

論文審査の結果の要旨

氏名 鷲尾 巧

本論文は8章からなる。

第1章は序論である。心臓の活動に関するマクロ現象についての古くからの医学・生理学的研究と近年著しい発展を続ける分子生物学によるミクロレベルの知見との因果関係を明らかにするため、収縮タンパクの分子間相互作用の法則から統計力学と連続体力学をその拠り所にしてミクロの素過程から細胞集合体の構造を介してマクロシステムとしての心臓の拍動を再現する新たなマルチスケール解析法を構築し利用することを提案している。また、この目的を達成するために、非圧縮に近い連続体に対する均質化法の開発、大規模鞍点型問題をロバストかつ高速に解くことのできる反復解法の開発、分子モデルの確率的遷移を扱うモンテカルロ法と連続体モデルとのカップリング法の開発が必要であることを述べている。

第2章では、連続体力学解析の基礎、非圧縮に近い連続体を扱う際に有効な混合型有限要素法、本論文の拍動解析において心筋と血流との相互作用を取り扱うために適用する流体-構造強連成解析手法について述べている。

第3章では、非圧縮に近い連続体を均質化法で扱う際の不安定性を克服するために、拘束条件式および Lagrange 乗数をミクロとマクロに分離して混合型有限要素法を適用することを提案している。さらに、上記混合型定式化のもとで、同時線形化による求解を具体的に実行するためのアルゴリズムが示されている。本章で提案した均質化法アルゴリズムの安定性および精度は第7章における数値実験により確認されている。

第4章では、前章のマルチスケール解法においてミクロ変数消去後に生じるマクロ変数についての鞍点型大規模線形方程式を高速かつロバストに解くために、拘束条件式を考慮した fill-in 制御付き不完全 LU 分解前処理演算をオーバーラップ法により並列化し、基礎反復法として GMRES 法を適用することを提案している。提案解法の有効性は非圧縮性を有する連続体に対する数値実験例および7章におけるマルチスケール解析実施例で示されている。

第5章では、マルチスケール解析のマイクロユニット領域として適用するモデルを導入している。収縮力発生源である筋原線維部、細胞外マトリックス部および細胞を線維方向に接続する介在板から細胞が構成されると仮定し連続体モデルを構成している。さらに、心筋組織の所々に存在する間隙を具体的にマイクロユニットモデル内に挿入し、第7章の数値実験ではこれら間隙の存在により細胞にかかる変形負荷が軽減されることを確認している。

第6章では、前章で示した細胞モデルの筋原線維部に埋め込む架橋運動モデルを導入している。統計力学的な要素をありのままモデル化するために、フィラメント上にミオシンヘッドを並べ、架橋に関わる遷移率を近接ミオシンヘッド間の協調性を考慮して定め、さらに架橋後の首振り運動に関わる

遷移率をヘッドの内部エネルギーとミオシンアームの弾性エネルギーの和から決まる Boltzmann 因子から定めモンテカルロシミュレーションを行う方法を導入している。次に、モンテカルロモデルの架橋状態とマルチスケール連続体モデルの筋原線維部において発生する収縮力とを仕事量の整合性から結び付け連続体の収縮運動を安定に解く方法を提案している。また架橋モデルとして、2種類のモデルを提案し、これらモデルが種々の組織レベル実験事実にかなった妥当な振る舞いを示すことを確認している。

第7章は、多様な拍動解析数値実験例からなる。まずは、正常な拍動が再現できていることを確認し、メゾ構造における間隙、近接ミオシンヘッド間の協調性パラメータ、ミオシンアームの非線形剛性、首振り運動に関わるパラメータが拍動性能に及ぼす影響などについて吟味している。これらの数値実験においては、マクロ的な振る舞いと組織レベルおよび分子レベルの諸量との関係について考察し、マルチスケール解析の有用性を示している。

第8章では、論文全体としての結論と今後の展望が示されている。

以上を要するに、本論文において開発されたマルチスケール解析手法により分子レベルでの状態変化の法則および細胞組織レベルでの各構造体が心臓の拍動性能やエネルギー効率にどのような影響を与えているのか、逆にマクロ的な筋肉の収縮弛緩がフィードバックされて分子レベルでの状態変化にどのような影響を及ぼしているのか、などをシミュレーションを通じて分析することが可能となった。このようなシミュレーションプラットフォームは臨床医学と分子生物学の融合および、計算科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。