

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06486

研究課題名（和文）時間と場が制御する脳発生の数理モデル化とシミュレーション

研究課題名（英文）Mathematical modeling and computer simulation of brain development regulated by interplay of time and space

研究代表者

安達 泰治（Adachi, Taiji）

京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授

研究者番号：40243323

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 106,200,000円

研究成果の概要（和文）：時間と場に依存した脳発生制御機構を明らかにすることを目指し、形態形成過程におけるニューロンの多細胞ダイナミクスと組織の成長・変形を統合的に解析可能な脳形態形成の数理モデルを構築した。構築した数理モデルに基づいて大脳皮質の層形成を再現し、ニューロンの力学的・生化学的相互作用が皮質層構造の形成に及ぼす影響を解析するとともに、小脳に特徴的な規則正しく深い脳溝を持つしわ構造が形成されるメカニズムを明らかにした。さらに、形態形成過程における組織の状態変化を、ひずみエネルギー地形上の運動として表現することにより、力学的に可容な形態形成の全体像を把握するための新たなアプローチを提案した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で構築した脳形態形成の数理モデルは、多細胞の複雑な相互作用と、それにより生じる組織の時空間的な挙動をコンピュータ内で同時に解析するためのフレームワークであり、形態形成を通じて脳の複雑な構造と機能が創発されるメカニズムを力学的・生化学的観点から理解するための新しい研究アプローチを提供するものである。また、滑脳症や多小脳回をはじめ、脳の構造に異常をきたす脳神経疾患の原因究明や治療法の確立など、将来の臨床医療への多大な貢献が期待される。

研究成果の概要（英文）：To clarify the mechanism of brain development regulated by interplay of time and space, comprehensive understanding of the spatiotemporal mechanical behavior of brain tissues and the underlying multicellular dynamics is of great importance. Therefore, in this study, we have developed a mathematical model of brain morphogenesis that links tissue growth and deformation to cell proliferation and migration. The proposed mathematical model was validated through a reproduction of neuronal lamination in cerebral cortex. Then, this model was applied to the simulation of folia formation in cerebellar cortex to reveal the importance of fiber-guided neuronal migration. Furthermore, we proposed a novel approach to capture the overall view of mechanically admissible morphogenesis by describing the landscape of strain energy accumulated in the growing tissue.

研究分野：生体力学

キーワード：脳・神経 発生・分化 細胞・組織 生物物理学 数理工学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳の発生過程は、神経幹細胞が適切なタイミングでニューロンやグリア細胞を産生し、それらが適切な場所に移動、成熟することにより進行する。脳発生の自律的な進行には、発生時計(時間)による細胞内因的な制御と細胞外環境(場)による細胞外因的な制御が重要な役割を果たしていると考えられている。しかしながら、脳発生の詳細な分子機構や細胞動態はほとんど解明されておらず、脳がいかにして正常な構造や機能を獲得するのかは未だ不明である。様々な実験により得られる分子・細胞レベルの断片的な制御機構をもとに、組織・器官レベルで創発される脳の構造や機能を解明することは容易ではない。そこで本研究では、脳発生過程において無数の分子や細胞により形成される大自由度システムの振舞を理解するため、数理モデリングと計算機シミュレーションを援用した研究アプローチを展開する。

2. 研究の目的

本研究では、現象の数理モデル化とシミュレーションを駆使し、時間と場に依存した脳発生制御機構を分子・細胞ダイナミクスに基づいて統合的に理解することを目的とする。そのために、実験・観察により得られた分子・細胞・組織・器官レベルにおける個別の知見をコンピュータ内に集約し、それらを統合した脳発生シミュレーションプラットフォームの構築を目指す。

3. 研究の方法

本研究では、分子・細胞レベルから組織・器官レベルまでの様々なスケールにおいて得られた実験・観察データを基に、脳発生過程において異なる空間スケールで生じる現象の数理モデル化を行った。さらに、微視的なレベルの解析で得られた知見を、巨視的なレベルの数理モデルに組み込むことにより、分子・細胞ダイナミクスに基づいて組織・器官の自律的な形態形成メカニズムを理解するための数理的なフレームワークを構築した。具体的には、まず、脳組織内の微小細胞間隙におけるニューロンの細胞移動を数理モデル化した。次に、ニューロン群の移動や細胞増殖などの多細胞ダイナミクスと、それに起因して生じる組織の成長・変形とを関連付け、それらを統合的に解析可能な脳形態形成のマルチスケールな数理モデルを構築した。構築した数理モデルに基づいて大脳皮質の層形成を再現し、ニューロンの力学的・生化学的相互作用が皮質層構造の形成に及ぼす影響を解析するとともに、この数理モデルを小脳のしわ形成に適用し、小脳に特徴的な規則正しく深い脳溝を持つしわ構造が形成されるメカニズムについて検討した。さらに、形態形成過程における組織の状態変化を、ひずみエネルギー地形という超曲面上に拘束された運動として表現することにより、力学的に可容な形態形成の全体像を把握するための新たなアプローチを提案した。

4. 研究成果

(1) 微小細胞間隙におけるニューロンの細胞移動の数理モデリング

脳の発生過程において、新しく誕生した神経細胞は、機能を発揮すべき目的地まで長い距離を遊走する。この細胞移動の過程で、神経細胞は、他の細胞群によって作られる微小間隙を通過しなければならない。しかしながら、間隙サイズに比べて大きな細胞核を持つ神経細胞が、いかにしてこの微小間隙をすり抜けるのかは未だ明らかでない。そこで、神経細胞による微小間隙通過の力学的メカニズムを明らかにするため、細胞移動の数理モデルを構築した。特に、微小間隙通過時に生じる細胞後端のアクチン収縮に着目し、微小間隙を通過する神経細胞を観察した *in vitro* 実験をシミュレーションにより再現することにより、その力学的役割を検討した。

(2) 脳形態形成における細胞活動と組織成長の連続体力学モデリング(文献)

脳は、機能と密接に関連した複雑なしわ構造と精緻な細胞層構造を有している。このような脳の特徴的な形態の形成には、ニューロンの増殖や移動等の協調的な細胞活動の結果として生じる組織の成長や変形が重要な役割を果たしている。したがって、脳形態形成のメカニズムを明らかにするためには、脳組織内部における力学状態の経時変化と、それを生み出す多細胞ダイナミクスを統合的に解析することが不可欠である。そこで、ニューロン群の細胞移動を偏微分方程式として記述し、これを細胞増殖に起因する組織の成長と変形を表現する連続体力学モデルに組み込むことにより、脳形態形成の数理モデルを構築した。構築した数理モデルに基づいて大脳皮質の層形成を再現し、その妥当性を示すとともに、場に依存したニューロン群の力学的・生化学的相互作用が皮質層構造の形成に及ぼす影響を解析した。

(3) 小脳皮質におけるしわ形成メカニズムの力学的検討(文献)

小脳皮質に特徴的な規則正しく深い脳溝を持つしわ構造は、表層付近で増殖した顆粒細胞がバグマンガリア線維に沿って深部に移動する過程で形成される。このしわ形成過程において

は、皮質 - 白質間の偏差成長にともなう力学的不安定性や神経線維に働く張力などの力学的因子の関与が示唆されているが、その詳細な機構は未だ不明である。そこで、前述の研究成果(2)で構築した数理モデルを小脳皮質のしわ形成に適用し、計算機シミュレーションにより、小脳に特徴的なしわ構造が形成されるメカニズムについて力学的観点から検討した。その結果、小脳皮質に見られる一方向性の規則正しいしわ構造は、左右軸方向に沿って配向した顆粒細胞の平行線維に働く張力により誘導される可能性が示唆された。また、形態形成の進行とともに、小脳皮質の変形にともなってパーグマンガリア線維に沿った顆粒細胞の移動方向が変化し、それが組織の不均一な成長を引き起こすことにより、しわの伸長が促進されることが示された(図1)。

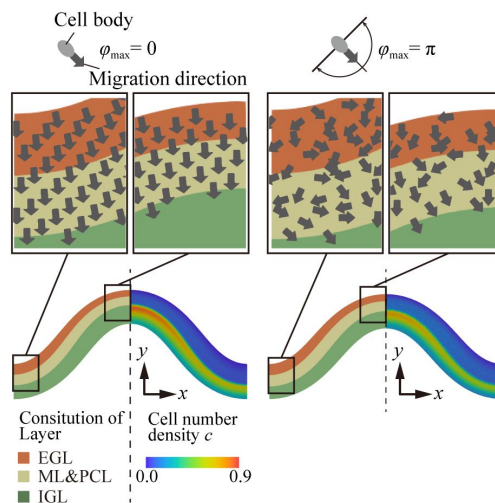


図1 顆粒細胞の移動に依存した小脳しわ伸長。

(4) エネルギー地形を用いた組織形態形成の力学的理解(文献)

生体組織の形態形成は、細胞の増殖や収縮により生じる力の影響下で進行するが、生体内のゆらぎの中で、多様な組織形態がロバストに形成される機構は未だ不明である。そこで、組織の形態形成過程において蓄積されるひずみエネルギー地形を描き、組織の状態変化をその超曲面上に拘束された運動として表現することにより、力学的に可容な形態形成の全体像を理解するための新たなアプローチを提案した(図2)。本アプローチを、曲率を持つシート状組織の形態形成に適用し、成長と収縮にともなう組織形態変化を調べた。その結果、成長と収縮の履歴に応じて質的に異なる組織形態が形成された。このような組織形態の多様性は、エネルギー地形の谷である局所安定状態の分岐として表され、各形態のロバスト性は、エネルギー地形の谷の深さや勾配により表された。これにより、組織形態形成における多様性とロバスト性の両立を、局所的なエネルギー安定状態の振舞いから理解することが可能となった。

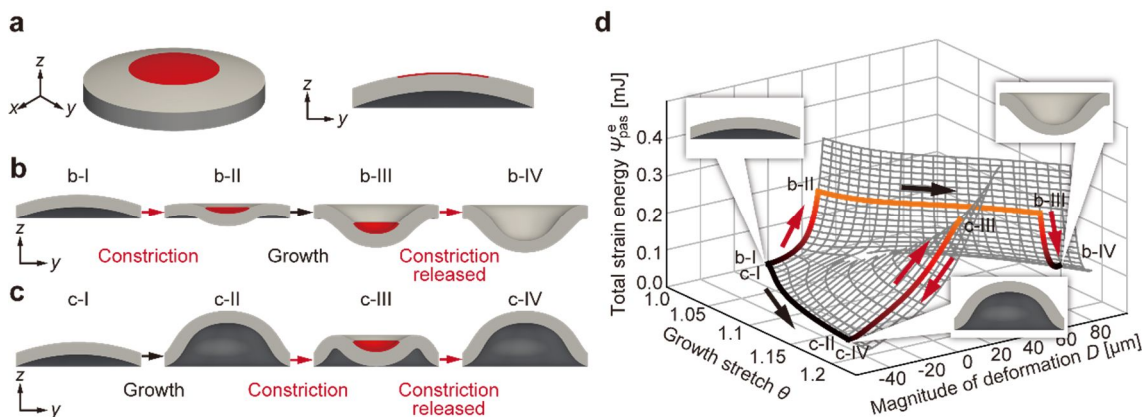


図2 エネルギー地形を用いたシート状組織形態形成の力学解析。(a) シート状組織の初期状態。赤色領域で収縮が生じる。(b) 先に収縮が生じてから成長する場合の組織形態変化。(c) 先に成長してから収縮が生じる場合の組織形態変化。(d) 形態形成過程におけるひずみエネルギー地形。

< 引用文献 >

Takeda, H., Kameo, Y., Adachi, T. "Continuum Modeling for Neuronal Lamination During Cerebral Morphogenesis Considering Cell Migration and Tissue Growth", *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 24 (7), 799-805, 2021.

Takeda, H., Kameo, Y., Yamaguchi, T., Nakajima, K., Adachi, T. "Cerebellar Foliation via Non-Uniform Cell Accumulation Caused by Fiber-Guided Migration of Granular Cells", *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, 16 (1), 20-00516, 2021.

Takeda, H., Kameo, Y., Inoue, Y., Adachi, T. "An Energy Landscape Approach to Understanding Variety and Robustness in Tissue Morphogenesis", *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 19 (2), 471-479, 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takeda Hironori, Kameo Yoshitaka, Adachi Taiji	4. 巻 24
2. 論文標題 Continuum modeling for neuronal lamination during cerebral morphogenesis considering cell migration and tissue growth	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 799 ~ 805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10255842.2020.1852554	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takeda Hironori, Kameo Yoshitaka, Inoue Yasuhiro, Adachi Taiji	4. 巻 19
2. 論文標題 An energy landscape approach to understanding variety and robustness in tissue morphogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomechanics and Modeling in Mechanobiology	6. 最初と最後の頁 471 ~ 479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10237-019-01222-5	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 -
1. 著者名 Takeda Hironori, Kameo Yoshitaka, Yamaguchi Takahiro, Nakajima Kazunori, Adachi Taiji	4. 巻 16
2. 論文標題 Cerebellar foliation via non-uniform cell accumulation caused by fiber-guided migration of granular cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanical Science and Engineering	6. 最初と最後の頁 20-00515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1299/jbse.20-00516	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 -
1. 著者名 Ueda Yoko, Kimura-Yoshida Chiharu, Mochida Kyoko, Tsume Mami, Kameo Yoshitaka, Adachi Taiji, Lefebvre Olivier, Hiramatsu Ryuji, Matsuo Isao	4. 巻 31
2. 論文標題 Intrauterine Pressures Adjusted by Reichert's Membrane Are Crucial for Early Mouse Morphogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 107637 ~ 107637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107637	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33件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 竹田宏典, 亀尾佳貴, 安達泰治
2. 発表標題 細胞移動と組織成長から生じる脳形態形成の有限要素解析
3. 学会等名 日本機械学会第31回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 亀尾佳貴, 竹田宏典, 安達泰治
2. 発表標題 神経細胞の増殖と移動にともなう脳形態形成の数値モデリング
3. 学会等名 第60回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹田宏典, 亀尾佳貴, 安達泰治
2. 発表標題 生体組織の形態形成の理解に向けた連続体力学シミュレーション
3. 学会等名 日本機械学会第33回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口嵩洋, 竹田宏典, 亀尾佳貴, 安達泰治
2. 発表標題 神経線維の配向による材料異方性を考慮した小脳しわ形成の有限要素解析
3. 学会等名 日本機械学会第33回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹田宏典, 亀尾佳貴, 安達泰治
2. 発表標題 生体組織の成長により生じる分岐現象のエネルギー地形に基づく理解
3. 学会等名 日本機械学会M&M2021材料力学カンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahiro Yamaguchi, Hironori Takeda, Yoshitaka Kameo, Taiji Adachi
2. 発表標題 Finite Element Analysis of Parallel Folding during Cerebellar Morphogenesis Considering Oriented Nerve Fibers
3. 学会等名 The 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (APBiomech2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口嵩洋, 竹田宏典, 亀尾佳貴, 安達泰治
2. 発表標題 神経線維の配向に依存した小脳の平行なしわ形成過程の力学的検討
3. 学会等名 日本機械学会第32回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshitaka Kameo, Hironori Takeda, Taiji Adachi
2. 発表標題 Mechanical modeling of brain morphogenesis caused by multicellular dynamics
3. 学会等名 International Symposium on Development and Plasticity of Neural System (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Adachi, T.
2. 発表標題 Multiscale Biomechanics Approach to Understanding Roles of Forces in Multicellular Tissue Morphogenesis
3. 学会等名 Tissue Engineering & Regenerative Medicine International Society - AP Chapter and the 7th Asian Biomaterials Congress (TERMIS-AP2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Adachi, T.
2. 発表標題 Biomechanics of Epithelial Morphogenesis: From Molecular Mechanofeedback to Tissue Deformation
3. 学会等名 8th International Conference on Mechanics of Biomaterials and Tissues (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀尾佳貴, 竹田宏典, 安達泰治
2. 発表標題 組織形態形成における多様性と安定性の理解に向けた非線形連続体力学に基づくエネルギー地形アプローチの提案
3. 学会等名 日本機械学会第32回計算力学講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀尾佳貴, 竹田宏典, 安達泰治
2. 発表標題 エネルギー地形アプローチに基づく組織形態形成の多様性と安定性の探求 (Exploring variety and robustness in tissue morphogenesis based on energy landscape approach)
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田宏典, 亀尾佳貴, 安達泰治
2. 発表標題 脳形態形成におけるニューロン移動と大脳成長の連成数理モデリング (A coupled mathematical modeling for neuronal migration and cerebral growth in brain morphogenesis)
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安達泰治
2. 発表標題 上皮形態形成における力の役割: 多階層バイオメカニクスアプローチ (Forces and their feedback in epithelial tissue morphogenesis: Multiscale biomechanics approach)
3. 学会等名 第42回日本分子細胞生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田宏典, 亀尾佳貴, 安達泰治
2. 発表標題 神経細胞移動にともなう脳形態形成の連続体力学モデル
3. 学会等名 日本機械学会第32回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安達泰治
2. 発表標題 生物の形態形成の力学: 分子から組織まで
3. 学会等名 理研シンポジウム: 計算で物事を理解する予測する データサイエンス, 自然知能, そして圏論へ (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taiji Adachi
2. 発表標題 In-silico and in-vitro Studies on Mechanofeedback in Multicellular Tissue Morphogenesis
3. 学会等名 International Conference on Medicine and Biology (ICMMB2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Taiji Adachi
2. 発表標題 Force Feedback in Multicellular Morphogenesis from Molecule to Tissue: In vitro and in silico Studies
3. 学会等名 ASME 2018 NanoEngineering for Medicine and Biology Conference (NEMB) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安達泰治
2. 発表標題 多細胞組織の形態形成における分子・細胞バイオメカニクス：実験と数理アプローチ
3. 学会等名 第18回日本蛋白質科学会年会，ワークショップ「発生ダイナミクス解明のためのツール開発とその応用」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshitaka Kameo, Hironori Takeda, Taiji Adachi
2. 発表標題 A Coupled Model of Cell Migration and Tissue Deformation for Simulating Cerebral Cortex Morphogenesis
3. 学会等名 International Young Scientists Workshop on Neural Development & Stem Cells 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hironori Takeda, Yoshitaka Kameo, Taiji Adachi
2. 発表標題 Finite Element Analysis of Coupled Behavior of Tissue Deformation and Cell Movement in Morphogenesis
3. 学会等名 8th World Congress of Biomechanics (WCB2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 周宏, 仲尾信彦, 井上聖香, 安達泰治, 久保健一郎, 仲嶋一範
2. 発表標題 リーリンはN-cadherinを基盤とした神経細胞接着を2つの経路で誘導する
3. 学会等名 第61回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹田宏典, 亀尾佳貴, 安達泰治
2. 発表標題 生体組織の成長と収縮のタイミングが形態形成に及ぼす影響
3. 学会等名 日本機械学会第29回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹田宏典, 亀尾佳貴, 安達泰治
2. 発表標題 形態形成における組織形態多様化の理解に向けた力学的アプローチ
3. 学会等名 日本機械学会第31回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武石直樹, 重松大輝, 堀川健介, 和田成夫
2. 発表標題 細胞スケールの間質液流れに関する数値解析
3. 学会等名 日本機械学会第31回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹田宏典, 亀尾佳貴, 安達泰治
2. 発表標題 組織形態形成における細胞移動と組織変形の連成モデリング
3. 学会等名 日本機械学会第30回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Guyot Yann, 安達泰治
2. 発表標題 脳皮質形成における神経細胞運動の連続場モデリング
3. 学会等名 日本機械学会第30回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹田宏典, 亀尾佳貴, 安達泰治
2. 発表標題 眼杯の形態形成を引き起こす細胞活動の力学的作用
3. 学会等名 日本機械学会2017年度年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hironori Takeda, Yoshitaka Kameo, Taiji Adachi
2. 発表標題 Finite Element Analysis of Optic-cup Morphogenesis Mechanically Regulated by Tissue Growth and Constriction
3. 学会等名 日本機械学会第27回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yuta Ando, Junko Sunaga, Taiji Adachi
2. 発表標題 Cell Shapes within Self-organized Optic Cup from Embryoid Body
3. 学会等名 日本機械学会第27回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Taiji Adachi
2. 発表標題 Role of Mechanical Force Feedback in Multicellular Morphogenesis: in silico and in vitro Studies
3. 学会等名 The 16th International Conference on Biomedical Engineering (ICBME2016) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Taiji Adachi
2. 発表標題 Computational Biomechanics of Multicellular Tissue Morphogenesis
3. 学会等名 The 3rd Joint Workshop between E-JUST and SRTA-City on Advanced Materials and Its Applications (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 安達泰治
2. 発表標題 立体組織の形態形成における力の役割：in silico実験
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016（招待講演）
4. 発表年 2016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
研究分担者	亀尾 佳貴 (Kameo Yoshitaka) (60611431)	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・助教 (14301)	
研究分担者	武石 直樹 (Takeishi Naoki) (30787669)	大阪大学・基礎工学研究科・助教 (14401)	

	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
連携研究者	木村 暁 (Kimura Akatsuki) (10365447)	国立遺伝学研究所・遺伝メカニズム研究系・教授 (63801)	

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
---------	---------