

審査の結果の要旨

氏名 金 英寛

本研究は、数理モデルを用いて骨代謝のダイナミクスを理解することを目指すものである。まず、統合的アプローチとして、骨細管レベルのミクロな機構を骨梁・海綿骨レベルのマクロな力学量として縮約する手法を用いて、骨の力学的適応の多階層ダイナミクスを統合的に理解することを試みた。次に、分析的アプローチとして、分子・細胞レベルのミクロな分析の積み重ねにより、骨梁・海綿骨レベルのマクロな骨形態が創発されるダイナミクスの理解を試みた。両者のアプローチにより、下記の結果を得ている。

1. 統合アプローチとして、骨細胞が骨細管内の間質液の流体圧勾配により生じる流れ刺激を感知するというミクロな機構の特徴をふまえ、骨組織に分布する平均応力およびその勾配というマクロな力学量を用いてリモデリング刺激量を定義し、マクロな骨リモデリング数理モデルを構築した。
2. 本数理モデルが骨の力学的適応現象を表現しうるものかを評価するために、リモデリング平衡状態において骨構造が満たすべき生物学的根拠に基づく理論的評価基準を導入した。ブタ大腿骨海綿骨のイメージベーストモデルを用いた有限要素解析の結果、平均応力勾配の局所的不均一性をリモデリング刺激量とする数理モデルの妥当性の高さが示された。
3. 本数理モデルにおける力学状態の変化に対する骨構造の適応的变化を評価するために、骨梁表面におけるリモデリング刺激量の空間的分布を解析した。その結果、平均応力不均一性と平均応力勾配不均一性は異なる空間的分布を示し、骨の力学的適応において、応力勾配が機構として重要である可能性が示された。
4. 分析的アプローチとして、力学因子と生化学因子の連成機構、および、破骨細胞と骨芽細胞のカップリング機構に基づく骨代謝数理モデルを構築した。さらに、薬剤作用機序に基づき骨形成促進薬である **Romozumab** および **Teriparatide** 投与をモデルに導入することで、骨代謝・治療数理モデルへと拡張した。
5. ブタ大腿骨海綿骨のイメージベーストモデルを用い、骨粗鬆症の推移を示すコントロール条件、**Romozumab** 投与条件、**Teriparatide** 投与条件のそれぞれにつき骨代謝・治療シミュレーションを行い、細胞ダイナミクスの解析を行った。その結果、骨吸収を抑制する **Romozumab** 投与では、モデリングによる骨形成が優位に促進されるのに対して、骨吸収を促進する **Teriparatide** 投与では、リモデリングによる骨形成が優位に促進されることが示された。

6. Romosozumab と Teriparatide の骨質に対する薬剤効果を解析した。構造特性解析の結果、骨梁幅については骨吸収を抑制する Romosozumab の方が明瞭な増加効果を示し、構造異方性については骨代謝回転の亢進をきたす Teriparatide の方が速やかに力学的適応変化を示すことがわかった。また、材料特性の指標として成熟度を導入し評価した結果、Teriparatide 投与の方が成熟度の低い新しい骨へ置換することが示された。

以上、本論文では、統合的アプローチによって、臨床応用にむけたマクロな数理モデル構築の際に重要となる多階層統合のための革新的手法を構築し、分析的アプローチによって、細胞の時空間ダイナミクスに立脚して骨質に対する薬剤効果に多様性が生じる機構を数理モデルにより明らかにした。本研究は、数理モデルが複雑な骨代謝システムの理解のために有用であり、さらに、臨床および基礎研究の両者へと応用可能であることを強く示すものである。本研究は、骨代謝領域のみならず医療全体の発展に貢献するものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。