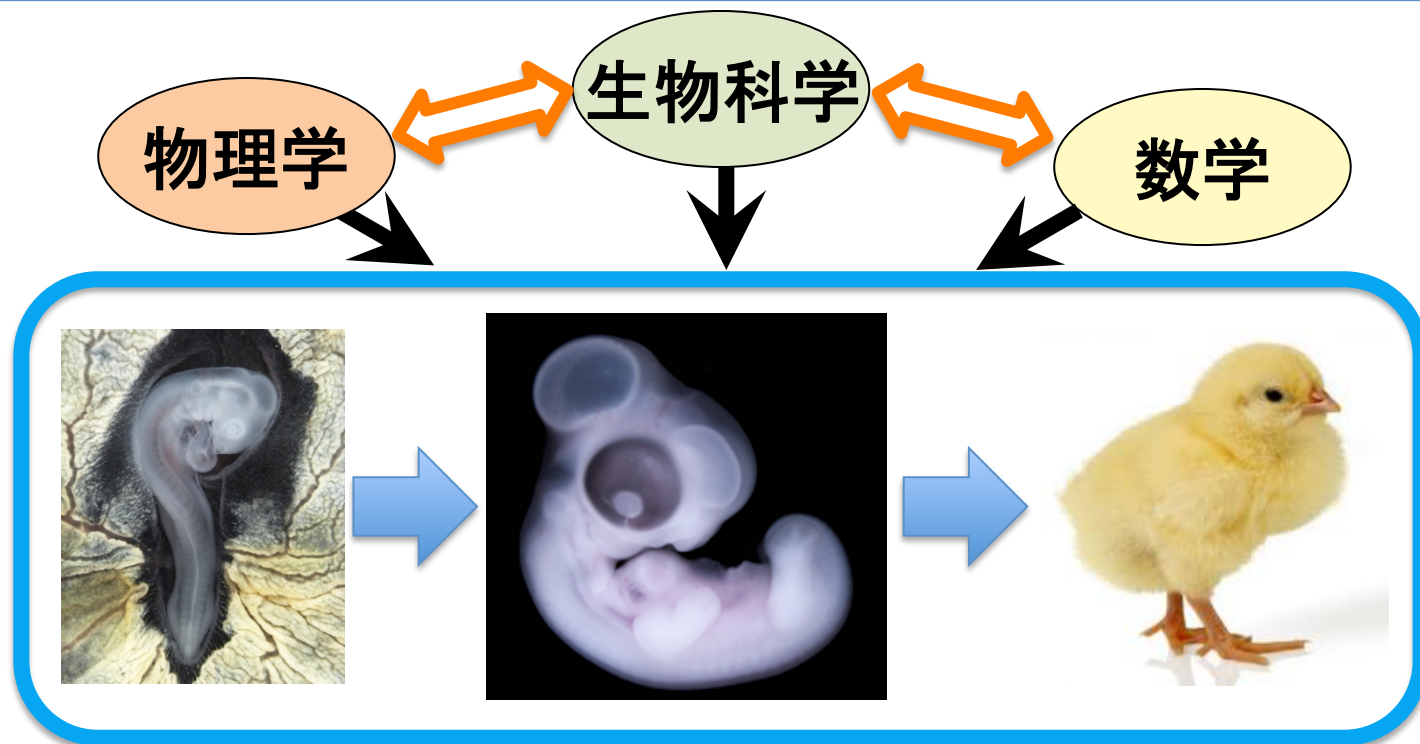


# 2021年度MACS成果報告会

[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: 生命科学研究科・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)

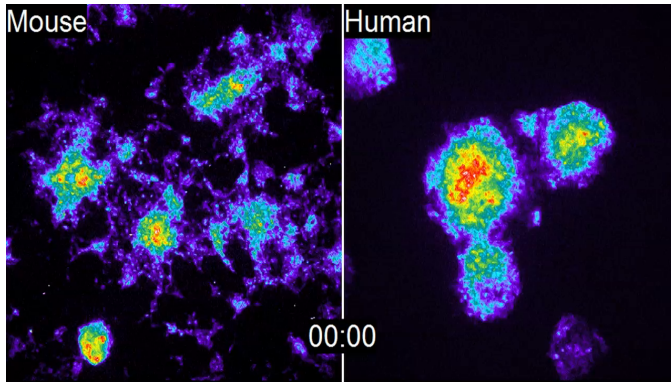
# 本スタディグループの目的

- 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」

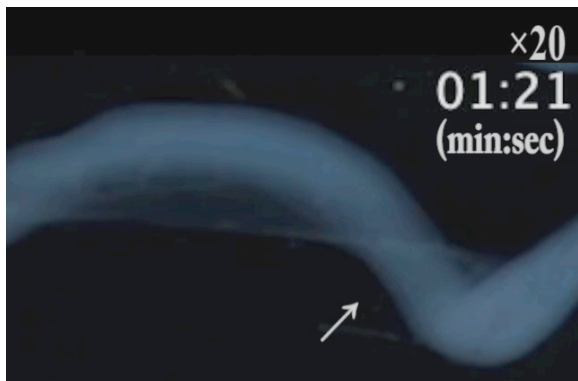
前期:  
体節形成 (分子レベルの振動現象)



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)

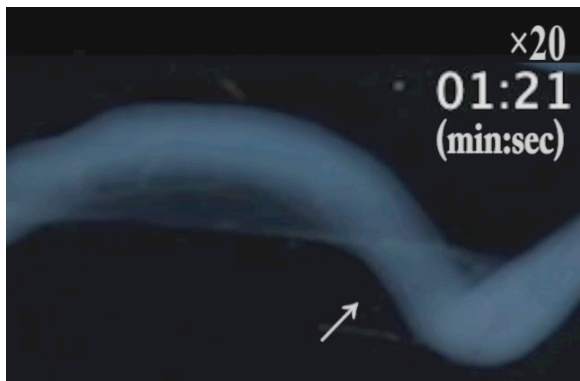


嚾卵12日目トリ胚  
中腸のぜん動運動

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

# 注目題材:「振動現象」

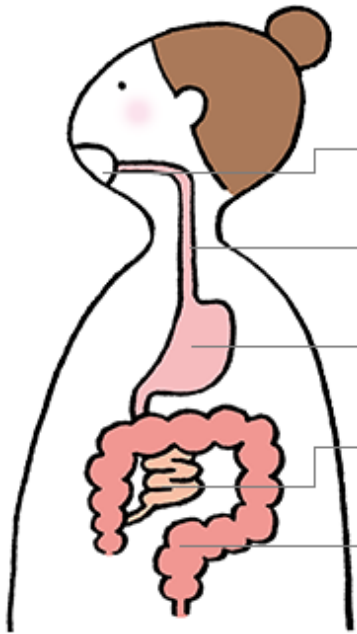
後期:  
腸のぜん動運動(細胞レベルの振動現象)



嚾卵12日目トリ胚  
中腸のぜん動運動

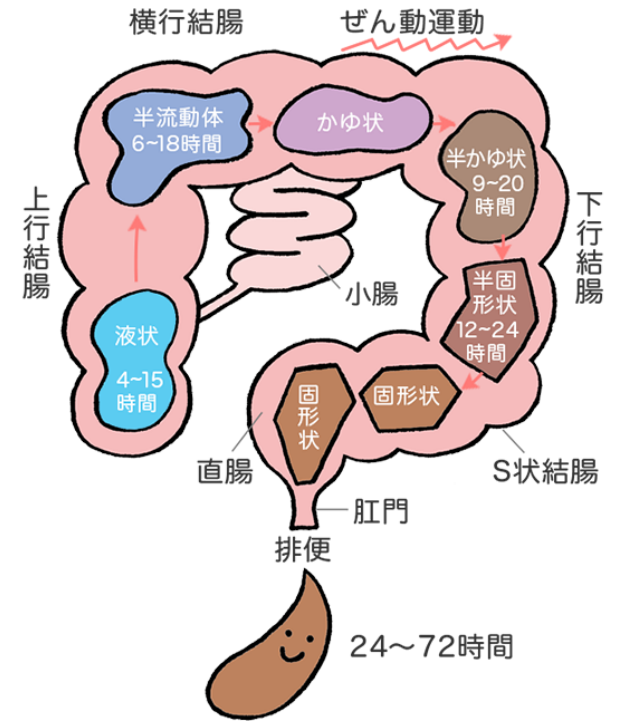
(Shikaya Y. et. al., *Front. Cell Dev. Biol.*, 2022)

# 腸は領域の機能に適した様々な動きを示す



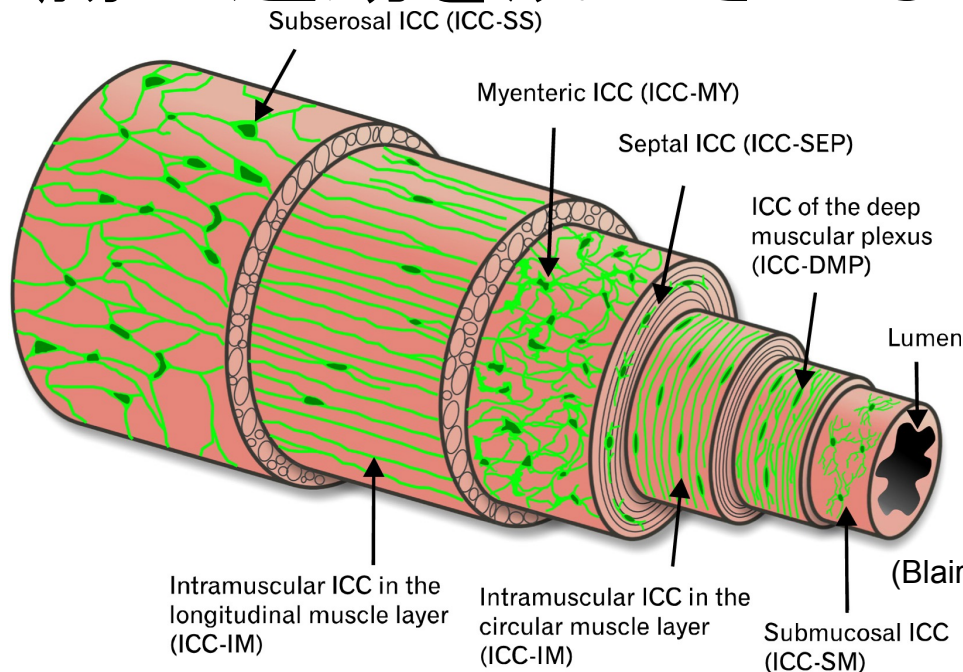
- 食べ物を細かく砕く
- 食道 唾液と混ざり合った食べ物を運ぶ
- 胃 3～4時間かけてドロドロのかゆ状に
- 小腸 約8時間かけて栄養素を吸収
- 大腸 水分を吸収しつくし、便として溜めておく

## 大腸



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

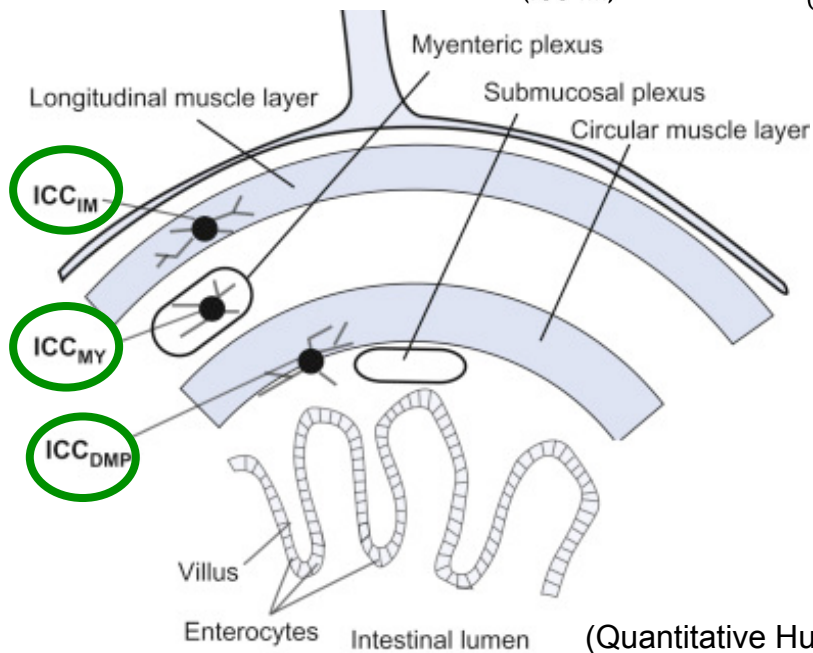
# 腸の運動を成立させる主要な細胞種3つ



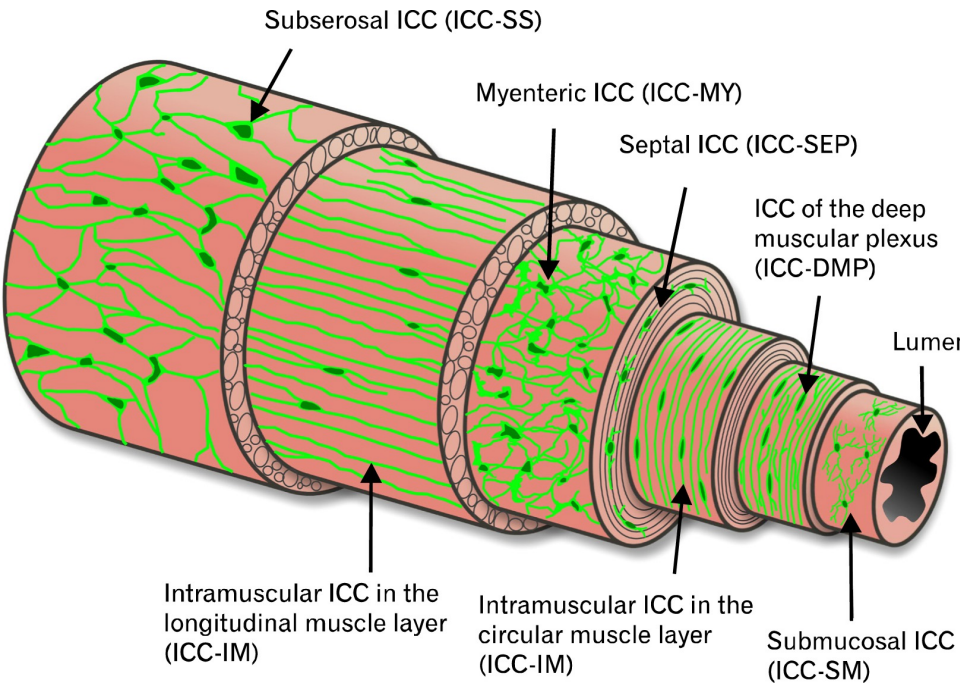
-神経(腸管神経系)

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

-平滑筋(輪筋・縦走筋)

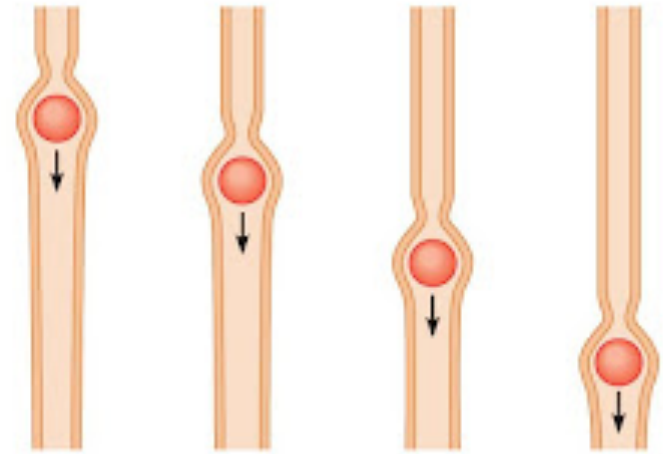


# ICCネットワーク(+活性変化)と腸の運動との関連性については分かっていない部分が多い



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

## ぜん動運動



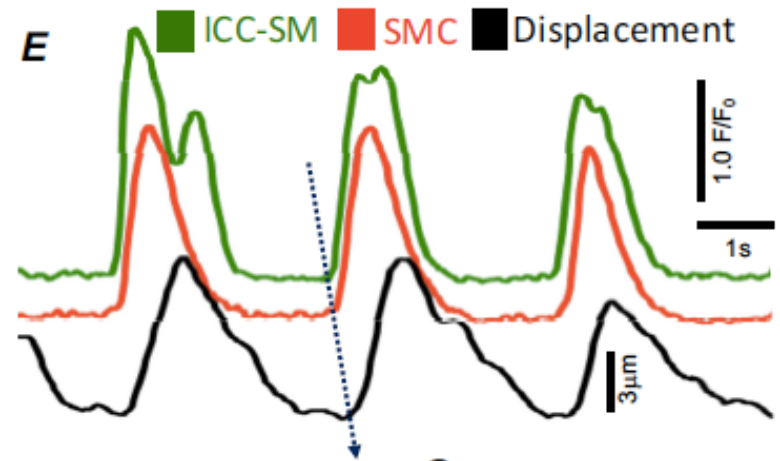
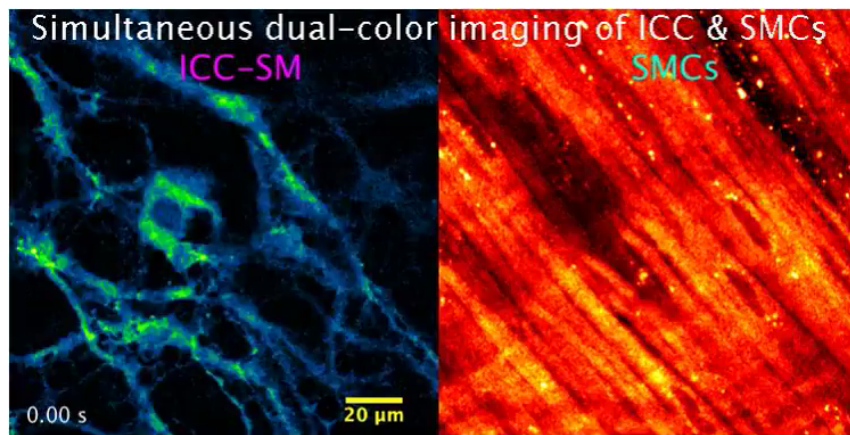
([http://droualb.faculty.mjc.edu/Course%20Materials/Physiology%20101/Chapter%20Notes/Fall%202007/chapter\\_20%20Fall%202007%20Phy%20101.htm](http://droualb.faculty.mjc.edu/Course%20Materials/Physiology%20101/Chapter%20Notes/Fall%202007/chapter_20%20Fall%202007%20Phy%20101.htm))



# Ca<sup>2+</sup> 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



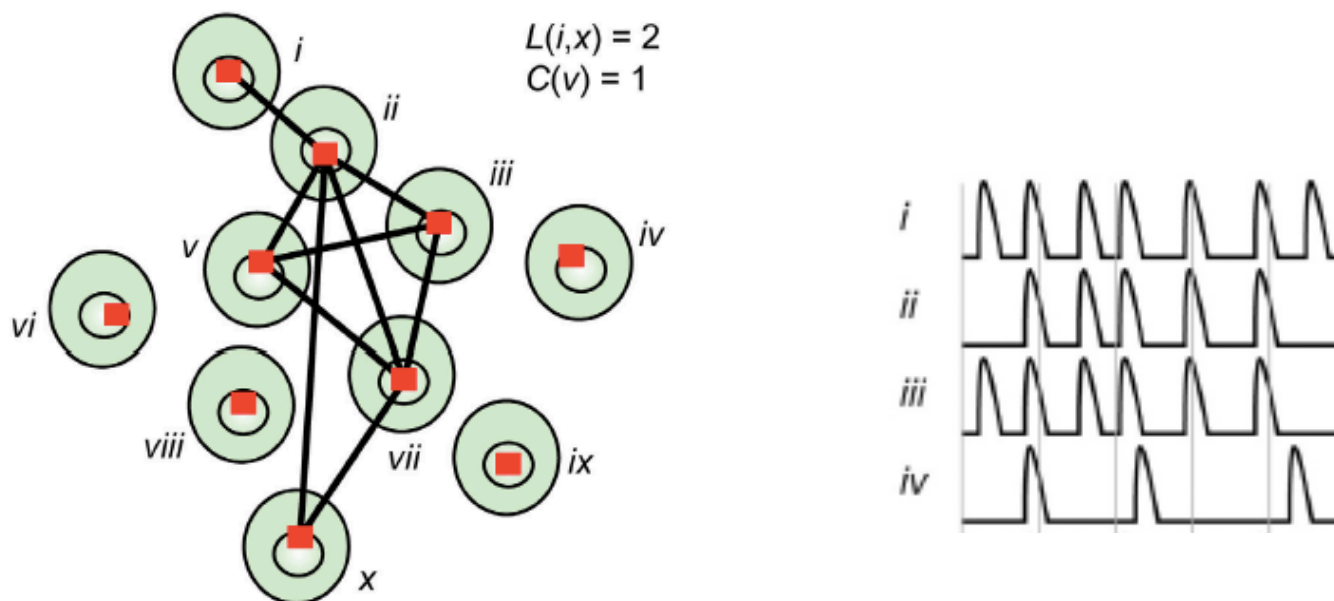
Ca<sup>2+</sup>イメージングでICCが平滑筋収縮のペースメーカーであることを解析

# Network analysis of time-lapse microscopy recordings

Erik Smedler<sup>1†</sup>, Seth Malmersjö<sup>2†</sup> and Per Uhlén<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Unit of Molecular Neurobiology, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

<sup>2</sup> Department of Chemical and Systems Biology, School of Medicine, Stanford University, Stanford, CA, USA

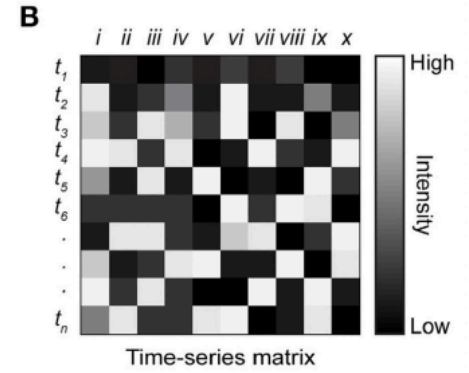
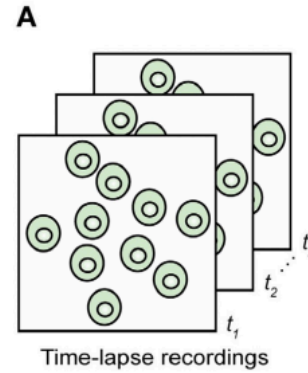


L: 最短経路の長さ      C: クラスター係数

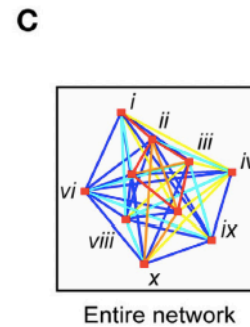
グラフ理論に基づいた細胞同士のつながりの解析手法と  
解析プログラムを数値解析ソフトOctaveで動かす方法を学んだ

# 解析の流れ

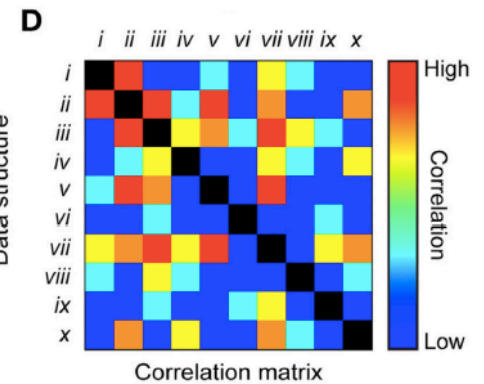
## 手順1: 時系列データ計測



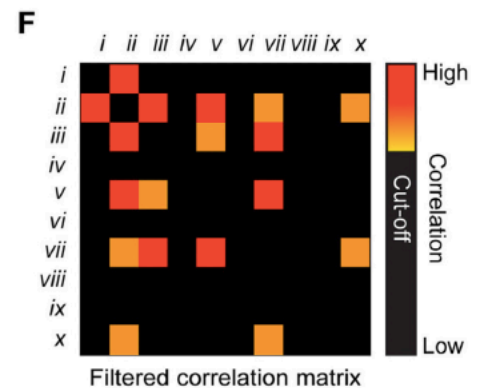
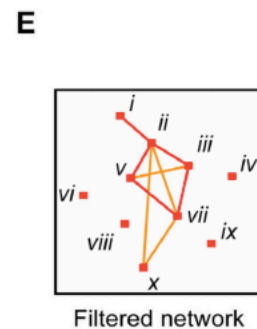
## 手順2: 相関の計算



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。

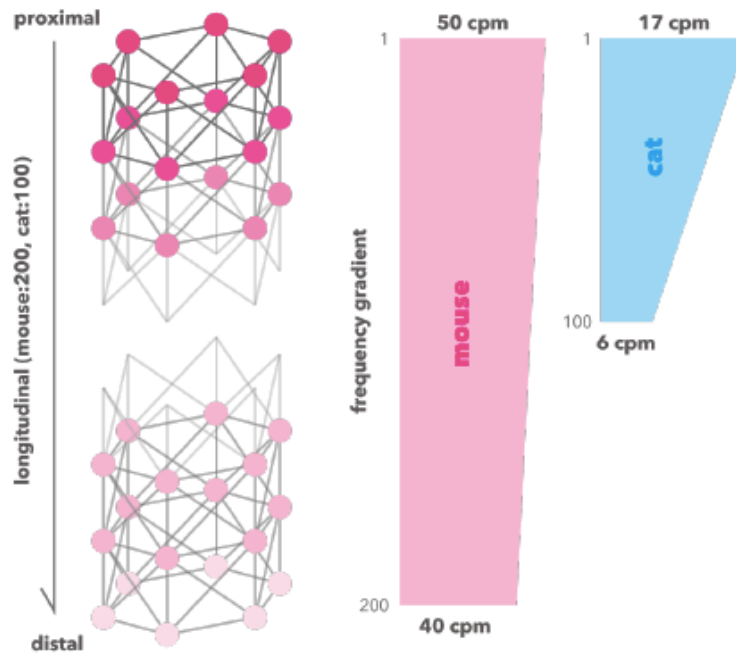
# Network properties of interstitial cells of Cajal affect intestinal pacemaker activity and motor patterns, according to a mathematical model of weakly coupled oscillators

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

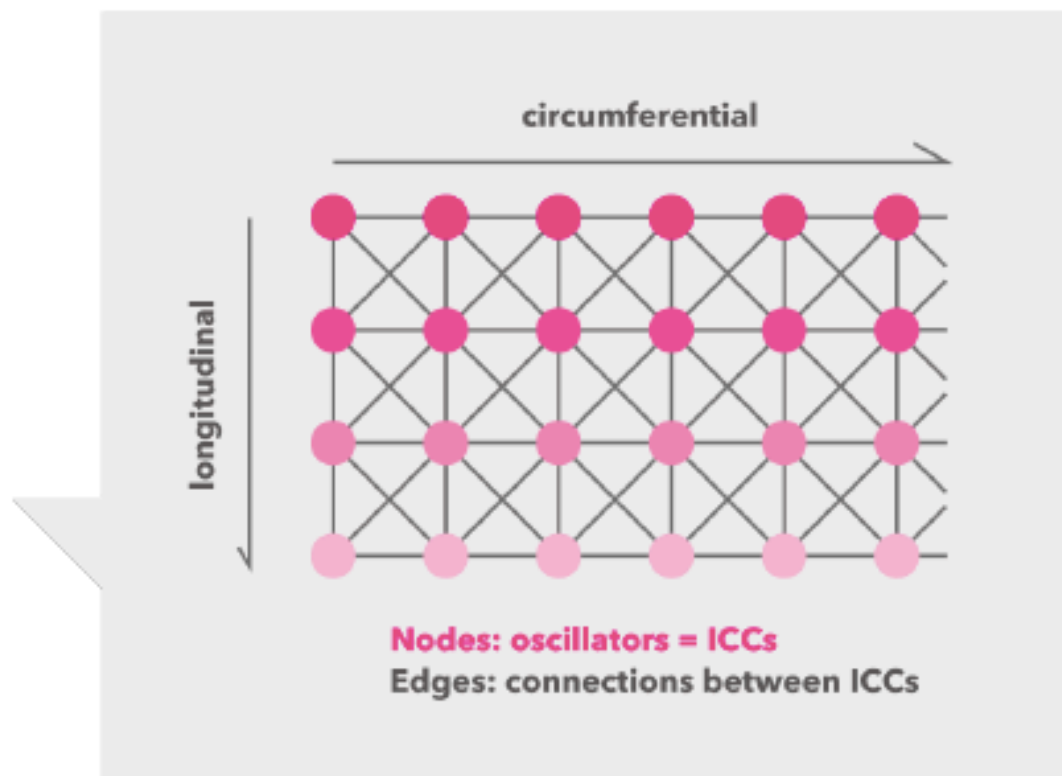
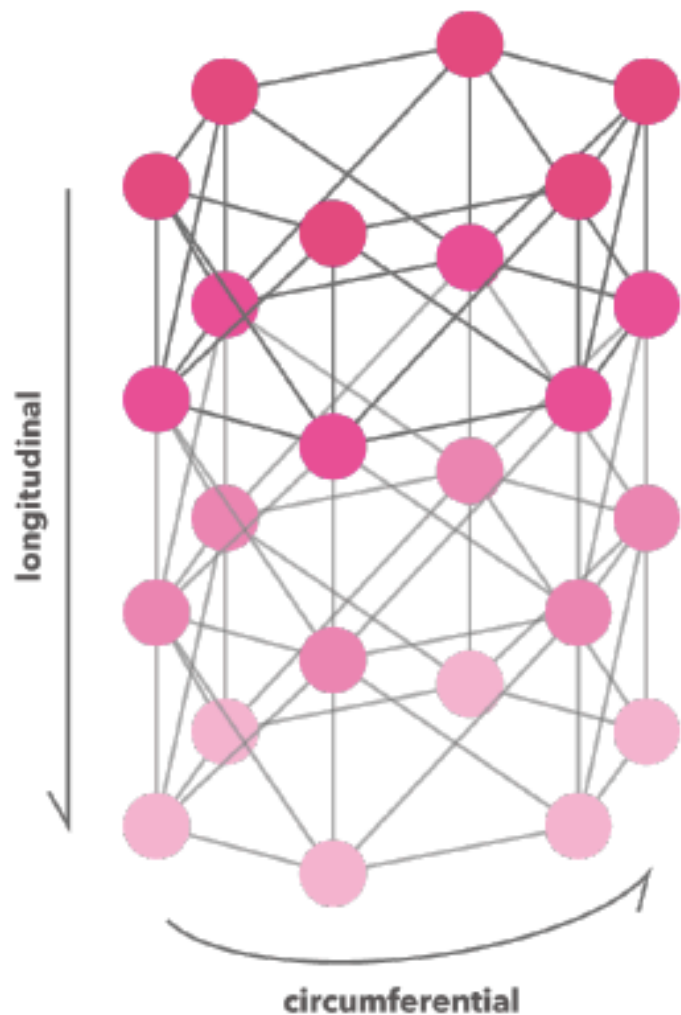
- ・ 遠近軸方向の長さ：マウス=200単位, ネコ=100単位
- ・ 振動数勾配：マウス=50 cpm ~ 40 cpm, ネコ=17 cpm ~ 6 cpm



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  $\text{Ca}^{2+}$  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<sub>(i,j)</sub> における  
位相の時間発展

ICC<sub>(i,j)</sub> における  
固有角振動数

隣接する ICC との相互作用

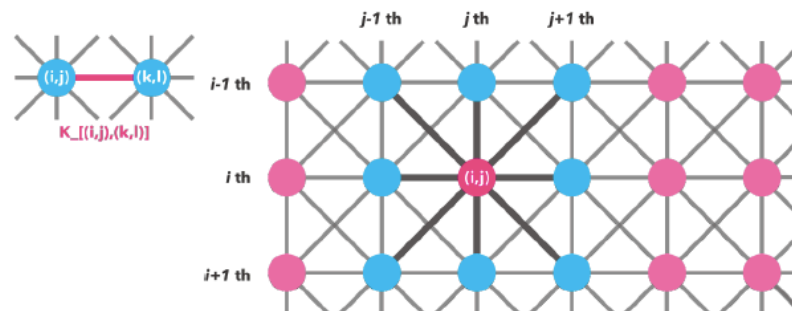
 $\frac{1}{8}$ 
 $\sum_{k,l \in N[i,j]}$ 
 $K_{[kl,ij]}$ 
 $*$ 
 $H[\theta_{kl} - \theta_{ij}]$ 

ICC<sub>(i,j)</sub> と隣接する ICC  
すべてについて足し合わせ

ICC<sub>(k,l)</sub> と ICC<sub>(i,j)</sub>  
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

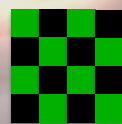
共催



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

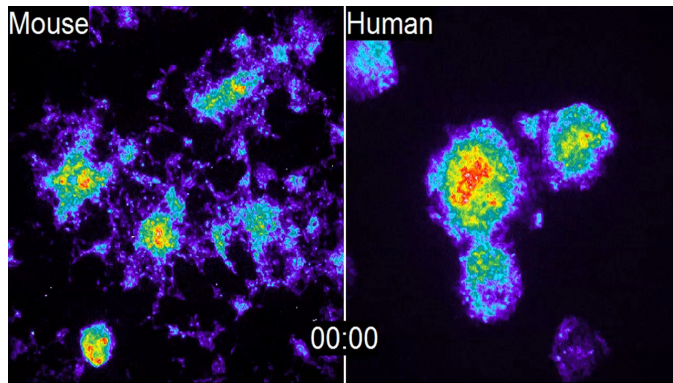
論文を読んでいく中、さまざまな議論が飛び交い、数学・物理・生物の先生方のご意見・考え方を聞くことができて、生命現象を多角的に捉えながら理解を深めることができました。初心者にも丁寧説明しながら進めてくださったので、のびのびと参加させていただくことができ、また、体節形成や腸の蠕動運動と振動現象を結びつけながら、それぞれについても深く知れる機会になり、知的好奇心をくすぐるととても楽しいSGでした。



**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)

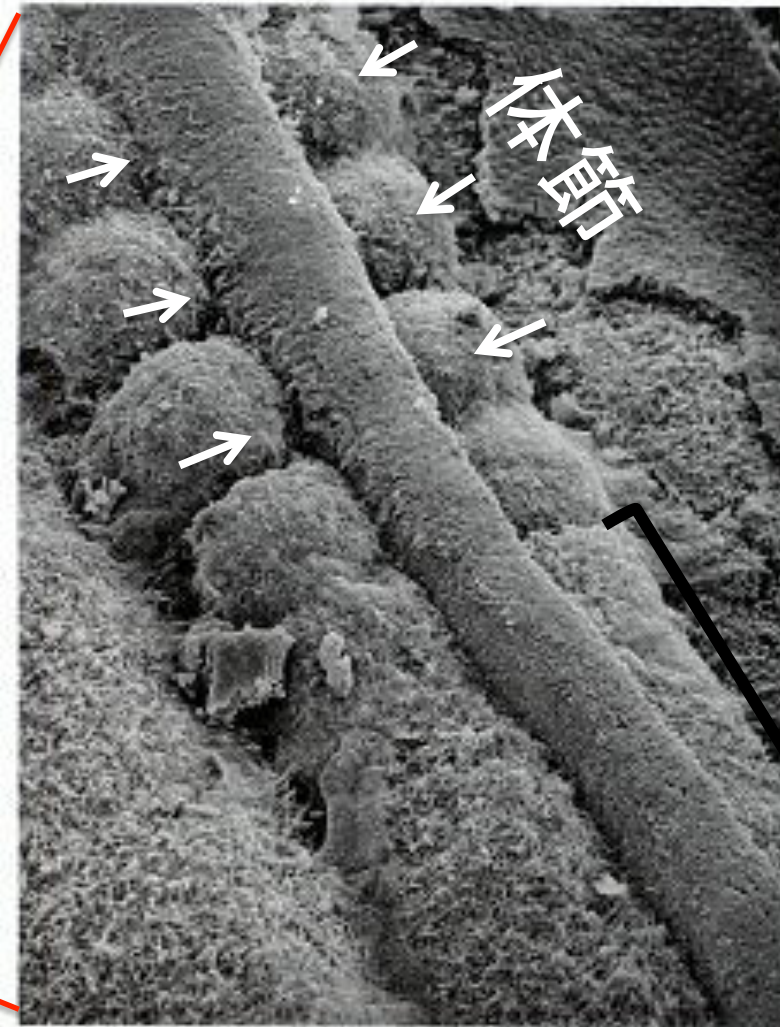
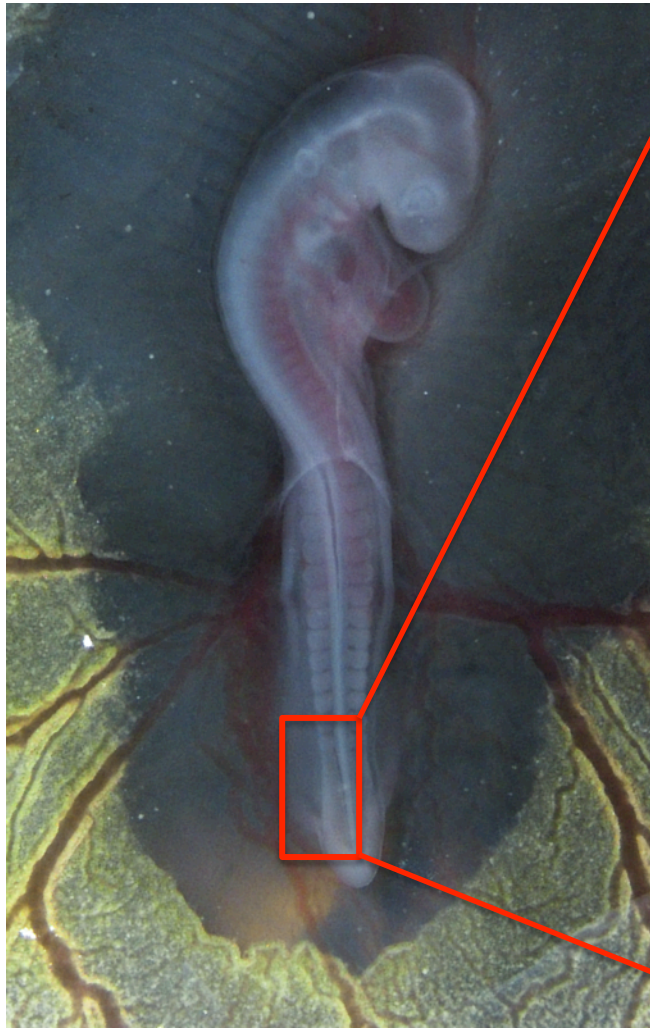


マウス&ヒト胚 PSM細胞の  
体節時計遺伝子の発現変動

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

# 体節とは

ニワトリ孵卵2.5日目



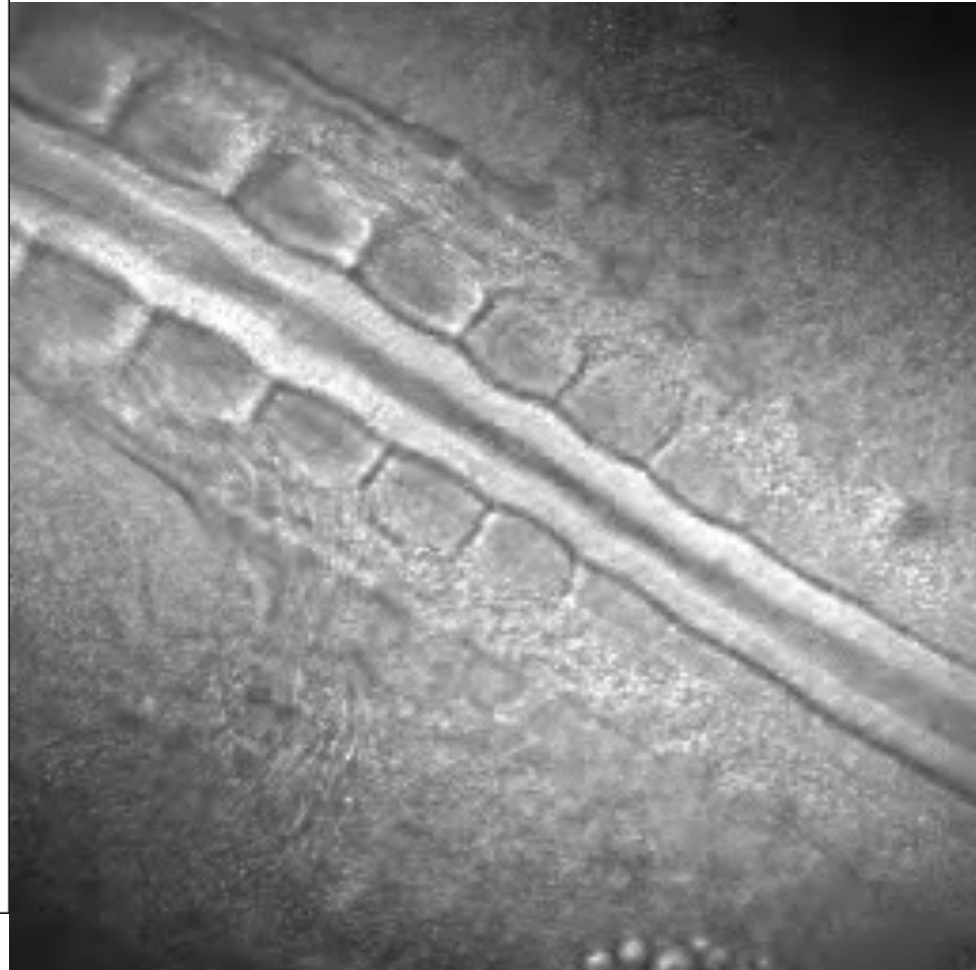
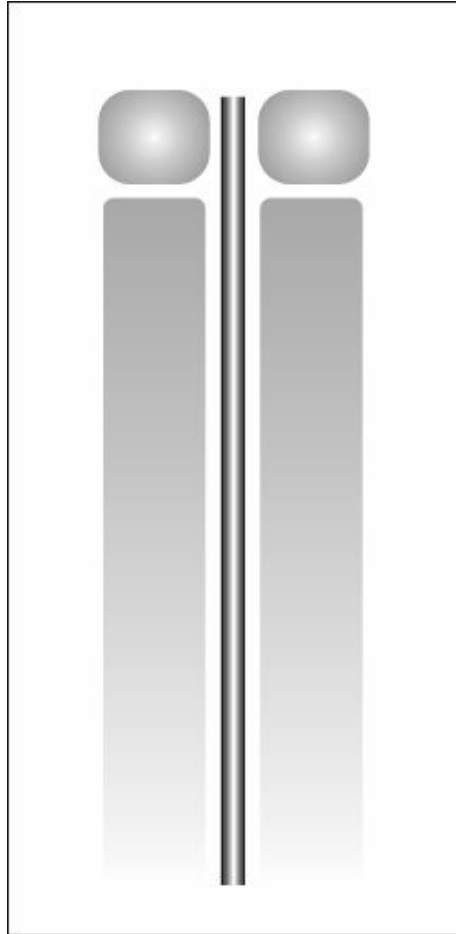
**PSM**  
(未分節中胚葉)

(Developmental Biology 8<sup>th</sup> 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<sup>1,2</sup>, Hanako Hayashi<sup>1\*</sup>, Jordi Garcia-Ojalvo<sup>3</sup>, Kumiko Yoshioka-Kobayashi<sup>4†</sup>, Ryoichiro Kageyama<sup>4,5</sup>, Yoshihiro Yamanaka<sup>6,7</sup>, Makoto Ikeya<sup>6</sup>, Junya Toguchida<sup>4,6</sup>, Cantas Alev<sup>6,7</sup>, Miki Ebisuya<sup>1,2‡</sup>

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<sup>1,2</sup>, Marina Matsumiya<sup>1,3</sup>, Yusuke Niino<sup>4</sup>, Akihiro Isomura<sup>1,5,6</sup>, Hiroshi Kori<sup>7</sup>, Atsushi Miyawaki<sup>4,8</sup> & Ryoichiro Kageyama<sup>1,2,3,6\*</sup>

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