

課題番号	LR017
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成23年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	生体システムの構造・機能適応ダイナミクスの力学的理解
研究機関・ 部局・職名	京都大学・再生医科学研究所・教授
氏名	安達泰治

1. 当該年度の研究目的

<p>メカノセンサーネットワークを考慮した骨の機能的適応モデルの構築:</p> <p>骨のリモデリングによる機能的適応現象においてメカノセンサーとしての役割を担うと考えられている骨細胞に着目することで、その力学刺激感知および細胞間ネットワークを考慮した骨梁リモデリングの数理モデルを構築し、計算機シミュレーションを通じて、リモデリングにおける骨細胞の役割を明らかにする。</p> <p>アクチン細胞骨格と接着形態制御とそのモデリング:</p> <p>細胞外基質のマイクロパターンング技術を活用した細胞接着形態制御手法を用いて、運動制御された細胞の移動速度や細胞内アクチンダイナミクスの変化について検討し、細胞内のアクチン収縮の調節により、アクチンネットワーク内の力学場が、細胞伸展に与える影響を解析する。</p>
--

2. 研究の実施状況

<p>メカノセンサーネットワークを考慮した骨の機能的適応モデルの構築:</p> <p>骨基質の中に埋没して存在する骨細胞の力学刺激感知と細胞間コミュニケーションが、骨のリモデリングによる機能適応過程において重要な役割を果たすことを、数理モデリングと計算機シミュレーションを通じて検討した。骨細管内の間質液の流れは、多孔質弾性体有限要素法を用いて評価した。また、骨細胞の力学刺激は、骨細管に存在する骨細胞の細胞突起において感知されると仮定し、さらに、感知された力学刺激は、細胞間ネットワークを介して、骨梁の表面に存在する破骨細胞・骨芽細胞に伝達され、骨リモデリング活動を調節すると仮定した。このように、間質液の流れを考慮することにより、骨に作用する荷重の大きさのみならず、荷重速度や周波数の影響を考慮することが可能となった。さらに、このモデルを単一骨梁のボクセル有限要素モデルに適用し、リモデリングの結果として達成される間質液の圧力分布や骨基質の応力分布について評価し、構造・機能の観点から骨の力学的な構造最適性を明らかにした。</p> <p>アクチン細胞骨格と接着形態制御とそのモデリング:</p> <p>アクチン細胞骨格のダイナミクスについて、細胞レベルの実験と分子動力学シミュレーションにより検討した。まず、細胞接着マイクロパターンング技術を活用することにより、細胞運動制御を試みた。移動性の高い細胞ケラトサイトを用いた実験により、葉状仮足形成や接着斑分布、細胞極性の形成過程や膜突出との関連を検討し、細胞内のアクチン系による内力の変化が、葉状仮足における先端の突出に影響を与えることを明らかにした。一方、アクチン細胞骨格内の力学場と脱重合との関連を探るため、分子レベルにおけるモデリングと計算機シミュレーションを行った。アクチンフィラメントの構造ゆらぎから、フィラメントの伸展・ねじりの力学的特性(剛性)を抽出し、それらが、張力の作用により増大することを明らかにした。</p>

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 13 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 11 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mototsugu Eiraku, Nozomu Takata, Hiroki Ishibashi, Masako Kawada, Eriko Sakakura, Satoru Okuda, Kiyotoshi Sekiguchi, Taiji Adachi, Yoshiki Sasai, Self-organizing Optic-cup Morphogenesis in Three-dimensional Culture, <i>Nature</i>, 2011, Vol. 472, pp. 51-56. doi:10.1038/nature09941 2. Shinji Matsushita, Yasuhiro Inoue, Masaki Hojo, Masahiro Sokabe, Taiji Adachi, Effect of Tensile Force on the Mechanical Behaviour of Actin Filaments, <i>Journal of Biomechanics</i>, 2011, Vol. 44, No. 9, pp. 1776-1781. doi:10.1016/j.jbiomech.2011.04.01 3. Yasuhiro Inoue, Shunsuke Tsuda, Koji Nakagawa, Masaki Hojo, Taiji Adachi, Modeling Myosin-dependent Rearrangement and Force Generation in an Actomyosin Network, <i>Journal of Theoretical Biology</i>, 2011-7, Vol. 281, No. 1, pp. 65-73. doi:10.1016/j.jtbi.2011.04.004 4. Yasuhiro Inoue, Taiji Adachi, Coarse-grained Brownian Ratchet Model of Membrane Protrusion on Cellular Scale, <i>Biomechanics and Modeling in Mechanobiology</i>, 2011, Vol. 10, No. 4, pp. 495-503. doi:10.1007/s10237-010-0250-6 5. Shukei Sugita, Taiji Adachi, Yosuke Ueki, Masaaki Sato, A Novel Method for Measuring Tension Generated in Stress Fibers by Applying External Forces, <i>Biophysical Journal</i>, 2011, Vol. 101, No. 1, pp. 53-60. doi:10.1016/j.bpj.2011.05.046 6. Yoshitaka Kameo, Taiji Adachi, Masaki Hojo, Effects of Loading Frequency on Functional Adaptation of Trabecula Predicted by Bone Remodeling Simulation, <i>Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials</i>, 2011, Vol. 4, No. 6, pp. 900-908. doi:10.1016/j.jmbbm.2011.03.008 7. Mian Long, Masaaki Sato, Chwee Teck Lim, Jianhua Wu, Taiji Adachi, Yasuhiro Inoue, Advances in Experiments and Modeling in Micro- and Nano-Biomechanics: A Mini Review, <i>Cellular and Molecular Bioengineering</i>, 2011, Vol. 4, No. 3, pp. 327-339. doi:10.1007/s12195-011-0183-x 8. Kennedy O. Okeyo, Masuzo Nagasaki, Junko Sunaga, Masaki Hojo, Hidetoshi Kotera, Taiji Adachi, Effect of Actomyosin Contractility on Lamellipodial Protrusion Dynamics on a Micropatterned Substrate, <i>Cellular and Molecular Bioengineering</i>, 2011, Vol. 4, No. 3, pp. 389-398. doi:10.1007/s12195-011-0190-y 9. Mototsugu Eiraku, Taiji Adachi, Yoshiki Sasai, Relaxation-Expansion Model for Self-Driven Optic-Cup Morphogenesis, <i>BioEssay</i>, 2011, Vol. 34, pp. 17-25. doi:10.1002/bies.201100070 10. Hiromi Miyoshi, Taiji Adachi, Jungmyoung Ju, Sang Min Lee, Dong Jin Cho, Jong Soo Ko, Go Uchida, Yutaka Yamagata, Characteristics of Motility-based Filtering of Adherent Cells on Microgrooved Surfaces, <i>Biomaterials</i>, 2012, Vol. 33, No.2, pp. 395-401. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.09.094 11. Hidetaka Yamaoka, Shinji Matsushita, Yoshitaka Shimada, Taiji Adachi, Multiscale Modeling and Mechanics of Filamentous Actin Cytoskeleton, <i>Biomechanics and Modeling in Mechanobiology</i>, 2012, Vol. 11, No. 3/4, pp. 291-302. doi:10.1007/s10237-011-0317-z <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 2 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Shinji Matsushita, Yasuhiro Inoue, Taiji Adachi, Quantitative Analysis of Extension-torsion Coupling of Actin Filaments, <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i>, Vol. 420, No. 4, pp. 710-713. (in press). doi:10.1016/j.bbrc.2012.02.048 2. Satoru Hayano, Hiroshi Kurosaka, Takeshi Yanagita, Ina Kalus, Fabian Milz, Yoshihito Ishihara, Md. Nurul Islam, Noriaki Kawanabe, Masahiro Saito, Hiroshi Kamioka, Taiji Adachi, Thomas Dierks, Takashi Yamashiro, Roles of Heparan Sulfate Sulfation in Dentinogenesis, <i>Journal of Biological Chemistry</i>, Vol. 287, No. 15, pp. 12217-12229. (in press). Doi:10.1074/jbc.M111.332924
<p>会議発表 計 11 件</p>	<p>専門家向け 計 10 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Taiji Adachi, Yoshitaka Kameo, Jenneke Klein-Nulend, Hiroshi Kamioka, Microscale Flow Analysis in Bone Canaliculi Using High-resolution Image-based Models, 2011.5.30-6.1, <Invited>, Workshop: Microscale Modeling in Biomechanics and Mechanobiology, Ericeira, Portugal. 2. Taiji Adachi, Computer Simulation of Bone Remodeling and Regeneration for Porous Scaffold Design, 2011.6.2-4, <Keynote>, International Conference on Tissue Engineering (ICTE2011), ECCOMAS Thematic Conference, Lisbon, Portugal. 3. Taiji Adachi, Yoshitaka Kameo, Masaki Hojo, Poroelastic Modelling of Trabecular Bone Adaptation Stimulated by Flow-induced Shear Stress on Osteocytic Process Membrane in Lacuno-canalicular System, 2011.6.20-22, <Keynote> Invited Session: Multidisciplinary Biomechanical Simulation, IV International Conference on Computational Methods for Coupled Problems in Science and Engineering (Coupled Problem 2011), Kos Island, Greece.

様式19 別紙1

	<p>4. Taiji Adachi, Yoshitaka Kameo, Ken-ichi Tsubota, A Hypothesis of Structural Optimality in Bone: Modeling Osteocyte Network as a Mechanosensory System, 2011.7.25-29, 11th US National Congress on Computational Mechanics (USNCCM-11), Minisymposium: Homogenization and topology optimization for CAE, Minneapolis, US.</p> <p>5. Taiji Adachi, Multiscale Biomechanics of Actin Cytoskeleton in Migrating Cells: From Cells to Molecules, 2011.9.8-9, KEY Forum in Developmental Biology and Regenerative Medicine, Kumamoto.</p> <p>6. 安達泰治, 生体システムの構造・機能適応ダイナミクスの力学的理解: 骨とアクチン細胞骨格, 2011.10.6-8, <特別講演>, 第 59 回レオロジー討論会, 講演要旨集, pp. 8-11, 桐生.</p> <p>7. Taiji Adachi, Kennedy O. Okeyo, Masuzo Nagasaki, Junko Sunaga, Masaki Hojo, Hidetoshi Kotera, Effect of Cell-substrate Interactions and Actomyosin Contractility on Lamellipodial Protrusion Dynamics on a Micro-stamped Surface, 2011.11.4-8, International Symposium on Mechanobiology, <Invited> Minisymposium: From Cytoskeletal Systems to the Extracellular Matrix), Shanghai, China.</p> <p>8. Taiji Adachi, Kennedy O. Okeyo, Biomechanical Regulation of Actin Cytoskeleton Dynamics in Migrating Cells, 2011.11.9-11, <Invited>, Planned Session 3: Plasma Medicine and Cell Engineering, 8th International Conference on Flow Dynamics (8th ICFD), Sendai.</p> <p>9. 安達泰治, 生体システムの構造・機能適応ダイナミクスの力学的理解, 2011.12.26, 京都大学再生医科学研究所「再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点」平成 23 年度学術講演会, 京都.</p> <p>10. Taiji Adachi, Characteristics of Nitric Oxide Production in Mechanically Stimulated Osteocytes, 2012.3.16, International Symposium on Cellular Mechanobiology, Kyoto. <本プログラムの共催企画></p> <p>一般向け 計 1 件</p> <p>1. 安達泰治, 生体システムの構造・機能適応ダイナミクスの力学的理解, 2011.4.9, 京機第 23 回リカレント講演会, 刈谷.</p>
<p>図書 計 1 件</p>	<p>1. 安達泰治(分担執筆), 骨リモデリング, 2012.2, シミュレーション辞典, p. 316, 日本シミュレーション学会編, コロナ社. ISBN: 978-4-339-02458-6</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況 計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件 (出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://www.frontier.kyoto-u.ac.jp/bf05/</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>2011 年 12 月 17-18 日に国立京都国際会館(京都)にて開催された「科学技術フェスタ in 京都 2011」に参加し、京都大学出展ブースにおいて、「動く細胞」を題材とする一般参加者(主に中・高校生)との対話を実施した。(京大アカデミックデイ -序章- 出展報告, pp. 59-62)</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計 0 件</p>	
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

特になし

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	124,000,000	80,700,000	0	43,300,000	0
間接経費	37,200,000	24,210,000	0	12,990,000	0
合計	161,200,000	104,910,000	0	56,290,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	80,250,037	0	0	80,250,037	49,821,951	30,428,086	0
間接経費	24,210,000	0	0	24,210,000	4,252	24,205,748	0
合計	104,460,037	0	0	104,460,037	49,826,203	54,633,834	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	36,516,401	走査型プローブ顕微鏡、クラスタシステム等
旅費	2,394,154	研究成果発表旅費(理化学研究所)等
謝金・人件費等	9,138,969	博士研究員人件費、実験補助員人件費等
その他	1,772,427	英文校閲費、シンポジウム会場費等
直接経費計	49,821,951	
間接経費計	4,252	
合計	49,826,203	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
UVオゾンクリーナー	フィルジェン UV253 UVオゾンクリーナー	1	850,206	850,206	2011/4/28	京都大学
走査型プローブ顕微鏡システム	独国JPK Instruments AG社製 原子間力顕微鏡 NanoWizard3 NW3-FM1	1	19,914,300	19,914,300	2011/6/24	京都大学
クラスタシステム	ビジュアルテクノロジー株式会社製 VT64 Server クラスタシステム 一式	1	9,975,000	9,975,000	2011/6/30	京都大学