

審査の結果の要旨

氏名 楼 玉婷

第1章では本研究の背景、目的及び論文の構成が述べられた。本研究は多細胞システムのメゾスコピックモデルの構築、長い時間スケールに渡るシステムダイナミクスシミュレーション、時間遅延を考慮した多細胞組織の創傷実験、及び非平衡物理の解析アプローチと融合した複雑適応系の解析手法の確立によって、多細胞組織のスローダイナミクスにおける非平衡相転移理論の構築を目指している。

第2章の内容は多細胞システムのモデリングと組織のホメオスタシスのシミュレーションである。本研究は、Rejniak らの IBcell (Immersed Boundary method for Cell) モデルにベースして、多細胞システム状態の長い時間発展を計算できる離散受容体ダイナミクスモデル (DRDM, Discrete Receptor Dynamics Model) を提案した。DRDM を用いた生体組織の成長シミュレーションを通して、増殖、死亡と細胞外基質の受容体濃度の閾値を制御変数とし、細胞の表現型分布を観測変数とする相図を作成した。この相図の大域構造は増殖細胞が支配するがん化状態の領域と停止細胞が支配する老化状態の領域になり、領域間の境界の部分は多様な表現型の細胞が共存している正常状態の領域になる。この結果は IBcell の結果と一致し、本モデルの妥当性を示している。更に、長時間スケールの DRDM シミュレーションを通して、相図中正常状態の領域が縮小し、一部はスロープロセスを通してがん化状態或いは老化状態に遷移し、一部はファストプロセスを通して死滅状態になるという相図構造の長時間発展を観察できた。本章の後半は、細胞内の突然変異にもたらされるシステム状態の時間発展への影響を解明する内容になる。突然変異による細胞の表現型の変化を取り込むことにより、DRDM シミュレーションから得られた相図の構造への影響は小さいが、システム状態の時間変化は極めて複雑になることが分かった。本研究は、細胞間相互作用だけの効果を表す緩和過程と細胞内突然変異の効果を表す適応過程としてシステム全体のダイナミック過程を分解し、緩和過程から得た相図において適応過程の進化軌道を描画することによってシステムダイナミクスを分析する方法を提案した。提案の方法を用いて自己組織化とダーウィン進化を含む多細胞システムの複雑ダイナミクスを創発するメカニズムを解明した。

第3章の内容は多細胞システムの老化に関する理論の構築である。本研究は物質材料のエイジング過程に現れるダイナミックスケーリング則に着目し、生体システムの老化過程でも類似する現象が現れるという予想に基づいて、時間遅延の効果を考慮した生体組織の創傷実験 (TDWHA, Time-Delayed Wound Healing Assay) を考案した。TDWHA の細胞実験と DRDM シミュレーションから、異なる時間遅延をもつ組織の創傷に対して癒着時間の分布に潜むスケーリング則を発見した。このスケーリング則の創発機構を解明するために、細胞密度を変数とする反応拡散方程式モデルを用いた。従来の反応拡散方程式の細胞増殖項には接触阻止の効果が取り入られているが、本研究は、更に細胞密度の変化による接触阻止の増減に時間遅延の効果を加え、非対称性反応拡散方程式 (ARDE,

Asymmetric Reaction-Diffusion Equation)モデルを提案した。この時間遅延の度合いを制御することによって、ARDE の解からもスケーリング則を見つけた。また、ARDE と DRDM に対する臨界点解析を行い、細胞増殖における接触阻止の時間遅延効果は、メゾスコピックレベルでの細胞増殖と停止の状態転換に存在する非対称性にもたらされることと解明した。

第4章では、多細胞生体システムの状態遷移過程に関する吸収状態転移の理論が構築された。まず細胞の増殖、停止と死亡の3状態を持つマルコフ・スピンモデルを作成した。細胞状態間の転換レートマトリックスの各成分はDRDMの細胞モデルに基づいて定式化されている。平均場近似により、スピン状態分布のダイナミクスは連立常微分方程式で記述でき、その解の安定性解析から3つの固定点を見つけた。状態空間において、細胞全員が死滅または停止となるのは鞍点で、停止から死滅に向かう不安定多様体はシステム状態変化の吸収壁になる。もう1つの固定点は、細胞増殖と停止状態への転換レートの比率の変化によって、組織の正常状態を表す不安定スパイラルか、がん化状態を表す安定スパイラルになる。また、状態空間でのこれらの固定点の配置及びシステム状態遷移の軌道を用いて、2章で示された多細胞組織における多岐な時間進化の仕組みを説明できた。ここで見つけた支配パラメーターである増殖と停止の転換レートの比率は3章で示された細胞増殖と停止間の非対称的な状態転換との整合性も確認できた。

第5章研究内容のまとめ及び展望となる。特に本研究に用いられるアプローチは生体システム以外の複雑適応系、例えば社会経済システムの解析にも有効であろうと提言した。

楼氏の研究は学術上の独創性と有用性のある成果が挙げており、本論文は博士の学位論文として合格と認められる。したがって、博士（環境学）の学位を授与できると認める。

以上1968字