

生物制御機構のモデリングと治療戦略確立への応用

研究代表者 内田 健康
(理工学術院 教授)

1. 研究課題

生物には様々な制御機構が働いている。①個体レベルの脳の運動制御、②臓器レベルのホメオスターシス、③細胞レベル遺伝子発現や代謝の制御など、生物のあらゆる種、あらゆるレベルでさまざまな生体機能を支えている。制御が機能を果たすことが出来なくなったときに人間は病気に犯され、場合によっては死の危機に直面する。従って、病気の発生、その重篤化、さらに死へのプロセスを解明し、それを防ぐ合理的な治療戦略を確立するには、生物の制御のメカニズムとダイナミクスを定量的に理解することが必要である。生物制御、特に人間の健康保持のための制御には、自律神経系、内分泌系、免疫系の三つのシステムがあり、これらが相補い合って活動している。これらの三つの制御系が機能を分担し適切な相互作用を通して作用機序が統合するネットワークを構成している。この制御のネットワークを定量的に解析するためには、人間の全体的な統合生理モデルを構築することが不可欠である。統合生理モデルは、検査の当否、投薬効果の予測や治療法の選択など個々の疾病へ治療戦略確立に極めて有用であるだけでなく、病態進行の遅い高齢者の場合は個人ごとのモデルを治療経験や検査データにもとづいて逐次時間をかけて更新し、遠隔治療への道を切り開くことが出来る。モデルの利用による診断と治療の高度化はシステム医療への重要な一里塚であり、「技」に頼ることの多い労働集約的な医療の現場を改変することを目標としている。本研究プロジェクトでは以下の課題に取り組む。

- ① 敗血症の動態解析モデルの投薬戦略確立への展開：すでに申請者らが確立した敗血症の動態解析モデルを用いて治療戦略を確立する。統合モデル構築のための具体例として検討する。
- ② 統合生理モデルの構築：従来の生理モデルは各臨床科別、疾病個々に対応した部分モデルのみしか存在せず、循環系、消化系、呼吸系、温熱系、血糖系などを結び付けた統合モデルは必要性が高いにも拘わらず存在しない。数理科学と臨床医学での循環系、消化系、呼吸系、温熱系、血糖系の各系融合による「人体統合モデル」を構築し、疾病の発生と進行メカニズム解明へ繋げる。
- ③ 自律神経系、内分泌系、免疫系の統合制御モデルを統合生理モデルの上に構築し、臨床データによるその実証を行う。
- ④ 高齢者の遠隔医療システムへの適用：高齢者の場合病気が急性でなく、慢性化して進行が穏やかである場合が多く、ケアに十分時間を掛ける余裕があり時間を掛けた日常的な生理状態の計測検査により、モデルを精密化できる。これにより要介護者の生理機能の変化に応じモデルを進化させる方法を検討する。

2. 主な研究成果

昨年度に、心循環系、神経系、免疫系の3つの系を統合した非線形数理モデルを用いて敗血症の治療戦略の確立に向けた研究を開始した。敗血症は感染によって過剰な免疫反応が働き血液が血管

外へ流出する病態であり、敗血症患者の 25%程度が死に至るという非常に危険な疾病である。この疾患への診察指針は明確な基準で作られたものは少なく医師の経験則による面が強い。医師によって治療方式の違いがあり、合理的な治療のガイドラインを作ることが望ましい。そこで、本研究では数理モデルを用いた解析により、定量的な治療プロトコルの提案を目指した。

数理モデルを用いた敗血症の研究は盛んに行われているが、それらの多くは心臓循環系に限定されており、疾病解析に必要な薬理、免疫については考慮されていない。さらに生命現象を正確に表現するためには、初期条件やパラメータによって平衡点が変わる非線形モデルを用いる必要がある。そこで昨年度は、実際の生体反応との比較および患者実データを用いた従来モデルの改良を行った。更なる治療戦略、患者個々に合わせたオーダーメイドの治療プロトコル提案には、敗血症患者において共通の特徴を再現する標準的な数理モデル構築と、患者の個体差を表現するパラメータの同定が必要不可欠であるため、以下のようなアプローチを行った。

第一に、従来モデルと実際の生体反応との矛盾点を精査し、炎症を原因とした血圧降下メカニズムの改良を行った。これまで、炎症による血圧降下原因を血管透過性亢進による血漿量の減少としてきたが、この要素のみでは十分な血圧降下の表現が不可能であった。そこで、炎症の際の血管拡張による血管抵抗の減少をモデルに新たに導入することで、実際の生体現象でみられる大幅な血圧降下の再現を可能とした。

第二に、患者の個体差の再現を目指し基礎疾患（糖尿病）の導入検討を行った。糖尿病を罹患している患者が敗血症を発症した際、その悪化が著しいことが知られている。医師との議論を経て、（１）血糖を栄養とした病原体の活発化、（２）免疫系の機能低下、（３）高血糖による血流悪化が糖尿病罹患時の敗血症悪化の主な原因であると定義した。これら３要素に関与するパラメータを変更することで、糖尿病非罹患患者に比べ罹患患者では敗血症重症度が悪化するシミュレーション結果を得た。

本年度は、既存モデルのさらなる改良と患者実データを用いたキャリブレーションを行った。これまで定性的な表現に留まっていた治癒効果を定量的に表現することを目指し、以下のようなアプローチを行った。

第一に、尿生成システムの導入を行った。本来、腎臓での尿生成と排出によって体液量と体液組成が変化し、循環系に変動がもたらされるが、先行研究ではその変化を表現できていない。また尿量は重要な臨床観察データの１つであるため、実データを用いたキャリブレーションにおいて有効なデータであると考えられる。従って尿生成システムを導入した。

第二に、ドパミンの薬理効果の導入を行った。実データではこれまで検討されなかったドパミンの投与が行われていたため、その薬理効果を検討し新たにモデルに導入した。そして、シミュレーション結果と実データの比較検討を行い、投薬効果発現機序などのモデル修正を行った。その結果、シミュレーションによって約 12 時間における実データの血圧変化の特徴を再現可能であることが確認された。

さらに、上記の課題と並行して、昨年度から新たな取り組みとして 1 型糖尿病患者の血糖制御に関する研究を開始した。1 型糖尿病は、生活習慣が主因である 2 型糖尿病と異なり、自己免疫疾患により膵臓 β 細胞が破壊され、体内のインスリン量が絶対的に不足することで発症する。インスリンの血糖維持に対する役割は大きいため、1 型糖尿病患者が血糖を維持するためにはインスリンを投与するしか方法がないと考えられてきた。しかし、近年レプチンの脳への作用が血糖を正常化する働きを持っていることが明らかになり、レプチンが新たな 1 型糖尿病治療薬として注目されている。そのため、本研究ではインスリンとレプチンを用いた治療のシミュレーション解析により、最

適投薬量を決定することを目指した。

現存の糖尿病モデルは膵島中心のシステムであり、レプチンの作用は考慮されていないため、シミュレーションにはレプチンを用いた治療を数理モデルで再現することが必要となる。昨年度は、1 型糖尿病患者のグルコースインスリンモデルに脳の血糖感知による作用を導入するため脳内グルコースモデルを統合し、加えてレプチンの体内動態をモデル化した。

本年度は、さらにレプチンの以下の 2 種類の血糖降下作用をモデル化し、レプチンの薬理効果を含む 1 型糖尿病数理モデルを構築した。

(1) 膵臓でのグルコース分泌や組織でのグルコース取り込みへの直接的な血糖降下作用

(2) インスリン感受性に影響を与えることによる間接的な血糖降下作用

このモデルを用いて、現在、1 型糖尿病患者が一般的に行っているインスリン強化療法を再現し、レプチンを加えた場合と加えなかった場合とを比較した。そしてレプチンを加えることにより、長期的にみると低血糖のリスクが小さくなること、またインスリンの打ち間違えによる血糖変動の幅を抑えることが出来るという結果を得た。

3. 共同研究者

木村英紀（理工学研究所 招聘研究教授） 柴田重信（理工学術院 教授）

4. 研究業績

4.1 学会発表

明石百佳, 内田健康, 木村英紀 “Mathematical model of sepsis for clinical use”, SICE ライフエンジニアリング部門シンポジウム（第 31 回生体・生理工学シンポジウム）, 大阪, 2016 年 11 月 5 日

門田玲, 内田健康, 木村英紀 “A mathematical model of type 1 diabetes including leptin effects on glucose metabolism” SICE ライフエンジニアリング部門シンポジウム（第 31 回生体・生理工学シンポジウム）, 大阪, 2016 年 11 月 5 日

5. 研究活動の課題と展望

敗血症を対象とした研究における今後の課題は、さらに標準的な数理モデルの構築と患者の個体差表現に重要なパラメータの同定である。本年度のキャリブレーション結果を踏まえて、来年度はサンプルを増やし、この課題に取り組む必要がある。そして、最終的に制御理論を用いることで最適投薬プロトコルを算出し、一般的または患者個別の治療戦略提案を行うことが望まれる。

また、糖尿病を対象とした研究における今後の課題としては、レプチン・インスリン併用治療における最適投薬量計算アルゴリズムの構築や、異なる制御手法による血糖制御性能比較などが挙げられる。