

わたしたちの研究（12） バイオメカニクス研究室

安達泰治（H2/1990卒）



1. 研究室の概要と教員紹介

マイクロエンジニアリング専攻の協力講座として、2010年度からスタートし、今月でちょうど一回り12年となります。研究室は、京都大学にある13の附置研究所の一つであるウイルス・再生医科学研究所（2022年4月から医生物学研究所に研究所名が変わります）に所属しており、吉田キャンパスの病院構内の最も南西の建物（ウイルス再生研1号館）の2階で研究活動を行っています。京阪電鉄の神宮丸太町駅の北側5番の出口を上がってすぐのところであり、[図1](#)の鴨川まで私の居室から約200歩でたどり着きます。

本研究室は、教授：安達泰治、講師：オケヨ・ケネディ、助教：亀尾佳貴、助教：牧功一郎の教員4名（[図2](#)）、研究員2名、事務補佐員2名、博士課程大学院生5名、修士課程大学院生13名、学部生8名からなり、さらに2022年度は、海外からの研究者を3名受け入れる予定です。このように、工学・生命科学・医学分野の研究者や大学院生・学部生が交流する研究室です。



[図1](#) バイオメカニクス研究室メンバー（2021年4月1日）

私が京機会に参加したのは、2004年4月に機械工学専攻（2005年から機械理工学専攻）の北條正樹先生の研究室（連続体力学→適応材料力学研究室）に助教授（准教授）として着任しましたのがきっかけです。学部の頃から、神戸大学、大阪大学において、連続体力学・固体力学分野の研究室に所属し、生体のもつ構造・機能の力学的な環境への適応現象に興味をもち、生きているがゆえに生じる連続体（生体組織・細胞）の構造・機能の適応現象に力学で迫ろうとする研究を進めてきました。この研究分野へ足を踏み入れた経緯については、日本機械学会バイオエンジニアリング部門のニュースレター（#50（2021）、pp.20-21、https://www.jsme.or.jp/bio/pdf/news/NL_No50.pdf）をぜひご覧いただければと思います。

1992年から12年間、神戸大学工学部機械工学科に助手・助教授として勤めておりました。その間、固体力学・計算力学分野の学会講演会で、北村隆行先生、小寺秀俊先生とお会いする機会があり、また、1997年の学位取得にあたり、京機会先輩の林紘三郎先生（当時、大阪大学基礎工学部教授）にご指導いただき、さらに、ミシガン大学医学部整形外科へ留学の際には、1997年10月にデトロイト空港まで迎えに来て下さった西脇眞二先生にお会いしたのが、京機会との初期の接点でありました。

2004年4月に北條研に准教授として着任した後、2006年4月に井上康博先生に博士研究員としてお声掛けし、2011年4月からは、私たちの研究室（当時は再生医科学研究所）の准教授（2019年3月まで）としてお迎えしました。また、研究指導した博士課程の大学院生の中から、2015年4月に亀尾助教、2017年2月にオケヨ講師、さらに、2019年10月に牧助教を研究室に迎え、バイオメカニクス・メカノバイオロジー研究を進めてきました（図2）。



図2 オケヨ・ケネディ講師、亀尾佳貴助教、牧功一郎助教

さらにさかのぼって、私自身の自己紹介をさせていただきます。私は、のんびりと穏やかな四国の松山市の出身でして、現在、中国四国支部を担当させていただいております。高校時代は、ハンドボールに明け暮れ、大学の学部時代は、いわゆるバックパッカーとして、1987夏から1989年春にかけて、北米、中国、南米と「大自然」をテーマに歩き回りました。大地、山脈、大地溝、大洋、大空を巡りながら、自らのサイズを感じ、森、湖、ジャングル、諸島を巡りながら、生き物の多様さを感じ、砂漠、湿地、草原、海原などの黄土色・緑色・青色の鮮やかな色の変化や赤道直下の太陽・暗闇の中の星空の迫力を感じ、ただただ、高い、広い、長いと、悠久の時の流れの中で今を感じながら、地球上に自分が存在することを確認しながら、旅人をしておりました。そしてふと研究に目覚めたのは、卒業論文研究でイヌの肺実質組織の二軸引張試験を行った時でした。生きている物体の力学研究を目指し、その後、現在進めているバイオメカニクス・メカノバイオロジー研究へと至りました。

2. 研究紹介

2. 1 生物の構造・機能が力の環境に適応的に変化する仕組み

バイオメカニクス研究室では、生物の機能的な形態・組織内部の構造が、発生・成長を経てかたちづくられてくる過程に興味をもって、力学をベースに研究を進めています。特に、機能に見合うように適応する能力は、生物の巧みで素晴らしい仕組みの一つであり、工学的にも大変魅力的です。そのような仕組みを力学的に理解したいといくつかの研究を進めています。

力学環境への適応性に加えて、構造・機能の多階層性にも着目しています。例えば、図3は、骨の構造を目に見えるマクロなスケールから、細胞レベルの力を感じる機構にまで下って並べた図です。体を支え、臓器を保護する骨は、一見すると硬くて静的な材料に見えますが、骨折してもすぐに治るように、とても動的な材料です。そこでは、力の環境変化やホルモンなどの生化学因子の変化に応じて、古い骨が新しい骨に置き換わるリモデリングと呼ばれる細胞の活動があります。ちょうど、ビルのコンクリートに生じる損傷を細胞が探知し、その部分をいったん除去（吸収）し、そこに新しいコンクリートを造る（形成する）ことで、ビルの構造を維持したり、さらには、力学環境に応じて、ビルのかたちを変えたりするようなイメージです。

一方、宇宙飛行士が微小重力環境に長期間滞在したり、また、病気により長期間入院生活を経験したりすると、骨に作用する力が低下することにより、リモデリングのバランスが崩れ、骨がやせ細ることが問題となっています。例えば、このような骨粗鬆症の患者数は、日本人で約1,300万人を超え、骨粗鬆症による骨折者数は年間約18万人に上ることが知られています。その内、約15%が要介護へと至ることも大変な問題を引き起こします。さらに、このような骨疾患による運動機能の低下は、循環器・呼吸器系や脳・神経系などの様々な病気へとつながるため、健康を維持することを考えると、とても重要となります。特に、超高齢社会においては、健康の維持は、高齢者の生活の質を向上させるだけでなく、介護・医療の負担軽減を目指す健康社会の実現において重要であり、そのため、骨の健全性を維持することがとても重要になってきます。

骨の構造・形態は、海綿骨の骨梁(図3a-c)などのミクロな骨表面における破骨細胞(骨破壊)と骨芽細胞(骨形成)の活動(図3d)により、常にリモデリングされています。これらの細胞活動が、力によって制御されていることが知られており、私たちは、力を感知するメカノ細胞である骨細胞(図3d、f)に着目した研究を進めています。この骨細胞は、硬い骨の内部におり(図3e)、ネットワーク(図3e、g)を介してコミュニケーションしています。このような、材料の損傷を感知し、修復する材料としての骨のメカニズムを調べています。

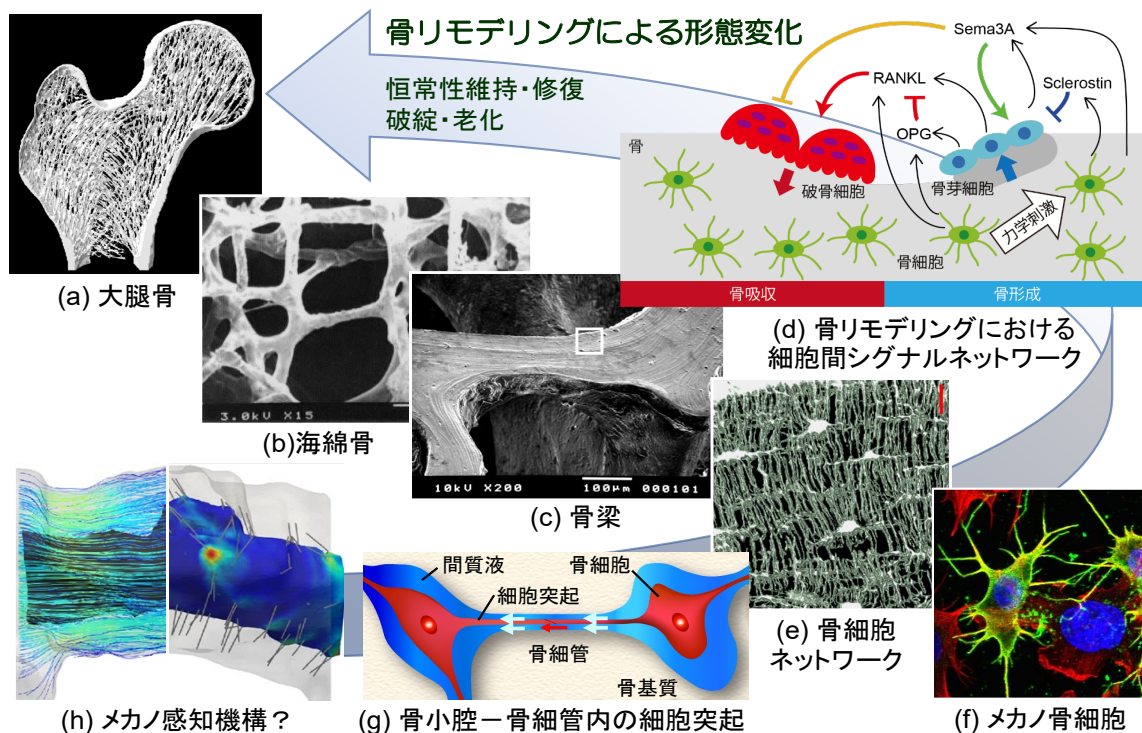


図3 骨の構造・機能の階層性：骨が力に対して機能的に適応する仕組み

2. 2 接着場制御が誘導する組織形態形成ダイナミクス

オケヨ・ケネディ講師（ケニア出身）は、2005年に適応材料力学研究室（北條研）に入り、修士・博士課程を通じて、細胞運動におけるアクチン細胞骨格のバイオメカニクス研究を行いました。その後、日立製作所中央研究所の研究者を経て、2012年4月に東京大学工学系研究科機械工学専攻の助教に着任し、微小流体デバイスを用いた細胞機能制御の研究を進めました。そして、2017年2月から、私たちの研究室で講師として研究を行っています。

オケヨ先生は、微細加工技術を用いた細胞接着場の制御に取り組んでおり、独自に開発したマイクロメッシュ培養法を用いた多細胞の自己組織化誘導による組織構築研究を行っています（図4）。細胞は、メッシュ構造基板の上で接着の制限により細胞同士の連結が誘起され、その結果として、層状の組織が形成されます。また、メッシュ形状などの構造的・機械的特徴を調節することにより、組織内の細胞がある方向に配向した組織を創ることが可能になっています。この研究は、細胞と基板の相互作用に関するバイオメカニクス研究の面白さだけでなく、心筋や骨格筋など、配向性細胞シートを作製することで、再生医療への応用も期待されています。今後、細胞の空間情報の感知とその応答のバイオメカニクス研究を展開しながら、同時に、メッシュ培養法を用いた3次元組織の構築とその医工学・再生医療応用を目指しています。

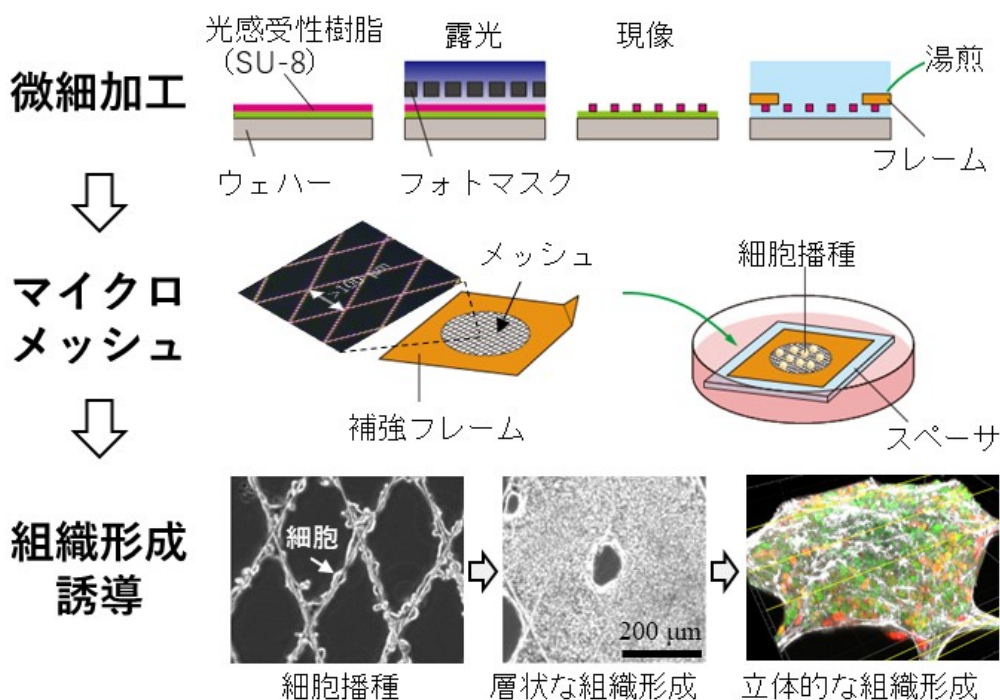


図4 接着場制御が誘導する多細胞組織の形成ダイナミクス

2. 3 脳形態形成の数理解モデリング・シミュレーション

亀尾佳貴助教は、生体組織に特有の環境への適応現象に興味を抱き、2005年4月に適応材料力学研究室（北條研）に入りました。特に、力に対する骨の適応的な形態変化のメカニズムの解明を目指した数理バイオメカニクス研究を行いました。学位取得後は、大阪府立大学大学院工学研究科の助教として、弾性論を基礎とした生体組織の力学的挙動の数理解析研究を進め、2015年4月から、私たちの研究室に助教として参加しています。

亀尾先生は、現在、生命現象に見られる自律的な制御機構の解明に興味を持ち、力学、生命科学、医科学を含む学際的な観点から、骨代謝と脳形態形成という2つのトピックを大きな柱として、実験と数理解モデリング・計算機シミュレーションの複合研究に取り組んでいます。スイス連邦工科大学チューリッヒ校での在外研究をはじめ、国内外の様々な研究者と連携しながら積極的に研究を進めています。特に最近では、脳が、いかにして自律的に正常な構造や機能を獲得するのかを明らかにするため、神経細胞の増殖、移動、分化、細胞死、軸索伸長などの細胞活動と、それらの分子機構を数理モデル化し、コンピュータ内で脳の形態形成過程を再現、予測するための数理解モデリング・シミュレーション研究を進めています（図5）。この研究は、複雑な脳の構造と機能の関係を深めるとともに、様々な脳神経疾患の原因究明や治療法の確立など、将来の臨床医療への応用につながるものと期待しています。

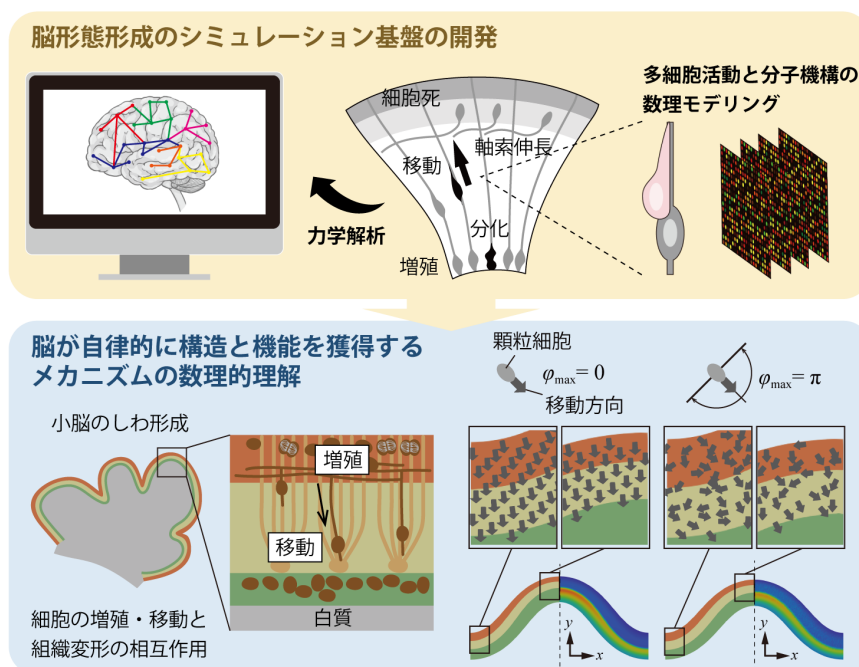


図5 脳形態形成の数理解モデリングとシミュレーション

2. 4 AFMを用いた生体分子レベルのバイオメカニクス実験

牧功一郎助教は、2011年4月にバイオメカニクス研究室に入りました。細胞・生体分子のナノレベルの力感知メカニズムに興味をもち、特に、細胞間の接着結合にある力のフィードバック機構を対象として、精力的に研究を進めました。この研究では、原子間力顕微鏡（AFM）を用いた1分子レベルの引張試験の立上げに携わり、材料力学や統計熱力学の観点から工夫を凝らした解析技術を提案しました。さらに、AFMと全反射照明蛍光法とを組み合わせることによって、 α カテニンと呼ばれる力感知分子に張力が作用すると、その立体構造が変化し、よりほどけにくい状態で生化学的シグナルを待ち受ける力学適応的な分子メカニズムを発見し、学位を取得しました（図6）。

牧先生は、学位取得後、日本学術振興会特別研究員として、東京大学大学院工学系研究科（牛田多加志先生）とフィンランドHiLIFE研究所（Sara A. Wickström先生、現Max Planck研究所）に参加し、力学環境に応じて細胞核内の遺伝情報が変換される機構に着目したメカノバイオロジー研究を進めました。その結果、静水圧を受けた軟骨前駆細胞の未分化性が維持されるメカニズムの一端を明らかにしました。これは、生物の設計図ともいえる遺伝子から情報を読み取る過程に、力が重要な役割を果たすことを示すものであり、大変興味深い結果です。森と湖に囲まれた自然豊かなヘルシンキでは、じっくりと研究に関する考えを深めるなど、大変貴重な時間を過ごすことができたようです。その後、2019年10月に、バイオメカニクス研究室に助教として着任しました。現在は、研究室内で数学・アートの勉強会を企画するなど、幅広く感性を磨きながら、自由な研究を育むべく、研究室を盛り上げてくれています。

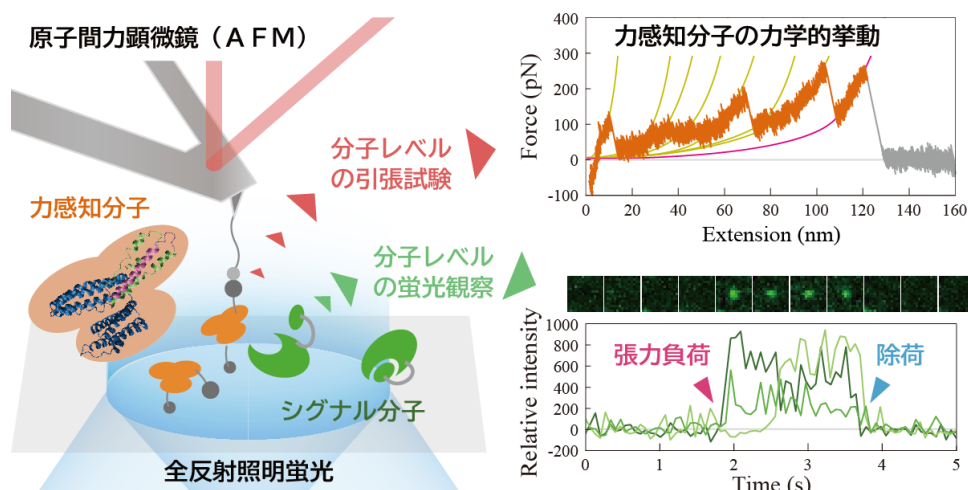


図6 AFMを活用した分子レベルのバイオメカニクス実験

3. おわりに

ウイルス・再生医科学研究所の中にマイクロエンジニアリング専攻の協力講座があり、私たちバイオメカニクス研究室には、毎年度、多くの物理工学・機械系の学部生・大学院生が参加し、企業や大学へと巣立っていきます。

ウイルス・再生医科学研究所は、2016年10月にウイルス研究所（1956年設立）と再生医科学研究所（1998年設立）が統合して発足した研究所であり、さらに再生医科学研究所の生い立ちは、1941年に京都大学では3番目に古い附置研として設立された結核研究所にまでさかのぼることができます。研究所統合時に新たに設立した「生命システム研究部門」に私たちのバイオメカニクス研究室は属しており、「ウイルス感染研究部門」と「再生組織構築研究部門」と併せて3つの部門からなる研究所として活動しています。

私が再生医科学研究所に教授として着任した2010年には、同研究所内に機械系の協力講座が2講座、高分子工学系の協力講座が2講座あり、今日に至るまで、医学・理学・薬学分野などの研究室とともに多様な研究環境を作り出し、ヒトES細胞/iPS細胞を用いた幹細胞研究や再生医療・組織工学などの先端的な医学・生命科学分野に対して、工学的なアプローチからの研究を担っています。2020年1月に始まった新型コロナウイルス感染症の拡大など、時代により変化するミッションに対応しながら、基礎的な医学・生物学の融合的な研究をさらに発展すべく、2022年4月からは、「医生物学研究所」と研究所名を変更し、さらなる発展を目指しています。

以上のように、医学・生物学、生命科学分野の研究者らと交流しながら、力学を基礎とした物理工学・機械系の学生が、のびのびと新しい研究にチャレンジしています。医療工学・医用工学分野に加えて、幹細胞分化や多細胞組織の形態形成における力学や生命情報学への広がりを見据えながら、今後も物理・工学を基礎とした新しい研究分野にチャレンジしていきたいと考えています。京機会の皆さまの中で、このような研究に興味をお持ちいただけましたら、ぜひ、HP等をご覧になり、ご連絡いただければ有難く考えております。

○バイオメカニクス研究室HP : <http://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/bf05/>