

石井 優

大阪大学大学院生命機能研究科
教授

動く1細胞の「意思」を読み取る *in vivo* 網羅的動態・発現解析法の開発

§ 1. 研究成果の概要

石井チームでは、免疫細胞の生体イメージングを基盤とし、細胞動態とその動態を制御する分子基盤を解明することを目指しています。その為に、2 つの大きな課題 (1) イメージング研究と細胞動態解析を統合する技術、(2) イメージング研究と遺伝子発現解析を統合する技術、の開発に取り組んでいます。これら 2 つの技術を合わせることで、イメージングデータを基に細胞動態を特徴付ける分子基盤を同定できると考えています。

イメージング研究と細胞動態解析を統合する技術として、数理統計解析により細胞の形や動きの経時変化、すなわち細胞動態を網羅的に解析する理論を構築しています。細胞動態を数値として表現し分類することにより、例えば同じ炎症反応である感染性炎症とアレルギー性炎症の間においても動態の差異を比較し、議論することが可能になります。この「動態」を多数の成分の集合としてとらえる理論の確立によって『動きとはなにか？形とは何か？形が変わるとはどういう事なのか？』という大きな課題を明らかにすることも目指しています。

平成 30 年度は形特徴量の大規模解析を行いました。前年度までに確立した形特徴量の解析フローを本プロジェクトで撮影した好中球のイメージングデータに適用しました。127 シリーズのイメージング画像に対して形特徴量解析を行い、1細胞当たり 3X256 の行列の形で 67,048 個の細胞から形特徴量を抽出しました。今後はペアワイズ比較などによりこの抽出した数値データ (67,048X3X256) の数理統計的な解析を行い数値と形の対応付けを進めて行く予定です。

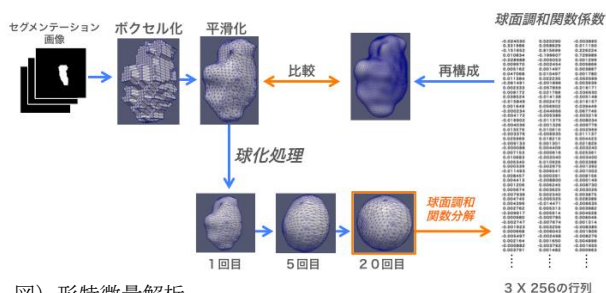


図) 形特徴量解析

また、開発が進みつつある、トラッキング、セグメンテーション、形特徴量解析、通信プログラム、顕微鏡外部制御プログラムなどの各プログラムを統合し、リアルタイム細胞追跡システムのプロトタイプを作製しました。システムとしては、(1)二光子励起顕微鏡で撮影した画像を解析サーバに転送(通信プログラム)、(2)転送した画像中の細胞のトラッキング(三次元粒子フィルタ法)、(3)トラッキングを行っている細胞の領域をセグメンテーション(三次元グラフカット法)、(4)セグメンテーション済みの画像情報から形特徴量を算出(形特徴量解析)、(5)トラッキングデータの細胞座標を計算しトラッキング中の細胞が常に顕微鏡の視野の中心にくるように顕微鏡のステージを制御(顕微鏡外部制御プログラム)、という複数のプログラムを統合し、このパッケージがリアルタイムで動作することを確認しました。このプロトタイプの実現による、リアルタイム動態解析は、イメージング研究と細胞動態解析を統合する技術とイメージング研究と遺伝子発現解析を統合する技術を融合するための鍵となる技術という位置付けです。そして、このリアルタイム動態解析の実現により、生体イメージング直後に特徴ある動態を示す細胞集団を迅速に回収することが出来ると考えています。以上のように、開発が進んだパーツが統合されシステムの全体像が組み上がりつつあります。

【代表的な原著論文】

Matsuura Y, Kikuta J, Kishi Y, Hasegawa T, Okuzaki D, Hirano T, Minoshima M, Kikuchi K, Kumanogoh A, Ishii M. “In vivo visualisation of different modes of action of biological DMARDs inhibiting osteoclastic bone resorption.” *Ann Rheum Dis.* 77(8):1219–1225. 2018

§ 2. 研究実施体制

(1) 石井グループ

- ① 研究代表者: 石井 優 (大阪大学大学院生命機能研究科・教授)
- ② 研究項目
 - ・生組織における細胞集団のバイアスフリー動態解析法の開発
 - ・*in vivo*トランスクリプトーム解析法の開発

(2) 山田グループ・三村グループ

- ① 主たる共同研究者: 山田 亮 (京都大学大学院医学研究科・教授)
三村 和史 (広島市立大学大学院情報科学研究科・教授)
- ② 研究項目
 - ・数理データ解析
 - ・情報圧縮

(3) 松田グループ

- ① 主たる共同研究者: 松田 秀雄 (大阪大学大学院情報科学研究科・教授)
- ② 研究項目
 - ・イメージング画像初期解析
 - ・1細胞からの微量 RNA のトランスクリプトーム解析法の確立
 - ・1細胞遺伝子発現と細胞動態の関連解析インフォマティクスの確立