

審査の結果の要旨

論文提出者氏名 山口 裕樹

近年の非平衡統計力学の理論の発展により、その応用として生命現象の定量的な理解が大きな注目を集めている。それと同時に、実験技術の飛躍的な発展によって従来は得られなかったような定量的なデータが得られるようになり、その解析に統計力学の手法が有用であることが期待されている。このような背景のもと、生命現象を舞台とした統計物理学の研究は、生物物理学の新たな方向性を生み出し、物理的な興味のみならず生命現象のより深い理解に寄与すると期待されている。

本論文では、生体内組織における細胞数のダイナミクスの実験結果に着目し、非平衡統計力学の手法を用いた理論的な研究が行われている。生体組織において各細胞の運命決定（細胞分裂・分化等）が互いに制御されている状況で、多細胞からなる集団のダイナミクスを記述する理論的枠組みを構築し、解析的および数値的手法での研究が行われている。主要な結果は二つあり、それぞれが第4章と第5章にまとめられている。以下では博士論文全体の構成を述べる。

第1章は序論であり、一般的な観点から生命現象に対する物理学のアプローチを簡単に紹介し、本研究の位置づけが議論されている。第2章では、組織恒常性における細胞運命決定についての先行研究が説明されている。特に、生体内における細胞運命決定の追跡実験と、その定量的解析結果についてまとめられている。第3章では、非平衡統計力学の理論的な背景と本研究で用いる手法がまとめられている。まず、確率過程の基礎として Langevin 方程式と生死過程を導入し、それらの基本的な性質をまとめた後、その場の理論的な記述が説明されている。

第4章で、本論文の第一の主要な結果が論じられている。恒常性がある場合の確率的細胞運命決定制御の機構を明らかにするために、細胞集団の競合のダイナミクスについて非平衡統計力学の手法を用いて論じられている。細胞集団を相互作用する多体粒子系とみなし、細胞集団の密度場のダイナミクスについての統計力学的場の理論に基づく記述が新たに構築されている。この手法により、統計物理学で知られる voter モデルの性質が生体内で現れるという実験結果に対して、理論的な説明が与えられている。ここで重要なのは一細胞レベルの確率性と細胞間相互作用の効果である。また、voter モデルの性質の出現が組織によらない普遍的な性質である一方で、その性質が現れる時間・距離スケールは組織によって異なることも示されている。

なお、voter モデルはこれまで主に理論的な解析の対象であり、実験的な物理系における実現が困難と考えられていた。本研究で生体内組織において voter モデルが一般的に現れることを理論的に明らかにした点は、生命を舞台とした物理学の理論として意義があると考えられる。一方で、組織に固有な時間・空間スケールの存在を明らかにしたことは、現在の実験技術で実現可能な定量的観測に基づいて、組織に固有な一細胞レベルでの運命決定のメカニズムについての知見が得られる可能性を示唆している。

第5章は本論文の第二の主要な結果についてであり、恒常性が破れた細胞集団のダイナミクス、すなわち腫瘍形成について議論されている。具体的には、第4章で構築した理論を、正常な細胞と変異細胞の二種の細胞集団へ拡張することで、細胞集団が競合するダイナミクスが解析されている。その結果として、変異細胞集団の増殖が駆動されるダイナミクスが、近似的に確率的 Fisher-Kolmogorov 方程式で記述されるこ

とが明らかにされている。さらにそれに基づいて、恒常性が弱く破れた場合の変異細胞集団の増殖が駆動されるための条件と、増殖速度の表式が導かれている。また数値シミュレーションを行い、理論の予測との定性的な一致を確認した。この結果は、腫瘍形成の初期過程において、変異細胞集団の増殖を駆動するメカニズムの一端を明らかにしたものと言える。

第6章では、本論文の主要結果がまとめられ、今後の展望が議論されている。

以上のように本論文では、運命決定制御下における細胞集団の競合のダイナミクスが、非平衡統計力学の手法を用いて論じられている。とくに運命決定における確率性と細胞間相互作用の効果を一細胞のレベルから取り込み、細胞集団のダイナミクスについての実験的に直接検証可能な予測が行われている。また、細胞の恒常性や腫瘍形成についての理論的解析を展開するためのプラットフォームを構築した意義は大きく、生物物理学への十分な貢献が認められ、物理工学への寄与も大きい。よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として認められる。