

京都大学	博士（工学）	氏名	奥田 覚
論文題目	Multicellular Biomechanical Simulation of Tissue Morphogenesis (組織の形態形成過程における多細胞バイオメカニクスシミュレーション)		
(論文内容の要旨)			
本論文は、多細胞生物の組織・器官の形態形成過程において、多細胞レベルの力学的挙動から組織レベルの自律的な秩序が形成される機構を解明しようとするものである。多細胞レベルの力学作用を考慮した組織形態形成の数値モデルを構築し、数値シミュレーションを行うことにより、細胞レベルの力学作用が、空間スケールを超えた組織レベルの形態形成過程に及ぼす影響を多細胞バイオメカニクスの観点から検討したものであり、以下の5章から構成されている。 第1章は緒言であり、研究背景、および、本論文の目的を述べている。まず、眼杯形成過程を例に挙げた上で、組織の形態形成過程における特徴的な多細胞の振る舞いについて述べている。特に、細胞活動である細胞の収縮、伸張、成長、分裂、接着等の力学作用について概説し、多細胞バイオメカニクスの重要性を指摘している。次に、粒子系モデルを基本とした頂点モデルによる先行研究の成果を概説し、単純で準静的な形態形成過程の力学解析に対して、頂点モデルが有用であることを述べている。さらに、複雑で動的な形態形成過程を理解する上で、三次元頂点モデルを用いた力学解析手法の発展が必要であることを述べ、本論文の目的を示している。 第2章では、組織の形態形成に伴う複雑な変形過程を多細胞レベルから解析するため、三次元頂点モデルを発展させ、リバーシブル・ネットワーク・リコネクション（RNR）モデルを構築している。基礎となる三次元頂点モデルは、多細胞組織全体の形状を頂点と辺からなる幾何学的なネットワークにより表現し、細胞の配置換えをネットワークのパターン切替えにより表現する。RNRモデルでは、この三次元頂点モデルにおける細胞形状の定義、および、パターン切替えルールを改良している。そして、RNRモデルに関する理論・数値解析により、ネットワークトポロジー・細胞形状・エネルギーについて可逆な配置換えを実現し、組織の大変形過程の解析を可能にしたことを示している。 第3章では、重要な細胞活動の一つである細胞増殖が組織の形態形成に及ぼす影響を解析するため、RNRモデルを枠組みとした細胞増殖の数値モデルを構築している。この細胞増殖モデルは、細胞成長（細胞の体積増加）、および、細胞分裂（細胞数の増加）の二つにより、細胞増殖を表現する。細胞成長は時間発展するポテンシャルエネルギーにより表現され、細胞分裂は多面体の分割により表現される。特に、細胞分裂は、タイミング、分裂面の方向、分裂面の位置の三つにより特徴付けられる。このモデルを用いた数値シミュレーションにより、細胞成長・細胞分裂の振る舞いが、組織の形態形成過程に及ぼす影響の解析を可能にしている。 第4章では、構築したRNRモデル、および、細胞増殖モデルを用いて、細胞頂端面の収縮性が成長する上皮シートの曲率に及ぼす影響を検討している。数値シミュレーションに基づく力学解析の結果から、細胞頂端面の収縮性により上皮シートの曲率が均一に維持されることを明らかにしている。さらに、この力学機構について詳細な検討を行うため、細胞頂端面の収縮性の有無による組織中の応力状態の違いを検討している。その結果から、細胞頂端面の収縮性により、上皮シートの			

京都大学	博士（工学）	氏名	奥田 覚
頂端面側全体が引張状態となり、さらに細胞の形状および方向が均一に揃うことにより、各細胞の頂端面が滑らかな曲面内に束縛されることを示している。以上の結果から、細胞レベルの収縮性が、空間スケールを超えた組織レベルの形態形成過程に影響を与えることが示されている。 第5章は結論であり、本論文で得られた成果について要約している。組織の形態形成過程における幅広い力学作用を捉えた本論文は、多細胞バイオメカニクスに対して新たな知見を提供し、力学分野および再生医工学分野に貢献することが述べられている。			

(論文審査の結果の要旨)

組織・器官の形態形成は、多細胞集団が自律的な秩序を形成する過程であり、この過程では、細胞レベルの力学的挙動が極めて重要な働きをしている。すなわち、この形態形成過程では、細胞の変形や配置替え、増殖、頂端面の収縮などの細胞活動の力学作用、および、多細胞間の力学相互作用が重要な役割を担っている。本論文は、これらの多細胞レベルの力学作用を考慮した組織形態形成の数理モデルを構築し、数値シミュレーションを行うことにより、細胞レベルの力学作用が、空間スケールを超えた組織レベルの形態形成過程に及ぼす影響を多細胞バイオメカニクスの観点から検討したものである。主な成果は以下の通りである。

1. 組織の形態形成に伴う複雑な変形過程を多細胞レベルから解析するため、粒子系モデルを基本とした三次元頂点モデルを発展させ、リバーシブル・ネットワーク・リコネクション (RNR) モデルを新たに構築した。このRNRモデルでは、ネットワークトポロジー・細胞形状・エネルギーが可逆となるように細胞の配置換えのルールを改良し、組織の大変形過程の解析を可能にした。
2. 重要な細胞活動の一つである細胞増殖が組織の形態形成に及ぼす影響を解析するため、RNRモデルを枠組みとした細胞増殖の数理モデルを構築した。このモデルを用いた数値シミュレーションにより、細胞成長・細胞分裂の振る舞いが、組織の形態形成過程に及ぼす影響の解析を可能にした。
3. 構築したRNRモデル、および、細胞増殖モデルを用いて、細胞頂端面の収縮性が成長する上皮シートの曲率に及ぼす影響を検討した。数値シミュレーションに基づく力学解析の結果から、細胞頂端面の収縮性により上皮シートの曲率が均一に維持されることを明らかにした。以上の結果から、細胞レベルの収縮性が、空間スケールを超えた組織レベルの形態形成過程に影響を与えることが示された。

以上、本論文は、組織の形態形成過程の幅広い力学作用を捉えることにより、多細胞バイオメカニクスに対する新たな知見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、平成25年1月22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。