

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 30 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590639

研究課題名(和文) 服薬コンプライアンスを改善する、患者に応じて見せる糖尿病シミュレーションモデル

研究課題名(英文) A computer simulation model for glycemic control for the improvement of medication regimen compliance in patients with diabetes mellitus

研究代表者

工藤 光洋 (Kudo, Mitsuhiro)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：20256978

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：生活習慣の欧米化により糖尿病患者が増加しており、糖尿病患者やその予備群に対する生活習慣改善や病識を深めるための啓蒙は重要である。しかし治療の長期化により、服薬コンプライアンスや生活習慣改善の不良を来し、合併症を併発するケースも少なくない。本研究では、糖尿病患者の服薬コンプライアンスの改善を目的に医療従事者と患者個々人の病態や治療に即した説明をサポートするコミュニケーションツールとして、システム生物学的手法を用いて血糖値制御に関与するシグナル伝達経路や代謝経路、さらに血糖降下薬の作用機序を実装した糖尿病シミュレーションモデルをCell Illustrator (CI)を用いて開発した。

研究成果の概要(英文)：Prevalence of diabetes mellitus (DM), especially type 2 DM (T2DM) has been increasing by the lifestyle westernization. Recent studies suggested that the lifestyle intervention in diet and physical exercise could prevent the development of T2DM. Thus, the lifestyle modification and understanding of consciousness of disease are important for diabetic and prediabetic patients. However, prolonged treatment of a patient with DM often cause the defect of medication regimen compliance and lifestyle improvement, and eventually increase the risk of complications. In this study, we developed a computer simulation model of glycemic control implementing the interaction among three organs (small intestine, liver, and pancreas) which play pivotal roles in glycemic control, using Cell Illustrator (CI) as the computer simulation software. This may be useful for the communication between DM educators and patients, and support the improvement of medication regimen compliance and lifestyle of patients.

研究分野：病理学、細胞生物学、システム生物学

キーワード：糖尿病 血糖値 シミュレーションモデル

### 1. 研究開始当初の背景

(1)糖尿病と服薬コンプライアンス:生活習慣の欧米化により糖尿病患者が増加しており、糖尿病患者やその予備群に対する生活習慣改善や病識を深めるための啓蒙は重要である。日本人はインスリン分泌量が白人の約半分程度と言われており、日本人の2型糖尿病の発症原因としてインスリン分泌の低下が重要と考えられている。インスリン分泌の低下を招く原因としては、膵β細胞機能低下と膵β細胞量の減少が考えられる、これらの原因を早期に阻止することは糖尿病治療や予防に非常に重要である。しかし、治療の長期化により、服薬コンプライアンスが不良となる傾向が強く、さらに、生活習慣改善も途中で断念してしまい合併症を併発するケースも少なくない。従って糖尿病患者に処方された薬剤の正確な服用や自ら血糖をコントロールする意識を十分に理解して貰う為には、膵β細胞機能や血糖コントロールの基礎知識を整理し、統合的に説明することが非常に重要である。

(2)糖尿病シミュレーションモデル:近年、システム生物学の領域ではタンパク質や遺伝子の制御関係、代謝経路、さらにシグナル伝達経路のモデルをコンピュータ上で構築し、それらをシミュレーション解析することで、生物現象を統合的に理解する研究が行われている。申請者はモデル構築・シミュレーション解析ソフトウェアとして Cell Illustrator (CI)を用いてβ細胞のインスリン分泌機構のシミュレーションモデル(インスリン分泌モデル)を作成している。CIのインターフェースは他の解析ソフトウェアに比べ、パズルマップの様に視覚的に理解しやすいモデルが構築可能である。

### 2. 研究の目的

糖尿病患者の服薬コンプライアンスの改善を目的に医療従事者と患者個人々の病態や治療に即した説明をサポートするコミュニケーションツールとして、システム生物学的手法を用いて血糖制御に関与するシグナル伝達経路や代謝経路、さらに血糖降下薬の作用機序を実装した糖尿病シミュレーションモデルの開発をめざす。

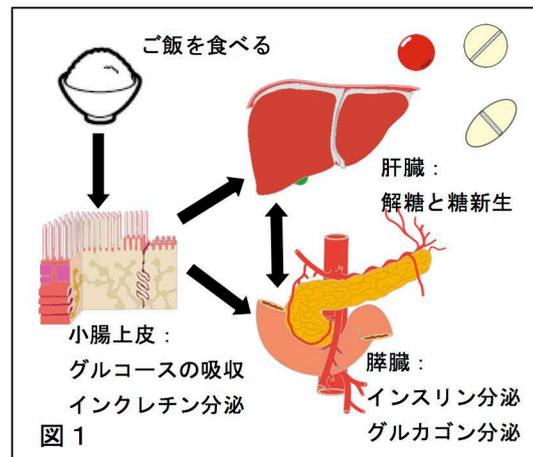
### 3. 研究の方法

糖尿病シミュレーションモデルの構築:①本研究で構築する糖尿病シミュレーションモデルは図1に示すように血糖コントロールに関与する主要な臓器として小腸、肝臓、膵臓の3臓器の相互作用を考慮したモデルの構築を目指した。

②モデルに使用する各種パラメータには、血糖コントロールや膵β細胞の機能にかんする、論文のシミュレーションより得た論文データや入手可能な公開データを用いた。

③さらに、血糖降下薬の作用機序、特に、スルホニル尿素 (SU) 薬やインクレチン関連

薬: depeptidyl peptidase-4 (DPP-4 阻害薬) と glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 作用薬の作用機序のパラメータ調整を行った。



Cell Illustrator の機能: Cell Illustrator には、コンピュータ・モデリングで使用されている Petri net (ペトリ・ネット) 理論の拡張型の Hybrid Functional Petri Net with an extension (HFPNe) 理論を実装している。ペトリ・ネット理論は産業システム、特に工業での並列コントロール・システムをコンピュータモデリングするために、広く使用されたグラフィック・コントロール・プログラムである。このペトリ・ネットシステムを拡張して生物学的経路のシミュレーションを可能としたものが HFPNe である。Cell IllustratorはこのHFPNeを実装することで、コンピュータで生物学的経路の現実的なモデリングとシミュレーションを可能にした(長崎その他、2003;長崎その他、2004)。

動作の特徴: Cell Illustrator でモデルを構築する方法は、絵を描く感覚でモデリングができる。

- Entity: タンパク質や mRNA などの物質を表す(図 2-2)。
- Process: Entity に起こる事象(活性化、発現、移動、転写、翻訳、分解など)を表す(図 2-3)。
- Connector: Entity と Process を繋ぐ矢印(図 2-1)。

Cell Illustrator では Entity, Process, Connector を使用して絵を描くように、モデリングに使用される分子を配置し、それぞれの機能のパラメータを入力してモデルを構築する。Entity (図 2-1)、Process (図 2-2)、Connector (図 2-3)の例を示した。さらに、p53 と mdm2 は結合して、複合体 p53-mdm2 を形成することが知られているが、この複合体形成のシミュレーションモデルを作成した例を示す(図 2-4)。Entity, process, connector を使用してシグナル経路の絵を描くようにモデリングすることが可能である。

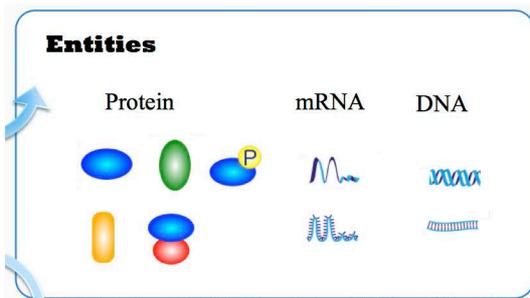


図 2-1 Entity の例を示す。タンパク質、mRNA、DNA などのマークを作成する事が出来る。

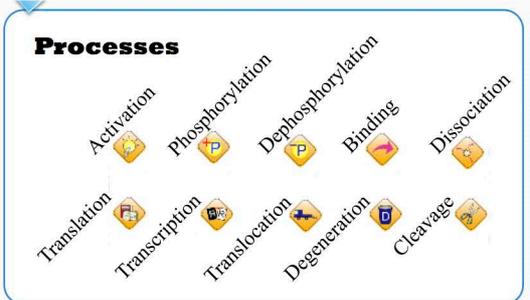


図 2-2 Process の例を示す。活性化、リン酸化、結合、転写、翻訳、分解、などの分子の動態を指定できる。

Cell Illustrator				
	Original symbols of HFPNe		Examples of biological images	
Type	Discrete	Continuous	Generic	Discrete, Continuous, and Generic
Entity				
Process				
Connector	→ Process		- - - Association	⊥ Inhibitory

図 2-3 Entity, Process, Connector の例を示す。

### p53とmdm2の複合体形成

p53 (変数m1)とmdm2の (変数m2) の結合速度を  $(m1 * m2) / 300$  と仮定した場合の p53-mdm2複合体形成 ( ) のシミュレーション結果がグラフで示される

図 2-4 p53 と mdm2 の複合体形成のモデル構築の例を示す。p53, mdm2, P53-mdm2 複合体の entity を作成し複合体形成の process を設定する。反応方向を connector で指定する。論文データや実測値データなどをから推定してパラメータと決定する。プログラムを実行するとグラフが作成される。

#### 4. 研究成果

①インスリン分泌モデル：我々は膵臓のβ細胞からのインスリン分泌機構のシミュレーションモデルの構築を行っていた。Cell Illustrator で構築したモデルファイルは図 2-4 の様にβ細胞内のパラメータを調整した分子について、パスウェイマップの様可視化する事が出来る。このインスリン分泌モデルでは、高濃度グルコースに対する ATP/ADP 比の変化 (図 3-1)、β細胞の膜分極 (図 3-2)、細胞内  $Ca^{2+}$  の周期的変動 (オシレーション変化) (図 3-3)、さらに二相性のインスリン分泌反応 (図 3-4) をシミュレーションすることが出来た。

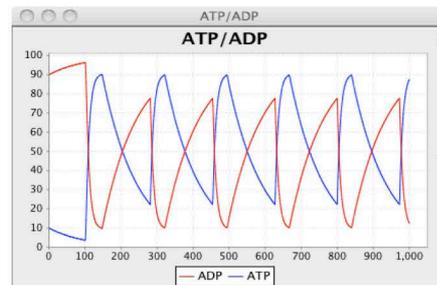


図 3-1 : β細胞に流入したグルコースに反応して細胞内の ATP/ADP 比が変化する。

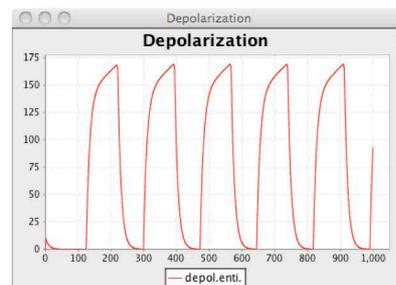


図 3-2 : β細胞膜の脱分極

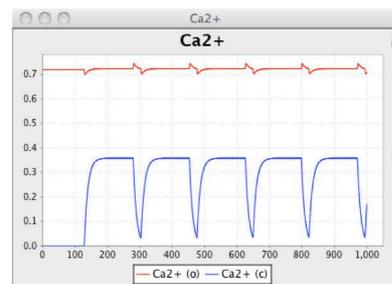


図 3-3 : グルコース濃度に対応して細胞内  $Ca^{2+}$  の周期的変動 (オシレーション変化) をシミュレートできた。

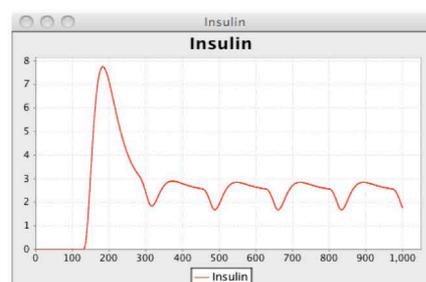


図 3-4 : グルコースに反応してβ細胞からの二相性のインスリン分泌反応をシミュレート出来た

② 糖尿病シミュレーションモデルの構築：  
 インスリン分泌モデルをベースに小腸、肝臓、  
 膵臓の3臓器の相互作用を考慮した糖尿病シ  
 ミュレーションモデルを構築した(図4-1)。  
 膵β細胞のインスリン分泌機構、グルカゴン  
 分泌機能をはじめ、血糖値コントロールに関  
 与する分子、グルコース輸送担体の glucose  
 transporter (GLUT)-1, GLUT-2を始め、GLP-1  
 などインクレチン関連薬に関する経路も  
 構築した。

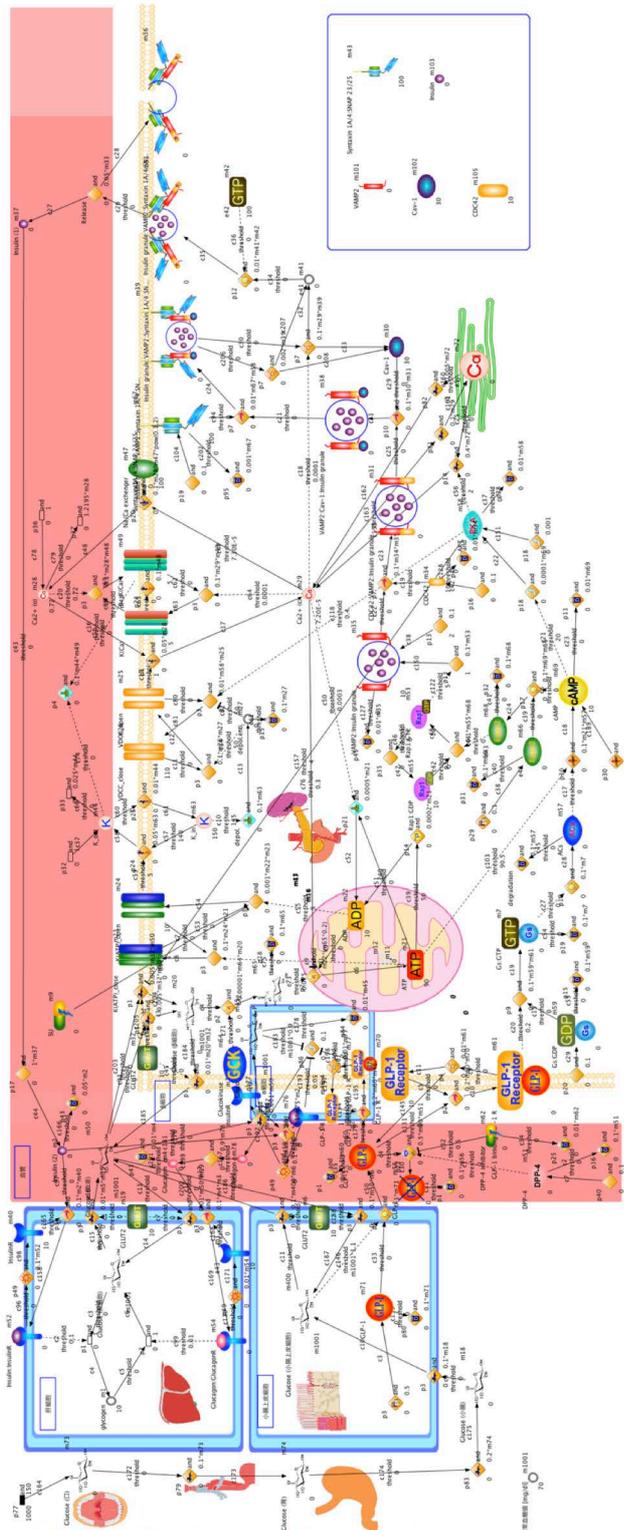


図4-1：糖尿病シミュレーションモデル  
 全てのパラメータを表示している。

モデルは、1日に3回食事をした場合を想定  
 し、血中グルコースの変動(図4-2)、血中イン  
 スリン濃度の変動(図4-3)、β細胞内の  
 $Ca^{2+}$ の変動(図4-4)、β細胞内の ATPとADP  
 の変動(図4-5)、GLP-1とGLP-1R(GLP-1レセ  
 プター)の結合変動(図4-6)について示した。

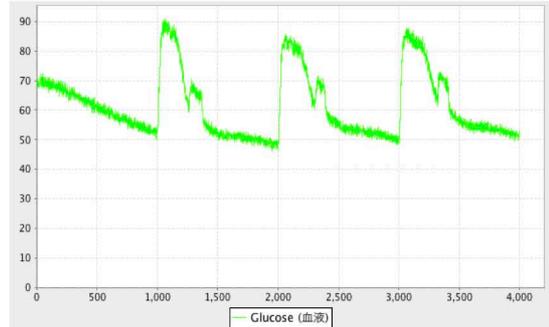


図4-2：血中グルコース濃度の変動

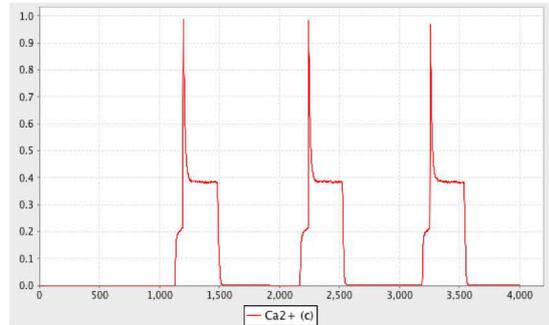


図4-4：β細胞内の  $Ca^{2+}$  の変動

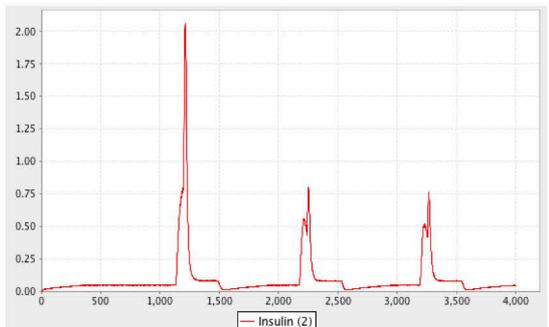


図4-3：血中インスリンの変動

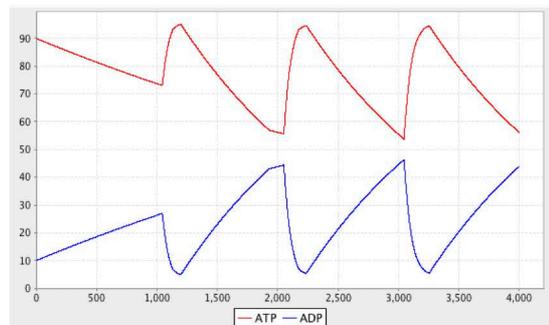


図4-5：β細胞内のATPとADPの変動

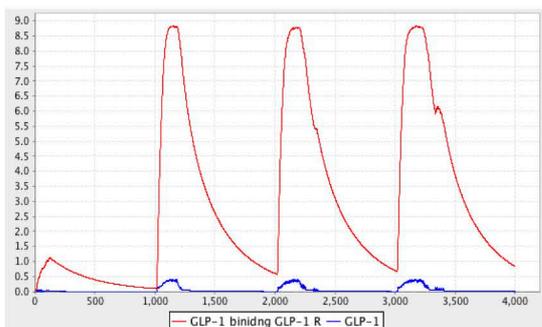


図 4-6 : GLP-1 と GLP-1R (GLP-1 レセプター) との結合状態の変動

全てのグラフの X 軸、Y 軸はペトリ・ネット解析に特有の値で示されている。

X 軸はペトリ・ネット時間を表示しており、実際の時間単位とは違っている。

Y 軸もペトリ・ネット量として表しており、各物質の真の濃度や量とは異なり、相対的な変動を示している。

#### <引用文献>

- ① Nagasaki, M., Doi A., Matsuno, H. and Miyano, S., 2003. Genomic Object Net: I. A platform for modeling and simulating biopathways, Appl Bioinformatics. 2, 181-4.
- ② Nagasaki, M., Doi, A., Matsuno, H. and Miyano, S., 2004. A versatile petri net based architecture for modeling and simulation of complex biological processes, Genome Inform. 15, 180-97.

#### 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 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

① 工藤光洋、齊藤あゆむ、長崎正朗、山本哲志、彭為霞、川原清子、藤井雄文、手塚潔、宮野悟、内藤善哉：血糖制御に関わる分子機構シミュレーションモデルの構築、第 101 回日本病理学会総会、2012 年 04 月 26 日～2012 年 04 月 28 日、京王プラザホテル

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

工藤 光洋 (KUDO, Mitsuhiro)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：20256978

##### (3) 連携研究者

齊藤 あゆむ (SAITO, Ayumu)

東京大学・医科学研究所・技術職員

研究者番号：00526759

長崎 正朗 (NAGASAKI, Masao)

東北大学・東北メディカル・メガバンク

構・教授

研究者番号：90396862