

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26800225

研究課題名(和文)肝疾患サンプルを用いた肝細胞の細胞極性の数理的解明

研究課題名(英文)The pattern formations in hepatic lobule considering the effects of the cell polarity of hepatocytes in hepatic disease rat

研究代表者

昌子 浩登(Shoji, Hiroto)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：00378936

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：肝臓のミクロ構造に注目してみると、各肝細胞は、血管系と胆管系の異なる2種の管に接するよう3次元周期的に配置されている。この3次元周期構造の自発的な形態形成メカニズムの数理的な理解のために、肝疾患モデルラットを作成し、その観察3次元像を用いて、形態解析を行った。数理モデルを用いて作成した3次元形態と比較し、血管形態のフラクタル指数などを用いた定量的解析を行い、形態変化の物理的要因を検討してきた。

研究成果の概要(英文)：Microstructures in the liver are primarily composed of hepatocyte, hepatic blood, and biliary vessels. Because each hepatocyte comes in contact with hepatic blood, and biliary vessels, these vessels and the hepatocyte cord form 3D periodic network patterns. We have elucidated the morphogenesis of 3D microstructures in liver using imaging data of diseased rat liver. Based on the confocal image of hepatocyte and blood vessels in diseased liver and the quantitative data of blood flow, we have performed an allometric analysis of 3D morphological changes in liver. We also discuss the physical effect to morphogenesis by using the fractal index of patterns of the blood vessel.

研究分野：数理生物学

キーワード：形態形成

### 1. 研究開始当初の背景

上皮細胞の一種である肝細胞は、分子等の細胞内局在により体の内側と外側を明確に区別する細胞極性があり、その方向性に従って、各肝細胞は血管系である類洞と胆管に接し、また隣の肝細胞どうしもつながりあって3次元空間に配置している。しかし、これらの肝小葉内のミクロ構造については、これまで2次元スライス像を用いて解析されていて、3次元立体配置についての研究がほとんど行われておらず、胆管、類洞、肝細胞が作り上げる3次元ネットワーク構造解析は不十分であった。

### 2. 研究の目的

上皮細胞である肝細胞は細胞極性により、血管系である類洞と胆管を肝細胞ごとに配し、3次元特有のネットワーク周期構造を作り上げている。しかし、細胞極性による細胞接着の3次元方向についてはわかっていない。この問題に対し、肝細胞が他の種類の細胞とどのように接しているかという計測から、数理的な幾何学指標を解析することで、肝細胞の接着方向性である細胞極性を捉えることが目的であった。肝疾患モデルラットを作成し、疾患ラットから抽出した肝臓片の類洞-肝細胞-胆管の3次元配置の解析を行い、正常時との比較、並びにその立体配置が疾患によってどのように変化していくのかを数理指標を用いて解析する。また、これまで血管形態形成で培われてきたモデルを参考にして、細胞極性を導入した形態形成数理モデルを作成し、作成したモデルを用いて3次元配置の遷移過程の比較考察を行っていく。そうして、観察で得られた3次元パターンの形態特徴量と数値計算で得られる構造の形態特徴量を比較、検討を行う事を通して、肝細胞の3次元細胞極性制御メカニズムを数理的に明らかにしていく。

### 3. 研究の方法

正常時と肝疾患時のマウス肝臓片を共焦点顕微鏡で観察し、コンピュータ内で3次元再構築する。3次元再構築像を用いて、球面調和関数を用いて作成した3次元方向性を示す統計量を用いて、各肝細胞に隣接する構成物構成(類洞、胆管もしくは他の肝細胞)がどの方向に接しているかを観測・計測し、その指標を用いて比較する。また、脂肪、来れ刷れてロール分を多く含む飼料を与え続け、脂肪肝が進んでいく系において、飼料を与え続けた時間ごと(4, 8, 12, 16週)にサンプルを採取し、指標を計測し、細胞の接着性がどのように変化していくかを、空間統計指標を計測、比較を行う事で分析する。さらに、数理的に表現した細胞の接着方向性を導入した形態数理モデルにより、疾患による接着性の変化が3次元配置にどのように影響するか、実際の観察像と比較しながら検討する。これらの過程を通し、肝細胞が3次元空間で細胞極性をどのように制御しているかを数理的に明らかにする。

### 4. 研究成果

肝疾患モデルラットを作成し、その肝臓片の免疫染色観察像の3次元再構築像を用いて、形態解析を行った。また、形態形成の数理モデルにより得られる構造と、形態特徴量を用いて比較し、数理モデル内のパラメータと形態についての議論を行った。特に反応拡散アルゴリズムを用いた疾患特徴量判定を用いると、明確に違いを判別できるようになった。空間相関などの物理指標では、生体のような揺らぎを多く含むパターンの解析には曖昧さが多く含まれる。が、この反応拡散アルゴリズムを用いると、その揺らぎも含めて解析できるので、より正確に判定できるようになった。

また、血管形態のフラクタル指数などを用いた定量的解析を行い、形態変化の物理的要因も検討してきた。血管パターンのフラクタル性のみならず、血管系の太さの分布のフラクタル性を確かめ、フラクタル分布を当てはめる事で、血管構造分布形状を考察した。血管の分岐点の個数とモデルで予測される個数との判定など、観察と数理モデルで得られる結果の比較を行った。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

\* H. Shoji, (査読有) Scaling Law in Free Walking of Mice in Circular Open Fields of Various Diameters, *Journal of Biological Physics*, 42 (2016), 259-270.

\* H. Shoji, (査読有) A reaction-diffusion algorithm for segmentation of confocal laser scanning microscope images, *Forma*, 31 (2016), 23-25.

\* H. Shoji and T. Ohta, (査読有) Computer Simulation of Three-dimensional Turing Patterns in Lengyel-Epstein Model, *Physical Review E* 91 (2015), 32913 (11 pages).

\* H. Shoji, (査読有) Walking Durations in Free-walking in Circular Open Field of Various Diameters, *Proceedings of the First International Symposium on Swarm Behavior and Bio-inspired Robotics*, (2015), 203-206.

[学会発表](計 12 件)

\* H. Shoji, "Design Analysis of Three-dimensional Periodic Network Patterns of the Sinusoid and Bile Canaliculi in the Hepatic Lobule", 3rd International Symposium on Multidisciplinary Computational Anatomy, Nara prefectural cultural hall, Nara, Japan, 2017年3月9, 10日.

\* H. Shoji, K. Yamada, "A reaction-diffusion algorithm for segmentation of liver sinusoid in rats fed a high fat and cholesterol diet and their evaluations", International forum on medical imaging in Asia 2017, Tenbusu-kaikan, Okinawa, Japan, 2017年1月.

\* 昌子浩登, "肝小葉内ミクロ構造を用いた共焦点顕微鏡像のセグメンテーションへの反応拡散モデルを用いたアルゴリズム", 第13回非線形反応と協同現象の研究会, 明治大学中野キャンパス, 2016年12月11, 12日.

\* 昌子浩登, "3次元チューリングパターンの考察: CIMA反応系での3次元パターン予測と生体3次元像のセグメンテーションへの応用", 大阪駅前セミナー, 梅田ヒルトンプラザウエスト, 2016年12月2日.

\* 昌子浩登, "反応拡散アルゴリズムを用いた肝類洞パターンの抽出法" 第82回形の科学シンポジウム, 産業技術総合研究所つくばセンター, 2016年10月7-9日.

\* H. Shoji, "Physical Analysis of Branching patterns of sinusoidal networks in Hepatic lobule", 2016年日本数理生物学会, 九州大学伊都キャンパス, 2016年9月

6-9日.

\* H. Shoji, "Design Analysis of Three-dimensional Periodic Network Patterns of the Sinusoid and Bile Canaliculi in the Hepatic Lobule", 2nd International Symposium on Multidisciplinary Computational Anatomy, Noyori Conference Hall, Nagoya University, 2016年2月11-12日.

\* H. Shoji, T. Ohta, "Computer simulations of three-dimensional Turing patterns in Lengyel-Epstein model", International conference: Patterns and waves 2016, Hokkaido University, 2016年8月1-5日.

\* H. Shoji, S. Sakuma, H. Hontani, K. Akahoshi, A. Kudo, "Three-dimensional periodic network patterns of microstructures in rat liver from an view of fractal analysis", RIMS 研究集会「第11回生物数学とその応用」, 京都大学数理解析学研究所, 2015年11月20日.

\* H. Shoji, "Walking Durations in Free-walking in Circular Open Field of Various Diameters", First International Symposium on Swarm Behavior and Bio-inspired Robotics, Kyoto University Clock Tower Centennial Hall, Kyoto University, 2015年10月28-30日.

\* 昌子浩登, 「肝小葉内類洞&毛細胆管の3次元ネットワーク数理デザイン」, 第1回多元計算解剖学サマワーショップ, コスモスクエア国際交流センター, 2015年8月30,31日.

\* H. Shoji, "A Mathematical Model for the Pattern Formation of Two Types of Veins in the Hepatic Lobule", 定量生物学の会第7回年会, 九州大学春日キャンパス, 2015年1月15日.

[図書](計 1 件)

\* "マレー数理生物学入門: 応用編" M. Mimura, *et al.* 丸善出版, (2017).

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:

種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

昌子 浩登 (Hiroto Shoji)  
京都府立医科大学・医学研究科・講師  
研究者番号：00378936

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者

( )