

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

昨年度は、共同研究者の木村により提案された免疫系システムとの相互作用を考慮した心臓循環システムの数理モデルの再検討から始め、シミュレーションプログラムを作成し動作の確認をおこなった。次にこのモデルを用いた病態のシミュレーションを行い、文献および医師の経験に基づく実際の病態との比較を行った。その結果から明らかになった問題点を克服するために、構成要素モデルの特性確認、

要素モデル間の関係性を見直し、並びにパラメータ調整などの修正を加えた。その結果、典型的な急性循環器不全病態を定性的に再現できるようになった。特に、血圧低下の非代償性を再現できる数理モデルを構築することができた。

本年度は、この数理モデルを用いて敗血症の治療戦略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、定住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。昨年度までに構築した数理モデルはこのような従来のモデルの欠点を克服した心臓循環系と免疫系による非線形統合数理モデルである。そこで本年度は、このモデルに薬理効果と輸液効果を制御入力として加えたモデルを構築し、その上で制御理論的な解析を通して生理学的な正当性をもつ最適な治療プロトコルを確立することを目標とした。本年度の主要な研究成果として、まず心臓循環系モデルと免疫モデルによる非線形統合モデルを作成して非代償性ショックを再現し、さらに輸液・投薬効果を導入し、それらのモデルが敗血症の程度による回復状況の違いを表現できることを確認できた。つぎにノルアドレナリン・バソプレシンの薬理効果の違いが神経系、心臓循環系の反応プロセスの違いであることをシミュレーションによって明らかにした。また輸液量を最小化する上で、血圧変化を観測することが有効であると明らかにした。

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

●堤 雄飛，林 和敏，八幡 泉，下田慎吾，内田健康，木村英紀 “数理モデルにもとづく敗血症の治療戦略”，第2回計測自動制御学会制御部門マルチシンポジウム，東京，2015年3月6日

5. 研究活動の課題と展望

今後の課題としては、治療効果の最適化が挙げられる。具体的には本研究で構築したモデルに基づいて、制御理論を用いて輸液・投薬の時間や投与量を決定することである。そして臨床データを用いてキャリブレーションを行うことでモデルの精度を高め、最終的には患者個々に対応したオーダーメイドな治療プロトコルを提案することが望まれる。