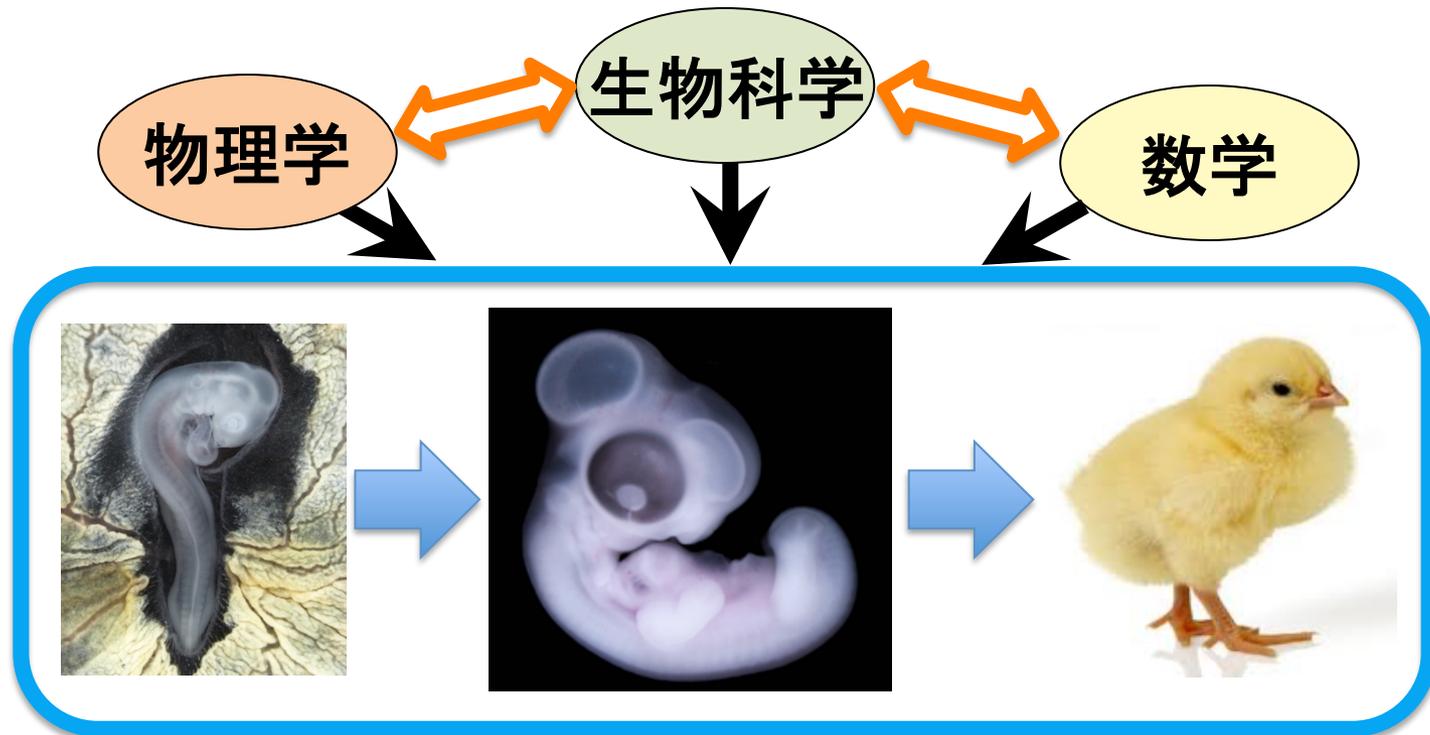


2021年度MACS成果報告会

[SG2021-3] 本物を見て考えよう！：
脊椎動物の胚観察から数理の可能性を探る



参加メンバー

[教員]

高瀬 悠太: 生物科学専攻 (SACRA 特定助教)

荒木 武昭: 物理学・宇宙物理学専攻 (准教授)

國府 寛司: 数学・数理解析専攻 (教授)

高橋 淑子: 生物科学専攻 (教授)

稲葉 真史: 生物科学専攻 (助教)

平島 剛志: 生命科学研究所・白眉センター (特定准教授)

[学生]

石田 祐 (生物科学専攻 M1)

宇都宮 翔大 (生物科学専攻 B3)

黒須 航太郎 (B2)

梯 弘武 (B1)

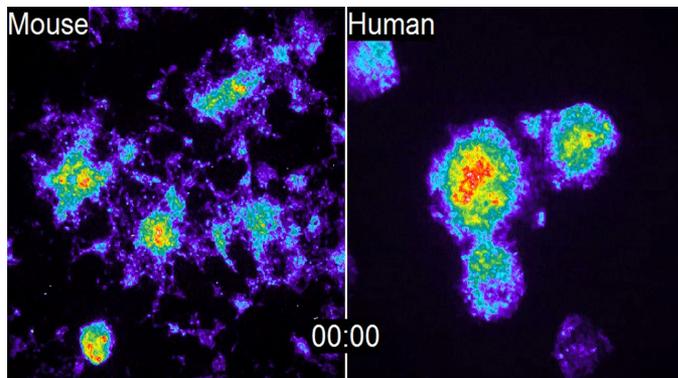
本スタディグループの目的

- 発生現象を説明できる新規数理モデルを考える
- 実物を介して分野間の交流を深める!!**



注目題材:「振動現象」

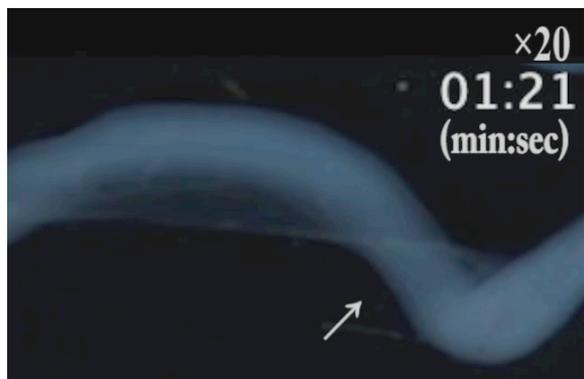
前期:
体節形成 (分子レベルの振動現象)



マウス&ヒト胚 PSM細胞の
体節時計遺伝子の発現変動

(Matsuda M. et. al., *Science*, 2020)

後期:
腸のぜん動運動 (細胞レベルの振動現象)

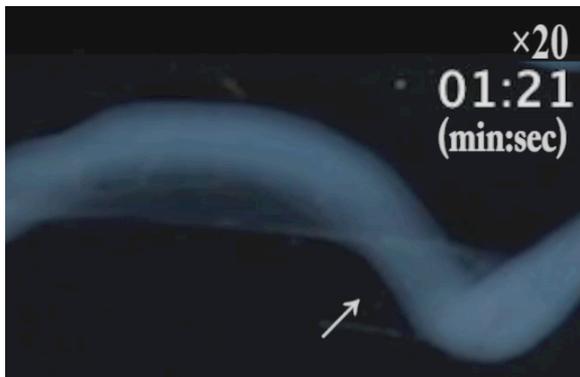


嚙卵12日目トリ胚
中腸のぜん動運動

(Shikaya Y. et. al., *Front. Cell Dev. Biol.*, 2022)

注目題材:「振動現象」

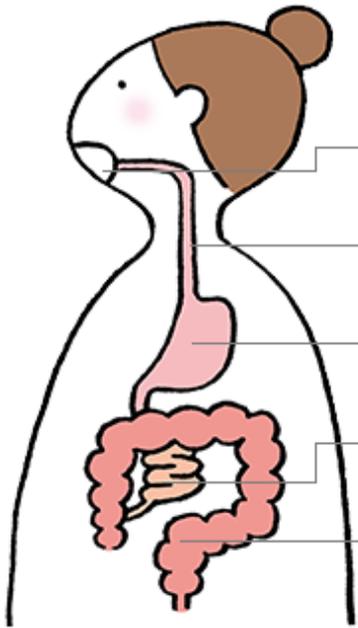
後期:
腸のぜん動運動(細胞レベルの振動現象)



孵卵12日目トリ胚
中腸のぜん動運動

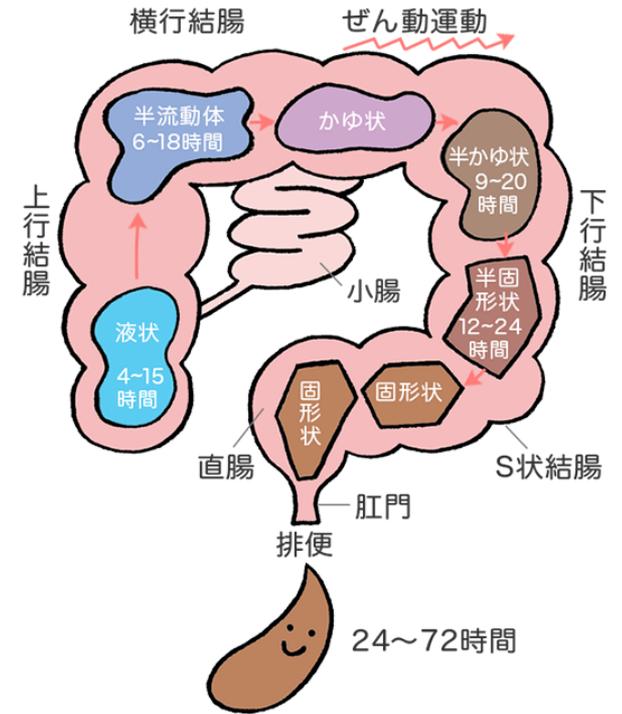
(Shikaya Y. et. al., *Front. Cell Dev. Biol.*, 2022)

腸は領域の機能に適した様々な動きを示す



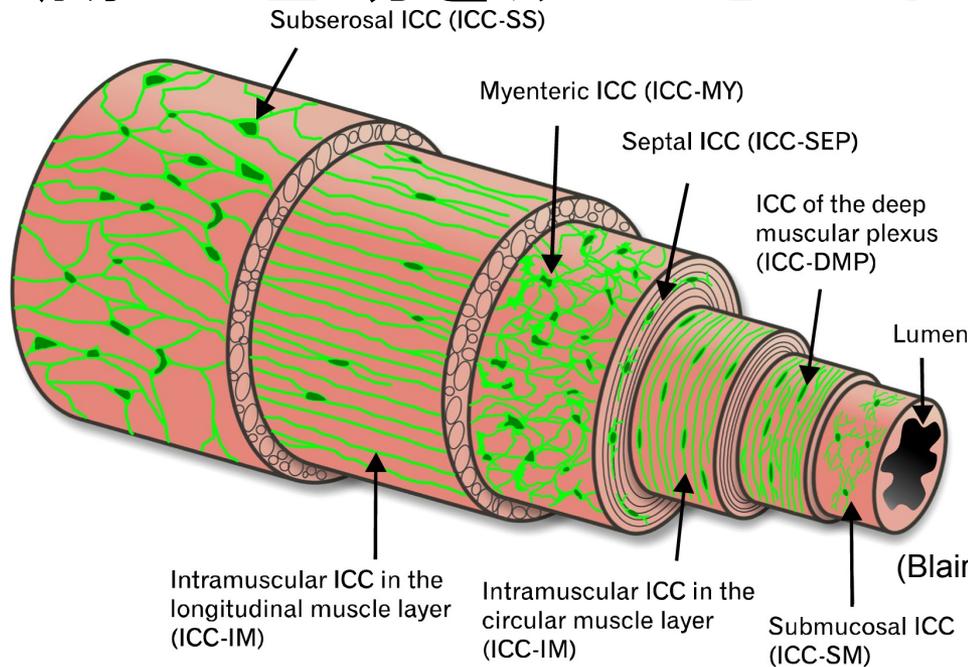
- 食べ物を細かく砕く
- 食道 唾液と混ざり合った食べ物を運ぶ
- 胃 3～4時間かけてドロドロのかゆ状に
- 小腸 約8時間かけて栄養素を吸収
- 大腸 水分を吸収しつくし、便として溜めておく

大腸

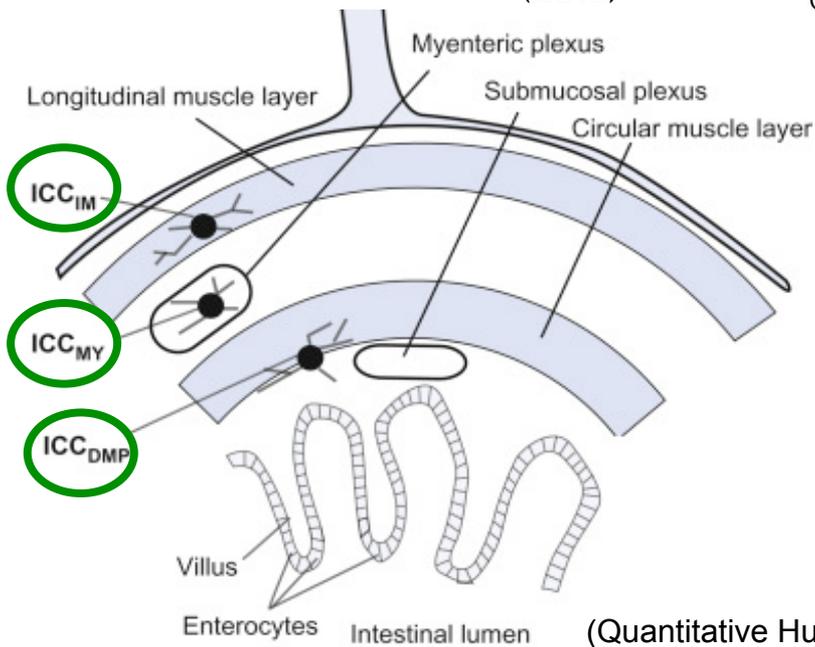


(<https://brand.taisho.co.jp/colac/benpi/daichou/>)

腸の運動を成立させる主要な細胞種3つ



(Blair P., et al., *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 2014)



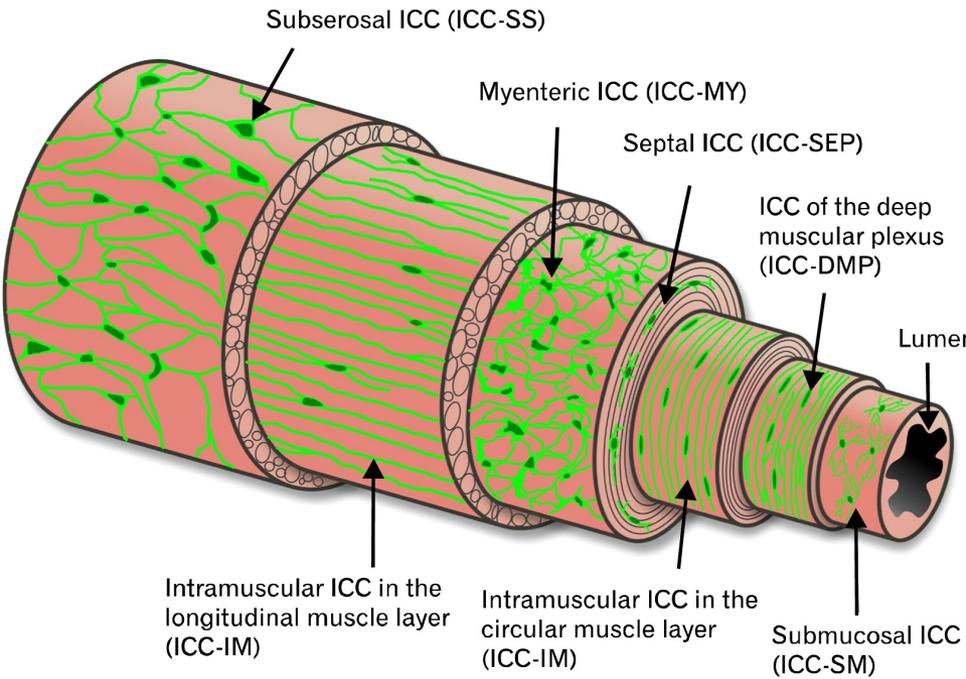
-神経(腸管神経系)

-**ICC (Interstitial Cells of Cajal)**
=ペースメーカー細胞

-平滑筋(輪筋・縦走筋)

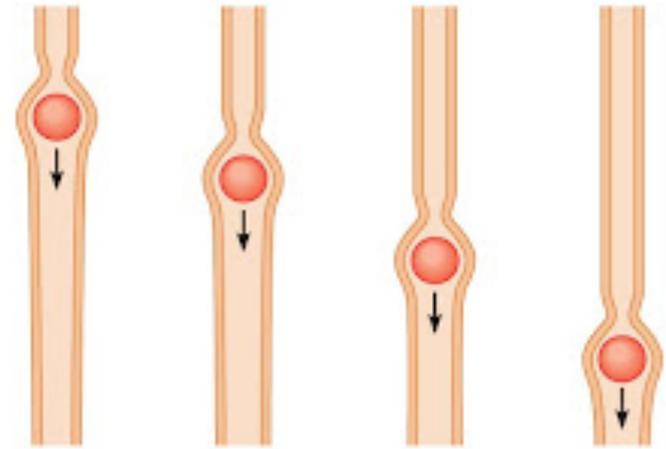
(Quantitative Human Physiology, 2018)

ICCネットワーク(+活性変化)と腸の運動との関連性については分かっていない部分が多い



(Blair P., et al., *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 2014)

ぜん動運動

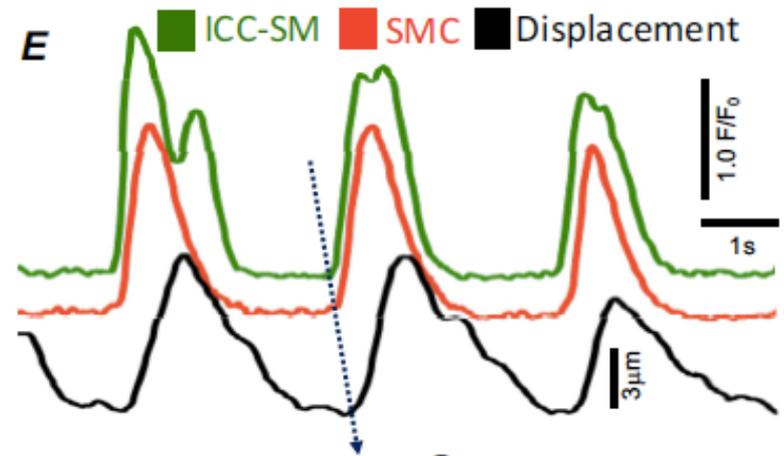
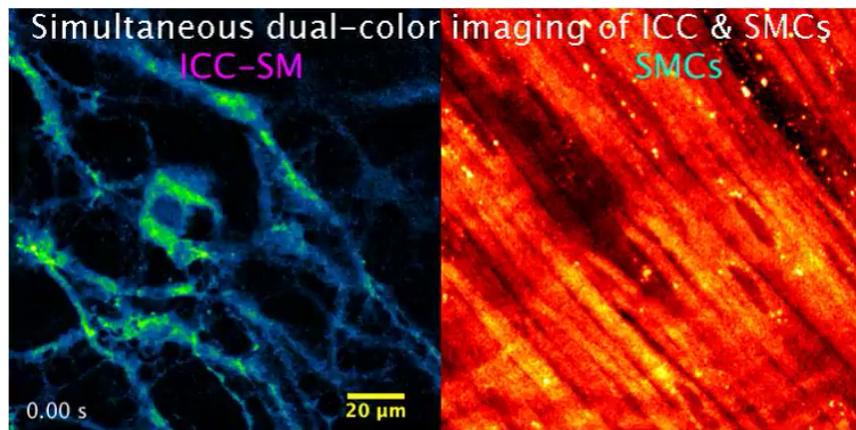


(http://droualb.faculty.mjc.edu/Course%20Materials/Physiology%20101/Chapter%20Notes/Fall%202007/chapter_20%20Fall%202007%20Phy%20101.htm)

Ca²⁺ signaling driving pacemaker activity in submucosal interstitial cells of Cajal in the murine colon

Salah A Baker*, Wesley A Leigh, Guillermo Del Valle, Inigo F De Yturriaga, Sean M Ward, Caroline A Cobine, Bernard T Drumm†, Kenton M Sanders

Department of Physiology and Cell Biology, University of Nevada, Reno, School of Medicine, Reno, United States



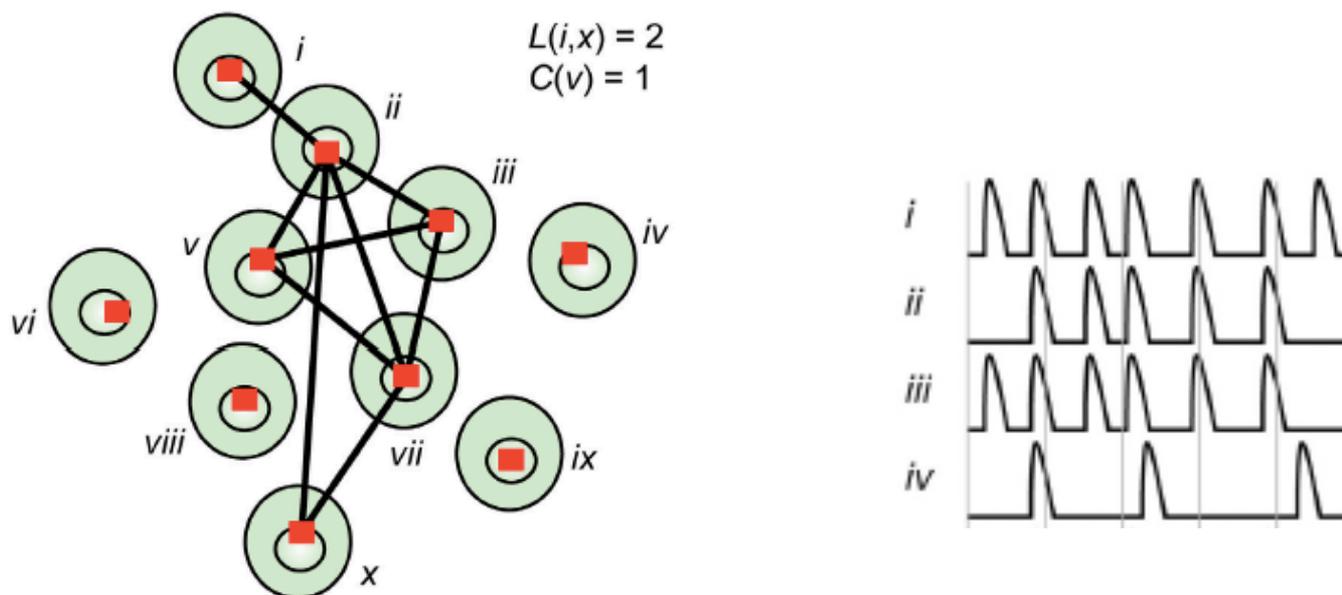
Ca²⁺イメージングでICCが平滑筋収縮のペースメーカーであることを解析

Network analysis of time-lapse microscopy recordings

Erik Smedler^{1†}, Seth Malmersjö^{2†} and Per Uhlén^{1*}

¹ Unit of Molecular Neurobiology, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

² Department of Chemical and Systems Biology, School of Medicine, Stanford University, Stanford, CA, USA

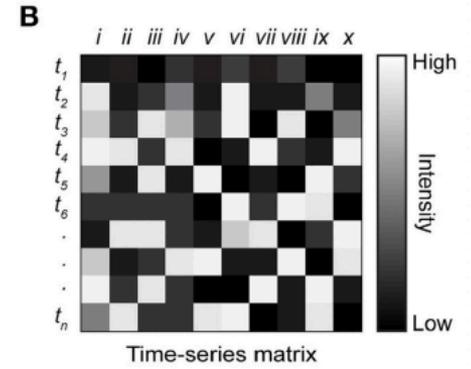
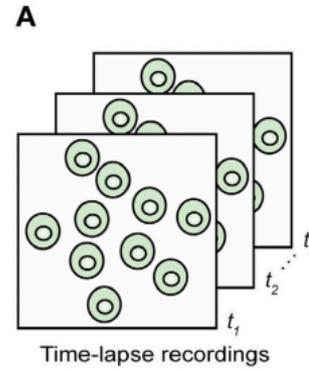


L: 最短経路の長さ C: クラスター係数

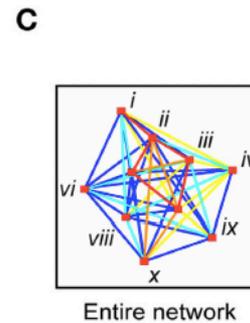
グラフ理論に基づいた細胞同士のつながりの解析手法と
解析プログラムを数値解析ソフトOctaveで動かす方法を学んだ

解析の流れ

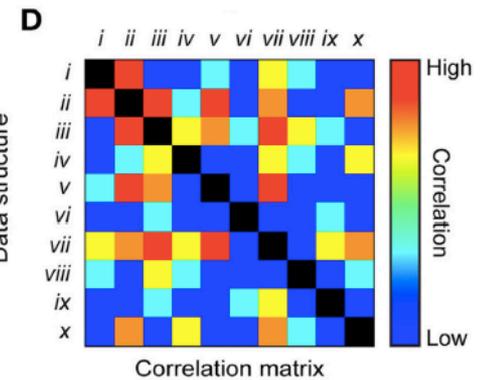
手順1: 時系列データ計測



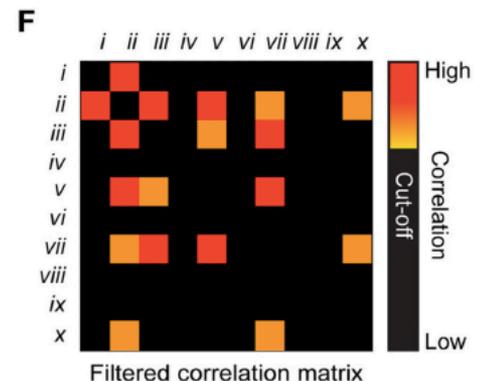
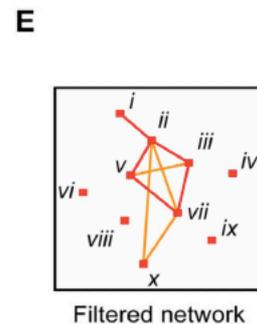
手順2: 相関の計算



Network structure



手順3: Cut-off



- ・時間遅れ (m) は個々の細胞組み合わせで違うけど、その情報は入っていない。
- ・2者の関係性 (どちらが親分か) については、この情報からはわからない。

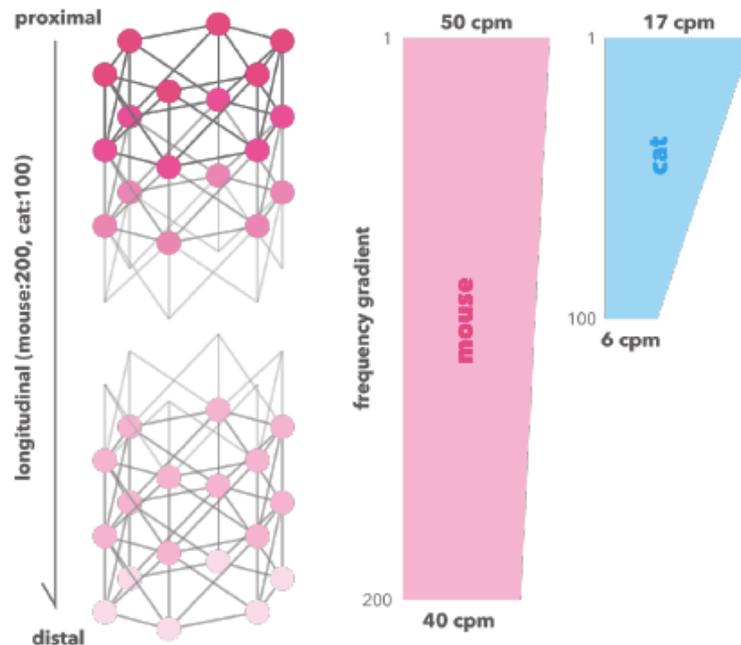
Network properties of interstitial cells of Cajal affect intestinal pacemaker activity and motor patterns, according to a mathematical model of weakly coupled oscillators

Ruihan Wei, Sean P. Parsons and Jan D. Huizinga 

McMaster University, Department of Medicine, Farncombe Family Digestive Health Research Institute, Hamilton, ON, Canada

本論文では **マウス腸管**・**ネコ腸管**を想定してモデル化

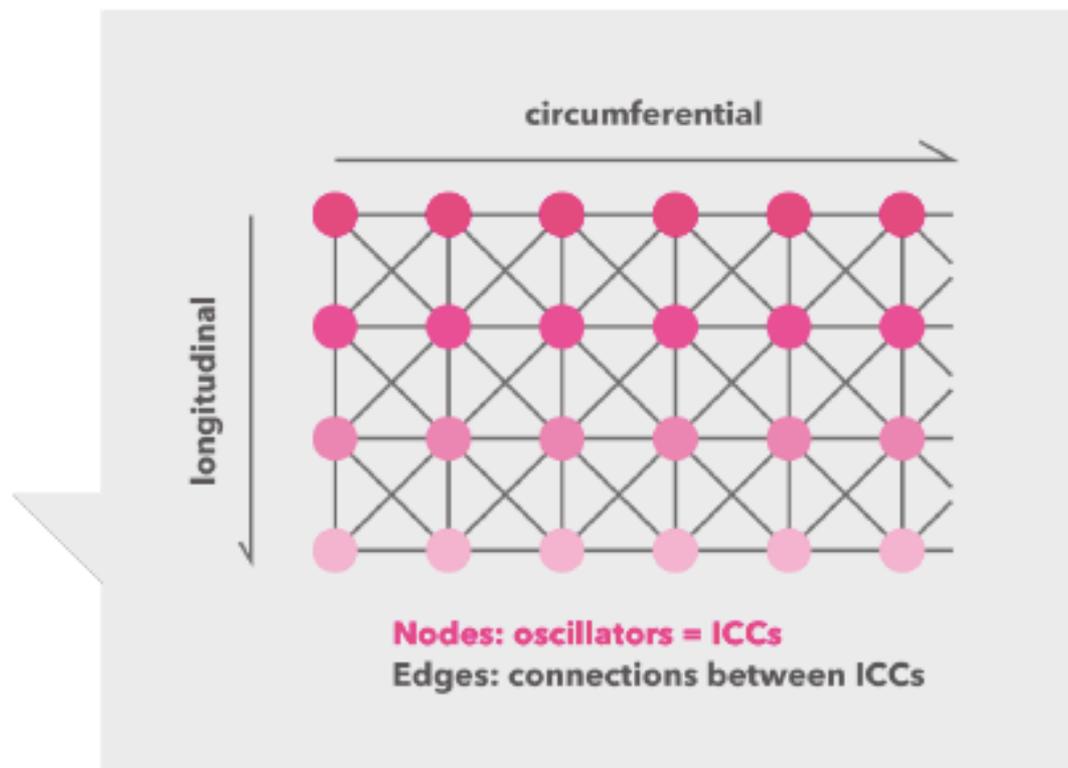
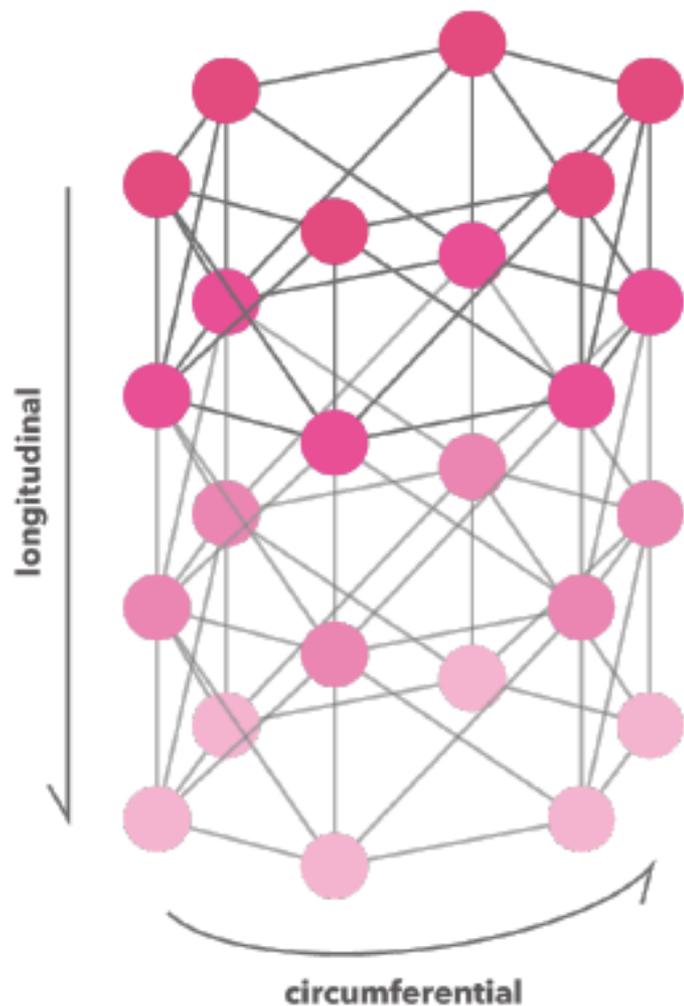
- ・ 遠近軸方向の長さ：マウス=200単位, ネコ=100単位
- ・ 振動数勾配：マウス=50 cpm ~ 40 cpm, ネコ=17 cpm ~ 6 cpm



ICCのネットワークをモデル化し、腸管の運動を表現する手法を学んだ

モデル化① - ICC のなすネットワーク

マウスおよびネコの腸管を以下のようなICCsのネットワークとしてモデル化



モデル化② - ネットワーク上の ICC の相互作用

ICCをネットワーク上での振動子として見なして位相の時間発展を調べる

* 「位相」は Ca^{2+} 発火・平滑筋収縮との対応と見なす??

$$\frac{d\theta_{ij}}{dt} = \omega_{ij} + \frac{1}{8} \sum_{k,l \in N[i,j]} K_{[kl,ij]} * H[\theta_{kl} - \theta_{ij}]$$

ICC_(i,j) における
位相の時間発展

ICC_(i,j) における
固有角振動数

隣接する ICC との相互作用

$\frac{1}{8}$

$\sum_{k,l \in N[i,j]}$

$K_{[kl,ij]}$

*

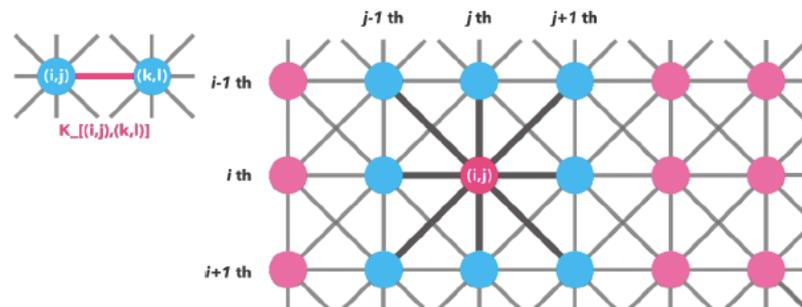
$H[\theta_{kl} - \theta_{ij}]$

ICC_(i,j) と隣接する ICC
すべてについて足し合わせ

ICC_(k,l) と ICC_(i,j)
間の結合力

相互作用関数

- 各 ICC は隣接する8つの ICC と相互作用すると仮定 (近位端・遠位端の ICC のみ5つと相互作用) → 隣接 ICC との相互作用効果を平均化



$$N[i,j] := \{(i-1,j-1), (i-1,j), (i-1,j+1), (i,j-1), (i,j+1), (i+1,j-1), (i+1,j), (i+1,j+1)\}$$

今後の予定

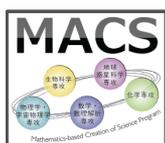
1. トリ胚実習

発生過程の腸のぜん動運動を観察・解析

2. SG3内部セミナー

青柳富誌生 教授(京大情報学研究科)による
ネットワーク解析に関するセミナー

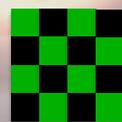
共催



おもしろDuoトーク

実験生物学と理論のDUO

「市松模様を作る細胞」



他専攻からも来聴歓迎！

日時: 2022年3月11日(金)

17:30~19:30 Zoom配信

登録はこちらから(※切3月10日正午)

<https://forms.gle/WPXyMKL14bPJFzRH9>

神戸大学医学研究科

富樫 英 助教

龍谷大学 先端理工学部

村川 秀樹 准教授

3. SG3共催セミナー

3/11(金) 17:30~19:30@Zoom

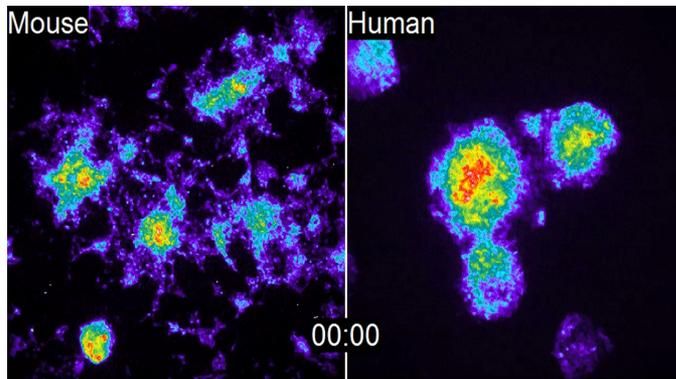
参加学生の感想

論文を読んでいく中、さまざまな議論が飛び交い、数学・物理・生物の先生方のご意見・考え方を聞くことができ、生命現象を多角的に捉えながら理解を深めることができました。初心者にも丁寧説明しながら進めてくださったので、のびのびと参加させていただくことができ、また、体節形成や腸の蠕動運動と振動現象を結びつけながら、それぞれについても深く知れる機会になり、知的好奇心をくすぐるととても楽しいSGでした。

おわり
(以降、前期の簡易説明スライド)

注目題材:「振動現象」

前期: 体節形成(分子レベルの振動現象)

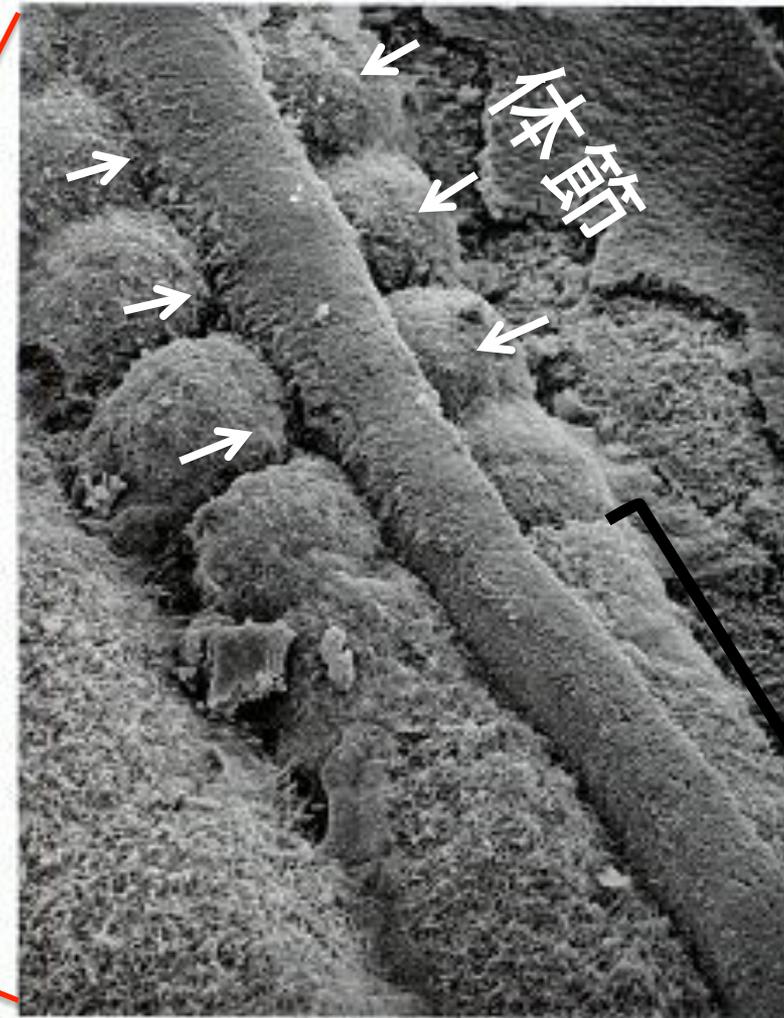
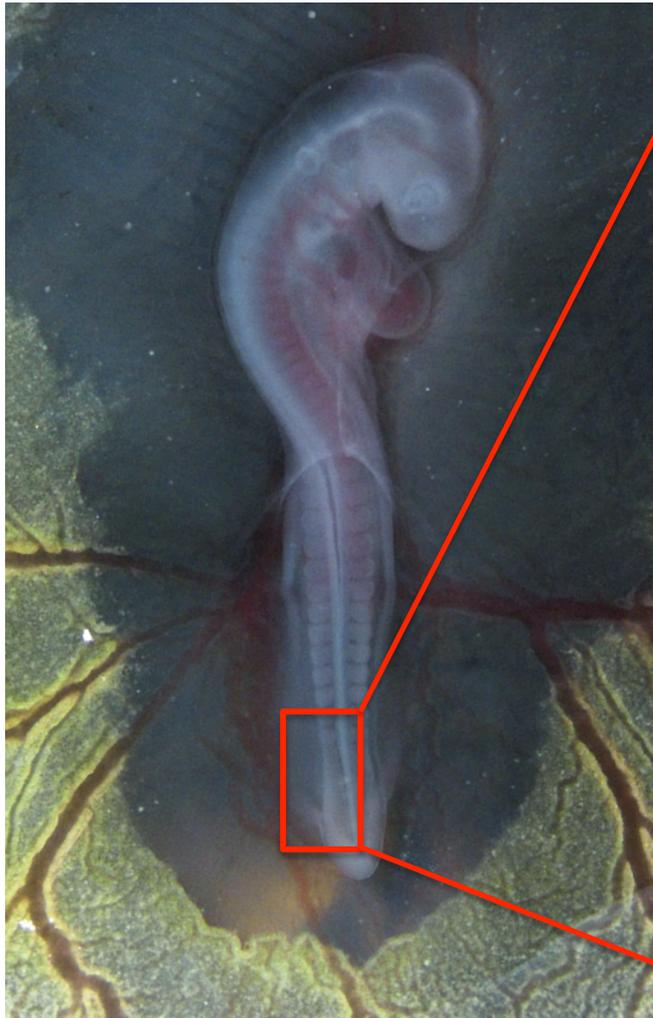


マウス&ヒト胚 PSM細胞の
体節時計遺伝子の発現変動

(Matsuda M. *et. al.*, *Science*, 2020)

体節とは

ニワトリ孵卵2.5日目



体節

PSM

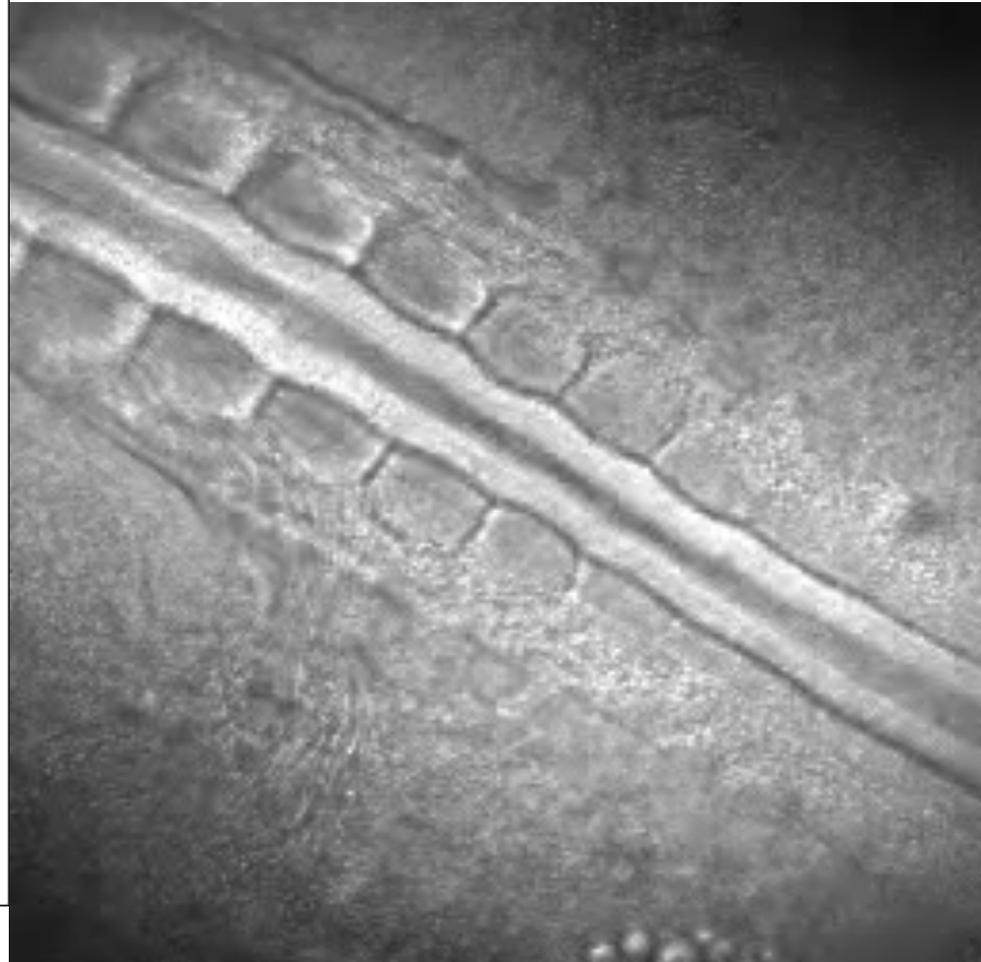
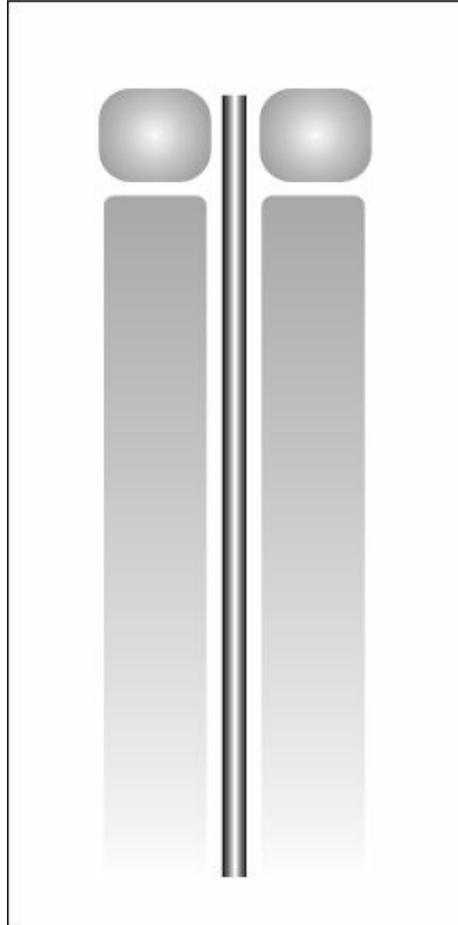
(未分節中胚葉)

(Developmental Biology 8th editionより)

- 神経管(後の脊髄)に沿って形成される左右1対の繰り返し構造
- 脊椎骨や骨格筋などの元

体節のできかた(分節化)

ニワトリ胚における体節の分節



時空間的に規則正しく、左右一組ずつ区切れていく
(ニワトリ: 90分毎、マウス: 120分毎、ヒト: 300分毎)

Species-specific segmentation clock periods are due to differential biochemical reaction speeds

Mitsuhiro Matsuda^{1,2}, Hanako Hayashi^{1*}, Jordi Garcia-Ojalvo³, Kumiko Yoshioka-Kobayashi^{4†}, Ryoichiro Kageyama^{4,5}, Yoshihiro Yamanaka^{6,7}, Makoto Ikeya⁶, Junya Toguchida^{4,6}, Cantas Alev^{6,7}, Miki Ebisuya^{1,2‡}

生物種独自の細胞環境 (mRNAやタンパクの合成/分解にかかる時間) が
その生物種独自の体節時計を振動周期を生み出す

Article

Nature | Vol 580 | 2 April 2020 |

Coupling delay controls synchronized oscillation in the segmentation clock

Kumiko Yoshioka-Kobayashi^{1,2}, Marina Matsumiya^{1,3}, Yusuke Niino⁴, Akihiro Isomura^{1,5,6}, Hiroshi Kori⁷, Atsushi Miyawaki^{4,8} & Ryoichiro Kageyama^{1,2,3,6*}

PSM細胞集団内において体節時計の振動を同期させるには
細胞間シグナル伝達の遅れが重要