

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

2022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

主たる共同研究者:

川崎 善博 (東京大学 定量生命科学研究所 客員准教授)  
末次 志郎 (奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 教授)  
安永 卓生 (九州工業大学 大学院情報工学研究院 教授)

## 研究成果の概要

本研究課題では、格子光シート顕微鏡を用いて高い精度で時空間情報を計測し、多元的な細胞情報と融合して生命機能を解明する。高精度多次元データから機械学習により構造的特徴を抽出し視覚化する手法 Machine Learning-Based Visual Extraction of Structural Feature: M-VEST を開発し、ひとの目では認識できていなかった、がん遺伝子の発現によって生じた変化を検出した。また、生体内での細胞外マトリックスに沿った細胞運動を模したナノファイバー上の 1 次元細胞運動において細胞突起形成が促進されることや、がんや老化に伴って産生が増加することで注目を集めている細胞外小胞の形成の一因として細胞突起の切断現象を特定するなど、新たな生命現象を明らかにした。深層学習を用いて、2 次元培養細胞のスナップショットから未来の動きを予測することに成功し、標的細胞を単離するためにレーザー破壊法を利用したクローニング手法の開発を進めた。多細胞社会の構築原理の解明のためには、大腸がん由来オルガノイドを用いた単一細胞マルチオミクス解析を行い、がん幹細胞の分化を司るマスター遺伝子候補として 3 種類の転写因子を同定した。さらに、正常腸上皮オルガノイドを用いて、幹細胞が分化細胞へと転換する中間段階で生じる腸上皮前駆細胞の新規マーカー遺伝子を同定した。マーカー遺伝子の発現や細胞構造を視覚化するレポーター遺伝子を発現するマウスから腸オルガノイドを樹立し、レポーターを追導入したのち格子光シート顕微鏡で細胞形態をマルチ計測、分化状態が異なる細胞の形態的特徴を検出した。これら多元的な解析手法や情報の融合を進めた。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) “Super-resolution analysis of PACSIN2 and EHD2 at caveolae” PLoS One, 17, 7, e0271003, 2022.
- 2) “Protrusion-derived vesicles: new subtype of EVs?” Nature Reviews Molecular Cell Biology, 24, 2, 81-82, 2023.
- 3) “Actin Filaments Couple the Protrusive Tips to the Nucleus through the I-BAR Domain Protein IRSp53 during the Migration of Cells on 1D Fibers” Advanced science, 10, 7, 2207368, 2022.
- 4) “CRISPR/Cas9 Screening for Identification of Genes Required for the Growth of Ovarian Clear Cell Carcinoma Cells” Curr Issues Mol Biol., 44, 4, 1587-1596, 2022.
- 5) “PHOSPHATE exporter XPR1/SLC53A1 is required for the tumorigenicity of epithelial ovarian cancer” Cancer Sci., 113, 6, 2034-2043, 2022.