

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K04074

研究課題名（和文）In silico骨代謝動態観察に基づく骨の力学的適応機構の解明

研究課題名（英文）Clarifying the mechanism of bone mechanical adaptation based on in silico observation of bone metabolic dynamics

研究代表者

亀尾 佳貴（Kameo, Yoshitaka）

京都大学・医生物学研究所・助教

研究者番号：60611431

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：骨代謝・リモデリングによる骨の力学的適応機構の解明を目指し、力学的負荷に応じた分子、細胞、組織、器官の振舞をコンピュータ上で同時観察可能なシミュレーション基盤を構築した。まず、生体内において骨細胞に負荷される力学刺激を、流体-構造連成解析により定量的に評価した。次に、加齢にもなつ骨量減少の主たる要因とされている皮質骨-海綿骨転換の数理モデルを構築し、そのメカニズムを明らかにした。さらに、骨代謝における骨構成細胞動態と骨損傷発展との連成数理モデルを構築し、リモデリングシミュレーションを通じて、骨量と骨質という複合的な観点から海綿骨の荷重支持機能を評価することを可能にした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で構築した骨代謝・リモデリングのシミュレーション基盤は、力学的負荷に応じて骨組織内部で生じる細胞間シグナル伝達、個々の骨構成細胞動態、骨形態変化をコンピュータ上で同時観察することが可能であり、分子や細胞の3次元的な力学的・生化学的状態とそれらの時間変動を含めた4次元的な時空間情報を基に、組織や器官の力学的適応機構を統合的に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、網羅的な薬剤評価や効果的な投薬方針の策定などを促す臨床支援ツールとして、将来の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 bone mechanical adaptation through bone metabolism and remodeling, in this study, we developed a computer simulation platform to simultaneously observe the behaviors of molecules, cells, tissues, and organs in response to mechanical loading. First, we quantitatively evaluated the mechanical stimuli applied to osteocytes buried in bone tissue by fluid-structure interaction analysis. Then, we constructed a mathematical model of cortical-to-cancellous bone transformation, which is considered to be the main cause of age-related bone loss, and clarified its mechanism through remodeling simulation. Furthermore, we developed a mathematical model of bone metabolism that couples the dynamics of bone cells and the evolution of bone microdamage. The remodeling simulations using this mathematical model enabled the evaluation of the load-bearing function of cancellous bone from the viewpoints of bone quantity and quality.

研究分野：生体力学

キーワード：骨代謝 骨リモデリング 力学的適応 in silico実験 バイオメカニクス

1. 研究開始当初の背景

骨組織は、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成の繰返しによりリモデリングされ、骨基質中の骨細胞が力学刺激を感知することでそれらの細胞活動を制御していると考えられている。骨吸収と骨形成の不均衡にともなう骨の恒常性が破綻すると、骨粗鬆症などの様々な骨疾患が引き起こされる。近年の分子生物学の発展により、破骨細胞や骨芽細胞の分化・活性化、すなわち、骨の吸収と形成に直接関連する様々なシグナル伝達経路が解明され、さらに、遺伝子改変技術を用いて特定のシグナル分子の発現を操作することにより、シグナル伝達の異常と骨組織の病態との関連が明らかにされつつある。このような分析的アプローチにより得られた様々なシグナル伝達に関する知見の蓄積は、骨疾患に対する分子標的薬の開発に応用されるなど、その重要性は疑い得ないが、その一方で、局所的な細胞間の複雑な相互作用から、大域的な骨組織の生理的・病理的現象がどのように創発されるのかは自明でない。分子や細胞の振舞いから生体内の骨代謝動態を予測し、骨代謝の異常による骨の脆弱化に対する有効な予防、診断、治療法を確立するためには、力学的因子と生化学的因子とが複雑に関連した骨代謝機構に関する個別の知見を集約し、それらを統合的に解明する研究アプローチが不可欠である。

2. 研究の目的

本研究では、骨代謝・リモデリング過程における分子や細胞の3次元的な力学的・生化学的状態とそれらの時間変動を含めた4次元的な時空間情報を、コンピュータシミュレーションを用いて解析し、それに基づき、組織や器官が力学環境に応じて適応的に変化する機構を統合的に理解することを目的とする。そのために、微視的な分子・細胞の複雑な相互作用と巨視的な組織・器官の適応変化とを関連付けた骨代謝・リモデリングの数値モデルを構築することにより、力学的負荷に応じて骨組織内部で生じる細胞間シグナル伝達、個々の骨構成細胞動態、骨形態変化をコンピュータ上で同時観察することを可能にするシミュレーション基盤の構築を目指す。

3. 研究の方法

(1) 間質液流れによる骨細胞の局所膜ひずみ評価 (文献)

骨リモデリングの司令細胞であり、主要なメカノセンサー細胞と考えられている骨細胞への力学刺激を定量的に評価するため、骨細胞の超高压電子顕微鏡画像を基に、骨細胞突起と骨細管のイメージベースモデルを構築し、流体-構造連成解析により、間質液の流れを介して生じる骨細胞突起の局所的な膜ひずみ分布を評価した。

(2) 骨リモデリング駆動力としての間質液流れの妥当性評価

骨への動的な力学的負荷は骨形成を促進させることから、骨細胞に作用する間質液の流れが、骨リモデリングを駆動する力学刺激として働いているとの仮説を立て、その妥当性を検証した。マウス尾椎に対する繰返し荷重負荷実験により得られた海綿骨表面における骨表面移動速度の分布と、多孔質弾性論に基づくシミュレーションにより得られた骨組織内部における間質液の流速分布を用いて骨リモデリング則を定式化し、その荷重周波数依存性を調べた。

(3) 皮質骨-海綿骨転換の数値モデリング (文献)

皮質骨の多孔化(海綿骨化)は、加齢にともなう骨量減少の主たる要因とされていることから、それを適切に予防、治療するためには、リモデリングによる皮質骨-海綿骨転換の基本的な振舞いを明らかにすることが重要である。そこで、骨形成は骨基質中の力学的因子により引き起こされ、骨吸収は骨髄中の生化学的因子により引き起こされると仮定し、皮質骨および海綿骨のリモデリングを統一的に表現可能な数値モデルを構築して、リモデリングシミュレーションにより皮質骨から海綿骨への転換を再現した。

(4) 骨損傷発展を考慮した骨リモデリングシミュレーション基盤の構築

微小き裂などの骨損傷は、骨の剛性を低下させるとともに、骨細胞のアポトーシスを誘導する。そこで、骨損傷がリモデリングによる骨形態変化に及ぼす影響を調べるため、連続体損傷力学に基づいて損傷変数を導入し、骨損傷の蓄積による骨組織のヤング率の低下と、骨細胞のアポトーシスによる細胞数密度の低下を定式化した。さらに、骨代謝に関連する多数のシグナル分子により制御される骨構成細胞動態と骨損傷発展との連成数値モデルを提案し、リモデリングによる骨形態の力学的適応を解析可能な骨リモデリングシミュレーション基盤を構築した。

4. 研究成果

(1) 間質液流れによる骨細胞の局所膜ひずみ評価 (文献)

骨細管内の間質液流れにより、骨細胞突起に局所的に大きな膜ひずみが生じた。また、この局所的なひずみ集中は、骨細胞突起と骨細管壁をつなぐテザリングエレメントの中でも、特に張力の大きな少数のテザリングエレメントの周辺に発生し、流れの方向に応じてその位置が変化

することが示された（図 1）。このことから、骨細胞突起の局所的に大きな膜ひずみが、近傍のイオンチャネルの構造を変化させ、骨細胞の力学応答を引き起こしている可能性が示唆された。

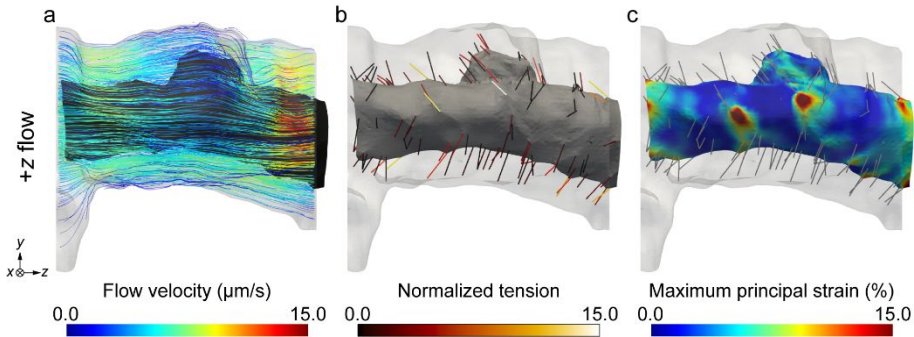


図 1 流体 - 構造連成解析による骨細胞突起の膜ひずみ評価。(a) 間質液の流速。(b) テザリングエレメントに働く張力。(c) 細胞膜の最大主ひずみ。(文献)

(2) 骨リモデリング駆動力としての間質液流れの妥当性評価

骨に負荷される繰返し荷重の周波数が増加すると、骨細胞に作用する間質液の流速が増大することにより、骨形成が促進され、骨体積分率が増加した。マウス尾椎海綿骨における局所的な骨表面移動速度と、同領域における間質液の流速との関係を調べたところ、流速が小さい領域では骨吸収が生じ、逆に、流速が大きい領域では骨形成が生じることが確認された。さらに、間質液流れを駆動力とする骨リモデリング則は、荷重周波数に依らずほぼ一意に定まることが示されたことから、骨リモデリングが間質液の流れに応じて制御されている可能性が示唆された。

(3) 皮質骨 - 海綿骨転換の数値モデリング（文献）

骨形成と骨吸収のバランスを制御するシグナル分子濃度の閾値を変化させ、リモデリングによる骨形態変化を調べた。骨形成が支配的な場合、皮質骨様の緻密な骨が形成され、血管周囲に髄腔様の管腔が形成された。一方、骨吸収が支配的な場合、血管周囲の管腔が拡大し、管腔領域内に荷重軸方向に配向した骨梁が形成された（図 2）。以上のように、構築した数値モデルに基づくシミュレーションにより、皮質骨と海綿骨の力学的適応現象を再現するとともに、局所的な骨吸収と骨形成のバランスの変化が、皮質骨 - 海綿骨転換を引き起こすことが示された。

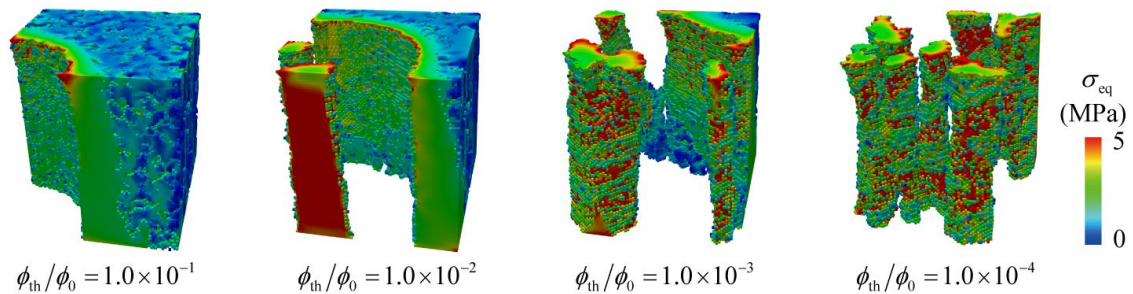


図 2 シグナル分子濃度の閾値 ϕ_{th} に応じた 100 日のリモデリング後の骨形態と Mises 応力分布。閾値 ϕ_{th} の減少により、皮質骨から海綿骨への転換が再現された。(文献)

(4) 骨損傷発展を考慮した骨リモデリングシミュレーション基盤の構築

様々な力学的負荷条件下、骨代謝条件下においてマウス大腿骨海綿骨のリモデリングシミュレーションを行った結果、低荷重や骨粗鬆症に起因する骨量の減少のみならず、過荷重にともなう骨損傷の蓄積により生じる骨質の低下を再現することができた。また、シミュレーションにより得られた骨形態と骨損傷から海綿骨の見かけの剛性を導出し、骨量・骨質という複合的な観点から海綿骨の荷重支持機能の変化を評価することが可能になった。

< 引用文献 >

- Yokoyama, Y., Kameo, Y., Kamioka, H., Adachi, T. “High-resolution Image-based Simulation Reveals Membrane Strain Concentration on Osteocyte Processes Caused by Tethering Elements”, *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 20 (6), 2353-2360, 2021.
- Kameo, Y., Sakano, N., Adachi, T. “Theoretical Concept of Cortical to Cancellous Bone Transformation”, *Bone Reports*, 12, #100206, 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 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yokoyama Yuka, Kameo Yoshitaka, Kamioka Hiroshi, Adachi Taiji	4. 巻 20
2. 論文標題 High-resolution image-based simulation reveals membrane strain concentration on osteocyte processes caused by tethering elements	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomechanics and Modeling in Mechanobiology	6. 最初と最後の頁 2353 ~ 2360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10237-021-01511-y	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 Kameo Yoshitaka, Ozasa Masahiro, Adachi Taiji	4. 巻 126
2. 論文標題 Computational framework for analyzing flow-induced strain on osteocyte as modulated by microenvironment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials	6. 最初と最後の頁 105027 ~ 105027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmbbm.2021.105027	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 Kameo Yoshitaka, Sakano Nobuaki, Adachi Taiji	4. 巻 12
2. 論文標題 Theoretical concept of cortical to cancellous bone transformation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone Reports	6. 最初と最後の頁 100260 ~ 100260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bonr.2020.100260	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 Scheuren Ariane C., Vallaster Paul, Kuhn Gisela A., Paul Graeme R., Malhotra Angad, Kameo Yoshitaka, Muller Ralph	4. 巻 8
2. 論文標題 Mechano-Regulation of Trabecular Bone Adaptation Is Controlled by the Local in vivo Environment and Logarithmically Dependent on Loading Frequency	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	6. 最初と最後の頁 566346 ~ 566346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fbioe.2020.566346	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 該当する

〔学会発表〕 計30件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 13件）

1. 発表者名 Taiji Adachi, Yuka Yokoyama, Hiroshi Kamioka, Yoshitaka Kameo
2. 発表標題 Image-based Simulation Study on Mechanosensing Amplification Mechanism at Osteocyte Processes in Bone Canalicular Space
3. 学会等名 15th World Congress on Computational Mechanics and 8th Asian Pacific Congress on Computational Mechanics (WCCM-APCOM2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuka Yokoyama, Yoshitaka Kameo, Taiji Adachi
2. 発表標題 Mechanical Modeling of Multicellular Growth for Computer Simulation of Bone Morphogenesis
3. 学会等名 9th World Congress of Biomechanics (WCB 2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshitaka Kameo, Nobuaki Sakano, Taiji Adachi
2. 発表標題 Mathematical Model of Bone Remodeling to Capture the Essential Features of Cortical to Cancellous Bone Transformation
3. 学会等名 9th World Congress of Biomechanics (WCB 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taiji Adachi, Kosei Fujimoto, Yoshitaka Kameo
2. 発表標題 In Silico Modeling of Bone Microdamage Accumulation and Repair by Targeted Remodeling
3. 学会等名 9th World Congress of Biomechanics (WCB 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshitaka Kameo, Nobuaki Sakano, Taiji Adachi
2. 発表標題 Mathematical Modeling of Cortical to Cancellous Bone Transformation by Remodeling
3. 学会等名 26th Congress of the European Society of Biomechanics (ESB2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuka Yokoyama, Yoshitaka Kameo, Taiji Adachi
2. 発表標題 Image-based Analysis of Flow-induced Strain on the Osteocyte Process via Tethering Elements
3. 学会等名 26th Congress of the European Society of Biomechanics (ESB2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshitaka Kameo, Yuki Miya, Taiji Adachi
2. 発表標題 In Silico Experiments of Bone Remodeling Towards Predicting Drug Treatment of Bone Diseases
3. 学会等名 16th U.S. National Congress on Computational Mechanics (USNCCM16) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsuyoshi Sawada, Yoshitaka Kameo, Taiji Adachi
2. 発表標題 Remodeling Simulation of Cancellous Bone and Cortical Endosteal Surface Using in Vivo μ CT Image Data
3. 学会等名 The 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (AP Biomech 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kosei Fujimoto, Yoshitaka Kameo, Taiji Adachi
2. 発表標題 Computational Analysis of the Effects of Bone Microdamage on Bone Remodeling
3. 学会等名 The 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (AP Biomech 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuka Yokoyama, Yoshitaka Kameo, Taiji Adachi
2. 発表標題 Computer Simulation of Multicellular Dynamics in Bone Morphogenesis by Material Point Method
3. 学会等名 The 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (AP Biomech 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀尾佳貴, 宮雄貴, 安達泰治
2. 発表標題 骨リモデリングのin silico実験基盤開発と医療応用
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 藤本航成, 亀尾佳貴, 安達泰治
2. 発表標題 骨損傷がリモデリングに及ぼす影響の数理モデル解析
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 澤田剛, 亀尾佳貴, 安達泰治
2. 発表標題 海綿骨・皮質骨内膜面のin vivo実験データに基づくリモデリングシミュレーション
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 横山優花, 亀尾佳貴, 安達泰治
2. 発表標題 細胞増殖による組織形態形成の力学モデル構築
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 藤本航成, 亀尾佳貴, 安達泰治
2. 発表標題 リモデリングによる骨形態変化と骨損傷発展の連成数理モデル解析
3. 学会等名 第48回日本臨床バイオメカニクス学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤本航成, 亀尾佳貴, 安達泰治
2. 発表標題 損傷発展にともなう海綿骨の構造・荷重支持機能変化のシミュレーション解析
3. 学会等名 日本機械学会第32回バイオフロンティア講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 亀尾佳貴、横山優花、上岡寛、安達泰治
2. 発表標題 イメージベース流体 - 構造連成解析による骨細管内骨細胞突起の局所的ひずみ評価
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 坂野暢昭、亀尾佳貴、安達泰治
2. 発表標題 骨リモデリングを制御する力学刺激としての間質液流れのin vivo・in silico検討
3. 学会等名 日本機械学会第31回バイオフィロントニア講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 亀尾佳貴、坂野暢昭、安達泰治
2. 発表標題 リモデリングによる皮質骨 海綿骨転換の数理モデリング
3. 学会等名 日本機械学会第31回バイオフィロントニア講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横山優花、亀尾佳貴、安達泰治
2. 発表標題 骨細胞の流れ刺激感知におけるテザリングエレメントの力学的役割
3. 学会等名 日本機械学会第31回バイオフィロントニア講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshitaka Kameo, Denis J. Cener, Ariane C. Scheuren, Ralph Muller, Taiji Adachi
2. 発表標題 In Silico Reproduction of Frequency-dependent Bone Adaptation to Cyclic Loading
3. 学会等名 25th Congress of the European Society of Biomechanics (ESB2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshitaka Kameo, Masahiro Ozasa, Taiji Adachi
2. 発表標題 In Silico Evaluation of Flow-induced Strain on Osteocyte Processes Amplified by Pericellular Matrix
3. 学会等名 4th Africa International Biotechnology and Biomedical Conference (AIBBC2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshitaka Kameo, Masahiro Ozasa, Taiji Adachi
2. 発表標題 Computational Analysis of the Effects of Canalicular Curvature on Flow-induced Strain of Osteocytes
3. 学会等名 The 10th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (AP Biomech 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横山優花, 亀尾佳貴, 安達泰治
2. 発表標題 Image-basedモデルを用いた骨細管内細胞突起の流体 構造連成解析
3. 学会等名 日本機械学会第30回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀尾佳貴, Cener Denis J., Scheuren Ariane C., Muller Ralph, 安達泰治
2. 発表標題 マウス尾椎への繰返し力学的負荷に対する骨適応現象のin silico再現
3. 学会等名 日本機械学会第30回バイオフィロントニア講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂野暢昭, 亀尾佳貴, 安達泰治
2. 発表標題 骨組織と骨髄の相補的關係を考慮した皮質骨・海綿骨の統合リモデリング則の提案
3. 学会等名 日本機械学会第30回バイオフィロントニア講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀尾佳貴, 安達泰治
2. 発表標題 繰返し荷重に対する骨の力学的適応現象における骨リモデリング動態の数理モデリング
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀尾佳貴
2. 発表標題 生体組織の形態形成と力学的適応の数理モデリング
3. 学会等名 第67回レオロジー討論会, 第38回バイオレオロジー・リサーチ・フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀尾佳貴, 小笹正裕, 安達泰治
2. 発表標題 骨細管の曲率が骨細胞への流れ刺激に及ぼす影響のin silico評価
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 松田大輝, 亀尾佳貴, Kim Jeonghyum, 安達泰治
2. 発表標題 ラーゲングルサンドイッチ培養における骨芽細胞様細胞の形態観察と遺伝子発現解析
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

〔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		
スイス	スイス連邦工科大学チューリッヒ校		