

令和 4 年 5 月 17 日現在

機関番号：17104

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04208

研究課題名(和文) 臓器連関システムのマルチスケール数理モデルの開発と糖尿病の病態解析

研究課題名(英文) Development of a large-scale kinetic model of human organ systems

研究代表者

倉田 博之(Kurata, Hiroyuki)

九州工業大学・大学院情報工学研究院・教授

研究者番号：90251371

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：全身代謝システムを血液、膵臓、肝臓、骨格筋、脂肪組織、心臓、胃腸、脳の8つの臓器に分解し、各臓器において、物質変換だけでなく、ATP、NADH、NADPH、GTP、FDHを含む補酵素が関わるエネルギー変換も数理モデル化した。臓器モデル間を血液中のグルコース、乳酸、アラニン、脂肪酸、トリグリセリドなどを介して結合する、217の反応流束、1141の動力学パラメータからなる、202の代謝物が時間変化する常微分方程式モデルである。膵臓が放出するインスリンをレギュレータとして、食事、安静時、絶食時における各臓器の代謝流束分布や血液中代謝物濃度変化の予測に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臓器をひとつのコンパートメントと考える薬物動態モデルでは、臓器細胞内の分子メカニズムはブラックボックスである。本研究では、臓器間ネットワークと臓器を構成する細胞の生体分子ネットワークを統合するマルチスケール数理モデルを世界で初めて開発した。生体分子ネットワークの数理モデルを構築して、次世代の創薬CADを開発した。インスリン抵抗性の病態下で、糖尿病治療薬(構造的類似化合物で代謝酵素反応を阻害する薬剤)が引き起こす、多様な代謝応答をシミュレーションすることが可能となった。臨床実験の一部をコンピュータで代替するVirtual Physiological Human(VPH)の端緒を開いた。

研究成果の概要(英文)：A virtual metabolic human model is a valuable complement to experimental biology and clinical studies, because in vivo research involves serious ethical and technical problems. I have proposed a multi-organ and multi-scale kinetic model that formulates the reactions of enzymes and transporters with the regulation of hormonal actions at postprandial and postabsorptive states. The computational model consists of 202 ordinary differential equations for metabolites with 217 reaction rates and 1141 kinetic parameter constants. It is the most comprehensive, largest and highly predictive model of the whole-body metabolism. The model predicted a glycerol kinase inhibitor to be an effective medicine for type 2 diabetes, which not only decreased hepatic triglyceride but also reduced plasma glucose. The model also enabled us to rationally design combination therapy.

研究分野：システム生物学

キーワード：シミュレーション 全身代謝 ロバストネス 糖尿病 コンピュータ ダイナミクス メカニズム

1. 研究開始当初の背景

国際糖尿病連合の発表によると、世界の糖尿病人口は爆発的に増え続け、2015年糖尿病有病者数は4億1,500万人となり、2017年より2,830万人増えた。糖尿病は、生活習慣病といわれるように、多様な因子が、長期的に関わっており、全身の臓器連関の中で考える必要性がある。特にインスリン抵抗性を示す2型糖尿病が増加している。

DNA, タンパク質, 代謝物を含む生体分子, 細胞, 臓器, 個体の階層的生理学的構造の中で多様な因子の複雑な関係を生体分子レベルから解き明かすことは、生物・薬学・医学・工学の緊急の課題である。糖尿病を含む疾患や薬理作用を生体分子レベルで定量的に解析し、臓器連関システムが生み出す生理学的応答メカニズムを正確に理解するためには、数理モデル・シミュレーション技術が必須である。各臓器と血漿間の分子挙動の定量的解析は薬物動態学で発展している。一方、21世紀のシステム生物学では、細胞内における遺伝子発現, 信号伝達, 代謝の生体分子ネットワークの数理モデリングが急速に進んでいる。両学問を統合して、分子から細胞, 臓器, 個体までのマルチスケール数理モデリングの開発が注目されている[1]。

物理・化学・工学では、メカニズムに基づいて複雑な現象をシミュレーションする技術が発展している。自動車を含む最先端の工業製品のコンピュータ支援設計(Computer-Aided Design)が実用化されている。生体モーションのコンピュータ解析によってスポーツ科学が発展し、CTやMRIによってヒト解剖学の精密なデジタル化が成功した。しかし、生理学や生化学のレベルでは、コンピュータで薬理作用や副作用を正確に予測することは困難である。原因は、よく言われる生物システムの複雑さのほかに、ヒト体内でのDNA, RNA, タンパク質などに関する動力学パラメータ値の測定が困難なこと、その値は環境変化やノイズの影響を強く受けて不確定なことである。根源的問いとして、臨床実験の一部を代替するために、「ヒトの生理学、すなわち臓器連関システムを生体分子レベルから数理モデルで表現し、そのモデルを用いて疾患のメカニズムや薬理作用を正確に予測できるか」がある。

2. 研究の目的

図1に示すように、2型糖尿病(特にインスリン抵抗性)の病態を理解し、治療するために、ヒトの臓器間ネットワークと細胞内生体分子ネットワークを統合するマルチスケール数理モデルを開発する。臓器間ネットワークの血漿中物質動態は微分方程式で記述する。臓器連関システムにおいて、インスリン抵抗性の病態、糖尿病治療薬の効果・副作用をシミュレーションし、その妥当性を実験研究者と協力して検証する。

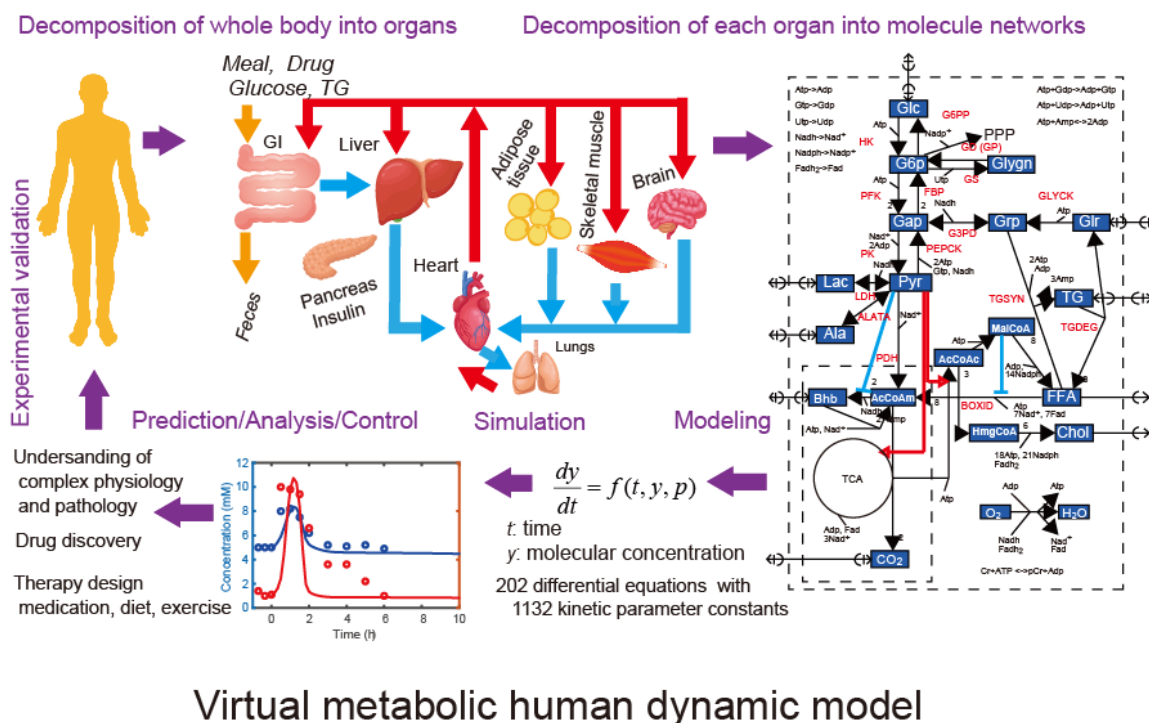


図1 ヒト全身代謝の動力学モデルの開発方法について

3. 研究の方法

3-1 数理モデル化戦略

大規模生体分子ネットワークの動力学モデルの効率的構築法 Computer-Aided Design of Living systems (CADLIVE)に従って、臓器連関の数理モデルを開発した[2,3]。測定データや生理学的知識に基づいて各臓器モジュールを最適化した後、全臓器を再構成する。CADLIVE では、生体分子ネットワークマップを常微分方程式に変換し、パラメータ値を遺伝的アルゴリズム(最適化プログラム)で推定する。実験データの再現性とロバストネスを解析して、数理モデルの生物学的妥当性を検証する。

3-2 臓器モジュール分解と数理モデル化

Kim らの定量的研究を基に[4]、全身代謝を血液、膵臓、肝臓、骨格筋、脂肪組織、心臓、胃腸、脳の8つの臓器モジュールに分解する(図1)。インスリンや代謝物の臓器間移動は血液が介する。分子から全身までの階層は多層であるが、各臓器は物質濃度勾配の無い様な反応モジュールとみなす。成人健常者の安静時、食事、絶食時の順序でモデル化する。各臓器は解糖系、TCA 回路、脂肪酸分解、アミノ酸分解、ヌクレオチド合成などの共通の回路をもつ一方で、臓器特異的反応がある。各臓器の生体分子ネットワークは、酵素遺伝子発現量を臓器ごとに变化させて作る。たとえば、肝臓は糖新生経路やケトン体合成に、心臓は多様な基質の取込み、脂肪組織はトリグリセリド合成と分解、脳は解糖系とケトン体の分解に特化する。ATP, NADH, NADPH, GTP, FDH を含む補酵素のネットワークを作り、物質変換だけでなく、エネルギー変換もモデル化する。分子濃度をミカエリスメンテン型動力学方程式で記述して、食事、安静時、絶食時の各臓器の代謝流束分布や血液中の代謝物濃度変化を予測する。338 の反応数、1132 の動力学パラメータからなる、202 の代謝物が時間変化する常微分方程式モデルを構築した。

3-3 動力学パラメータ値推定

血液中の代謝物濃度は正確に測定できる一方で、空間的に不均一な組織中にある物質濃度や、細胞小器官内の物質濃度の測定は、現在の技術では困難である。実験データのほとんどは、断片的で定性的である。酵素反応のミカエリスメンテン定数は、試験管の実験値を使用する一方で、遺伝子発現量に依存して変化する最大反応速度定数は、遺伝的アルゴリズムを用いて推定する。少数の測定データから、膨大な数のパラメータ値を推定する必要がある。困難な課題に見えるが、実際は、定性的実験データに基づく制約条件を与えていくと、パラメータ値の範囲は急速に絞られる。生体分子ネットワークの設計原理に基づいて、パラメータ値を合理的に選択し、遺伝的アルゴリズムで調整する方法は有効である。

3-4 臓器モジュールの合成

各臓器モジュールは、血液中の代謝物(グルコース、乳酸、アラニン、脂肪酸、トリグリセリド)やホルモンを介して結合している。血液モジュールに、肝臓、膵臓、骨格筋、脂肪細胞、心臓、胃腸、脳をひとつずつ結合していく。糖新生、グリコーゲン蓄積、トリグリセリド合成などの重要な反応は、インスリンが調節する。インスリンに関わる動力学パラメータ値を調節し、実験データの特徴を再現する。

4. 研究成果

図2に示すように、開発した数理モデルを用いて、食事と安静時における血中グルコースとインスリン濃度の時間変化をシミュレーションした。食後血中グルコースが上昇し、インスリンが分泌される。グルコース濃度は、ピークを迎えたのち、インスリンの作用による肝臓と骨格筋によるグルコース取込流束が増大するため、低下する。肝臓と骨格筋でグリコーゲンの合成・蓄積が起こる。脂肪組織では、インスリン作用でトリグリセリドや脂肪酸の取込みが起こる一方で、肝臓や骨格筋による脂肪酸取込みの流束変化は小さいため、血中の脂肪酸濃度は低下する。安静時、肝臓は糖新生経路を活性化してグルコースを血液中に放出する。肝臓のグリコーゲンは糖新生に消費されるが、骨格筋のグリコーゲン濃度はほとんど変化しない。安静時、インスリン作用で解糖から糖新生に劇的に変化する。脂肪酸取込みと酸化は、細胞のエネルギーの基礎である。食前後でほぼ一定の速度で消費される。グルコースは脳の活動に必須であるため、脳以外の臓器は、できるだけ脂肪酸をエネルギー源として利用する。

本モデルは、補酵素によるエネルギー変換や物質変換を再現した。ATP 不足によるシステム停止を避けるために、酸化的リン酸化によって ATP 生成のエネルギーを供給する NADH が必要である。NADH は、おもに解糖系、酸化、TCA 回路で生成する。ペントースリン酸回路が生成する NADPH は、脂肪酸合成に使われる。グリコーゲン合成に必要な UTP は、ATP と UDP から ADP と UTP を生成するヌクレオチド交換反応で、糖新生経路に必要な GTP は、ATP と GDP から ADP と GTP を生成する交換反応で供給される。多重のサイクルを形成する補酵素システムは物質やエネルギー変換とその調節に大きな役割を担っている。

測定データ不足や遺伝子機能の大多数が未解明という現状でも、ヒト臓器連関モデル構築が

可能であることを示した。現在では、糖、脂質、酸素の濃度変化や多数の遺伝子発現変異に対して、代謝流束分布の時間変化を予測する動力学モデルが開発されている。遺伝子調節、信号伝達、代謝反応を統合するゲノムスケールモデルが期待されている。生命現象は、物理化学プロセスであるので、人工システム（構造物、自動車、コンピュータなど）と同様に、数理モデル化の対象である。生物システムは、コンピュータシミュレーションの未踏分野である。生物学者や医学者と協力しながら、全身代謝のコンピュータモデルを開発して、糖尿病などの代謝疾患メカニズムを解明し、生物医学の発展に貢献できる。

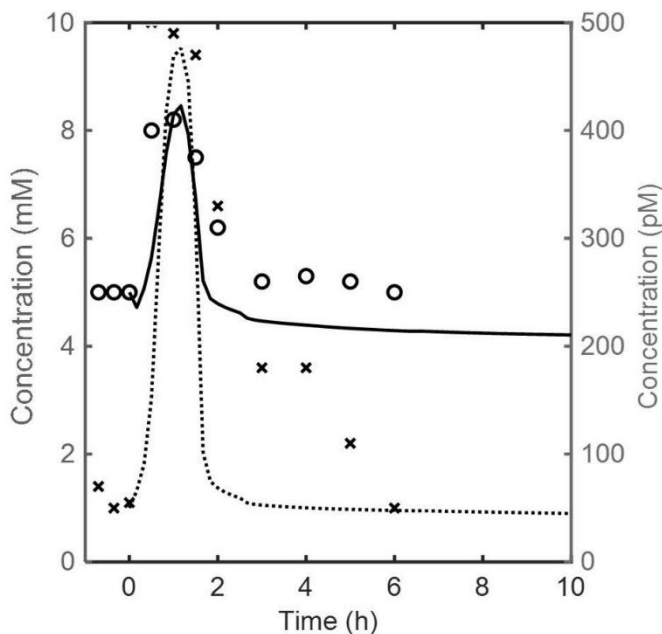


図2 数理モデルによるシミュレーション結果

左) 実線：グルコース濃度計算値，○グルコース濃度実験値。右) 点線：インスリン濃度計算値，×インスリン濃度実験値。

参考文献

- [1] Berndt, N., Bulik, S., Wallach, I., Wunsch, T., König, M., Stockmann, M., Meierhofer, D., Holzhutter, H.G. HEPATOKIN1 is a biochemistry-based model of liver metabolism for applications in medicine and pharmacology. *Nat. Commun.* 9:2386, 2018
- [2] Kurata, H., Masaki, K., Sumida, Y., Iwasaki, R. CADLIVE Dynamic Simulator: Direct Link of Biochemical Networks to Dynamic Models. *Genome Res.*, 15:590-600, 2005
- [3] Kurata, H. Virtual metabolic human dynamic model for pathological analysis and therapy design for diabetes. *iScience*, 24:102101, 2021
- [4] Kim, J., G.M. Sidel, and M.E. Cabrera, Multi-scale computational model of fuel homeostasis during exercise: effect of hormonal control. *Ann Biomed Eng.*, 35:69-90. 2007

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 H. Kurata	4. 巻 24
2. 論文標題 Virtual metabolic human dynamic model for pathological analysis and therapy design for diabetes. iScience	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102101
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2021.102101	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 倉田博之	4. 巻 52
2. 論文標題 ヒト全身代謝システムの数理モデル	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 376-379
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 Yu Matsuoka, Hiroyuki Kurata.	4. 巻 8
2. 論文標題 Computer-aided rational design of efficient NADPH production system by Escherichia coli pgi mutant using a mixture of glucose and xylose	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front. Bioeng. Biotech.	6. 最初と最後の頁 277
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fbioe.2020.00277	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yu Matsuoka, Hiroyuki Kurata	4. 巻 8
2. 論文標題 Computer-aided rational design of efficient NADPH production system by Escherichia coli pgi mutant using a mixture of glucose and xylose	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Bioeng Biotech	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fbioe.2020.00277	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hiroyuki Kurata	4. 巻 9
2. 論文標題 Self-replenishment cycles generate a threshold response	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-53589-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kazuhiro Maeda, Hans V. Westerhoff, Hiroyuki Kurata, Fred C. Booger	4. 巻 5
2. 論文標題 Ranking network mechanisms by how they fit diverse experiments and deciding on E. coli's ammonium transport and assimilation network	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 npj Systems Biology and Application	6. 最初と最後の頁 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41540-019-0091-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 倉田博之, 那須 拡生, 吉森 瑠菜
2. 発表標題 ヒト全身代謝のコンピュータモデルの開発
3. 学会等名 化学工学会第51回秋季大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

CADLIVE http://www.cadlive.jp/ CADLIVE http://www.cadlive.jp/
--

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			
オランダ	VU University			