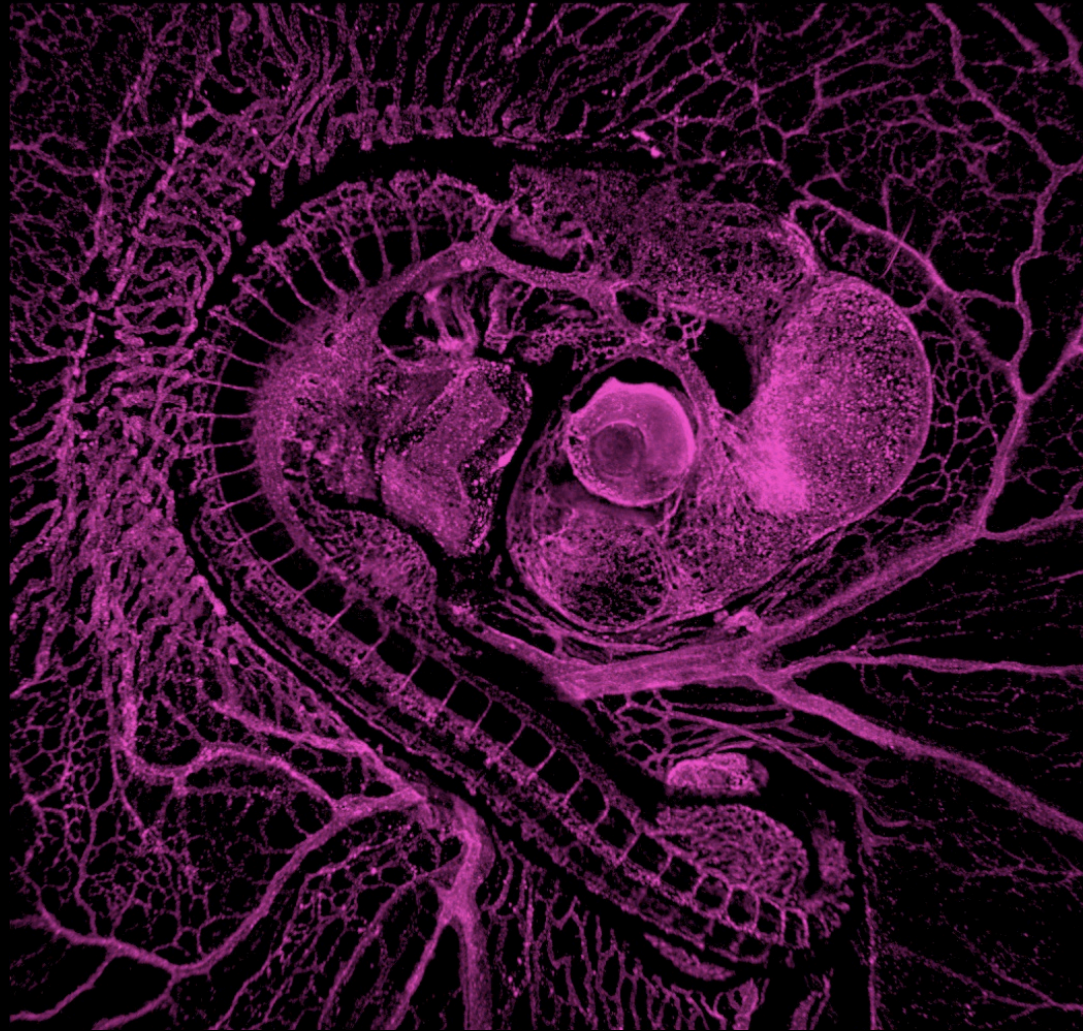
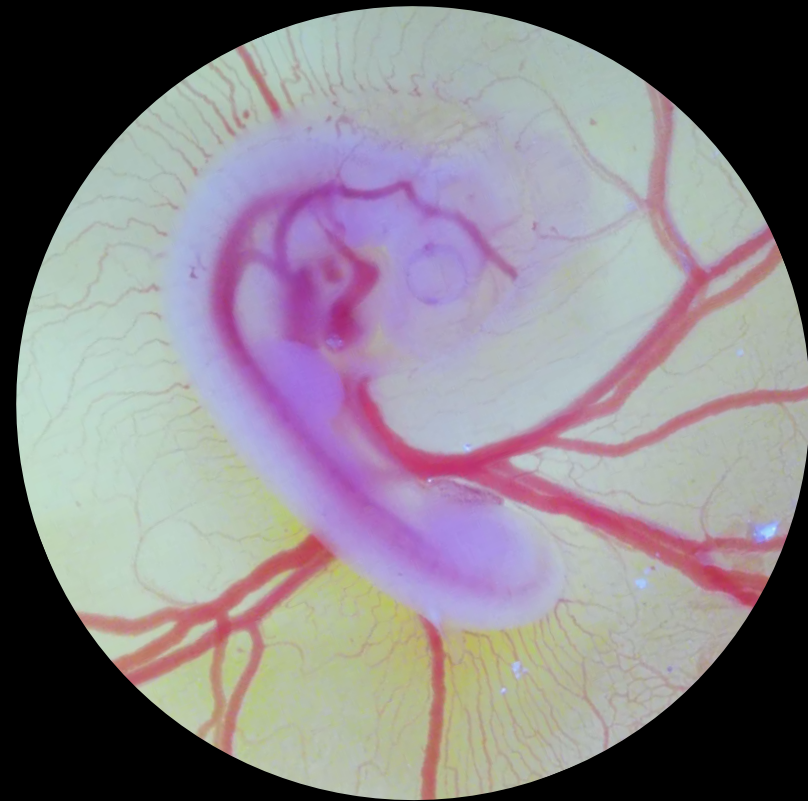


ニワトリ胚観察を通じた数理の可能性の探求

血管リモデリングの原理解明: 数理と実験から解き明かす血流メカノストレスへの応答機構



高瀬 悠太

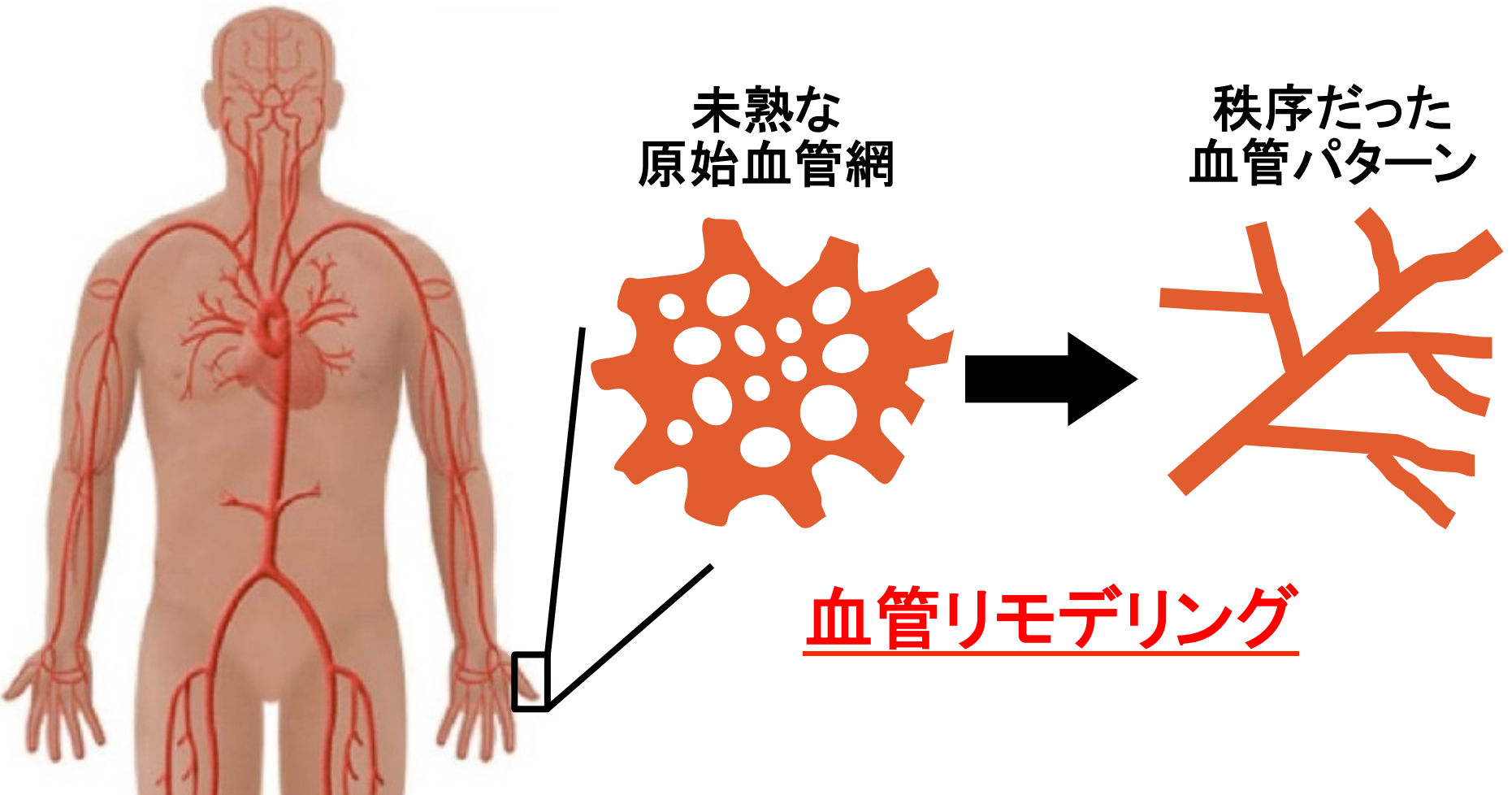
京大・院理・サイエンス連携探索センター(SACRA)

京大・院理・生物科学専攻・動物学教室

2019/08/19

「数理が拓く新しい科学研究」連携WS

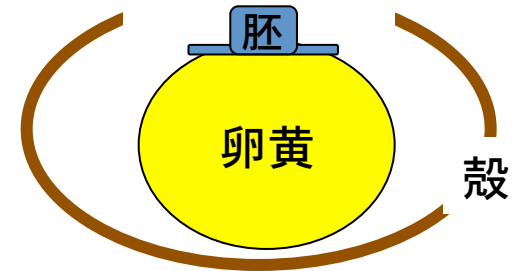
秩序だった血管パターンの多くは **血管リモデリング**によって形成される



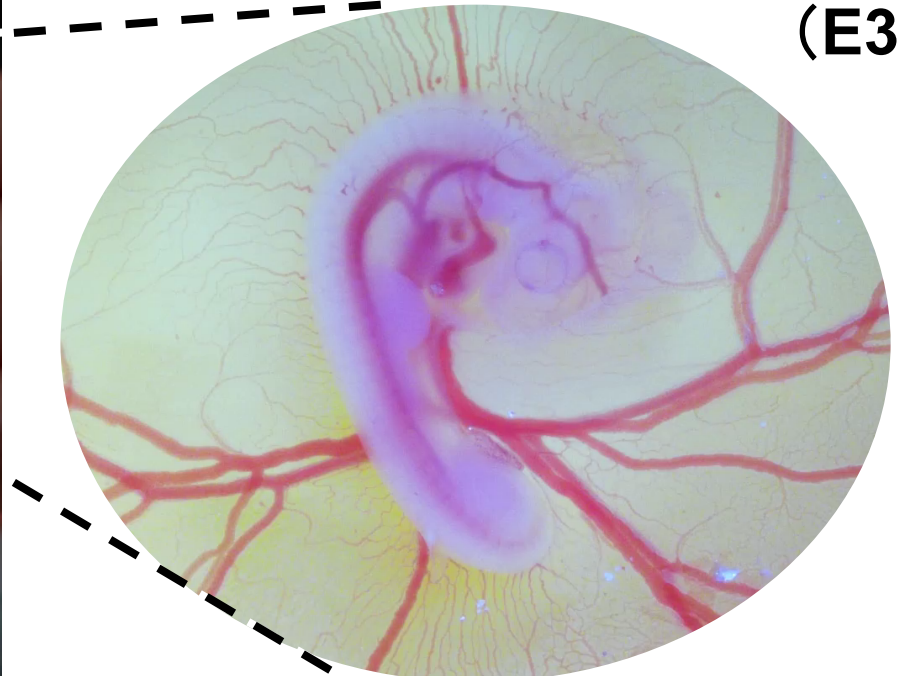
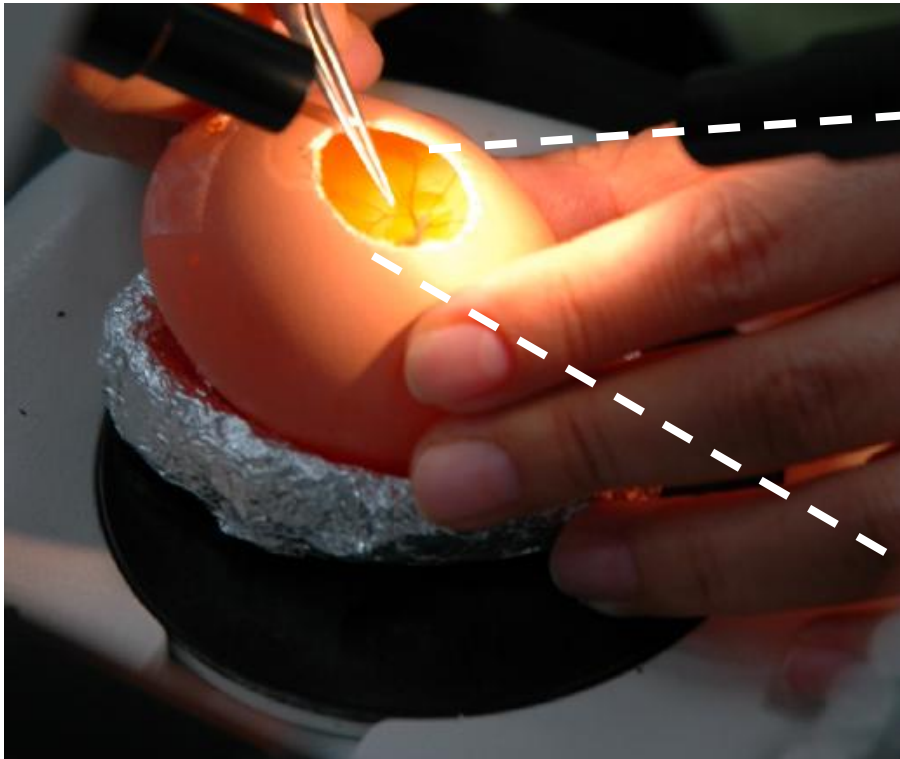
血管リモデリングのしくみを知りたい

ニワトリ胚の胚体外血管網の利点

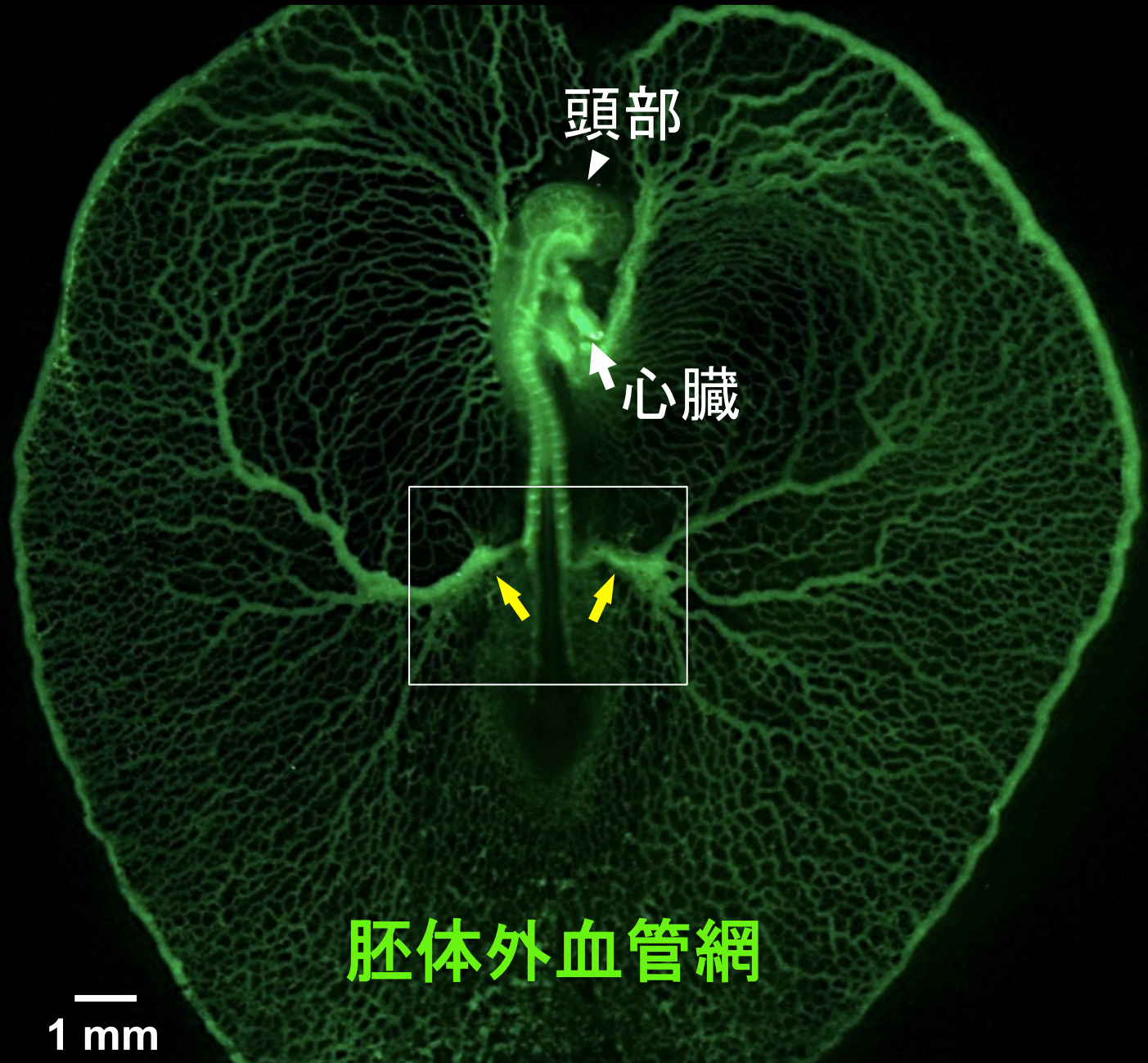
- ・ リモデリングが二次元平面上で進行する
- ・ 様々な胚操作ができる



ニワトリ胚3日目
(E3)

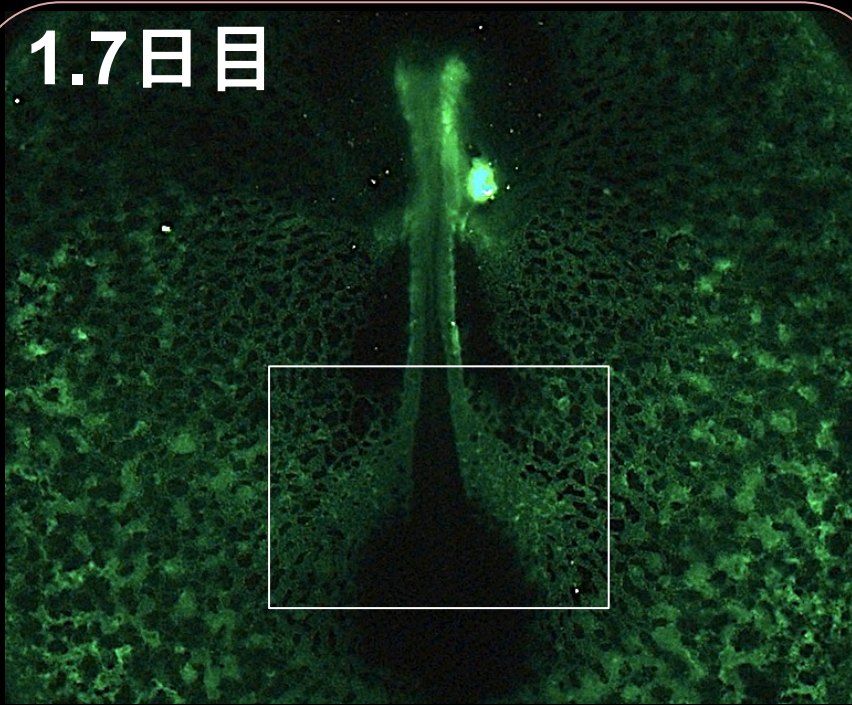


ニワトリ胚2.1日目の血管の様子



リモデリングによる胚体外血管網の変化

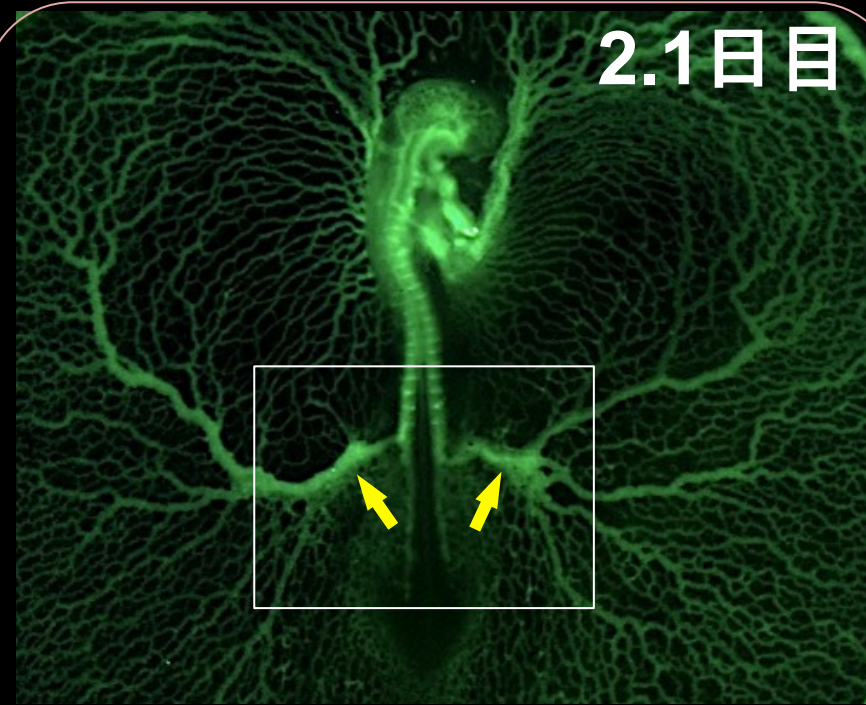
1.7日目



不明瞭なメッシュ構造



2.1日目



秩序だった血管パターン



リモデリング

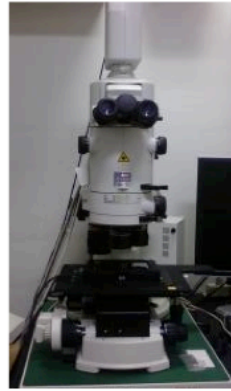
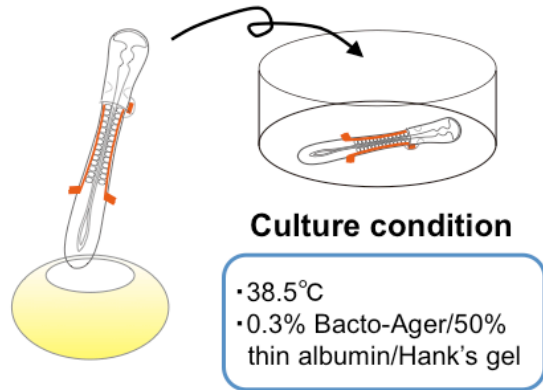
Today's topics

1. 血管リモデリングと血流との関係性
2. リモデリング過程における内皮細胞の挙動
3. 内皮細胞の挙動と血管組織変形とを結ぶ
数理モデル

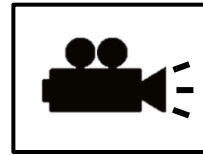
Today's topics

1. 血管リモデリングと血流との関係性
2. リモデリング過程における内皮細胞の挙動
3. 内皮細胞の挙動と血管組織変形とを結ぶ
数理モデル

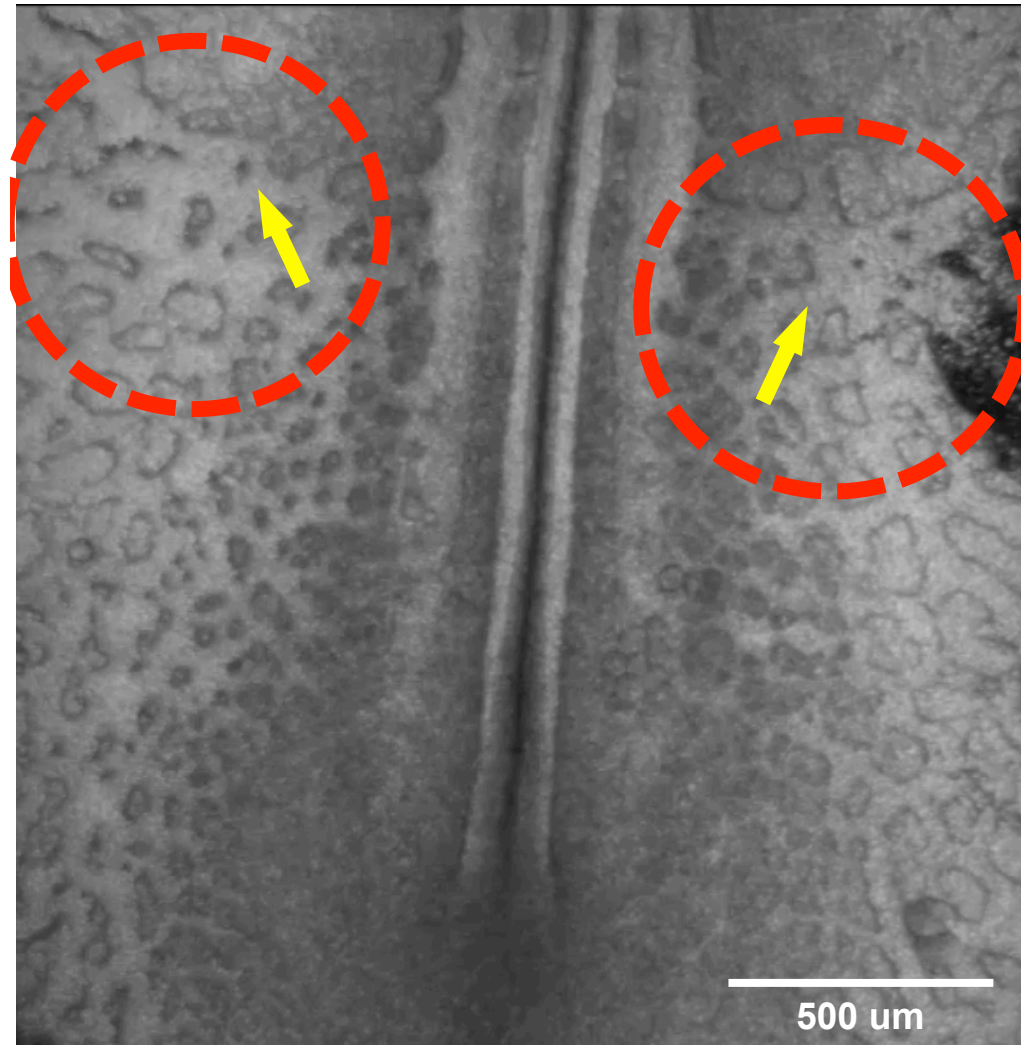
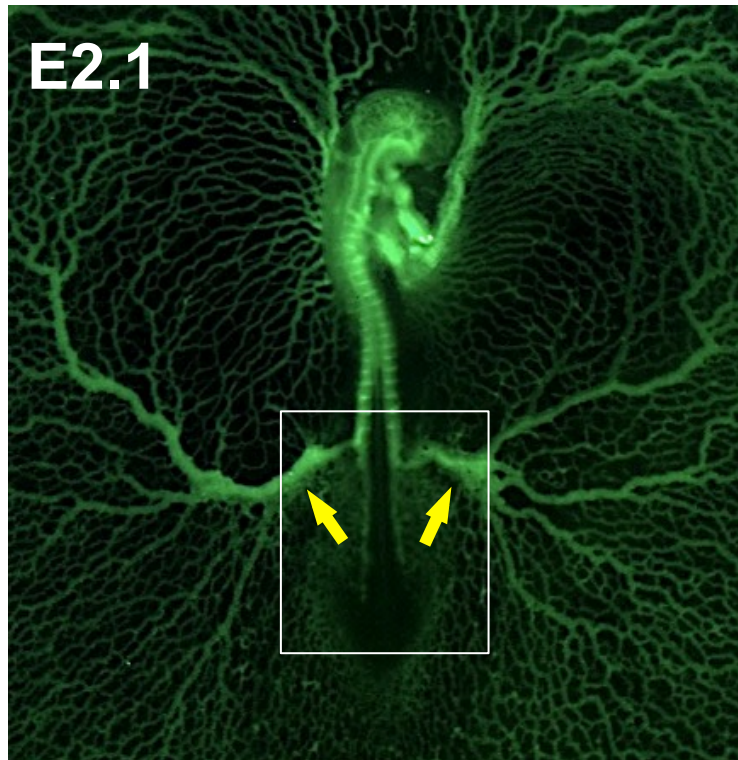
血管リモデリングのライブイメージング



Live imaging using macro-confocal microscopy

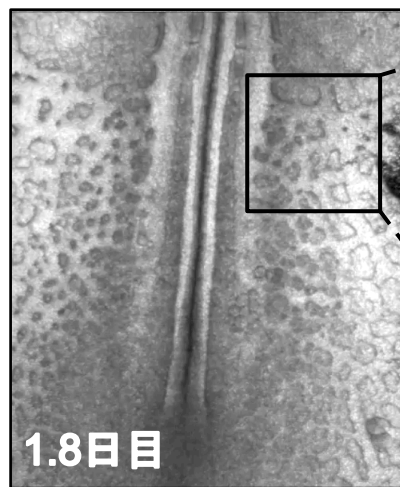


E1.8~2.2 (10 hr)

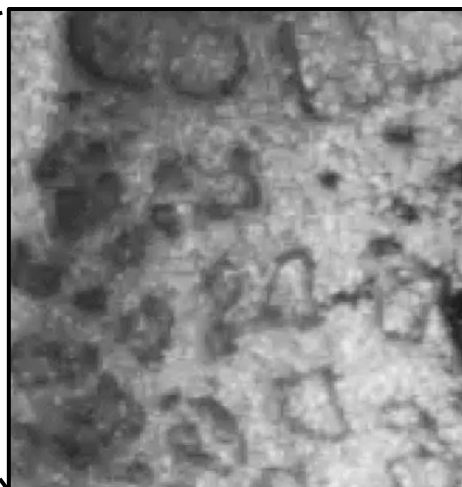


リモデリングによる血管組織の変形

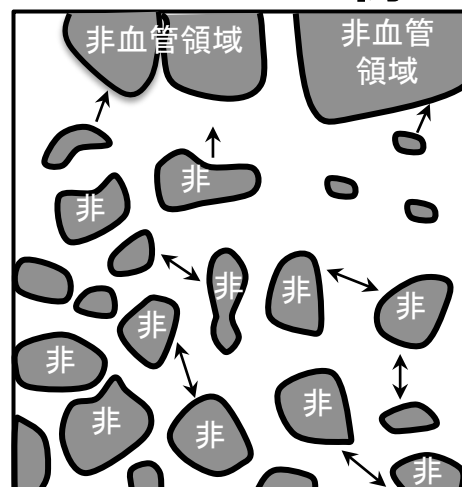
リモデリング前



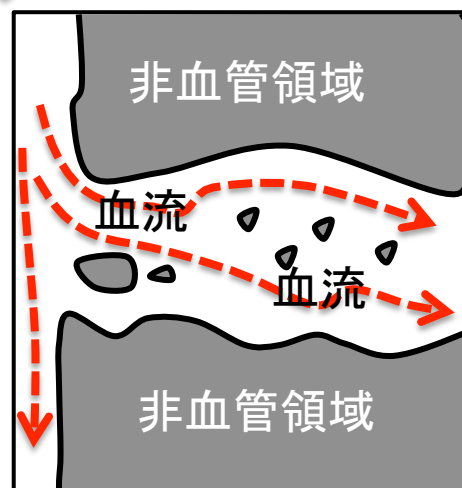
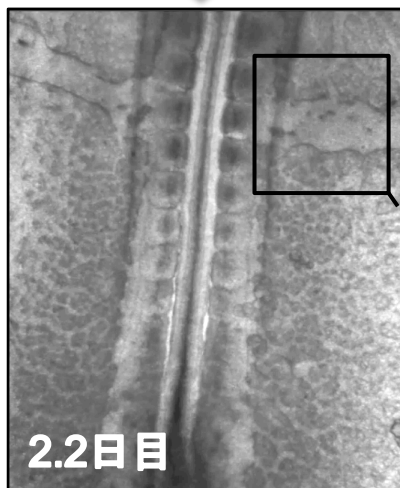
元画像



トレース像

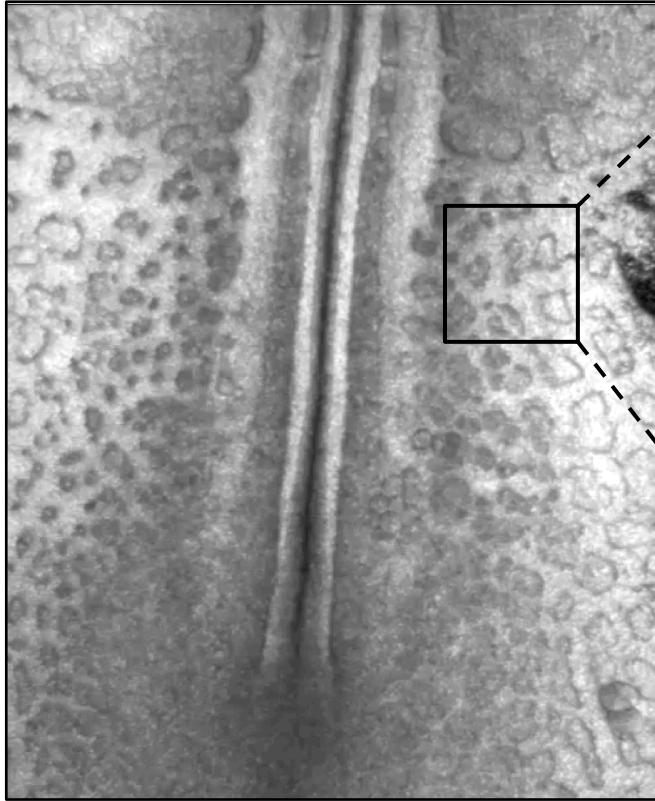


リモデリング後



非血管領域とは

胚体外血管網の電子顕微鏡写真



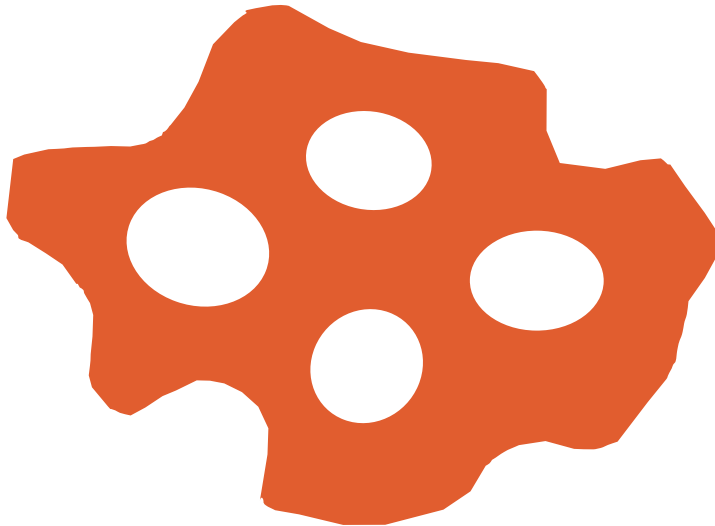
未発表データ



非血管領域の変形は血管リモデリングを反映する

リモデリング前

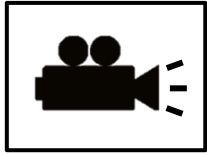
リモデリング後



血管の消失 = 非血管領域の融合

局所的に血流を停めるアプローチ

Glycerol注入3時間後

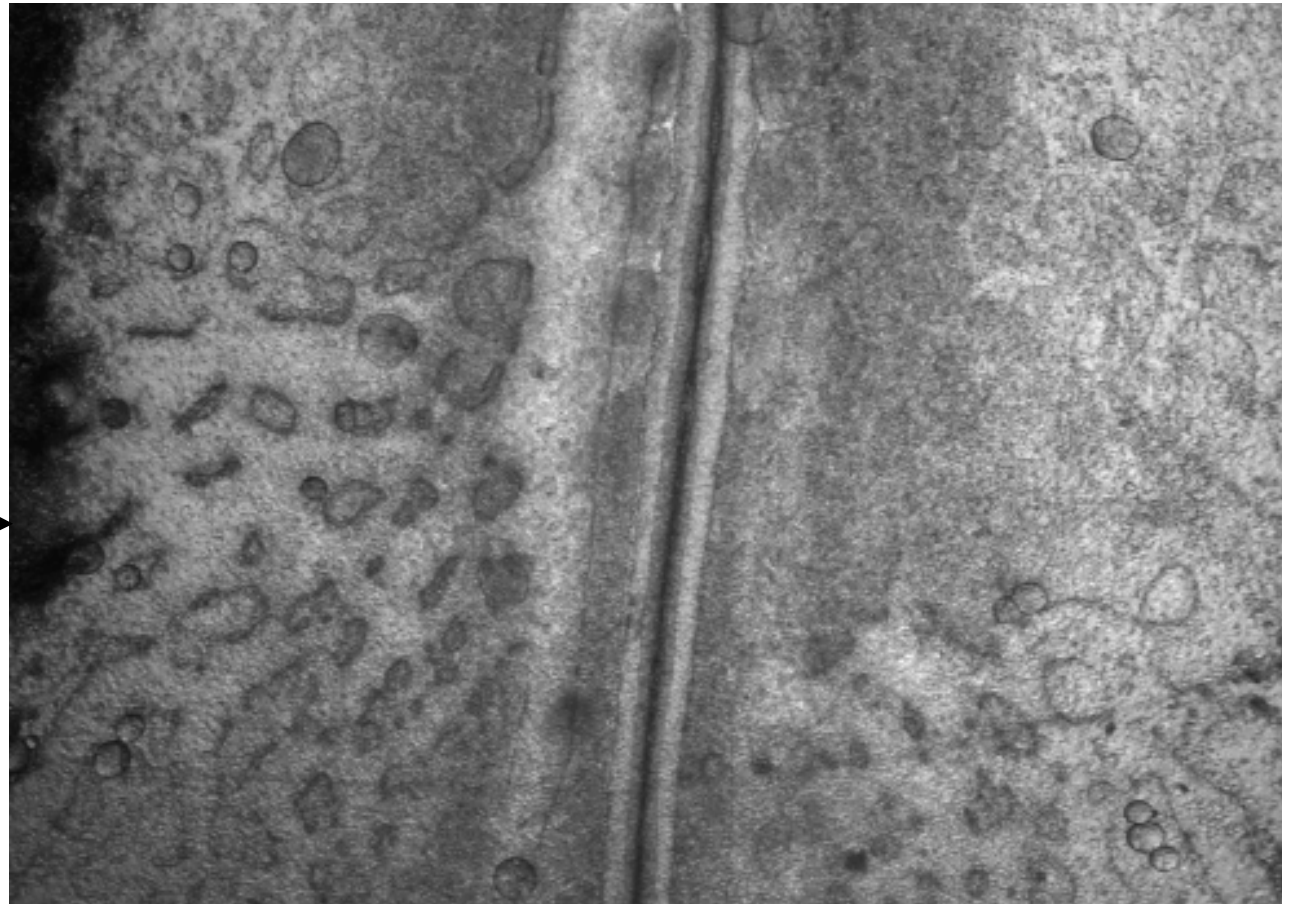
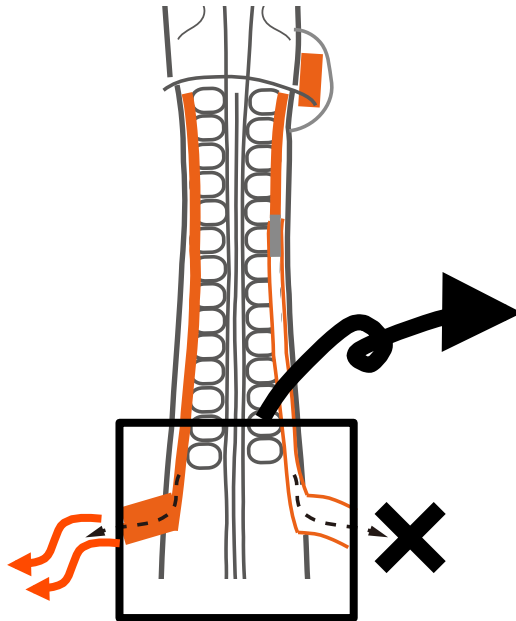


1枚/秒で100枚撮影

血流がある側

血流を停めた側

E1.8



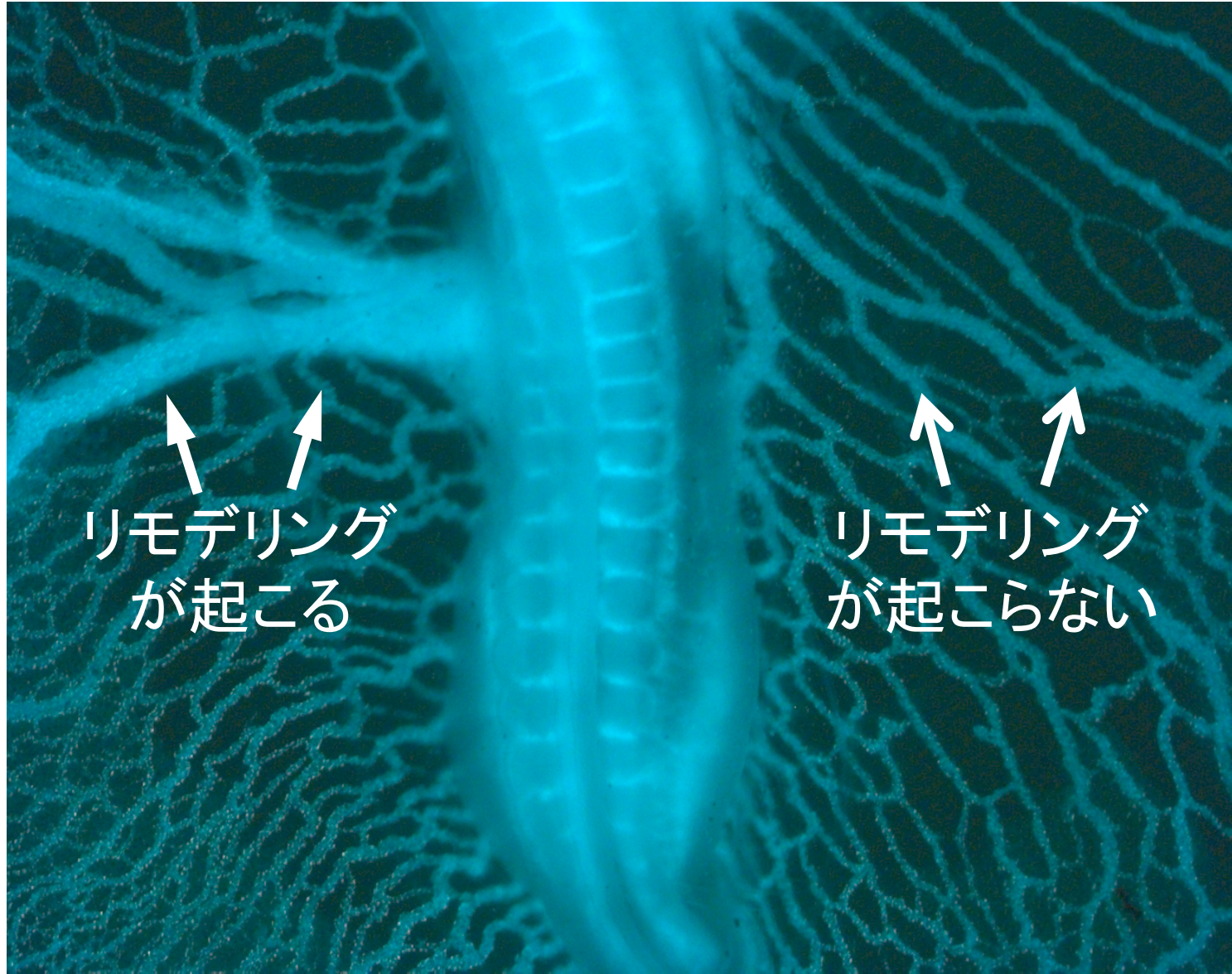
血流を停めた側のリモデリングはどうなるのか？

血流は胚体外血管網のリモデリングを制御する

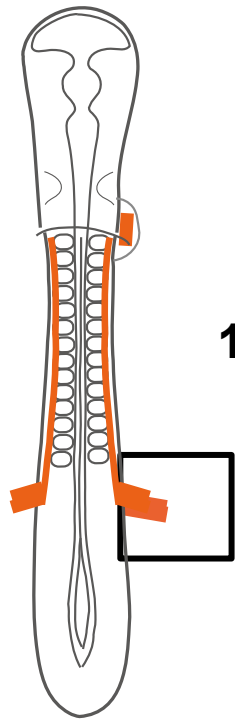
血流がある側

血流を停めた側

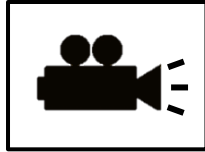
E2.3



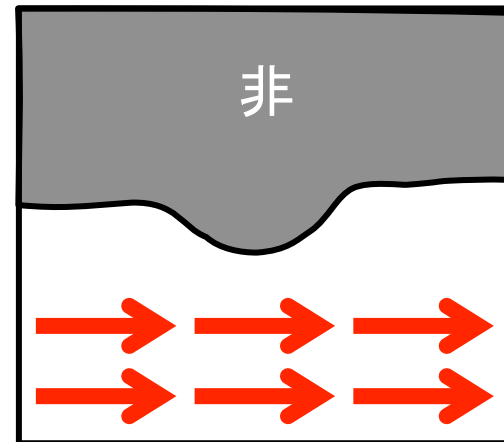
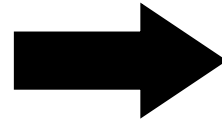
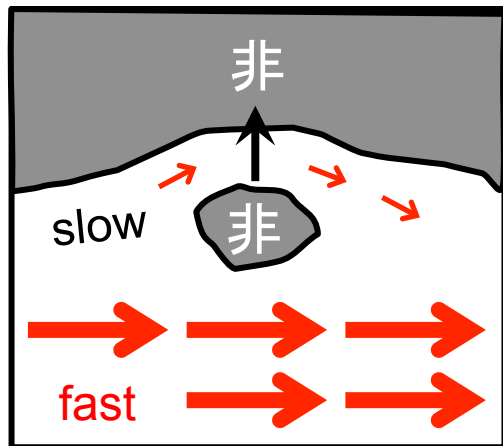
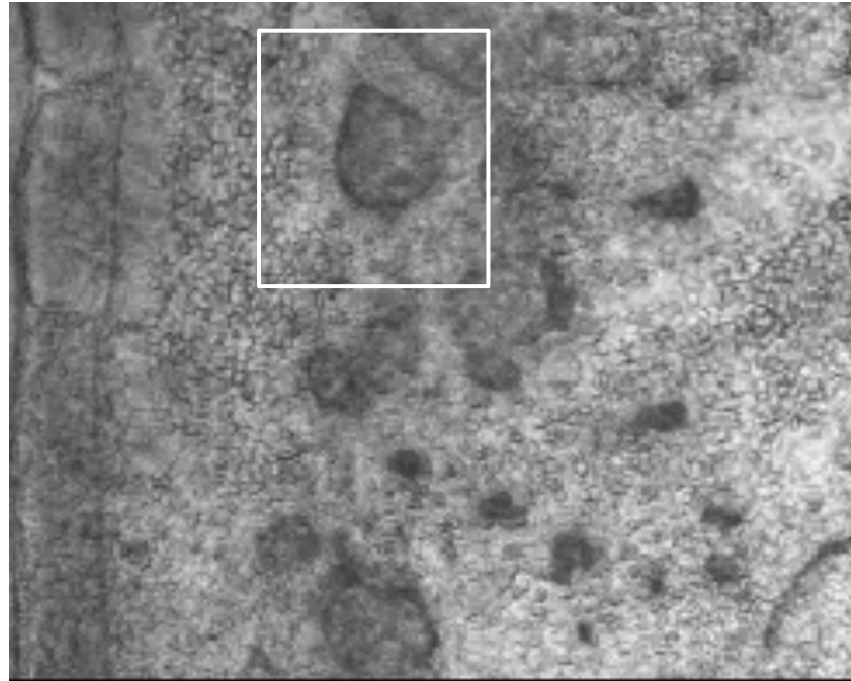
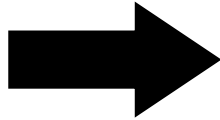
偏った血流下環境における非血管領域の変形



E1.8~7 hr



1枚/秒で100枚撮影
(1回/時間で8回)

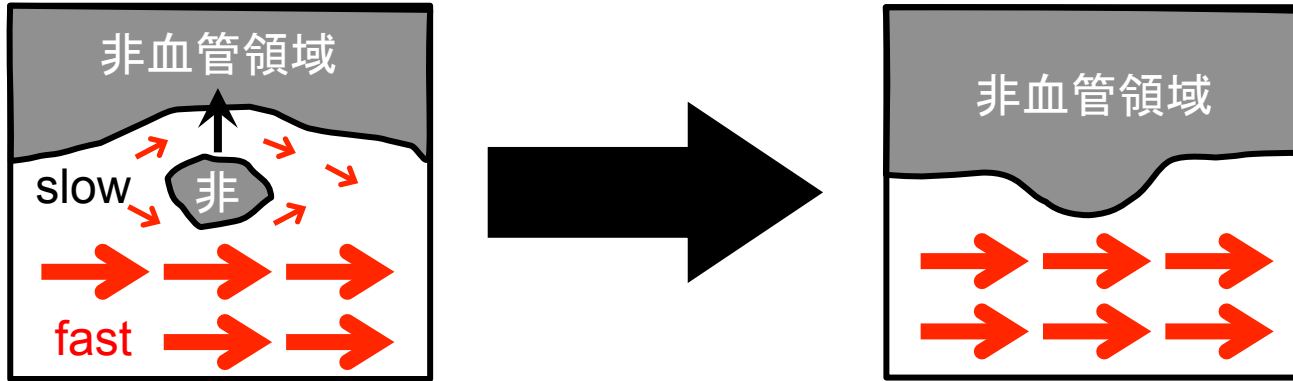


→: 血流の向きと速さ

Today's topics

1. 血管リモデリングと血流との関係性
2. リモデリング過程における内皮細胞の挙動
3. 内皮細胞の挙動と血管組織変形とを結ぶ
数理モデル

内皮細胞は血流によって どのような影響を受けるのか？



細胞挙動

・~~増殖~~

・~~死~~

・移動？

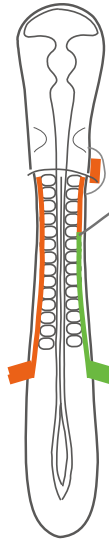
胚体外血管網のリモデリング過程における 内皮細胞のライブイメージング

1. 血流が強い領域

内皮細胞(膜移行型GFPで可視化)

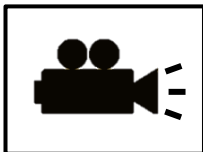
E1.7

pCAGGS-GAPGFP
+
トランスフェクション
試薬

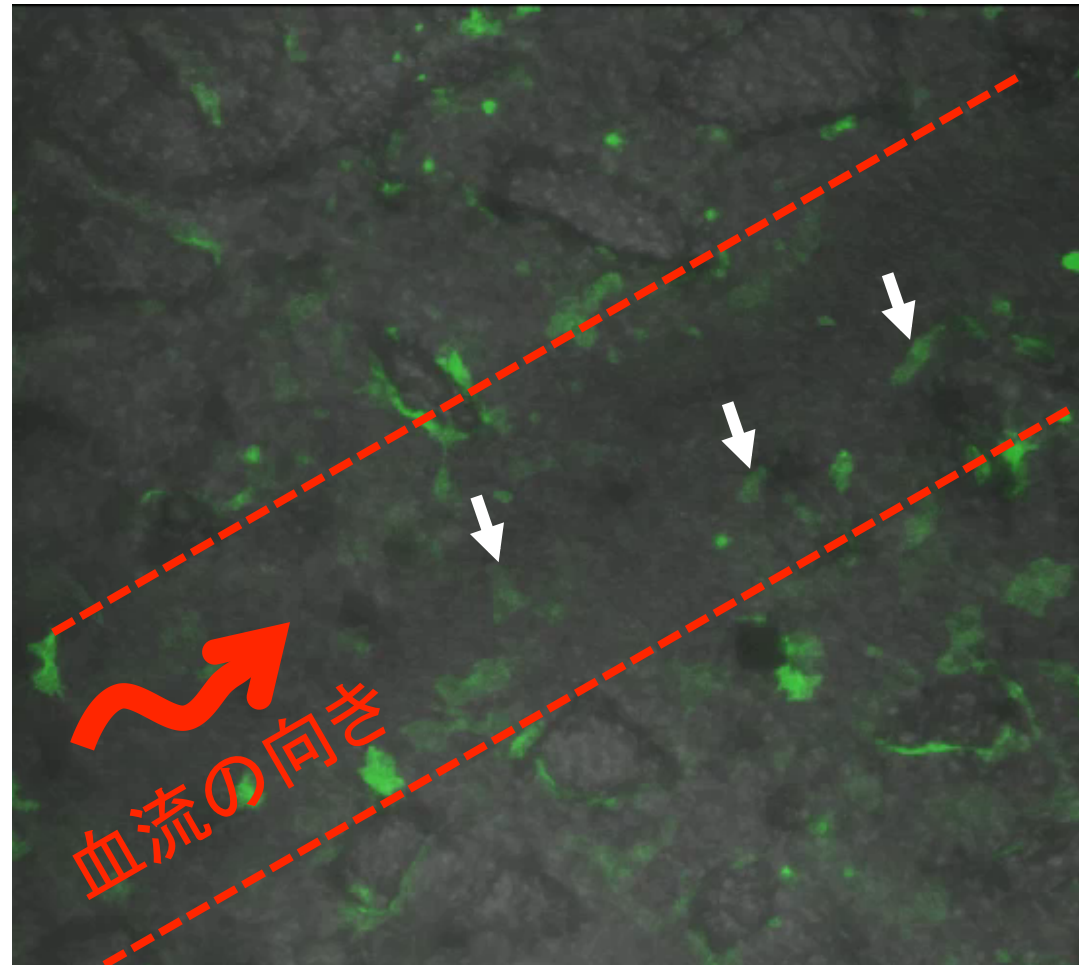


導入5時間後から
ex vivoライブイメージング

(Takase Y. and Takahashi Y., *Dev. Biol.*, 2019)



E1.9~
6hr



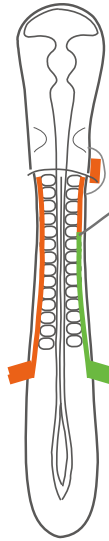
胚体外血管網のリモデリング過程における 内皮細胞のライブイメージング

2. 血流が弱い領域

内皮細胞(膜移行型GFPで可視化)

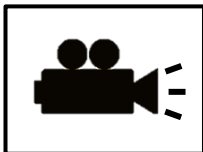
E1.7

pCAGGS-GAPGFP
+
トランスフェクション
試薬

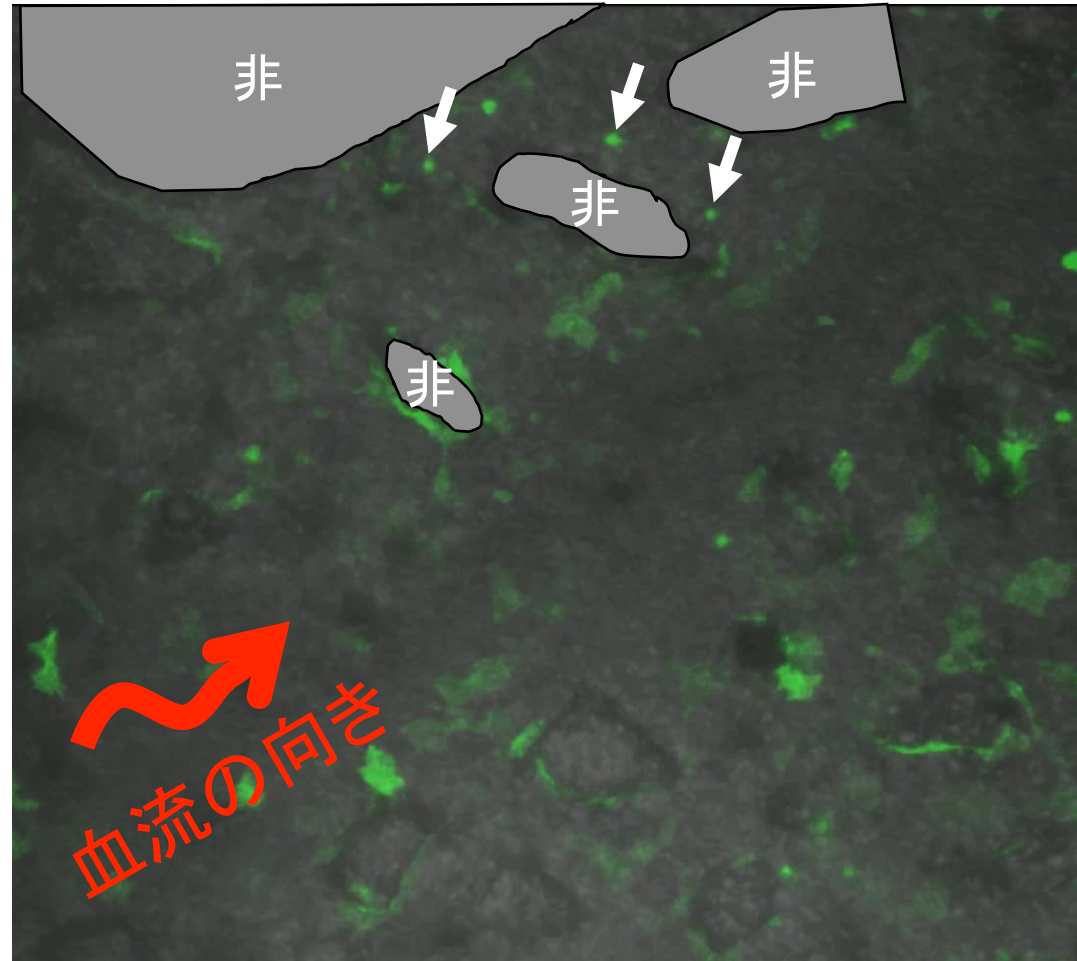


導入5時間後から
ex vivoライブイメージング

(Takase Y. and Takahashi Y., *Dev. Biol.*, 2019)



E1.9~
6hr



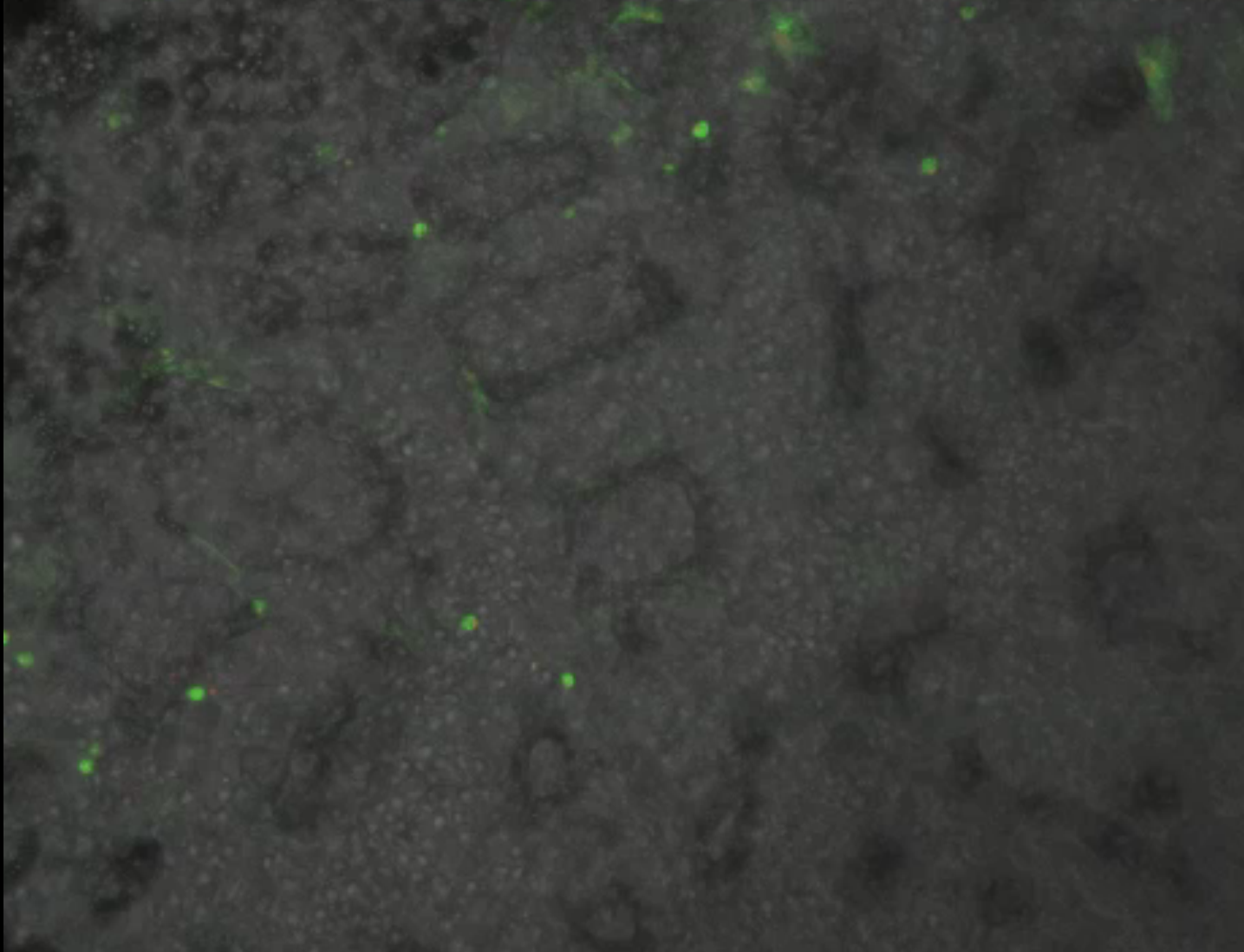
血流がない状況は内皮細胞の剥離が誘導される

血流がない状況

内皮細胞(膜移行型GFPで可視化)



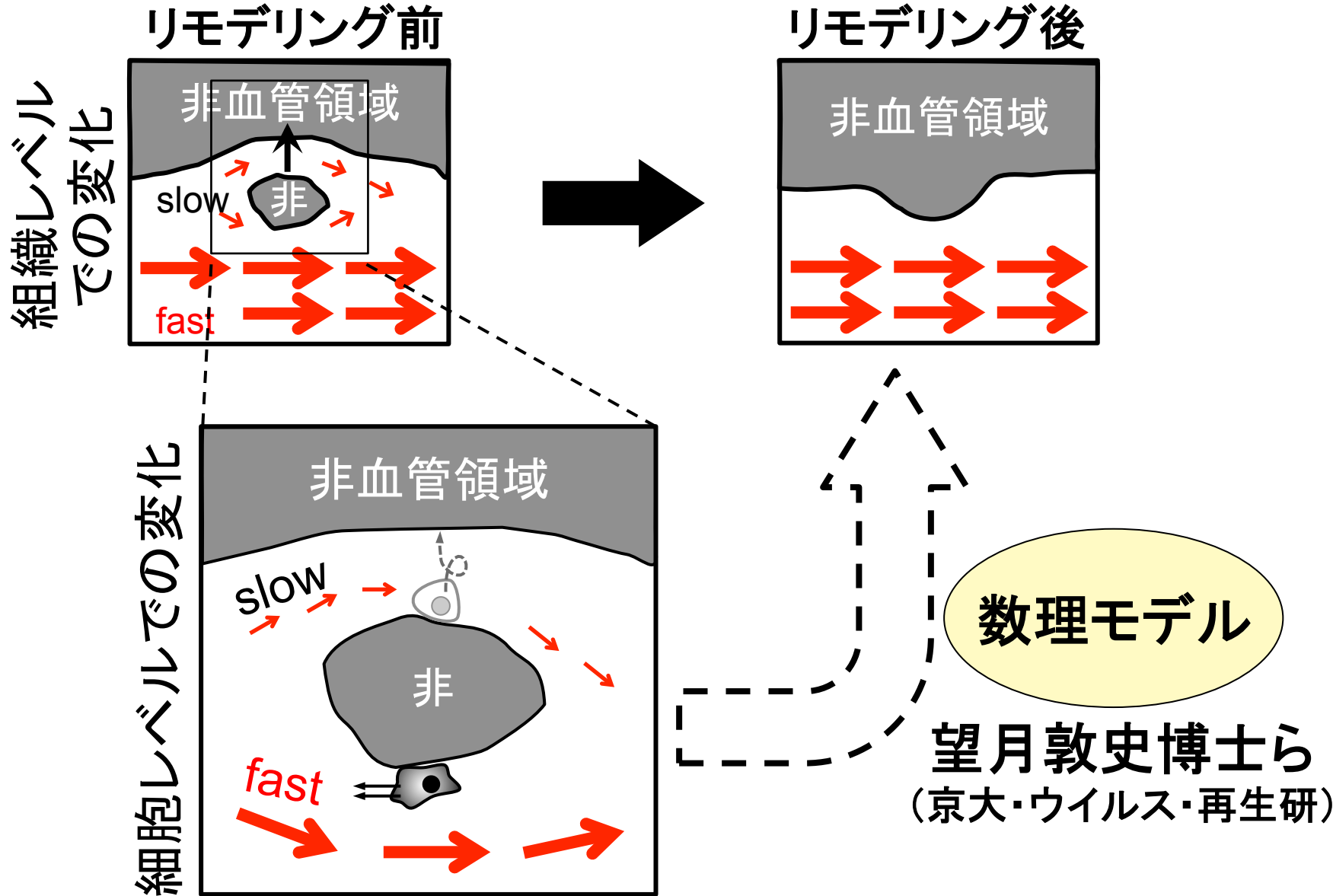
E1.9~
6hr



Today's topics

1. 血管リモデリングと血流との関係性
2. リモデリング過程における内皮細胞の挙動
3. 内皮細胞の挙動と血管組織変形とを結ぶ
数理モデル

血流（メカノストレス）の強弱に応じて 内皮細胞は異なる挙動を示す



謝辞

- 中里研一（理研・理論生物）
- 望月敦史（理研・理論生物、京大・ウイルス・再生研）
- 国府寛司（京大・院・数学）
- 高橋淑子（京大・院・生物科学）