

論文審査の結果の要旨

氏名 岡田純一

本論文は、「均質化法に基づく細胞モデルからの心臓の有限要素解析」と題し5章よりなる。

近年の細胞生物学, 分子生物学の進歩は心臓の詳細な構造や機能を微視的レベルで明らかにしつつある。しかし, 個々の研究からはそれぞれの知見が心臓のポンプとしての統合的な機能を維持していく上でどのような意義を持ち, 他とどのように相互作用しているかという像は見えてこない。現在もなお急速に集積の進むマイクロ情報を統合化し, 心臓が動的安定状態(正常機能)を維持していくための複雑なダイナミクスを解明する上で有力な手段が計算科学である。本研究の目的は, 細胞生物学・分子生物学における成果をマルチスケール有限要素 Ca^{2+} 素解析によって統合することにより, それらが心臓のポンプとしての最終機能を維持していく上でどのような役割を果たし, どのように相互作用しているかという全体像を明らかにするための方法論を Negronei 確立することであり, ひいては各種心臓病の合理的治療や創薬への応用の可能性を示すことにある。

第1章は, 序論であり, 本研究の背景, 目的及び関連分野における従来の研究を述べている。

第2章では, 心筋収縮のメカニズムとそのモデル化について述べている。心臓は形態学的には数億個の心筋細胞がバスケットの網目状に結合することにより形成されている。細胞間は電氣的, 力学的に接続されており, 電氣的に興奮が伝播することによって各細胞が協調して収縮し心臓全体としての拍動, 血液拍出が実現される。この際に各心筋細胞で起こる電気生理現象を, 細胞膜を出入りするイオン電流および, 細胞内の Ca^{2+} の挙動を定める方程式系である LR2000 モデルと筋原繊維の収縮を表す Negronei の四状態モデルを Ca^{2+} 項を通じて連成させる事により表現した。次に, この LR-Negronei モデルを心室壁全体を有限要素離散化した積分点に配置し, 細胞間のギャップ結合, 及び細胞外間質液を通じての伝播までを考慮した bi-domain モデルにより相互に接続する。以上を解くことにより, 膜電位の脱分極が引き起こす各細胞内 Ca^{2+} 濃度と発生収縮力の時空間分布が求められる。

第3章では, 心筋細胞内の Ca^{2+} wave 伝播の特徴, メカニズムを解明するため, 細胞膜, 筋原繊維, Ca^{2+} release sites を伴う Z 帯を別々の構造でモデル化した心筋細胞の3次元シュミレータを開発した。細胞の形状は, 高さ $100\ \mu\text{m}$ の円筒形を仮定し, $2\ \mu\text{m}$ の間隔で Z 帯に分割した。細胞内の Ca^{2+} の挙動を Reaction-diffusion equation に LR モデルの細胞内部分と Negronei モデルを組み合わせる事によりモデル化した。解析では筋原繊維に対応するトラス要素ひとつひとつに Negronei モデルを対応させ, 有限要素解析から計算される歪と, Negronei モデルから計算される発生収縮力, 剛性を弱連成で結合した。解析結果は, Ca^{2+} ウェーブの3次元的な性質, 筋収縮による変調効果, 複雑な波の形態への発展における核の役割を明らかにした。

第4章では, 均質化法による心臓の有限要素解析について述べている。興奮伝播現象の支配方程式に均質化法を適用する事により, 各巨視的積分点において心筋細胞内の筋原

繊維の発生収縮力、剛性を計算し、それを基に単一細胞の解析と同様のメカニズムによりマイクロモデルの収縮解析を行う。マイクロモデルの変形はモード重ね合わせ型の均質化法に基づき巨視的心室モデルの運動へと接続される。このようにして得られた心筋に対し等尺性収縮、細胞内 $[Ca^{2+}]$ を変化させての引張試験、quick-release, quick-strechなどの代表的な力学試験をコンピュータ上で行った結果、解析結果は実験結果と定性的に一致した。次に、心筋片を想定した平板と、心臓左心室の解析を行った。結果、実際の現象と比較しても概ね良好な結果を得た。

第5章「結論」では以上の成果を総括している。

以上を要するに、本論文は心筋細胞から心臓に至るマルチスケール解析の理論的枠組みを開発し、その可能性を示したものであり、計算科学、医学・生理学の貢献するところが大きい。

したがって、博士（科学）の学位を授与できると認める。