

## 論文審査の結果の要旨

氏名 林 達也

本論文は、早稲田大学の安田賢二教授の研究室で行われた心筋細胞の集団効果に関する実験結果をもとに、心筋細胞の同期現象を記述する数理モデルを構成し、その数理モデルが実験結果をよく再現することを示し、その数理モデルを用いて心筋細胞の同期現象に関する *in silico* 実験（大規模数値シミュレーション）を行うことによって、心筋細胞の集団効果を明らかにしたものである。

近年の *iPS* 細胞を用いた技術の進歩により、肝細胞から心筋細胞を培養することが可能になった。培養されたシート状の心筋細胞群は拍動能を持ち、すべての細胞が同期し拍動を行う。この心筋細胞群を、一つ一つの細胞に分離すると、その拍動の周期や安定性は細胞ごとに異なる。あるものは早い周期で拍動し、また別のものはゆっくりした周期で拍動する。また、あるものはほぼ一定な周期で安定に拍動を行い、別のものは拍動の間隔が一定せず不安定な拍動を行う。すなわち、個々の細胞には個性があり、その個性は拍動周期の平均と分散によって特徴付けられる。この別々の個性を持つ細胞を再び結合させると、再び同期し同じリズムで拍動を行う。従来は、簡単な議論により、拍動の平均周期の早い方に引き込まれると考えられていた（五島仮説）。ところが、安田研究室の実験では、2 個の細胞を接触させた 14 のケースのうち、ひとつの例外を除いてすべて、拍動周期のより安定な細胞に引き込まれることが示された。また、このひとつの例外も、他の細胞に比べるときわめて周期が長く不安定な細胞を用いたケースであったことから、細胞自体に異常性のあるもので、正常な細胞では拍動周期の早い細胞ではなく安定な細胞に同期する、すなわち、生体は安定性を志向するということが示唆された。

この実験結果に対して、林氏は、不応期を持つ積分発火モデルにノイズの項を加えた連立の確率微分方程式モデルを提案し、主として数値シミュレーションによる解析を行った。積分発火モデルは、結合振動子モデルのひとつであり、各細胞の状態は位相変数  $\phi$  ( $0 \leq \phi < 2\pi$ ) によって記述され、 $\phi=0$  を発火状態として、隣接する細胞が発火すると不応期でない限り自身も発火するモデルである。これに、揺動項と膜電位を通じての相互作用項を付け加えたものが提案された数理モデルである。重要なことは、相互作用項にかかる係数が、揺動による散逸の係数に比例するとしたことである。これは、統

計力学の揺動散逸定理に基づくものであり、これが、結合された細胞の拍動がより安定な細胞に引き込まれる原因になる。このモデルにおいては、同期以前のデータから定まる個々の細胞の平均拍動周期と平均揺らぎ(CV%)以外に自由なパラメータは細胞間の結合定数ただひとつである。林氏は、この自由なパラメータをある種の最適化を行って定め、例外的なひとつを除く残りの13のケースでこのモデルは実験結果を極めてよく再現することを示した。また、この自由なパラメータを変化させても結果には大きな影響はなく、このモデルがたいへんロバストなモデルであることを示した。生命科学のこの種の実験において、ただひとつのパラメータフィッティングで、ほぼすべての実験データを再現できたことの意義はたいへん大きい。

さらに林氏は、3個以上の細胞による系の同期現象を調べるため、3種類の格子系を考察し、いずれの場合にも同期はより安定な方向へ生じることを示した。この結果は、安田研究室の9個の細胞を用いた実験結果によく一致している。さらに、*in silico* 実験として、10~1000個の心筋細胞からなる様々な格子系を、細胞の特性を変えながら考察し、揺らぎの大きさと細胞数の間の関係を数値的に調べ、揺らぎの大きさには下限があることを数値的に示唆している。実際に、生体における心筋細胞の揺らぎには下限があり、この結果は実際の現象と合致する。また、林氏は、こうした数値シミュレーションだけでなく、揺らぎを無視した場合の同期現象を記述する相図や発火現象の遅延時間の存在による同期現象の変化についても詳細に調べている。

以上のように、林氏の研究は、心筋細胞の同期現象について *in silico* 実験に使える新しい数理モデルを提案し、膨大な数値シミュレーションによって細胞の集団効果（生体は安定性へ向かう）ことを明らかにしたものであり、その数理科学的意義は大きい。よって、論文提出者 林 達也 は、博士（数理科学）の学位を受けるにふさわしい十分な資格があると認める。