

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。

昨年度は、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の確立を目標とした。昨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。

本年度は、実際の生体反応との比較および実例データを用いたキャリブレーションによる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。そこで、以下のようなアプローチを行った。

まず従来モデルと実際の生体反応との矛盾点を精査し、モデルの修正を行った。大きな修正点としては、炎症を原因とした血圧降下メカニズムの改良が挙げられる。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。調査の結果、炎症の際血管拡張が起こることにより血管抵抗が減少し、血圧低下に繋がること判明した。そこで、こ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。

続いて、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。

さらに、上記の課題と並行して、本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ている。

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、シミュレーションのため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。本年度は、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、さらに、レプチンの体内動態をモデル化した。その上で、来年度に完成させることを目指し、レプチン作用のモデル化に着手した。

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

4.1 論文

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
(計測自動制御学会制御部門研究奨励賞)

4.2 招待講演

H. Kimura, “Modeling and Control of Physiological Systems: Towards Systems Medicine”, Russian Academy of Sciences, 2015

H. Kimura, “Model-based Control of Sepsis: Towards Systems Medicine”, 東南大学(中国南京)自動化研究所, 2015

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おいて重要となるパラメータの同定である。本年度のモデルパラメータ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。最終的には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、レプチン作用のモデル化、インスリン単剤治療とレプチン・インスリン併用治療との違いの評価、最適投薬量計算アルゴリズムの構築が挙げられる。