The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	MATHEMATICAL MODELING AND SIMULATION IN AN INDIVIDUAL CANCER CELL ASSOCIATED WITH INVADOPODIA FORMATION
Author(s)	Admon, Mohd Ariff Bin
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/53956
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Form 3

Abstract of Thesis

Name (MOHD ARIFF BIN ADMON)	
Title	MATHEMATICAL MODELING AND SIMULATION IN AN INDIVIDUAL CANCER CELL ASSOCIATED WITH INVADOPODIA FORMATION (がん細胞の浸潤突起形成に関する数理モデリング、及びそのシミュレーションについて)

Abstract of Thesis

The degradation of the extracellular matrix (ECM) is driven by actin-rich membrane protrusions called invadopodia, which leading to the cancer cell invasion across the surrounding tissue barriers. Signaling pathways through ligand and membrane associated receptor bindation are vital point in order to enhance the actin polymerization activities that push the membrane of migrating cells. The results presented by Saitou et. al, (2012) are contradict to this fact since actins are not only pushed, but also diffused beyond the cell membrane into the ECM region. Hence, in this study, we considered mathematical modeling for an individual cancer cell. We investigated one-dimensional Stefan-like problem of the signal process, (CM-I-B) and treated the cell membrane as a free boundary surface to separate any activity happen in intra- and extracellular regions. An approximation problem, (CM-I-C) is introduced by transforming the Stefan-like problem into an initial-boundary value problem for the signal equation with penalty term. The velocity concerning the movement of the free boundary is then calculated by the integration of the penalty term. The auxiliary problem is solved numerically using finite-difference scheme, (CM-I-C') for the above integrated penalty method, (Kawarada and Natori, 1976). Two convergences of CM-I-C and CM-I-C' into CM-I-B are investigated by taking ε and δx goes to 0, respectively. Our results showed a good agreement with the other known fixed domain method for the free boundary positions and the signal distributions.

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（MOHD ARIFF BIN ADMON）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主 査　教 授	鈴木　貴
	副 査　教 授	日野　正訓
	副 査　教 授	小林　孝行

論文審査の結果の要旨

がん細胞の転移は様々な過程をとるが，そのきっかけはまわりの健常組織に浸潤することにある．さらに浸潤初期において，がん細胞はECM分解，細胞変形，接着剥離を行って悪性化を進行させる．本研究は，これまで細胞生物学実験で観察されてきた，外部からのリガンドが細胞内の信号を誘導してアクチンの再編による細胞膜上の変形とECM分解を促し，分解された分子が再びリガンドとなるというECM分解と細胞変形のフィードバックの過程を，数理モデルを用いて統合的に分析したものである．これまでのモデリングでは，細胞膜を表示して，細胞の内と外との信号伝達経路を分離する方法がとられていなかったため，特に空間3次元のシミュレーションにおいて細胞内にあるべきものが細胞の外に出てきてしまうといったような不都合が生じていた．本研究の前半は，このモデリングの改良にあてられ，レベルセットによって細胞膜を表示すると同時に，細胞内を伝達するシグナルを新しい変数として加えてたものである．このモデルは，細胞変形を動的な自由境界問題として設定している点でこれまでのモデルを大きく進展させたものである一方，数値シミュレーションはより複雑となり，精緻なスキーム構成が求められる．本研究の後半はこのモデルの数値解法スキームの解析を行ったもので，簡略化モデルとして空間1次元の問題を取り上げている．特に，従来のステファン問題に対する数値解法と対比させながら，Integrated Penalty 法を適用したアルゴリズムを提出し，数値計算を行って固定領域法との比較検討し，さらに各種パラメータを適切に設定することで，真の解に収束することを証明した．Integrated Penalty 法はステファン問題で有効性が確認されていたが，今回の研究で新たな自由境界問題でも有効であることが分かったことは，学術的に価値が高い．以上のように，本論文はがん細胞の浸潤初期過程で現れる，細胞内外の出来事を，細胞膜を動的な自由境界とした現実性と汎用性の高いモデルを提出し，その数値解法の基盤を数学的に構築したもので，数理腫瘍学ばかりでなく様々な応用を可能にする顕著な業績であり，博士（理学）の学位論文として価値のあるものと認める．