

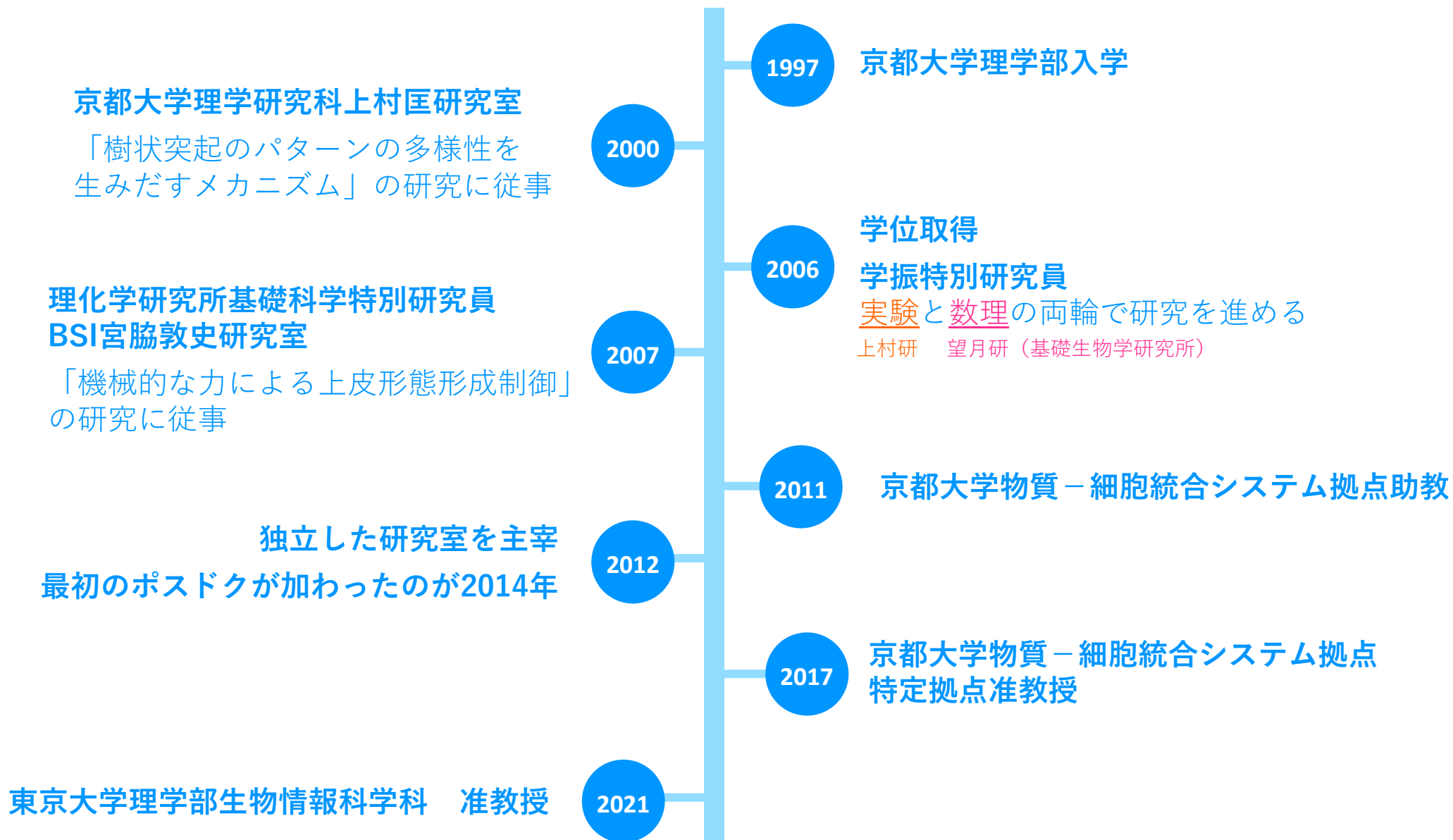
多細胞集団の秩序形成を 物理学と統計学の視点から理解する

杉村 薫

(東京大学理学部生物情報科学科)

1. 自己紹介

経歴



研究歴

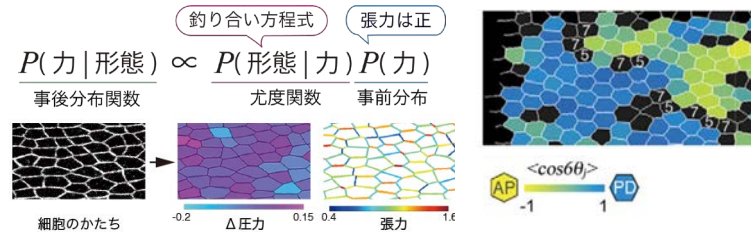
京都大学理学研究科上村匡研究室

「樹状突起のパターンの多様性を生み出すメカニズム」の研究に従事



理化学研究所基礎科学特別研究員 BSI宮脇敦史研究室

「機械的な力による上皮形態形成制御」の研究に従事



京都大学理学部入学

主に物理学と化学を学んだのち、生物系に進学

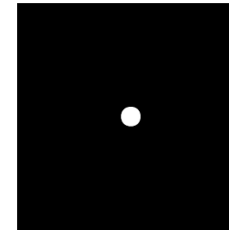


学位取得

学振特別研究員

実験と数理の両輪で研究を進める

上村研 望月研（基礎生物学研究所）



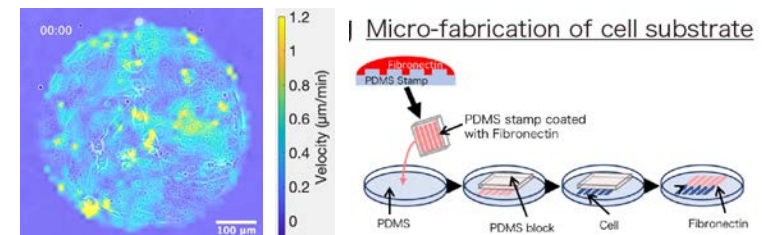
$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \nabla^2 u + \nabla \cdot (u \nabla \phi)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D \nabla^2 v + \nabla \cdot (v \nabla \phi)$$

$$\frac{dc}{dt} = c \nabla \cdot (c \nabla \phi) - c \nabla \cdot \nabla \phi$$

2019

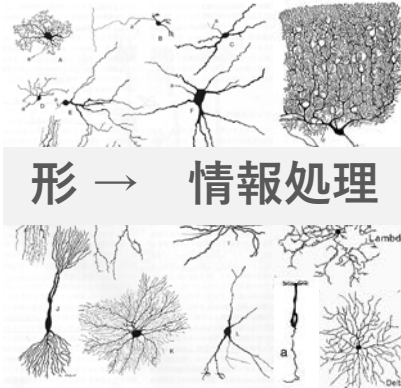
哺乳類培養細胞集団の物理学へと研究を拡張



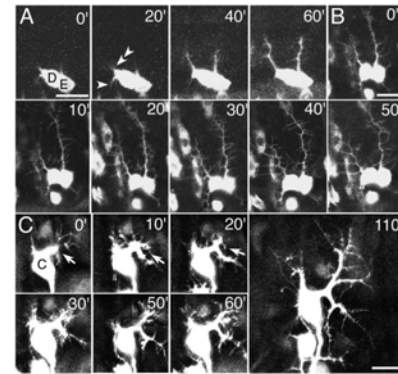
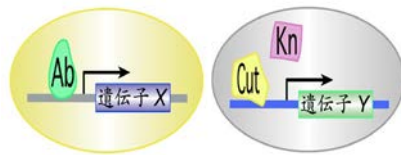
研究テーマの履歴

2000～2006

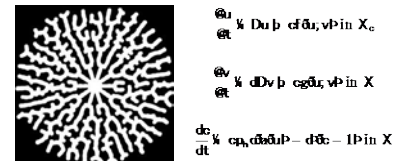
樹状突起のパターンの多様性を
生み出すメカニズム



転写因子

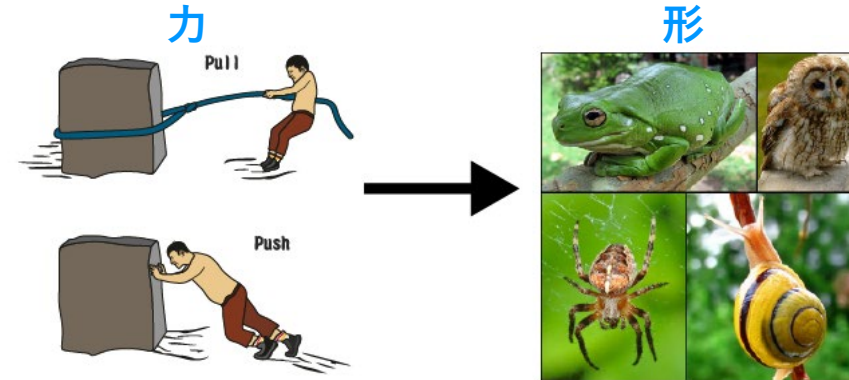


数理モデル



2007～現在

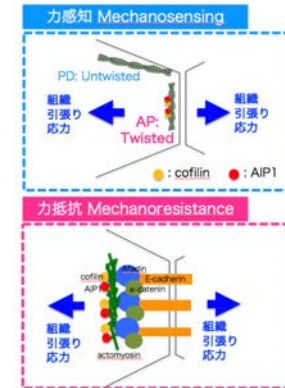
機械的な力による上皮形態形成制御



釣り合い方程式 張力は正

$$P(\text{力} | \text{形態}) \propto \frac{P(\text{形態} | \text{力})}{\text{事後分布関数}} \frac{P(\text{力})}{\text{事前分布}}$$

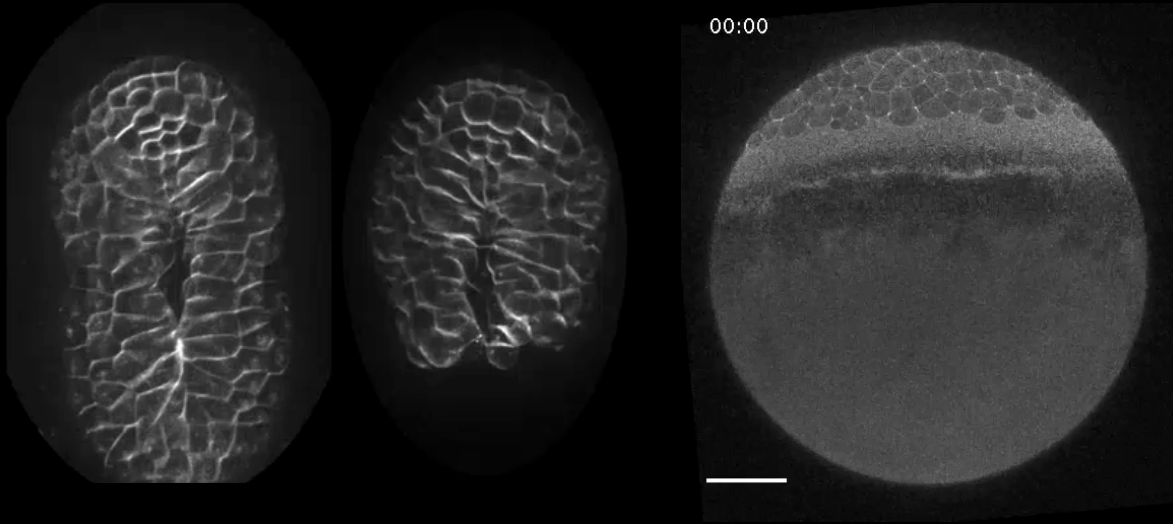
尤度関数



一貫して、学際研究による生命システムの
秩序形成の理解の深化に取り組んできた

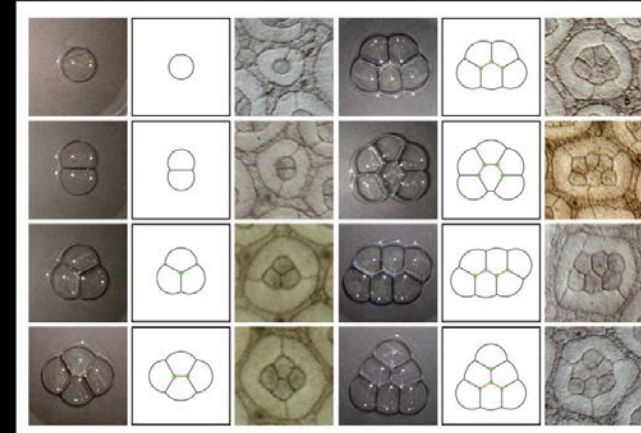
2. 研究内容

生き物は“動き” “パターンを作る”



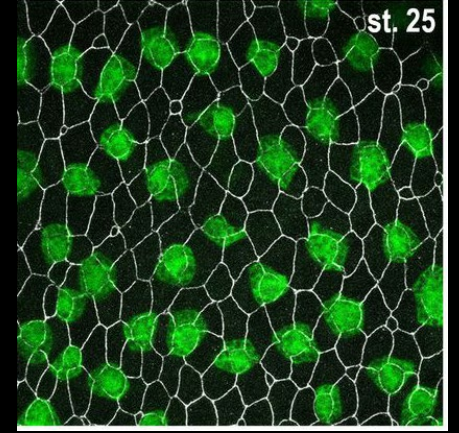
Ascidian neural tube closure: Hashimoto et al. *Dev. Cell* (2015)

Zebrafish epiboly: Behrndt et al. *Science* (2012)



Fly retina: Hayashi and Carthew. *Nature* (2004)

Xenopus Multiciliated cells: Chuyen et al. *Dev Cell* (2021)



多細胞秩序形成の原理を理解したい

個々の細胞は全体像が見えていなくても
集団としての秩序が形成されるロジック

どうして力学？



“なぜ物体は崩れ落ちないでいられるか？”

JE Gordon. Structures: Or Why Things Don't Fall Down

温故知新

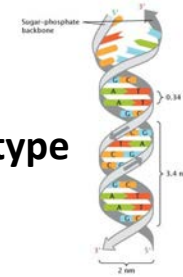
20世紀
前半

GenotypeとPhenotypeをつなぐ力学

D'Arcy Thompson
(1917)

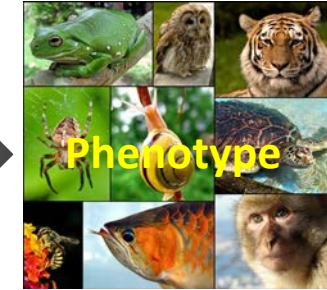


Genotype



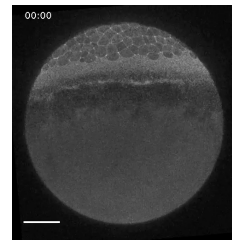
力学

The (dual) origin of epigenetics. Haig (2004)

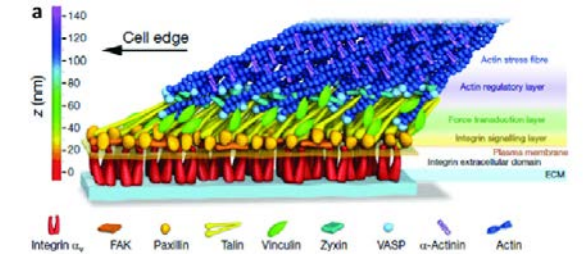
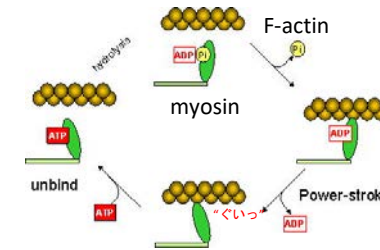


2000

ライブイメージングによる変形の可視化



変形を駆動する機械的な力が再注目



2010

生体内力学計測手法の開発

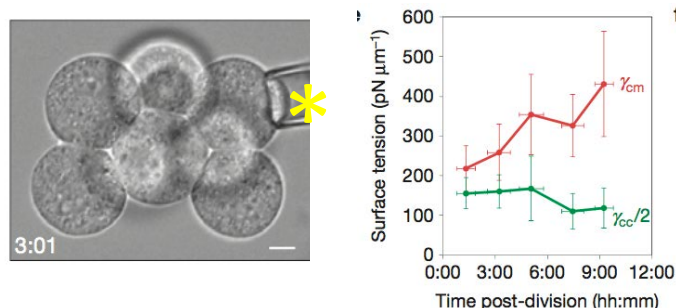
In vivo methods				
Servo-null methods (pressure gauges)	Electrical resistance at the capillary tip	Luminal pressure	Direct access to luminal interstitial pressure	Invasive; complex experimental set-up
Inclusions	Inclusion shape and/or deformation	Local tissue stress tensor components	Able to report 3D tissue stress	Only accesses stress value near to the inclusion; might perturb force transmission in the tissue; requires microinjection in vivo
FRET tension sensors	Fluorescence intensity	Local tension at the molecular level	Genetically encoded; local measurement	Only reports tension, not compression; calibration issues; no directional information; unclear effect of the surrounding medium and fluorophore stability
Laser ablation	Recoil velocity	Relative tissue stress	High spatiotemporal control of the perturbation; easy implementation	Invasive; relative measurements unless viscosity of the tissue is assumed
Force-inference methods	Tissue shape	Relative local internal stress	Very simple experimental implementation; non-invasive	Relative measurements only; computational complexity; highly sensitive to segmentation noise

力推定

[http://www.nature.com/scitable/topicpage/Waddington.The.epigenotype.\(1942\)](http://www.nature.com/scitable/topicpage/Waddington.The.epigenotype.(1942))
 Haig. The (dual) origin of epigenetics. (2004)
https://commons.wikimedia.org/https://www.youtube.com/watch?v=ZEGvhkoVu_g
 Tomer et al. *Nat. Methods* (2012)
 九州大学水野研究室ウェブサイト
 Salmerón-Sánchez and Dalby. *Chem. Commun.* (2016)
 Gómez-González et al. *Nat. Rev. Phys.* (2020)

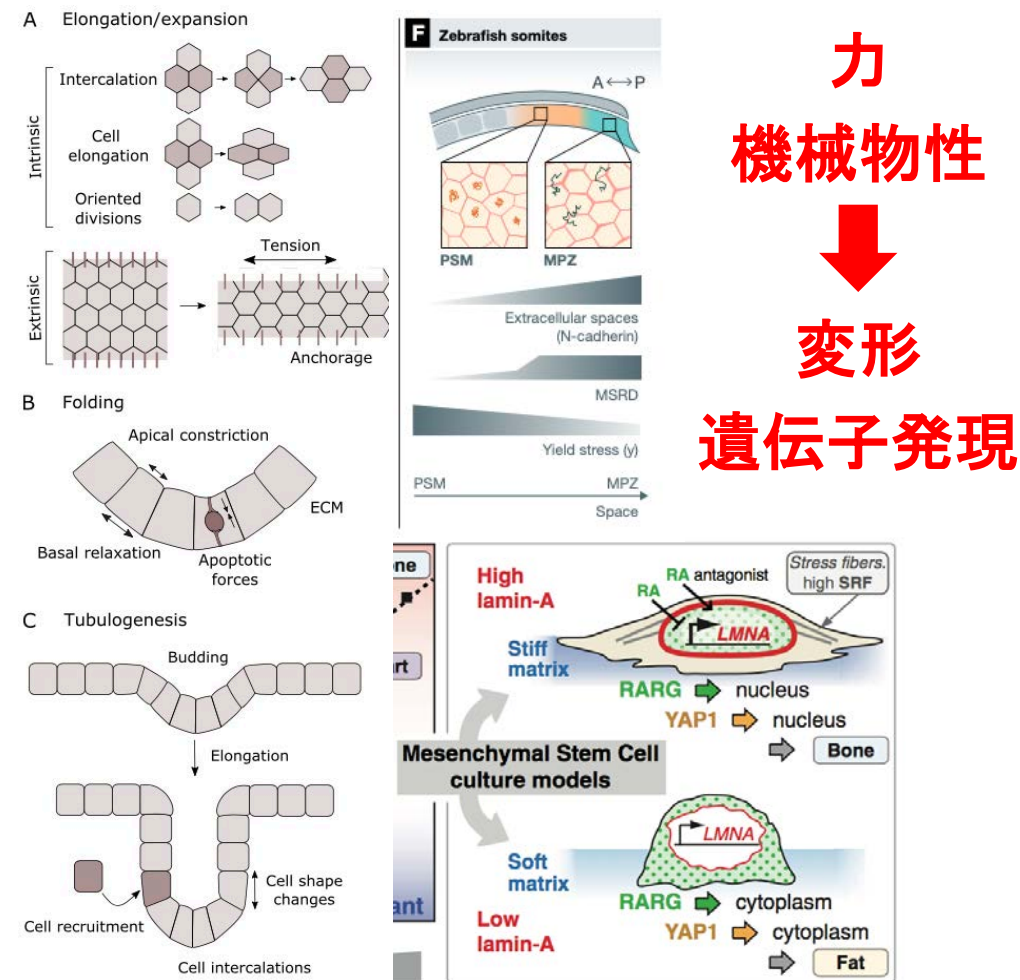
生き物のかたち・パターンの力学の研究が大きく発展

計測



表面張力
組織内応力
分子内張力
降伏応力
etc.

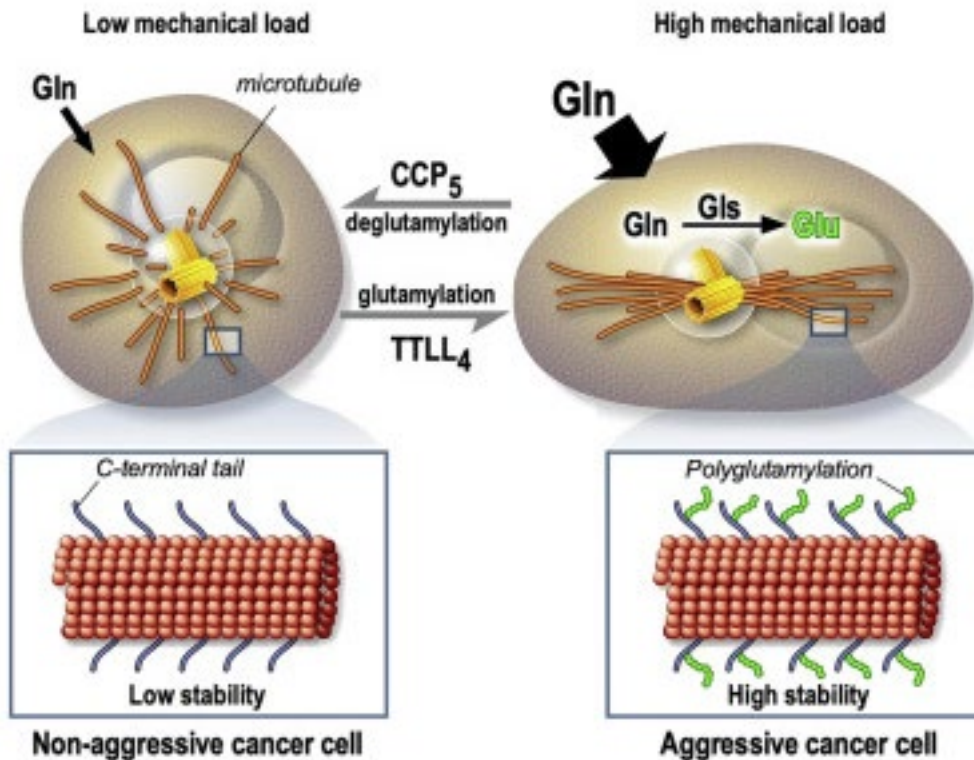
個体発生 of 力学制御



生命科学諸分野とのつながり：細胞の力学と代謝、免疫

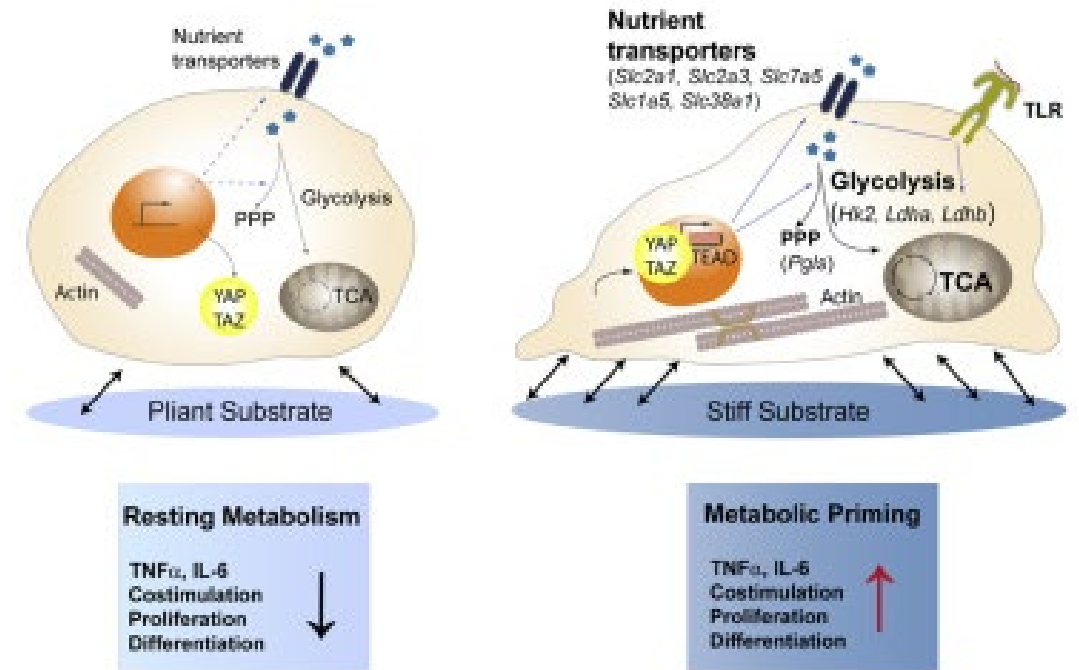
Mechano-induced cell metabolism promotes microtubule glutamylation to force metastasis

Torrino et al. *Cell Metab.* (2021)



Mechanical Stiffness Controls Dendritic Cell Metabolism and Function

Chakraborty et al. *Cell Rep.* (2021)



力と機械特性（力学パラメータ）を計測したい！

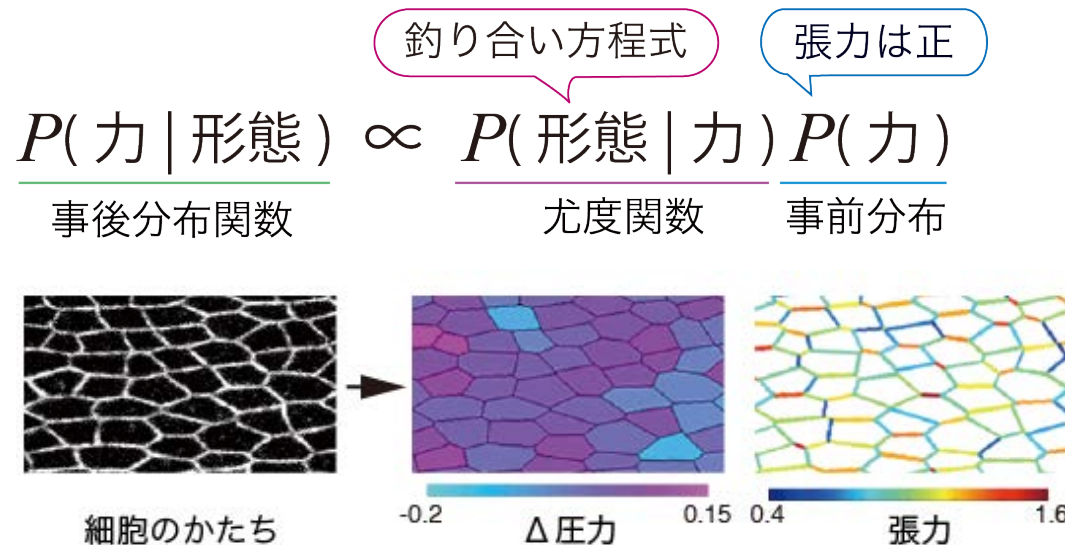
ショウジョウバエ蛹期の翅の単層上皮



上皮細胞の力学の定量手法を開発

1 力のベイズ推定法

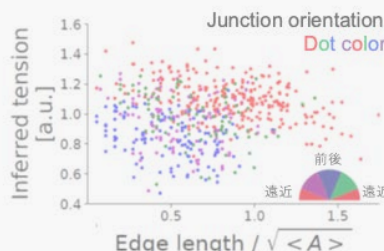
Ishihara and Sugimura. *J. Theor. Biol.* (2012)



2 力学パラメータ推定法

Ogita et al. *PLoS Comput. Biol.* (2022); Xin et al. *Submitted*

モデル構築



↓ 😊 データ駆動
異方性ばねモデル

$$T(l_{ij}, \theta_{ij}) = A(\theta_{ij}) - B(\theta_{ij})l_{ij}$$
$$\begin{cases} A(\theta_{ij}) = a_0 \{1 + a_r \cos 2(\theta_{ij} - \varphi_a)\} \\ B(\theta_{ij}) = b_0 \{1 + b_r \cos 2(\theta_{ij} - \varphi_b)\} \end{cases}$$

パラメータ推定

細胞頂点における力の釣り合い方程式

$$\sum T(l_{ij}, \theta_{ij}) + \sum P(A_\alpha) = 0$$

パラメータに関する方程式

↓ 😊 直接的
推定パラメータ

$$(a_0, a_r, \varphi_a, b_0, b_r, \varphi_b)$$

||

$$(1.0, 0.1, 0.5, 0.6, 0.6, 1.45)$$

物理法則を取り込んだ統計手法を開発

画像データからその背後にある生命システムの法則を抽出

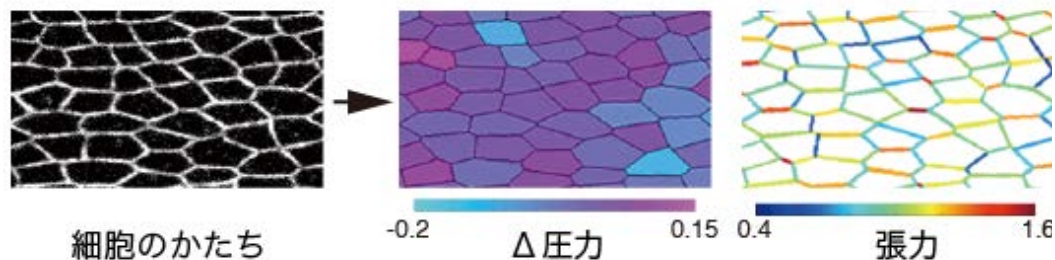
上皮細胞の力学の定量手法を開発

1 力のベイズ推定法

Ishihara and Sugimura. *J. Theor. Biol.* (2012)

$$\underbrace{P(\text{力} | \text{形態})}_{\text{事後分布関数}} \propto \underbrace{P(\text{形態} | \text{力})}_{\text{尤度関数}} \underbrace{P(\text{力})}_{\text{事前分布}}$$

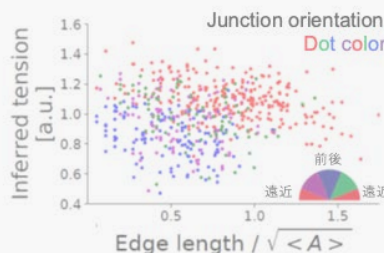
釣り合い方程式 張力は正



2 力学パラメータ推定法

Ogita et al. *PLoS Comput. Biol.* (2022); Xin et al. *Submitted*

モデル構築



😊 データ駆動

異方性ばねモデル

$$T(l_{ij}, \theta_{ij}) = A(\theta_{ij}) - B(\theta_{ij})l_{ij}$$
$$\begin{cases} A(\theta_{ij}) = a_0 \{1 + a_r \cos 2(\theta_{ij} - \varphi_a)\} \\ B(\theta_{ij}) = b_0 \{1 + b_r \cos 2(\theta_{ij} - \varphi_b)\} \end{cases}$$

パラメータ推定

細胞頂点における力の釣り合い方程式

$$\sum T(l_{ij}, \theta_{ij}) + \sum P(A_\alpha) = 0$$

パラメータに関する方程式

😊 直接的

推定パラメータ

$$(a_0, a_r, \varphi_a, b_0, b_r, \varphi_b)$$

||

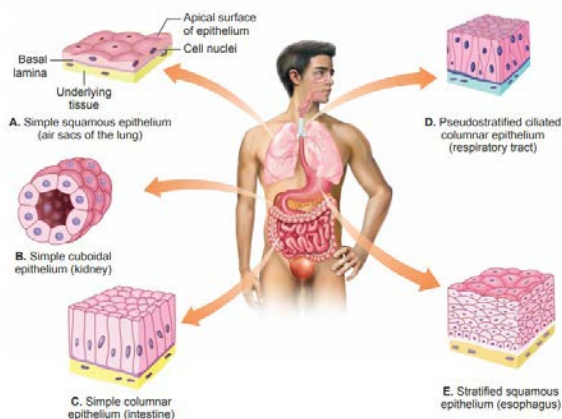
$$(1.0, 0.1, 0.5, 0.6, 0.6, 1.45)$$

上皮組織の構造と力学

細胞接着面の張力と細胞の圧力が細胞の形と配置を決定

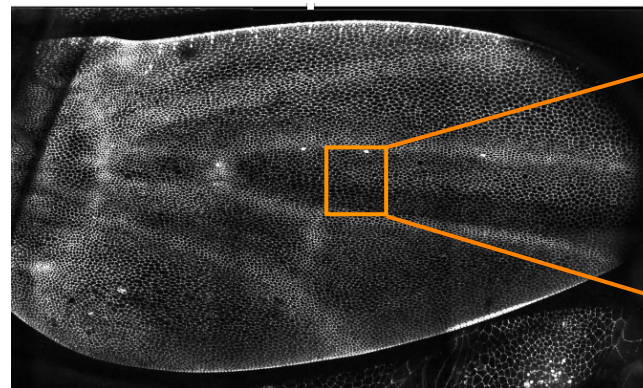
構造

上皮組織の例

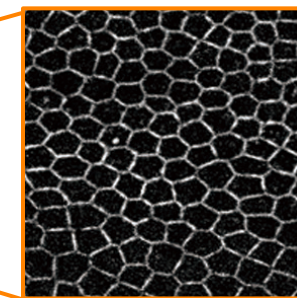


https://www.brainkart.com/article/Epithelial-Tissue_33167/

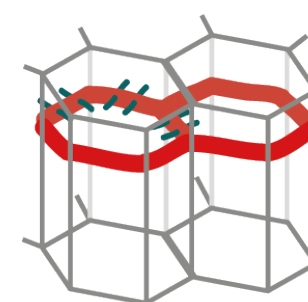
ハエ翅上皮



Top View

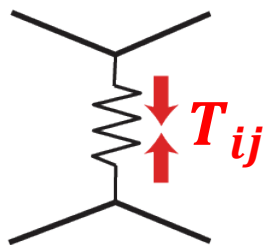


Side View

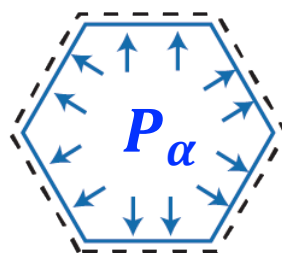


アクチン
カドヘリン

力学

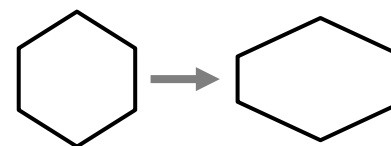


細胞接着面
の張力

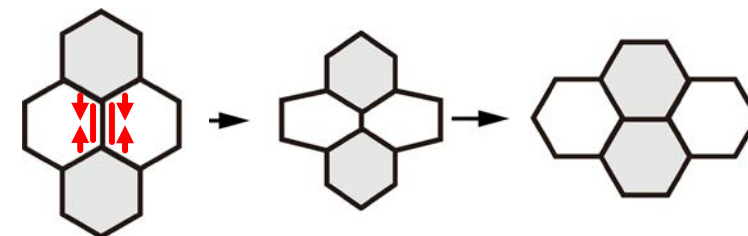


細胞の圧力

細胞形態変化



細胞配置換え



張力の
上昇

力と形の逆問題

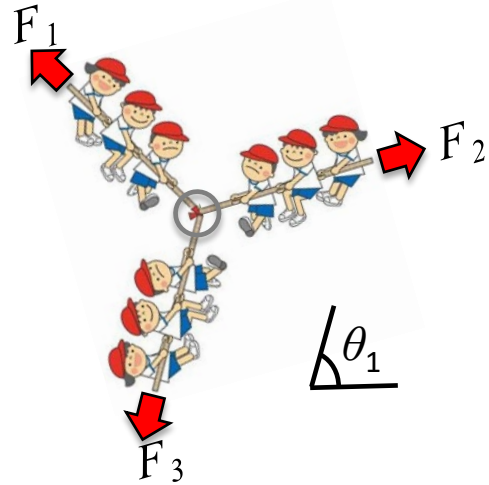
見えない力を見える形から知る



杉村 薫



石原 秀至
東大・総合文化



$$F_1 \cos \theta_1 + F_2 \cos \theta_2 + F_3 \cos \theta_3 = 0$$

$$F_1 \sin \theta_1 + F_2 \sin \theta_2 + F_3 \sin \theta_3 = 0$$

3未知数, 2条件数

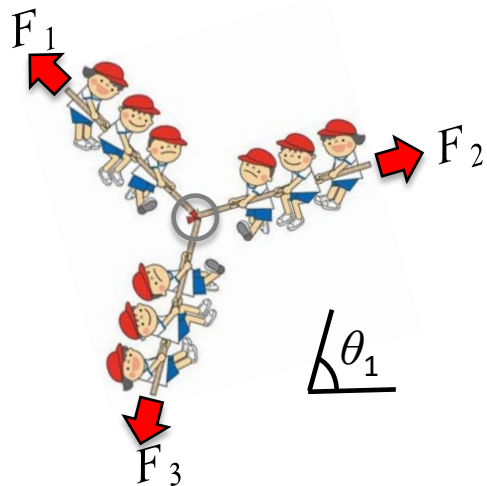


力の相対値 F_2/F_1 F_3/F_1

力
↓
形

力と形の逆問題

見えない力を見える形から知る



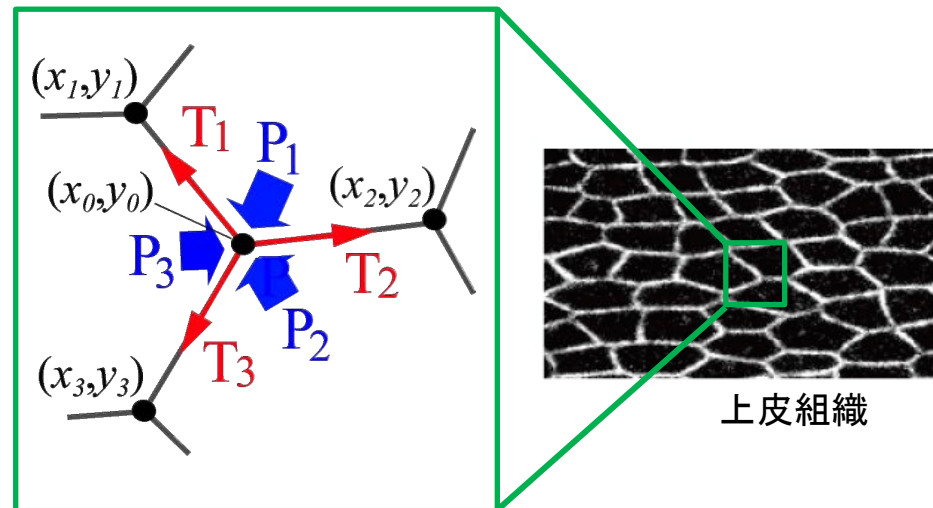
$$F_1 \cos \theta_1 + F_2 \cos \theta_2 + F_3 \cos \theta_3 = 0$$

$$F_1 \sin \theta_1 + F_2 \sin \theta_2 + F_3 \sin \theta_3 = 0$$

3未知数, 2条件数



力の相対値 F_2/F_1 F_3/F_1



上皮組織

頂点における力の釣り合い方程式

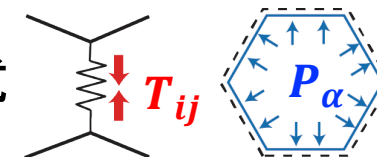
未知数 > 条件数



細胞接着面の張力

細胞の圧力差の相対値

T_{ij} ΔP_i

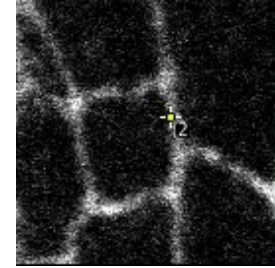


形と力の逆問題をベイズ推定で定式化



釣り合い方程式

張力は正



$$\underbrace{P(\text{力} | \text{形態})}_{\text{事後分布関数}} \propto \underbrace{P(\text{形態} | \text{力})}_{\text{尤度関数}} \underbrace{P(\text{力})}_{\text{事前分布}}$$

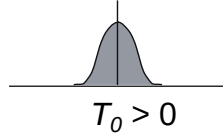
尤度関数（力の釣り合い）

$$P(S|F) \propto \exp\left(-\frac{1}{2\sigma^2} \|A\vec{p} - \gamma\vec{V}\|^2\right)$$
$$A\vec{p} = \gamma\vec{V} \text{ (+error)}$$

事前分布（系に期待する性質）

$$\pi(F) \propto \exp\left(-\frac{1}{2\omega^2} \sum_{\text{edge}} (T_i - T_0)^2\right) \delta(\vec{p} \cdot \vec{p}_{iso})$$

‘張力は正’



$T_0 > 0$

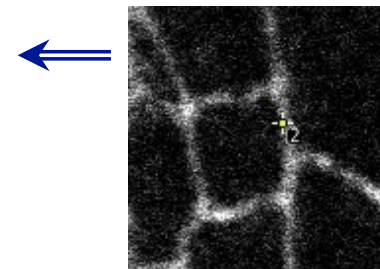
力の釣り合いと系に期待する性質から最も尤もらしい
逆問題の解を計算する

形と力の逆問題をベイズ推定で定式化

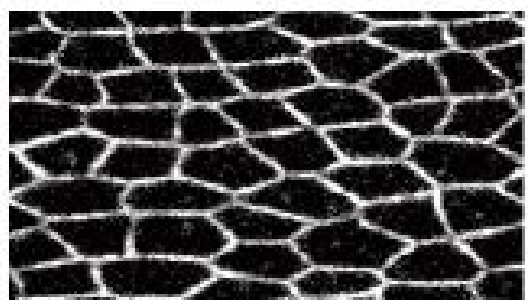


釣り合い方程式

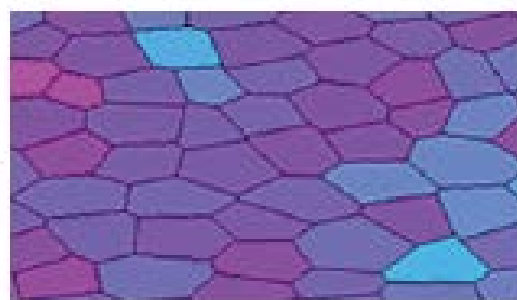
張力は正



$$\underbrace{P(\text{力} | \text{形態})}_{\text{事後分布関数}} \propto \underbrace{P(\text{形態} | \text{力})}_{\text{尤度関数}} \underbrace{P(\text{力})}_{\text{事前分布}}$$



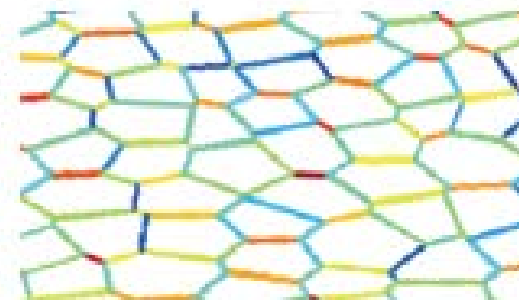
細胞のかたち



-0.2

Δ 圧力

0.15



0.4

張力

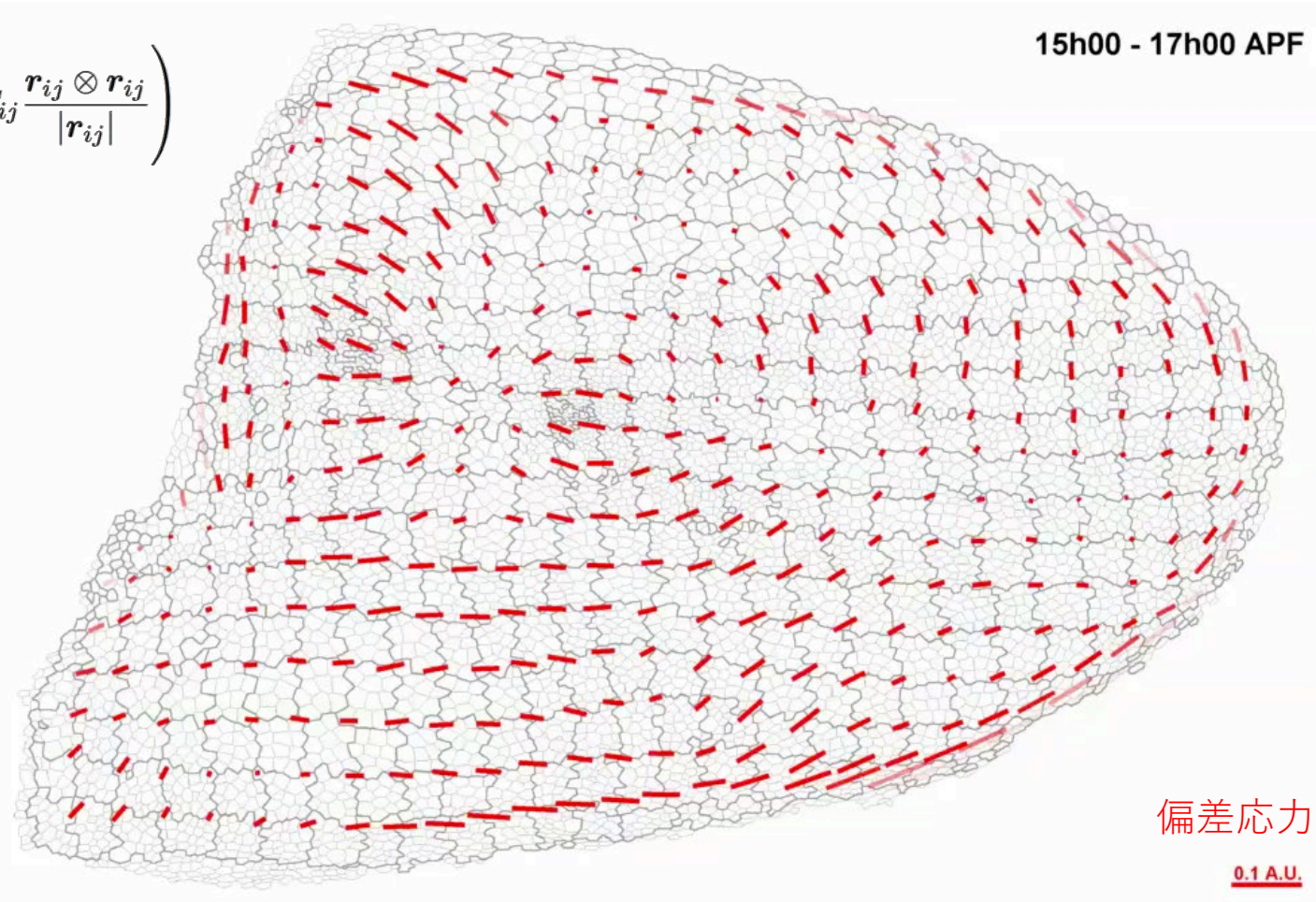
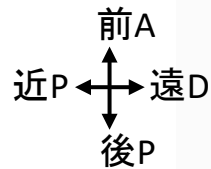
1.6

➡ 見えない力を形から非侵襲的に定量！

whole tissueにおける応力の時空間動態を世界で初めて計測

応力テンソル

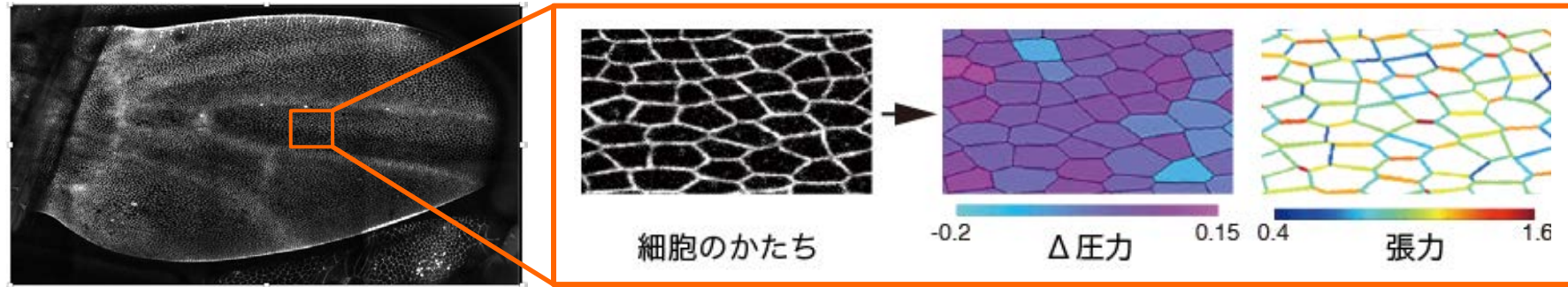
$$\sigma = \frac{1}{A} \left(- \sum_i P_i A_i \mathbf{I} + \sum_{[ij]} T_{ij} \frac{\mathbf{r}_{ij} \otimes \mathbf{r}_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|} \right)$$



Ishihara and Sugimura. *J. Theor. Biol.* (2012); Sugimura and Ishihara. *Development* (2013);
Ishihara et al. *EPJE* (2013); Sugimura et al. *IEEE EMBC* (2013)); Guirao et al. *eLife* (2015)

力のベイズ推定法/力学パラメータ推定法のまとめ

1. 画像に含まれる「情報」を抽出する統計手法



2. 生体組織力学計測の困難さを克服

- **非侵襲的** → 力・応力、力学パラメータの時間発展を定量
- **10^4 細胞**の力を一度に計測 → 細胞から組織まで階層をつなぐ

3. 今後の発展

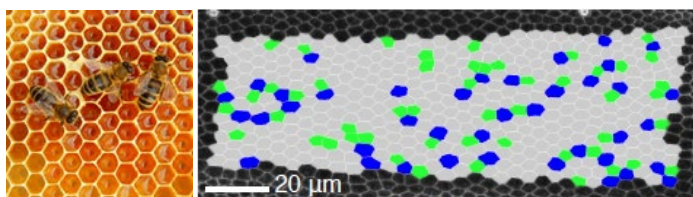
- 手法の**相互検証** 複数の手法で同じ量を計測して比較
- **相補性**を生かした統合的な計測 絶対値を計測できるが歩留まりが悪い光ピンセット法と相対値しか得られないがバッチ計測できる力推定法を組み合わせる

多細胞パターン形成の力学

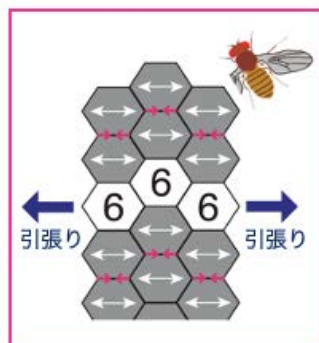
1 細胞の六角格子化

Sugimura and Ishihara. *Development* (2013)

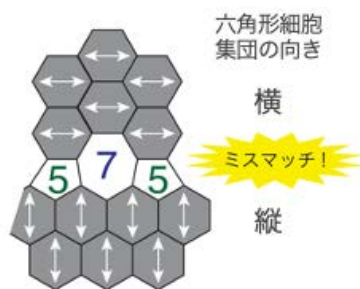
Ikawa et al. *Cell Sturc. Func.* (2023)



4 5 6 7 8



異方的な応力場

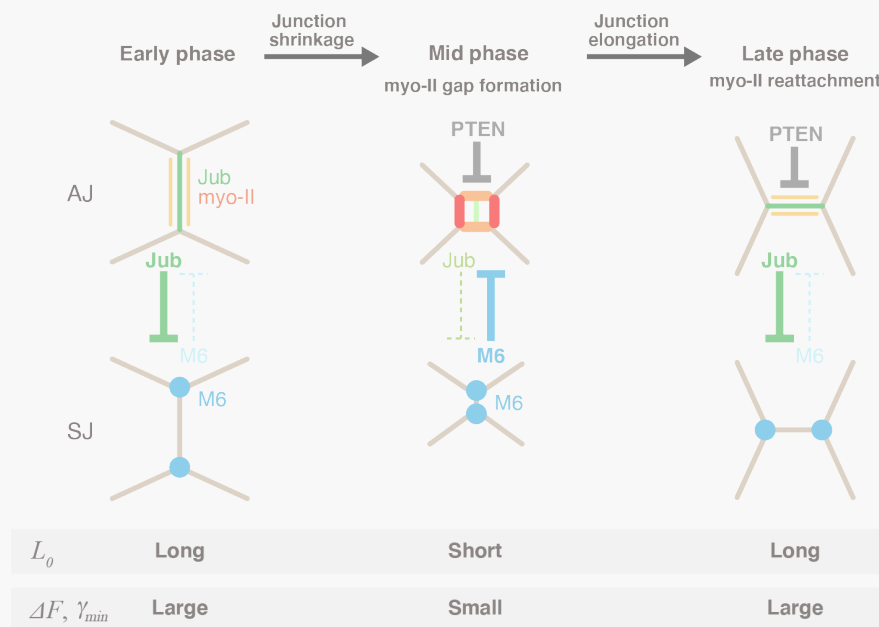
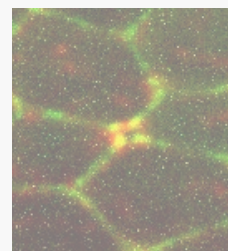


等方的な応力場

2 細胞接着面の切り替わり

Ikawa et al. *Curr. Biol.* (2023)

Ikawa and Sugimura. *Nat. Commun.* (2018)



力学と幾何の協奏

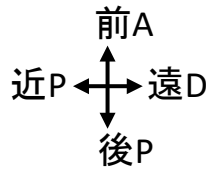
翅上皮における組織応力の異方性

遠近軸方向に強い引張り応力

応力テンソル

$$\sigma = \frac{1}{A} \left(- \sum_i P_i A_i \mathbf{I} + \sum_{[ij]} T_{ij} \frac{\mathbf{r}_{ij} \otimes \mathbf{r}_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|} \right)$$

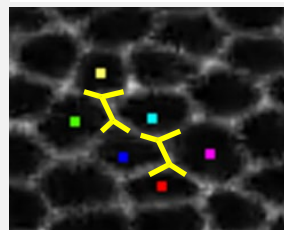
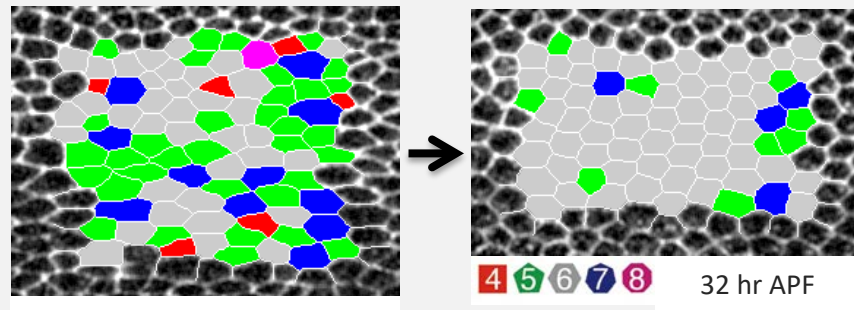
力が情報を
をコード?



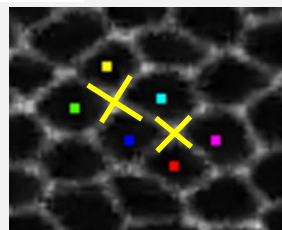
細胞六角格子化の組織特異性・頑強性



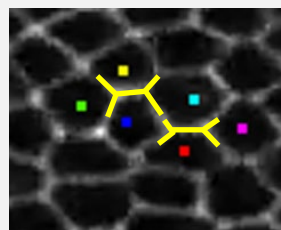
細胞が並び替わることで六角格子化が進む



26 hr 40 min APF

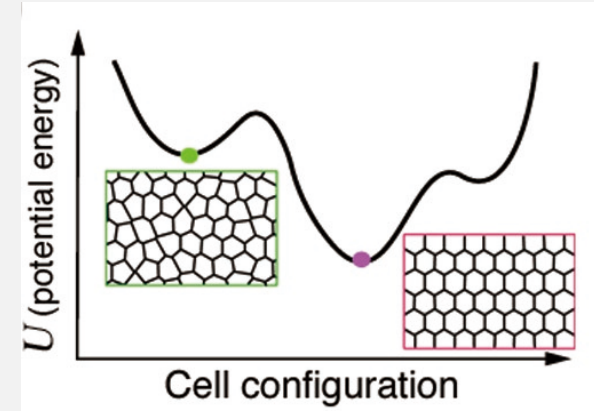


27 hr 20 min APF



27 hr 40 min APF

力学エネルギー最小化過程



組織特異性と頑強性

背板 六角形細胞 ~60 %

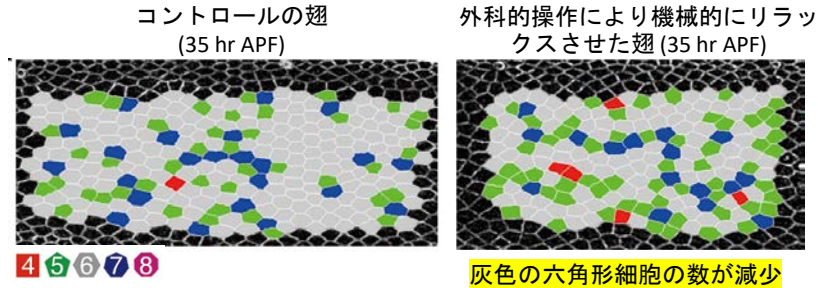
翅
六角形細胞
~75 %



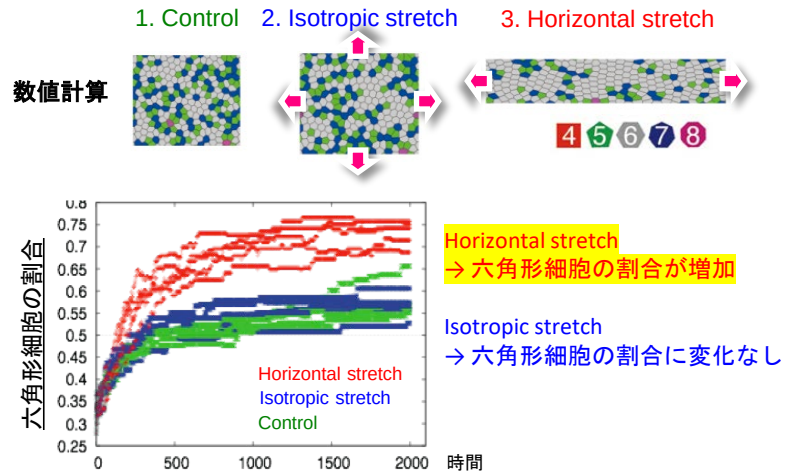
➡ 細胞六角格子化の組織特異性を決める
物理メカニズムとは?

引張り応力が細胞六角格子化を促進させる

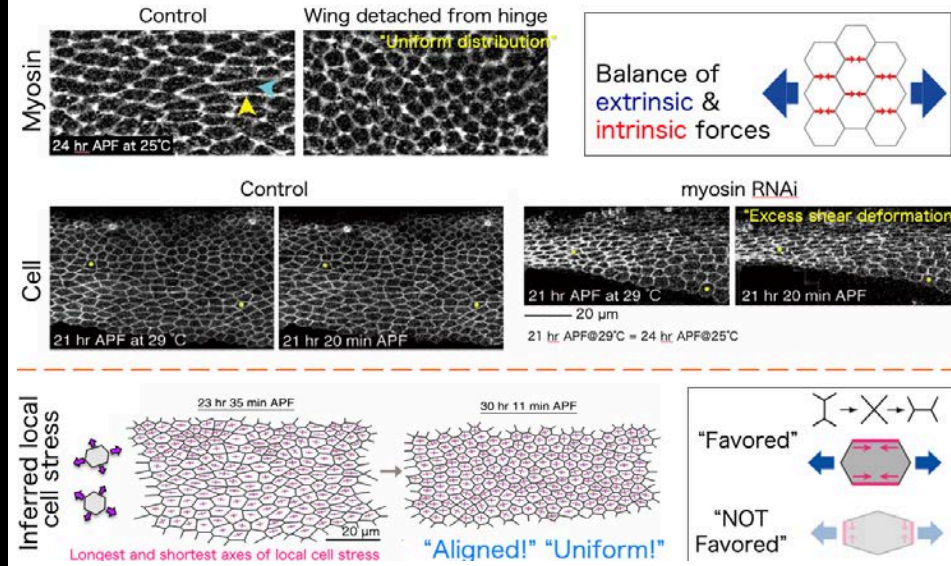
引張り応力が翅上皮の細胞六角格子化に必要



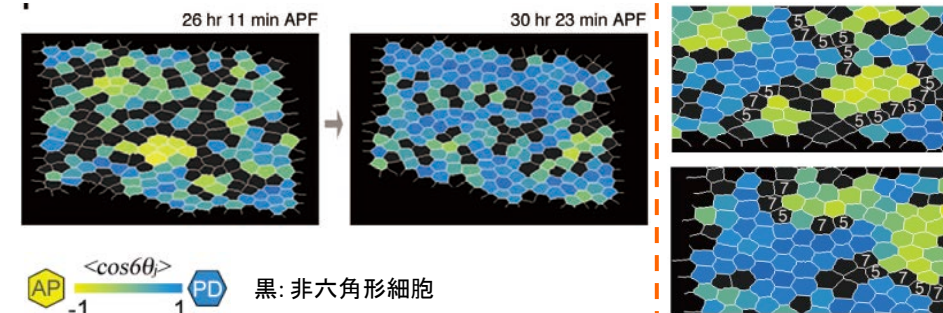
引張り応力は細胞六角格子化促進に十分



多細胞集団スケールで外力と内力のバランスを取るよう細胞が並び替わる

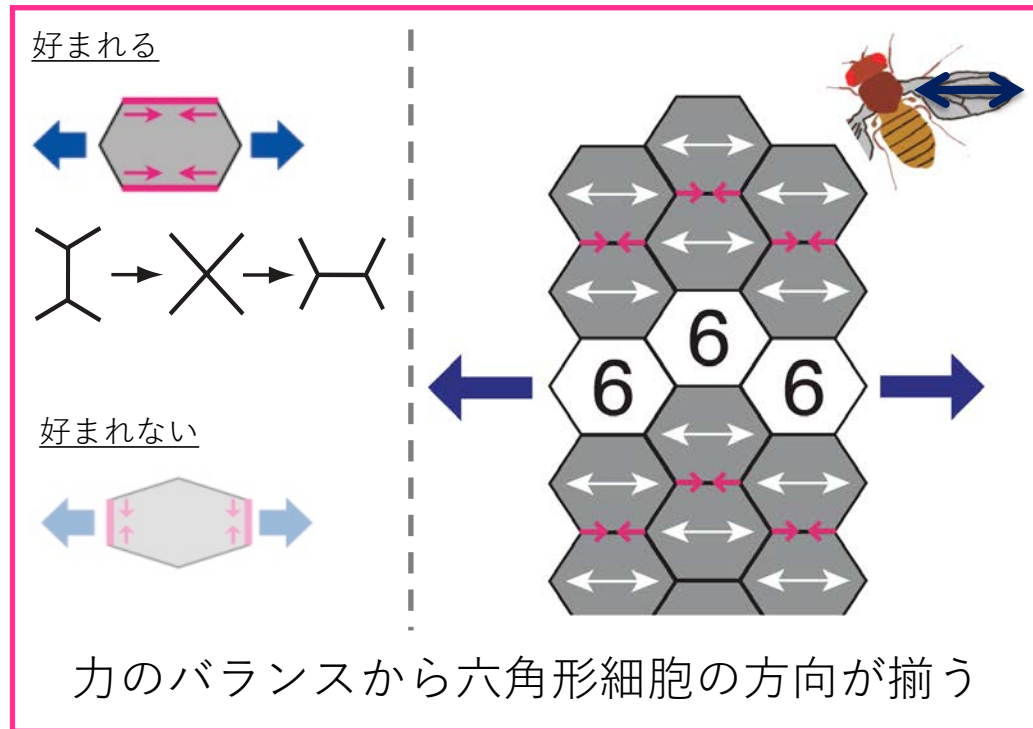


六角形細胞が遠近軸方向に沿って並ぶ
異なる向きに並んだ六角形細胞集団の境界に非六角形細胞が生じる



組織応力の異方性→細胞の蜂の巣パターン

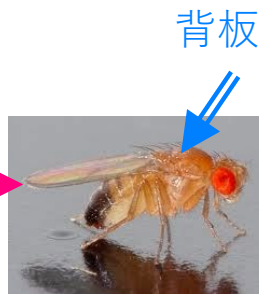
異方的な応力場（翅）



等方的な応力場（背板）



翅
六角形細胞 ~75 %
応力の異方性強い



背板 六角形細胞 ~60 %
// 応力の異方性弱い

多細胞パターン形成の力学: 力学と幾何の協奏

1 細胞の六角格子化

力学

引張り応力
細胞の集団の
力学応答

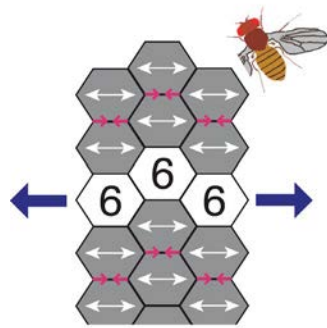
緩和時間スケール τ

$$\tau = \frac{\eta_1 A}{\gamma_0 + 4\kappa_0 A}$$

A : 細胞の面積
 γ_0, κ_0 : 細胞接着面の張力の
パラメータ
(originally in CVM)

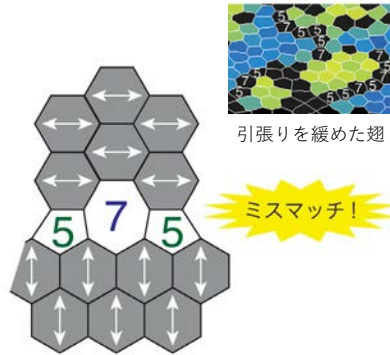
幾何

細胞タイルの
幾何学的制約



生物

発生時間
力応答、力抵抗の
分子機構



個々の細胞が六角形細胞の数を数えている訳ではない

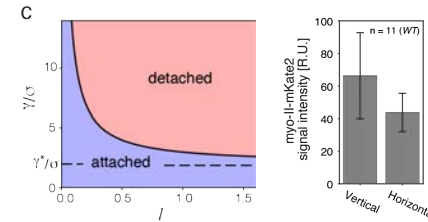
力のバランスと細胞タイルの幾何学的制約、発生時間の
兼ね合いで最終的な六角形の割合が決まる

2 細胞接着面の切り替わり

力学

濡れの力学
Wetting/De-wetting

張力の方向依存性

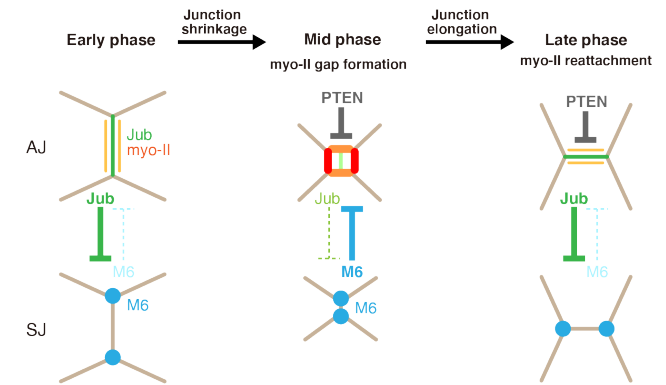


幾何

細胞接着面の
長さ向き

生物

細胞の接着面、頂点
における分子動態



L_0	Long	Short	Long
$\Delta F, \gamma_{min}$	Large	Small	Large

細胞接着面は切り替わりの向きを知っている訳ではない

細胞配置換えに伴う細胞接着面の収縮と伸長に伴って
自発的に細胞接着面の切り替えが起こる

3. その他の活動

「生命科学総力戦」の時代

数理学・物理学・工学の発想、技術を取り込んだ生命科学

定量生物学の会



- 2008年設立
- 学際研究のインキュベータや教科書の共同執筆など、研究と教育の両面で精力的な活動を継続

従来の教育体系の枠を超えた 学際教育プログラムの開発と実践

学部・大学院講義

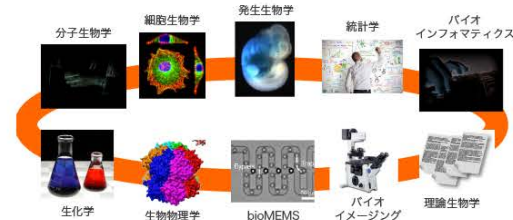
コンセプト

生命科学総力戦の時代を
生き抜くための学際教育
生命系 / 理工系の境界領域
で活躍する人材の育成

理論生物学、生体力学など

「生命科学総力戦」

数理科学・物理学・工学の発想、技術を取り込んだ生命科学



次世代の研究者の育成のための 学際融合アクティブラーニング

ILAS セミナー

iCeMS キャラバン



コンセプト

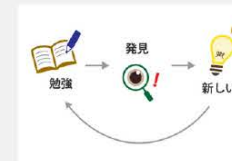
サイエンスジャンルの歩き方

研究者の基礎的な素養を磨く
学際的な視点、研究デザイン力、
論文の構成、プレゼンテーション力



学びのカラクリ

1. 知を学ぶ
2. 知のフロンティアを超える
3. 新しい知を世界に伝える



京都大学学生チャレンジコンテスト採択者を輩出
京都大学特色入試合格者を輩出 NHK など報道多数

学際研究コミュニティにおける教育活動

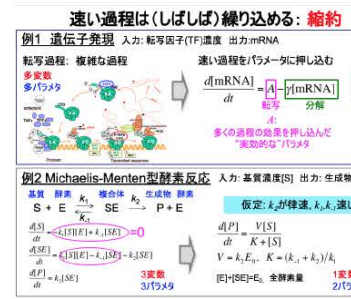
定量生物学の会

生物学、物理学、工学などに
またがる分野横断型研究会

学際教育を推進

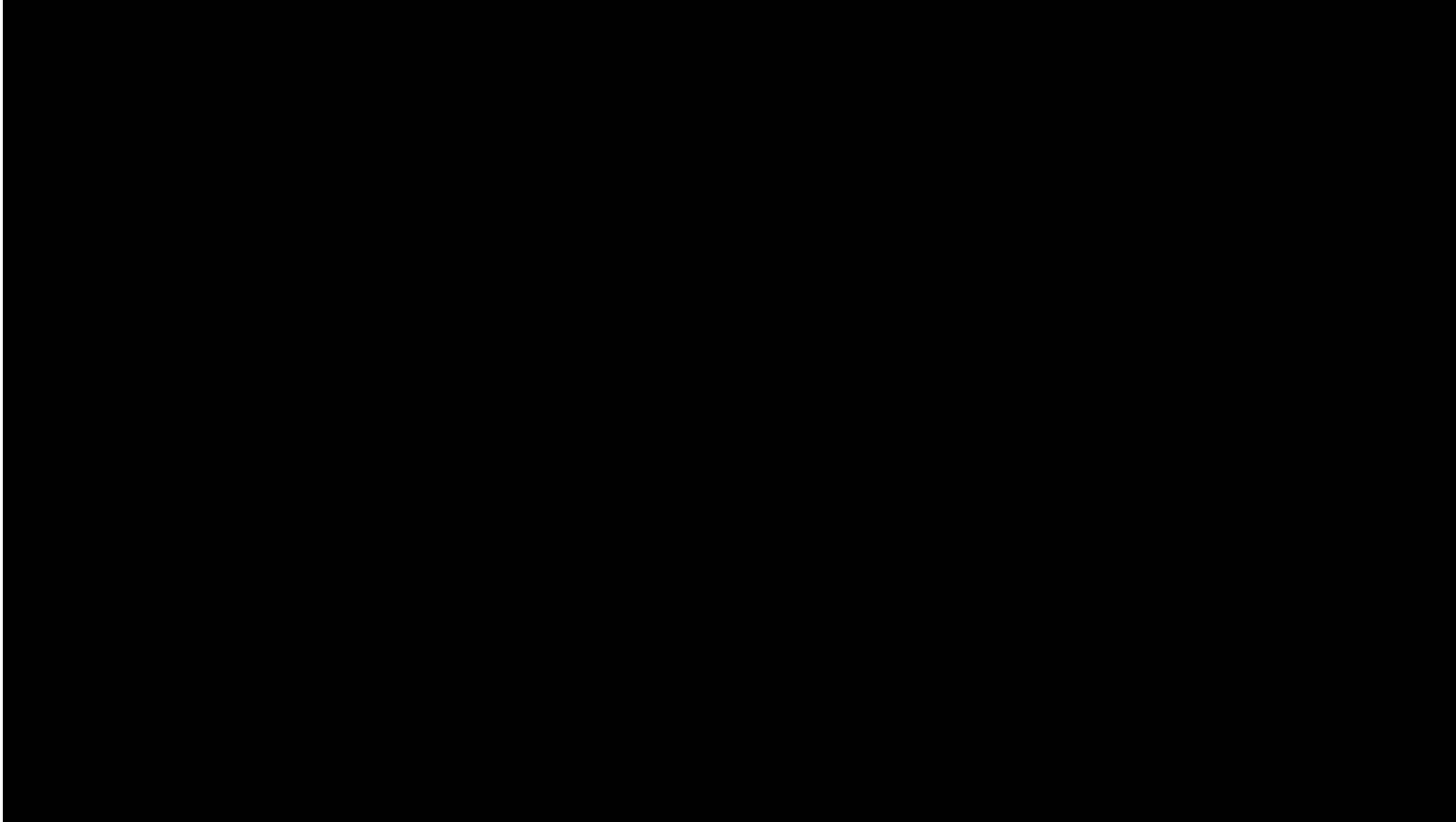
チュートリアル・教科書

理論生物学 力学計測
角度統計 (Google 検索一位)



- 教科書がない教育 → 教育コンテンツを一から開発
- 「何を学ぶのか」を主体的に選択できる、次世代の研究者の育成

芸術家とのコラボレーション



京都大学総合博物館企画展 2018.12-2019.1

Michael Whittle 『思考の肖像』 - 美術と科学のダイアグラム -

ラボメンバーと共同研究者

ラボメンバー (2024年度)



松田 真弥



Xin
Yan



Zeping
Qu

国内外の共同研究者



Shuji Ishihara
Univ. Tokyo



Toshinori Namba
Univ. Tokyo



Takefumi Kondo
RIKEN BDR

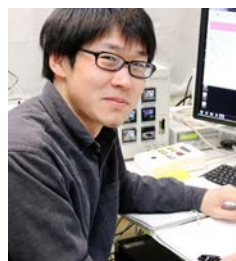


Yasuyuki Fujita
Kyoto Univ.



Keisuke Kuromiya
Stanford Univ.

ラボ卒業生



井川 敬介

祝

名古屋大学
テニュアトラック
助教
2022.5~



荻田 豪士

祝

理化学研究所
予測科学
プロジェクト
博士研究員
2022.7~



Boris Guirao

Inst. Curie



Philippe Marcq

Univ. Paris 6



Univ. Paris 7