

グルコース、インスリン、C-ペプチド動態を記述する 体循環数理モデルを用いたデータ解析

Data Analysis Using a Mathematical Model of Body Circulation Describing Glucose, Insulin, and C-peptide Kinetics

野田裕真¹⁾, Eom Junyong²⁾, 内海晋弥³⁾, 上田祐暉⁴⁾, 長山雅晴⁵⁾,
中岡慎治⁶⁾, 水藤寛⁷⁾, 片桐秀樹⁸⁾

Yuma Noda, Eom Junyong, Sinya Uchiumi, Yuki Ueda, Masaharu Nagayama,
Sinji Nakaoka, Hirosi Suitou, Hideki Katagiri

¹⁾北海道大学大学院理学院 (〒 060-0808 北海道札幌市北区北 8 条西 5 丁目 Email: noda.yuma.m8@elms.hokudai.ac.jp)

²⁾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: 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⁾北海道大学電子科学研究所 (E-mail: yukiueda@es.hokudai.ac.jp))

⁵⁾北海道大学電子科学研究所 (E-mail: nagayama@es.hokudai.ac.jp)

⁶⁾北海道大学先端生命科学研究院 (〒 060-0810 札幌市北区北 10 条西 8 丁目 E-mail: nakaoka@sci.hokudai.ac.jp)

⁷⁾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.suitou@tohoku.ac.jp)

⁸⁾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)

We propose a mathematical model of the body circulation that describes the dynamics of glucose, insulin, and C-peptide concentrations and analyze the data using real data in order to understand the pathogenesis of diabetes mellitus. The objective of this study is to propose an indicator of the early stage of diabetes using the mathematical model. Using this mathematical model, we analyze time series data of blood glucose, insulin and C-peptide concentrations obtained by oral glucose tolerance test (OGTT) on mice fed with high-fat diet and normal diet to identify candidate indicators of early stage of diabetes. Using the obtained features, clustering is performed to estimate the important factors that classify the two diets. From the key factors, we define insulin sensitivity as a candidate indicator of the early stage of diabetes mellitus.

Key Words : Mathematical modeling, Data analysis, Mouse OGTT, Clustering

1. はじめに

糖尿病はインスリンが相対的に不足することにより、慢性的な高血糖に陥る疾患である。2016 年の調査によると日本国内において糖尿病患者が 1000 万人、糖尿病予備軍が 1000 万人いると推計されている [1]。インスリンは、臍臓から分泌されるホルモンであり、骨格筋での糖取り込みや肝臓での糖貯蔵の促進し血糖値を下げる働きを持つ唯一のホルモンである。健常者の場合、血糖値を一定の範囲内に保とうとする動的恒常性が備わっているため、血糖値を下げる働きを持つインスリンは血糖値の動的恒常性を保つうえで非常に重要な役割を果たしている。糖尿病には先天的に臍臓からのインスリン分泌がほとんどなくなってしまうことで高血糖に陥る 1 型糖尿病と生活習慣の乱れなどの後天的な要因によって臍臓からのインスリン分泌の減少やインスリンの作用不足によって高血糖に陥る 2 型糖尿病が存在する。糖尿病自体には、自覚症状がほとんどないため、高血糖状態が維持されることによって神経障害や腎不全、視力低下などの合併症を発症し最悪の場合手足の壊疽や透析療法が必要な状態、失明などの重篤な症状へと陥ることが知られている。また、糖尿病は、治癒することはなく一生治療が必要とされている。そのため、糖尿病発症前の

早期段階で非侵襲的に糖尿病を検知し健康な状態へ回復する技術が必要とされている。

我々は血糖値の動的恒常性を理解し、恒常性の破綻から生じる糖尿病発症のメカニズムを明らかにするため、グルコース、インスリンおよび C-ペプチドの濃度動態を記述する体循環数理モデルを提案する。そして、数理モデルを基盤としたデータ解析を行うことによって、糖尿病発症前の早期段階を示す指標の提案を行うことが本研究の目的である。糖代謝に注目した数理モデルは、古くから提案されており、その多くは、各臓器を一つのコンパートメントとして表現しており、OGTT や IVGTT による血中グルコース濃度変化や血中インスリン濃度変化を再現している(例えは [2,3])。特に、Sorenson(1985)[2] の数理モデルは、6 コンパートメント(脳、心肺、腸、肝臓、腎臓、末梢)を血液循環による相互作用によってつなぎ合わせており、様々な数理モデルに応用されている(例えは [4])。また、グルコース、インスリン代謝に注目した数理モデルを 1 型糖尿病(例えは [5])や 2 型糖尿病(例えは [6])に応用した研究も報告されている。これらのモデルは数理モデルを用いた糖尿病の病態理解や異常の検出を目的としたものであり、数理モデルを用いた糖尿病の早期段階を理解する研究はこれまで報告されて

いない。本研究では、グルコース、インスリンおよびC-ペプチドも考慮した数理モデルを構築する。C-ペプチドは、膵臓からインスリンとモル比1:1で分泌される物質であり、インスリン分泌量を推定する上で非常に重要な指標となるため、C-ペプチドを含めた数理モデルを考えている。数理モデルは、9コンパートメント（肝臓、膵臓、小腸、腎臓、上肢、下肢、脳、その他臓器、心臓）に分けた数理モデルを構築する。また、糖尿病では、膵臓からのインスリン分泌やインスリン作用によるグルコース代謝が重要であるため、膵臓、肝臓、上肢、下肢において細胞内での代謝をより詳細に記述した数理モデルを構築する。また、糖尿病の早期段階の指標の候補を見出すために高脂肪食と普通食を負荷したマウスに対する経口糖負荷試験の時系列データのデータ解析を行い、2食種のマウスを分類する重要因子の推定を行った。重要因子から糖尿病の早期段階の指標の候補としてインスリン感受性を定義した。

2. 9コンパートメント体循環数理モデル

我々は図1のような血液体循環に基づくグルコース、インスリン、C-ペプチドの濃度動態を記述する数理モデルを提案する。この数理モデルは9臓器（心臓:T、肝臓:H、膵臓:P、小腸:M、腎臓:R、上肢:U、下肢:L、脳:B、その他消化器官:S）に対して各臓器を1つのコンパートメントとして記述している。心臓から拍出された血液は動脈を通って全身の臓器へと流入し、各臓器での代謝を経て静脈を通って心臓へと流入する。また、膵臓や小腸、消化器官から流出した血液は門脈を介して肝臓に流入する。このような血液体循環に基づきグルコース、インスリン

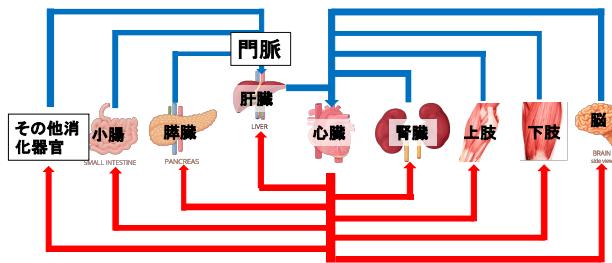


図1 血液体循環模式図

およびC-ペプチドの各臓器における単位時間あたりの濃度変化を臓器への流入、流出および臓器への取り込み、分泌を常微分方程式を用いて以下のように記述する：

$$\begin{aligned} V_X \frac{dG_X}{dt} &= Q_X G_T - Q_X G_X - V_X F_{GX}(G_X), \\ V_X \frac{dI_X}{dt} &= Q_X I_T - Q_X I_X - V_X F_{IX}(I_X), \\ V_X \frac{dC_X}{dt} &= Q_X C_T - Q_X C_X - V_X F_{CX}(C_X). \end{aligned} \quad (1)$$

ここで、 G_X, I_X, C_X はそれぞれ臓器 X におけるグルコース、インスリンおよびC-ペプチドの濃度を表し、 V_X, Q_X はそれぞれ臓器 X での血液体積および血流量を表し既知の値であるとする。血液体積および血流量は身長 170cm、体重 70kg の男性の値 [2] である表1に対して、グルコースは水分中に含まれることを考慮して 0.84 倍し、インス

リンおよびC-ペプチドは血漿中に含まれることを考慮して 0.60 倍して用いる。つまり、臓器 X に対してグルコースの場合 $Q_X = 0.84 Q_X^*$, $V_X = 0.84 V_X^*$ であり、インスリンおよびC-ペプチドの場合 $Q_X = 0.60 Q_X^*$, $V_X = 0.60 V_X^*$ となる。また、関数 F_{GX}, F_{IX} は臓器 X での代謝を表し表

表-1 70kg 男性の血流量と血液体積

臓器	血流量 Q_i^*	血液体積 V_i^*
心臓	$Q_T^* = 5.2$	$V_T^* = 1.64$
肝臓	$Q_H^* = 0.3$	$V_H^* = 0.9$
膵臓	$Q_P^* = 0.3$	$V_P^* = 0.71 \times (1/4)$
小腸	$Q_M^* = 0.6$	$V_M^* = 0.71 \times (1/2)$
腎臓	$Q_R^* = 1.2$	$V_R^* = 0.68$
上肢	$Q_U^* = 1.8 \times (3/8)$	$V_U^* = 1.26 \times (3/8)$
下肢	$Q_L^* = 1.8 \times (5/8)$	$V_L^* = 1.26 \times (5/8)$
脳	$Q_B^* = 0.7$	$V_B^* = 0.41$
その他	$Q_S^* = 0.3$	$V_S^* = 0.71 \times (1/4)$

記のない限りは hill 関数を用いて表す：

$$F_{GX}(G_X) = k_{GX} \frac{G_X}{\gamma_{GX} + G_X} \quad (2)$$

ここで、 γ_{GX}, k_{GX} はパラメータである。また、インスリン、C-ペプチドも同様である。

数理モデルにおいて臓器内のグルコース、インスリン、C-ペプチドの代謝は以下のようになる。

- C-ペプチドは膵臓からの排出のみで代謝される。
- インスリンは肝臓、上肢、下肢、腎臓、心臓で取り込まれる。
- インスリンとC-ペプチドは膵臓のランゲルハンス島ベータ細胞のおいてモル比 1:1 で分泌される。
- グルコースは心臓、肝臓、膵臓、腎臓、骨格筋、脳において取り込まれる。また、骨格筋では、上肢、および下肢におけるインスリン取り込みに応じて GLUT4 が転移することでグルコースを取り込む。
- 肝臓では血糖値が高いときは肝臓細胞においてグリコーゲンとして貯蔵し、血糖値が低いときはグリコーゲンを分解しグルコースを静脈へ逆流する。

体循環モデル全体は付録を参照。

3. マウス OGTT 時系列データ解析

糖尿病の早期段階の因子を推定するためにマウスに対する OGTT の時系列データに対してデータ解析を行う。本研究では、川名洋平先生のグループから提供していただいた高脂肪食もしくは普通食を負荷した C57BL/6N マウスに対して OGTT を行いグルコース、インスリンおよびC-ペプチド濃度を測定したデータを用いる。食種を負荷した週数を実験週数といい実験週数 0, 1, 4, 7 におけるデータに対してパラメータ推定およびデータ解析を行う。マウスは高脂肪食を負荷した A, B グループの各 10 匹のマウスと普通食を負荷した C グループの 10 匹のマウスに対して、表2における実験週数のデータを用いる。

表-2 解析に用いた実験週数(丸がついた実験週数を解析に用いた。)

	A グループ	B グループ	C グループ
実験週数 0	○	○	○
実験週数 1	○	○	○
実験週数 4	○	○	○
実験週数 7		○	○

(1) 事前情報を与えたパラメータ推定

本研究では、マウスを身長 170cm、体重 70kg の人間のスケールに直してパラメータ推定を行うために、数理モデルの固定パラメータである各臓器における血液体積について、血流量についてはマウスの心拍数は約 600 回ほど [7] かつ心臓の重量は、25g のマウスについて 0.15g ほどであり 70kg の場合 420g ほどと人間の心臓に重量に近い値となるため [8] 血流量を表 1 の 10 倍であると設定する。マウスの体重 1gあたりの血液体積は 0.07ml であるため [9]、マウスのグルコース摂取量を

$$Bw \times 2 \times \frac{5.6}{Bw \times 0.07} \approx 156 \quad (3)$$

とする。ここで、 Bw はマウスの体重である。

パラメータ推定においてデータ点数に対してパラメータが非常に多く解が多数存在するため、パラメータ推定のばらつきをある程度抑えるためにパラメータに対して事前情報を与えたパラメータ推定を行う [10]。本研究では、ベイズ推定に基づいてパラメータ推定を行う。ベイズ推定では、観測データに基づくパラメータの尤もらしさを表す事後分布 $\pi(\Theta|D)$ の最大化を行う。ここで、 Θ はパラメータベクトルであり、 D は、観測データベクトルである。ベイズの定理により事後分布 $\pi(\Theta|D)$ はパラメータによる観測データの尤もらしさを表す尤度 $L(\Theta|D)$ と観測データによらないパラメータの尤もらしさを表す事前分布 $p(\Theta)$ の積に比例する。つまり、事後確率を最大化するには、尤度と事前分布の積を最大化すれば良い。観測データ D がガウシアンノイズ η を含むと仮定し、数理モデルの解を $u(\Theta)$ とすると、 $u(\Theta) + \eta = D$ となるため、 η が平均 0、分散 $\sigma_0^2 I$ の正規分布に従うとすると尤度は以下のようにになる:

$$L(\Theta|D) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_0^2}} \exp\left(-\frac{1}{2\sigma_0^2} \|u(\Theta) - D\|^2\right) \quad (4)$$

事前分布は観測データによらないパラメータの尤もらしさを表すので事前分布に事前情報の同時分布を含めることができる。そのため、パラメータの事前情報として以下の量を用いる。

- ・ グルコース取り込み割合、脳: 30 ± 10[%], 心臓: 5 ± 5[%], 腎臓: 5 ± 2[%], 骨格筋: 50 ± 15[%], 脾臓: 0.4 ± 0.2[%], 肝臓: 35 ± 10[%] [11]
- ・ インスリン取り込み割合、肝臓: 60 ± 20[%], 腎臓: 20 ± 10[%], 骨格筋: 15 ± 10[%] [12]

これらの事前情報に対して 95% 信頼区間を想定した正規分布に従うと仮定する。よって、各事前情報の同時分

布は以下のようになる:

$$p(\Theta) = \prod_{i \in X} \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_X^2}} \exp\left(-\frac{1}{2\sigma_X^2} |u_X - \mu_X|^2\right) \quad (5)$$

ここで、 μ_X, σ_X は事前情報 X に対する正規分布の平均および分散であり、 u_X は事前情報 X に対応する数理モデルによる解である。よって、尤度と事前確率の積は指數関数であるため本質的に重要なのは指數関数の内部である。よって、コスト関数を以下のように定義する。

$$E_{energy}(x) = \|u(\Theta) - D\|^2 + \sum_{i \in X} \frac{\sigma_0^2}{\sigma_i^2} |u_i - \mu_i|^2 \quad (6)$$

ここで、 $\|u(\Theta) - D\|^2$ は実データとシミュレーションデータの誤差を表すから、本研究ではその誤差関数を

$$\begin{aligned} \|u(\Theta) - D\|^2 &= E_{G_U}^2(\Theta) + E_{I_U}^2(\Theta) + E_{C_U}^2(\Theta), \\ E_{G_U}(\Theta) &= \left(\frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} \left(\frac{G_{sim}(t_i) - G_{obs}(i)}{G_{obs}(i)} \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}}, \\ E_{I_U}(\Theta) &= \left(\frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} \left(\frac{I_{sim}(t_i) - I_{obs}(i)}{I_{obs}(i)} \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}}, \\ E_{C_U}(\Theta) &= \left(\frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} \left(\frac{C_{sim}(t_i) - C_{obs}(i)}{C_{obs}(i)} \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}}. \end{aligned} \quad (7)$$

であるとする。ただし、 N は実験データのデータ点数であり、 $G_{obs}, I_{obs}, C_{obs}$ は経口糖負荷試験における上肢静脈の実験データ、 $G_{sim}, I_{sim}, C_{sim}$ は、数理モデルの上肢における解である。

本研究では、メトロポリスヘイスティングス法を用いてエネルギーを小さくするようなパラメータを推定する。推定方法は以下のようにになっている:

- 1 初期パラメータを $x = (x_1, \dots, x_n)$ とする。
- 2 各初期パラメータに対してガウシアンノイズ $e_i \sim N(0, \sigma_i^2)$ を加えた $\bar{x}_i = x_i + e_i$ を新たなパラメータの候補として $\bar{x} = (\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_n)$ とする。
- 3 パラメータのエネルギー $E_{energy}(x)$ を計算し、 $E_{energy}(x) > E_{energy}(\bar{x})$ のとき \bar{x} を採択し、そうでなければ一様分布から $r \sim U(0, 1)$ を生成し、 $\frac{E_{energy}(\bar{x})}{E_{energy}(x)} > r$ のとき採択し、そうでなければ棄却する。
- 4 エネルギーが小さくなるまで 2 ~ 3 を繰り返す。

A, B および C グループの各実験週数のマウスについてパラメータ推定を行う。パラメータ推定結果の例として図 2 を載せる。

(2) クラスタリング

高脂肪食と普通食を負荷したマウスを比較するため ward 法 [13] により代謝量を用いたクラスタリングを行いランダムフォレストによって、2 食種を分ける重要因子の推定を行う。代謝量は各臓器でのグルコース、インスリンおよび C-ペプチドの代謝を表す関数の 2 時間積分で表される。例えば肝臓でのインスリン取込量は以

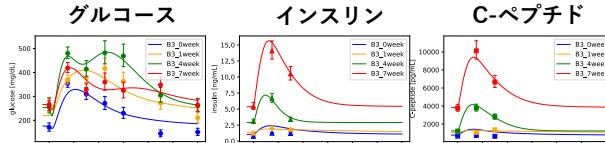


図-2 B3 マウスに対するパラメータ推定結果(各実験週数におけるグルコース、インスリン、C-ペプチドのシミュレーション結果であり実線がシミュレーション結果。また、左右の図における点および実線は青が実験週数 0、黄色が実験週数 1、緑が実験週数 4、赤が実験週数 7 における結果を表す。)

下のように表される:

$$\text{肝臓インスリン取込量} = \int_0^{T=120} F_{IH}(I_H) dt \quad (8)$$

ward 法ではデータ集合に対してコスト関数 (9) を最小化するように逐次的にデータ集合を結合していくことでデータ集合を分類する。

$$W(C) = \sum_{x \in C} \|x - \mu_C\|^2, \quad \mu_C = \frac{1}{|C|} \sum_{x \in C} x \quad (9)$$

ただし、 $|C|$ はデータ集合 C 内のデータ点数を表し、 μ_C は C 内の重心を表す。

各実験週数でクラスタリングを行った結果、実験週数 4において高脂肪食負荷マウス集合と高脂肪食および普通食を負荷したマウスが混合した集合に分類でき(図 3)、実験週数 7において高脂肪食および普通食を負荷したマウスを完全に 2 分することができた(図 4)。また、高脂肪食および普通食を負荷したマウスを 2 分する重要な因子を調べるためにランダムフォレストを用いる。2 つに分類したデータに対してラベル付を行い、代謝量を入力としてランダムフォレストを用いることで、代謝量によるジニ不純度(10)の低減量を計算することで、データを 2 分する重要な因子を推定できる。ここで、ジニ不純度は m 種類のデータ (C_1, \dots, C_m) を要素とする集合 $C (m \leq |C|)$ に対して以下のように定義される。

$$\text{ジニ不純度} = 1 - \sum_{i=1}^m \left(\frac{|C_i|}{|C|} \right)^2 \quad (10)$$

ここで、 $|C_i|$ はデータ集合 C 内におけるデータ C_i のデータ点数を表す。これにより、実験週数 7 において図 4 のように 2 食種を分類した重要な因子として腎臓 C-ペプチド排出量、肝臓インスリン取込量、脾臓インスリン分泌量、心臓インスリン取込量、骨格筋インスリン取込量が重要であることが推定された。また、グルコースに関する代謝量は高脂肪食および普通食間で顕著な差がないことがわかった。

(3) インスリン感受性

2 食種を分ける重要な因子としてグルコースに関する代謝量はあまり出てきなかつたため 2 食種間で顕著な差がないと考えられる。そのため、グルコース代謝量のう

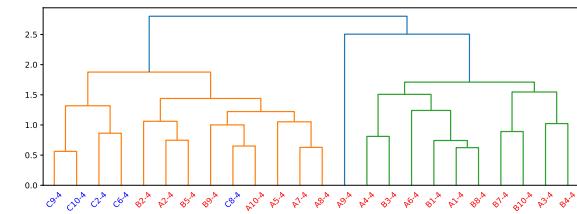


図-3 実験週数 4 におけるクラスタリング結果(赤: 高脂肪食負荷マウス、青: 普通食負荷マウス)

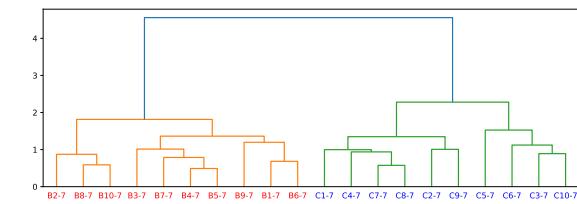


図-4 実験週数 7 におけるクラスタリング結果(赤: 高脂肪食負荷マウス、青: 普通食負荷マウス)

ちインスリンに依存する肝臓と骨格筋に関してインスリン感受性を以下のように定義する。

$$\text{肝臓インスリン感受性} = \frac{\text{肝臓グルコース取込量}}{\text{肝臓インスリン取込量}},$$

$$\text{骨格筋インスリン感受性} = \frac{\text{骨格筋グルコース取込量}}{\text{骨格筋インスリン取込量}}. \quad (11)$$

全てのマウスに対してインスリン感受性を計算した結果が図 5 のようになっている。肝臓および骨格筋インス

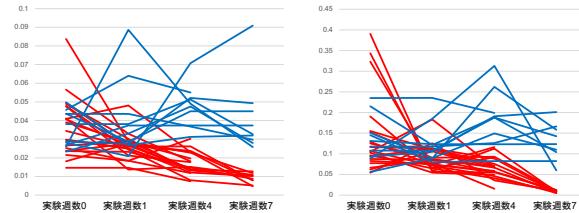


図-5 左: 肝臓インスリン感受性、右: 骨格筋インスリン感受性、赤実線: 高脂肪食負荷マウス、青実線: 普通食負荷マウス

リン感受性とともに高脂肪食負荷マウスにおいて減少傾向にあることがわかった。また、実験週数 4 において高脂肪食負荷マウスと普通食負荷マウスが混在していた集合のマウスについて肝臓および骨格筋インスリン感受性を調べたところ全てのマウスにおいて実験週数 7 以前の段階で骨格筋もしくは肝臓インスリン感受性が低下していることが確認された(図 6, 図 7)。そのため、インスリン感受性は高脂肪食負荷の影響を早期に発見することができる指標であることが示唆された。

4. まとめ

本研究では、9 臓器におけるグルコース、インスリンおよび C-ペプチドに対する血液体循環数理モデルの構築を行った。糖尿病の早期段階指標の候補を提案するた

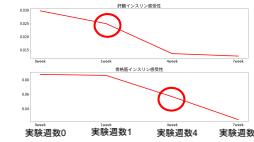
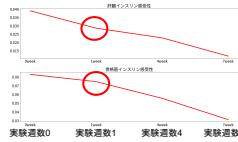


図-6 左:B1 マウス(上:肝臓インスリン感受性, 下:骨格筋インスリン感受性), 右:B3 マウス(上:肝臓インスリン感受性, 下:骨格筋インスリン感受性)

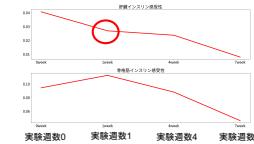
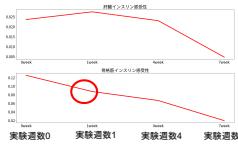


図-7 左:B6 マウス(上:肝臓インスリン感受性, 下:骨格筋インスリン感受性), 右:B9 マウス(上:肝臓インスリン感受性, 下:骨格筋インスリン感受性)

めに数理モデルを用いてマウス OGTT の時系列データに対してデータ分析を行った。実験週数 7 において高脂肪食負荷マウスと普通食負荷マウスを完全に 2 分でき、重要因子として腎臓 C-ペプチド排出量や肝臓インスリン取込量、膵臓インスリン分泌量、腎臓インスリン取込量、骨格筋インスリン取込量が重要であると推定された。重要因子を元に肝臓および骨格筋インスリン感受性を定義し高脂肪食負荷マウスにおいて減少傾向にあることがわかった。また、実験週数 4 において 2 食種が混合した集合における高脂肪食負荷マウスにおいて肝臓および骨格筋インスリン感受性が実験週数 4 以前の段階で減少していることからインスリン感受性が糖尿病の早期段階を示唆する指標であることがわかった。

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、マウスの OGTT 時系列データ解析において貴重なデータを提供させていただいている、川名洋平先生をはじめとする関係者の方々に感謝を表したい。

付録 ここでは、グルコース、インスリン体循環数理モデルについて述べる。このモデルでは、心臓 (T), 肝臓 (H), 脾臓 (P), 小腸 (M), 腎臓 (R), 上肢 (U), 下肢 (L), 脳 (B), その他消化器官 (S) の 9 臓器に対して血液循環に基づいた数理モデルを構築する。 G_i , I_i , C_i はそれぞれ臓器 i におけるグルコース濃度、インスリン濃度、C-ペプチド濃度を表し、 V_i , Q_i はそれぞれ臓器 i における液体体積および血流量を表す。ここで、 $Q_{PV} = Q_P + Q_M + Q_S$, $Q_V = Q_H + Q_{PV}$ とする。また、臓器での代謝関数 F は hill 関数で表す。

グルコース体循環モデル:

$$\begin{aligned} V_H \frac{dG_H}{dt} &= Q_H G_T + Q_{PV} G_{PV} - Q_V G_H - V_H F_{GH1}(G_H), \\ V_P \frac{dG_P}{dt} &= Q_P G_T - Q_P G_P - V_P F_{GP1}(G_P), \\ V_R \frac{dG_R}{dt} &= Q_R G_T - Q_R G_R - V_R F_{GR1}(G_R) - V_R F_{GR2}(G_R), \\ V_M \frac{dG_M}{dt} &= Q_M G_T - Q_M G_M - V_M F_{GM}(g_m), \\ V_U \frac{dG_U}{dt} &= Q_U G_T - Q_U G_U - V_U k_{GU} G_U G_{4U} - V_U F_{GU}(G_U), \\ V_L \frac{dG_L}{dt} &= Q_L G_T - Q_L G_L - V_L k_{GL} G_L G_{4L} - V_L F_{GL}(G_L), \\ V_B \frac{dG_B}{dt} &= Q_B G_T - Q_B G_B - V_B F_{GB}(G_B), \\ V_S \frac{dG_S}{dt} &= Q_S G_T - Q_S G_S, \\ V_T \frac{dG_T}{dt} &= (Q_V G_H + Q_R G_R + Q_U G_U + Q_L G_L + Q_B G_B) \\ &\quad - Q_T G_T - V_T F_{GT}(G_T) + V_H F_{GH2}(G_H). \end{aligned}$$

インスリン体循環モデル:

$$\begin{aligned} V_H \frac{dI_H}{dt} &= Q_H I_T + Q_{PV} I_{PV} - Q_V I_H - V_H F_{IH}(I_I), \\ V_P \frac{dI_P}{dt} &= Q_P I_T - Q_P I_P - V_P F_{insulin}(S_{in}, G_{PC}) I_{PC}, \\ V_R \frac{dI_R}{dt} &= Q_R I_T - Q_R I_R - V_R F_{IR}(I_R), \\ V_M \frac{dI_M}{dt} &= Q_M I_T - Q_M I_M, \\ V_U \frac{dI_U}{dt} &= Q_U I_T - Q_U I_U - V_U F_{IU}(I_U), \\ V_L \frac{dI_L}{dt} &= Q_L I_T - Q_L I_L - V_L F_{IL}(I_L), \\ V_B \frac{dI_B}{dt} &= Q_B I_T - Q_B I_B - V_B F_{IB}(I_B), \\ V_S \frac{dI_S}{dt} &= Q_S I_T - Q_S I_S, \\ V_T \frac{dI_T}{dt} &= (Q_V I_H + Q_R I_R + Q_U I_U + Q_L I_L + Q_B I_B) \\ &\quad - Q_T I_T - V_T F_{IT}(I_T). \end{aligned}$$

C-ペプチド体循環モデル:

$$\begin{aligned} V_H \frac{dC_H}{dt} &= Q_H C_T + Q_{PV} C_{PV} - Q_V C_H, \\ V_P \frac{dC_P}{dt} &= Q_P C_T - Q_P C_P - V_P F_{insulin}(S_{in}, G_{PC}) C_{PC}, \\ V_R \frac{dC_R}{dt} &= Q_R C_T - Q_R C_R - V_R F_{CR1}(C_R), \\ V_M \frac{dC_M}{dt} &= Q_M C_T - Q_M C_M, \\ V_U \frac{dC_U}{dt} &= Q_U C_T - Q_U C_U, \\ V_L \frac{dC_L}{dt} &= Q_L C_T - Q_L C_L, \\ V_B \frac{dC_B}{dt} &= Q_B C_T - Q_B C_B, \\ V_S \frac{dC_S}{dt} &= Q_S C_T - Q_S C_S, \\ V_T \frac{dC_T}{dt} &= (Q_V C_H + Q_R C_R + Q_U C_U + Q_L C_L + Q_B C_B) \\ &\quad - Q_T C_T. \end{aligned}$$

骨格筋 GLUT4 転移モデル:

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}I_{UC} &= k_{UC} \frac{I_U}{\gamma_{U2} + I_U} - k_{u2}I_{UC}, \\ \frac{d}{dt}I_{LC} &= k_{LC} \frac{I_L}{\gamma_{L2} + I_L} - k_{l2}I_{LC}, \\ \frac{dG_{4U}}{dt} &= k_{G4U}(G_{4U}^{\max} - G_{4U}) - k_{dU}G_{4U}, \\ \frac{dG_{4L}}{dt} &= k_{G4L}(G_{4L}^{\max} - G_{4L}) - k_{dL}G_{4L}.\end{aligned}$$

腸グルコース摂取モデル:

$$\begin{aligned}V_M \frac{d}{dt}g_m &= Q_{SM}S_{in} - V_M F_{GM}(g_m), \\ V_{in} \frac{d}{dt}S_{in} &= Q_{in}S(t) - Q_{SM}S_{in}, \\ Q_{in} &= \frac{|V_{in}|}{T_2 - T_1}, \quad S(t) = f(t) \times \frac{\text{グルコース摂取量 (g)}}{\text{水溶液量 (L)}} \times 5.55, \\ f(t) &= \frac{1}{1 + \exp(-2 \frac{t-T_1}{\delta})} \frac{1}{1 + \exp(-2 \frac{T_2-t}{\delta})}.\end{aligned}$$

肝臓細胞ダイナミクスモデル:

$$\begin{aligned}\frac{dG_{HC}}{dt} &= F_{GH1}(G_H) - F_{GH2}(G_{HC}) - F_{HC1}(G_{HC}, I_{HC}) + F_{HC2}(G_C), \\ \frac{dI_{HC}}{dt} &= F_{IH}(I_H) - k_{h3}I_{HC}.\end{aligned}$$

膵臓β細胞インスリン/C-ペプチド生成モデル:

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}I_{PC} &= -F_{insulin}(S_{in}, G_{PC}) + k_\beta(I_{PC}^0 - I_{PC}), \\ \frac{d}{dt}G_{PC} &= F_{GPI}(G_P) - k_{GPC}G_{PC}, \\ F_{insulin}(S_{in}, G_{PC}) &= \left(k_E \frac{S_{in}}{\gamma_S + S_{in}} + k_{GIP} \right) \frac{G_{PC}^3}{\gamma_{GPC}^3 + G_{PC}^3} + k_{out}.\end{aligned}$$

参考文献

- [1] 厚生労働省, 平成 28 年国民健康・栄養調査報告, 厚生労働省 (2016)
- [2] J.T.Sorensen, A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man and Its Use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes, Massachusetts Institute of Technology (1985)
- [3] R.N.Bergman et al., Quantitative estimation of insulin sensitivity American Journal of Physiology 236(6): E667 – E677 (1979)
- [4] Wellars Banzi et al., Mathematical Modelling of Glucose-Insulin System and Test of Abnormalities

of Type 2 Diabetic Patients, International Journal of Mathematics and Mathematical Sciences Volume 2021, Article ID 6660177, 12 pages (2021)

- [5] Chiara Dalla Man et al., Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System, IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, VOL. 54, NO. 10 (2007)
- [6] Karin Alvehag and Clyde Martin, The Feedback Control of Glucose: On the road to type II diabetes, the 45th IEEE Conference on Decision & Control, 13-15 (2006)
- [7] Michiyo Ohno, Hisashi Hirose and Shigeru Sugano, Alteration in Heart Rate and Conduction Time During the Growing Process of Rats, Mice and Guinea Pigs, 動物の循環器第 20 号 24-32 (1987)
- [8] Motoji Sawabe, Mari Saito, Makiko Naka, Ichiro Kasahara, Yuko Saito, Tomio Arai, Akihiko Hamamatsu and Takuji Shirasawa, Standard organ weights among elderly Japanese who died in hospital, including 50 centenarians, Pathology International Volume 56 315–323 (2006)
- [9] Karl-Heinz Diehl, Robin Hull, David Morton, Rudolf Pfister, Yvon Rabemampianina, David Smith, Jean-Marc Vidal and Cor van de Vorstenbosch, A Good Practice Guide to the Administration of Substances and Removal of Blood, Including Routes and Volumes, JOURNAL OF APPLIED TOXICOLOGY J. Appl. Toxicol. 21, 15–23 (2001)
- [10] 上田祐輝 (2024). 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. 応用数学合同研究集会予稿集 A6-2
- [11] Weizhao Lu 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, 2022, Volume, 1, Issue 2, 190–199 (2022)
- [12] J.H. Ward, Jr, Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function, Journal of American Statistical Association, Volume 58, 236-244 (1963)
- [13] J.H. Ward, Jr, Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function, Journal of American Statistical Association, Volume 58, 236-244 (1963)