

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010-2012

課題番号：22659035

研究課題名（和文）

頭蓋骨縫合線のパターン形成の数理モデル化とその実験的検証

研究課題名（英文）

Modeling and experimental verification of skull suture pattern formation

研究代表者

三浦 岳 (MIURA TAKASHI)

京都大学大学院医学研究科 准教授

研究者番号：10324617

研究成果の概要（和文）：頭蓋骨の縫合線の湾曲パターン形成に関して、界面方程式と畳み込み積分を組み合わせた新しい形の定式化を提案し、数理解析によってその挙動を詳細に理解し、これまで再現できなかったパターンを再現できた。

研究成果の概要（英文）：We formulated new type of pattern formation model of skull suture interdigitation. The model consist of interface equation with convolution kernel. We undertook detailed numerical analysis, and based on the analysis we could reproduce biological patterns which are not undertaken before.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
22 年度	1000000	300000	1300000
23 年度	800000	240000	1040000
23 年度	800000	240000	1040000
年度			
年度			
総計	2600000	740000	3340000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：パターン形成 縫合線 反応拡散 μ CT 応用数理

1. 研究開始当初の背景

脊椎動物の頭蓋骨はいくつかの骨が組み合わさって出来ており、その継ぎ目の部分の組織を縫合線と呼ぶ。縫合線組織は出生直後は直線状だが、徐々に湾曲して行って最終的にはフラクタル構

造を形成する。

このダイナミクスに関しては以前我々は反応拡散系を用いた定式化を行った。まず、縫合線の発生に関与している遺伝子をうまく分類して、1. 組織の分化度 2.

間葉から分泌される骨形成促進因子の2群に分類した。さらにその相互作用をうまく定式化することで、FitzHugh-Nagumo型の反応拡散系に帰着させることが出来た。このモデルは、縫合線の湾曲や、出芽の形成を数値計算上再現できた。また、フラクタル構造の形成に関しても、拡散項を時間依存にすることで再現できた。

2. 研究の目的

頭蓋骨の縫合線のパターンの生成メカニズムをより深く理解し、生体内で見られるパターンをすべて再現する。

3. 研究の方法

縫合線のパターン形成に関して、実際のヒト縫合線の湾曲パターンを京都大学博物館の人骨コレクションで計測した。また、そこで見られるパターンを再現するため、Mathematicaを用いて、各種のモデルを用いて数値計算を行った。さらに、モデルの挙動を理解するために数理解析を行った。

4. 研究成果

今回の研究では、「未分化な間葉細胞が骨分化を促進する因子を放出し、一定の範囲内で骨分化を促進する」という実験的に観察されている事実から、界面方程式と畳み込み積分を組み合わせた単純な数理モデルを導出し、縫合線の湾曲構造形成を数値的に再現することに成功した。このモデルは元々は肺の枝分れ構造形成で用いていたモデルをほぼそのまま使えることがわかった。さらに、このモデルの数理解析によって縫合線の幅、生成される湾曲のうち最も成長の早い曲率、出芽構造の有無等を導出し、どのような条件の場合にどのような構造が生じるのか、一般的な予測が可能となった。

医学的には、縫合線の発達異常によって頭蓋骨早期癒合症という病態が生じる。この病態の一部は、FGFR2が常に機能してしまうことによって起こることがわかっている。このような場合に、どのくらい異常が強かったら頭蓋骨の癒合が起こるのか、数理モデルと遺伝子異常の効果を比較して議論することが可能になった。また、そのような場合にどのような特徴的な縫合線の形態が生じるのか、信頼性のある予測が可能になり、医学面での応用が期待で

きる。

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 2 件)

Miura T. Modeling lung branching morphogenesis via epithelial-mesenchymal interaction, Dev Biol 356, 143 (2011)

Miura T. Turing and Wolpert work together during limb development, Sci Signaling, 6, 14 (2013)

[学会発表] (計 4 件)

頭蓋骨縫合線のパターン形成：発生と数理をつなぐ, Evo-Devo 若手の会、2012年06月16日～2012年06月16日、岡崎

Diffusion in development: its relationship with spontaneous pattern formation, Turing Symposium on Morphogenesis --Mathematical

Approaches Sixty Years after Alan Turing (招待講演)、2012年08月28日～2012

年08月28日、仙台

頭蓋骨の縫合線のパターン形成、日本植物学会、2012年09月16日～2012年09月16日、姫路

頭蓋骨縫合線のパターン形成の数理モデル化とその実験的検証、生命科学プロジェクトゼミナール・特別シンポジウム バイオインフォマティクスと数理モデル (招待講演)、2013年01月16日～2013年01月16日、熊本

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三浦 岳 (MIURA TAKASHI)
京都大学大学院医学研究科・教授

研究者番号：10324617

(2) 研究分担者

荻原 直道 (OGIHARA NAOMICHI)
慶応大学大学院理工学部 講師

研究者番号：70324605

(3) 連携研究者

なし