

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

研究課題名	生体システムの構造・機能適応ダイナミクスの力学的理解
研究機関・部局・職名	京都大学・再生医科学研究所・教授
氏名	安達 泰治

## 【研究目的】

本研究では、ミクロな細胞・分子レベルからマクロの組織レベルまでの階層構造を考慮し、また、生化学的因子と力学的因子の相互作用を考慮することにより、複雑な要素過程の相互作用から生まれる生体システムの構造・機能適応ダイナミクスを力学的に明らかにする。特に、骨のリモデリングによる機能的適応現象と細胞の動的機能におけるアクチン細胞骨格ダイナミクスを対象として取り上げ、分子・細胞レベルの実験とそれらをまとめた細胞・組織レベルの計算機シミュレーションを組み合わせた統合的研究を進める。

## 1) 骨のリモデリングによる機能的適応メカニズムの力学的理解

- 骨のメカノセンシング・ネットワークの力学的・生物学的意義：メカノセンサー細胞としての骨細胞の単離状態における力学刺激応答と情報伝達特性を実験的に明らかにする。また、骨細胞を考慮した骨梁リモデリングシミュレーションを通じて、骨細胞間ネットワークの力学・生物学的意義を明らかにする。
- 骨細胞のメカノセンシング機構：骨細胞突起のアクチン束・接着斑構造に着目し、骨細胞のメカノセンシング機構におけるこれらの役割を明らかにする。特に、細胞突起が骨細管内壁に接着する部位における局所的な変形・応力集中がもたらす同機構への影響を定量的に探る手法を検討する。
- 細胞間コミュニケーションの意義：骨細管や骨細胞ネットワークの形態的特徴は、細胞間コミュニケーションの特性に影響を与える。そこで、実際のネットワーク形態を観察し、骨細管の配向性や密度と骨梁リモデリングとの定量的な関係を考察し、その形態・機能的な意義を明らかにする。
- 骨細胞の形態とミクロ環境における力学状態との関係：骨基質内に存在する骨細胞の突起部位の力学状態を明らかにするため、骨基質中に埋め込まれた状態で取得された高分解能のCT画像から、骨細胞と骨小腔・骨細管の詳細な三次元形態モデリングを行い、力学解析による評価を行う。

## 2) 細胞のメカノセンシング機構と細胞動態におけるアクチン細胞骨格構造システムの役割の解明

- バイオメカニクス・メカノバイオロジーの展開：細胞が力学刺激を感知し、それを細胞機能ダイナミクスに反映させる機構について、力学的な手法を駆使して明らかにする。原子間力顕微鏡 (AFM) や磁気ピンセットを用いた力学刺激負荷手法を構築することにより、メカノセンシング特性の定量的評価を行う。
- アクチン細胞骨格の力学的調整機構：アクチン細胞骨格構造ダイナミクスにおける力学因子と生化学因子との相互作用に着目し、それらに及ぼす力学因子の役割とその制御機構を明らかにする。また、結合タンパク質との相互作用と力学状態

との関連を探るため、AFMを用いた新たな手法を構築する。

- c) 細胞の力学刺激応答におけるアクチン細胞骨格の役割: 細胞の力学刺激応答におけるアクチン細胞骨格の役割について検討する。局所的な力学刺激に対する細胞のカルシウム応答や一酸化窒素産生、また、力学場との相互作用により達成される細胞運動ダイナミクスの機構を力学的に解明する。
- d) アクチン細胞骨格システムダイナミクス解明のためのモデリング手法の確立: 細胞内アクチン収縮に起因するネットワーク変形と力が、フィラメントの動態に与える影響を明らかにするため、分子レベルから連続体レベルへと時間・空間スケールを越えた数理・計算科学研究手法を確立する。

### 【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

### 【所見】

#### ① 総合所見

本研究課題は、分子レベルからマクロな細胞レベルまでの生体階層構造を考慮し、同時に生化学因子と力学因子の相互作用を考慮することにより、生体システムの構造・機能適応ダイナミクスを力学の観点から解明することを目的としている。

これまでの研究により、骨のリモデリングならびにアクチンの細胞骨格ダイナミクスに関して、実験的観察手法ならびに数理モデル・計算機シミュレーション法の基礎は整備され、その役割が明らかにされた。当初目的の分子レベルからマクロな細胞レベルまでの統合による生体システムの構造・機能適応ダイナミクスを明らかにするという目的は十分達成され、優れた成果が得られている。なお、今度とも、構築した数理モデルの検証については、チェックされるべき事項であり、ナノ・ミクロスケールとマクロスケールへシームレスにつなげるコンセプトはもっと発展させるべきと考える。

#### ② 目的の達成状況

・所期の目的が (■全て達成された ・□一部達成された ・□達成されなかった)

本研究課題の目的は、生体の階層構造（ミクロな細胞・分子レベルからマクロな組織レベルまで）を考慮し、同時に生化学因子と力学因子の相互作用を考慮することにより、生体システムの構造・機能適応ダイナミクスを力学の観点から解明することにある。具体的には、骨のリモデリングならびにアクチンの細胞骨格ダイナミクスに注目し、細胞の力学的応答に関する新しい観察実験と数理モデリング・計算機シミュレーションを相補的に組み合わせた研究アプローチにより、生体システムの構造・機能適応ダイナミクスを解明することを目標としている。

骨のリモデリングにおいては骨細胞のメカノセンシングと細胞間の情報伝達にお

ける骨細胞ネットワークが機能することを見出すとともに、骨細胞の力学的因子による感知特性について新知見を得ている。アクチンの細胞骨格ダイナミクスにおいては、細胞の力学的刺激応答観察を可能にする原子間力顕微鏡や磁気ピンセットを用いた実験的計測手法の開発、アクチンフィラメントの力学的応答ならびに細胞突起のメカノセンシング機能に関する新知見を得た。従って研究は予定通り順調に進展し優れた成果が得られたといえる。

さらに、当初の予定にない、細胞の収縮や細胞間力学伝達を考慮した多細胞ダイナミクスを解明するための計算機シミュレーションモデルを開発しており、細胞の力学的刺激に対する応答のマルチスケールにおける挙動解明に貢献できることが期待される。

### ③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が  
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が  
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

骨のリモデリングに関して、局所力学的刺激に対するカルシウム応答および一酸化炭素産生応答が細胞突起において敏感であること、また力学的刺激の大きさや継続時間により細胞のメカノセンシングや応答が変化することを初めて見出すとともに、細胞突起近傍の詳細な力学的応答を直接的に観察することに成功している。アクチンの細胞骨格ダイナミクスにおいては、アクチンフィラメントに作用する力と構造変化との関係性を評価できている点、分子動力学およびナノフィッシング法を用いた力学的刺激における結合タンパク質との相互作用変化の解明などに関する先進的な知見・成果を得ている。以上の成果は、従来の研究に対して本研究の先進性・優位性を示すものである。一方で、再生へのリモデリングを活性化させる方法、力学的な原理（例えば、表面エネルギー最小原理で構造変化が誘引されるなど）からの細胞変化など、個別の成果とともに、方向性としてのより定量的な視点があってもよかった。

当初予定にない、細胞の収縮や細胞間力学伝達を考慮した多細胞ダイナミクスを解明するための3次元計算機シミュレーションモデルを新たに開発している。これは、従来の研究が2次元モデルまでであったことに対して、技術的に困難と言われていた3次元数値シミュレーションモデルの開発に成功したものである。

### ④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が  
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が  
(見込まれる ・ 見込まれない)

生体システムの機能的適応現象の解明においては、生化学的理解のみでは困難であり、力学的因子と生化学因子の相互作用に関する検討が必要不可欠とされている。骨細胞レベルからの骨形成に関して、新たに力学的影響についての考察を取り入れたコンセプトを導入することで、従来の細胞学を基礎とした理解を補完して、より生体生理に即した理解ができるようになる。この成果は、基礎的研究だけでなく、骨整形に関する臨床医学や治療にも直結するため、健康福祉の観点から社会的な貢献が期待できる。また、本研究で開発された、細胞の収縮や細胞間力学伝達を考慮した多細胞ダイナミクス解明のための3次元計算機シミュレーションモデルは、再生医療における細胞の形成過程に関する解明に役立てられるであろう。

#### ⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究代表者の置かれている研究環境はきわめて良好であり、内外研究者との共同研究や討論など有効なマネジメントが行われている。

学術論文発表ならびに学会発表・解説などが相応に行われている。基礎研究が中心なので知的財産権の取得は難しいものと理解するが、実験手法やコンセプトに対する知的財産権の申請を心がけるべきである。

一般市民・国民を対象とした講演会や展示会などに積極的に参加し、研究成果の広報に努めている。また、特に小・中・高等学校の若者との対話を実施し、次世代の育成にも貢献している様子が見える。可能な範囲で、国民との科学・技術対話を実施していると考えられる。