

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

敗血症とは「感染に対する宿主生体反応の調節不全で、生命を脅かす臓器障害」と定義されている病気である。世界では年間 2700～3000 万人が敗血症に罹り、700 万人～900 万人が敗血症で亡

くなっている。これは、実に 3.5 秒に 1 人が敗血症で亡くなっている計算である。致死率は年齢や性別で変わるが、男女ともに年齢を重ねる程大きく、75 歳以上では 30%以上と大きい値である。

敗血症に罹ると、(1) 血管透過性の増大、(2) 血管拡張、(3) 心拍出量の低下、など循環動態の悪化が起こる。そして、多数の臓器を巻き込みながら病態が複雑に進行し、低血圧状態（敗血症性ショック）に陥る。敗血症性ショックの病態は患者の年齢、基礎疾患などによって大きく異なる。それゆえ、治療指針を明確に統一し辛い。現状では、治療プロトコルおよび判断基準が医療機関、医師に委ねられており、問題点である。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、本研究では敗血症性ショックに着目した数理モデルを構築し、患者に施す治療プロトコル確立への応用を目的とした。

初年度は、実際の生体反応との比較および患者実データを用いた研究分担者保有の従来モデルの改良を行った。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、引き続き従来モデルの改良を行った。具体的には免疫系に含まれていた要素で心不全度（心拍出量の標準値に対する比）を導入した。さらに、治療戦略の再現とバソプレッシン薬理効果の導入を行った。

本年度は、主に 2 つの研究成果を挙げた。一つ目は抗生剤の薬理効果を導入した点である。抗生剤とは、病原体を殺す、あるいは増殖を抑える薬物を指す。感染症に有効であり、敗血症性ショックの治療にも頻繁に用いられる。輸液やノルアドレナリン、ドパミンに加えることで、モデルで再現できる投薬パターンを増やした。二つ目は患者実データを用いた解析である。一昨年度は 2 件の患者臨床データを用いた。しかし、汎用性が高いモデルを構築する上ではデータ数が不十分である。本年度は、共同研究を行っている東京女子医大の救急救命センターから 26 件の患者臨床データが提供されたので、このデータを用いてモデルのキャリブレーションを行った。その結果、モデル全体には 200 個以上ものパラメータが含まれているにも関わらず、加齢や性別など医学的な根拠に基づいて僅か 15 個程度のパラメータを変更することで個人差を表現することが可能であることを示すことができた。

さらに上記の課題と並行して、開始年度から 1 型糖尿病患者の血糖制御に関する研究を行ってきた。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く、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以外に方法は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。

初年度は、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。昨年度は、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。

本年度は 1 型糖尿病数理モデルに対するレプチンの入力方法を変更した。昨年度まではレプチンは投与区間では一定値の定数入力であり非現実な投与を想定していた。本年度はパルス波入力とすることでより現実的な投与に近づけた。パルス波投与に変更したことにより、一日のうちの最適な

投与時間を検討することが可能となった。また、昨年度までに構築された adaptive MPC と PID との性能比較において比較検討が不十分なままであったが、本年度は詳細な再検討を行った。

3. 共同研究者

木村英紀（理工学術院総合研究所 招聘研究教授） 柴田重信（理工学術院 教授）

4. 研究業績

4.1 学術論文

1) Rei Kadota, Kazuma Sugita, Kenko Uchida, Hitoshi Yamada, Masashi Yamashita and Hidenori Kimura, “A mathematical model of type 1 diabetes involving leptin effects on glucose metabolism”, *Journal of Theoretical Biology*, 456(7), 2018, pp.213-223.

2)Yukihiro Yamanaka, Kenko Uchida, Momoka Akashi, Yuta Watanabe, Arino Yaguchi, Shuji Shimamoto, Shingo Shimoda, Hitoshi Yamada, Masashi Yamashita and Hidenori Kimura, “Mathematical modeling of septic shock based on clinical data”, *Theoretical Biology and Medical Modelling*,16(5), 2019.

4.2 学会発表

山中悠裕，内田健康，木村英紀，下田真吾，島本周治，矢口有乃，『敗血症ショックの数理モデルとその臨床応用』，第 33 回日本 Shock 学会総会，2018.

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、三つ挙げられる。(1)感染時期を特定する方法の開発、(2)基礎疾患や薬理効果を検証するための臨床データ数を増やすための方策検討、(3)輸液のストップルール（肺水腫を招かない、最適量を算出するアルゴリズム）の開発、である。

糖尿病を対象とした研究は、シミュレーション比較の前提条件を完全に一致させることができなかったため、定量的な比較が不十分である。そのため adaptive MPC と従来の PID との性能比較において、優劣を判定する結論に至っていない。そのため前提条件を等しくした性能比較のシミュレーション実施が今後の第一の課題である。第二に、ロバスト性についての検討が不十分であり、詳細な検討が必要である。第三にレプチン・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提案が望まれる。