

計測技術と高度情報処理の融合によるインテリジェント計測・解析手法の
開発と応用

2018 年度採択研究代表者

2020 年度 年次報告書

清末 優子

理化学研究所 生命機能科学研究センター
チームリーダー

高精度時空間計測による多元細胞情報統合

§ 1. 研究成果の概要

私たちの健康も疾患も、ひとつひとつの細胞の働きと、細胞を支える様々な分子の活動に基づいている。本研究課題では、生命活動を駆動する新たな原理解明のため、細胞や分子の動きをかつてない高い精度で計測可能な『格子光シート顕微鏡』を用いて活動する細胞の表現型情報を取得し、情報科学との高度融合により、膨大な画像とデータを解析する技術を開発する。さらに、1細胞解析技術と組み合わせることで、細胞の表現型情報と物質的情報を融合して多角的に細胞情報を統合する技術を確立する。

本チームでは 2019 年度までに、本研究課題の基軸である格子光シート顕微鏡(国内1号機)を用いて、細胞形態のダイナミクス、オルガネラの形成過程、微粒子の輸送過程などの 3D 完全追跡に成功し、従来技術では可視化することができていなかった様々な細胞現象をとらえた。2020 年度は、ライフ研究の成果発表を進めると同時に、この高時空間分解能多次元画像データを定量解析や自動的な特徴抽出ができるようにするための画像とデータの解析手法の開発を進めた。特に、領域内共同研究により、機械学習により時系列 3D 画像データから特徴抽出を行うアルゴリズムを作成し、大きさや移動速度が異なる細胞内構造体の特徴抽出能力を評価した。また、機械学習等に用いるデータを作成するための前処理や、学習後のデータを視覚化、解析するための一括画像処理プラットフォームとして **mulDIPPP (Multi-Dimensional Image Processing Programing Platform)** の構築を進めている。さらに、細胞動態を視覚化するレポーターを導入したマウスから樹立したオルガノイド等を用い、形態が異なる細胞群をシングルセル解析する手法を確立した。これらの技術を用いて、細胞がん化に至るメカニズムや新たな細胞間コミュニケーション機構などに関するライフ研究を進めた。

§ 2. 研究実施体制

(1) 清末グループ

- ① 研究代表者: 清末 優子 (理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー)
- ② 研究項目
 - (1) 格子光シート顕微鏡の構築と運用
 - (2) 細胞表現系の情報解析技術の開発
 - (3) 1細胞採取システムの開発
 - (4) 発生や疾患、老化等の細胞機構に関する生命科学研究

(2) 安永グループ

- ① 主たる共同研究者: 安永 卓生 (九州工業大学大学院情報工学研究院 教授)
- ② 研究項目
 - (1) 高精度時空間計測のための顕微システム制御方法の開発
 - (2) 高解像 3D 像の VR 可視化システムの開発
 - (3) 画像処理技術の開発

(3) 末次グループ

- ① 主たる共同研究者: 末次 志郎 (奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス領域 教授)
- ② 研究項目
 - (1) 深層学習を用いた形状認識技術の開発
 - (2) アクチン構造の要素分割による細胞の形態の記述

(4) 川崎グループ

- ① 主たる共同研究者: 川崎 善博 (理化学研究所生命機能科学研究センター 上級研究員 / 東京大学定量生命科学研究所 特任准教授)
- ② 研究項目
 - (1) 平面培養における多元1細胞解析システムの確立
 - (2) 立体多細胞系における1細胞解析システムの確立と細胞社会構築の基本原理の解明
組織構築機構の数理解析とモデリング

【代表的な原著論文情報】

- 1) “Filopodium-derived vesicles produced by MIM enhance the migration of recipient cells”
Tamako Nishimura, Takuya Oyama, Hooi Ting Hu, Toshifumi Fujioka, Kyoko Hanawa-Suetsugu, Kazutaka Ikeda, Sohei Yamada, Hiroki Kawana, Daisuke Saigusa, Hiroki Ikeda, Rie Kurata, Kayoko Oono-Yakura, Manabu Kitamata, Kazuki Kida, Tomoya Hikita, Kiyohito Mizutani, Kazuma Yasuhara, Yuko Mimori-Kiyosue, Chitose Oneyama, Kazuki Kurimoto, Yoichiro Hosokawa, Junken Aoki, Yoshimi Takai, Makoto Arita, Shiro Suetsugu, *Dev Cell*, 56(6):842-859.e8, 2021. (プレス発表)
DOI: [10.1016/j.devcel.2021.02.029](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.02.029).
- 2) “Imaging mitotic processes in three dimensions with lattice light-sheet microscopy” Yuko Mimori-Kiyosue, *Chromosome Research*, 29, pages37-50, 2021.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10577-021-09656-3>
- 3) “Adherens junction regulates cryptic lamellipodia formation for epithelial cell migration”
Masayuki Ozawa, Sylvain Hiver, Takaki Yamamoto, Tatsuo Shibata, Srigokul Upadhyayula, Yuko Mimori-Kiyosue, Masatoshi Takeichi, *Journal of Cell Biology*, 219 (10): e202006196.
DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.202006196>
- 4) “Digital Spindle: A New Way to Explore Mitotic Functions by Whole Cell Data Collection and a Computational Approach” Norio Yamashita, Masahiko Morita, Hideo Yokota, Yuko Mimori-Kiyosue, *Cells*, 9, 1255, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9051255>
- 5) “APC mutant cells exploit compensatory chromosome alterations to restore tumour cell fitness” Yoshihiro Kawasaki, Tomoko Hamaji, Koji Owada, Akiko Hayashi, Yuping Wu, Taisaku Nogi, Miwa Okada, Yuta Kouyama, Atsushi Niida, Koshi Mimori, Toshihiko Kuroda, Takao Senda, Miho Ohsugi, Katsumi Fumoto, Akira Kikuchi, Per O Widlund, Kazuyuki Kiyosue, Norio Yamashita, Masahiko Morita, Hideo Yokota, Satya NV Arjunan, Wei-Xiang Chew, Koichi Takahashi, Wesley R Legant, Bi-Chang Chen, Eric Betzig, Ron Smits, Riccardo Fodde, Hiroko Oshima, Masanobu Oshima, M Mark Taketo, Tetsu Akiyama, Yuko Mimori-Kiyosue. *bioRxiv*, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.09.18.303016>