

## (論文内容の要旨)

本学位論文は 5 章から成っており、培養心筋細胞における時空間パターンについての研究を主題としている。第 1 章では、研究の動機と背景が概説されている。第 2 章では本分野における過去の研究が示されている。第 3 章では、培養心筋細胞集団におけるクラスター形成についての研究が述べられている。第 4 章では心筋組織におけるピン止め回転ラセン波の除去に関する研究が示されている。以下、各章の要旨を述べる。

第 1 章では、研究の動機と背景が概説されている。非平衡開放系における時空間パターンに関する例として、流体や化学反応系などの非生物系と、心臓などの生体組織が示され、それらの系における時空間秩序形成が物理学の問題としても重要であると指摘している。

第 2 章では、本研究の主要な研究対象である心臓について、その重要な特徴が主に二つの視点から説明されている。第一に、心臓の電気生理的性質に着目し、刺激伝導系に関する特徴が電気生理学・分子生物学の観点から説明されている。それらの概観の後、心臓の刺激伝導のダイナミクスが数理モデルなどを通して非線形物理学の観点から再考されている。その際、反応拡散系におけるパターン形成の一般的な性質が数理物理的な方法で示され、その学問的な到達点が概説されている。第二に、心臓の力学的性質に着目し、生体組織内の細胞接着や細胞の張力発生機構などが概観される。また、そのような力学的性質に起因する、いくつかの物理学的に興味深い例についても言及されている。

第 3 章では、心筋細胞集団におけるクラスター形成現象についての研究が示されている。まず、培養心筋細胞集団において数日間の長時間観察を行い、積極的な走性を有しない心筋細胞が次第に凝集し、クラスター構造を形成することが明らかにされる。そして、その駆動力を明らかにするため、拍動阻害剤の 2,3-butanedione monoxime (BDM) を投与して数日間培養し、クラスター形成能を動系分布関数によって定量的に評価され、その結果、BDM によるクラスターの形成阻害が確認されている。さらに細胞外基質を用いた実験から、細胞-基質間接着がクラスター形成を阻害することも示される。以上の結果から、心筋細胞の収縮力が駆動力となり、細胞接着などと競合しつつ、細胞の接近や形態のコンパクト化によってクラスター形成が実現されていることが結論付けられている。第 3 章の内容は、*Physica D* 誌で公表されている。

第 4 章では、心筋組織におけるピン止め回転ラセン波のダイナミクスに関する研究が報告される。まず、ラット心筋細胞の単層培養組織において、回転ラセン波が細胞が存在しない領域にピン止めされた実験系が示される。そして、ラセン波の外側の領域において周期的な電気刺激を行い、興奮波を発生させることでピン止め回転ラセン波の除去に成功する例と失敗する例が得られ、それらの違いが刺激周期に起因することが示される。さらに、心筋モデルを用いた数値シミュレーションにおいても同様に、ピン止め回転ラセン波を除去するためにはピン止めラセン波の回転周期以下の刺激周期では十分ではないという実験と定性的に一致する結果が示される。それらの結果から、除去のためには刺激の周期が十分短い必要があることが結論付けられている。第 4 章の内容は、*Physical Review E* 誌で公表されている。

第 5 章では、全体の総括と、今後の展望が述べられている。今後の課題として、第 3 章で示された細胞配置のパターンダイナミクスと第 4 章における興奮波のパターンダイナミクスを統一的に取り扱うことの必要性などが述べられている。

## (論文審査の結果の要旨)

本論文では、培養心筋細胞集団における時空間パターンについて、物理学的な観点から実験的・理論的な研究を行っている。これまで、心筋細胞の時空間パターンに関しては、細胞集団の培養やパターンの時系列観察が困難であったため、その物理的な観点からの研究は非常に遅れていたと言える。それに対し、本論文では物理学と生物学との融合的なアプローチによって重要な結果を得ており、独創的かつ新規的なものとなっている。以下にその具体的な意義を述べる。

本論文の第3章では、心筋細胞集団が形成するクラスター構造について述べている。これまで、培養心筋細胞集団において、数日の時間スケールで拍動周期などが変化することが明らかになっており、細胞間の結合様式の時間的変化が示唆されていた。しかし、そのような遅いダイナミクスを直接観察した例は報告されていなかった。本論文の第3章では、培養心筋細胞を長時間観察することによって結合様式の長時間変化を明らかにしている。その中で、拍動阻害剤や細胞-基板間接着タンパク質などを用いた実験によってそのような長時間変化が心筋細胞の力学的な性質によって駆動されていることを示している。このような研究は、走性を持たない細胞がどのように凝集体構造を形成しうるかという問題を提起しており、細胞生物学的な見地からも大きな意義がある。また、特に非線形物理の問題としては、数秒スケールの興奮波パターンのダイナミクスに遅いダイナミクスがどのような影響を及ぼしうるかという問題を提起しているという点でも重要な結果であると言える。

本論文の第4章では、心筋組織におけるピン止め回転ラセン波のダイナミクスに関する研究が報告されている。近年、壊死した組織や血管などの正常な心筋組織と異なる組織（解剖学的障害物）にピン止めされた回転ラセン波が安定であり、その解消が困難であることが報告されていたが、ピン止め解消の実験的検証とメカニズムの解明は明らかではなかった。それに対し、本論文の第4章において、実験・理論的な観点からピン止めラセン波の解消に刺激周期の条件が検討された。結論は、ピン止めされていない回転ラセン波を周期刺激で除去する場合とは異なり、刺激周期がピン止め回転ラセン波の回転周期を下回っているだけでは十分ではないという結論であり、実験と数値シミュレーションの双方で定性的な一致が見られている。本研究において、これまで経験的に用いられていたにも関わらずそのメカニズムが不明であった抗頻脈ペーシングと呼ばれる心治療方法に対して、非線形物理学の視点からそのメカニズムに対する解答を示しており、分野横断的に意義深い結果であると言える。また、非線形物理の問題としては、非均質媒体におけるパターンダイナミクスが均質媒体におけるダイナミクスと質的に異なる重要性を示唆しており、その点でも重要な結果である。

以上より総合的に判断し、本学位申請論文は独創的かつ高度な研究であり、学位取得に値するものであると言える。また物理学をはじめとする基礎的学問に関する学識は優れたものがあると判定した。以上のことより、博士(理学)の学位論文として十分学問的価値を有すると判断し、合格と認めた。