

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K12137

研究課題名(和文) 2型糖尿病における人工的膵臓刺激装置設計のための数理モデル研究

研究課題名(英文) A mathematical study on artificial stimulation to pancreas in type 2 diabetes

研究代表者

安東 弘泰 (ANDO, Hiroyasu)

筑波大学・システム情報系・准教授

研究者番号：20553770

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：2型糖尿病の新治療法開発を目指し、膵臓電気刺激療法の原理モデルを提案した。具体的には、血糖値を制御するインスリン分泌に関わる膵細胞の活動を数理モデルにより表現し、次の成果を得た。1) 電気刺激のモデルとして、白色雑音に対する膵細胞の応答をシミュレーションにより検討し、バースト発火の頻度上昇などインスリン分泌促進に関わる挙動を発見した。2) 膵細胞における背景電流を加味したモデルを提案し、生理学実験と整合性のとれた挙動を再現した。

研究成果の概要(英文)：In this research project, in order to develop a new remedy for type 2 diabetes, we propose a model of electric stimulation to pancreas. In particular, we investigate a mathematical model of a pancreatic beta cell which is related to insulin secretion for controlling blood glucose level. We obtained the following two results. 1) We observed a phenomenon promoting insulin secretion by simulating a reaction of beta cells to white Gaussian noise, that is, the frequency of bursting of the beta cell increases with increasing the amplitude of noise. 2) We proposed a model of the background current of the beta cell and reproduced behavior of the beta cell by simulation consistent with the experiment of the background current.

研究分野：数理情報学

キーワード：膵細胞 力学系理論 発火パターン イオンチャンネル

## 1. 研究開始当初の背景

我が国で2型糖尿病はその予備軍を含め1,800万人近いといわれ、いまだに増え続けている。現在、インスリン療法と血糖降下薬の経口という2つの薬物療法が効果的であるが、インスリン療法・血糖降下薬の経口はともに患者の負担が大きく、深刻な副作用も伴う。そのため、副作用が少なくQOLを向上させるような新たな2型糖尿病療法の開発は、患者やその家族から待ち望む声が大きく、我が国だけでなく世界的に喫緊の重要課題となっている。現段階での開発中の糖尿病治療法は、機能低下した細胞に対してその新生・増殖を図る再生医療的アプローチに基づくものが主であるが、幹細胞研究のさらなる進展が必須であり、これには膨大な時間と労力を要する。

## 2. 研究の目的

以上のような背景のもと、本研究では、2型糖尿病の新型治療として、電気刺激療法を提案する。これは、薬物の代わりに電気刺激により膵β細胞からのインスリン分泌を促すという新たな手法であるが、現状では技術的に困難であるため数理的アプローチによる刺激設計が効果的である。研究代表者と分担者はこれまで膵β細胞の数理解モデルにおけるダイナミクス制御・解析を行ってきており、その知見を活かし、実際の糖尿病治療に合わせた電気刺激パターンを数理解モデル上で設計することを目的とする。そして、糖尿病モデルラットの膵β細胞の実データを用いて、より実用性の高い電気刺激パターン設計法を構築も目指す。

## 2. 研究の方法

1) 糖代謝（インスリン分泌）に関わる膵β細胞の膜電位変化のダイナミクスを、数理解モデルを用いたシミュレーションにより解析する。特に、膵β細胞の膜電位変化において、インスリン分泌に相関のあるバースト発火と呼ばれる短時間の膜電位の振動現象を対象とする。ここでは膵β細胞の数理解モデルとして、Chayによって提案された微分方程式モデルを考える。まず、膵β細胞の電気生理実験で観測された発火パターンを再現する。このために、インスリン注射に相当するグルコース（糖）による外部刺激ではなく、細胞膜に存在するイオンチャンネルのコンダクタンスを調整することにより、膜電位のダイナミクス変化を検討する。次に、膵β細胞への電気刺激の原理的なモデルとして、白色雑音と正弦波外力

を膜電位に印加した際の単一細胞の応答をシミュレーションにより検討する。

2) 膵臓のインスリン分泌には様々なイオンチャンネルが関与していることがわかっている。近年膵β細胞のインスリン分泌に寄与することで注目されている非選択性陽イオンチャンネルは、その開口により膵β細胞の脱分極を助け、インスリン分泌を促進すると考えられている。非選択性陽イオンチャンネルの一つとして注目されているTRPM2(Transient Receptor Potential Melastatin 2)チャンネルは、グルコース及びインクレチンにより活性化されるとATP感受性カリウムチャンネルの閉鎖とともに膜電位の脱分極をもたらすことが知られている。しかし、その詳しいメカニズムはまだわかっていない。そこで、TRPM2チャンネルの数理解モデルを構築することで、TRPM2チャンネルが膜電位に与える影響を数理的に調査した。数理解モデルとしては、膵β細胞の膜電位挙動を示すモデルとして知られているKeizer-Magnusモデルを用いた。電気生理学実験においては、膵β細胞の1) 静止膜電位を脱分極させ、2) バースト発火の周期を短縮させ、3) バースト持続時間を延長させることが確認されている。そこでまず、Keizer-Magnusモデルにおいてリーク項としてTRPM2チャンネルを導入し、数理解モデルを構築し、その挙動を調べた。

## 4. 研究成果

1) Chayモデルのパラメータを調節することにより、イオンチャンネルのコンダクタンスを変更することで、バースト発火が制御可能であることを発見した(図1)。

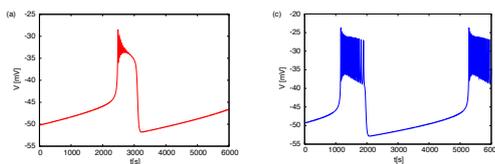


図1：コンダクタンス調整による発火パターンの変化

これは、糖の量に応じてインスリンを分泌するという機能が低下している細胞においても、代替的な方法によってインスリン分泌を促進することができることを示唆するため、糖尿病治療への応用という観点から重要な結果といえる。また、シミュレーションを行った数理解モデルのダイナミクスを力学系的視点から解析することにより、発火パターンの数理的な構造を明らかにした。これにより、どのイオンチャンネルがより頻度の高い発火を引き起こすかを判定することができた。

次に、電気刺激の原理モデルとして、白色雑音と正弦波外力をモデルへ印加し、その振幅を増大させることにより、スパイクと呼ばれる膜電位の振動単位の数が増加することが

分かった (図 2)。

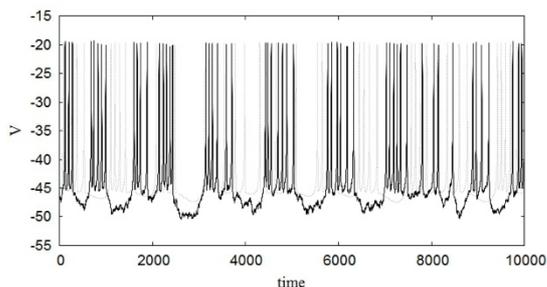


図 2 : 白色雑音によるスパイク数変化

特に、外部入力がない状態で不規則なバースト発火を示すコンダクタンスにおいてスパイク数の増加率が著しかった (図 3)。

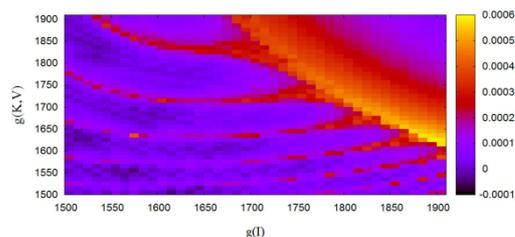


図 3 : コンダクタンスによるスパイク数の増加率

これらの結果は、糖尿病疾患により律動不全を起こした膵  $\beta$  細胞に対して外部入力により強く作用してスパイク数を増加させるということを示唆しており、糖尿病患者の膵  $\beta$  細胞へ効果がある治療法となる可能性が検討できる。

2) Keizer-Magnus モデルのリーク項として TRPM2 チャンネルの項を導入し、数理モデルを構築した結果、電気生理学実験から得られた先述した 3 つの結果を再現できることを示した。

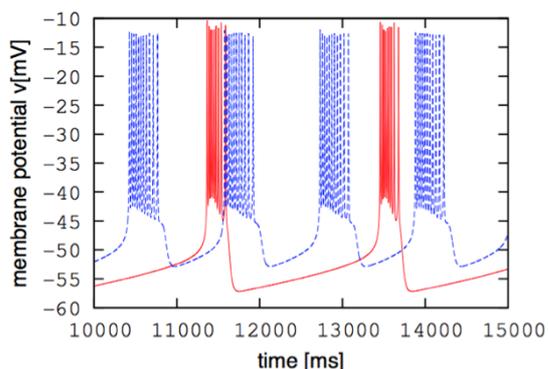


図 4 : TRPM2 チャンネルを考慮した場合の膜電位の変化

さらに、提案した TRPM2 の数理モデルの挙動を様々なパラメータ平面で調査した。その結果、TRPM2 チャンネルのコンダクタンスが静止電位上昇に大きく影響を与え、TRPM2 チャンネルの逆転電位がバースト持続時間に大きく影響を与えることが示された。

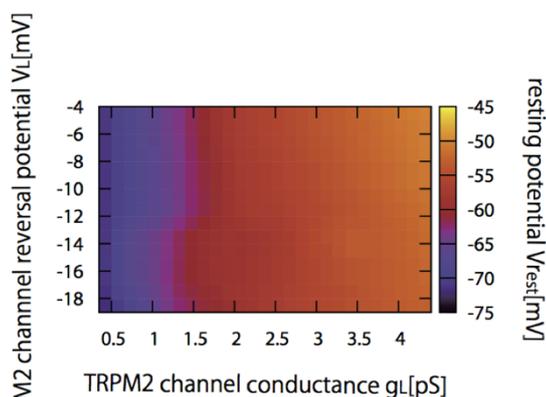


図 5 : TRPM2 チャンネルのコンダクタンスに対する静止電位と活動電位の変化

これらの成果により、提案した膵  $\beta$  細胞の TRPM2 チャンネルを考慮した数理モデルの妥当性が保証された。また、TRPM2 チャンネルの膵  $\beta$  細胞の脱分極に与える影響を初めて数理的に示された。このことから、糖尿病患者において外部刺激により TRPM2 チャンネルを活性化することによりインスリン分泌を促すことのできる可能性が検討できる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

- 1) H. Ando, K. Takehara, M. U. Kobayashi, Time-delayed feedback control of diffusion in random walkers, Physical Review E, Vol. 96, 012148, (2017), 査読有.
- 2) H. Ohnishi, Y. Shimada, K. Fujiwara, T. Ikeguchi, Chaotic Neurodynamical search with small number of neurons for solving QAP, Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE, Vol. 8, pp. 255-265, (2017), 査読有.
- 3) 内木楓, 島田裕, 藤原寛太郎, 池口徹, Izhikevich ニューロンモデルにおけるカオス応答とカオス同期, 電子情報通信学会論文誌 A, Vol. J100-A, pp. 195-204, (2017), 査読有.
- 4) T. Kobayashi, Y. Shimada, K. Fujiwara, T. Ikeguchi, Reproducing Infra-Slow Oscillations with Dopaminergic Modulation, Scientific Reports, Vol. 7, 2411, (2017), 査読有.
- 5) H. Ando, K. Fujiwara, Numerical Analysis of Bursting Activity in Isolated Pancreatic  $\beta$ -cell Model, Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE, 7, 217-225, (2016), 査読有.
- 6) E. Estrada, E. Vargas-Estrada, H. Ando, Communicability angles reveal critical edges for network consensus dynamics,

Physical Review E, 92(5), 52809, (2015), 査読有.

[学会発表] (計 18 件)

- 1) 笠原宏太郎, 島田裕, 藤原寛太郎, 池口徹 数理モデルによる膵 $\beta$ 細胞の TRPM2 チャネル活性の再現, 電子情報通信学会 2018 年総合大会講演論文集, (2018).
- 2) M. Aoki, Y. Shimada, K. Fujiwara and T. Ikeguchi, Effect of connectivity weights of inhibitory neurons in neuronal avalanches, Proceedings of the 2017 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications, (2017).
- 3) K. Fujiwara, H. Ando, T. Ikeguchi, Masashi Yoshida and M. Kakei, Mathematical Model of TRPM2 Activation in Pancreatic  $\beta$ -cells, Proceedings of the 2017 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications, (2017).
- 4) 青木舞優, 加藤秀行, 島田裕, 藤原寛太郎, 池口徹, 神経活動リズムと神経雪崩現象の関係, 電子情報通信学会 技術研究報告, (2017).
- 5) 内木楓, 島田裕, 藤原寛太郎, 池口徹, Izhikevich ニューロンモデルにおけるノイズ電流印加による信頼性の上昇, 電子情報通信学会 2017 年ソサイエティ大会講演論文集, (2017).
- 6) 藤原寛太郎, 安東弘泰, 池口徹, 吉田昌史, 加計正文, TRPM2 チャネルの膜電位特性の数理モデル解析, 日本糖尿病学会年次学術集論文集, (2017).
- 7) 古城知祥, 安東弘泰, 藤原寛太郎, 吉田昌史, 加計正文, 膵 $\beta$ 細胞の数理モデルにおけるノイズの影響について, 電子情報通信学会 技術研究報告, (2017).
- 8) 青木舞優, 加藤秀行, 島田裕, 藤原寛太郎, 池口徹, 数理モデルを用いた神経雪崩現象の解析, 電子情報通信学会 総合大会講演論文集, (2017).
- 9) K. Naiki, Y. Shimada, K. Fujiwara and T. Ikeguchi, Synchronization in a Coupled Izhikevich Neuron Model, International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications, (2016).
- 10) T. Kobayashi, Y. Shimada, K. Fujiwara and T. Ikeguchi, Analysis of Synaptic Dynamics during Infra-Slow Oscillation, Proceedings of International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications, (2016).
- 11) K. Fujiwara and T. Ikeguchi, Computation of Visual Neurons in LGN-V1 Transmission, International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications, (2016).
- 12) 内木楓, 島田裕, 藤原寛太郎, 池口徹 結合 Izhikevich ニューロンモデルにおけるカオスと同期, 電子情報通信学会 総合大会講演論文集, (2016).

- 13) H. Ando, K. Fujiwara, Influence of ionic currents on a simple model for pancreatic beta cells, International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications, (2015).
- 14) T. Kawai, Y. Shimada, K. Fujiwara and T. Ikeguchi, Common noise-induced synchronization of chaotic dynamics and geometrical structures of attractors, International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications, (2015).
- 15) K. Fujiwara and T. Ikeguchi, Neuronal Activities of Response Onset and Offset in Macaque Visual Neurons, Proceedings of International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications, (2016).
- 16) T. Kobayashi, Y. Shimada, K. Fujiwara and T. Ikeguchi, STDP Learning Can Explain Infra-Slow Oscillation, International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications, (2015).
- 17) T. Kawai, T. Kurihara, Y. Shimada, K. Fujiwara, K. Jin'no and T. Ikeguchi, Common Noise-Induced Synchronization of Relaxation Oscillators, IFAC Conference on Analysis and Control of Chaotic Systems, (2015).
- 18) H. Ando, M. U. Kobayashi, A Feedback Control of Fluctuations in Simple Molecular Dynamics, IFAC Conference on Analysis and Control of Chaotic Systems, (2015).

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

安東 弘泰 (ANDO, Hiroyasu )  
筑波大学・システム情報系・准教授  
研究者番号 : 20553770

### (2) 研究分担者

藤原 寛太郎 (FUJIWARA, Kantaro)  
東京大学・国際高等研究所ニューロインテ  
リジェンス国際研究機構・特任准教授  
研究者番号 : 00557704

### (3) 連携研究者

加計 正文 (KAKEI, Masafumi)  
自治医科大学・医学部・研究員  
研究者番号 : 90214270

### (4) 連携研究者

池口 徹 (IKEGUCHI, Tohru)  
東京理科大学・工学部・教授  
研究者番号 : 30222863