

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K12198

研究課題名（和文）オンデマンド膵臓刺激による2型糖尿病のデジタルコントロールの数理

研究課題名（英文）Mathematical analysis of on-demand digital control model for type 2 Diabetes Mellitus

研究代表者

安東 弘泰（Ando, Hiroyasu）

東北大学・材料科学高等研究所・教授

研究者番号：20553770

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：2型糖尿病の新たな治療法開発を目指し、オンデマンドな膵臓電気刺激のデジタル制御モデルを提案した。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、これにフィードバック制御の仕組みを適用した。これにより以下の成果を得た。膵細胞のモデルとして、確率的な振る舞いと決定的な振る舞いの両方に適用可能な制御モデルを構築し、シミュレーションによりその有効性を示した。さらに、実用性を考慮して、入力する電気刺激のエネルギー効率を最大化するパラメータを探索し、最も低コストで膵細胞を制御可能なパラメータを見出した。以上の数値検討は実際の細胞への適用を視野に入れている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病患者の数は全世界で5.4億人に達しており、その9割以上が2型である。2型糖尿病は遺伝的な因子に食事などの生活スタイルが関連して発症し、膵臓におけるインスリン分泌に機能障害が生じる。本研究では、2型糖尿病の新治療開発のために数理モデリングを活用した機能不全解消法を提案した。特に、膵細胞の律動機能の消失に対して、外部刺激による細胞活動の律動化が効果を持つと考えた。そこで、フィードバック制御法を非線形動力学のカオス制御の文脈から構築し、ヒトの膵細胞の数理モデルに適用に成功した。本提案での手法を実際の膵臓に電気刺激として適用することができれば、薬物を利用しない新たな治療法となりうる。

研究成果の概要（英文）：In our pursuit to develop a novel treatment for type 2 diabetes, we have proposed a digital control model for on-demand pancreatic electrical stimulation. Specifically, we aimed to represent the activity of pancreatic beta cells, which play a crucial role in insulin secretion and blood glucose regulation, through a mathematical model. To achieve this, we implemented a feedback control mechanism. The results of our investigation are as follows: We successfully constructed a control model that encompasses both stochastic and deterministic behaviors of pancreatic β -cells. We demonstrated the effectiveness of this model by numerical simulations. Additionally, we conducted a search for parameters that optimize the energy efficiency of the input electrical stimulation. Our efforts led us to identify the parameters that can effectively regulate pancreatic β -cells at the lowest cost. The numerical study serves as a foundation for future applications in real cellular settings.

研究分野：数理モデル

キーワード：カオス制御 膵細胞 Chayモデル Rizモデル フィードバック制御

1. 研究開始当初の背景

我が国で2型糖尿病患者はその予備軍を含め2,000万人近いといわれ、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、患者のQOL(生活の質)を向上させる代替療法の必要性が叫ばれている。現段階での糖尿病代替療法は、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や遺伝子型に基づく療法が主であるが、幹細胞研究等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。また、これらの代替療法では異常な細胞を正常な細胞へ置換する必要がある。

これに対して、2型糖尿病では膵β細胞の機能回復において電気や磁気の物理刺激の印加が有効であると考えられ、その刺激制御によるインスリン分泌制御も原理的には可能である。そこで本研究では機能低下した膵細胞に対して、細胞の置換ではなくインスリン分泌に関する正常な機能を移植するという新たな観点を導入し、その実現可能性を数理モデルにより検証する。これはモデルにおいて異常な値をとる細胞膜のコンダクタンスを正常な値に戻す代わりに、適切な外部入力を与えることにより、正常な細胞の膜電位の変動パターンに異常な細胞の挙動が引き込まれるかどうかを検証することを意味する。つまり、膵β細胞のインスリン分泌の制御機構がもつ数理特性(ソフト)が、現実の生命現象(ハード)においても適用(インストール)可能かどうかをシミュレーションにより示すことが、本研究課題の核心をなす学術的な問いである。

2. 研究の目的

上記のような膵β細胞への物理刺激療法は計測と制御の技術的観点から困難とされており、これまでほとんど研究されてこなかった。そこで本研究ではこの独自性のある課題に対して、機能不全の膵β細胞に数理的アプローチを導入し、外部刺激によりインスリン分泌を制御できるかを示すことを目的とする。特に以下の2点について注力する。

オンデマンド膵臓刺激:最新の生体計測技術では、一定時間ごとに血糖値を計測する装置が開発されており、患者の状態を常時モニタリング可能である。この技術を活用すると、患者の个体差を考慮した形で、必要なタイミング(食後等)に必要な時間だけ刺激を与えるという、「オンデマンド」方式が可能となる。これにより、患者に対する処置は自動的になり、負担が大幅に軽減する。

デジタルコントロール:本研究は細胞(ハード)の置換ではなく、外部刺激により正常な機能を再現するというソフト的アプローチである。これは、細胞の電気生理学的挙動から導かれる数理特性にもとづいて異常細胞の機能改善規則を理論的に構築し、膵臓への刺激設計を計算機上で行うことである。このように、膵臓の状態に関わる計測データのみを利用して、正常機能移植のための刺激設計を理論的に行う方法論を、「疾患のデジタルコントロール」として提唱する。

3. 研究の方法

膵β細胞の機能不全の一つとして律動不全がある。これを数理モデルにより表現するために、不規則的にバースト発火する膜電位の細胞モデルを考える。バースト発火する細胞モデルとして、Chayモデルと実際のヒトの膵β細胞の数理モデルであるRizモデルを検討した。前者は3変数の微分方程式モデルであり、パラメータの設定により決定論的カオスの影響により不規則発火を再現することが可能である。一方、後者は、確率的な項を導入した微分方程式モデルとして不規則発火を再現した。Rizモデルは、より現実的なモデルとして12種類のイオンチャンネルを組み込んだモデルである。これらの数理モデルに対して、律動化のための手法としてカオス制御の方法論を適用した。カオス制御の研究は1990年に遡る古典的な研究と言えるが、非線形ダイナミクスの性質を活用した効率的な制御手法である。本研究では、「小さな摂動で大きな目的を達成する」というカオス制御のモットーにしたがい、カオス制御の手法であるOGY法を実用的に改良したTPF法を細胞モデルへ適用した。具体的には、膜電位に閾値を設定し、バースト発火の過程でその閾値を超えた瞬間のみある一定の時間幅で強度の入力を加えるというものである(図1)。細胞の状態に依存して入力のタイミングが決まるためフィードバック制御の枠組みで捉えることが可能である。

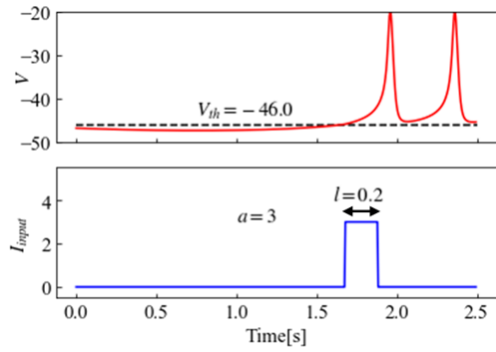


図1：膵β細胞モデルにおけるフィードバック制御の仕組み

このように細胞モデルに対してフィードバック制御を適用することにより、律動化することができる。さらに、入力の高さと頻度がこの制御のパラメータであり、実用面からできるだけその入力のエネルギーを減らすことが望ましい。そこで、以下の式でエネルギー E_{input} を定義し、入力 $I_{input}(t)$ の高さ a と頻度に関するパラメータを調節し、制御のエネルギー効率を検証した。 T_{eval} はエネルギーを評価した時間のパラメータである。

$$E_{input} = \int_0^{T_{eval}} I_{input}(t) dt$$

また、規則性については、以下の式により定義した量で評価した。この値が0に近いほど規則性が高いという値である。

$$CV = \frac{\sqrt{\langle T^2 \rangle - \langle T \rangle^2}}{\langle T \rangle}$$

4. 研究成果

以下に数値シミュレーションによる結果を示す。

図2はカオス的に振る舞うChayモデルに対して、制御を実行した際に閾値と刺激強度パラメータを変化させた場合の図である。パラメータの特定の場所にCVが小さくなる領域が存在することがわかる。図3に制御されたChayモデルの時系列を示す。

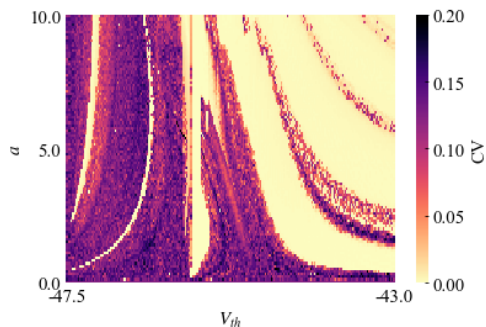


図2：Chayモデルの制御可能性

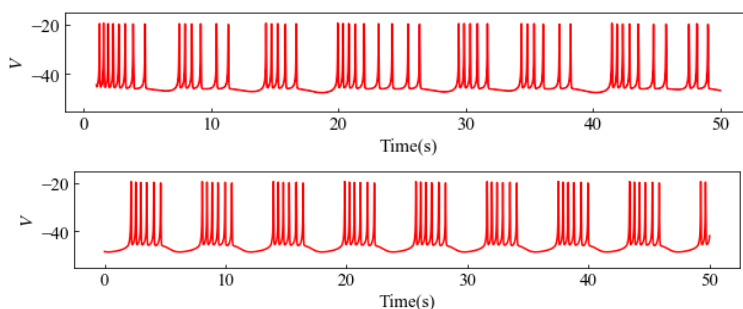


図3：制御なし（上）制御あり（下）のChayモデルの時系列

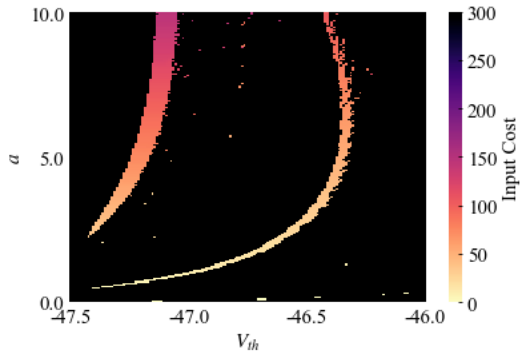


図4：Chay モデルにおける提案手法のエネルギー効率

さらに図4にエネルギーコストを同じパラメータ領域で評価した結果を示す。限定的な領域においてエネルギーコストが小さくなっている。これは、制御が成功したパラメータ領域に対応しており、入力強度が最も小さくなる点がエネルギー効率が良いということがわかる。

次に確率的な Riz モデルに対して制御を実行した結果を図5と図6に示す。Chay モデルと同様にカオス制御手法によって確率的な振る舞いに対しても規則化可能であることがわかる。

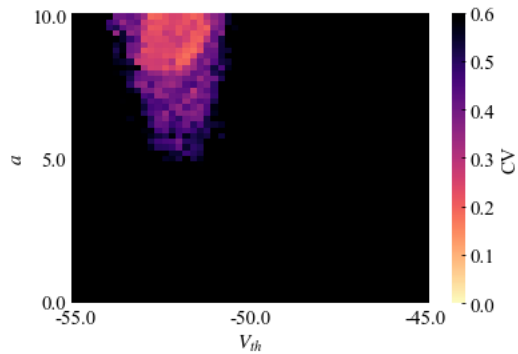


図5：確率的 Riz モデルの制御可能性

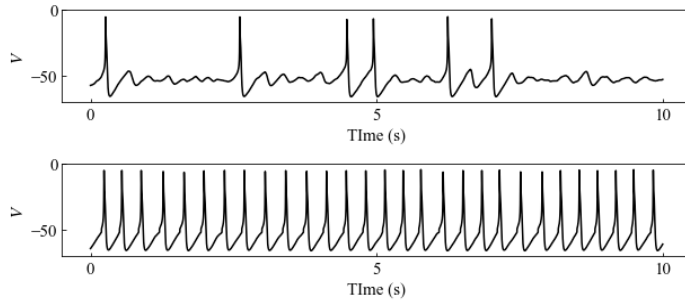


図6：制御なし（上）制御あり（下）の Riz モデルの時系列

以上の数値シミュレーションの結果により、提案手法が数理モデルでは決定論的でも確率的でも膵β細胞の活動を律動か可能であるということが示せた。これらの入力は膜電位への加法的な入力であるため、膵β細胞への電気刺激が可能であれば実験検証も視野に入る。今後は、ネットワークでの制御可能性への拡張が重要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kasahara Kotaro, Shimada Yutaka, Fujiwara Kantaro, Ikeguchi Tohru	4. 巻 12
2. 論文標題 Analysis on the mechanism of enhancing insulin secretion by TRPM2 channel in a pancreatic <i>β</i>-cell	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE	6. 最初と最後の頁 500 ~ 511
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1587/nolta.12.500	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 Koyama Keita, Ando Hiroyasu, Fujiwara Kantaro	4. 巻 12
2. 論文標題 Multiple transition of synchronization by interaction of external and internal forces in bursting oscillator networks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE	6. 最初と最後の頁 545 ~ 553
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1587/nolta.12.545	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 Takahashi Yuta, Chang Han-ten, Nakai Akie, Kagawa Rina, Ando Hiroyasu, Imakura Akira, Okada Yukihiro, Tsurushima Hideo, Suzuki Kenji, Sakurai Tetsuya	4. 巻 2
2. 論文標題 Decentralized Learning with Virtual Patients for Medical Diagnosis of Diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 SN Computer Science	6. 最初と最後の頁 239
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s42979-021-00564-1	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 Ando Hiroyasu, Chang Hanten	4. 巻 12
2. 論文標題 A model of computing with road traffic dynamics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE	6. 最初と最後の頁 175 ~ 180
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1587/nolta.12.175	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 Baek Seongcheol, Ando Hiroyasu, Hikiyama Takashi	4. 巻 12
2. 論文標題 Decentralized algorithms for consensus-based power packet distribution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE	6. 最初と最後の頁 181 ~ 193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1587/nolta.12.181	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 Chang, H., Ando, H.	4. 巻 1
2. 論文標題 Privacy-Preserving Data Sharing by Integrating Perturbed Distance Matrices	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 SN COMPUT. SCI.	6. 最初と最後の頁 121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s42979-020-00127-w	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 Shigemi Rikuto, Ando Hiroyasu, Wada Kentaro, Mukai Risa	4. 巻 14
2. 論文標題 Predicting traffic breakdown on expressways using linear combination of vehicle detector data	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE	6. 最初と最後の頁 416 ~ 427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1587/nolta.14.416	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 Nomura Ryota, Fujiwara Kantaro, Ikeguchi Tohru	4. 巻 106
2. 論文標題 Superposed recurrence plots for reconstructing a common input applied to neurons	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 34205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevE.106.034205	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16件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 R. Shigemi, H. Ando, K. Wada and R. Mukai
2. 発表標題 Predicting Traffic Breakdown in Expressways Using Linear Combination of Vehicle Detector Data
3. 学会等名 the 2022 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安東 弘泰（東北大学），小林幹（立正大学），竹原浩太（東京都立大学），山田道夫（京都大学）
2. 発表標題 時間遅れフィードバックによるゆらぎの拡散制御
3. 学会等名 2022年度RIMS共同研究「時間遅れ系と数理科学：理論と応用の新たな展開に向けて」（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroyuki Tamura, Gouhei Tanaka, Kantaro Fujiwara
2. 発表標題 Memory Saving Time Series Anomaly Detection Using Mahalanobis Distance of Reservoir States
3. 学会等名 Neuro2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤原寛太郎
2. 発表標題 未病データベース構築に向けた研究データ基盤の管理・利活用
3. 学会等名 Japan Open Science Summit 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野村亮太、藤原寛太郎、池口徹
2. 発表標題 カオス応答を示すIzhikevichニューロンの発火率を用いた共通入力の再構成
3. 学会等名 電子情報通信学会 非線形問題研究会、NLP2022-77
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Anubhav, Kantaro Fujiwara
2. 発表標題 Reservoir Splitting method for EEG-based Emotion Recognition
3. 学会等名 脳と心のメカニズム冬のワークショップ2023
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 Anubhav, Kantaro Fujiwara
2. 発表標題 Reservoir Splitting method for EEG-based Emotion Recognition
3. 学会等名 The 11th IEEE International Winter Conference on Brain-Computer Interface (国際学会)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 小山慧太、安東弘泰、藤原寛太郎
2. 発表標題 臍 細胞の数理モデルにおけるバーストの効率的な律動化
3. 学会等名 複雑コミュニケーション科学研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮南風, 島田裕, 藤原寛太郎, 池口徹
2. 発表標題 興奮性/抑制性ニューロン比率がシナプス伝達情報量に与える影響
3. 学会等名 2020年電子情報通信学会ソサイエティ大会, N-1-10
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 K. Koyama, H. Ando, K. Fujiwara
2. 発表標題 Effect of External and Internal Forces on Synchronization of Bursting Oscillator Networks
3. 学会等名 2020 International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 A. Nakamura, T. Phung-Duc, and H. Ando
2. 発表標題 A Stochastic Model for Car/Ride-Share Service by a Bus Company
3. 学会等名 2020 International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kotaro Kasahara, Yutaka Shimada, Kantaro Fujiwara, Tohru Ikeguchi
2. 発表標題 Effects of TRPM2 Channel on Insulin Secretion
3. 学会等名 2019 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nanfu Miya, Yutaka Shimada, Kantaro Fujiwara, and Tohru Ikeguchi
2. 発表標題 Effects of excitatory/inhibitory neuron ratio on neural activities and network structures
3. 学会等名 5th International Conference on Mathematical NeuroScience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H.Chang,H. Ando, Y. Kobayashi
2. 発表標題 Causal Effect Estimation Dealing with LatentNon-Gaussian Confounders
3. 学会等名 2019 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Nakaoka, H.Ando
2. 発表標題 Dynamical Effectof Syntrophic Association on a Bacterial Community Composition
3. 学会等名 2019 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Kawawa, H. Ando
2. 発表標題 A Simulation Studyof Energy Propagation in Bio-Mimetic Networks
3. 学会等名 2019 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (国際学会)
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
研究 分 担 者	藤原 寛太郎 (Fujiwara Kantaro) (00557704)	東京大学・ニューロインテリジェンス国際研究機構・特任准教授 (12601)	

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
---------	---------