

令和 6 年 4 月 30 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18020

研究課題名（和文）細胞動態に基づく骨質解析機能を有する骨粗鬆症治療シミュレーションシステムの開発

研究課題名（英文）Development of an osteoporosis treatment simulation system that enables bone quality analysis based on cell dynamics

研究代表者

金 英寛（Kim, Young Kwan）

京都大学・医生物学研究所・助教

研究者番号：30843338

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：骨粗鬆症診療においては、骨のミクロ評価である骨質に対する薬剤効果の重要性が認識されている。しかし、骨質と密接に関わる骨微細構造は、力学・生化学の連関により時間的・空間的に調節された複雑な細胞動態に基づき構築されるため、多様な骨粗鬆症治療薬が骨質に与える影響を理解・予測することは簡単ではない。本研究は、*in silico*解析手法を応用し、細胞動態と多様な作用機序の薬剤効果を表現した骨代謝・治療数理モデルを構築した。これにより、計算機シミュレーションによって、骨質を時空間的な細胞動態の結果として表現し、さらに骨質に対する薬剤効果を薬剤作用機序に基づいて理解・予測する技術を創成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の数理モデル研究では、骨質に対する薬剤効果の多様性を表現することが難しかった。本研究は、分子・細胞の時空間的動態を要素過程としてモデル化することで、骨質に対する薬剤効果が発現する機構を細胞動態に基づき理解することを可能とするものであり、学術的に意義深いと考える。本手法を応用することで、骨密度および骨質解析に基づいた包括的な骨強度評価が可能となり、病態に応じたより正確な診断や治療方法の策定につながるため、社会的に果たす役割は大きいだろう。骨粗鬆症だけでなく、幅広い骨代謝疾患へと拡張できれば、様々な患者の自立性の喪失を未然に防ぐことができる、包括的な診断・治療支援技術として期待できる。

研究成果の概要（英文）：In osteoporosis practice, the importance of drug effects on bone quality, which is a microscopic evaluation of bone strength, has been recognized. However, it is difficult to understand how drug treatment affects bone quality based on a wide variety of mechanisms of drug action, because the bone microarchitecture is reconstructed based on complex bone cell dynamics regulated mechanically and biochemically. In this research, we constructed an *in silico* model of bone metabolism and treatment that describes bone structural changes based on cell dynamics and various drug actions. Through *in silico* simulations, our approach enables to analyze bone quality resulting from spatiotemporal cell activities and understand or predict therapeutic effects on bone quality.

研究分野：骨代謝学

キーワード：骨代謝 数理モデル 薬剤投与シミュレーション 骨質

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨は、形態と機能を維持するため、骨吸収と骨形成を繰り返して基質の更新を行っている(リモデリング)。リモデリングは、骨細胞が感知する力学刺激と種々の生化学因子の調節により、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成が共役的活動(カップリング)を示すことで実現する。骨粗鬆症は、こうした細胞動態の破綻により生じる骨代謝疾患である。その合併症である脆弱性骨折は、自立性喪失や生命予後に影響するため、「骨粗鬆症の予防と治療」は超高齢社会を迎えた本邦において喫緊の課題である。

骨粗鬆症の薬物治療は、骨のマクロ評価である骨密度を指標に行われてきたが、近年、骨密度が正常の高齢者でも脆弱性骨折が生じることが明らかとなり、骨のミクロ評価である骨質に対する薬剤効果の重要性が認識されている。しかし、骨質と密接に関わる骨微細構造は、力学・生化学の連関により時空間的に調節された複雑な細胞動態に基づき構築されるため、多様な骨粗鬆症治療薬が骨質に与える影響は明らかでない。本研究では、数理モデリングおよび計算機シミュレーションにより、骨質に対する薬剤効果を解析可能なシステム構築を目指した。

2. 研究の目的

力学・生化学連関により時空間的に調節される細胞動態と、多様な作用機序による薬剤効果を表現した骨代謝・治療数理モデルを構築し、薬剤投与シミュレーションにより骨密度・骨質に対する薬剤効果を理解・予測可能な技術の創成を目指す。

3. 研究の方法

(1) 細胞動態に立脚した骨代謝モデルの導入

骨梁表面上における破骨・骨芽細胞の細胞動態は、骨細胞により感知される力学刺激や種々のシグナル分子の作用によって、時間的・空間的な調節を受ける。本研究では、骨代謝関連の主要なシグナル分子に着目し、これらが他の分子や細胞動態に与える作用、および力学刺激に応じて分子の産生量に変化する作用を表現し、力学・生化学連関機構をモデル化した。破骨細胞および骨芽細胞活動の共役因子を導入することで、両者のカップリングを表現した。

(2) 薬剤作用機序に立脚した骨代謝・治療モデルへの拡張

各薬剤の単回投与による効果を積み重ねることで反復投与による効果を表現する際、投与から効果発現に至るまでの薬物動態を各薬剤について解析することは、計算コストの観点から実用的ではない。そこで本研究では、薬剤の単回投与後の血中濃度の推移に基づき、骨組織内における反復投与による投与効果を推定した。各種薬剤の既知の作用機序を、生化学的に表現することで、作用機序に立脚したモデル化を行った。

(3) 骨粗鬆症治療シミュレーション

ブタ海綿骨のX線マイクロCT画像を再構成したイメージベースト有限要素モデルを構築し、解析対象とした。構築した骨代謝・治療モデルを用いて、骨粗鬆症シミュレーションを行い、さらに、代表的な骨粗鬆症治療薬の投与シミュレーションを行った。細胞動態として、破骨・骨芽細胞面の面積比率を解析し、この細胞動態に基づき、骨質を規定する重要な因子である、構造特性および材料特性に基づいて薬剤効果を解析した。

4. 研究成果

(1) 細胞動態に立脚した骨代謝モデルの導入

骨代謝関連シグナル分子として Receptor activator of NF- κ B ligand、Osteoprotegerin、Sclerostin などをモデルに導入した。力学刺激の値は有限要素解析により決定した。破骨・骨芽細胞共役因子として、Transforming growth factor- β の挙動をモデル化した。単一骨梁シミュレーションを行った結果、カップリング機構が急速な骨形態の変化の緩和に寄与することが示された(図1)。

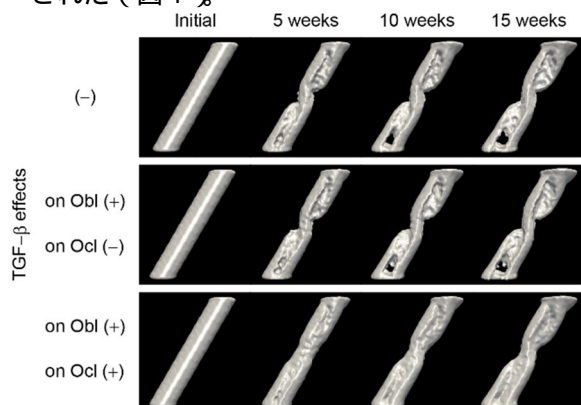


図1：骨梁シミュレーション

(上段) カップリングを考慮しない条件、(中段) TGF- β の骨芽細胞分化への効果のみ考慮、(下段) TGF- β の破骨細胞アポトーシスへの効果も考慮

(2) 薬剤作用機序に立脚した骨代謝・治療モデルへの拡張

各薬剤の単回投与後の血中濃度の推移から、単回投与による「効果の推移」を推定した。単回投与の「効果の推移」の総和をとることで、反復投与の「効果の推移」を表現した。代表的な骨粗鬆症治療薬のシグナル分子や細胞動態への作用機序に基づいて、薬剤効果を表現した。

(3) 骨粗鬆症治療シミュレーション

まず、骨粗鬆症シミュレーションを実施した。薬剤非投与条件で骨体積が減少するモデルパラメーターを検討して骨粗鬆症モデルを構築した。これをコントロールとして用い、代表的な薬剤投与シミュレーションを実施した。構造特性としては、海綿骨の骨形態形成パラメータを解析した。材料特性としては、成熟度（骨要素が形成されてからの経過時間）を解析した。デノスマブに代表される骨吸収抑制薬では、破骨細胞活動の抑制に伴い、骨体積分率の減少が抑制、あるいは増加傾向となることが表現された。骨形成促進薬については、テリパラチドでは、骨形成も骨吸収も活性化される結果、骨梁幅は軽度増加を示した（図2）。ロモゾマブでは、骨形成を促進し骨吸収を抑制することで、骨梁幅は著明な増加を示した。成熟度については、骨吸収抑制薬で最も高値となり、骨形成促進薬の中でも、テリパラチドで最も低値となり、古い骨の新しい骨への置換が最も促進されることが示された。以上により、骨密度・骨質に対する薬剤効果を細胞動態に基づき解析可能な、骨粗鬆症治療シミュレーションシステムが構築された。

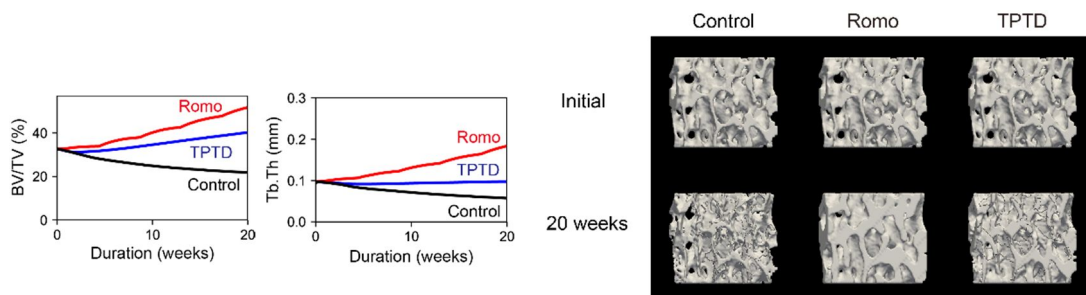


図2：骨形成促進薬投与シミュレーション
(左) 骨形態計測パラメータ、(右) 海綿骨微細構造

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kim Young Kwan, Kameo Yoshitaka, Tanaka Sakae, Adachi Taiji	4. 巻 8
2. 論文標題 Aging effects on osteoclast progenitor dynamics affect variability in bone turnover via feedback regulation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 JBMR Plus	6. 最初と最後の頁 ziad003
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jbmrpl/ziad003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 YK Kim, Y Kameo, S Tanaka, T Adachi
2. 発表標題 In silico exploration of osteoporosis drug effects on bone adaptation based on remodeling and modeling
3. 学会等名 28th Congress of the European Society of Biomechanics (Podium) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金英寛、亀尾佳貴、田中栄、安達泰治
2. 発表標題 骨粗鬆症治療薬が骨の力学的適応に及ぼす効果のin silico解析
3. 学会等名 第50回 日本臨床バイオメカニクス学会（口演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Young Kwan Kim, Yoshitaka Kameo, Sakae Tanaka, Taiji Adachi
2. 発表標題 Modeling and simulation of bone turnover in age-related osteoporosis considering bone cell population
3. 学会等名 9th World Congress of Biomechanics（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金英寛, 亀尾佳貴, 田中栄, 安達泰治
2. 発表標題 デノスマブ中止後に骨量減少をきたす機構の数理シミュレーション解析
3. 学会等名 第24回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金英寛
2. 発表標題 In silico骨代謝シミュレーションとWntシグナル
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会 シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Young Kwan Kim, Yoshitaka Kameo, Sakae Tanaka, Taiji Adachi
2. 発表標題 In silico investigation of bone turnover in osteoporosis based on cell population dynamics
3. 学会等名 The 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金英寛, 亀尾佳貴, 安達泰治, 田中栄
2. 発表標題 骨粗鬆症治療におけるリモデリング・モデリング調節と骨形態変化の数理シミュレーション
3. 学会等名 第40回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金英寛
2. 発表標題 骨代謝数理モデルの骨粗鬆症治療シミュレーションへの応用
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------