

今吉 格

京都大学大学院生命科学研究所
教授

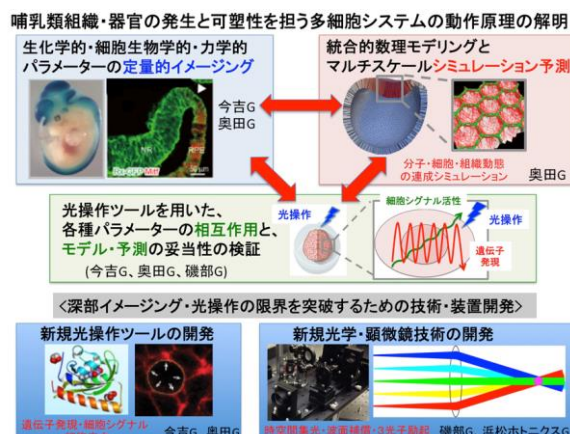
力学場と生化学場の相互作用の計測・操作と予測

§ 1. 研究成果の概要

多細胞生物の組織・器官や個体の発生過程においては、個々の細胞の増殖、分化、移動や形態変化、そして機能発現が協調的に進行することが必須である。これらの各要素過程や、それらを制御する遺伝子発現や分子メカニズムについて詳細な検証が数多くなされてきた。しかしながら、組織や器官の発生過程の総合的理解には、上記の個々の細胞状態・機能の各要素を包括的に制御する多細胞統合システムの解明が必要である。

このような背景を踏まえて、多細胞組織・器官の発生や機能発現の過程において、細胞生物学・生化学的なパラメーターと、力学的パラメーターの相互作用を検証可能な形で計測し、それらに基づいた介入実験と数理モデリング・予測シミュレーションを実施することが、次世代の多細胞システムの作動原理の解明には必要であると考えられた。

本研究課題では、既存の標準的な多光子顕微鏡では深部観察が難しいオルガノイドの高精度長期イメージングや、三次元空間における狙った細胞を単一細胞レベルでパターン照射する技術、組織中における力学場の制御を光で非接触に操作する技術の開発に取り組んでいる。また、多細胞生物の組織・器官や個体の発生過程において、個々の細胞の増殖、分化、移動や形態変化、そして機能発現が協調的に進行するためには、どのような生化学的・細胞生物学的・力学的要素がダイナミックに変動し、そして時空間的に相互作用するのかについて、数理モデルや予測シミュレーションの開発を行った。また、遺伝子発現や膜電位などの、細



胞機能を光操作するための光遺伝学ツールや遺伝子改変マウスの作製を行った。これらについては、論文-1、2として成果発表を行った。

【代表的な原著論文】

1. Imayoshi, I., Tabuchi, S., Matsumoto, M., Kitano, S., Miyachi, H., Kageyama, R. and Yamanaka, A. (2020) Light-induced silencing of neural activity in Rosa26 knock-in and BAC transgenic mice conditionally expressing the microbial halorhodopsin eNpHR3. *Sci Rep.*, 10(1):3191. doi: 10.1038/s41598-020-59984-3.
2. Yamada, M., Nagasaki, C.S., Ozawa, T. and Imayoshi, I. (2020) Light-mediated control of gene expression in mammalian cells. *Neurosci Res.*, 52:66-77. doi: 10.1016/j.neures.2019.12.018.

§ 2. 研究実施体制

(1) 今吉グループ

- ① 研究代表者: 今吉 格 (京都大学大学院生命科学研究科 教授)
- ② 研究項目
 - ・多細胞解析に必要な先鋭的光学システムの開発・製造
 - ・多細胞システムを構成する、生化学的・細胞生物学的・力学的パラメーターの定量的計測
 - ・多細胞システムを構成する、生化学的・細胞生物学的・力学的パラメーターの光操作法の開発と検証
 - ・神経組織の発生過程を制御する、多細胞システムの作動原理の解明

(2) 奥田グループ

- ① 主たる共同研究者: 奥田 覚 (金沢大学新学術創生研究機構ナノ生命科学研究所 准教授)
- ② 研究項目
 - ・多細胞システムにおける分子・細胞・組織動態の連成シミュレーション手法の開発
 - 生化学場と多細胞の三次元力学動態を連成した新規三次元バーテックスモデルを開発
 - 分子集団から多細胞までのマルチスケール動態を記述する新規数理モデルの開発
 - ・多細胞システムにおける生化学・細胞生物学・力学パラメーターを定量化するための数理基盤
 - ・神経組織の発生過程を制御する、多細胞システムの作動原理の予測と理解
 - 神経性網膜組織と大脳皮質原基の形態形成
 - 網膜と大脳皮質のレイヤー／カラム構造の形成

(3) 磯部グループ

- ① 主たる共同研究者: 磯部 圭佑 (理化学研究所光量子工学研究センター 上級研究員)
- ② 研究項目
 - ・高精細深部イメージング技術
 - ・広視野深部イメージング技術
 - ・多点同時走査によるパターン照明技術
 - ・パターン同時照射技術
 - ・深部マイクロ・ナノサージェリー技術
 - ・フェムト秒レーザー誘起衝撃波を用いた応力場制御技術

(4) 渥美グループ

- ① 主たる共同研究者: 渥美 一弘 (浜松ホトニクス(株) 電子管事業部第6製造部 部長)
- ② 研究項目
 - ・波面補償装置

- ・広視野レンズ
- ・広受光面積光電子増倍管
- ・多点集光装置