

京都大学	博士 (工学)	氏名	横山 優花
論文題目	骨形態形成における多細胞動態の連続体力学解析		
<p>本論文は、骨の形態が力学的因子に応じた多細胞動態により制御されるメカニズムの理解を目指し、個々の細胞活動にともなう組織全体の力学的ふるまいを連続体力学に基づき解析可能なシミュレーション基盤を構築し、形態形成過程における骨組織内部の力学状態を解析した研究成果をまとめたものであって、5章からなっている。</p> <p>第1章は緒論であり、研究背景、および、本論文の目的を述べている。まず、骨形態形成メカニズムに関する生体力学研究を概説し、軟骨細胞の増殖層、前肥大層、および、肥大層からなる成長板の形成と、その増殖層における軟骨カラム形成が、骨形態を制御する重要な多細胞動態であることを述べている。また、骨形態形成における多細胞動態を制御する生化学的、および、力学的因子に関する知見について概説している。さらに、骨形態形成メカニズムを理解するための計算機シミュレーションを用いた研究について論じている。最後に、本論文の目的と構成を述べている。</p> <p>第2章では、個々の細胞活動を組織全体の力学的ふるまいに結び付ける連続体ベース粒子モデルを構築することにより、多細胞組織の形態形成を解析可能な多階層シミュレーション手法を開発している。ここでは、細胞の成長と増殖のモデルを構築することにより、力学的拘束条件下での多細胞組織の成長をシミュレーションしている。また、細胞周期における体積チェックポイントの効果を細胞増殖モデルに導入することにより、力学状態に応じた細胞活動の変化が組織全体の力学的ふるまいに及ぼす影響を評価している。第2章で提案した細胞成長、および、増殖の連続体ベース粒子モデルは、細胞活動にともなう組織形態形成を力学的視点から解析する上で強力な枠組みを提供するものであると述べている。</p> <p>第3章では、まず、骨形態形成過程の成長板における細胞分化を制御する単因子モデルを構築し、当該モデルが生理的、および、病理的な成長板構造を再現することを検証している。また、この単因子モデルを連続体ベース粒子モデルに基づく三次元多細胞シミュレーションに導入することにより、マウスの第三中足骨における観察と対応する成長板構造の形成、維持、および、骨組織全体の伸長を個々の細胞活動に基づき解析するシミュレーション基盤を構築している。さらに、三次元多細胞骨形態形成シミュレーションにおいて、細胞の分裂頻度分布が、マウスの第三中足骨における観察結果と同様の傾向を示すことを検証している。これにより、形成過程の骨組織内部における力学状態を予測し、細胞活動の力学的制御メカニズムを調べるのが可能となった。</p>			

京都大学	博士 (工学)	氏名	横山 優花
<p data-bbox="172 320 1415 801">第4章では、第3章で構築した骨形態形成シミュレーション基盤を用いて、成長板の増殖層における軟骨カラム形成を介した骨形態形成の力学的制御メカニズムの解明を試みている。成長板における力学状態を解析した結果、成長板の増殖層において、骨の長軸に垂直な面内の引張応力と骨長軸方向の圧縮応力からなる異方的な応力場が特徴的に生じていることを明らかにしている。この応力異方性にともない細胞が骨長軸方向に整列し、摘出骨における観察と同様にシミュレーション内で軟骨カラムが形成されていることを確認した。また、増殖層の応力異方性にとまなう軟骨カラム形成が骨形態の制御に影響を及ぼすことを示唆している。さらに、この応力異方性は、前肥大層、および、肥大層における軟骨細胞の肥大化に誘導されることを明らかにしている。したがって、本研究により、成長板の層ごとに異なる細胞活動が、骨組織内部の応力場、および、細胞の配列を介して骨形態を制御する力学的メカニズムが明らかとなった。</p> <p data-bbox="172 857 1415 1249">第5章は結論であり、本論文で得られた成果について要約している。本研究は、形態形成過程を通じ観察される細胞活動と力学的因子を結び付け、生物の形づくりを担う細胞活動の制御メカニズムについて力学的視点から新たな知見を提供したことから、発生生物学分野の知見を深化させ、力学との融合分野の発展の一翼を担うものであると述べている。また、本研究のさらなる発展により、発生段階において骨形態を力学的手法により制御することや、生体外で骨組織を工学的に再構成することによる生体医工学的応用が期待されると述べている。さらに、骨形態が決定されるメカニズムに通底する力学的制御理論を見出すことにより、生物をよりどころとする新たな機械工学的設計思想を提案することができると期待されることから、本研究は工学的意義を有すると述べている。</p>			

本論文は、骨の形態が力学的因子に応じた多細胞動態により制御されるメカニズムの理解を目指し、個々の細胞活動にともなう組織全体の力学的ふるまいを連続体力学に基づき解析可能なシミュレーション基盤を構築し、形態形成過程における骨組織内部の力学状態を解析した研究成果をまとめたものである。得られた主な成果は次のとおりである。

1. 細胞の成長と増殖の連続体ベース粒子モデルを構築した。これにより、個々の細胞活動を組織全体の力学的ふるまいに結び付け、多細胞動態による組織形態形成を連続体力学に基づき解析することを可能とした。さらに、細胞周期における体積チェックポイントの効果を評価することにより、力学状態に応じた細胞活動が組織全体の力学的ふるまいに与える影響を解析する上で、構築したモデルが有用であることを示した。
2. 骨形態形成過程の細胞分化を制御する単因子モデルを構築し、連続体ベース粒子モデルに基づく三次元多細胞シミュレーションに導入することにより、個々の細胞活動に基づき、骨形態形成における成長板の形成、維持、および、骨組織全体の伸長を解析するシミュレーション基盤を構築した。さらに、単因子モデルが生理的、および、病的な成長板構造を再現可能であることを検証することにより、構築したモデルの妥当性を示した。
3. 骨形態形成シミュレーションを用いて骨形態形成過程における多細胞組織の力学状態を解析することにより、成長板内の細胞の肥大化が、成長板の増殖層における骨の長軸に垂直な面内の引張応力と骨長軸方向の圧縮応力からなる応力異方性を誘導することを示した。また、この応力異方性が、軟骨カラム形成を通じて骨形態の形成に影響を及ぼす可能性を示した。これにより、形態形成過程の組織内部の力学場が、細胞活動を介して骨形態を制御する生体力学的メカニズムを新たに明らかにした。

以上、本論文は、連続体力学に基づくモデル化により、多細胞動態による骨形態形成の力学的制御メカニズムについて新たな知見を提供するものであり、学術上、実際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。また、令和6年1月18日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。