

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年9月5日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K00396

研究課題名(和文) 糖尿病コントロールのための膵臓の階層数理モデル構築とそのシミュレーション

研究課題名(英文) numerical calculation and construction of hierarchical mathematical model for control of

研究代表者

真原 仁 (mahara, hitoshi)

千葉大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：00589830

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：インスリンは、血糖値を下げる唯一のホルモンである。このためインスリンを分泌する膵臓のランゲルハンス島におけるベータ細胞の振る舞いが数多く研究されている。本研究では、このベータ細胞のインスリンの分泌の振る舞いと全身の臓器との関係を表し階層的数理モデルを構築し、数値計算を行なった。本研究では、階層的数理モデル構築の第一歩として、ベータ細胞のインスリン分泌を表す数理モデルに体全体のグルコースの取り込みの要素を取り入れた。これにより、食事後の血中グルコース濃度とインスリン分泌の振る舞いを表すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病では、インスリンの分泌と血糖値の関係を明らかにすることが重要である。長期的な食事や投薬の効果によりインスリンの分泌能がどのように変化してゆくかの予測が必要となってくる。この予測ができるようになるべくインスリン分泌の能力が長持ちする治療法の提案が可能となってくる。これにより、糖尿病の悪化を防ぐことに貢献することができる。本研究は、この治療法の提案に至るまでの基礎となりうるものである。

研究成果の概要(英文)：To control glucose concentration is important for diabetes. Insulin is the only one hormone can reduce the glucose concentration. Glucose concentration in body is influenced not only beta cell and also various cell, tissues, organs. Then, we construct a simple hierarchical mathematical model for insulin secretion. This model describes both beta cell behavior and the concentration of glucose of entire body.

研究分野：生命・健康・医療情報学

キーワード：糖尿病 血糖値 インスリン 数理モデル

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は、国内だけで 950 万人という患者数がおり、その増加が懸念されている。この疾病は四肢切断、失明、腎障害等の深刻な合併症をおこす。この合併症を予防することは、患者本人の負担を減らし医療費の削減につながる。このためには、薬剤の投与や運動・食事療法による血糖値の適切なコントロールが必要である。このとき適切な介入方法の提案が重要であるが、この療法の決定は単純ではない。当初行われていた療法選択は、身体のメカニズムを考慮した臨床データの解析等によって導きだされた指針に基づいている。しかしながら、この身体のメカニズムとデータを結びつける数理的な裏付けが十分になされていない。そこで、メカニズムとデータを結びつける数理的モデルの研究が必要である。これにより、より詳細な血糖の時間変化の予測が可能となり、実際の医療現場において、より適切な療法の選択が可能となる。

2. 研究の目的

体中の血糖値は、インスリンを放出する膵臓、糖を産生する肝臓、糖を消費する筋肉をはじめ様々な臓器によりコントロールされる。このため、各臓器の血糖値への関わりを知る必要がある。とりわけ膵臓は重要な臓器であり、残っているインスリン放出の機能をなるべく温存させる必要がある。そこで、本研究の当初の目的は、インスリンを分泌するランゲルハンス島細胞の生理から膵臓全体の振る舞いを推測する数理モデルの構築を目指すことであった。しかしながら、研究を進めるうちに膵臓全体の振る舞いよりも体全体と膵臓のベータ細胞の関係を直接記述する方法により階層的数理モデルを構築するほうがより現実的であると考えようになった。そこで、従来のベータ細胞の振る舞いを記述するモデル式に体全体のグルコース消費のメカニズムを記述するモデル式を付与し階層的な数理モデルの構築を行なった。これにより、膵臓のインスリン分泌と体内の血中グルコースの関係を表すことを目的とした。また、この数理モデルの数値計算を行いその振る舞いを調べることにした。

3. 研究の方法

数理モデルの構築

階層的数理モデルの構築には、現在知られているベータ細胞の方程式を用いた。このモデルは、インスリン分泌量の変数も含めた 9 変数からなるモデルである。このモデルは、解糖系のモデルを軸に、ベータ細胞の膜電位、ミトコンドリアによる ATP 生成などの過程を含み膜電位の分極によりインスリンが分泌されるモデルである。参考文献 1

この数理モデルには、ベータ細胞外のグルコース濃度の変数がある。このベータ細胞外のグルコース濃度をグルコースの血中濃度とみなし、体全体の血中グルコース濃度の時間変化を仮定した。この仮定の式は、

$$\frac{dG_e}{dt} = -k_{\text{Body}}(I + 1.0) \cdot G_e + G_{\text{feed}}$$

となる。ここで、 G_e は、グルコース血中濃度を表し、 I はインスリン分泌量、 k_{Body} は血中グルコースが体全体によって消費される（取り込まれる）割合を示す定数、 G_{feed} は食事後に小腸より体内へ取り込まれるグルコースの量を表す。この式は、インスリンと血中グルコースの存在により体にグルコースが取り込まれることを示し、食事により血中グルコースが増加することを表している。実際には、グルコースが取り込まれる過程は、複雑であり様々なルートが考えられるが、ここでは単純化を行なった。

数値計算

上記モデルの数値計算を次に行なった。数値計算では、食事後、体内に取り込まれるグルコースの量を以下のように仮定した。食事後消化が始まってから 30 分後に小腸からのグルコースの取り込みが開始される。この取り込みは、食事後 60 分後でピークを迎え、90 分後には全てのグルコースの取り込みが完了するものとした。この曲線は、ガウス曲線を元に構成した。このグルコースの取り込み量とグルコース取り込みの積算量を図 1 に図示した。積算量は、シグモイド曲線のように振る舞う。

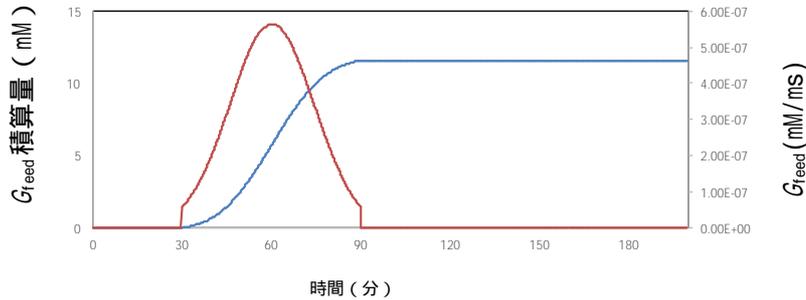


図1 : G_{feed} の時間変化 青線 G_{feed} 積算量、赤線 : G_{feed}

4. 研究成果

構築した階層的数理モデルを食事後のグルコース取り込みの仮説のもと計算を行なった。数値計算を行なった結果を図2、3に示した。図2は、グルコースの血中濃度を表し、図3は、インスリンの分泌量を表す。食事後に小腸からグルコースが取り込まれることによりグルコースの血中濃度が上昇し始める。このグルコースの血中濃度が上がってくるとインスリンの分泌が始まる。これにより、最終的に血中グルコース濃度が下がるとインスリン分泌が収まり血中グルコース減少速度が下がることが観測された。グルコースの血中濃度が上がり始めてから下がりきるまで2時間強の時間がかかっていることがわかる。この2時間強の数字は、実際に健康な人間のグルコース血中濃度が食事後にもとに戻る時間と一致している。この時間スケールとともにこの階層的モデルは食事後のグルコース血中濃度を再現していると言える。

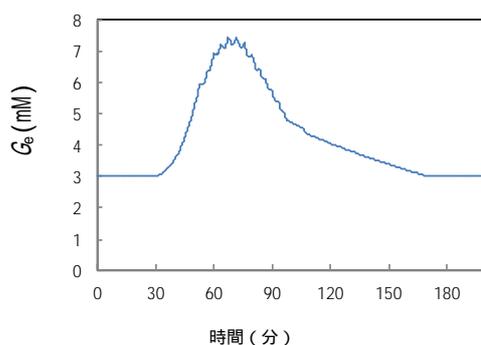


図2 : 血中グルコースの時間変化

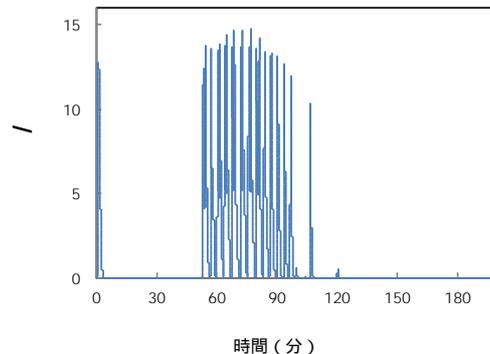


図3 : インスリン分泌の時間変化

ただし、今回、低血糖になったときに起こるグルコース血中濃度の上昇のメカニズムを入れていないので低血糖時の再現には至らなかった。さらなるモデルの改良が必要である。今回のモデルでは、全身のグルコース血中濃度を考えることにより、食事後のグルコース血中濃度の変化を示した。実際の臨床において、従来の安定した状態の観測は意味をなさない。このような長期的な振る舞いを計算できる必要がある。今回は、長期的な数値計算をするための足がかりとなる数理モデルの構築までをおこなった。まだまだ、これからの議論が必要である。このモデルをもっと現実的なモデル構築が求められる。このモデルをもとにベータ細胞のインスリン分泌能が低下していった場合の数理モデルを考えるひとつがある。今回は、一つの細胞の性質を膵臓の機能として数値計算を行った。糖尿病に対する知見を得るためには、ランゲルハンス島や膵臓といった多細胞からなる集団の動きと全身の血糖値の関係を議論できる数理モデルの拡張する必要がある。これにより、どのくらいのベータ細胞にインスリン分泌能が亡くなった時に血糖値が下がらなくなるか等の議論ができるようになることを期待している。将来的には、グルコースの血中濃度が低くなった時のグルコース産生のメカニズムも入れる必要がある。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

参考文献

1 Morten Gram Pedersen, Richard Bertram, y and Arthur Sherman, Biophysical Journal Volume 89 (2005) 107-119

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

真原仁、櫻井建成、雨宮隆、ベータ細胞の数理モデルを拡張した食後のインスリン分泌のシミュレーション、第28回非線形反応と協同現象研究会、2018.12.15 東京工科大学

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 藤田伸輔

ローマ字氏名: Fujita Shinsuke

所属研究機関名: 千葉大学

部局名: 予防医学センター

職名: 教授

研究者番号(8桁): 20268551

研究分担者氏名: 雨宮隆

ローマ字氏名: Amemiya Takashi

所属研究機関名: 横浜国立大学

部局名: 大学院環境情報研究院

職名: 教授

研究者番号(8桁): 60344149

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

研究分担者氏名：櫻井 建成

ローマ字氏名：Sakurai Tatsunari

所属研究機関名：山口芸術短期大学

部局名：芸術表現学科

職名：准教授

研究者番号(8桁)：60353322

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。