

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 2 月 1 日現在

機関番号：82401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2014

課題番号：23650246

研究課題名(和文) ヒト・マウス間の高次運動機能の比較解析のための生体力学モデル相互マッピング

研究課題名(英文) Mutual mapping of biomechanics models for comparative analysis of neuro-motor functions between human and mouse

研究代表者

太田 聡史(Oota, Satoshi)

独立行政法人理化学研究所・バイオリソースセンター・専任研究員

研究者番号：30391890

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：解剖学的なランドマーク情報に基づき、既存のヒト神経筋骨格モデルのトポロジーを実験用マウスの骨格にマップすることで、実験用マウス神経筋骨格モデルのプロトタイプを作成した。さらに遺伝子発現データに基づき、その筋肉付着部位の検証及び修正を行った。マッピングの方法を定式化するとともに、現実的な労力でデフォメーションを行うための方法論を確立した。ここで開発した実験用マウス神経筋骨格モデルを用いて、ミュータントマウスの運動機能を解析するための逆運動学解析と逆動力学解析を行った。この成果を神経科学の分野に応用するために、国際的な共同研究を前提としたワークショップにオーガナイザーとして参加した。

研究成果の概要(英文)：Based on anatomical landmarks, we mapped a topology of an existing human neuro-musculoskeletal model to a mouse skeletal model, and developed a prototype of the mouse neuro-musculoskeletal model. Using a gene expression pattern, we validated and adjusted the muscle origin and insertion sites of the model. We formalized the mapping method, and established a feasible method for the deformation. With the mouse model, we performed inverse kinematics and inverse dynamics for a mutant mouse. For an international collaboration to use results of this project, I participated an international workshop as an organizer. We developed a website of the workshop, through which we revealed our achievements.

研究分野：生物情報学

キーワード：神経筋骨格モデル シミュレーション 歩行

1. 研究開始当初の背景

ヒト疾患モデル生物であるマウスからヒトへの神経行動学的な表現型の外挿は、巨視的なレベルでしばしば困難を伴うことが知られている。生体力学的な枠組みの適用により、この問題を緩和出来ることが期待出来るが、そのためには適切な粒度で対応づけられたヒトとマウス両方の生体力学モデルが必要である。

研究開始時点で、本格的なマウスの生体力学モデルは存在していなかった。一方、生体力学モデルとしての筋骨格モデルの構築には大きなコストがかかることが知られている。さらにもっと現実的な問題として、マウスの生体力学的な知見は限られており、これらのデータの取得を含めて考えると、ゼロからマウス生体力学モデルを開発することは事実上不可能であった。医療やスポーツ科学への応用を前提としたヒトモデル開発とは異なる枠組みを用いて、実験動物のマウス生体力学モデルの開発を行うことが必要である。

2. 研究の目的

ヒト・マウス間の高次運動機能を本質的に比較解析するため、ヒト生体力学モデルをマウスに写像し、生体力学と遺伝情報を統一的に扱う枠組みを確立する。すなわち：

(1) ヒトモデルを、進化的な相同性を利用してマウス骨格に写像することにより、マウスの筋骨格モデルを効率的に開発する。

(2) トランスジェニックマウスを用いて、筋腱結合組織の3次元データを取得することにより、開発したモデルの検証と改良を行う。(3) 写像した生体力学モデルを用いて、ヒトとマウスの運動機能を生体力学的に比較解析する。

ヒト物理モデルをマウスにマップすることには、大きな3つの意義がある。(a) マウスは優れたヒト疾患モデル生物であるが、ヒト疾患(特に神経変性疾患)の症状がそのままマウスの表現型に対応しているわけではない。ヒトとマウスの間には大きな進化的な隔たり(外挿の困難性)がある。例えば、ヒトは2足歩行をするが、マウスは4足歩行をする。力学的に言えば、重力加速度のかかる方向が体軸に対して90度異なっている。マウスのサイズや質量はヒトとは著しく異なるが、細胞の大きさや神経信号の伝達速度には大差がない。このことは分子レベル、細胞レベルではあまり問題にならない。しかし、行動のような巨視的な現象を扱おうとすると、力学的な効果と機序が無視できなくなる。素朴な直感や外

見にもとづき、ヒトとマウスの表現型を比較することは、大きな誤謬を導く危険性がある。われわれは、力学という普遍的な枠組みを生体に応用することで、進化的な違いを超えてヒトとマウスの表現型を厳密な意味で対応づける。(b) ヒト生体力学モデルは特に90年代初めから急速に発展した。臨床応用において大きな成果を上げ、さらに計測方法の精緻化もあって神経活動との関連性さえ議論できるようになりつつある

(ヒトモデルが、一般に神経筋骨格モデルと呼ばれるのはこのためである)。しかし、対象がヒトである以上、モデルの検証手段には限界がある。その点、実験用マウスでは、遺伝子操作のような分子生物学的手法も含め、モデルの改良には生体レベルでの様々な方法が考えられる。ヒト・マウス間の「機能解剖学的」マッピングが完了していれば、マウスモデルで得られた知見を今度は逆写像することが可能である。つまり、ヒトモデルの改良に大きく貢献する。(c) 実験用マウスのコンディショナルノックアウトなどにより、近い将来分子レベルでの脳機能の解明が一挙に進む可能性がある。来るべき時代に備え、今まで手つかずだった高次運動機能の表現型を扱うための枠組みを準備しておくことには、大きな意義がある。

3. 研究の方法

実験用マウス骨格モデルに詳細なヒト神経骨格モデルの筋腱構造を(トポロジーとして)写像する。写像するための関数は、有限個の特徴点を用いてヒト骨格をマウス骨格に変形することで比較形態学的に推定する。腱および筋肉結合組織特異的に可視化するため *Scleraxis(Scx)-GFP* マウスの凍結切片画像を多数取得(イメージスキャン)することで *Scx-GFP* の3次元発現パターンを得る。このデータを用いて推定したモデルの検証および改良を行う。粗粒度モーションキャプチャシステムを用いて、実験用マウスの運動データを取得する。開発したモデルを用いて生体力学的解析を行うとともに、モデルの逆写像・相互参照、シミュレーションによって、ヒトとマウスの高次運動機能表現型を定量的に関連づける。

4. 研究成果

上記相互マッピングのため、ヒトとマウスの骨格系に進化的に保存された約200カ所の解剖学的ランドマークを選択し、それらを用いてアルゴリズムにヒト・マウスの筋骨格系で相互マッピングを行うことで、粗粒

度マウス神経筋骨格モデルを効率的に開発した。マウスの神経筋骨格モデルをヒト神経筋骨格モデルと同じシミュレーション環境に実装した。

Scx-GFP トランスジェニックマウスの腱及び結合組織における GFP のシグナルを検出し、その空間的な分布を調べるために発現パターンを 3 次元構成を行った。このデータをもとに、腱と骨格モデルの近接部位を推定するアルゴリズムを開発し、実装した。

運動計測のための装置を 3 種類開発し、複数軸 (1 ~ 3 軸) でマウスの床反力を計測出来るようになった。この装置のひとつによって、マウスが階段上を歩行する際に発生する力を 1 軸で検出することに成功した。この力データを用いてマウス歩行の逆力学計算を行った。

アウトリーチのため、CG を使い、ホモロジーマッピングの概念を分かり易く説明する動画を作成した。

本提案課題に係る国際協力を前提とした日独ワークショップにオーガナイザーとして参加した他、国内外で招待講演を行った。

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 0 件)

[学会発表] (計 9 件)

1. Oota, S., Neuromuscular Modeling by Bridging Mouse and Human (Invited), in Japan-EU Workshop on Neurorobotics. April 18, 2015: Ichijyo Hall, Yayoi Auditorium, The University of Tokyo, Bunkyo District, Tokyo.

2. Oota, S., et al., Towards a fine-grained mouse neuro-musculoskeletal model (Invited), in 理研シンポジウム・3次元内部構造顕微鏡による 3次元計測の生物・材料分野への挑戦と展開. Feb 6, 2015: 埼玉県和光市理化学研究所.

3. Oota, S., Development of a musculoskeletal model of laboratory mouse (Invited), in Joint Workshop on Bio-inspired Engineering and Bio-supercomputing. March 3, 2014: Nishi-chiba campus, Chiba University, Chiba.

4. Oota, S., Chaos in evolution (Invited), in

Symposium on Methods for molecular evolutionary studies in special reference to massive data (15th Annual Meeting for the Society of Evolutionary Studies). June 23, 2013: University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki.

5. Oota, S., Chaos in evolution (Invited), in NIG Meeting: Evolution of Junk DNAs. August 28, 2013: Auditorium, National Institute of Genetics, Mishima, Shizuoka.

6. 太田 聡史, et al., モーションキャプチャ技術を用いた Hugger ミュータントマウスの歩行解析, in 第 60 回日本実験動物学会総会. May 15, 2013: 茨城県つくば市.

7. S. Oota "Neuromuscular Modeling: Bridging Mouse and Human (Invited)," in *Invitational seminar*, Simon Hall 022, Washington University, MO, USA, 2015.

8. S. Oota "Neuromuscular Modeling by Bridging Mouse and Human (Invited)," in *Japan-EU Workshop on Neurorobotics*, Ichijyo Hall, Yayoi Auditorium, The University of Tokyo, Tokyo, 2015.

9. S. Oota, Y. Ikegami, N. Kakusho, A. K., A. Murai, A. Yoshiki, et al., "The homology mapping: interspecies functional morphing," presented at the INCF Japan Node International Workshop: Advances in Neuroinformatics 2015, Research Center for Advanced Science and Technology (RCAST) The University of Tokyo, JAPAN, 2015.

[図書] (計 2 件)

1. 北上始, 斎藤成也, 太田聡史, ビッグデータ時代のゲノミクス情報処理. 第 2 章 (37-42)、第 3 章 (144-179)、第 6 章 (216-217)、総ページ数: 226、2014、東京: コロナ社.

2. Oota, S. "The Origin of Dance:

Evolutionary Significance on Ritualized Movements of Animals," in *Dance Notations and Robot Motion*. vol. 111, J.-P. Laumond and N. Abe, Eds., ed: Springer, 2015 (査読あり) .

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
取得年月日 :
国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

<http://www.ynl.t.u-tokyo.ac.jp/workshop/neurorobotics/home.html>

<http://www6.in.tum.de/japan-eu-neurorobotics-2015/>

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・バイオリソース

センター・専任研究員

研究者番号 : 30391890

(2)研究分担者

()

研究者番号 :

(3)連携研究者

吉木 淳 (YOSHIKI, Atsushi)

独立行政法人理化学研究所・バイオリソース

センター・室長

研究者番号 : 40212310