

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
(先進理工学部 電気・情報生命工学科 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

一昨年度に、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急激な低

血圧などを招く疾患である。全身を巻き込みながら進行していくため、患者は多臓器不全や最悪の場合死に至る。先進国でも 25% 程度という高い致死率であり、社会的な問題でもある。しかし、敗血症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。そのため、合理的な治療のガイドラインを作ることが求められている。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。

一昨年度は、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。具体的には、炎症を原因とした血圧降下メカニズムの改良と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。

昨年度は、従来モデルの改良に加え、臨床データとの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、尿生成システムの導入とドパミンの薬理効果の導入を行った。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。

本年度は、引き続き従来モデルの改良を行い、重症度別治療プロトコルの再現とバソプレッシン薬理効果の導入を行った。

具体的には、免疫系に含まれていた変数を 5 つから 4 つへと減らし、モデルを簡略化した。従来モデルにはダメージに関与する変数として 2 つの変数（組織ダメージと心不全度）を定義していたが、心不全度のみにした。

この簡略化後、敗血症治療ガイドラインに定められた重症度別治療プロトコルの再現を行った。敗血症は重症度に応じて以下の通り、治療プロトコルが異なる。mild であれば自然治癒、medium であれば輸液のみ、severe であれば輸液＋ノルアドレナリンである。先行研究では病原体の増殖率を敗血症の重症度と捉え、先の治療プロトコルの必要性が確かめられた。さらに、心不全を基礎疾患に持つ患者では、自然治癒はしないこと、同じ増殖度でも症状が深刻になることが確かめられた。

また、共同研究先では敗血症患者が増加傾向にあり、バソプレッシンを以前より利用するようになった。そこで、従来モデルに含まれていた輸液、ノルアドレナリン、ドパミンの薬理効果に加え、バソプレッシンの薬理効果を導入した。シミュレーションにより、導入したバソプレッシンの薬理効果は適切であることも確認した。

さらに、上記の課題と並行して、一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。

昨年度は、レプチンのインスリン依存と非依存の 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。

本年度は、レプチンの薬理効果を含む1型糖尿病数理モデルに対して、制御対象の変化に適応する制御手法 (adaptive MPC) を適用してその性能を精査した。加えて、adaptive MPC 適用時のレプチン投与の有無による血糖制御性能の違いを比較した。そして adaptive MPC が血糖制御に適していること、またレプチンを加えることにより、食事量の変化やインスリン投与量の変化に対して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

杉田一真, 内田健康, 木村英紀 “レプチンの効果を含む1型糖尿病数理モデルの血糖制御”, 第 5 回制御部門マルチシンポジウム, 東京都市大学, 2018 年 3 月 10 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、さらなる標準的な数理モデルの構築感染時期の推定が挙げられる。本年度の研究成果を踏まえて、来年度は検体数を増やし、この課題に取り組む。同時に、適切な治療方針を定められるためには感染時期の推定が肝要であるため、症状や投薬効果を予測するだけでなく、感染時期を推定できる数理モデルを作成する。

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、本年度の研究とは異なる設定でのシミュレーションを重ね、より深くロバスト性について検討することや、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などが挙げられる。