

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	繊毛による細胞機能制御メカニズムの網羅的な解析		
研究テーマ (英文)	Comprehensive analysis of cilium-mediated cell functions		
研究期間	2019年 ~ 2022年		研究機関名 東京大学
研究代表者	氏名	(漢字)	高尾 大輔
		(カタカナ)	タカオ ダイスケ
		(英文)	Takao, Daisuke
	所属機関・職名	東京大学大学院医学系研究科・助教	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	
		(カタカナ)	
		(英文)	
	所属機関・職名		

概要 (600字~800字程度にまとめてください。)

適切に制御された細胞周期の停止と増殖の再開は、生体組織の形態形成や恒常性に重要である。休止期の細胞で形成される一次繊毛の解体により細胞周期への再エントリーが制御される可能性が指摘されているが、詳細は不明である。本研究では超解像ライブイメージングなどの先進的な手法を開発・応用することで、繊毛の構造と機能の制御に関わるプロセスを可視化することに成功した。主なイメージングベースのアプローチとして、AIを用いて画像から有意義な情報を抽出する手法、およびSTED超解像顕微鏡による繊毛内輸送のライブイメージングの2点を確立した。本研究では網羅的な解析を目的としているため、繊毛のみならず、繊毛との機能的関連が知られているゴルジ体の解析などにもアプローチを応用した。その成果として、顕微鏡画像中のゴルジ体の細胞内分布パターンを分類・識別するAIモデルを作成し、その方法論の詳細をMethods in Molecular Biologyに発表した。また、STED超解像顕微鏡を応用した繊毛輸送の可視化においては、蛍光プローブおよび観察条件の最適化により、生細胞における繊毛の構造を三次元の超解像イメージングにより可視化することに成功した。この技術により、繊毛輸送の重要な中継地点となる繊毛基部のゲート構造の解析を進めた。さらに、CRISPR-Cas9を用いたゲノムワイドノックアウトスクリーニングにより繊毛解体および細胞周期の制御に関連した新規因子の解析を進めた。研究開始後の急速なAI技術の発展に伴い、本研究でも当初の予定以上に積極的にAI技術を取り入れ、その結果、研究の大きな進展につなげることができた。本研究で確立したイメージング技術は今後のさらなる研究発展のベースとなることから、有意義な成果が得られたと言える。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）						
雑誌	論文課題	A primer on deep learning-based cellular image classification of changes in the spatial distribution of the Golgi apparatus after experimental manipulation				
	著者名	Daisuke Takao, Yuki M. Kyunai, Yasushi Okada, Ayano Satoh	雑誌名	Methods in Molecular Biology: Golgi		
	ページ	275~285	発行年	2 0 2 2	巻号	2557
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	~	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	
英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）						
<p>Properly controlled cell cycle arrest and re-entry are important for tissue morphogenesis and homeostasis. Cell cycle and primary cilium formation are tightly coupled in most cases and thus cell cycle may be controlled by the assembly and disassembly of primary cilia, but the details are unknown. In this study, by developing and applying advanced techniques such as super-resolution live imaging, we succeeded in visualizing the processes involved in the control of ciliary structure and function. We established two main imaging-based approaches, i.e., image analysis using AI to extract meaningful information from images, and live imaging of intraciliary transport with STED super-resolution microscopy. Along with the rapid development of AI technology after the start of this project, we actively incorporated AI technology, enabled significant achievements. The imaging technology established in this study will serve as a base for further research in the future.</p>						