

平成23年 3月31日現在

機関番号： 82401
 研究種目： 基盤研究(C)
 研究期間： 2008～2010
 課題番号： 20500384
 研究課題名(和文)
 実験用マウスの筋骨格系コンピューターモデルの開発
 研究課題名(英文)
 Development of a musculoskeletal computer model for laboratory mice
 研究代表者
 太田 聡史(OOTA SATOSHI)
 独立行政法人理化学研究所・情報解析技術室・専任研究員
 研究者番号： 30391890

研究成果の概要(和文)：

遺伝的背景がわかっている実験用マウスの筋骨格系コンピューターモデルを開発し、モーションキャプチャ技術と組み合わせることで逆運動学的解析を行うための枠組みを確立した。筋骨格系コンピューターモデルを開発するにあたり、ヒトとマウスの進化的な相同性を利用した新しい方法を考案すると同時に、トランスジェニックマウスのスライス像から腱組織の3次元構造を再構成することで、このモデルの解剖学的な検証と改良を行った。

研究成果の概要(英文)：

We developed a musculoskeletal computer model for laboratory mice, whose genetic backgrounds have been established. We employed the motion capture technology to establish a totally new framework for mouse motor function analyses with the musculoskeletal computer model. To develop a reliable musculoskeletal computer model for laboratory mice, we devised a new method to map information on a human musculoskeletal model onto a mouse skeletal model. Furthermore, we performed validation and improvement of the model by using 3-dimensional geometries of tendon tissues reconstructed from sliced data of a transgenic mouse.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：実験動物学・実験動物学

キーワード：筋骨格モデル／逆運動学／運動機能／進化的相同性／モーションキャプチャ

1. 研究開始当初の背景

今日に至るまで、マウスの行動そのものを、「ありのまま」に計測・記述・解析するため

の方法論はまだ確立されていない。現状の行動解析においては、原因と結果の相関のみが統計的な処理により示唆されるだけであって、その機序に

ついて言及されることはなかった。統計的な有意性を示すためには、膨大な量の実験を繰り返す必要があった。現状で最大の問題点は、マウスの「動作（モーション）」がどのような動力学的機序によってもたらされるかについて、われわれが正確な知識を持っていないことである。つまり、分子データ（遺伝子型）と行動表現型の間に、現状では簡単には乗り越えがたい、深刻な概念の断絶が横たわっている。

2. 研究の目的

われわれは、遺伝的背景がわかっている実験用マウスの筋骨格系コンピューターモデルを開発することにより、遺伝子型と行動表現型の間に横たわる断絶を埋めることを目指す。逆運動学的解析を活用することにより、すでにデータの蓄積が進みつつあるヒトの筋骨格系コンピューターモデルとの比較を行う。このことを通して、ヒト疾患モデル生物である実験用マウスに、行動解析のための新たな枠組みを提供する。マウスの筋骨格系コンピューターモデルを作成するために、X線CTスキャンデータをもとに、「標準的な」マウスの骨格モデルを作成し、筋骨格系モデリングソフトウェアを用いて、まず関節のモデリングを行う。基本的には、解剖学的な知見に基づきモデリングを行うが、必要に応じてすでに詳細の調べられているヒトの関節モデルを参考にし、進化的な推定を行なうことで正確を期す。次に筋肉も、同様に解剖学的な知見に基づきモデリングを行う。筋肉については、腱と骨の接合部が形状として確認できる場合、筋肉を Delp らの「アクチュエーターモデル」として単純化する。モデルの完成後（あるいは部分的な構築後）キャプチャーしたモーションデータを用いて、逆動力学解析によって、歩行異常マウスの解析を行う。具体的には、「筋骨格記述言語」を用いて作成した筋骨格系モデルに対し、マウスの動作を3次元的にキャプチャーして得られた「4次元データ」をマップすることで、行動に関する筋骨格系の機序を明らかにする。つまり、バイオメカニクスを実験用マウスの行動解析に応用することにより、マウスの行動表現型の機序を解剖学的なレベルで明らかにする。

さらに、マウスのよく知られた行動パターンを、動作 (Motion) の組み合わせとして表現し、行動解析により客観的で量的な枠組みを提供する。

3. 研究の方法

【標準骨格モデルの構築】筋骨格系コンピューターモデルを作成するためには、適度な正

確さを持った標準的な骨格モデルが必須である。ミュータントマウスから採取した高解像度X線CTスキャン断層画像データから、ボリュームデータ（ボクセルと呼ばれる3次元画素からなるデータ）モデルを作成する。このミュータントマウスは、マウスの維持の過程で自然発生した、歩行異常の表現型を示すものである。このデータをもとに、適切な解像度を持つ、標準的な3次元骨格ポリゴンモデル（骨格形態モデル）を作成する。

【筋肉モデル構築の準備】筋肉・腱の詳細な解剖学的構造を取得するために、骨組織と腱の接合部分を高精度ポリゴンモデルから正確に推定するとともに、骨格の場合とは異なる方法でマウスをスキャンすることにより得られた断層画像データを使って、色彩情報を持つボリュームデータモデルを作成する（この方法はすでに理化学研究所の横田らのグループによって確立されており、データの提供も受けることができる）。この作業は、筋肉組織の *in silico*での抽出（セグメンテーション）を含むが、この作業は基本的に人手に頼ることになるので、必要に応じ、効率的な抽出のための系統的方法を開発する。筋骨格系記述言語（一種のコンピューター言語で、Delp らの開発したSIMMというモデリングソフトウェアに実装されている）を用いて、マウス後肢の筋骨格系コンピューターモデルを作成する。この際、上述の方法で必要十分なデータが得られない場合は、（すでに詳細な解析が行われている）ヒト筋骨格系モデルとの分子進化的な比較により、情報を補完する。例えば、ヒトとマウスはゲノムレベルでの比較が可能であるので（UCSC に両者を含む複数のほ乳類配列のゲノムレベルでの多重整列が公開されている）、必要に応じ、これらの進化的な知見も用いてパラメータの値を決定してゆく。

【筋骨格系コンピューターモデルの構築】筋骨格系記述言語を用いて、まずマウス前肢の筋骨格系コンピューターモデルを作成する。前肢は後肢よりはるかに複雑なため、後肢よりも作業時間が長くなることが予想される（例えば胸部部の骨格についてもモデル化を行い、肩甲骨の可動範囲を推定する必要がある）。必要があれば、後肢と同様の系統的手法による、情報の補完を行う。次に背骨のモデリングを行い、頭部および首のモデリングを行う。最後に尻尾のモデリングを行う。

【新たなモーションデータの取得とモデルへのマッピング】行動異常を示すマウスの動作（モーション）を平成17年度萌芽研究で確立した方法でキャプチャーする。作成したモデルを用いて、その動作データを作成した筋骨格系コンピューターモデルにマップする。もし、データ数の不足からマップが困難であると判明した場合は、あらためて動作データの取得をやり直す。あるいは、2次元的な映像データを採取して、近似的な動作データをマップする。逆動力学的手法により、種々のパラメータを推定し、歩行異常に関わる筋肉を解剖学的なレベルで特定する。

【CGを用いた情報発信】作成した筋骨格系コンピューターモデルを用いて、代表的な行動表現型を動作のつながりとして表現し、その様子を再現したアニメーションを作成し、ウェブサイト等で公開する。

4. 研究成果

実験用マウスは脊椎動物の中樞神経系（CNS）や末梢神経系（PNS）の機能を研究するための理想的な遺伝学的ツールである。CNSやPNSの研究は分子レベルで詳細になされているが、巨視的なレベルでの表現型においては、その解析は大きく出遅れている。結果としてマウス表現型をヒト表現型に「翻訳」することには、特に運動表現型（ヒトの場合は疾患）において、大きな困難をとまなっている。伝統的なバッテリーを用いる包括的な解析に対して、近年いわゆる「仮説駆動型」解析と呼ばれる方法論が、実験用マウスを用いた運動疾患解析で成果をあげている。しかし、この方法論を有効に用いるためには、詳細な運動機能の計測と解析が不可欠である。生体力学的解析は、この目的のための強力な枠組みであると考えられる。ヒトの場合、医療、スポーツ、映画産業などの強い要請により、過去数十年の間に詳細な生体力学モデル（物理モデル）がすでに開発されている。一方、実験用マウスの機能解剖学的知見は、数百年の伝統を持つヒト解剖学とは異なり、きわめて限られたものだった。そのため、細粒度の実験用マウスの物理モデルは今まで開発されたことはなかった。われわれはヒトとマウスの進化的な相同性を利用して、ヒトの筋骨格モデルの情報をマウスの骨格モデルに写像することで、マウス全身の粗粒度筋骨格モデルを開発した。このモデルの検証と改良を行うために、腱および筋結合組織得意的にレポーター遺伝子を発現する *Scleraxis(Scx)-GFP* マウスを入手し、3次元構造顕微鏡を使って約3,000枚のスライス画像を取得した。このスライス画像を用いて、腱および筋結合組織の3次元構造をサイバー空間内で再構成し、写像したモデルとの比較を行った。さらに、モーションキャプチャ技術と開発したマウス後肢の筋骨格モデルを用いて、逆運動学解析を行った。これらの解析を通して、ヒト-マウス間の運動表現型を「翻訳」あるいは「解釈」するための基礎的な技術を開発した。

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5件）

- ① Hishida, H., T. Michikawa, Y. Ohtake, H. Suzuki, and S. Oota. 2010. CT image segmentation using structural analysis. Pp. 39-48. Proceedings of the 6th international conference on Advances in visual computing. Springer-Verlag, Las Vegas, NV, USA. 査読有り。
- ② Moriwaki, K., N. Miyashita, A. Mita, H. Gotoh, K. Tsuchiya, H. Kato, K. Mekada, C. Noro, S. Oota, A. Yoshiki, Y. Obata, H. Yonekawa, and T. Shiroishi. 2009. Unique inbred strain MSM/Ms established from the Japanese wild mouse. *Exp Anim* 58:123-134. 査読有り。
- ③ Oota, S., K. Kawamura, Y. Kawai, and N. Saitou. 2010a. A new framework for studying the isochore evolution: estimation of the equilibrium GC content based on the temporal mutation rate model. *Genome Biol Evol* 2:558-571. 査読有り。
- ④ Oota, S., K. Mekada, Y. Fujita, J. Humphries, K. Fukami-Kobayashi, Y. Obata, R. T., and Y. A. 2009. Four-dimensional quantitative analysis of the gait of mutant mice using coarse-grained motion capture Pp. 5227-5230. EMBS '09. 31st Annual International Conference of the IEEE. 査読有り。
- ⑤ Oota, S., A. Yoshiki, Y. Fujita, J. Humphries, K. Fukami-Kobayashi, Y. Obata, T. Rowe, and Y. Nakamura. 2010b. Development of a coarse-grained skeletal model of laboratory mouse and its biomechanical applications. Pp. Reviewed electric materials. 1st International Conference on Applied Bionics and Biomechanics (ICABB-2010), VENICE, ITALY. 査読有り。

〔学会発表〕（計4件）

- ① HISHIDA, H., T. MICHIKAWA, Y. OHTAKE, H. SUZUKI, and S. OOTA. CT Image Segmentation using Structural Analysis. 6th International Symposium on Visual Computing (ISVC06), November 30, 2010, Las Vegas, Nevada, USA.
- ② Oota, S., Y. Nakamura, Y. Obata, and A. Yoshiki. Analysis on mutant specific gait patterns of mutant mice with inverse dynamics. Neuro 2010, September 4, 2010, Nagoya.
- ③ Oota, S., A. Yoshiki, Y. Fujita, J. Humphries, K. Fukami-Kobayashi, Y. Obata, T. Rowe, and Y. Nakamura. Development of a coarse-grained skeletal model of laboratory mouse and its applications. 1st International Conference on Applied Bionics and Biomechanics, October 15, 2010, Venice, Italy.
- ④ Oota, S., A. Yoshiki, H. Yokota, Y. Obata, Y. Nakamura, and R. Himeno. Of Mice and Men: Biomechanical Modeling as a Tool to Translate Bone Biology Research into Clinical Practice 6th World Congress of Biomechanics (WCB 2010), August 5, 2010, Singapore.

〔その他〕

ホームページ等

<http://web.me.com/satoshi.oota/M.T.R./Home.html>

http://www.youtube.com/watch?v=_tPUfHKLquE

6. 研究組織

(1) 研究代表者

太田 聡史 (OOTA SATOSHI)

独立行政法人理化学研究所・情報解析技術室・専任研究員

30391890

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

吉木 淳 (Atsushi Yoshiki)

独立行政法人理化学研究所・実験動物開発室・室長

40212310

川村 一宏 (Kazuhiro Kawamura)

筑波大学・数理物質科学研究科・准教授

30391890