

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16日現在

機関番号：24403

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2011～2012

課題番号：23860044

研究課題名（和文） 細胞の代謝活動を考慮した骨リモデリングの数理モデルの構築

 研究課題名（英文） Mathematical Modeling of Bone Remodeling
Considering Cellular Metabolic Activity

研究代表者

亀尾 佳貴 (KAMEO YOSHITAKA)

大阪府立大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：60611431

研究成果の概要（和文）：本研究では、骨細胞による力学刺激感知、および、骨系細胞間の生化学的シグナル伝達という微視的な細胞活動から、巨視的な骨構造変化を再現可能な骨リモデリングの数理モデルを構築した。まず、骨細胞の力学刺激感知過程に着目し、骨細管内の間質液流れによる骨細胞突起の変形を解析した。さらに、骨系細胞間の代表的なシグナル伝達系を考慮した骨リモデリングの数理モデルを提案し、力学環境に応じた骨形態変化についてシミュレーションによる検討を行った。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we developed a mathematical model for bone remodeling incorporating the possible mechanism of osteocytes mechanosensing and the signaling cascade of bone cells in order to predict the structural changes in bone tissue from cellular metabolic activities. First, focusing on the process of mechanosensing by osteocytes, we investigated the deformation of a single osteocyte process in a canaliculus due to interstitial fluid flow. Then, we proposed a mathematical model for bone remodeling taking a representative cell signaling pathways into account and simulated the morphological changes in bone tissue to adapt to the mechanical environment.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：機械材料・材料力学

キーワード：骨・リモデリング・細胞・機能的適応・数理モデル・バイオメカニクス

1. 研究開始当初の背景

骨は周囲の力学環境の変化に応じて自らの外部形状や内部構造を絶えず変化させ、機能的に適応する能力を有している。この骨リモデリング現象は、骨組織内部に存在する細胞群の複雑な生化学的反応過程の結果であり、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による

骨形成との代謝回転の繰返しにより実現される。骨リモデリング過程には、外部から加わる力が大きな影響を及ぼしていることが知られており、力学刺激に対するセンサー機能を有する細胞として、骨基質中で三次元状の複雑なネットワーク構造を形成している骨細胞が有力視されている。骨細胞への局所

的な力学刺激により産生されたシグナル分子は、細胞間ネットワークを介して各骨系細胞に伝達された後、様々な生化学的因子と相互作用することにより、破骨細胞や骨芽細胞の代謝活動を調整していると考えられている。また、骨リモデリングを引き起こす骨細胞の力学刺激感知過程には、骨基質の変形により骨小腔－骨細管系内に生じる間質液の流れが重要な役割を果たしていると考えられている。

これまで、細胞・分子レベルから組織レベルに至るまで、様々な空間スケールにおいて力学環境とリモデリングとの関連性が実験的・理論的に調べられてきた。特に、近年の分子生物学の進歩により、骨系細胞間の詳細なシグナル伝達系が明らかにされつつある。しかしながら、微視的な細胞レベルにおける複雑な力学－生化学連成機構が、いかにして巨視的な組織レベルにおける骨の適応的な構造変化を引き起こすのかについては、未だ明確な回答が得られていない。このような幅広い空間スケールにまたがる複雑な現象を理解するためには、計算機を援用した数理モデリングによるアプローチが有効であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、周囲の力学環境の変化に対する適応現象である骨リモデリング現象に着目し、骨系細胞による力学刺激感知、および細胞間の生化学的シグナル伝達を *in silico* において再現することにより、微視的な細胞活動からリモデリングによる巨視的な骨構造変化までを扱えるマルチスケールな数理モデルを構築する。さらに、構築した数理モデルにより、骨の機能的適応現象のメカニズムを、細胞レベルにおいて生じる力学－生化学連成機構の観点から理解することを目指す。

3. 研究の方法

骨は、微視的な細胞レベルから巨視的な組織レベルまで、階層的な構造を有している。このような幅広い空間スケールを有する現象を *in silico* において再現するため、本研究では、骨細胞突起、骨細胞ネットワーク、骨梁という異なる空間スケールを考え、骨リモデリング過程において各スケールで生じる生理現象に着目する。すなわち、骨細胞突起スケールにおいて、骨細胞による力学刺激感知を、骨細胞ネットワークスケールにおいて、シグナル分子の細胞間伝達を、また、骨梁スケールにおいて、リモデリング過程での各骨系細胞の動態を、それぞれ計算機シミュレーションにより解析する。微視的スケールにて得られた解析結果を、より巨視的なスケールにおける解析に順次反映させることで、現象に内在する空間スケールの隔たりを克

服する。さらに、上記の解析手法と、我々が現在までに構築してきた骨梁リモデリングの数理モデルとを統合することにより、骨リモデリングに関する力学的因子・生化学的因子を考慮した新たな数理モデルを提案する。以上に示す方法により、微視的な細胞活動からリモデリングによる巨視的な骨構造変化を表現可能な、統一的なシミュレーションモデルを開発する。

4. 研究成果

骨細胞による力学刺激感知過程には、骨小腔－骨細管系内の間質液の流れが重要な役割を担っているとの仮説を受け、骨細管壁の微細構造が、内部に存在する間質液の流れと、それにとまなう骨細胞突起の変形に及ぼす影響に着目し、計算機シミュレーションを援用した力学的検討を行った。【研究成果(1)、(2)】

(1) 骨細管イメージベースモデルを用いた間質液流れシミュレーション

超高压電子顕微鏡により取得した骨細管・骨細胞突起の電子断層画像をもとに、骨細管壁と細胞突起に挟まれた細胞周囲間隙領域を三次元再構築した。このようにして作成した骨細管イメージベースモデルを用い、格子ボルツマン法により骨細管内の間質液の力学的挙動を解析した。その結果、定常状態において、骨細管内の間質液の流れは層流であり、その流速は、骨細管壁ならびに細胞突起の凹凸に起因して、流路内の位置に大きく依存することが示された (図1)。

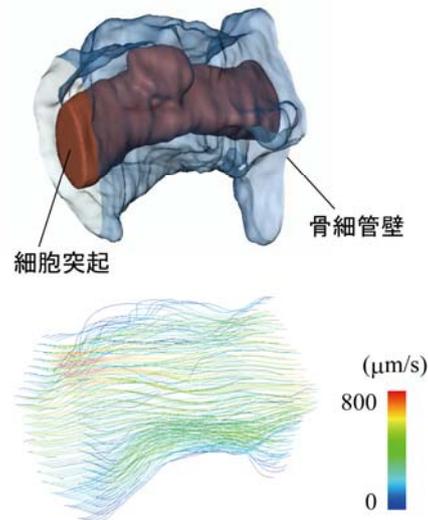


図1 骨細管内における間質液の流れと流速

(2) 骨細管内の間質液流れによる骨細胞突起変形シミュレーション

細胞膜を微小な三角形要素の集合体で表現した骨細胞突起の数理モデルを構築した。

さらに、格子ボルツマン法による流体解析と細胞突起モデルとを組み合わせ、間質液と細胞突起との流体—構造連成解析を行った。その結果、細胞膜の局所的な力学特性が、細胞突起全体の変形挙動に影響を及ぼすことが示唆された。また、骨細管壁の凹凸の存在により、内部を流れる間質液の流速分布が複雑になるため、骨細胞突起は、骨細管の長軸方向のみならず、それに垂直な方向にも変形することが確認された。

次に、骨細胞の力学刺激感知過程における細胞周囲マトリックスの影響を解析するとともに、骨系細胞間の代表的なシグナル伝達系を考慮した骨リモデリングの数理モデルを構築し、力学環境に応じた骨形態変化についてシミュレーションによる検討を行った。
【研究成果(3)、(4)】

(3)細胞周囲マトリックスが流れによる骨細胞突起変形に及ぼす影響

骨細管内における骨細胞突起の周りには、細胞周囲マトリックスとして多数の高分子鎖が存在し、間質液の力学的挙動に影響を及ぼす。そこで、多孔質や繊維質中の粘性流体の流れを表現可能な Brinkman 方程式を流れの支配方程式として用い、その影響を考慮した。流体解析手法として格子ボルツマン法を適用し、これまでに構築した細胞突起モデルとを組み合わせ、間質液と細胞突起との流体—構造連成解析を行った。その結果、細胞周囲マトリックスの分布が密で、骨細管内の透水係数の値が小さいほど、間質液の流れに対する抵抗が増大するため、骨細胞突起の変形は著しく低下することが示された (図 2)。

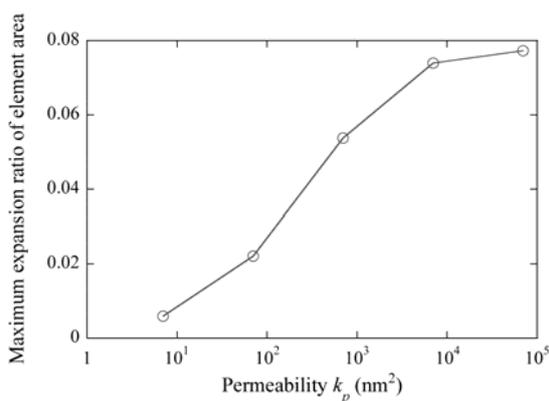


図 2 骨細管内の透水係数と骨細胞突起に生じる最大面積ひずみとの関係

(4)シグナル伝達系を考慮した骨リモデリング数理モデルの構築

骨リモデリング過程において、骨吸収を担う破骨細胞と骨形成を担う骨芽細胞とは、細

胞間接触にともなうシグナル伝達を介して、連携的に互いの分化を調節している。そこで、骨系細胞の分化制御に重要な役割を担う RANK-RANKL シグナル伝達系を考慮した骨リモデリングの数理モデルを提案し、単体骨梁に対するリモデリングシミュレーションを行った。その結果、骨系細胞の分化にともない細胞膜上の RANKL 発現量が継時変化することにより、骨吸収と骨形成とを周期的に繰返す骨リモデリングサイクルを再現することができた。

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 2 件)

- ① Hiroshi Kamioka, Yoshitaka Kameo, Yuichi Imai, Astrid D. Bakker, Rommel G. Bacabac, Naoko Yamada, Akio Takaoka, Takashi Yamashiro, Taiji Adachi, Jenneke Klein-Nulend, “Microscale Fluid Flow Analysis in Human Osteocyte Canaliculus Using a Realistic High-resolution Image-based Three-dimensional Model”, Integrative Biology, 4 (10), 1198-1206, 2012. 査読有
DOI: 10.1039/c2ib20092a
- ② Yoshitaka Kameo, Taiji Adachi, Masaki Hojo, “Effects of Loading Frequency on the Functional Adaptation of Trabeculae Predicted by Bone Remodeling Simulation”, Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 4 (6), 900-908, 2011. 査読有
DOI: 10.1016/j.jmbbm.2011.03.008

[学会発表] (計 14 件)

- ① 亀尾佳貴, “骨細管内の細胞周囲マトリックスが流れによる骨細胞突起変形に及ぼす影響”, 日本機械学会第 25 回バイオエンジニアリング講演会, No. 12-48, pp. 577-578, つくば, 2013. 1. 9-11.
- ② Yoshitaka Kameo, “Modeling Trabecular Bone Adaptation Regulated by Mechanosensing Osteocytes”, 3rd Asian Conference on Mechanics of Functional Materials and Structures (ACMFMS2012), New Delhi, India, pp. 667-670, 2012. 12. 5-8.
- ③ 亀尾佳貴, “骨細管内の間質液流れによる骨細胞突起変形シミュレーション”, 日本機械学会 2012 年度年次大会, 金沢, 2012. 9. 9-12.
- ④ Yoshitaka Kameo, “Poroelastic

- Analysis of Interstitial Fluid Flow in Trabecula under Cyclic Loading”, 18th Congress of the European Society of Biomechanics (ESB2012), Lisbon, Portugal, S93, 2012. 7. 1-4.
- ⑤ Hiroshi Kamioka, “Microscale Fluid Flow Analysis in a Human Osteocyte Canaliculus Using a Realistic High-resolution Image-based Three-dimensional Model”, International Symposium on Cellular Mechanobiology, Kyoto, Japan, 2012. 3. 16.
- ⑥ 亀尾佳貴, “骨細管イメージベースモデルを用いた間質液流れシミュレーション”, 第38回日本臨床バイオメカニクス学会, pp. 153, 神戸, 2011. 11. 18-19.
- ⑦ 上岡寛, “高詳細骨細管モデルを用いた流れ解析の試み”, 第70回日本矯正歯科学会大会 & 第4回国際会議, 名古屋, 2011. 10. 17-20.
- ⑧ Hiroshi Kamioka, “Microscale Fluid-flow Analysis in Osteocyte Canaliculi Using High-resolution Image-based Models”, American Society for Bone and Mineral Research 2011 (ASBMR2011) Annual Meeting, San Diego, USA, S404, 2011. 9. 16-21.
- ⑨ 石橋弘輝, “シグナル伝達機構を考慮した骨梁リモデリングシミュレーション”, 日本機械学会2011年度年次大会, 東京, 2011. 9. 12-15.
- ⑩ Taiji Adachi, “A Hypothesis of Structural Optimality in Bone: Modeling Osteocyte Network as a Mechanosensory System”, 11th US National Congress on Computational Mechanics (USNCCM-11), Minisymposium: Homogenization and topology optimization for CAE: A symposium in honor of Prof. Noboru Kikuchi’s 60th birthday, Minneapolis, USA, Abstract (1 page), 2011. 7. 25-29.
- ⑪ Yoshitaka Kameo, “Mathematical Modeling of Trabecular Bone Remodeling Induced by Osteocytic Response to Interstitial Fluid Flow”, 8th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology, and Annual Meeting of the Society for Mathematical Biology (ECMTB2011), Krakow, Poland, Mini-Symposia pp. 470-471, 2011. 6. 28-7. 2.
- ⑫ Taiji Adachi, “Poroelastic Modelling of Trabecular Bone Adaptation Stimulated by Flow-induced Shear Stress on Osteocytic Process Membrane

in Lacuno-canalicular System”, IV International Conference on Computational Methods for Coupled Problems in Science and Engineering (Coupled Problem 2011), Kos Island, Greece, Abstract (1 page), 2011. 6. 20-22. <Keynote Lecture>

- ⑬ Taiji Adachi, “Microscale Flow Analysis in Bone Canaliculi Using High-resolution Image-based Models”, Workshop: Microscale Modeling in Biomechanics and Mechanobiology, Ericeira, Portugal, Abstract (2 pages), 2011. 5. 30-6. 1. <Invited Talk>
- ⑭ 上岡寛, “三次元構築された骨細管モデル内における流れ解析の試み”, 第31回日本骨形態計測学会, pp. S61, 岐阜, 2011. 5. 20-22.

〔図書〕(計1件)

- ① 亀尾佳貴, 安達泰治, “力学環境に対する骨組織の機能的適応現象の数理モデル”, 再生医療製品の許認可と組織工学の新しい試み(第4章3節), シーエムシー出版, pp. 200-209, 2012. 5.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

亀尾 佳貴 (KAMEO YOSHITAKA)
大阪府立大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号: 60611431

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: