

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

平成27年3月31日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団
会 長 辻 井 昭 雄 様

所属部局・研究科 再生医科学研究所

職 名・学 年 教授

氏 名 安 達 泰 治

助 成 の 種 類	平成 26 年度 ・ 研究者交流支援 ・ 国際研究集会発表助成／一般	
研 究 集 会 名	第7回バイオメカニクス世界会議 (7th World Congress of Biomechanics)	
発 表 題 目	骨梁・オステオンリモデリングの時空間制御の数理モデリング (Modeling Spatio-temporal Regulation of Trabecular and Osteonal Bone Remodeling) 骨のリモデリングによる機能的適応のマルチスケールモデリング (Multiscale Modeling of Bone Functional Adaptation by Remodeling)	
開 催 場 所	米国・マサチューセッツ州・ボストン市・John B. Hynes会議場	
渡 航 期 間	平成 26年 7月 5日 ～ 平成 26年 7月 13日	
成 果 の 概 要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有()	
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	250,000円
	使用した助成金額	250,000円
	返納すべき助成金額	0円
	助成金の使途内訳	渡航費(往復航空運賃:274,300円)の一部として充当 ----- ----- -----
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。)	

成果の概要／安達 泰治

1. はじめに

骨が、力学環境の変化に対して、適応的にその巨視的な形態や微視的な構造を変化させる能力を有することが、古くから知られている。しかしながら、骨に作用した力が、どのようにして細胞・分子レベルにおいて力学刺激として感知され、さらに、その力学刺激が、どのように細胞レベルのリモデリング活動に影響を与え、巨視的な骨の形態変化を調整しているのかについては、未知な点が多く残されている。本研究では、数理モデリングと計算機シミュレーションを援用し、骨梁・オステオンリモデリングの時空間制御の数理モデリング、および、骨のリモデリングによる機能的適応のマルチスケールモデリングの観点から行った研究の成果を第7回世界バイオメカニクス会議（米国・ボストン）にて報告した。特に、シグナル伝達機構を考慮した骨リモデリングシミュレーションを行い、シグナルの複雑な相互作用が骨梁の形態変化に与える影響について考察した研究成果の概要を以下に報告する。

2. 骨リモデリングにおけるシグナル伝達の数理モデリング

骨リモデリング過程において、骨細胞が力を感知し、発現・産生するシグナル分子が重要な役割を果たしていると考えられている。そのシグナル分子が細胞間ネットワークを通じて骨梁表面に伝達され、破骨細胞・骨芽細胞の活動を制御することで、骨リモデリングが進行することが予想される。現在では、各種シグナル伝達機構の詳細が徐々に解明されつつあるが、それらシグナル伝達機構の連成と骨梁形態変化との関係には、未解明な部分が多い。そこで本研究では、シグナル伝達機構を考慮した骨梁リモデリングシミュレーションを行い、骨吸収と骨形成により生じる骨梁表面の窪み（パケット）の移動に着目することで、シグナル伝達機構が骨梁の形態変化に与える影響について考察した。

2.1 骨梁リモデリングの数理モデル

シグナル伝達機構の影響を考慮した骨梁リモデリングの数理モデルについて述べる。まず、ボクセル有限要素解析により、骨に一様圧縮応力が負荷された際の相当応力 $\sigma_{eq}(x)$ を求める。骨細胞が感知する刺激量 $s_{oc}(x)$ は、得られた相当応力に比例するものとした。次に、骨細胞が感知した刺激量 $s_{oc}(x)$ は、骨梁表面までの距離が遠いほど単調に減少するものとし、骨梁表面の点 x_{sf} まで伝達された刺激量を $s_{sf}(x_{sf})$ とした。この骨梁表面の刺激量と、骨リモデリングサイクルをもとに、骨梁表面に存在する骨系細胞の種類を決定した。

骨リモデリングサイクルのモデルを Fig. 1 に示す。骨梁表面では、Fig. 1 に示すように、上層細胞・破骨細胞・骨芽細胞の順に細胞が入れ替わるものとし、ある表面位地には1種類の細胞しか存在しないと仮定した。細胞が入れ替わる条件として、骨梁表面の刺激量 $s_{sf}(x_{sf})$ により、破骨細胞・骨芽細胞が生存できる条件を設定し、その閾値を s_{Ocl} , s_{Obl} とした。破骨細胞が骨梁表面に接着する条件は次節にて述べる。破骨細胞・骨芽細胞が骨梁表面に接着しているとき、それらの骨吸収量・骨形成量は常に一定であるとし、そのときの骨梁表面移動速度を表現した。

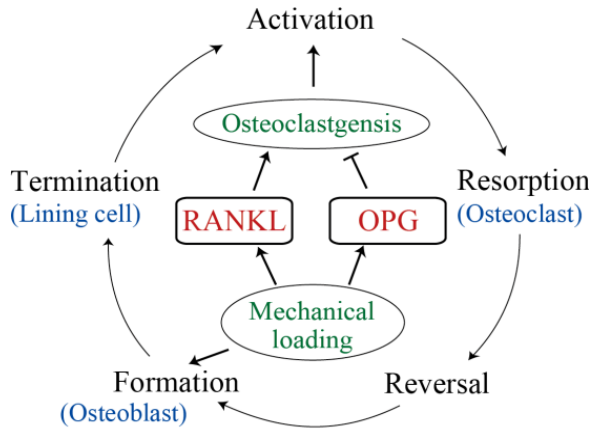


Fig. 1: 骨リモデリングサイクル

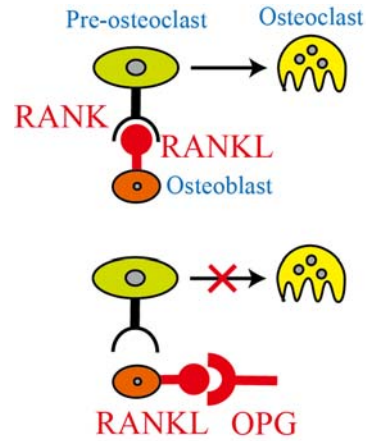


Fig. 2: RANKL と OPG のはたらき.

2.2 シグナル伝達機構の数理モデル化

骨リモデリングに関連したシグナル伝達機構は、これまで数多く報告されているが、本研究では、破骨細胞分化と関連しているシグナル伝達機構のうち、RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) と OPG (Osteoprotegerin) を導入した. Fig. 2 に本モデルに導入したシグナル分子のはたらきを示す. RANKL は、骨芽細胞表面上に発現する破骨細胞分化誘導シグナルであり、破骨細胞前駆細胞が持つ RANK と細胞間接触することにより、破骨細胞への分化を誘導することが知られている. 一方、OPG は、骨芽細胞が産生し、拡散するタンパク質であり、RANK と RANKL との結合を阻害するはたらきを有しているため、破骨細胞分化を抑制するシグナルとして知られている. 本研究では、各ボクセル要素について RANKL と OPG の濃度を定義し、OPG について骨髄中で拡散方程式を解いた. これらのシグナル分子の発現・産生をモデル化するため、 X を骨梁表面の刺激量、 $f(X)$ を発現・産生するシグナル分子量とし、Hill 関数

$$f(X) = \frac{\beta X^n}{K^n + X^n} \quad (1)$$

を導入した. ここで、定数 β は、そのシグナル分子の最大発現量であり、定数 K は、活性化係数と呼ばれ、有意に活性が現れるために必要な X を表している. OPG の拡散後、RANKL と OPG の濃度を比較し、RANKL の濃度の方が高ければ周辺で破骨細胞分化が誘導されるとした. OPG は破骨細胞の生存も阻害するという報告もなされており、OPG の濃度が最も低い表面に新しい破骨細胞が接着することとした. 本報告では、 $\beta_{OPG} = 100 / \text{sec}$, $K_{RANKL} = 500 \text{ nN}$, $K_{OPG} = 500 \text{ nN}$, $n_{OPG} = 2$, $n_{RANKL} = 2$ とした.

3. 骨リモデリングの計算機シミュレーション

3.1 シミュレーションモデル

骨梁初期形態として、荷重軸方向に配向する直径 $200 \mu\text{m}$ の骨梁を配置し、厚さ $10 \mu\text{m}$ の剛体板で挟み込んだ. 全解析領域の大きさを $400 \mu\text{m} \times 400 \mu\text{m} \times 600 \mu\text{m}$ とし、一辺 $10 \mu\text{m}$ の voxel 要素を用いて規則的に分割した. 境界条件として、荷重軸方向の上端面に一様圧縮応 $\sigma_0 = -2.0 \text{ MPa}$ を与え、下端面の面外変位を拘束し、両側面は非拘束とした. 骨梁の材料特性は、弾性係数 $E = 20 \text{ GPa}$, ポアソン比 $\nu = 0.3$ の等方線形弾性体とし、骨梁の周りは骨髄で満たされていると仮定した. 骨梁表面細胞の初期配置として、下面から $200 \mu\text{m}$ の位置に破骨細胞を1ボクセル分接着し、それ以外を上層細胞とすることで、初期モデルとした.

3.2 結果と考察

骨梁リモデリングによる骨梁形態変化と骨梁表面細胞の経日変化を計算機シミュレーションにより検討した。まず、本シミュレーションにより、単一のパケットの移動が確認された。また、RANKL の発現量に応じて、破骨細胞の数が増加し、骨梁リモデリングに影響を与えることが示された。RANKL の発現量が高い場合、破骨細胞分化誘導のはたらきが強まっているため、破骨細胞の数が増加した。このとき、骨芽細胞の数も増加しているが、これは破骨細胞が表面から脱離すると骨芽細胞が代わりに付着するとして骨リモデリングサイクルの数理モデルの表現に大きく依存するものと考えられた。また、リモデリングサイクルが亢進し、頻繁に骨吸収と骨形成が繰り返されているため、類骨の石灰化が進行していないことが予想された。

リモデリングによる骨梁表面細胞とパケットの移動に着目した画像を Fig. 3 に示す。初期構造は、水平面に対して 60 度の傾斜を有する骨梁モデルを用いた。Fig. 3(a)は、20 日目の骨梁表面細胞と OPG 濃度分布を表しており、Fig. 3(b)は、Fig. 3(a)の円で囲われた部分を中心に拡大した画像である。Fig. 3(a)中の円で囲われた中に突出した骨梁が観察された。これは、骨梁に負荷された荷重を支持する上で不必要な部分と考えられることから、生体内では骨吸収されやすい部分だと考えられる。Fig. 3(b)では、破骨細胞と骨芽細胞で覆われたパケットが突出部に近づき、破骨細胞がその突出部を吸収する様子が観察された。本シミュレーション結果は、破骨細胞が骨梁の不必要な部分を検知するために、OPG の濃度を感知している可能性を示唆している。

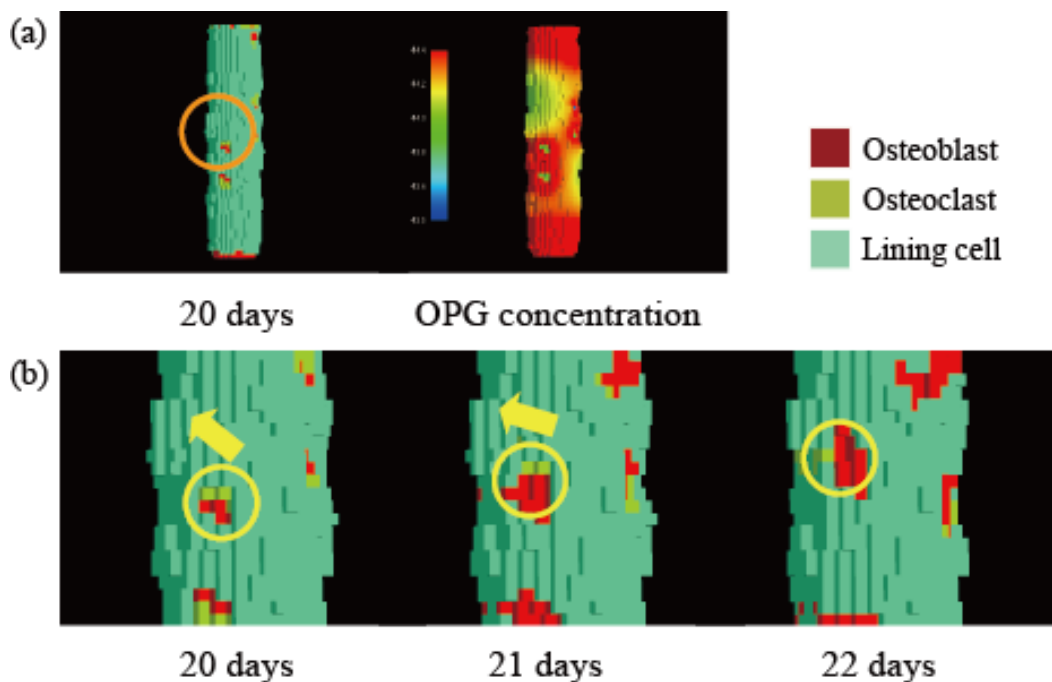


Fig. 3: 骨梁リモデリングにおける破骨細胞と骨芽細胞の移動

4. おわりに

シグナル伝達機構を考慮した骨梁リモデリングシミュレーションにより、骨梁表面細胞の変化とパケット移動について検討した。その結果、RANKL の最大発現量に依存して、リモデリングパケットの移動が観察され、さらに、OPG の導入により、骨梁の不必要な部分へのパケットの移動が観察された。

本研究は、京都大学教育研究振興財団平成 26 年度国際研究集会発表助成・一般の援助により、第 7 回世界バイオメカニクス会議において発表した。記して、謝意を表す。