

# 国際共同研究事業 平成 3 1 年度実施報告書

令和 2 年 4 月 2 0 日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

共同研究代表者

所属機関・部局 東京大学・大学院総合文化研究科

(ふりがな) いしはら しゅうじ  
職・氏名 准教授・石原秀至

1. 事業名 国際共同研究事業 スイスとの国際共同研究プログラム(JRPs)
2. 研究課題名 (和文) ジャミング転移と応力鎖構造：粉体から生体組織へ  
(英文) Jamming and force chains - from biological tissues to granular materials and back
3. 共同研究実施期間（全採用期間）  
令和 1 年 11 月 1 日 ~ 令和 4 年 10 月 31 日（3 年 0 ヶ月）
4. 研究参加者（代表者を含む）  
(1) 日本側参加者 5 名 (2) 相手国側参加者 4 名
5. 主要な物品購入状況（単価（一品又は一組）若しくは一式の価格が 50 万円以上のものを購入した場合は記載）

物品名	仕様 型・性能等	数量	単価(円)	金額(円)	設置研究機関名	備考
Xeon Gold 6240 搭載 マシン	S/N:422000075	1	1,385,736	1,385,736	東京大学	受託研究 CREST 分担金と合算

備考：本事業の委託費と他の経費とを合算使用の際は、合算使用した旨を備考欄に記載した上で、金額は本事業の委託費によるもののみ計上してください。

## 8. 研究実施状況

※ 申請書の内容及び当該年度実施計画書の「5. 本年度実施計画の概要」と対応させつつ、当該年度の研究の実施状況を簡潔に記入してください。年度途中で当初計画を変更した場合にはその内容及び理由も明記してください。

### A. 画像解析の自動化

ジャミング転移前後での細胞集団の速度場や細胞レベルの形態形成プロセスの計測や力・応力の推定を行うために、一連の画像解析の自動化を進めた。① 細胞輪郭を抽出した動画データからタイムポイント間の細胞の対応関係を自動抽出するプログラム（細胞トラッキング）を実装し、動作を確認した。得られたデータは、時間情報を取り入れた新規力学推定手法や、細胞形態のテクスチャ解析に用いる。② 組織変形、細胞配置換えや細胞分裂などの細胞レベルの形態形成プロセスを定量化する手法として報告したテクスチャテンソル手法（Guirao et al. *eLife*, 2015）の再実装を進めた。この手法で計測される組織の変形テンソルは、PIVで計測される変形速度テンソルと一致すべきであるが、これまで厳密には確認されていなかった。本研究で、ショウジョウバエ翅データにおいて、両者が一致することを確認した。一方で、細胞レベルの形態形成プロセスについては、一部、先行論文と一致しない結果が得られたため、コードやデータの再確認、人工データによる検証を続けている。③ スイスチームのショウジョウバエ翅成虫原基の引張り実験では、実験的制約からデータ取得時間間隔が長くなる。このデータでは、上記の開発手法による細胞トラッキングが難しいことが判明した。異なるアプローチが必要であり、将来の課題とした。④ 我々はショウジョウバエ蛹期翅上皮のE-cadherin-GFPの動画から、のべ200万細胞の細胞輪郭を抽出するプロトコルを確立している（Guirao et al. *eLife*, 2015）。一方で、本研究の目的の達成には、シグナルノイズ比や蛍光強度が低い画像にも適用可能なより汎用的な手法が必要である。深層学習を用いた画像処理は一般に、入力データに対してより柔軟に対応できることが知られており、2019年度は、深層学習を活用した画像セグメンテーション手法の文献調査を行った。

### B. 上皮系推定手法の改良と実データへの適用

① スイスチームは、ショウジョウバエ翅成虫原基にキャリブレーションされた引張り力を与える手法を確立している。本年度は、引張り力を段階的に強めたのちに、段階的に弱めた実験データに対して、力のベイズ推定法（Ishihara and Sugimura. *J. Theor. Biol.*, 2012）を適用し、力・応力推定を実施した。その結果、応力の異方性の段階的な緩和を検出することができ、力のベイズ推定法の妥当性が示された。今後は、サンプル数を増やして結果の再現性を確認するとともに、強い張力を持つ細胞接着面の空間分布（応力鎖）など、ジャミング転移に関連したより詳細な解析を進める。② 体軸伸長やがん細胞集団の浸潤など、多細胞組織発生・維持過程ではしばしば、ジャミング転移前後の液体的もしくは固体的な細胞集団が同一組織の中で共存する。本研究では、一種細胞系に対して発展させた力のベイズ推定法を、二種細胞系に対して適用できるように事前分布を工夫することで発展させることに取り組む。すでに、実装と数値計算データにおける推定の妥当性の検証はほぼ終えており、2019年度は、開発手法の実験検証のために、二種類の哺乳類培養上皮細胞を混合させて細胞動態を計測する実験の準備を進めた。

### C. 生体組織の数理モデル

① 上皮細胞の示すジャミング転移は、細胞接着面の張力の強さによって駆動されることが示唆されている（Bi et al. *Nat. Phys.*, 2015）。一方で、古典的なジャミング転移の描像では、細胞の密度が転移を司るパラメータであり、実際に、ゼブラフィッシュ体軸伸長には細胞密度による組織の流動化が重要であることが報告された（Mongera et al. *Nature*, 2018）。細胞集団において、細胞接着面張力の強さと細胞密度はどちらも細胞間接着因子カドヘリンによる影響を受けるため、二つの描像の関係を明らかにすることは、細胞集団のメカニカルな性質にカドヘリン等の分子制御がどう働くのかを理解するためにも重要である。2019年度は、異なるジャミング転移の描像の関係を明らかにするための数値計算手法の開発に取り組んだ。具体的には、一つ一つの細胞をフェーズフィールドによって表し、ジャミング転移の二つのメカニズムのどちらも解析できる理論モデルの構築を行った。このモデルでは計算量が問題となるので、実装を工夫して、計算可能な細胞数を増やすことに取り組み、200細胞程度まで動かせるようになった。将来的に1000細胞程度まで計算できる見込みである。② スイスチームは、ショウジョウバエ胚の卵黄における振動現象を見出している（未発表データ）。2020年3月に藪中が相手国側研究者のChristof Aegerter教授の研究室を訪問し、この新奇な現象をPhase field modelとアクティブ流体力学の不安定化現象の理論と組み合わせて理解することを検討した。新型コロナウイルス感染症対策による大学閉鎖の影響で議論の中断を余儀なくされたが、状況の回復を待って議論を再開する。

9. 研究発表（令和 1 年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計（ ）件    うち査読付論文 計（ ）件

通番	共著の有無*	論文名、著者名等**
1		
2		
3		

〔学会発表〕 計（ ）件    うち招待講演 計（ ）件

通番	共著の有無*	標題、発表者名等**
1		
2		

〔図 書〕 計（ 1 ）件

通番	共著の有無*	題名、著者名等**
1		石原秀至、杉村薫 "組織変形の定量化手法と多階層連続体モデル" 生物物理, 60, pp. 37-43 (2020)

\* 相手国研究代表者との共著（共同発表）がある場合は○、相手国研究代表者との共著であり謝辞等に事業名を明記している場合は◎と記入。

\*\* 当該発表等を同定するに十分な情報を記載すること。例えば学術論文の場合は、論文名、著者名、掲載誌名、巻号や頁等、発表年（西暦）、学会発表の場合は標題、発表者名、学会等名、発表年（西暦）、著書の場合はその書誌情報、など（順番は入れ替わってもよい）。

\*\*\* 足りない場合は適宜行を追加すること。

1. この報告書は、最終年度を除く毎年度提出してください。
2. 本会の事業報告等に記載するための適当な図・写真等があれば、説明を付して添付してください。
3. この報告書は、本共同研究の成果として本会ウェブサイトに掲載します。また、この報告書を本会の事業報告として刊行する場合、内容に影響しない範囲で修正を行うことがあります。
4. 知的財産権等の事情で本報告書の一部の公開を希望しない場合は、対応についてあらかじめ本会担当者に相談してください。