OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	エージェントベースモデルを用いた角膜上皮細胞培養における細胞流動性の時空間的解析に関する研究
Author(s)	上岡, 惇也
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/105404
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（上岡　惇也）	
論文題名	エージェントベースモデルを用いた角膜上皮細胞培養における細胞流動性の時空間的解析に関する研究

論文内容の要旨

第1章では，エージェントベースモデルを用いた細胞集団の挙動を理解するためのアプローチと，本研究で着目した現象である，角膜上皮細胞シートの培養における細胞流動性の経時変化について説明した．エージェントベースモデルは，システムを一連の特性やルールに従って自律的に行動や意思決定を行う独立した個体である「エージェント」の集合体としてモデル化したものである．そしてこのモデルの特徴は，異なる特性を持ち自律的に行動するエージェント同士の局所的な相互作用が，系全体における規則性を生み出すことが出来ることにあり，細胞組織における複雑な現象の解明にも寄与している．一方で，複雑な現象を表現するために多くのパラメータを含むモデルとなる．そのため，可能な限り確度の高い手法でモデルパラメータ値を求めることが重要である．角膜上皮細胞シートは角膜輪部の細胞を培養することで作成され，化学熱傷やSteven-Johnson症候群などの角膜上皮に存在する幹細胞の消失により起こる眼疾患に対する治療で用いられる．この培養において観察される細胞流動性の継時変化のトレンドには個人差が存在し，形成される角膜上皮細胞シートの積層化と関係があることが先行研究で示唆されている．細胞流動性変化の機構を理解することは，培養プロセスにおける角膜上皮細胞シートの質の継時変化を理解することにつながると考えられる．本研究では，角膜上皮細胞の細胞挙動モデルとモデルパラメータ値の推定方法を構築し，角膜上皮細胞シートが培養を通して形成される過程において生じる現象を表現したうえで，1細胞レベルの時空間的解析により培養プロセスにおける細胞集団の挙動の理解に寄与することを目的とした．

第2章では，角膜上皮細胞の細胞挙動を表現するために，先行研究で構築されたモデルに加えて密着結合の形成と細胞間結合の劣化，細胞の非対称分裂や細胞分化を考慮した細胞挙動モデルを構築した．また，複雑な現象を表現するために推定が必要なモデルパラメータ値の推定方法を構築した．初めにin vitro実験データから直接推定可能なパラメータ値を推定し，その後in vitro実験データから直接推定することが難しいモデルパラメータについて，シミュレーション値の実験データへのfittingによりパラメータ値を推定した．構築した手法で推定されたモデルパラメータ値を使用することで，角膜上皮細胞の培養における細胞流動性の経時変化が6種類の細胞挙動（細胞－基質間結合・細胞－細胞間結合・細胞遊走・細胞分化・細胞分裂・細胞死）を考慮することで表現されることを示した．また，本研究で提案したモデルパラメータ値推定方法の考え方は，実際の実験で直接推定することが技術的に難しいモデルパラメータ値を確度高く求めることに寄与すると考えられる．

第3章では，角膜上皮細胞シートにおける細胞流動性の経時変化のトリガーとなった細胞の状態，挙動と周囲の細胞の状態，挙動に与えた影響について，1細胞レベルの時空間的解析を行った．初めに，遊走可能・遊走不可能状態間の細胞状態遷移について解析を行うために，シミュレーションにおける細胞状態遷移を定義するルールと，解析のためのアルゴリズムを構築した．構築したアルゴリズムを用いて得られた，計算空間内に存在するすべての細胞の状態の継時的データから基底層・基底上層における細胞の遊走可能・遊走不可能状態間の細胞状態遷移速度を算出した．さらに，各細胞の状態や形成している細胞－細胞間結合の強さ，各座標の層数について継時的データを解析した．結果として，細胞流動性が低い状態から高い状態への変化は細胞シートの基底上層において起きており，周囲の細胞遊走が連鎖的に誘発される現象であるchain migrationによって促進されているという仮説が示唆された．

本研究では，複雑な現象を表現するために必要な多数のパラメータ値の推定方法を構築し，推定されたパラメータを用いた計算で角膜上皮細胞シートにおける細胞流動性の継時変化が表現されることを示した．また，エージェントベースモデルの特性の1つである1細胞レベルの経時的な解析が，単細胞レベルの細胞挙動や周辺の細胞との細胞間相互作用が複雑にかかわりあう中で創発してくる生命現象の始まりをとらえて理解するのに資することを示した．さらに，細胞製造プロセスに対するシステムバイオテクノロジー的アプローチとして，細胞挙動シミュレータによる細胞培養プロセスの理解・培養操作を考慮したモジュール群の実装による細胞製造プロセス全体の表現・シミュレーションデータの解析による細胞製造プロセス最適化について，今後の展望を示した．

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（上岡　惇也　）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主 査　教授　紀ノ岡　正博 副 査　教授　清水　浩 副 査　教授　内山　進	

論文審査の結果の要旨

本論文は、角膜輪部の細胞を培養することで作成され、角膜上皮に存在する幹細胞の消失により起こる眼疾患に対する治療で用いられ角膜上皮細胞の重層培養を対象に、重層化，細胞流動性に着目した数理モデルの構築ならびにそれらの細胞挙動の解釈を行っている。特に、角膜上皮細胞の細胞挙動モデルとモデルパラメータ値の推定方法を構築し、角膜上皮細胞シートが培養を通して形成される過程において生じる現象を表現したうえで、1 細胞レベルの時空間的解析により培養プロセスにおける細胞集団の挙動の理解に寄与することを目的としている。

第 1 章では、エージェントベースモデルを用いた細胞集団の挙動を理解するためのアプローチと、角膜上皮細胞シートの培養における細胞流動性の経時変化について説明している。エージェントベースモデルは，システムを一連の特性やルールに従って自律的に行動や意思決定を行う独立した個体である「エージェント」の集合体としてモデル化したものであり、異なる特性を持ち自律的に行動するエージェント同士の局所的な相互作用が、系全体における規則性を生み出すことの意義を示している。細胞組織における複雑な現象の解明にも寄与する一方で、複雑な現象を表現するために多くのパラメータを含むモデルとなり、可能な限り確度の高い手法でモデルパラメータ値を求めることが重要であることを示している。細胞流動性の継時変化のトレンドには個人差が存在し，形成される角膜上皮細胞シートの積層化と関係があることが先行研究で示唆されており、細胞流動性変化の機構を理解することは，培養プロセスにおける角膜上皮細胞シートの質の継時変化を理解することにつながると示唆している。

第 2 章では、角膜上皮細胞の細胞挙動を表現するために、先行研究で構築されたモデルに加えて密着結合の形成と細胞間結合の劣化、細胞の非対称分裂や細胞分化を考慮した細胞挙動モデルを構築している。また、複雑な現象を表現するために推定が必要なモデルパラメータ値の推定方法を構築している。さらに、構築された手法にて、推定されたモデルパラメータ値を使用することで、角膜上皮細胞の培養における細胞流動性の経時変化が 6 種類の細胞挙動 （細胞 - 基質間結合、細胞 - 細胞間結合、細胞遊走、細胞分化、細胞分裂、細胞死）を考慮することで表現されることを示している。また、提案したモデルパラメータ値推定方法の考え方は、実際の実験で直接推定することが技術的に難しいモデルパラメータ値を確度高く求められることを示している。

第 3 章では、角膜上皮細胞シートにおける細胞流動性の経時変化のトリガーとなった細胞の状態、挙動と周囲の細胞の状態、挙動に与えた影響について、1 細胞レベルの時空間的解析を行っている。初めに、遊走可能、遊走不可能状態間の細胞状態遷移について解析を行うために、シミュレーションにおける細胞状態遷移を定義するルールと、解析のためのアルゴリズムを構築している。構築したアルゴリズムを用いて得られた、計算空間内に存在するすべての細胞の状態の継時的データから基底層や基底上層における細胞の遊走可能や遊走不可能状態間の細胞状態遷移速度を算出している。さらに、各細胞の状態や形成している細胞 - 細胞間結合の強さ，各座標の層数について継時的データを解析し

ており、細胞流動性が低い状態から高い状態への変化は細胞シートの基底上層において起きており、周囲の細胞遊走が連鎖的に誘発される現象である chain migration によって促進されているという仮説が示唆されている。

以上のように、本論文は、複雑な現象を表現するために必要な多数のパラメータ値の推定方法を構築、推定されたパラメータを用いた計算で角膜上皮細胞シートにおける細胞流動性の継時変化が表現されることを示している。エージェントベースモデルの特性の 1 つである 1 細胞レベルの経時的な解析が、単細胞レベルの細胞挙動や周辺の細胞との細胞間相互作用が複雑にかかわりあう中で創発してくる生命現象の始まりをとらえて理解するのに資することを示している．さらに、細胞製造プロセスに対するシステムバイオテクノロジー的アプローチとして、細胞挙動シミュレータによる細胞培養プロセスの理解、培養操作を考慮したモジュール群の実装による細胞製造プロセス全体の表現、シミュレーションデータの解析による細胞製造プロセス最適化について，今後の展望を示しており、学術的に高い価値を有するものである。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。