

「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

H28 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 (大阪大学生命機能研究科、教授)

② 研究項目

項目1-1: 脊椎骨の形態形成と力と関係の解析

項目1-2: 脊椎の3D形態の詳細の観察と構造最適化による計算モデルの構築

項目2: アクチノトリアの3D空間における関係性の詳細の解明とモデル化

項目3: ひれ骨の関節部の形成原理と光によるコントロール

### (2) 小椋グループ(研究機関別)

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

項目1-3: マッシュマロゲル内での骨細胞の培養と力の印加実験

項目4: 個々の細胞への力の印加手法としての磁気ビーズの導入

## § 2. 研究実施の概要

本プロジェクトでは、骨の3D形態ができる原理を説明する数理モデルの構築と、その実験的な証明を目的としている。研究対象は魚類の脊椎とひれ骨である。

①魚類脊椎骨の形態を、トポロジー最適化の計算手法を使って再現することを試みている。CX43変異の解析から、力に応答する遺伝子が脊椎の形態に関与していることが解り(成果報告書の文献3)、そこから、トポロジー最適化をベースとしてモデル化をすることを思いついた。トポロジー最適化は、「力(応力)の集中する場所には材料(この場合は骨)を付加し、力がかからない場所は削る」という原理であり、それぞれ、骨芽細胞と破骨細胞の機能に対応させることができる。この手法は、骨内部のスポンジ状の構造(骨梁構造)の形成の説明としては以前から使われていたが、成長する骨の外形に用いる例はほとんどない。前年度までに、成長を加味した計算により、ある程度、脊椎に似た構造を作ることができたが、側部構造が柱状になってしまい、板状になる本物の骨とはかなり違っていた。これを修正するために、骨芽細胞と破骨細胞の機能を制御する閾値に差をつけたところ、大きく改善し、実際の骨にそっくりな構造を作ることができた。このアイデアは、同じく28年度に行った反応拡散モデルの改変(成果報告書の文献1)から来ており、抽象的な理論の伸展が、具体的な対象を持つモデルの形成に役に立ったといえる。



図2 脊椎骨のシミュレーションによる再現(論文投稿中)

②ひれ骨の形成に先立ってひれ先端に現れる「アクチノトリキア」というコラーゲンの結晶が鉄筋コンクリートの鉄筋のように働いているという仮説の下に研究を進めている。28年度には、アクチノトリキア産生細胞のインビトロ培養系で、単一細胞からアクチノトリキアを再現良く作らせることが可能になり、インビトロでの骨の形成が視野に入ってきている。



図4 アクチノトリキアのインビトロ培養

③小椋研では、近藤研で行っている研究の技術的なサポートを主に行っている。①で述べたトポロジー最適化モデルの最も直接的な検証法は、インビトロで骨細胞に力を印加したときに、そこに骨ができることであると考えられる。小椋研では、マッシュマロゲルという多孔質のゲルに骨細胞を浸潤させ、その状態に力を加えたときに、加わる力に応じたカルシウムの分布を起るかどうかを試す方向で研究を進めている。開始当初は、骨細胞がゲルにていちゃくしないという問題があったが、それは、ECMの分子の種類を変えることで改良され、現在はゲル内部でも細胞を安定に維持することができる。力を印加したときに、力のかかっていない部位に細胞が動いてしまうという予想外の現象がおき、現在、それに対する対処法を探している。

