

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K11468

研究課題名（和文）膵島の電気生理学的モデル化と非線形解析に基づく傍分泌効果と血糖値制御機構の解明

研究課題名（英文）Study on the mechanism of the paracrine and the blood glucose control in pancreatic islets based on the electrophysiological modeling of pancreatic islets and its nonlinear analysis

研究代表者

土居 伸二 (Doi, Shinji)

京都大学・工学研究科・教授

研究者番号：50217600

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,500,000円

研究成果の概要（和文）：膵臓には血糖値調節に関わるホルモンを分泌する細胞が集まった膵島と呼ばれる組織が点在している。膵島では膵α細胞、膵β細胞などが、それぞれが分泌する固有のホルモンを介して他の膵島細胞のホルモン分泌を促進・抑制し（傍分泌）、膵島全体として血糖値を一定値に保っている。本研究では、膵島細胞のHodgkin-Huxley型電気生理学的モデルを組み合わせた膵島モデルを構築し、分岐解析・遅速分解などの非線形解析手法を駆使することで、傍分泌効果や血糖値制御の仕組みを詳細に調べた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵島は膵臓内の極めて小さな組織であるが、種々の細胞が互いに相互作用しながら複雑なシステムを形成している。このような複雑なシステムの働きを明らかにするためには、数理モデルを用いた解析が必須である。膵島に注目した数値的研究は少なく、その意味で、医学・生物学的に意義がある。また、用いた数理モデルは高度に非線形なモデルであり、解析に用いた手法も数学的・工学的に意義があると考えられる。電気生理学的モデルは、細胞のイオンチャンネルに着目したモデルであるが、現在の糖尿病治療薬はイオンチャンネルに作用するものであり、これら治療薬の改良に繋がるなど、社会的意義も少なくない。

研究成果の概要（英文）：In the pancreas, endocrine tissues of the blood glucose control called pancreatic islets are dispersed. Pancreatic alpha-, beta-, and delta-cells are interacting (called paracrine) by their peculiarly secreted hormones in the pancreatic islets, and the pancreatic islets as a whole control the blood glucose precisely. In this study, we investigated the mechanism of the paracrine and the blood-glucose control in detail, based on the various nonlinear analyses such as the bifurcation analysis and the slow-fast decomposition, by constructing a mathematical model of pancreatic islet which consists of Hodgkin-Huxley-type electrophysiological models of the pancreatic islet cells.

研究分野：非線形システム工学・生体システム工学

キーワード：膵島 膵臓 Hodgkin-Huxley型電気生理学モデル 傍分泌 血糖値制御 非線形解析

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 糖尿病は、その引き起こす関連疾患の重篤さ・多様さにおいて最も恐ろしい病気であるだけでなく、最も手強い病気である。なぜなら、糖尿病は「システムの異常による疾病」だからである。実際、糖尿病治療は、血糖値を下げるホルモンであるインスリンを注射するか、インスリンを分泌する膵臓細胞を鞭打つ(K<sup>+</sup>イオンチャネルをブロックする薬を服用することで活動電位を出やすくしてインスリン分泌を強制する)など、病気の治療ではなく、(膵島移植を除けば)対症療法的治療法しかない。

(2) 糖尿病は、広い意味では、食物摂取や消化吸收過程も含めた大規模な「システム」に関わる疾病であるが、本研究では、これを対象とはせず、遙かに小さな「システム」である膵臓のランゲルハンス島(膵島)を対象とする。膵島には、インスリン・グルカゴン・ソマトスタチンなどの血糖値制御に関わる重要なホルモンを分泌する細胞など(膵島細胞と総称)が存在する。近年、糖尿病にとって、インスリン分泌だけでなく、グルカゴン分泌異常も重要な要因であるとの認識が徐々に広まってきているが、膵島全体をシステムとして捉えた研究は、ほとんどない。膵臓の大部分は、消化酵素を(十二指腸を通じて)分泌する細胞から構成されているが、それらの間には膵島が点在している。種々の膵島細胞が膵島という狭い領域に局在している(ヒトの膵臓には約百万個の膵島があるが、全ての膵島を合計した体積は膵臓全体の1-2%程度である)ということは、これらの細胞が(膜電位を通じて)互いに電気的情報をやり取りしながら、血糖値調節ホルモンを分泌しているのではないかと考えた。膵島細胞同士が種々のホルモンを介して情報をやり取りしていることは知られている(傍分泌効果。ただし、仕組みは解明されていない)。しかし、膵島細胞は、いわゆる活動電位を発生するので(各細胞は、細胞種ごとに特徴的な活動電位波形を示す)、この電気信号を用いた局所的かつ迅速な情報のやりとりも行っている可能性があると考えた(膵島細胞同士が、ホルモンを通して互いに相互作用するだけなら、局所に集まる必要がない)。なお、細胞同士の電気信号のやりとりについては、よく知られているが、膵島全体については、ほとんど調べられていない。

### 2. 研究の目的

(1) これまで、膵細胞に関しては、電気生理学的にも数理的な関心(バースト振動という特徴的な非線形振動を呈するので)からも、数多くの研究がなされてきた。しかし、細胞など、他の膵島細胞については、電気生理学的実験が困難であったため研究が遅れてきた。ごく最近になって、これらの細胞の電気生理を表す数理モデルが利用できるようになり、膵島のモデル化が可能になった(Watts M, Ha J, Kimchi O, Sherman A, American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 310, pp.E597-E611, 2016)。ただし、ホルモンを介した膵島細胞間の相互作用(情報伝達)しか注目されていない(細胞間にしかギャップ結合という電気的結合の存在が知られていない)。しかし、研究代表者の考えでは、ギャップ結合が存在しなくても、細胞同士が近接している限り電気的な相互作用は存在するはずである。よって、ホルモンだけではなく電気信号による情報伝達も考慮し(本研究では、このような細胞間の相互作用を広い意味で傍分泌と呼ぶ)、膵島全体のモデル化を行い、分岐解析など、非線形動的システムの解析手法を駆使することで、膵島による血糖値制御メカニズムを解明することを目的とする。

(2) 生体全体はシステムであり、もちろん、膵島もシステムである。つまり、システムを構成する要素は互いに情報(信号)をやり取りし、システム全体の高度な機能(膵島の場合は血糖値制御)を実現している。このように複雑なシステムの働きを解明するためには、実験だけではなく数理モデルを用いた解析が必須である。しかも、システムの構成要素である細胞のモデルとして本研究で用いるものは、生理学実験に基づいて構築されたHodgkin-Huxley型の数理モデルであるので、定量的にもシステムの挙動を予測することができる優れたモデルである。

(3) 本研究で構築する膵島のモデルは非線形性が強く、その解析は困難である。したがって、分岐解析・特異摂動理論などの非線形力学系の解析手法を駆使する必要がある。しかし、分岐解析は(本研究では、代表的分岐解析ソフトウェアAUTOを用いて分岐解析を行うが、そのような数値的分岐解析ですら)容易ではない。研究代表者は、このような分岐解析を長年行っており、誰でもできる解析ではないという意味で、本研究の独自性は高い。

(4) 分岐解析は、微分方程式等で記述されるシステムの挙動がパラメタにどのように依存するかを明らかにする手法である。生体モデルの場合、パラメタ値の信頼性は低く、そのバラツキは大きいので、パラメタへの依存性を調べることは必須である。つまり、シミュレーションでは、「特定のパラメタ値」と「特定の初期値」に対するシステムの挙動しか分からないが、分岐解析を用いると様々な初期値・パラメタ値に対する挙動が「一気に」分かる。このように、本研究は、電気生理学と非線形動的システムの数理的側面を合わせ持つ学際的研究であり、その学術的創造性も高い。

(5) 近年、生体が巨大な情報ネットワークであるという認識が広まってきている。研究代表者の私見ではあるが、生体は、2種類の情報「ホルモン・サイトカインなどの物質を介したものと電気信号（活動電位）を介したもの」を2本柱として巧みに使い分けながら生命を維持している。前者は、空間的に生体全体に広がっているだけでなく時間的にも大きな伝達遅延があるので、その情報ネットワークの働きや機序の解明は相当困難であるが、電気信号を介した作用は、空間的に局所的で時間的にも瞬時（ミリ秒から秒）であり、そのメカニズム解明に関する具体的な成果が期待できる。つまり、本研究は、医学的・社会的に重要であるだけでなく、(脳・神経・筋肉・心臓以外の)生命活動における電気信号（活動電位）の重要性を再認識させるという学術的意味合いもある。

### 3. 研究の方法

(1) 【単一細胞レベルでの、細胞の解析】 予備的研究として、細胞や細胞に対する単一細胞のシミュレーションは既に行っているが、まず、これら単一細胞での解析を完成させる。具体的には、(i) 細胞と細胞に対してイオンチャネルのコンダクタンスなど種々のパラメータに関する分岐解析を徹底的に行い、ホップ分岐やホモクリニック分岐による自発的振動現象の発生を調べる（活動電位の振動現象が、細胞ではグルカゴンの、細胞ではソマトスタチンの分泌を引き起こす）。(ii) 次に、これらの分岐によって生じた振動現象の周期を調べ、上記ホルモン分泌との関係を明らかにする。なお、細胞については多くの研究がなされているので、それらの結果を調査しつつ、本研究でも追加の解析を行う。

(2) 【、細胞3個の（ホルモンによる）結合系の構築と傍分泌効果の解析】 単一細胞レベルの解析が終了した後、細胞の結合系を構築する。まず、各細胞1個の結合系を構築する。また、細胞間の相互作用として電気的作用は考慮せず、ホルモンを介した相互作用のみを取り入れる。例えば、細胞が産生するインスリンは、細胞を促進するが、細胞は抑制する等々である。この結合系に対しても、単一細胞と同様に分岐解析を徹底的に行う。ただし、パラメータとしては（ホルモンを介した）相互作用強度を主として考慮する。

(3) 【実際の膵島の構造を考慮した多細胞集団結合系の構築・解析と傍分泌効果・血糖値制御機構の解明】 次に、近接する細胞同士の電気的相互作用を考慮した膵島細胞集団モデルを構築する。このとき、細胞間の位置関係をモデルに取り込む必要があるため、膵島に関する解剖学的知見を考慮する。つまり、膵島の中心部に細胞が（ほぼ）集まっており、それを取り囲むように細胞が存在する。細胞は、膵島内でランダムに分布する。なお、人間の膵臓には約百万個の膵島があり、各膵島には1000~3000個の細胞があるが、最初はもっと少ない細胞数で膵島モデルを構築する。ただし、各細胞の比率は、細胞が60~80%、細胞が15~20%、細胞は10%以下（これ以外の細胞も多少存在する）という解剖学的知見に従う。電気的相互作用については、細胞同士はギャップ結合による直接的相互作用を導入し、その他の細胞間については、これまでの心筋細胞モデル化に関する知見を生かし、間接的でやや弱い相互作用を導入する。高次元のシステムの方岐解析は難しいことが予想されるので、まずは、主としてシミュレーションを行う。ただし、シミュレーションに基づいて、非線形モデルの次元縮約の方法の適用可能性を探り、もし、この膵島モデルの次元を低減することができれば、そのモデルに対して分岐解析を試みる。

(4) 以上の結果を総合し、膵島細胞間の相互作用（傍分泌）機序と膵島が総体として行う血糖値制御メカニズムを明らかにする。なお、以上の研究を研究代表者と大学院生2,3名の研究協力者で遂行する。

### 4. 研究成果

(1) 研究初年度である2018年度においては、膵島を構成する細胞である細胞が示すバースト振動における遅い振動部とカルシウムイオン濃度動態の関係を詳細に調べた。そのために、細胞のモデルとして低次元のモデルを用い、分岐解析を行うことで種々のイオン電流とバースト振動との関係を明らかにした。さらに、細胞に及ぼす血糖値の影響を調べるために、細胞モデルにおいて血糖値の影響を直接受けるイオン電流に注目し、それらに関する分岐解析を行った。その結果、血糖値が細胞の活動電位に及ぼす影響を明らかにし、血糖値がグルカゴン分泌に及ぼす影響を検討した。

(2) 研究2年目の2019年度においては、血糖値が及ぼす膵細胞への影響を調べるために解糖系をモデルに含む細胞モデルを用いて解析を行った。膵島内の他細胞からの影響を外部刺激電流として考慮し、これらの要素に関わるパラメータについての分岐解析とベクトル場の遅速分解を行うことで、膵細胞のバースト振動（すなわちインスリン分泌）に及ぼす他の膵島細胞や血糖値の影響を明らかにした。また、入力電流に対する膵細胞モデルの応答を調べることで、膵細胞が行うグルカゴン分泌に対する、膵島内における他の細胞の及ぼす影響についても解析を行った。

(3) 研究3年目の2020年度においては、膵細胞が血糖値に反応してグルカゴン分泌を調節する機構の検討を行った。膵細胞の内部でグルカゴン分泌を調整する機構として、ATP感受性K<sup>+</sup>チャンネルとストア作動性電流が報告されている。その一方で、膵島内の他の細胞が分泌するホルモンがグルカゴン分泌を制御しているという報告もあるが、本研究では、膵細胞の電気活動を示すモデルを用いて、ATP感受性K<sup>+</sup>チャンネル、ストア作動性電流、および膵島内に存在する膵細胞の分泌するインスリンが膵細胞に及ぼす影響（インスリン顆粒放出過程のモデルも組み込むことで）と、これらの機構が血糖値に対する膵細胞のグルカゴン分泌をどのように調節しているのかを詳細に検討した。

(4) (補助事業期間を延長した) 研究4年目の2021年度においては、当初研究計画をほぼ達成しているので、膵島細胞のモデルではないが代表的な Hodgkin-Huxley 型の振動子モデルである Yanagihara-Noma-Irisawa (YNI) モデルを用いて、細胞同士がギャップ結合を通じて電気的に結合していることが及ぼす振動現象への影響に関する検討を行った。特に、Na<sup>+</sup>チャンネルに注目することで、単一細胞とは異なり、結合系における活動電位振動現象の生成・消滅機構を詳細に解析した。

(5) (補助事業期間を再延長した) 研究5年目の2022年度においては、当初研究計画をほぼ達成しているので、さらに研究を深耕・発展させた。特に、細胞のATP感受性K<sup>+</sup>チャンネルと膵細胞の傍分泌効果の相乗効果による血糖値応答性インスリン分泌の調節機構に関して詳細な解析を行った。

(6) (補助事業期間を再再延長した) 研究6年目の2023年度においては、当初研究計画をほぼ完全に達成しているので、さらに研究を深耕・発展させた。とくに、膵島細胞の結合態様について大域結合による影響を検討した。さらに、膵島細胞に限定せず、より一般的・抽象的な細胞集団の結合系を考慮することで、大域的結合という結合トポロジーが結合系の全体的挙動に及ぼす影響について、シミュレーションだけではなく詳細な分岐解析を行うことにより徹底的な検討を行った。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shunto Kawae, Shinji Doi	4. 巻 1
2. 論文標題 Comparison between a population model of cells interacting through a common pool and its reduced model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proc. of 2023 International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications	6. 最初と最後の頁 88-91
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 川衛俊音, 土居伸二	4. 巻 2023
2. 論文標題 大域結合細胞集団の分化比率調節モデルに対する縮約モデルを用いた解析	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 電子情報通信学会技術研究報告	6. 最初と最後の頁 79-84
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 早川龍成, 土居伸二	4. 巻 NLP2021
2. 論文標題 膵細胞のATP感受性K <sup>+</sup> チャンネルと膵細胞の傍分泌効果によるインスリン分泌の調節	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 電子情報通信学会技術研究報告	6. 最初と最後の頁 99-104
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 後田尚紀, 土居伸二	4. 巻 NLP2021
2. 論文標題 相互結合した心臓ペースメーカー細胞の解析 - Naチャンネルに注目して -	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 電子情報通信学会技術研究報告	6. 最初と最後の頁 32-37
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuto Nishide, Shinji Doi	4. 巻 -
2. 論文標題 Influence of the electrical activity of pancreatic beta cells on the electrical activity of alpha cells through the insulin secretion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc. of The 2020 International Symposium on Nonlinear Theory and Its Application	6. 最初と最後の頁 476-479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 西出悠人, 土居伸二	4. 巻 NLP2020-47
2. 論文標題 内在的機構と隣細胞によるパラクリン作用による隣細胞の電気活動の調節	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 電子情報通信学会技術研究報告	6. 最初と最後の頁 36-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 杉浦知基, 土居伸二	4. 巻 NLP2019-117
2. 論文標題 解糖系を含む隣細胞モデルのベクトル場の遅速分解と分岐解析に基づく解析 ~ 外部入力と血糖値の影響に注目して ~	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 電子情報通信学会技術研究報告	6. 最初と最後の頁 25-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 杉浦知基, 土居伸二	4. 巻 -
2. 論文標題 隣細胞におけるバースト振動の周期および振幅に及ぼすイオン電流の影響	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 2018年電子情報通信学会 NOLTAソサイエティ大会講演論文集	6. 最初と最後の頁 NLS-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Rikutaro Inoshi, Shinji Doi	4. 巻 -
2. 論文標題 On the treatment of ionic concentration variables in a Hodgkin-Huxley-type model of human atrial myocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc. of the 2018 International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications	6. 最初と最後の頁 300-303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 宮口祐誠
2. 発表標題 膵臓 細胞の大域結合系における結合強度によるバースト振動の変化
3. 学会等名 2023年電子情報通信学会基礎・境界ソサイエティ/NOLTA ソサイエティ大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 角谷大朗
2. 発表標題 大域結合した心臓洞房結節細胞のペースメーカー活動に関する研究
3. 学会等名 2023年電子情報通信学会基礎・境界ソサイエティ/NOLTA ソサイエティ大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大久保琉登
2. 発表標題 階層的細胞集団の階層間結合強度が分化比率に及ぼす影響
3. 学会等名 2023年電子情報通信学会基礎・境界ソサイエティ/NOLTA ソサイエティ大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川衛俊音
2. 発表標題 縮約モデルを用いた細胞集団分化過程の解析
3. 学会等名 2022電子情報通信学会NOLTAソサイエティ大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉浦知基
2. 発表標題 膵 細胞におけるパースト振動の遅い振動部とCa <sup>2+</sup> 濃度の関係
3. 学会等名 2019年電子情報通信学会 NOLTAソサイエティ大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中澤杏咲
2. 発表標題 ヒト心室筋細胞モデルの分岐解析に基づくK遮断薬の効果に関する検討
3. 学会等名 2019年電子情報通信学会 NOLTAソサイエティ大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西出悠人
2. 発表標題 血糖値の影響を受けるイオン電流に注目した膵 細胞モデルの解析
3. 学会等名 2019年電子情報通信学会 NOLTAソサイエティ大会
4. 発表年 2019年



〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------