計算工学講演会論文集 Vol. 30 (2025 年 6 月)
日本計算工学会

グルコース - インスリン代謝動態モデルの構築とパラメータ推定

Mathematical Modeling and Parameter Estimation for the Dynamics of Glucose-Insulin Metabolism

上田 祐暉 1), Eom Junyong2), 内海 晋弥 3), 野田 裕真 4),
水藤 寛 5), 片桐 秀樹 6), 長山 雅晴 7),
Yuki Ueda, Eom Junyong, Shinya Uchiumi, Yuma Noda,
Hiroshi Suito, Hideki Katagiri and Masaharu Nagayama

1)北海道大学 電子科学研究所（〒 060-0812 北海道札幌市北区北 12 条西 7 丁目, E-mail: yukiueda@es.hokudai.ac.jp)
2)北海道大学 電子科学研究所 (E-mail: eom@es.hokudai.ac.jp)
3)北海道大学 電子科学研究所 (E-mail: shinya.uchiumi@es.hokudai.ac.jp)
4)北海道大学大学院 理学院 (E-mail: noda.yuma.m8@elms.hokudai.ac.jp)
5)東北大学 材料科学高等研究所 (〒 980-8577 仙台市青葉区片平 2-1-1, E-mail: hiroshi.suito@tohoku.ac.jp)
6)東北大学大学院 医学系研究科 (〒 980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1, E-mail: hideki.katagiri.e1@tohoku.ac.jp)
7)北海道大学 電子科学研究所 (E-mail: nagayama@es.hokudai.ac.jp

We propose a mathematical model of the dynamics of glucose-insulin metabolism, which is derived as a system of ODEs. In the proposed model, each ODE describes the blood glucose-insulin concentration in each organ. We focus on insulin secretion from pancreatic beta cells and insulin sensitivity in liver and skeletal muscle, and these mechanisms are considered in our ODE system. We apply a Bayesian approach to the inverse problem. Several medical findings are interpreted as the prior information to determine the parameters. This can provide additional information for parameter estimation, and we can obtain reasonable demonstration of the measurements of the glucose tolerance test.

Key Words : *Mathematical modeling, ODE system, Inverse problem, Bayesian inference*

1. はじめに

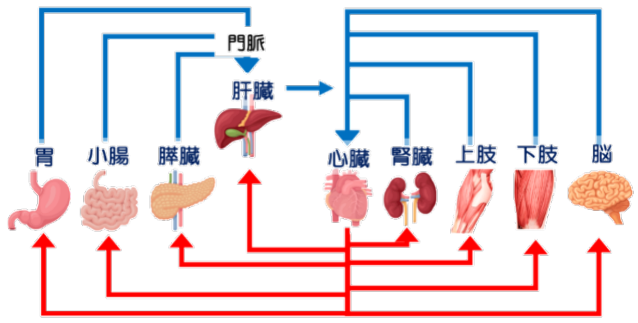
糖尿病は血糖値 (血中グルコース濃度) が高い状態が続くことで, 全身にさまざまな合併症を引き起こす病気である. 特に 2 型糖尿病は, 膵臓から分泌されるインスリンが不足するか, もしくはインスリンにより細胞が血糖値を下げる働きが十分に機能しないことで発症するとされる. 糖尿病による重篤な合併症のリスクは社会問題とみなされ, その克服のために糖尿病やその併発疾患を超早期かつ容易に発見, 治療することを目的としたさまざまな研究が行われている. 我々は, 糖負荷試験の測定データを再現する数値シミュレーションにより, 糖尿病を超早期に発見する指標を見出すことを目指している.

人体の血糖値制御の理解を目的とした血糖値のシミュレーションには, 実験データを再現する Minimal model (例えば [2]) およびその派生が用いられることがある. ただし, これらのモデルは主に膵臓などにおけるインスリン動態および肝臓におけるグルコース産出に注目したものである. 現在では, 糖尿病進行の要因や病態は患者によってさまざまであると考えられているが, Minimal model ではこうした多様な状態を表現できない. 一方で, Sorensen [7] により提案されたモデルは, 人体の主要臓器を対象とした実験データを再現するように各臓器の作用を表す ODE を構成し, それらを血液循環に基づきつなぎ合わせることで導出されている. このモデルは糖負荷試験のデータも良く再現することも確かめられており, 膵臓や肝臓だけでなく各臓器の働きが血糖値制御に影響していることを示している.

本研究では, Sorensen のモデルを基に, 人体の血糖値制御のメカニズムを表現する数理モデルを提案する. Sorensen のモデルが単純化している部分を, 人体のメカニズムに基づきより詳細に記述することで, 多様な状態を表現できるモデルを構築する. また, 測定データを再現するモデルパラメータの推定に, 逆問題に対するベイズ推定のアプローチを採用する. 事前情報を推定に用いることで, 少ない測定データから合理的な推定結果が得られると期待される.

我々のモデルでは, 人体の 9 つの臓器の働きをモデル化しており, 各臓器の働きはパラメータで制御される. 測定データを再現するモデルパラメータを推定することで, 各臓器の機能も推定することが可能であり, 糖尿病やその

© 一般社団法人日本計算工学会



図–1 血液循環の模式図

表–1 各部位に対応するアルファベットと流量, 体積

臓器	記号	流量 [L/min]	体積 [L]
脳	B	$Q_B = 0.70$	$V_B = 0.41$
心臓	T	$Q_T = 5.20$	$V_T = 1.64$
肝臓	H	$Q_H = 0.30$	$V_H = 0.90$
胃	S	$Q_S = 1.20 \times 1/4$	$V_S = 0.71 \times 1/4$
小腸	M	$Q_M = 1.20 \times 1/2$	$V_M = 0.71 \times 1/2$
膵臓	P	$Q_K = 1.20 \times 1/4$	$V_P = 0.71 \times 1/4$
腎臓	K	$Q_K = 1.2$	$V_K = 0.68$
上腕	U	$Q_U = 1.80 \times 3/8$	$V_U = 1.26 \times 3/8$
下肢	L	$Q_L = 1.80 \times 5/8$	$V_L = 1.26 \times 5/8$

早期段階におけるさまざまな状態を表現することができると考えている. このモデルにおいてはパラメータに対する事前情報の利用は困難であるが, 我々は代わりに医学的知見やデータの構造から導かれる事前情報を用いることを提案する. 数値計算例は, このアプローチにより人体の再現として合理的なシミュレーション結果が得られていることを示唆している.

2. グルコース-インスリン代謝動態に対する提案モデル

我々は人体の臓器の中で, 特に 9 つの部位に注目し, 図 1 に示す血液循環による各部位でのグルコース濃度およびインスリン濃度の時間変化を数理モデルにより表現する. この数理モデルを用いたシミュレーションにより, 糖負荷試験により得られた実験データを再現することを目指す. 糖負荷試験はグルコースの投与による血糖値の変化, およびそれに伴う血中インスリン濃度の変化を記録するものであり, 具体的には上腕から採取した血液に対して, 血糖値 (血中グルコース濃度) および血漿 (plasma) インスリン濃度を測定する (血漿は血液から赤血球や白血球などの血球を遠心分離して採取されるものである). 各臓器の血糖値制御の機能が, 上腕における血糖値や血漿インスリン濃度にどのように影響するかをシミュレーションにより理解することが, 我々の提案モデルの目的であり, 特に影響が大きいと思われる部位に関しては, 詳細なメカニズムを記述したモデルを提案する.

以下に, 我々の提案モデルの概要を示す. 対象とする 9 つの部位を, 対応するアルファベット 1 文字で表し, 該当の臓器における体積 V_*, 流量 Q_* は既知であるものとする. このとき, 各臓器でのグルコース濃度 G_* および インスリン濃度 I_* のダイナミクスを記述する ODE システムを考える. 各部位と対応するアルファベット, および体積と流量に関する我々の仮定は表 1 の通り. なお, グルコースは血液中では水分にのみ, インスリンは血漿 (plasma) にのみ含まれるため, グルコースモデルにおける流量および体積は, 血液中の水分比率を考慮して 0.84 倍し, インスリンモデルにおいては血液中の血漿 (plasma) 比率を考慮して 0.60 倍して用いることにする:

$$Q^G_* = 0.84 Q_*, \quad V^G_* = 0.84 V_*,$$
$$Q^I_* = 0.60 Q_*, \quad V^I_* = 0.60 V_*.$$

この数値を用いて, 我々は各臓器でのグルコース-インスリン代謝ダイナミクスを再現する数理モデルとして以下のような ODE システムを提案する:

$$V^G_* \frac{dG_*}{dt} = Q^G_* G_T - Q^G_* G_* - V^G_* F_{G*}(G_*), \tag{1}$$
$$V^I_* \frac{dI_*}{dt} = Q^I_* I_T - Q^I_* I_* - V^I_* F_{I*}(I_*). \tag{2}$$

まず, 各 ODE の左辺は該当の臓器におけるグルコース, インスリンの量の時間変化を表している. これが心臓から該当臓器への流入と心臓に返っていく血流による流出, および該当臓器での取り込みにより制御される. 関数 F_{G*} および F_{I*} はグルコースおよびインスリンの取り込みを表す関数であり, 具体的には以下の形をした非線形関数を用いて記述する:

$$F_{G*}(G_*) = k_{G*} \frac{G_*}{\gamma_{G*} + G_*}. \tag{3}$$

これは生物学における数理モデリングにしばしば用いられる Hill 関数により構成されており, k_{G*} および γ_{G*} は該当臓器におけるグルコース取り込みの機能を表すパラメータである. 同様の非線形関数およびパラメータは, グルコース取り込みを考慮する各臓器に対して用いられ, またインスリン取り込みについても同様である. グルコースやインスリンの取り込みは臓器ごとに異なると考えられるため, 各パラメータは臓器ごとに異なる数値を用いることになる.

ただし, 我々はグルコース取り込みやインスリン取り込みを全ての臓器で考慮するわけでは無い. 例えば, インスリンのクリアランスに主に影響する臓器は肝臓, 腎臓および骨格筋 (上腕および下肢) であるとされる. 従って, 我々はそれ以外のいくつか臓器におけるインスリン取り込みの効果は 0 であると仮定する. また, 膵臓は血中グルコースに反応してインスリンを分泌する役割を担っており, こ

© 一般社団法人日本計算工学会

のような機能は取り込みとは異なる関数を用いて表現することにする. 加えて, 上に挙げたODEシステムでは心臓からのみ血液が流入し, 心臓にのみ流出するという状況を想定しているが, 図1に示した血液循環の通り, 全ての臓器でこのような振る舞いをしているわけでは無い. 結果的に, ODEシステムの具体的な式は各臓器ごとに異なるものを用いることになる. 我々の提案モデルの詳細については **付録** を参照.

3. ベイズ推定によるモデルフィッティング

我々の数理モデルには, 各臓器の働きを表すパラメータが含まれている. パラメータが与えられれば, ODEシステムを解くことで血糖値および血漿インスリン濃度の時間変化のシミュレーションが可能である. そこで, これらのパラメータを測定データを再現するように決定したい. 我々はこの問題は逆問題であると解釈し, 逆問題に対する数値計算手法としてベイズ推定を応用する [8] ことで, 個人ごとの測定データから各臓器の機能を推定する. ここでは, 逆問題の数値計算手法について簡単に概要を述べ, ベイズ推定の応用およびそれに基づく我々の数値計算手法を紹介する.

まず, 逆問題は (抽象的には) 以下のように表現される: 与えられた作用素 $K : X \to Y$ と観測値 $f \in Y$ に対して,

$$Ku = f \tag{4}$$

を満たすパラメータ $u \in X$ を求めよ (簡単のため X, Y はヒルベルト空間であるとする). この問題は K が可逆であればただ一つの解を持つが, 応用上は解がただ一つに定まらない場合に, どのように数値計算を行うかが重要である. 多くの場合, この問題に対する数値計算は最小化問題の形で記述される:

$$\operatorname*{argmin}_{u \in X} \frac{1}{2}\|Ku - f\|_Y^2. \tag{5}$$

ただし, この最小化問題は容易に解けるとは限らないし, 計算結果が一意であるとも限らない. そこで, 古典的なアプローチとして以下の正則化が知られている: 与えられた $m \in X$ とペナルティパラメータ $\alpha > 0$ に対して,

$$\operatorname*{argmin}_{u \in X} \left\{ \frac{1}{2}\|Ku - f\|_Y^2 + \frac{\alpha}{2}\|u - m\|_X^2 \right\}. \tag{6}$$

この問題は, 十分に大きい α に対して凸汎函数の最小化問題となり, 解がただ一つ存在する (例えば [3, Corollary 3.23.]).

次に, 古典的アプローチの代わりにベイズ推定を用いたアプローチを見てみよう. ベイズ推定を用いたアプローチでは, ベイズの定理により尤度 $L(u|f)$ と事前確率 $P(u)$ から

$$\text{事後確率 } P(u|f) \propto \text{尤度 } L(u|f) \times \text{事前確率 } P(u) \tag{7}$$

と得られる事後確率 (に比例する関数) を最大化するパラメータ u を求める. ここで, 尤度 $L(u|f)$ は与えられたパラメータ u に対する測定データ f のもっともらしさを表し, Ku と f の誤差により決定される. 事前確率 $P(u)$ は測定データ f とは無関係に決まるパラメータ u の確率を表し, 事前情報 (もしくは信念) を表す事前分布から決定される.

例えば, 誤差 $\eta = Ku - f$ が正規分布 $N(0, \sigma^2 I)$ に従うと仮定すると, その確率密度関数から尤度が

$$L(u|f) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left(-\frac{\|Ku - f\|^2}{2\sigma^2} \right) \tag{8}$$

となる. さらに, 事前情報としてパラメータ u が正規分布 $N(m, \sigma_0^2 I)$ に従うと仮定すると, 事前確率密度は

$$P(u) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_0^2}} \exp\left(-\frac{\|u - m\|^2}{2\sigma_0^2} \right) \tag{9}$$

となる. 従って, ベイズの定理より事後確率密度は

$$P(u|f) \propto \exp\left(-\|Ku - f\|^2 - \frac{\sigma^2}{\sigma_0^2}\|u - m\|^2 \right) \tag{10}$$

となる. この右側の関数を最大化する u を求めれば, 測定データ f を根拠とするパラメータ u として, 最も確率が高いものが得られるのである. なお, この最大化問題は上記の関数の exp の中身を -1 倍した

$$\|Ku - f\|^2 + \frac{\sigma^2}{\sigma_0^2}\|u - m\|^2 \tag{11}$$

に関する最小化問題と同値であるため, ベイズ推定を用いた場合も古典的アプローチと同様の問題に帰着される. この場合, m や ペナルティパラメータは尤度や事前情報を定める際に仮定した確率分布から明示的に決定されることになり, 事前情報は正則化の役割を果たすことになると解釈することができる.

ベイズ推定は, 測定データが少ない場合であっても, 事前情報という判断基準を追加することにより合理的な推定結果を得ることができるという利点を持つ. 一方で, 推定結果は事前情報の影響を受けてしまうため, 適切な推定結果を得るためには適切な事前情報の設定が必要となる. 上の例のように, パラメータ u に対して単純に $u = N(m, \sigma_0^2 I)$ のような事前情報を用いるためには, あらかじめ適切なパラメータがどれくらいであるかという目星を付ける必要がある. これは数理モデリングにおいて必ずしも容易では無いため, 我々は事前情報として異なる判断基準を用いることにする. なお, 同様の最小化問題は機械学習における正則化において現れ, 様々な正則化項が提案されている [9] が, 機械学習ではオーバーフィッティングの回避や次元削減, 特徴抽出のために, 重要で無いパラメータを 0 に近づけることが目的となる. 我々の状況においては, 血糖値に大きく影響しないからといって特定の臓器の機能を 0 に近づけるわけにはいかないので, 機械学習と同様の正則化を用いることは適切で無いだろう.

© 一般社団法人日本計算工学会

4.　提案モデルに対する事前情報と数値例

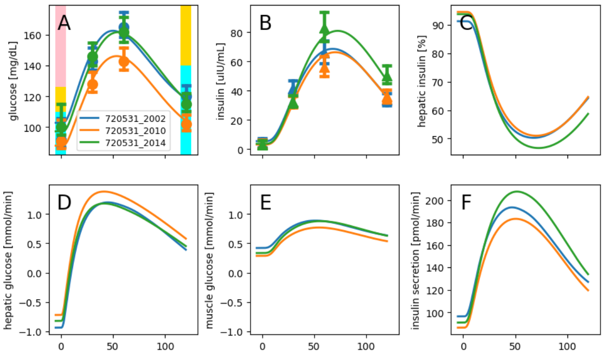
我々はベイズ推定に基づく提案モデルのフィッティングにより, 大迫研究 (https://ohasama-study.jp/) から提供された糖負荷試験の測定データに対してパラメータ推定を行う. このデータには, 同じ被験者に対して異なる年度に同一の実験を行った測定データがあるため, 人体の臓器機能の遷移の血糖値, 血中インスリン値への影響を観察できることが期待される. 我々は, この時系列データに対するモデルフィッティングにおいて, 以下の 2 つの仮定に基づく事前情報を用いることにする:

- シミュレーション結果が, 健常者に対する様々な実験により得られる医学的知見に近い振る舞いをすることを要請する. 与えられたパラメータから計算される量や割合が, 医学的知見から構成した正規分布に従うと仮定する.
- 加齢や肥満といった要因によって, インスリン分泌やインスリンの作用が変化すると考えられる. これらを表現するパラメータの変化率が, 平均 1 の正規分布に従うと仮定する.

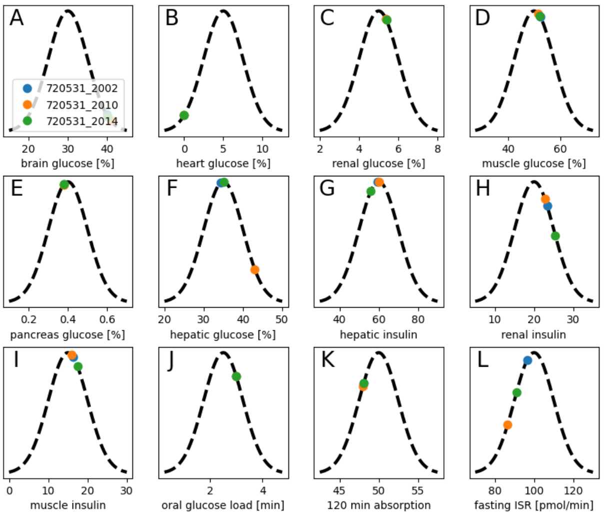
この事前情報により, 同一個人に対する全ての年度の測定データから, それらを再現するパラメータ (およびパラメータの変化率) を推定することになる. なお, 我々は健常者に対する実験などから事前情報を仮定するが, これは糖尿病患者に対する実験は医学倫理的な理由で困難であり, 十分な情報を得ることが難しいためである. ここでは事前情報に数値計算結果を用いているため, 先の記法を用いると $\alpha\|Ku-m\|^2$ のような部分が最小化問題に現れることになる. 残念ながら, この関数の凸性は (ペナルティパラメータが十分に大きかったとしても) 保証されない. ただし, 合理的な計算結果を得るという目的には叶う設定であり, 特に健常者と思われる測定データに対しては, 期待通りの推定結果が得られている. 具体的な事前情報の設定に関しては**付録**を参照.

この事前情報に基づくパラメータ推定の結果を紹介する. 図 2 は健康と判断される測定データに対するモデルフィッティングにより得られたパラメータに基づくシミュレーション結果である. パラメータの変化率に対する事前情報のため, 年度による測定データの違いは各臓器の働きを大きく変化させることなく再現できている様子を観察できる. また, 図 3 はこの結果について, 事前情報を仮定した量や割合それぞれに対する事前分布の様子を表している. 点線が仮定した正規分布を表し, 各点が事前確率密度を表すが, 多くの量, 割合に対して正規分布の中央付近に位置するような計算結果が得られていることを確認できる. これは, 事前情報として仮定した状況に近い振る舞いによって測定データを再現できていることを意味している.

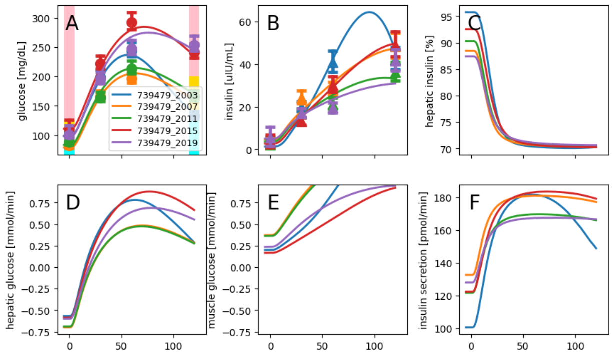
一方で, 我々の事前情報は健常者に対する実験結果などに基づいているため, 糖尿病と診断されるデータでは事前確率が小さくなってしまうことが予想される. 図 4 および図 5 は, 実験初年度は健康と診断される水準であるが, 実験最終年度では糖尿病と診断される水準に推移したデータに対するモデルフィッティングの結果である. 各臓器の働きの変化も大きくなってしまい, また事前確率密度も非常に小さくなってしまうものがある様子が観察される. ただしこれは事前情報に健常者の情報を用いているためであり, 糖尿病と診断されるデータに対してこのようになることは予想通りの結果である. むしろ, (初年度のようにたとえ健康と診断されるデータであっても) 事前確率が小さくなってしまうことは, 糖尿病の兆候を示唆しているのではないかと考察している.



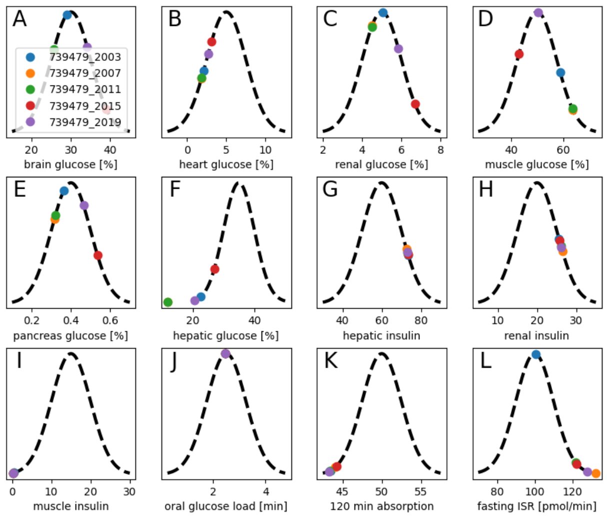
図–2　健康データに対するフィッティング結果. A: 血糖値, B: インスリン濃度, C: 肝臓インスリンクリアランス, D: 肝臓グルコース取り込み/産出, E: 骨格筋グルコース取り込み, F: インスリン分泌



図–3　健康データに対する結果の事前分布. A: 脳グルコース取り込み, B: 心臓グルコース取り込み, C: 腎臓グルコース取り込み, D: 骨格筋グルコース取り込み, E: 膵臓グルコース取り込み, F: 肝臓グルコース取り込み, G: 肝臓インスリン取り込み, H: 腎臓インスリン排出, I: 骨格筋インスリン取り込み, J: 経口糖負荷時間, K: 120 分間小腸グルコース吸収, L: 空腹時インスリン分泌. 事前情報の詳細は付録を参照.



図–4 糖尿病データに対するフィッティング結果. A~F は図-2 と同じ.



図–5 糖尿病データに対する結果の事前分布. A~L は図-3 と同じ

5. まとめ

人体のグルコース-インスリン代謝ダイナミクスを再現する数値モデルと, 測定データを再現するモデルパラメータを推定するフィッティングを併せて提案した. 数理モデルでは全身の臓器の働きを記述しているが, これらの合理的な挙動を少ない測定データから再現するために, ベイズ推定における事前情報のアイデアを応用している. パラメータに対する事前情報が利用できない場合に, 計算結果に対して事前情報を与え, また時系列データに対しては時系列の関係に基づく仮定から事前情報を得ることを提案している. 健康データに対しては事前確率を小さくできることを確認し, また事前確率を小さくできないことが健康な状態からの逸脱を表している可能性を示唆した.

謝辞: 本研究は, JST ムーンショット目標 2「2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現」(グラント番号 JPMJMS2023) の助成を受けている. また, 大迫研究 (https://ohasama-study.jp/) に貴重なデータを提供していただいている. 大迫研究の研究代表者である大久保 孝義先生をはじめとする関係者の方々に感謝の意を表したい.

付録: 提案モデルと事前情報の詳細

以下, 門脈における血液流量 Q_{PV} および肝臓静脈の流量 Q_V を

$$Q_{\mathrm{PV}} = Q_{\mathrm{P}} + Q_{\mathrm{M}} + Q_{\mathrm{S}}, \tag{12}$$

$$Q_{\mathrm{V}} = Q_{\mathrm{PV}} + Q_{\mathrm{H}} \tag{13}$$

と定義する.

グルコースモデル:

$$V_{\mathrm{H}}\frac{\mathrm{d}G_{\mathrm{H}}}{\mathrm{d}t} = Q_{\mathrm{H}}G_{\mathrm{T}} + Q_{\mathrm{PV}}G_{\mathrm{PV}} - Q_{\mathrm{V}}G_{\mathrm{H}} - V_{\mathrm{H}}F_{\mathrm{GH1}}(G_{\mathrm{H}}) + V_{\mathrm{H}}F_{\mathrm{GH2}}(G_{\mathrm{HC}}),$$

$$V_{\mathrm{P}}\frac{\mathrm{d}G_{\mathrm{P}}}{\mathrm{d}t} = Q_{\mathrm{P}}G_{\mathrm{T}} - Q_{\mathrm{P}}G_{\mathrm{P}} - V_{\mathrm{P}}F_{\mathrm{GP1}}(G_{\mathrm{P}}),$$

$$V_{\mathrm{R}}\frac{\mathrm{d}G_{\mathrm{R}}}{\mathrm{d}t} = Q_{\mathrm{R}}G_{\mathrm{T}} - Q_{\mathrm{R}}G_{\mathrm{R}} - V_{\mathrm{R}}[F_{\mathrm{GR1}}(G_{\mathrm{R}}) - F_{\mathrm{GR2}}(G_{\mathrm{R}})],$$

$$V_{\mathrm{M}}\frac{\mathrm{d}G_{\mathrm{M}}}{\mathrm{d}t} = Q_{\mathrm{M}}G_{\mathrm{T}} - Q_{\mathrm{M}}G_{\mathrm{M}} + V_{\mathrm{M}}F_{\mathrm{GM}}(g_{\mathrm{m}}),$$

$$V_{\mathrm{U}}\frac{\mathrm{d}G_{\mathrm{U}}}{\mathrm{d}t} = Q_{\mathrm{U}}G_{\mathrm{T}} - Q_{\mathrm{U}}G_{\mathrm{U}} - V_{\mathrm{U}}[k_{\mathrm{GU}}G_{\mathrm{U}}G_{4\mathrm{U}} - F_{\mathrm{GU}}(G_{\mathrm{U}})],$$

$$V_{\mathrm{L}}\frac{\mathrm{d}G_{\mathrm{L}}}{\mathrm{d}t} = Q_{\mathrm{L}}G_{\mathrm{T}} - Q_{\mathrm{L}}G_{\mathrm{L}} - V_{\mathrm{L}}[k_{\mathrm{GL}}G_{\mathrm{L}}G_{4\mathrm{L}} - F_{\mathrm{GL}}(G_{\mathrm{L}})],$$

$$V_{\mathrm{B}}\frac{\mathrm{d}G_{\mathrm{B}}}{\mathrm{d}t} = Q_{\mathrm{B}}G_{\mathrm{T}} - Q_{\mathrm{B}}G_{\mathrm{B}} - V_{\mathrm{B}}F_{\mathrm{GB}}(G_{\mathrm{B}}),$$

$$V_{\mathrm{S}}\frac{\mathrm{d}G_{\mathrm{S}}}{\mathrm{d}t} = Q_{\mathrm{S}}G_{\mathrm{T}} - Q_{\mathrm{S}}G_{\mathrm{S}},$$

$$V_{\mathrm{T}}\frac{\mathrm{d}G_{\mathrm{T}}}{\mathrm{d}t} = (Q_{\mathrm{V}}G_{\mathrm{H}} + Q_{\mathrm{R}}G_{\mathrm{R}} + Q_{\mathrm{U}}G_{\mathrm{U}} + Q_{\mathrm{L}}G_{\mathrm{L}} + Q_{\mathrm{B}}G_{\mathrm{B}}) - Q_{\mathrm{T}}G_{\mathrm{T}} - V_{\mathrm{T}}F_{\mathrm{GT}}(G_{\mathrm{T}}).$$

インスリンモデル:

$$V_{\mathrm{H}}\frac{\mathrm{d}I_{\mathrm{H}}}{\mathrm{d}t} = Q_{\mathrm{H}}I_{\mathrm{T}} + Q_{\mathrm{PV}}I_{\mathrm{PV}} - Q_{\mathrm{V}}I_{\mathrm{H}} - V_{\mathrm{H}}F_{\mathrm{IH}}(I_{\mathrm{H}}),$$

$$V_{\mathrm{P}}\frac{\mathrm{d}I_{\mathrm{P}}}{\mathrm{d}t} = Q_{\mathrm{P}}I_{\mathrm{T}} - Q_{\mathrm{P}}I_{\mathrm{P}} + V_{\mathrm{P}}F_{\mathrm{insulin}}(S_{\mathrm{in}}, G_{\mathrm{PC}})I_{\mathrm{PC}},$$

$$V_{\mathrm{M}}\frac{\mathrm{d}I_{\mathrm{M}}}{\mathrm{d}t} = Q_{\mathrm{M}}I_{\mathrm{T}} - Q_{\mathrm{M}}I_{\mathrm{M}},$$

$$V_{\mathrm{R}}\frac{\mathrm{d}I_{\mathrm{R}}}{\mathrm{d}t} = Q_{\mathrm{R}}I_{\mathrm{T}} - Q_{\mathrm{R}}I_{\mathrm{R}} - V_{\mathrm{R}}F_{\mathrm{IR}}(I_{\mathrm{R}}),$$

$$V_{\mathrm{U}}\frac{\mathrm{d}I_{\mathrm{U}}}{\mathrm{d}t} = Q_{\mathrm{U}}I_{\mathrm{T}} - Q_{\mathrm{U}}I_{\mathrm{U}} - V_{\mathrm{U}}F_{\mathrm{IU}}(I_{\mathrm{U}}),$$

$$V_{\mathrm{L}}\frac{\mathrm{d}I_{\mathrm{L}}}{\mathrm{d}t} = Q_{\mathrm{L}}I_{\mathrm{T}} - Q_{\mathrm{L}}I_{\mathrm{L}} - V_{\mathrm{L}}F_{\mathrm{IL}}(I_{\mathrm{L}}),$$

$$V_{\mathrm{B}}\frac{\mathrm{d}I_{\mathrm{B}}}{\mathrm{d}t} = Q_{\mathrm{B}}I_{\mathrm{T}} - Q_{\mathrm{B}}I_{\mathrm{B}},$$

$$V_{\mathrm{S}}\frac{\mathrm{d}I_{\mathrm{S}}}{\mathrm{d}t} = Q_{\mathrm{S}}I_{\mathrm{T}} - Q_{\mathrm{S}}I_{\mathrm{S}},$$

$$V_{\mathrm{T}}\frac{\mathrm{d}I_{\mathrm{T}}}{\mathrm{d}t} = (Q_{\mathrm{V}}I_{\mathrm{H}} + Q_{\mathrm{R}}I_{\mathrm{R}} + Q_{\mathrm{U}}I_{\mathrm{U}} + Q_{\mathrm{L}}I_{\mathrm{L}} + Q_{\mathrm{B}}I_{\mathrm{B}}) - Q_{\mathrm{T}}I_{\mathrm{T}} - V_{\mathrm{T}}F_{\mathrm{IT}}(I_{\mathrm{T}}).$$

© 一般社団法人日本計算工学会

骨格筋 GLUT4 発現モデル:

$$\frac{dI_{UC}}{dt} = k_{IU}\frac{I_U^2}{\gamma_{u2}^2 + I_U^2} - k_{u2}I_{UC},$$

$$\frac{dI_{LC}}{dt} = k_{IL}\frac{I_L^2}{\gamma_{l2}^2 + I_L^2} - k_{l2}I_{LC},$$

$$\frac{dG_{4U}}{dt} = k_{G4U}(G_{4U}^{max} - G_{4U})F_{IU}(I_{UC}) - k_{dU}G_{4U},$$

$$\frac{dG_{4L}}{dt} = k_{G4L}(G_{4L}^{max} - G_{4L})F_{IL}(I_{LC}) - k_{dL}G_{4L}$$

グルコース吸収モデル:

$$V_M\frac{dg_m}{dt} = Q_{SM}S_{in} - V_MF_{GM}(g_m),$$

$$V_M\frac{dG_M}{dt} = Q_MG_T - Q_MG_M + V_MF_{GM}(g_m),$$

$$V_{in}\frac{dS_{in}}{dt} = Q_{in}S(t) - Q_{SM}S_{in},$$

$$Q_{in} = \frac{|V_{in}|}{T_2 - T_1},$$

$$S(t) = \frac{15.1(g)}{0.1(L)} \times 5.55(g/mmol),$$

肝臓細胞モデル:

$$\frac{dG_{HC}}{dt} = F_{GH1}(G_H) - F_{GH2}(G_{HC}) - F_{HC1}(G_{HC}, I_{HC}) + F_{HC2}(Gc),$$

$$\frac{dI_{HC}}{dt} = F_{IH}(I_H) - k_{h3}I_{HC},$$

膵臓 β-cell インスリン分泌モデル:

$$\frac{dI_{PC}}{dt} = -F_{insulin}(S_{in}, G_{PC})I_{PC} + k_\beta(I_{PC}^0 - I_{PC}),$$

$$\frac{dG_{PC}}{dt} = F_{GP1}(G_P) - k_{GPC}G_{PC},$$

$$F_{insulin}(S_{in}, G_{PC}) = \left(k_E\frac{S_{in}}{\gamma_S + S_{in}} + k_{GIP}\right)\frac{G_{PC}^3}{\gamma_{GPC}^3 + G_{PC}^3} + k_{out}.$$

事前情報

医学的知見から事前情報を設定している. 以下に挙げる参考文献は各医学的知見に対応しているが, 具体的な数値は我々が設定したものである. また, 各アルファベットは図 3 および図 5 内の各プロットと対応している.

- 肝臓を除いたグルコース取り込み割合 [%]: [10]
  - A: 脳 ~ $N(30, 5^2)$,
  - B: 心臓 ~ $N(5, 1.5^2)$,
  - C: 腎臓 ~ $N(5, 1^2)$,
  - D: 骨格筋 ~ $N(50, 7.5^2)$,
  - E: 膵臓 ~ $N(0.4, 0.1^2)$,
  - F: 肝臓グルコース取り込み割合 [%] ~ $N(35, 5^2)$ [4].
- インスリン取り込み割合 [%]: [5]
  - G: 肝臓 ~ $N(60, 10^2)$,
  - H: 腎臓 ~ $N(20, 5^2)$,
  - I: 骨格筋 ~ $N(15, 5^2)$,

J: グルコース経口接種 [min] ~ $N(2.5, 0.75^2)$.

K: 75 g 経口糖負荷試験時 120 分間小腸での吸収 [g] ~ $N(50, 2.5^2)$ [1].

L: 空腹時インスリン分泌 [pmol/min] ~ $N(100, 10^2)$ [11].

参考文献

[1] Anderwald, C. et al.: Mechanism and Effects of Glucose Absorption during an Oral Glucose Tolerance Test Among Females and Males, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96(2), 2011.

[2] Bergman, R.N.: Origins and History of the Minimal Model of Glucose Regulation, *Front. Endocrinol.*, 2021.

[3] Brezis, H.: Functional Analysis, Sobolev Spaces and Partial Differential Equations, *Universitext. Springer*, 2011.

[4] Moore, M.C. et al.: Regulation of hepatic glucose uptake and storage in vivo, *Adv. Nutr.*, 2012.

[5] Najjar, S.M. et al.: Insulin Clearance in Health and Disease, *Annu. Rev. Physiol.*, 2023.

[6] Panunzi, S. et al.: A revised Sorensen model: Simulating glycemic and insulinemic response to oral and intravenous glucose load, *PLoS One*, 15(8), 2020.

[7] Sorensen, J.T.: A physiological model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes, *Massachusetts Institute of Technology*, 1985.

[8] Stuart, A.M.: Inverse problems: A Bayesian perspective, *Acta Numerica*, Vol.19, pp.451-559, 2010.

[9] Tian, Y. et al.: A comprehensive survey on regularization strategies in machine learning, *Information Fusion*, Vol.80, pp.146-166, 2022.

[10] Lu, W. et al.: An atlas of glucose uptake across the entire human body as measured by the total-body PET/CT scanner: a pilot study, *Life Metabolism*, Volume 1 Issue 2, 2022.

[11] 浅野喬 et al.: 膵 insulin 分泌には末梢血中 insulin と C-peptide のいずれがよく近似するか, 糖尿病, 36 巻 4 号, 1993.

© 一般社団法人日本計算工学会