

A theoretical investigation of oxygen transport and the growth of avascular solid tumor in the micro-environment

趙, 凝

<https://doi.org/10.15017/1470522>

出版情報：九州大学, 2014, 博士 (システム生命科学), 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

氏 名	チョウ ギョウ 趙 凝
論 文 名	A theoretical investigation of oxygen transport and the growth of avascular solid tumor in the micro-environment (微小循環における酸素輸送と無血管期の腫瘍の成長に関する理論研究)
論文調査委員	主査 九州大学 教授 伊良皆 啓治 副査 九州大学 教授 ヨハン ローレンス 副査 九州大学 教授 工藤 奨 副査 山口大学 教授 陳 献

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

体内の血液循環の目的は血液と組織との間の物質交換によって生体の内部環境の恒常性を維持することであり、心臓、動脈、静脈、および細静脈の末梢の毛細血管から構成される循環系において、毛細血管領域が血液と組織の物質交換に最も本質的な役割を果たしている。また、ヒトの様々な疾患は、微小循環の働きと密接に関連しており、例えば、腫瘍の成長は、酸素輸送の異常によって引き起こされる。従って、毛細血管領域における微小循環に関する物質交換の理論構築は重要であるが、理論を裏付けるための実験は、動物を用いて *in vivo* で行う必要があり、マイクロメートルレベルの計測が要求され、実験には様々な困難が伴う。このため、数理モデルを用いた物質代謝の研究が必要となる。

本論文は、まず、毛細血管系において、組織と毛細血管の変形による流体浸透、さらに浸透した流体の対流と拡散による輸送を考慮した 3D 多孔質体モデルを開発し、物質代謝に関して最も基本的な酸素濃度の分布を調べた。このモデルの新しい点は、毛細血管と組織の変形による力学的効果を考慮し、体積変形による影響を流体浸透モデルに導入して流体浸透速度を計算したことである。固体変形、流体浸透、対流拡散の酸素の輸送に対する影響について定量的に検討した結果、変形と浸透による影響を加えたモデルにおいて対流・拡散は、単純な拡散モデルと比較して最大 16%、平均 3%の酸素濃度の上昇があることを示した。さらに、対流の影響によって特に離れた毛細血管から、酸素がより均一に輸送されるようになることを示した。要するに、これまで提案されていた拡散のみを考慮したモデルでは微小循環系における酸素の輸送を正確に表現することができず、今回新たに提案したモデルにおいて、酸素輸送に対する毛細血管と組織変形の効果を考慮することによって、より正確に毛細血管系での酸素輸送を表現できることを明らかにした。

次に、上述の酸素輸送に関する数理的連成モデルを用いて、多孔質体力学に基づいた主要増殖過程の極初期の無血管期の腫瘍増殖の 3D 数理モデルを提案した。このモデルでは、腫瘍細胞の成長による腫瘍微小時の多孔性を変化させる特定の性質を考慮するため、腫瘍細胞の移動、細胞外マトリックスの分解、マトリックス分解酵素 (MDEs) の生成および移動、細胞液の浸透および酸素の補充と消費を考慮した。さらに、本モデルでは腫瘍細胞濃度によって変化する流体浸透と酸素拡散のための係数を定め、酸素の対流拡散や MDEs の生成と移動をモデルに組み込み、これまで提案されていたモデルと異なる新しいモデルを提案した。この数理モデルを用いて、無血管腫瘍細胞増

殖の濃度分布、酸素の濃度分布などを求め、細胞外マトリックス分解や MDEs の生成・移動や酸素の補充と消費は無血管腫瘍細胞の成長にどのように影響を与えるかを検討した結果、細動脈端から始まる腫瘍は、低酸素供給のため、壊死が細静脈端から発生することを示し。一方、細静脈端から始まる腫瘍は、酸素の過剰消費のため、壊死が原発腫瘍から発生することを明らかにした。

最後に、無血管腫瘍の成長の理論モデルを用いて数値解析した結果、MDEs は、腫瘍の成長よりも早く広がることを示し、MDEs がバイオマーカーとして、100 ミクロンより小さい早期の悪性腫瘍の診断に役立つことを示した。

以上、本論文は「酸素輸送」と「無血管の腫瘍の成長」の理論モデルを提案するとともに、微小循環において、酸素輸送に対する毛細血管と組織の変形と流体浸透の影響と無血管の腫瘍の成長に関する腫瘍細胞の増殖および壊死と酸素分布との関係を明らかにしたものであり、微小循環系における物質代謝に関する研究のための理論的基礎を提供し、微小循環研究に貢献する価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士（システム生命科学）の学位の資格があるものと認められる。