

論文審査の結果の要旨

氏名 波田野 明日可

本論文は7章からなる。

第1章は序論である。まず背景として、心臓医療への数値解析の必要性、心疾患における代謝の重要性、また代謝現象と細胞内の3次元構造との密接な関係から、細胞内微細構造を考慮し、代謝を統合した数値細胞モデルの必要性について述べられている。そのうえで心筋細胞を数値的に再現する過去の研究について説明し、「3次元微細構造を考慮し、代謝・電気生理・収縮現象を統合した数値細胞の構築を行い、細胞内における機能と反応の局在・物質供給と興奮収縮連関・更に力学的収縮現象を連成した解析を実現することにより、細胞内代謝が心筋細胞の収縮に及ぼす影響を評価し、医学的知見を得ること」が本論文の目的として定められている。

第2章は細胞モデルの数理的構築と検証についての記述となっている。まず電気生理・代謝・力学統合細胞モデルの実現手法について、次に電気生理現象をモデル化した生理モデルの詳細と、反応拡散と力学現象を解く有限要素定式化について説明されている。構築したシミュレータを用いて求めた細胞の基本的な機能と代謝に関する応答と実験データとの比較がなされ、また細胞内のイオンや代謝物質に関する時間・空間パターンの可視化が行われ、電気生理・代謝・力学・空間分布等の観点から構築したモデルが細胞の評価に妥当であると結論づけられている。

第3章は「ミトコンドリア内 Ca^{2+} と代謝応答」と題し、2章で作成された細胞モデルを用い、細胞内 Ca^{2+} 分布がミトコンドリア Ca^{2+} 取り込みに与える影響の検討が行われている。まず背景としてミトコンドリアの Ca^{2+} が拍毎に変化するか累積的に変化するかという未解決の争点に関して説明がなされている。ミトコンドリアの Ca^{2+} 出入の速度の異なる 'fast' と 'slow' の条件下での解析の結果、刺激頻度変化に対する応答は 'slow' を、 β 刺激に対する応答は 'fast' を支持した一方で、'slow' の条件においても、ミトコンドリア内 Ca^{2+} の局所的な濃度を参照した場合には実験結果と一致した。このように解析結果はミトコンドリア内の大きな Ca^{2+} 濃度分布を示したが、実験データは解像度が不十分であるためミトコンドリア領域全体から得られた蛍光を観察しており、局所濃度の大きな変動が実験データに支配的な影響を及ぼしている可能性があると考えられている。結論としてミトコンドリアの Ca^{2+} の争点の解決にあたりミトコンドリア内で濃度勾配を計測可能とする手法の必要性が示唆された。

第4章では骨格タンパクの遺伝子異常や代謝不全に起因する心筋細胞の形態の変化・ミト

ミトコンドリアの配置の乱れ・収縮能の低下の因果関係を検討するため、2章のモデルを拡張しミトコンドリアと Ca^{2+} 放出口との距離のみが異なる2つのモデルを用いた解析がおこなわれた。高い刺激頻度下においてのみ間隙による違いが顕在化した。これは細胞内の時間・空間分布の可視化から高刺激頻度での濃度勾配の増大が原因であると考察された。以上よりミトコンドリアと Ca^{2+} 放出口の隣接が細胞内のエネルギー代謝に重要であるとの示唆が得られた。

第5章では代謝不全を起こした細胞で観察される、細胞膜の陥没構造であるT管の欠損が収縮能に及ぼす影響の検討が行われた。前半では2章のモデルからT管を除いたT管欠損モデルを用いて Ca^{2+} の伝播速度や β 刺激を加えた際の応答等が定量的に実験結果を再現することが確かめられている。後半では上記のモデルを線維方向に12筋節接続したモデルを用いた解析により欠損部のサイズとパターンを変えた場合の収縮動態について検討が行われた。欠損部の拡大に伴い Ca^{2+} の伝播遅延が増大し、非同期な収縮により効率を下げることで、T管の密度だけでなく欠損部の大きさが収縮に影響を与えること等の知見が得られた。

第6章は三相理論の定式化から細胞モデルへの適用とその評価までが行われている。2章で構築した細胞モデルでは、計算コストやモデル化・実装の困難さを著しく増大させる流体運動と移流・電位勾配がイオンに及ぼす影響を無視した解析を行ったが、微小な領域での精緻なモデル化には必要であると考えられるため、それらを考慮した解析の実現手法として三相理論の定式化とその細胞モデルへの適用手法について述べられている。解析結果より、流体や電位勾配の影響は十分に小さく、細胞の一般的な電気生理現象に関しては従来のモデル化で十分に再現できることを確認し、正常な細胞全体の挙動の解析における2章でのモデル化の妥当性の再評価がなされている。その後、精緻なモデル化を生かし、脱分極時に起こる微小な電位勾配の影響や、T管など微細構造内の流体现象が細胞挙動に及ぼす影響等、実験的な観察の限界を超えた解像度の解析から生理学的・医学的意義について考察がなされた。

7章では以上の成果が結論としてまとめられ、今後の課題が提示されている。

以上を要するに、本論文は心筋細胞内の主要な器官を含む微細構造を精緻に再現し、電気生理・エネルギー代謝・力学現象を連成させ、三相理論に基づく有限要素解析を実現した。うえ、これを用いて医学的に有用な知見を得たものであり、実験的な時間・空間解像度の限界を超えて現象を評価・考察することを可能とし、計算科学、臨床医学、生理学の発展に寄与するところが大きい。

従って、博士（科学）の学位を授与できると認める。