



Title	Mathematical Studies on ECM Degradation and Angiogenesis
Author(s)	Minerva, Dhisa
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/59631
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Abstract of Thesis

Name (Dhisa Minerva)	
Title	Mathematical Studies on ECM Degradation and Angiogenesis (細胞外マトリクス分解と血管新生に関する数理的研究)
Abstract of Thesis The work presented here is separated into two topics. The first involves the application of a mathematical method for solving a system of nonlinear ordinary differential equations (ODEs) relating to kinetic reaction systems on extracellular matrix degradation associated with cancer invasion. This method is based on the concept of grouping kinetic reactions based on reaction rate constants. The mass conservation law is used to obtain relationships on dependent variables that are involved in these kinetic reactions. Because these relationships are valid at all times during a reaction, they can be used to solve the ODEs explicitly. This method has been successfully applied to kinetic reaction systems on extracellular matrix degradation. The system consists of 12 ODEs that are generated by kinetic reactions of three basic molecules with specific binding rules. Using the presented model, we showed that the difference between initial concentrations of connected molecules controls the behavior of group solutions. The second topic involves a study on the pattern formation of blood vessel networks in angiogenesis. Angiogenesis is a process by which new blood vessels form. The formation of blood vessel networks is driven by chemotactic and haptotactic responses to environmental gradients of vascular endothelial growth factor (VEGF) and fibronectin, respectively. In the absence of haptotaxis, the sprouts grow directly toward the source of the tumor with little lateral movement. By incorporating both chemotaxis and haptotaxis, some of the sprouts grow backward to the parent vessel upon reaching a certain distance from it, so that their growth toward the source of the tumor progresses slowly. This means that the growth of blood vessel networks in tumor angiogenesis is mostly driven by chemotactic responses to the VEGF gradient. The hybrid discrete-continuous technique is used to simulate vessel network formation by tracking the movement of tip cells in response to the environmental gradient.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Dhisa Minerva)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	鈴木 貴
	副 査	教授	小林孝行
	副 査	教授	関根 順

論文審査の結果の要旨

本論文は様々な階層と事象を通して進行するがん悪性化のメカニズムを、数理的に解明する統合数理腫瘍学の研究であり、特に細胞外マトリクス（ECM）分解と血管新生を扱ったものである。

ECM分解の研究では、細胞膜上にある分解酵素MT1-MMPによって基底膜分解酵素MMP2が活性化される機序を、阻害因子TIMP2と絡ませて分析している。12連立の常微分方程式系である本モデルは、市川他によって最近導入されたものであるが、本論文は質量保存と反応パスの分類によって、すべての解が陽に表示されることを示している。この結果は解が厳密表示される複雑な方程式系の例として注目されるが、本論文は可積分となるプロセスを詳細に分析し、最終的に2倍則の吟味によってモデルを変更するという本質的なアイデアによって本結果を得ている。

2番目のテーマは血管新生である。腫瘍による血管新生の数理モデリングではAndersonとChaplainによって走化性、走触性を組み込んだ偏微分方程式系が導入されている。その数値解法については様々な方策が提案される一方、それぞれの優位性に関する系統的な分析がなされていなかった。本論文では、最初にできるだけモデルに忠実な数値解が得られる方法を検討し、特に上流差分近似法によって合理的で安定的な数値解が得られることを理論的に検証している。次に吟味しているのは連続・離散のハイブリッドシミュレーション法である。既存の方法は連続問題を正確に解いた上で粒子の遷移確率を求めるというものであったが、ここではチップ細胞の存在をデジタル化するブーリアンアルゴリズムを援用して場の動態に関する常微分方程式を陽的解法で解き、次にその結果を粒子の離散化式に適用して遷移確率を直接求めるという簡便な方法を提唱し、シミュレーションによってその妥当性を検証している。

以上の研究は、数理モデルの解析、数値解法の吟味と新しいシミュレーション法の開拓という点で、斬新で汎用性の高く、今後の統合数理腫瘍学における重要なツールを開発したものであり、博士（理学）の学位論文として価値のあるものと認める。