

京都大学	博士（工学）	氏名	竹田宏典
論文題目	細胞活動から生じる組織形態形成の連続体力学研究		
（論文内容の要旨） 本論文は、生体組織の形態形成が安定的に進行するメカニズムを理解することを目的とし、細胞活動の力学的作用から生じる組織変形について、連続体力学に基づく数理モデリングと計算機シミュレーションを通じて検討したものであり、5章からなる。 第1章は緒論であり、研究背景、および、本論文の目的を述べている。まず、生体組織の形態形成について概説し、その中で、細胞の協調的な活動から生じる力学的な作用により、組織の変形が駆動されるメカニズムに関する知見を述べている。また、これまでに行われてきた連続体力学に基づく組織形態形成の数理モデリングと計算機シミュレーションについて概説している。さらに、多様な形態の組織が安定的に形成されるメカニズムを明らかにするためには、力学的な観点から組織の変形過程を理解する必要があること、および、複数の細胞活動が同時に進行する複合的な現象を考慮する必要があることを指摘し、本論文の目的を述べている。 第2章では、脳組織の形態形成を対象として、組織形態形成における細胞活動と組織変形の連続体力学モデルを構築している。脳組織の形態形成で見られる細胞の移動と増殖を細胞数密度の発展則として記述し、組織の成長と関連付けることにより、脳組織の形態形成の数理モデリングを行った。さらに、構築したモデルを用いた解析例として、大脳組織の形成過程における層形成の計算機シミュレーションを行った。大脳組織の層形成では、深層にて産生された細胞が、生化学的な因子によって誘引され、表層まで移動することが重要である。そこで、大脳組織の層形成を一次元的な現象として、層形成の計算機シミュレーションを行い、生化学因子により制御された細胞移動と組織成長が層形成に与える影響を調べた。本解析を通じ、脳形態形成を理解するための基礎となる数理モデルとして、構築した連続体力学モデルの妥当性を示している。 第3章では、第2章で構築した細胞活動と組織変形の連続体力学モデルを小脳組織の形態形成へ適用し、小脳のしわ形成のメカニズムを明らかにしている。小脳組織の形態形成では、細胞増殖を通じて組織の表層で産生された細胞が、深層へ移動して集積することにより、組織の成長と変形が生じる。また、細胞は組織内の線維に沿って移動するため、組織変形により線維の配向が変化すると、細胞の移動方向も組織変形の影響を受けることが知られている。このような細胞活動と組織変形の相互作用が形態形成に及ぼす影響を解析するため、第2章で構築した連続体力学モデルに有限要素法を適用し、細胞の増殖と移動にともなう小脳組織変形の計算機シミュレーションを行った。その結果、細胞が線維に沿って移動することにより小脳組織内で不均一に細胞が集積し、小脳の形態的な特徴である伸長したしわが形成されることを明らかにした。このメカニズムは、しわが一度形成されるとその形状が維持され、伸長することを示しており、小脳の安定的な形態形成に重要な役割を果たすこと示唆している。			

京都大学	博士（工学）	氏名	竹田宏典
第4章では、細胞活動から生じる組織形態形成の一般化した連続体力学モデルを用いて計算機シミュレーションを行い、形態形成が安定的に進行するメカニズムの理解を試みている。第2章と第3章で扱った脳組織のように、一般に、組織の形態形成は、組織の体積の増加により駆動される。加えて、上皮組織における細胞収縮など、細胞が能動的に発揮する力が重要な役割を果たす。そこで、上皮組織を想定して成長と収縮の連続体力学モデルを構築し、それらの作用から生じるシート状組織と円管状組織の変形の計算機シミュレーションを行った。そして、変形過程における組織のひずみエネルギーの変化を解析することにより、成長と収縮から生じる組織形態形成のエネルギー地形を可視化した。その結果、組織の力学的な安定状態は、エネルギー地形における局所的な安定状態として表され、成長にともなって新たな安定状態が出現することを明らかにした。また、成長と収縮による組織の力学状態の遷移は、エネルギー地形上の軌跡として表されることから、成長と収縮にともない、組織の力学的な状態がどのように遷移して安定形状へ至るのかを、俯瞰的な観点から理解することが可能となった。 第5章は結論であり、本論文で得られた成果についてまとめている。本論文で行った連続体力学に基づく数理モデリングと計算機シミュレーションは、生体内において実験・検証が困難な力学的なメカニズムの解明に有用であることを述べている。本研究のさらなる発展により、形態形成を統合的に理解するための数理的な枠組みが構築され、計算機を利用した解析や数値実験を通じて、再生医療や生体組織工学において、機能的な組織を構築するための技術開発が促進され得ると述べている。			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、生体組織の形態形成が安定的に進行するメカニズムを理解することを目的とし、細胞活動の力学的な作用から生じる組織変形について、連続体力学モデルを用いた計算機シミュレーションを通じて検討した結果をまとめたものである。得られた主な成果は以下の通りである。

1. 脳組織の形態形成において重要な細胞の増殖と移動を組織の成長と関連付けた連続体力学モデルを構築した。さらに、このモデルを大脳組織の形態形成における層形成へ適用し、計算機シミュレーションを行った。層形成に対する細胞移動と組織成長の寄与を明らかにすることにより、脳組織の形態形成の力学解析において、構築したモデルの有用性を示した。
2. 細胞の増殖と移動から生じる組織変形の連続体力学モデルを小脳の形態形成へ適用し、それらの細胞活動にともなう組織変形の計算機シミュレーションを行った。その結果、細胞移動と組織変形が相互に影響することにより、小脳の形態的な特徴である伸長したしわが形成されることを示した。このメカニズムは、しわが一度形成されるとその形状が維持され、伸長することを示しており、小脳の安定的な形態形成に重要な役割を果たすことを示唆した。
3. 細胞活動から生じる組織形態形成の一般化したモデルとして、上皮組織を想定した組織の成長と収縮の連続体力学モデルを構築し、それらの作用から生じるシート状組織と円管状組織の変形の計算機シミュレーションを行った。組織変形過程におけるひずみエネルギーの変化を解析することにより、成長と収縮から生じる形態形成のエネルギー地形を可視化した。その結果、組織の安定形状は、エネルギー地形における局所安定状態として、また、成長と収縮による組織の力学状態の遷移は、エネルギー地形上の軌跡として表された。エネルギー地形を可視化することにより、成長と収縮にともない、組織の力学的な状態がどのように遷移して安定状態へ至るのかを、力学における安定性の観点から理解することを可能とした。

以上、本論文は、組織形態形成の力学的なメカニズムの理解に向け、連続体力学を基礎とした数理モデリングと計算機シミュレーションによる新たなアプローチを提供するものである。よって、本論文は、博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。また、令和3年2月19日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。