www.kagakudojin.co.jp/book/b372094.html>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26786209>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28950595>

氏名	杉村 薫 ¹ 、石原 秀至 ²
所属	1. 京都大学・物質－細胞統合システム拠点、2. 東京大学・総合文化研究科



セッション概要



1月13日(年会1日目)

セッション1「時空をまたぐ」

組織形態を決める細胞骨格の時空間制御

【要旨】 多細胞生物の胚発生過程で生じる組織の形態形成と維持において、細胞が集団としての秩序を保ちながら協調的に行う形態変化と移動は根源的に重要な現象である。細胞の移動や形態変化の駆動力として、アクチン重合、非筋型ミオシンIIのリン酸化によるアクチンミオシンの活性化と両者の相互作用が主に研究されてきた[1]。しかし、集団的な細胞運動に特有の隣接細胞との協調的制御、それに伴う駆動力の時空間的な制御とその意義については不明な点が多く残されている。私たちはアクチンミオシンが駆動する形態形成モデルとして、アフリカツメガエル胚の脊索形成時に見られる収斂伸長運動と、胚組織の創傷修復過程に着目してきた[2, 3]。アクチンミオシンはその収縮力を発動する際、活性と不活性を繰り返すオシレーションを示すことが知られる。今回、ライブイメージングと数理モデルによるシミュレーションを組み合わせた結果、収斂伸長運動ではアクチンミオシンは適切な頻度でオシレーションし、かつ隣接細胞間でオシレーションが同期しないことが効率的な組織形態変化に重要であることがわかってきた。一方で、迅速な細胞移動が要求される創傷修復においてはアクチンミオシンの明らかなオシレーションは見られず、隣接する細胞が同期して持続的な収縮を示していた。本講演では局所におけるアクチンミオシン動態と組織形態の関係、およびそれらの多様性について議論する。

【参考文献】

- [1] <http://dev.biologists.org/content/141/9/1789>
- [2] <https://www.biorxiv.org/content/early/2018/05/08/316745>
- [3] <http://jcs.biologists.org/content/early/2018/05/15/jcs.212647>

氏名	進藤 麻子
----	-------

所属	名古屋大学・理学研究科
----	-------------

細胞壁パターン形成

【要旨】 細胞膜上でのタンパク質の偏在化は細胞の成長や機能の形成において欠かせない現象である。植物細胞では細胞膜に密接した微小管の配列パターンが細胞壁の沈着パターンを決定し、それが細胞の形態に反映される。しかしながら微小管やその配列を制御するタンパク質が細胞膜上で適切なパターンに配置されてゆく仕組みは未だに理解できていない。我々は規則的な細胞壁パターンを構築する道管の細胞をモデルとして、独自の細胞培養系やin vivo再構築、数理モデルを用いてこの問題に取り組んできた。その結果、Rho型低分子量GTPaseによる細胞骨格の制御経路が中心となり、自律的に細胞壁パターンが作り出される仕組みが見えてきた。これまでにRho GTPaseが細胞膜上で局所的に活性化し

エフェクターを介して微小管を脱重合すること、この活性化したRhoが植物にユニークな微小管付随タンパク質を介して周囲の微小管と排他的に相互作用することが明らかとなった。また、活性化したRhoはアクチン繊維を介してこの排他的な相互作用の境界で細胞壁の形成を制御していることも分かってきた。Rho GTPaseが活性化する空間パターンはRhoの活性化因子と不活性化因子により制御されており、その振る舞いが反応拡散系で説明し得るという示唆を得ている。本講演ではこれらの知見を紹介し、細胞が自律的に細胞膜上に空間パターンを構築する仕組みについて議論したい。

【参考文献】

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30069009>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28803875>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22984069>

氏名	小田 祥久
所属	国立遺伝学研究所

エンハンサーによる転写制御動態

【要旨】 転写制御において中心的な役割を担うのはエンハンサーと呼ばれる機能性非コードDNA領域である。エンハンサーは結合する転写因子からのインプットを統合し、個体発生における遺伝子発現の時空間的特異性を決定する重要な役割を担う。我々はショウジョウバエ初期胚において転写活性をリアルタイムかつ一細胞解像度で可視化する独自のライブイメージング技術を構築し、エンハンサーによる転写制御の時空間動態の解明に取り組んだ。その結果、エンハンサーが「転写バースト」と呼ばれる転写活性の不連続性を緻密に調節することによって、遺伝子発現を制御していることが明らかとなった。さらに、エンハンサーは複数遺伝子に同時に作用し、同調的な転写バーストを引き起こすという新たな転写制御機構の存在を明らかにした。さらにエンハンサーが相同染色体間で作用する「Transvection」と呼ばれる遺伝現象をリアルタイム可視化する実験系を構築することで、単一のエンハンサーが相同染色体間で隔てられた二つの遺伝子から同調的な転写を生み出すことを発見した。このことは、エンハンサーが転写因子やRNA Polymerase IIが局所的に凝集した微小環境を作り出すことによって、遺伝子発現を動的に制御しているという新たな転写制御機構の存在を示唆している。

【参考文献】

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29606591>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28457866>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27293191>

氏名	深谷 雄志
所属	東京大学・定量生命科学研究所

母性ヒストンによる新しいゲノム刷り込み機構

【要旨】 ゲノムインプリンティング(刷り込み)は片アレル性の遺伝子発現を制御するエピジェネティック制御機構であり、哺乳類の発生に必須である。1991年にインプリント遺伝子が初めて同定されて以来、これ

までに 100 個近くが同定されてきたが、それらは配偶子に由来する DNA メチル化修飾で制御されるというのが定説であった。その一方で、X 染色体不活性化に必須な Xist 遺伝子を含むいくつかのインプリント遺伝子は、配偶子の DNA メチル化を欠損させても片アレル性発現することから、DNA メチル化に非依存的なインプリンティング制御機構があるのではないかと囁かれていた。インプリンティング研究はややこしいので敬遠していた私は、精子と卵子のエピゲノムが受精後にどのようにリプログラムされて均質化されるのか、という疑問を長らく研究していた。このテーマを掘り下げていくうちに、卵子由来の母性ゲノムには、DNA メチル化非依存的に受精後のリプログラムを免れる領域があることに気が付いた。そして微量エピゲノム解析とエピゲノム操作により、卵子から受精卵に引き継がれるヒストン H3 リジン 27 番目のトリメチル化 (H3K27me3) 修飾が母性アレルのリプログラミング抵抗性に寄与することを見出した。そして、抑制性的なエピジェネティック修飾である H3K27me3 が受精後に母性アレル特異的に存在することで、父性アレル特異的な遺伝子発現を可能にしていることがわかった。この H3K27me3 によるインプリンティング機構は、DNA メチル化に非依存的として報告されていた全てのインプリント遺伝子を制御していた (Inoue et al., Nature 2017; Genes Dev 2017; Genes Dev, 2018)。本講演では、この新しいインプリンティング制御機構の機能と新たに生じてきた疑問について議論したい。

【参考文献】

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28723896>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29089420>

氏名	井上 梓
所属	理化学研究所

1月14日(年会2日目)

セッション2「技術が加速させる」

蛍光イメージングの限界を打破するための新奇な色素分子の設計

【要旨】 蛍光イメージングは、様々なバイオイメージングの方法論の中でも、非侵襲性や感度の高さという点で優れており、現代の生物学研究に必要不可欠な実験手法の一つである。ここで必要なのが発光性物質であり、有機小分子蛍光色素は蛍光タンパク質や量子ドットと比較して分子設計の自由度が格段に高いことから、標的組織への局在能や特定の物質に対するセンシング能の発現など、様々な原理に基づく蛍光プローブが開発されてきた。しかしながら、肝心の発光機能を担う色素骨格に目を向けてみると、現状の分子設計のほとんどが未だにキサテンやシアニンといった古典的な蛍光色素の構造修飾に依存している。すなわち、これらの色素骨格が本質的に苦手とする光学特性を実現するためには、既存の色素の構造修飾による微調整では実現できない。これに対して我々は最近、独自の色素骨格の設計により、細胞内の局所的な極性環境を感知する蛍光色素 LipiDye [1]や、超耐光性ともいえる突出した耐光性をもつ蛍光色素 PhoxBright[2,3]、高い水溶性と安定性をあわせもつ近赤外発光性色素 Phospha-fluorescein[4]など、いくつかの新奇蛍光色素の開発に成功した。これらは、古典的な色素骨格では到底達成できない優れた特性をもつ全く新しいタイプの蛍光色素群である。本発表では、もともとバイオイメージングに縁もゆかりもなかった有機合成化学者の我々がこの研究を始めることになった経緯や、生命学者と化学者のコラボレーションによる野心的な協働研究のあらましについても紹介する。

【参考文献】

- [1] E. Yamaguchi, A. Fukazawa, M. Taki, Y. Sato, T. Higashiyama, S. Yamaguchi et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 4539.
- [2] C. Wang, A. Fukazawa, M. Taki, Y. Sato, T. Higashiyama, S. Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54, 15213.
- [3] C. Wang, M. Taki, Y. Sato, A. Fukazawa, T. Higashiyama, S. Yamaguchi *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 10374.
- [4] (a) A. Fukazawa, S. Suda, M. Taki, E. Yamaguchi, M. Grzybowski, Y. Sato, T. Higashiyama, S. Yamaguchi, *Chem. Commun.* 2016, 52, 1120. (b) A. Fukazawa, J. Usuba, R. A. Adler, S. Yamaguchi, *Chem. Commun.* 2017, 53, 18565.

氏名 深澤 愛子

所属 京都大学・物質－細胞統合システム拠点

機械学習が駆動する画像無しイメージングフローサイトメトリー

【要旨】 大量の細胞をその形態に基づいて分析ならびに選択的に分取する技術への必要性は、生命科学だけでなく、希少細胞検出からの医療診断や、品質管理された細胞医療応用など医療、産業分野でも日々増えています。しかし従来の、顕微鏡で見た目を評価して人手を介して一つ一つ分取する方式は、実用性に限界がありました。具体的には、低スループットなため大量のサンプルを処理できなかつ

た上、処理に時間がかかる結果、細胞状態に変化を与える懸念がありました。また人の目での選別では、精度や再現性にも限界がありました。一方、セルソーター（フローサイトメトリー）は高いスループット（>万細胞／毎秒）を誇ってきましたが、1細胞あたりの蛍光量は計測できても、細胞の蛍光イメージ（形態）情報を計測・解析する事はできませんでした。そのため、両者の長所を併せ持つ蛍光イメージ認識型セルソーターが長く望まれてきました。しかし、これを実現するためには、安価で高速で高感度なイメージング手法と、高速で流れ抜ける細胞に対して単一デバイスで計測・分析・分取まで完結できるリアルタイムイメージ情報処理手法の開発が、重大な課題となっていました。そこで私たちは、光・流体・電気ハードウェアと機械学習ソフトウェアを密に結合することで、上記の両課題を一挙に解決し、世界で初めて機械学習駆動型の光イメージ認識型のセルソーターを実現しました。具体的には、新規高速・高感度イメージング技術の開発に際し『特殊な構造照明光上での対象の「動き」を利用して対象像を捉える』という新概念で、高速（>万枚／秒）で蛍光など暗い対象も撮影できる単一画素圧縮撮像手法（Ghost Motion Imaging）を開発しました。そして、人を介さない画像解析に画像は必要ない点に着目し、『画像（人が認識するためのデータ形式）を作らずに、単一画素圧縮計測信号を直接機械学習モデル（人工知能）に判別させる』という、コンセプトを実装し、安価で正確なリアルタイムでの高速イメージングデータ処理法（ゴーストサイトメトリー法）を開発しました。そして最終的にマイクロ流体細胞分離技術と融合することにより、光イメージ認識型の高速細胞分離を実現しました。上記においては、「イメージデータの価値の本質は何か」と疑問を持つ視点が、ハードや情報技術を真に融合させたシステム開発に繋がりました。これは、従来の別々に開発された既存技術を直列に並べるだけの「融合」技術とは一線を画す技術思想です。本講演では、データの価値を見つめ直す取り組みの一つとして、ご紹介できればと思います。

【参考文献】

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29903975>

氏名	太田 禎生
所属	東京大学・先端科学技術研究センター

動物の行動戦略を解読する逆強化学習法と線虫行動への応用

【要旨】 動物は外界の状況に応じて、より多くの報酬が期待できる行動戦略を持って行動していると考えられる。しかし、報酬には食料などの直接的なもののみならず、間接的にそれらに結びつくものもあるため、動物の行動を単に観察しているだけでは、「動物が何を報酬として行動しているのか、何に価値を置いて行動しているのか？」を知ることは困難であった。また脳内では、報酬はドーパミンによって表現されていることから、動物にとって何が報酬となっているのかを明らかにすることは、行動戦略を司る神経メカニズムの理解のためにも重要である。そこで我々は行動時系列データからその裏に潜む戦略や未知の報酬を解読する機械学習法（逆強化学習）を考案した。この手法を線虫の温度走性行動へと応用することで、線虫にとっての報酬や行動戦略を明らかにすることができた。

【参考文献】

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29718905>

氏名	本田 直樹 ¹ 、池田 宗樹 ²
所属	1. 京都大学・生命科学研究所 2. 名古屋大学・理学研究科

セッション3「部分の総和を超える」

細胞の物理2019

【要旨】 ウニの受精卵細胞の中で微小管星状体が生み出す力を測定した実験を題材にして、細胞生物学的現象に対する物理学的研究アプローチの可能性を議論する。

氏名 谷本 博一

所属 横浜市立大学・理学部

細胞集団運動と非平衡輸送現象の接点

【要旨】 Ras-ERK MAPキナーゼシグナル伝達経路は進化的に保存された細胞内シグナル伝達経路であり、細胞増殖や分化、腫瘍新生に深く関与している。このERKシグナル伝達経路はこれまで精力的に研究されてきたが、以前としてERK経路がどのようにして多様な表現型を生み出しているのかについては十分解明されていない。我々は、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)の原理に基づくバイオセンサーを用いて、生きた細胞におけるERK活性の動態を可視化してきた。本会では、ERK活性の細胞間伝搬が細胞集団運動の効率と方向性を決めているという結果について紹介する。上皮細胞由来のMDCK細胞やマウスの基底層細胞における損傷治癒過程におけるERK活性を可視化すると、その傷口から後方にむかって大きなERK活性の伝搬波が起き、細胞はERK活性の伝搬と逆らうように集団運動することが観察された。ADAM阻害剤によりERK活性伝搬を抑制すると、細胞集団運動は抑制された。またERK活性伝搬はアクチオシンを制御し細胞集団運動を誘導していることが分かった。さらに、光遺伝学的な手法により、ERK活性の伝搬を再構成すると、細胞集団運動を引き起こすことができることが分かった。数理モデルを使った解析から、ERK活性伝搬による細胞集団運動は、ERK活性化による細胞面積の増加(密度の現象)と細胞運動性の上昇の2点によって説明できることが分かった。これらの結果は、細胞がどのようにして細胞集団運動の方向性を決定するかという分子基盤に新たな知見を与えるものである。一方で、九州大学の前多グループから非平衡輸送現象が報告されており、ERK活性伝搬による細胞集団運動と共通の原理で非平衡輸送現象が起きることが示唆されている。細胞集団運動と非平衡輸送現象との接点について最後に議論したい。

【参考文献】

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29112851>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29926043>

氏名 青木 一洋

所属 自然科学研究機構・生命創成探究センター、基礎生物学研究所

多細胞現象の非平衡物理

【要旨】 哺乳類の成体では細胞が絶えず失われているが、それが細胞分裂により補われるしくみはほとんど分かっておらず、特に上皮幹細胞のダイナミクスに関しては歴史的にさまざまな説が唱えられてき

た。近年のクローン染色実験によって、上皮幹細胞の運命選択(分化による喪失または分裂による増殖)は細胞自律的な確率過程に従うとされ、この問題には決着がついたかに思われた。しかし、上皮幹細胞が二次元系をなしていることと関連して、細胞が本当に自律的に運命を決めているのか、空間的に近い細胞の運命の間に相互作用があるのかは、実のところ未解明であった。今回われわれは、生きたマウスの上皮幹細胞を1週間にわたり観察したデータを解析した。その結果、細胞の運命決定が自律的でないばかりか、分化によって生じた穴に隣接する細胞が分裂によりその穴を埋めるといふ、強い相互作用があることを見つけた。本講演では、成体組織恒常性に関連する理論モデルについて説明する。加えて、多細胞集団で見られるほかの非平衡現象についても、理論と実験の協同的な発展についていくつか紹介する。

【参考文献】

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30269903>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28403137>

氏名	川口 喬吾
所属	理化学研究所

ショートトークセッション

In vitro – in silico interface platform による三次元分岐パターン形成メカニズムの定量解析

【要旨】 組織の自律形成システムの解明を行う上で、培養の場を定量的に時空間制御し、かつ発生の過程を経時的に計測する*in vitro*実験系は非常に重要である一方、三次元培養における場の制御と計測を同時に満たす実験系は確立されていない。組織サイズの試料における計測は、10倍程度の低倍レンズではその焦点深度の深さから、厚み方向の解像度が大きく劣化する問題がある。さらに経時変化するハイドロゲル内での三次元培養については、実験再現性の低さも大きな課題である。数理モデルは自律形成システムを理解する上で非常に有用である一方、上記*in vitro*実験系における問題によりその活用が限定されている。そこで本研究では、mmサイズの試料を高解像度で三次元イメージングしつつ、形成される組織パターンの再現性が非常に高い*in vitro*実験系を構築することで、数理モデルと*in vitro*実験を繰返し比較可能な*in vitro-in silico* interface platformを確立し、気管支上皮細胞から発生する三次元分岐形成メカニズム解析を行うことを目的とする。

我々がこれまでにアガロースで作製したCube状容器内で、三次元培養を行う際の気管支細胞集団形状を、微細加工技術により精密に制御することで発達する分岐パターンの再現性の飛躍的向上を達成した。Cube内で培養したサンプルは6方向からイメージングを行うことで、低倍レンズを用いたmmサイズの大域組織サンプルを高解像に三次元イメージングを行うことが出来る。このように高再現性+大域イメージングを両立した*in vitro*三次元実験系を構築したことにより、発達した分岐形状を定量的な計測を達成した。さらにこのバラつきの少ない*in vitro*の分岐パターン結果を、反応拡散方程式による数理モデルと繰返し比較を行うことで、分岐発生メカニズムのダイナミック解析を達成した。

氏名	萩原 将也
所属	大阪府立大学・NanoSquare 拠点研究所

被子植物の重複受精機構を支える助細胞機能の定量的解析に向けて

【要旨】 被子植物の有性生殖は、重複受精とよばれる特有の受精様式である。雌しべの先に着いた花粉は管(花粉管)を伸ばして雌しべの内部を伸長し、胚珠へ到達する。2つの精細胞が花粉管から胚珠内へ放出され、卵細胞と中央細胞という2つの雌性配偶子と独立に受精することにより達成される。この重複受精において、精細胞が卵細胞と中央細胞の間へと正確に送り込まれる、いわばポジショニング制御の仕組みは未だ明らかになっていない。

我々は細胞質と精核を蛍光タンパク質でラベルした花粉管を用いてライブイメージングをおこなった。花粉管が胚珠内の助細胞の一方へと放出すると、内容物が瞬時に助細胞を貫通して、中央細胞と卵細胞との間隙(受精領域)に蓄積した。これにより助細胞が自らをパイプとして花粉管内容物を受精領域へ導くことが示唆された。また、細胞単離実験から助細胞が他の細胞に比べて特に弱く崩壊し易い特徴を持つことが分かった。続いて、受精領域がどのように生み出されるかを調べるために、電子顕微鏡(FIB-SEM)を用いて未受精な卵細胞周縁の3次元構造解析をおこなった。卵細胞、中央細胞の境界の細胞外領域にのみ特徴的な斑点状の被覆構造が観察された。以上の結果から重複受精の精細胞ポジショニングは、花粉管の放出を受け入れる助細胞の崩壊と卵細胞周縁の被覆構造によって物理的に制御される可能性が考えられる。

本発表では、花粉管受容による助細胞膜の破れ位置が決まっているかを調べる物理的強度の不均一性の検証と、胚珠内の3次元構造を用いたシミュレーションを用いて被覆構造の精細胞ポジショニングにおける必要性を検証可能か議論したい。

氏名	須崎 大地
所属	横浜市立大学・木原生物学研究所

遺伝子発現とエンハンサー活性のシングルセル同時測定

【要旨】 転写制御領域であるエンハンサーは遺伝子発現の時空間パターンや細胞型特異的パターンを生み出す。しかし、エンハンサーが同一細胞型における遺伝子発現の細胞間不均一性に寄与するかは定かではない。この問いに答えるには、個々の細胞における遺伝子発現とエンハンサー活性を比較することが有効と考えられる。このような背景の中で、発表者はエンハンサーRNA (eRNA) に着目した。

eRNA はRNA ポリメラーゼII によってエンハンサー領域から転写されるRNAで、発現量は低く、ポリA末端を持たないものが多いことを特徴とする。eRNAのうち何割が生物学的機能を持つかは定かではないものの、eRNA の転写はエンハンサー活性に相関することが知られる。つまり、eRNA はエンハンサー活性のインディケーターになりうる。そこで、1細胞RNA-seq でmRNA のみならずeRNA を測ることで、遺伝子発現量とエンハンサー活性を細胞ごとに比較することを試みた。

遺伝子発現とエンハンサー活性を一細胞レベルで比較するため、1細胞RNA-seq データからmRNA とeRNAを同時測定するパイプラインを構築した。これまで発表者は、1細胞トータルRNA シーケンス法であるRamDA-seq によってeRNA が検出できることを示してきた (Hayashi and Ozaki et al., Nat. Commun., 2018)。そこで、提案パイプラインを、マウス胚性幹細胞 (mESC) の分化誘導後の時系列サンプリングされた細胞のRamDA-seqデータに適用した。その結果、細胞型特異的eRNA を検出でき、同一細胞型でも細胞間不均一性を示すeRNA を見出すことができた。また、mRNA とeRNA の相関が1細胞レベルでも見られ、ChIA-PET データなどとの比較からエンハンサーとターゲット遺伝子の物理的相互作用が示唆された。本発表では、これらの結果の妥当性や意義について議論する。

氏名	尾崎 遼
所属	筑波大学・医学医療系

ダイヤモンド量子センサを用いた生体分子の定量的動態計測

【要旨】 細胞を構成する生体分子は、構造を変えることによって機能を切り替えている。例えばモータータンパク質のF1ATPaseは、回転軸とその周りを覆う 6 サブユニットから成る駒のような形をしており、回転を伴う構造変化によりATP の加水分解/合成をしている。生体分子の複合体である細胞膜や細胞骨格も変形によって様々な機能を誘発する。このような構造変化による機能の切り替えを 1 分子レベルで観察することは、生命現象の動的な側面を理解するのに不可欠である。構造が開く/閉じるといった二値的な変化を示す分子では FRET (Fluorescence resonance energy transfer) などが有効であろう。しかし、1 分子でも F1ATPase のように段階的な構造変化によって機能が分割されているものや、生体分子複合体のように複雑に変化するものに対しては、構造変化を定量的に計測する手法が好ましい。そこで本ポスターでは、ダイヤモンドの磁気共鳴を利用した構造変化の定量的測定手法を紹介する。

5 ~ 100 nm のナノダイヤモンドは低い生体毒性、安定した蛍光特性、多様な表面修飾に加え、格子

欠陥(NVC : nitrogen vacancy center)中にある電子スピンを操作することにより、温度や磁場などのパラメータ計測が可能なプローブである。NVC の方位情報を蛍光強度変化として取り出すことが可能であるため、生体分子に標識することで構造変化情報に変換できる。実際にこの手法により、NVC の調整と分散性の向上や特異的ターゲティングのための表面修飾の過程を経て、F1ATPase の回転、細胞膜の揺らぎ、細胞骨格の一つであるストレスファイバの伸縮を追跡した。今後 NVC により、生体分子の構造情報と温度などの環境パラメータを同時に計測することで、構造変化とその要因を統合し、生命現象の定量的な理解を目指す。

氏名	源城 拓哉
所属	京都大学・工学研究科