

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	荻田豪士
論文題目	画像データに基づく上皮組織力学のモデル構築およびパラメータ推定法		
(論文内容の要旨)			
<p>個体発生において組織が変形し体が形作られる形態形成の制御機構を解明することは、発生生物学における中心課題の一つである。形態形成の力学による理解はメカノバイオロジーの目標であり、その達成のためには組織や細胞の変形と力に加えて、細胞の体積弾性などの機械特性の把握が必須である。細胞の機械特性の生体計測は極めて高度な技術を要するため、細胞の機械特性を表す数理モデル(力学モデル)を用いて理論的・数値的な解析が行われてきた。しかしながら、多くの先行研究では、分子の機能など定性的な情報から力学モデルを構築し、数値計算の結果と実験データとを要約統計量を用いて間接的に比較することで力学モデルのパラメータ(力学パラメータ)を推定していた。以上の技術的な問題を解決するために、本研究では、定量的な情報に基づいて力学モデルを構築し、力学パラメータを画像データから直接抽出する手法の確立を目指した。</p> <p>本研究において申請者が開発した手法は、モデル構築、パラメータ推定、モデル評価からなり、上皮組織の細胞接着面を蛍光標識した画像データを入力として、上皮組織の最適力学モデルと力学パラメータを出力する。この手法のモデル構築では、力のベイズ推定法によって画像データから推定した細胞の力と形態特徴量の相関を基に、力学モデルの関数を決定する。次に、力学モデルの関数を細胞の頂点における力のつり合い方程式に代入し、この方程式を解くことで、力学パラメータを推定する。加えて、統計学において広く用いられるモデル評価指標である赤池情報量規準 (Akaike information criterion; AIC) を用いて、複数の候補モデルの中から最も適した力学モデルを選択する。</p> <p>申請者が開発した手法の妥当性を、数値計算により生成した人工データを用いて検証した結果、力学パラメータを高い精度で推定できること、および最適な力学モデルを選択できることが示された。人工データおよびショウジョウバエ上皮組織画像データに観測誤差を加えてパラメータ推定を行った結果、パラメータ推定は画像解析による誤差に対して十分な頑健性を示した。さらに、ショウジョウバエ上皮組織画像データに申請者が開発した手法を適用し、推定した力学パラメータを用いて計算した細胞接着面の張力が、先行研究において報告された体軸に対する方向依存性(異方性)を再現することを示した。</p> <p>次に、申請者が開発した手法を用いてショウジョウバエ上皮細胞の機械特性を解析した。まず、先行研究において提案された力学モデルと申請者が開発した手法によって構築した力学モデルを、AICを用いて比較した結果、すべてのサンプルにおいて後者の力学モデルが選択された。次に、推定した力学パラメータの発生過程に伴う変化を解析したところ、細胞接着面の張力を制御するパラメータの異方性が、方向性のある細胞配置換えを担うことを見出した。さらに、申請者が開発した手法により、組織の外科的・遺伝的な攪乱による力学パラメータの変化を検出できることが示された。</p> <p>以上の結果から、申請者が開発した手法によって画像データに基づいた定量的なモデル構築と迅速かつ正確なパラメータ推定が可能になり、さらに生体組織においても有効に機能することが示された。今後、この手法を用いた細胞の機械特性の簡便な定量が、個体発生の力学制御の理解に寄与することが期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

近年、生体組織における力測定技術の発展に伴って、形態形成における力学制御に再び注目が集まっている。細胞が自ら発揮する力とともに、細胞や組織の弾性や粘性は組織の変形に影響するにも関わらず実験的な計測が困難であるため、これまで数理モデルを用いた構成的なアプローチによって見積もられてきた。このような状況を受けて、申請者は上皮組織の画像を持つ幾何情報から上皮細胞の機械特性を推定する手法を開発した。

申請者が開発した手法は、申請者の共同研究者らが提案した力のベイズ推定法を起点として、最小二乗法やモデル選択といった統計学の方法を用いて上皮細胞の機械特性を表す力学モデルを構築し、そのパラメータを推定する。論文の中盤では、数値計算によって生成した人工データおよびショウジョウバエ上皮組織の生体データを用いて手法の妥当性が入念に検証されており、パラメータの推定精度やモデル選択の妥当性およびパラメータ推定の画像解析誤差に対する頑健性が確認されている。

さらに、申請者は開発した手法をショウジョウバエ上皮組織に適用し、ショウジョウバエの発生過程に伴う上皮細胞の機械特性の変化を解析した。その結果、ショウジョウバエの翅上皮において、細胞接着面の張力を制御する二つのパラメータの異方性の向きが直交し、それぞれ固有の役割をもちうるという、従来の生体分子の機能に基づいたモデル構築や数値計算によるパラメータ推定では見出すことができなかった結果を得た。このような細胞接着面の機械特性の異方性を生み出す分子機構については、関与しうる分子の候補が議論されており、詳細については今後特定する必要がある。

上皮細胞において、機械特性を表す力学モデルのパラメータを推定する手法は他にもいくつか提案されているが、そのほとんどで数値計算を用いて生成した人工データのパラメータを推定し、精度を確認するにとどまっている。一方申請者は、開発した手法を実際にショウジョウバエの上皮組織に適用し、ショウジョウバエの上皮細胞が持つ機械特性を解析した。このように、実際の生体組織において有効性が示されているという点で、本手法の今後の普及が期待される。申請者が開発した手法は、統計学の方法を活用して画像データから情報を抽出するというアプローチを提案した点で、画像解析の分野にも大いに貢献したと言える。

以上のように、本論文は生命科学に関する高度で幅広い学識、発生生物学分野における優れた研究能力、そして生命科学の理解・発展に寄与する新しい手法や概念等が示されており、論理的かつ一貫性を持って記述されている。よって博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。更に、令和4年7月19日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日