

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

田中英樹より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 534 号

学位申請者 : 田 中 英 樹

学位審査論文 : A mathematical model of the pathophysiology of reflux esophagitis

(数理モデルにおける逆流性食道炎の検討)

著 者 : Hideki Tanaka, Yoshihisa Urita, Naoyuki Kawagoe, Yosuke Sasaki, Toshiyasu Watanabe, Takaaki Kawaguchi

公 表 誌 : Toho Journal of Medicine

論文内容の要旨 :

(背景)

数理モデルであるセルオートマトンとは、有限個の状態をとるセルから構成され、次の時間のセル状態が、現在のセルおよび隣接するセルの状態によって決定される、局所法則により全体および未来を予測するモデルである。連続性が必要な微分方程式で対応不可能な、離散的で複雑な現象の予測に有用である。特に時間軸によってダイナミックに変化する生命の複雑な反応の予測に有用であるが、これまで臨床医学での応用はほとんどない。

一方、逆流性食道炎は胃酸が食道内に逆流して惹起される病態であるが、その内視鏡所見は多彩である。また、症状と内視鏡所見の乖離について、多くの研究が行われているにもかかわらず、一定の見解は得られていない。

今回、時間的に傷害部位の進展方向が明らかになっている逆流性食道炎の病態について、セルオートマトンモデルを用いて解析を試みた。

(方法と結果)

MS Excel 2013 を使用して、0 および 1 の 2 状態、注目セルと両隣の 3 近傍で定義される一次元セルオートマトンを作成した。3 セルを基本単位とし、時間  $t$  のときの中央セルを注目セル (次世代で変化するセル) とし、その状態を  $C_i(t)$  とする。両隣の状態はそれぞれ  $C_{i-1}(t)$ 、 $C_{i+1}(t)$  と表記され、次世代注目セルは  $C_i(t+1)$  となる。 $C_i(t+1)$  を決めるのは注目セルと両隣の 3 セルの状態の組み合わせであることから、その場合の数は、各セルが 2 状態をとるため、 $2^3=8$  通りある。則ち、次の状態を決定す

る3近傍の組み合わせが8通りである。ある法則では3近傍の組み合わせ8通りが、それぞれ次の時間で2状態をとり得ることから、 $C_i(t_1)$ を決定する法則は $2^8 = 256$ 通りであり、2状態3近傍一次元セルオートマトンにおいて、その遷移表は256通りで構成される。遷移表で $t_1$ の行を構成する状態を表す数字(0, 1)の並びを2進法数字と考え、それを10進法へ変換した数値を遷移法則の名称とした。両側近傍と注目セルの状態の組み合わせによって、次世代の状態が決まる。 $t_1, t_2, t_3, \dots$ と時間が経過するに従い、2次元図形が形成されていく。遷移法則を変化させて得られる2次元画像を解析し、逆流性食道炎の内視鏡所見と比較検討し、適合する遷移法則から逆流性食道炎の病態解析を行った。

結果として、実在する逆流性食道炎の内視鏡所見と一致したのは、全256ルール中、23のルール(9%)であった。これは内視鏡検査で検討された逆流性食道炎の罹患率2.0%から17.2%とほぼ一致する数値であった。3近傍中1セル傷害のみで次世代が傷害される法則、3セル中1セルおよび2セルが傷害された場合に次世代でも傷害される法則では、内視鏡所見と一致しなかった。則ち、逆流性食道炎の内視鏡所見に一致した粘膜傷害が引き起こされるためには、胃酸の逆流方向と一致する縦軸方向だけでなく、水平方向の近傍状態との相互作用が必要と考えられた。また、3セルのすべてが傷害されたときのみのとき次世代の注目セルが傷害される法則では、grade Aは形成されたが、それ以外の所見は描出できなかった。

3セル中3セル傷害および2セル傷害で次世代の注目セルが傷害される法則ではgrade Aおよびgrade Bの描出が可能であり、内視鏡所見をもっとも忠実に反映していた。このとき2セル傷害が左右いずれかの片側のみでは生じない法則へ変更すると、粘膜傷害が長く伸びるgrade B様の変化は得られず、両側2セル傷害がgrade B食道炎成立に必要な条件と考えられた。粘膜傷害のないnon-erosive reflux esophagitis (NERD)は、3セル傷害で次世代の注目セルが傷害されない法則で、表現可能であった。

#### (考察、結論)

セルオートマトンを用いた数理モデルより得られる2次元画像は、近傍状態の変化および遷移法則により大きく異なっていた。近傍細胞が傷害されなければ、注目セルの傷害が口側へ進展することは困難であり、注目セル近傍の一方が傷害される場合には、容易に口側へ進展することが明らかとなった。酸の侵襲を増やしても粘膜傷害が生じない法則も表現可能であった。近傍細胞の状態を考慮することで粘膜傷害が伸展する内視鏡画像を描出できることから、細胞間の水平方向の相互作用および局所の防御機構が、粘膜傷害の伸展に寄与していると考えられた。数理モデルから得られる情報から仮説を構築し、実際の臨床データとの整合性を検討する手法は複雑系科学において一般に行われている。今回のモデルによる逆流性食道炎の発症率は、実臨床での有病率と極めて近似しており、局所法則が逆流性食道炎の内視鏡像に寄与していると考えられる。病変の伸展方向が明らかな逆流性食道炎において、セルオートマトンモデルの適応は有用と考えられ、今後多くの領域で応用可能と思われた。

1. 学位審査の要旨および担当者

|              |     |           |
|--------------|-----|-----------|
| 学位番号甲第 534 号 | 氏 名 | 田 中 英 樹   |
| 学位審査担当者      | 主 査 | 島 田 英 昭   |
|              | 副 査 | 片 田 夏 也   |
|              | 副 査 | 五 十 嵐 良 典 |
|              | 副 査 | 西 脇 祐 司   |
|              | 副 査 | 村 上 義 孝   |

学位審査論文の審査結果の要旨 :

本研究は、数理モデルを逆流性食道炎の病態解析に応用するための基礎的なモデル構築である。セルオートマトンを用いた 2 進法に基づく数理モデルより得られる食道粘膜障害のシミュレーションを 256 通り設定し、これらすべてのシミュレーションを詳細に解析して臨床病態と類似したモデルを構築した。逆流性食道炎の病態を近傍細胞が傷害されなければ注目セルの傷害が口側へ進展することは困難であると仮定すると、注目セル近傍の一方が傷害される場合には容易に口側へ進展するパターンを得ることができた。また、酸の侵襲を増やしても粘膜傷害が生じない法則も表現可能であった。近傍細胞の状態を考慮することで粘膜傷害が伸展するパターンは臨床上的内視鏡画像と類似していることから、細胞間の水平方向の相互作用および局所の防御機構が粘膜傷害の伸展に寄与している可能性を示唆するものと結論している。

数理モデルを医学研究に応用するという考え方は、遺伝子工学や感染症の分野での報告が散見されるが、消化器病学の領域では報告のない全く新しい学問領域である。田中氏は、消化管領域への応用を考え、胃側から食道側へ 1 方向に進展する病態である逆流性食道炎のモデルを目標として、2 次元空間での病態の時系列での変化に数理モデルが当てはめられるのではないかと着想したものである。今回のモデルにおける逆流性食道炎類似パターンの出現頻度は、実臨床における疫学的な有病率と極めて近似しており、局所細胞間の法則が逆流性食道炎の内視鏡像に寄与している可能性が示唆されたと考察している。逆流性食道炎は、内視鏡所見も自覚症状も非常に多彩な病態であり病態の変化に富む疾患であり、2 進法数理モデルの応用は極めて困難な作業ではあったが、膨大な作業によって、ある程度臨床像に合致したモデルを構築することに成功した。審査委員からは解析手法の詳細に関する質問やこの研究領域の将来展望など様々な質問が行われたが、自らの研究過程での知見を基にした的確な回答が得られた。さらに、「このモデルを利用してどのような学問的発展があるか」という質問がなされたが、「2 進法に合致する細胞間相互作用の分子メカニズムの解析を通じて適切な診断方法や治療方法への発展を目標としたい」との考察であった。非常に挑戦的な研究手法であり、多くの未解決項目があるものの、学問的に大きく発展する可能性のある極めて斬新な着想であることから学位論文として適当であると判断された。