

## みえてきた、はたらく細胞の複雑なかたち ～リアル細胞とデジタル細胞の橋渡し～

### 1. 発表者

井元 大輔（東京大学 大学院総合文化研究科広域科学専攻専攻 博士課程（研究当時））  
斉藤 稔（東京大学 生物普遍性研究機構 助教（研究当時）／現・基礎生物学研究所  
特任准教授）  
澤井 哲（東京大学 大学院総合文化研究科広域科学専攻 教授）

### 2. 発表のポイント

- ◆アメーバや免疫細胞のような、はいまわって動く細胞の自在な形の特徴を深層学習と数理モデルシミュレーションから抽出することに成功した。
- ◆アメーバ状の複雑な運動形を表現する新規モデルと、形態の特徴量空間の導入によって、はいまわる細胞がとる多様な運動形状を統一的に理解する枠組みができた。
- ◆複雑な細胞の形状ダイナミクスの定量的解析の進展によって、免疫細胞にみられるような細胞運動の指向性と探索性能の理解と操作につながるものが期待される。

### 3. 発表概要

東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻の井元大輔大学院生（研究当時）および澤井哲教授らのグループは、基礎生物学研究所の斉藤稔特任准教授、山口大学の岩楯好昭准教授らのグループ、北里大学の片桐晃子教授らのグループと共同で、アメーバや免疫細胞などのはいまわる細胞の形を、深層学習によって特徴づけ、その動きを特徴づけるダイナミクスのモデル解析を通じて、その基本制御機構の新たな数理的描像を得ることに成功しました。細胞運動の数理モデリングは、近年盛んにおこなわれるようになりましたが、実際の細胞の運動形態をどの程度よく捉えているのか、客観的かつ体系的な比較がおこなわれずにいました。実験とモデルデータの形状を定量的に比較することにより、これまでのモデルが捉えられていなかった特徴を明らかにし、加えて、これを克服するより表現力の高い新規モデルを提案しました。今回、はいまわる細胞がとる多様な運動形状を統一的に理解する枠組みが整備されたことで、これまでとらえどころがなかった免疫細胞などの複雑な運動形態を検出、分類するなど、生体組織中の細胞機能の解明、操作に役立つことが期待されます。

### 4. 発表内容

真核細胞の運動性は、アクチンフィラメントが形成されることによって生じる伸長力と、ミオシンによって架橋されたアクチンフィラメントによる収縮力に大きくよります。これらが細胞内で空間的に、時間的にどのように分布するかが、細胞形状を大きく決定すると考えられています。細胞性粘菌、好中球などの単独遊走性能の高い細胞型は、そのアメーバ的な不定形を特徴としていて、自由自在に仮足をだす方向を変えていくことで高い探索性を有することと、前と後ろを単一のペアとして維持する細胞極性を強めることで、指向性を高めるという相反する性質を有しています。こうした動く細胞の形とそのダイナミクスを数理的に表現することは、多細胞組織中の運動特性や情報処理特性、細胞型やその病変の検出、予測、にとって重要です。細胞運動の数理モデリングは、細胞の伸長と収縮の生化学反応制御と、変形そのものの物理の組み合わせからなり、本研究で用いたフェイズフィールド法（注1）を用いたもの、セ

ルオートマトン、セルラーポッツモデル、有限要素法を用いたものなど、この数年で多岐に渡っています。こうした現状にも関わらず、数理シミュレーションで得られた形やその動きが、実際の細胞のそれをどの程度うまく表現できているのか、細胞の形は複雑でとらえどころがないため、客観的検証がほとんどされずにいました。

動く細胞がとる形は一見すると無秩序に見えますが、移動する方向にとってつぶれた餃子のようなもの、逆三角のもの、仮足を複数だした複雑なものが、種や細胞型を越えて典型として頻繁にみられます。また同じ細胞であっても、環境や分化状態などによって、こうした形態、動態が変遷します。これらのことから、細胞の形状は一見すると非常に複雑であるものの、なんらかの基本形の組み合わせとしてそれが表現されること、つまり、低次元性の数理的基底から構成される可能性を示唆しています。そこで、この3つの典型的な形を示す細胞画像データを用い、画像認識に用いられる畳み込みニューラルネットワーク (CNN) によって、これら典型の分類器を構成しました (図1)。この分類器を特徴づける出力チャンネルから、細胞の伸びている方向と形状の複雑さを表現する特徴量空間を得ることに成功しました。この手法は、事前知識によって多数の特徴量を決めておかずにすむのが大きな利点です。得られた特徴量空間で、実際の細胞とこれまで提案されている代表的な数理モデルを比較検証したところ、いずれもアメーバ状の形状特徴を十分に表現できていないことがわかりました。そこで、動く細胞に共通する特性として、極性形成を弱めると、仮足が出現しやすくなり、逆に仮足形成が促進されると極性が強まるという性質に注目し、背後にある生化学反応の制御関係を単純化して表現した「理想細胞モデル」 (ideal cell model) を新たに提案しました (図2 a)。このモデルは、微小なゆらぎを増幅し一過的な仮足を形成する興奮系のダイナミクスと、保存量を含む双安定性によって極性を形成する機構を数理的に表現するものです。体系的なパラメータ探索の結果をデータプールとして用意し、上記の特徴量空間において、参照点となる実際の細胞データと距離がもっとも近いものを選ぶと、その瞬間瞬間の形が似ているということだけでなく、モデルから予想されるダイナミクスも極めて実際の細胞に近いものが得られることが示されました (図2 b,c)。さらに、薬剤処理や遺伝子変異によって得られる異常な変形ダイナミクスについて、特徴量空間でのマッピングをおこなうことで、これらの形態異常の出現とモデルパラメータの変化とを結びつけることができました。これらの解析結果は、単一の数理モデルによって多様な形状ダイナミクスが統一的に記述されていることを示しています。

今回の動く細胞形態の定量的特徴づけ、ならびに数理モデル解析は、生命科学と AI・画像解析技術との密接な連携を通じて、細胞運動機構の理解を大きく進展させるものです。多細胞組織中では、細胞間での時空間的相互作用を通じて、こうした動態の切り替えが、幹細胞や免疫細胞等の遊走や形態形成運動の調節に関わっており、それらの検出、制御による医学応用に向けた基礎としても期待されます。本研究は主に、科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) JPMJCR1923、JSPS KAKENHI JP19H05801, JP19H05416, JP18H04759 の支援によっておこなわれました。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：*PLOS Computational Biology*

論文タイトル：“Comparative mapping of crawling-cell morphodynamics in deep learning-based feature space “

著者：井元大輔、斉藤稔、中島昭彦、本田玄、石田元彦、杉田登代子、石原沙耶花、片桐晃子、  
沖村千夏、岩楯好昭、澤井哲\*

DOI 番号：10.1371/journal.pcbi.1009237

アブストラクト URL：

<https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1009237>

## 6. 問い合わせ先：

東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻 相関基礎科学系  
教授 澤井 哲（さわい さとし）

## 7. 用語解説

注1：フェイズフィールド法

結晶成長や相分離現象を記述する数値計算手法として発展してきた手法。異なる A 相・B 相（水と氷など）が共存する状況を考え、A 相では  $\phi = 1$  を取り B 相では  $\phi = 0$  を取るような仮想的な場の変数  $\phi$  を用いて系を記述する。相境界では  $\phi$  が 0 から 1 へ連続的に変化する。細胞の形態を記述する場合には、細胞内で  $\phi = 1$  を取り細胞外で  $\phi = 0$  となるような  $\phi$  を考える。細胞の変形、すなわち相境界の運動は  $\phi$  の時間発展方程式として

$$\tau \frac{\partial \phi}{\partial t} = \eta \left( \Delta \phi - \frac{1}{\epsilon^2} G'(\phi) \right) - M \left( \int_{\text{cell}} \phi \, dr - A_0 \right) |\nabla \phi|$$

を解く。ここで右辺第一項は細胞の張力、第二項は面積一定を課す項であり、さらにアクチン重合など細胞膜を押しアクティブな力なども導入できる。今回の研究のように、細胞内シグナル因子の反応拡散方程式と組み合わせて解くことが容易というメリットがある。

8. 添付資料：

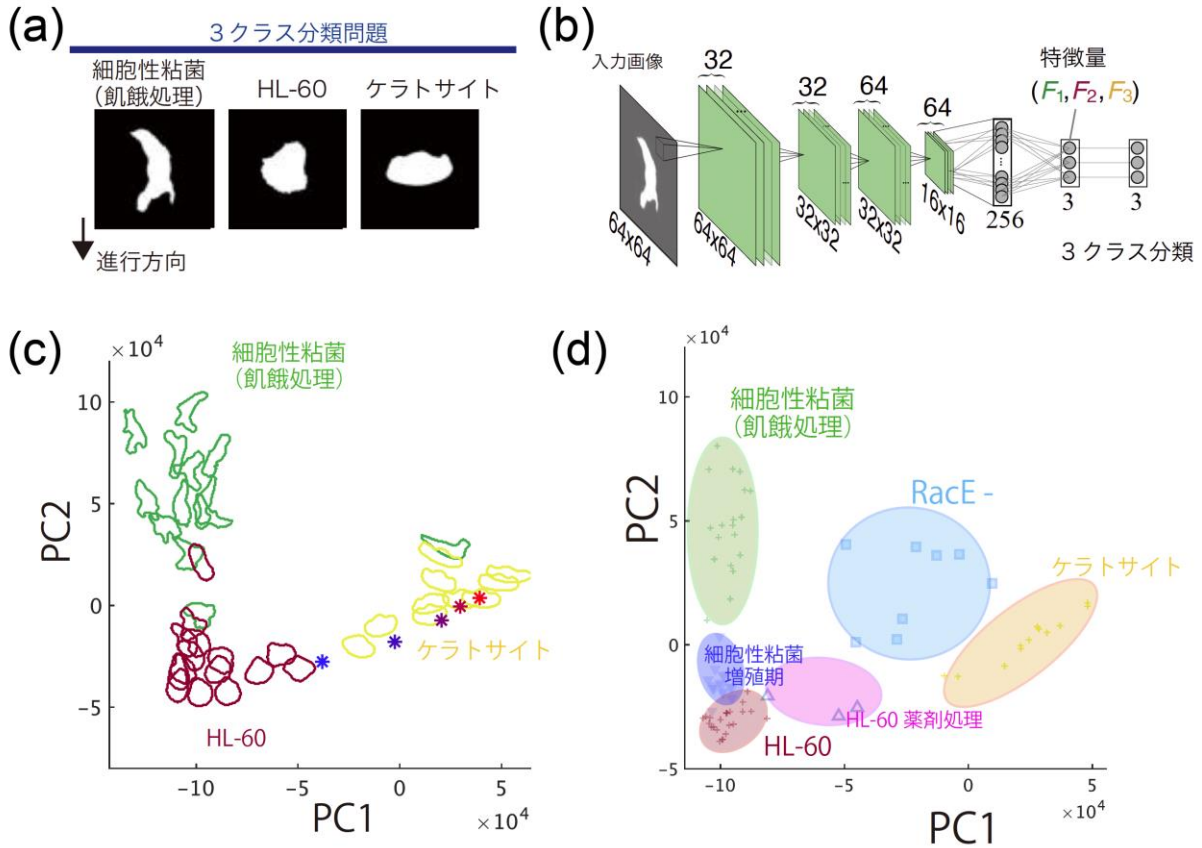


図1 はいまわり運動を示す細胞の代表的な形状を特徴づける分類器の構成。(a)アメーバ状の不定形、逆三角型の極性形状、餃子のような扁平な細胞形状の学習データ。(b)畳み込みニューラルネットワークの概略図。3クラス分類問題の出力直前の層の値 ( $F_1, F_2, F_3$ ) には細胞形状に関する情報が含まれている。構築された畳み込みニューラルネットワークから特徴量を抽出する。(c) 主成分分析から  $F_1, F_2, F_3$  をさらに次元削減し、細胞形状を計量する二次元の特徴量 ( $PC1, PC2$ ) を構成する。特徴量空間において各細胞が異なる位置にクラスターを形成し、細胞がよく見分けられている。アスタリスクは先行研究で抽出された第一形態モード。本研究で用いたケラトサイトデータ (餃子型形状) のクラスターと良く一致している。(d) 学習に用いていないデータ、細胞性粘菌 (増殖期)、ノコタゾール薬剤処理した HL-60、細胞性粘菌 RacE 欠損株の特徴量空間へのマップ。(c)の三種のデータとも異なるクラスターを形成することは、 $PC1 \cdot PC2$  が形の情報を十分に反映した特徴量であることを示している。

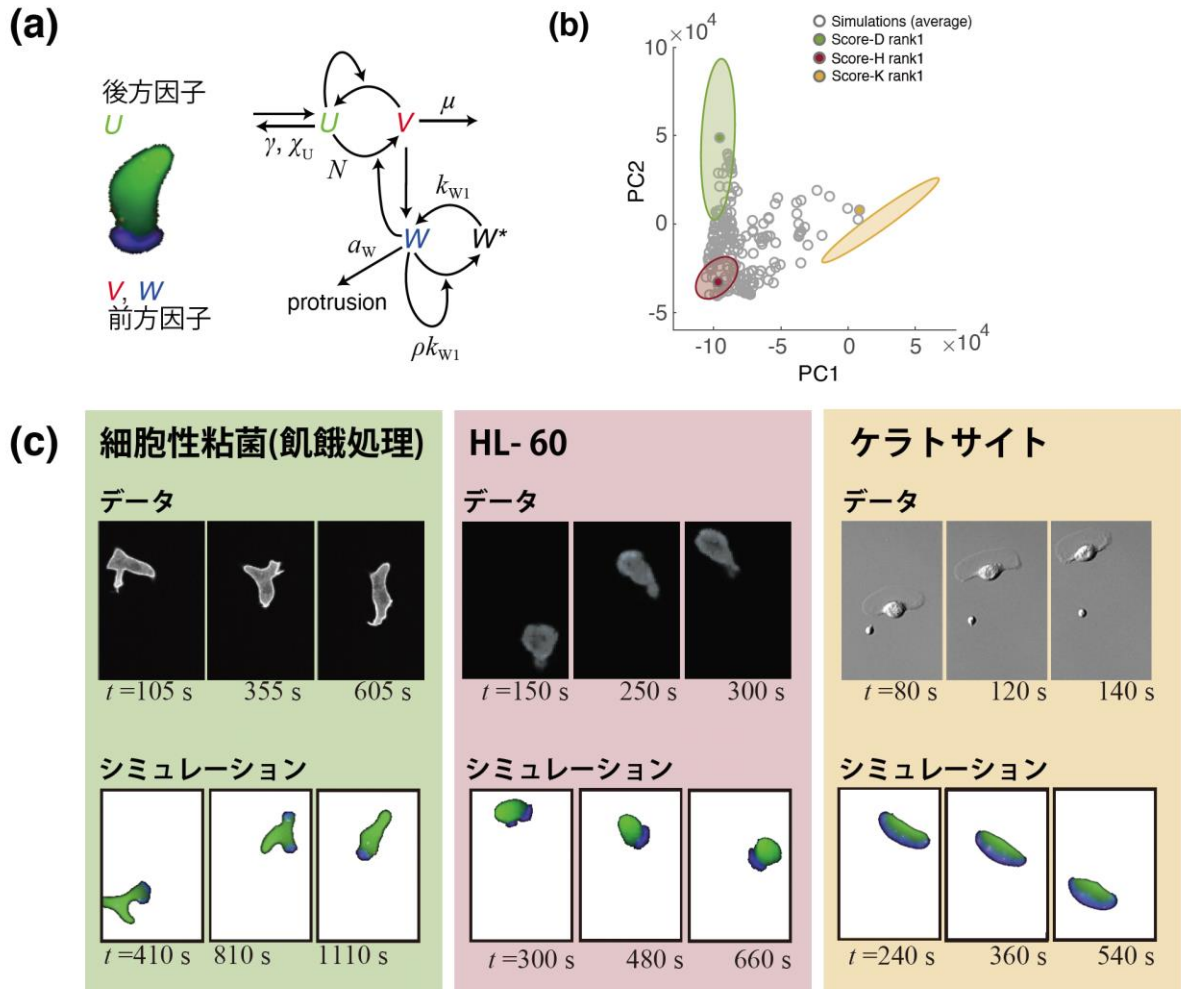


図2 数理モデルと実データの比較。(a)理想細胞モデルの反応スキーム。UとVによる一過的な仮足形成と、Wによる極性形成の相互調節を表現する。(b) 理想細胞モデルは多様な形状を表現する。(c)特徴量空間によって決定された、もっとも実データに近いモデルパラメータは、そのダイナミクスにおいてもよい一致を示す。