

「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」
平成 24 年度採択研究代表者

H27 年度 実績報告書

近藤 滋

大阪大学大学院生命機能研究科
教授

動物の形態形成の分子メカニズムの探求と形を操る技術の創出

§ 1. 研究実施体制

(1) 近藤グループ

- ① 研究代表者: 近藤 滋 (大阪大学大学院生命機能研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・皮膚模様形成原理の詳細な解明
 - ・力を基礎とした、骨の3D形態形成原理のモデル構築と解明
 - ・直線状のコラーゲン結晶を基礎とした、骨の3D形態形成原理のモデル構築と解明

(2) 「小椋」グループ

- ① 主たる共同研究者: 小椋 利彦 (東北大学加齢医学研究所、教授)
- ② 研究項目
 - ・骨芽／破骨細胞の解析
 - ・変異マウスの解析
 - ・鉄ナノ粒子による力学制御
 - ・力学刺激への反応

§ 2. 研究実施の概要

① 皮膚模様形成原理の詳細な解明

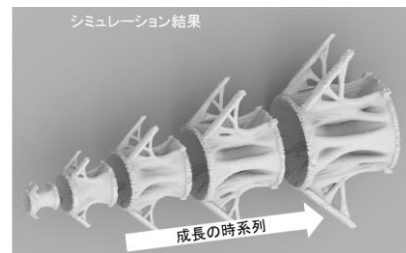
模様形成に関する研究はCRESTとしては終了しており、既に得られたデータの論文発表の作業を行っている。前年度に、Turing理論を単純化し、相互作用をカーネルで表現したモデルを創ったことを報告したが、その後、本多アドバイザーと三浦岳教授の助言を経て、新しい理論として発表できるものに仕上がった。改良点は、カーネルの表現をガウス分布の和にしたことと、カーネルのフーリエ変換により、実際のシミュレーションを行わなくても生成する2次元パターンが予測できる事であり、パターン形成の原理として Turing に代わるものになると考えている。(近々に投稿予定。)

② 骨の形態形成原理

ゼブラフィッシュのCX43変異の解析から、骨の3D形態形成には2つ以上の異なる原理が働いていると推察され、それぞれ(以下A, B)に関する理論および実験研究と、(C)その仮説を実証するためのインビトロ系の構築と実験技術の開発を行っている。

A(近藤グループ)

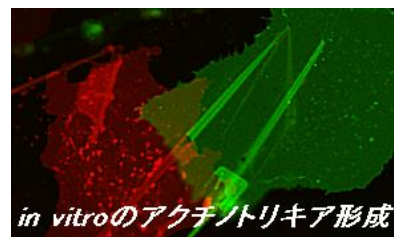
論文2より、ゼブラフィッシュ脊椎骨の3D形態形成には、「力」が関与していることが判った。また、力と形態をつなぐ理論モデルとして「トポロジー最適化」という建築工学で使われる手法が有り、それを改変して成長する骨の成長過程を3Dシミュレーションすると、魚の脊椎とかなり似た構造が自然にできることが判った。(論文未発表)骨の3D形態を説明



する新しいモデルができたと言える。現在、魚ごとにバラエティのある脊椎の構造をパラメータ操作により作り出すことを目標として、シミュレーションモデルの精緻化を進めている。また、この力学モデルは本当にビボにおける実体を反映しているかを調べている。

B(近藤グループ)

論文2より、鰭骨の形成は脊椎とは異なる原理で起きていることが明らかとなった。また、鰭の再生過程の詳細な観察から、鰭の先端でのみ形成されるアクチノトリアと呼ばれるコラーゲン様分子が、コンクリート建築における鉄筋のように働くという、極めてユニークな仮説ができた。(論文未発表)



現在、アクチノトリアのビボ(鰭先端)における動態と、特異的にアクチノトリアを産生する細胞によるビトロでの生成の2つの方向から、このモデルを実証しつつある。

C(小椋グループ)

小椋グループは、特に、骨の形態形成に関するモデルAに関して、インビトロ系での再現を目指している。具体的には、マシュマロゲルに骨細胞 MLO-Y4細胞を封入し、それに力を印加することで、力特異的な3D分布での骨の形成を行う。27年度には、マシュマロゲルのポアサイズをコントロールし、ゲルと細胞の親和性を上げるためにコーティングするタンパク質の検定を行い、これを決定した。決定した条件では、厚さ5mmまでにマシュマロゲルに封入したMLO-Y4細胞は1週間以上維

持することが可能で、しかも、細胞の増殖も観察された。しかし、5mm を超える厚さのゲルでは、ゲル中心部で MLO-Y4 細胞の脱落が起こった。これは、培養液がゲル内部に十分に浸透しないことに起因すると考えられる。この問題を解決し、かつ、外部からの圧縮刺激を印可する目的で、培養液循環と圧縮を同時に行う装置の開発を行った。H28 年 3 月の時点で、循環／圧縮装置のプロトタイプ製の作製を行っており、初期モデルは約 70% 完成している。

昨年までの細胞に力を印加する方法についての技術開発も継続している。