

平成 29 年度

筑波大学理工学群社会工学類

卒業研究論文

膵  $\beta$  細胞の数理モデルにおける  
外部入力の影響に関する研究

経営工学主専攻

学籍番号 201411254

古城知祥

指導教員 安東 弘泰 准教授

## 概要

本論文では、膵臓の $\beta$ 細胞の数理モデルにおける外部入力のシミュレーションについて扱う。膵 $\beta$ 細胞は、インスリン分泌と関連して膜電位の変化を起こす。通常の膵 $\beta$ 細胞では、膜電位の変化において周期的なバースト波を示すが、糖尿病患者などのインスリン分泌に障害がある膵 $\beta$ 細胞では、バースト波が非周期的となる。本研究では、膜電位の変化を数理モデルで再現し、そのモデルに対する外部入力の影響について検討した。その結果、外部入力を加えることにより、インスリン分泌を意味するスパイク数が増加することを確認した。また、外部入力の強度を大きくするほどスパイク数の増加がより大きくなる傾向にあることも確認した。加えて、周期的な外部入力を加えることにより、数理モデルにおいて、周期的なバースト波と非周期的なバースト波を示すパラメータが変化することを確認した。さらに、周期的なバースト波を示すパラメータよりも非周期的なバースト波を示すパラメータにおいて、外部入力の影響によるスパイク数の増加が大きい傾向にあることを示した。これは、インスリン分泌に障害が存在する膵 $\beta$ 細胞に対しては、ノイズのような刺激によるインスリン分泌を通常の膵 $\beta$ 細胞に対するよりも促せる可能性を示唆しており、糖尿病治療等に貢献できる可能性がある。

# 目次

第 1 章	はじめに	1
1.1	糖尿病とそのメカニズム	1
1.2	研究の目的	2
1.3	論文の構成	2
第 2 章	数理モデル	3
2.1	Chay モデル	3
2.2	ノイズ項を含むモデル	4
2.3	正弦波項を含むモデル	4
第 3 章	シミュレーション	5
3.1	外部入力を含まない場合	5
3.2	ノイズを入力した場合	9
3.3	正弦波を入力した場合	15
第 4 章	考察	22
4.1	外部入力の影響に関する考察	22
第 5 章	おわりに	24
5.1	まとめ	24
5.2	今後の方針	24
	謝辞	25
	参考文献	26

# 第 1 章 はじめに

## 1.1 糖尿病とそのメカニズム

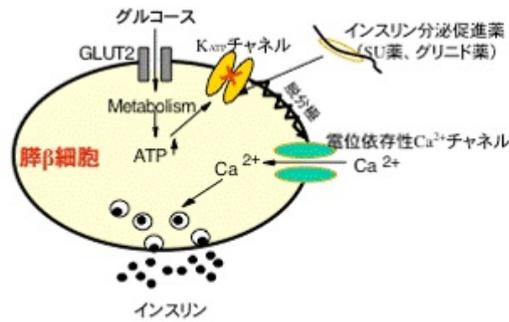
### 1.1.1 糖尿病について

まず最初に本研究の対象である膵β細胞に関わりの深い病気である糖尿病について、本研究の内容を述べる前に解説する。糖尿病とは、血液中のブドウ糖の量を示す血糖値が高い値を維持している状態のことを示す病気である。血糖値が高い状態で放置してしまうと、動脈硬化が進行しやすくなることや様々な合併症を引き起こす危険性が存在する。糖尿病の原因は、本来、血液中のブドウ糖を筋肉や肝臓などに取り込み、血糖値を下げる役割を担っているインスリンが、正常に働かなくなることでありとされている。糖尿病の種類は、発病の原因から 1 型糖尿病と 2 型糖尿病の大きく 2 種類に分けられている。日本において、糖尿病が強く疑われる者、すなわち、糖尿病有病者の人数は、1000 万人と推計されている。そして、糖尿病の可能性を否定できない者、すなわち、糖尿病予備軍の人数も 1000 万人と推計されている [1]。以上から糖尿病とは、患者数が非常に多く存在し、危険な合併症を引き起こすリスクを伴う病気であると言える。糖尿病の治療法には、食事療法、運動療法、薬物療法等、様々な治療法が存在し、主に医学分野において、現在も盛んに研究が行われている。

### 1.1.2 膵β細胞について

本節では、本研究の対象である膵β細胞に関して解説する。膵β細胞とは、膵臓のランゲルハンス島に存在し、血糖値を下げる役割を担うインスリンを分泌する役割を果たしている。つまり、膵β細胞に異常が生じるということは、インスリンが正常に分泌されなくなることを意味し、糖尿病の原因になりえる状態のことを示している。1 型糖尿病は、膵β細胞が遺伝的要因などの何らかの要因で破壊され、インスリンが作られなくなることが原因とされている。2 型糖尿病は、加齢や生活習慣などから膵β細胞に異常が生じ、インスリン分泌に障害が起こることが原因とされている。このため、2 型糖尿病は、生活習慣病とも呼ばれている。本研究は、2 型糖尿病を研究の対象としている。2 型糖尿病を対象とする理由としては、2 型糖尿病患者の膵β細胞は、1 型糖尿病患者の膵β細胞と異なり、インスリン分泌機能を有しているため、インスリン分泌を促進することで治療が可能であると考えられるからである。

膵β細胞で行われるインスリン分泌のメカニズムは、主に図 1 に示されるように考えられている [2]。まず初めに、グルコースが膵β細胞で代謝されるとアデノシン三リン酸 (ATP) が増加する。次に、この ATP の増加に反応して ATP 感受性カリウムチャンネル (KATP チャンネル) が閉鎖することで細胞膜の電位の急激な上昇、いわゆる脱分極が起きる。そして最後に、電位が上昇することで、電位感受性カルシウムチャンネル (VDCC) が開き、カルシウムイオンが細胞内に流入してインスリン分泌が引き起こされるという機構である。このように膵β細胞は、インスリン分泌に関連して膜電位の変化を起こすと考えられる。細胞内でカルシウムイオンが増加した状態、つまり、静止電位よりも膜電位が高い電位の状態であるときにインスリンは分泌されると考えられる。正常な状態の膵β細胞では、周期的なインスリン分泌を行うため、膜電位の変化においても周期的なバースト波を示す。糖尿病患者などのインスリン分泌に障害が存在する膵β細胞では、周期的なインスリン分泌が行われなため、周期的なバースト波が示されることがないと考えられる。既存研究において、マウス [3] とヒト [4] の両方で、インスリン分泌はカルシウムによる電位の変化に支配されていることが示されている。カルシウムの電位の変化は、数十秒から数分の範囲の期間での突発的な電位の変化により引き起こされる。しかしながら、そのようなバースト波の発生の方法や、グルコースと他のシグナルによって、調整されている方法については、いまだに十分に理解されていない。クラスタ化された膵臓のランゲルハンス島の膵β細胞は、周期的なバースト波 [5, 6] を示す。対照的に、マウスの膵臓のランゲルハンス島から単離した個別の膵β細胞は、振幅縮小を伴う連続の急上昇を示す [7]。既存研究 [7] では、膵β細胞の膜電位は、グルコースを投与した状況下で記録されている。低いグルコース濃度レベルでは、孤立された膵β細胞の膜電位は、静止電位である。グルコースの濃度のレベルが上昇することにより、単一の膵β細胞の膜電位は徐々に上昇し、最終的に、細胞はバースト波を発生する。このバースト波に影響すると思われる要素はいくつか示されてきている [8] が、いまだに完全なメカニズムは不明のままである。



グルコースおよびインスリン分泌促進薬による膵β細胞インスリン分泌機序

図1 引用元 [http://metab-kyoto-u.jp/to\\_doctor/outline/01.html](http://metab-kyoto-u.jp/to_doctor/outline/01.html)

## 1.2 研究の目的

本研究の目的は、膵β細胞のインスリン分泌における膜電位変化を、周期性や外部入力の影響を考慮して、数理モデルでシミュレーションし、糖尿病治療への応用可能性を検討することである。膵β細胞のはたらきを数理モデルでシミュレーションすることにより、動物実験等のコスト削減や糖尿病治療への新たなアプローチとしての効果が期待できると考えられる。本研究では、外部入力として、ノイズと正弦波という2種類の外部入力について検討を行う。ノイズとは、相関のない不規則な刺激を想定するものである。正弦波とは、周期的な刺激を想定するものである。本来であれば全ての種類の外部入力に対する検討を行うべきであるが、その検討は現実的ではないため、本研究では、不規則な刺激を想定する外部入力として代表的なノイズと周期的な刺激を想定する外部入力として代表的な正弦波という2種類を使用する。本研究では、これらの刺激が、正常な膵β細胞が示す周期的なバースト波と糖尿病患者のような異常な膵β細胞が示す非周期的なバースト波にどのような影響を与えるか調べる。膵β細胞の数理モデルについて、膵β細胞の電位変化を再現可能であるモデルはこれまでいくつか提案されてきており、それらのいずれも膵β細胞の活動のメカニズムの理解に貢献している [9, 10]。本研究では、それらのモデルの中で、3変数で構成され、イオンコンダクタンスを基に膜電位の変化を示す Chay モデル [10] を使用。Chay モデルは、Hodgkin-Huxley のモデル [11] を基にしており、膵β細胞のバースト波を再現可能である簡単なモデルであると知られており、多くの研究で用いられてきたモデルである。

## 1.3 論文の構成

本論文の構成を述べる。第2章では、利用した数理モデルの説明を行う。第3章では、外部入力を含まない Chay モデル、ノイズを入力した Chay モデル、正弦波を入力した Chay モデルのそれぞれに関して、数値シミュレーションを実行した結果について述べる。第4章では、得られた結果に関する考察を行い、最後に第5章で、まとめと今後の方針について述べる。

## 第2章 数理モデル

本章では、本研究で利用した数理モデルに対する解説を行う。

### 2.1 Chay モデル

本研究では、膵β細胞のバースト波を再現可能な数理モデルとして、Chayにより提案されたイオンコンダクタンスを基に膜電位の変化を表す数理モデル [10] を扱う。Chay モデルでは、以下に示す式 (1)-(3) の三つの式で膵β細胞のインスリン分泌の反応に関するダイナミクスを再現する。最初に、膵β細胞の膜電位の時間変化  $\dot{V}$  を示す微分方程式である式 (1) について解説する。

$$\dot{V} = g_I^* m_\infty^3 h_\infty (V_I - V) + g_{K,V}^* n^4 (V_K - V) + g_{K,C}^* \frac{C}{1+C} (V_K - V) + g_L^* (V_L - V) \quad (1)$$

式 (1) において、 $V_I$ ,  $V_K$ ,  $V_L$  とは、 $Na^+$  と  $Ca^{2+}$  の混合物、 $K^+$ 、その他のイオンにそれぞれ対応する逆転電位である。  $C$  は受容体の解離定数により分けられた細胞内のカルシウムイオンの濃度である。  $g_I^*$ ,  $g_{K,V}^*$ ,  $g_{K,C}^*$ ,  $g_L^*$  は、膜静電容量から決められた最大のコンダクタンスである。ここで、添え字 ( $I$ ), ( $K,V$ ), ( $K,C$ ), ( $L$ ) は、それぞれ、電位感受性混合イオンチャネル、電位感受性  $K^+$  チャネル、そして、リークチャネルという各イオンチャネルに対応している。  $m_\infty$ ,  $h_\infty$  は、それぞれ、混合イオンチャネルの活性化、不活性化の確率を表している。  $n$  は式 (2) に従って、電位感受性  $K^+$  イオンチャネルが開く確率の時間変化を表すものである。

次に、電位感受性  $K^+$  イオンチャネルが開く確率の時間変化  $\dot{n}$  を表す微分方程式である式 (2) について解説する。

$$\dot{n} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n} \quad (2)$$

式 (2) において、 $\tau_n$  は緩和時間であり、 $n_\infty$  は、 $n$  の定常状態での値である。変数  $m_\infty$ ,  $h_\infty$ ,  $n_\infty$  は、イオンチャネルに関する確率を示す変数である。既存研究 [5] に倣って、それら三つの変数  $m_\infty$ ,  $h_\infty$ ,  $n_\infty$  は、 $y_\infty = \frac{\alpha_y}{\alpha_y + \beta_y}$  により表される定常状態と代替可能な変数であると想定する。本研究では、 $m_\infty$ ,  $h_\infty$ ,  $n_\infty$  を以下の式のように決定する。ただし、 $y$  は、次式において、 $m$ ,  $h$ ,  $n$  を意味するものである。

$$\begin{aligned} \alpha_m &= \frac{0.1(25 + V)}{1 - \exp -0.1V - 2.5} \\ \beta_m &= 4 \exp \frac{-(V + 50)}{18} \\ \alpha_h &= 0.07 \exp -0.05V - 2.5 \\ \beta_h &= \frac{1}{1 + \exp -0.1V - 2} \\ \alpha_n &= \frac{0.01(20 + V)}{1 - \exp -0.1V - 2} \\ \beta_n &= 0.125 \exp \frac{-(V + 30)}{80} \end{aligned}$$

さらに、既存研究 [5] に倣って、緩和時間を示す変数  $\tau_n$  についても以下の式のように代替可能な変数とした。

$$\tau_n = [230(\alpha_n + \beta_n)]^{-1}$$

最後に、細胞内のカルシウム濃度の時間変化  $\dot{C}$  を表す微分方程式である式 (3) について解説する。

$$\dot{C} = \rho[m_\infty^3 h_\infty (V_C - V) - k_C C] \quad (3)$$

式 (3) において、 $k_C$ ,  $\rho$ ,  $V_C$  は、各々、細胞内の  $Ca^{2+}$  イオンの流出に対する速度定数、 $Ca^{2+}$  イオンに対する比例定数、逆転電位となる。本研究では、式 (1)-(3) の三つの式を連立して解くことで膵β細胞のインスリン分泌の反応に関する

ダイナミクスを再現する。数理モデルとして、Chay モデルを採用する理由としては、三つの式という少ない式で膵β細胞のダイナミクスが再現されており、シミュレーションで考察することが有効なモデルと考えられるためである。なお、本研究のシミュレーションでは、微分方程式を既存研究 [3] に倣って、ルンゲクッタ法で近似解を求め、その解を利用する。

## 2.2 ノイズ項を含むモデル

Chay モデルに対するノイズの影響を調べるために、本研究では、式 (1) の末尾にノイズ項を追加した式を扱う。その式をノイズを入力した Chay モデルにおける膜電位の変化を示す式として、以下のように考慮する。

$$\dot{V} = g_I^* m_\infty^3 h_\infty (V_I - V) + g_{K,V}^* n^4 (V_K - V) + g_{K,C}^* \frac{C}{1+C} (V_K - V) + g_L^* (V_L - V) + D\epsilon \quad (4)$$

式 (4) において、 $D$  はノイズの強さ、 $\epsilon$  は  $N(0,1)$  に従ったホワイトガウスノイズを表している。式 (2) と式 (3) を変更せずに、式 (1) と式 (4) のみを入れ替えた際のシミュレーション結果の差異により、本研究では、膵β細胞の数理モデルの膜電位変化にノイズが与える影響を分析する。

## 2.3 正弦波項を含むモデル

Chay モデルに対する正弦波の影響を調べるために、本研究では、ノイズの影響を調べるときと同様に、式 (1) の末尾に正弦波項として  $\sin$  を追加した以下の式 (5) を扱う。式 (5) を正弦波を含む膜電位の変化を示す式とする。

$$\dot{V} = g_I^* m_\infty^3 h_\infty (V_I - V) + g_{K,V}^* n^4 (V_K - V) + g_{K,C}^* \frac{C}{1+C} (V_K - V) + g_L^* (V_L - V) + A \sin \omega \quad (5)$$

式 (5) において、 $A$  は正弦波の振幅、 $\omega$  は正弦波の周波数を表している。式 (2) と式 (3) を変更せずに、式 (1) と式 (5) のみを入れ替えた際のシミュレーション結果の差異により、本研究では、膵β細胞の数理モデルの膜電位変化に正弦波が与える影響を分析する。

本研究では、式 (1)-(5) におけるパラメータは、表 1 に示されているものを使用した。

表 1 数理モデルで使用したパラメータ

パラメータ	値	単位
$V_K$	-75	mV
$V_I$	100	mV
$V_L$	-40	mV
$V_C$	100	mV
$g_{K,C}^*$	11	mV
$g_L^*$	7	$s^{-1}$
$k_C$	$\frac{3.3}{18}$	mV

## 第3章 シミュレーション

### 3.1 外部入力を含まない場合

本章では、数理モデルを使用して実際に行った外部入力を含まない Chay モデルに関するシミュレーションについて述べる。

#### 3.1.1 膜電位の時間変化

最初に、外部入力を含まない Chay モデルに関して、シミュレーションを行う。第2章で述べた式 (1)-(3) を  $g_I^* = 1650$ ,  $g_{K,V}^* = 1800$  というパラメータの設定にしてシミュレーションを行う。ルンゲクッタ法で近似解を導き、膜電位の時間変化を 10,000 単位時間 (ステップ) において、時系列に従ってプロットすると図2のようなバースト波を示す結果が得られる。図2では、横軸が時間、縦軸が膜電位を示す。本研究では、図2のようなバースト発火の状態における一つの膜電位の急激な上昇をスパイクとし、インスリン分泌を表す指標として考慮する。図2において、スパイク、そして、バースト発火に着眼すると、それらが周期的なものであることが確認できる。よって、今回のパラメータでの Chay モデルでは、周期的なインスリン分泌を行う正常な状態の膵β細胞の膜電位の変化を表していると考えられる。次に、式 (1)-(3) を  $g_I^* = 1800$ ,  $g_{K,V}^* = 1700$  というパラメータの設定にしてシミュレーションを行う。ルンゲクッタ法で近似解を導き、膜電位の時間変化を 10,000 ステップにおいて、時系列に従ってプロットすると図3のようなバースト波を示す結果が得られる。図3は、横軸が時間、縦軸が膜電位を示すものである。図2と同様に、スパイク、そして、バースト発火に着眼すると、それらが非周期的なものであることが確認できる。よって、今回のパラメータでの Chay モデルでは、非周期的なインスリン分泌を行う糖尿病患者のような異常な状態の膵β細胞の膜電位の変化を表していると解釈できる。これらのシミュレーションから Chay モデルは、 $g_I^*$  と  $g_{K,V}^*$  の値を変化させることにより、正常な状態の膵β細胞に関わりうる周期的なバースト波と異常な状態な膵β細胞に関わりうる非周期的なバースト波のいずれも示すことが確認された。

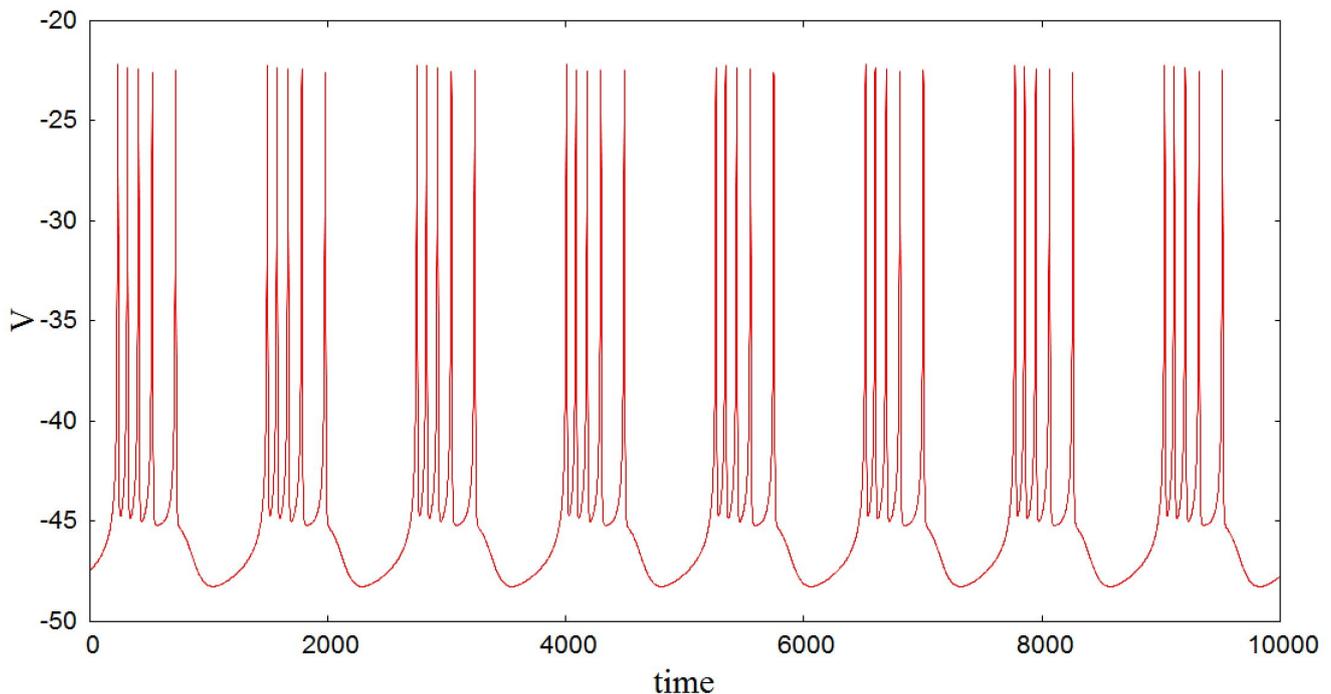


図2 周期的なバースト波

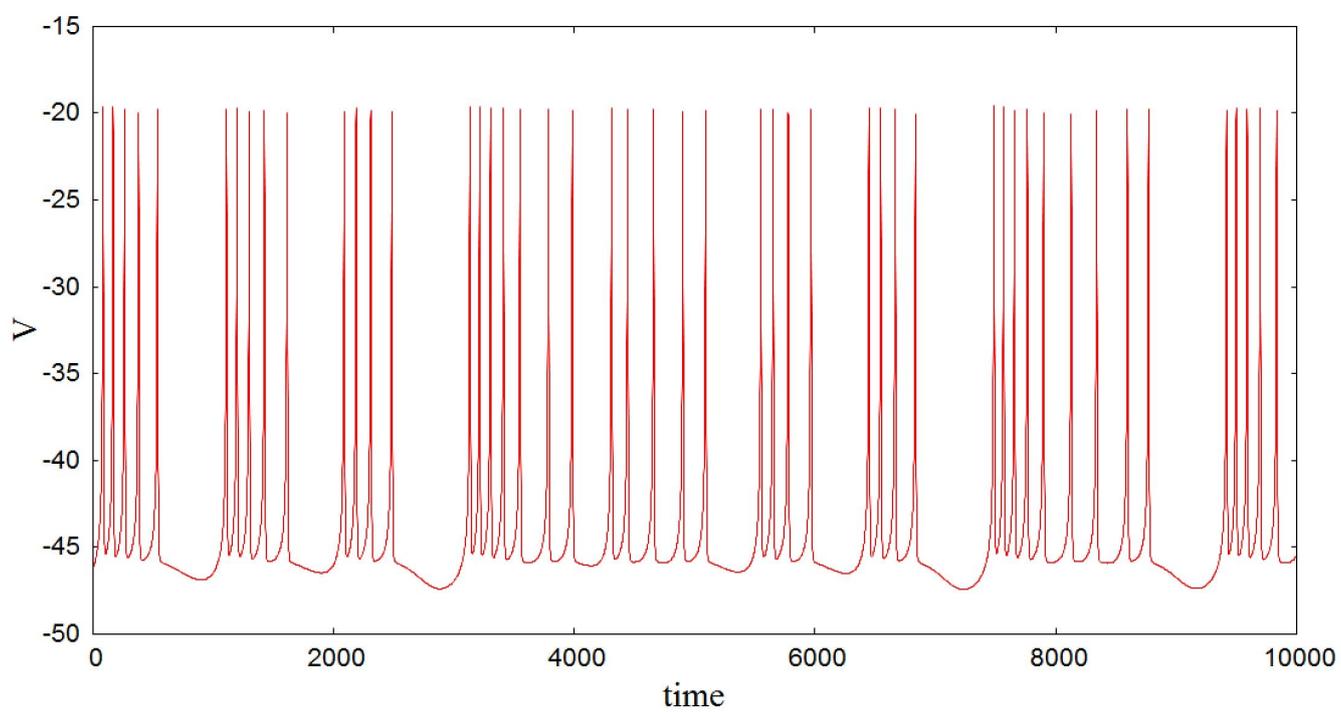


図3 非周期的なバースト波

### 3.1.2 外部入力を含まない Chay モデルにおけるバースト波の周期性の分布

そこで、バースト波の周期性を確認するシミュレーションを行う。動かせるパラメータとして混合イオンチャネルのコンダクタンス  $g_I^*$  と電位感受性カリウムイオンチャネルのコンダクタンス  $g_{K,V}^*$  の2つを設定する。 $g_I^*$  と  $g_{K,V}^*$  の値をそれぞれ 1500 から 1900 まで変化させて周期と非周期がどのように分布しているか分析を行う。周期と非周期の判定は、細胞内のカルシウムイオン濃度の時間変化式を利用して行う。 $g_I^* = 1650$ ,  $g_{K,V}^* = 1800$  において、ルンゲクッタ法で近似解を導き、細胞内のカルシウムイオン濃度の時間変化を 10,000 ステップにおいて、時系列に従ってプロットすると図4のような変化を示す。図4では、横軸が時間、縦軸が膜電位を表し、膜電位の変化と同様に、周期的な変化を示している。また、 $g_I^* = 1800$ ,  $g_{K,V}^* = 1700$  において、ルンゲクッタ法で近似解を導き、細胞内のカルシウムイオン濃度の時間変化を 10,000 ステップにおいて、時系列に従ってプロットすると図5のような変化を示す。図5では、横軸が時間、縦軸が膜電位を表し、膜電位の変化と同様に、非周期的な変化を示している。つまり、膜電位の変化で周期的なバースト波を示すパラメータでは、細胞内のカルシウム濃度の変化も周期的となり、膜電位の変化で非周期的なバースト波を示すパラメータでは、細胞内のカルシウム濃度の変化も非周期的となる。そこで、細胞内のカルシウム濃度の時間変化の 100,000 ステップにおける時系列に従ったプロットの中で、ある値をしきい値として取り、膜電位がしきい値を下回る間隔が周期的である場合を周期的な変化、しきい値を下回る間隔が非周期的である場合を非周期的な変化として判定を行った。シミュレーションで得られた結果は、図6のようになった。図6は、横軸が混合イオンチャネルのコンダクタンス  $g_I^*$ 、縦軸が電位感受性カリウムイオンチャネルのコンダクタンス  $g_{K,V}^*$  を表しており、このパラメータ空間におけるバースト波の周期性の分布を示している。図5において、黒い領域が周期的な変化を示す領域、黄色い領域が非周期的な変化を示す領域を示している。 $g_I^* = 1700$ ,  $g_{K,V}^* = 1900$  付近から  $g_I^* = 1900$ ,  $g_{K,V}^* = 1600$  にかけて非周期的な変化を示す領域が存在していることが分かる。

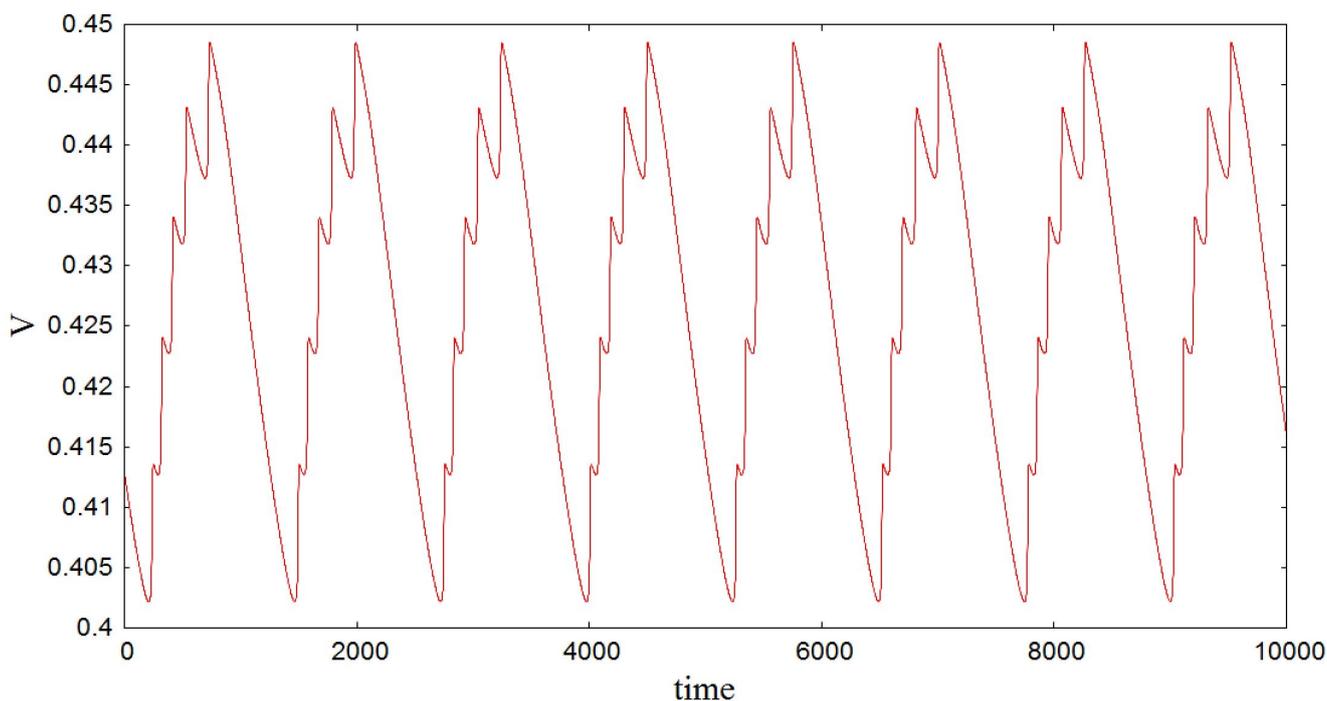


図4 周期的なカルシウム濃度の変化

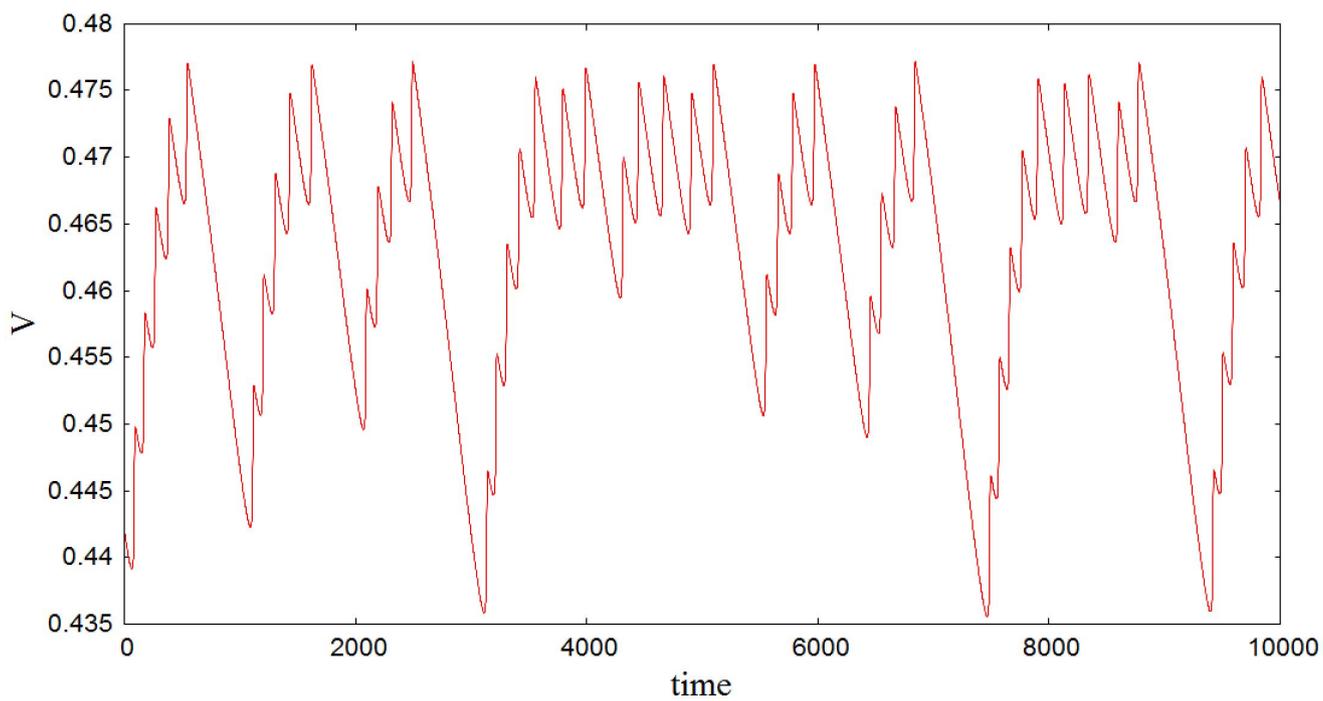


図5 非周期的なカルシウム濃度の変化

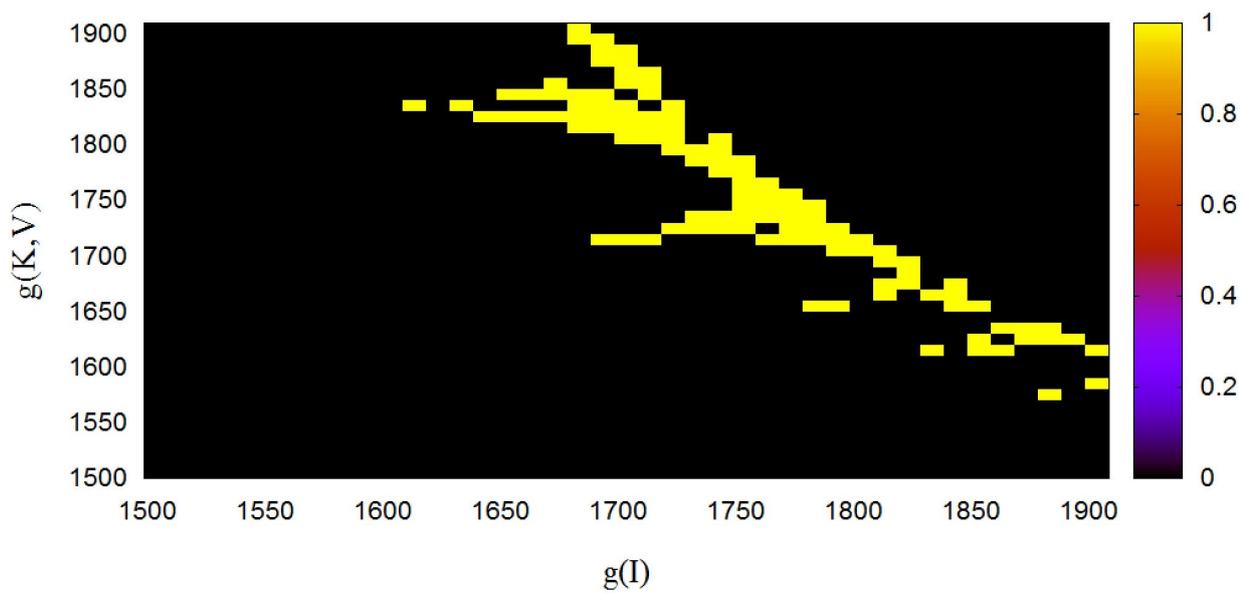


図6 周期的なバースト波と非周期的なバースト波の分布

## 3.2 ノイズを入力した場合

本章では、数理モデルを使用して実際に行ったノイズを入力した Chay モデルに関するシミュレーションについて述べる。

### 3.2.1 周期的なバースト波に対するノイズの影響

続いて、ノイズが Chay モデルに与える影響に関するシミュレーションを行う。第 2 章で示したように式 (2) と式 (3) を変更せずに、外部入力を含まない膜電位の時間変化を示す式 (1) とノイズ項を含む膜電位の時間変化を示す式 (4) のみを入れ替えて、それぞれにおいて、ルンゲクッタ法で近似解を導き、膜電位変化を 10,000 ステップにおいて時系列に従ってプロットして、その振る舞いの差異を確認し、ノイズが与える影響を分析する。最初に、周期的なバースト波を示すパラメータにおける膜電位の時間変化の振る舞いにノイズが与える影響を調べる。図 7, 8 では、横軸が時間、縦軸が膜電位を表し、 $g_I^* = 1650$ ,  $g_{K,V}^* = 1800$  であるときの膜電位の変化の振る舞いを示している。図 7 では、赤い線がノイズを含まない膜電位の変化、青い線が  $D = 20$  のノイズを含む膜電位の変化を示している。図 8 では、赤い線がノイズを含まない膜電位の変化、青い線が  $D = 40$  のノイズを含む膜電位の変化を示している。図 7 からノイズを加えた場合、スパイク数が増加していることが確認できる。また、ノイズを加えることにより、バースト波の間隔が短縮していることも確認できる。この間隔の短縮については、細胞内のカルシウムイオンの濃度の変化に対するシミュレーションで議論する。図 8 から、強度を変更したノイズを加えた場合においても、図 7 のシミュレーションと同様に、スパイク数が増加していることが確認できる。このことから強度を変更した場合においてもノイズは、バースト波のスパイク数を増加させる効果があると考えられる。また、図 7 と図 8 についての比較からノイズの強さの影響を調べると、 $D = 40$  のノイズを含む図 8 の方が、 $D = 20$  のノイズを含む図 7 よりもノイズの影響によるスパイク数の増加量が大きいことが確認できる。

ノイズを加えることによるバースト波の間隔の短縮について検討するために、細胞内のカルシウムイオンの濃度の変化をシミュレーションする。図 7 のときと同様に、ルンゲクッタ法で近似解を導き、細胞内のカルシウムイオンの濃度の変化を 10,000 ステップにおいて時系列に従ってプロットすると図 9 のようになる。図 9 について、横軸が時間、縦軸が膜電位を表し、赤い線がノイズを含まない膜電位の変化、青い線が  $D = 20$  のノイズを含むカルシウム濃度の変化を示している。図 9 からカルシウム濃度の変化の振る舞いは、ノイズに影響なく同様であることが分かる。しかし、変化の幅、すなわち、最大値と最小値の差は、ノイズの影響によって異なっていると考えられる。実際に、1,000,000 ステップにおける 1 つの傾きの平均と変化の幅の平均を表 2 にまとめると、時系列で見られたような現象が確認できる。ただし、この表において、傾きとは 1 つの右肩下がりの変化についての傾きの平均値であり、変化の幅とは 1 つの右肩下がりの変化についての最大値と最小値の差を示すものである。この表からノイズの影響による傾きの変化は小さく、変化の幅の変化が大きいことが分かる。ノイズの影響により、バースト波の構造に相当するカルシウム濃度の変化の傾き変化がなく、バースト波の間隔や周期に相当するカルシウム濃度の変化の幅が短縮することが考えられる。

表 2 ノイズの影響によるカルシウム濃度の変化の差異

ノイズの大きさ	傾き	変化の幅
0	$5.697 \times 10^{-5}$	$4.19 \times 10^{-2}$
20	$5.817 \times 10^{-5}$	$4.14 \times 10^{-2}$
40	$5.918 \times 10^{-5}$	$3.94 \times 10^{-2}$

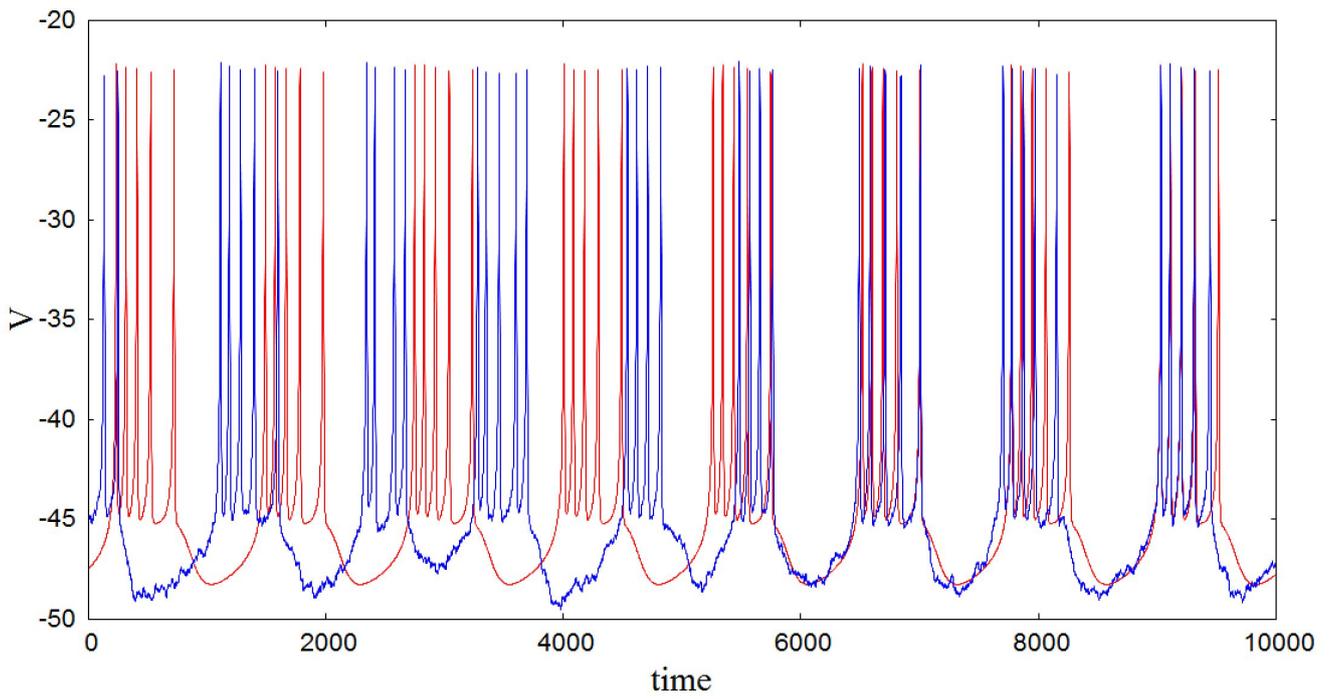


図7 周期的なバースト波, ノイズ強度  $D=20$  との比較

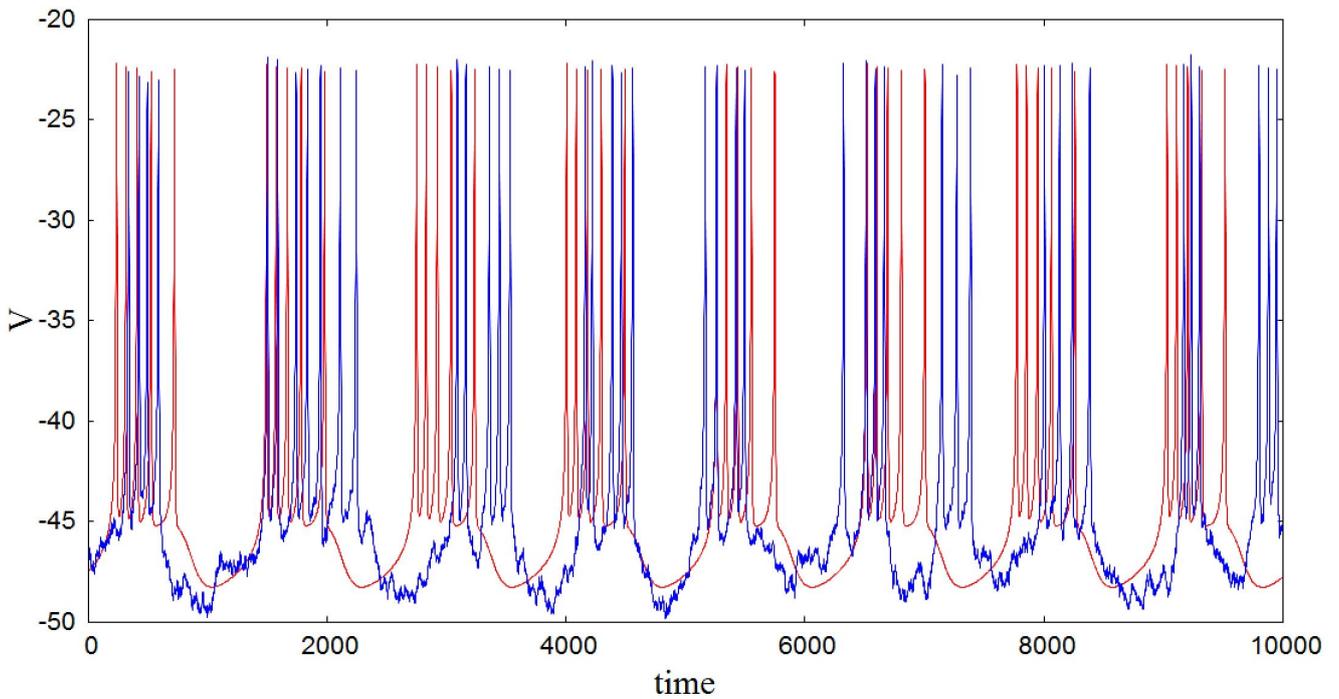


図8 周期的なバースト波, ノイズ強度  $D=40$  との比較

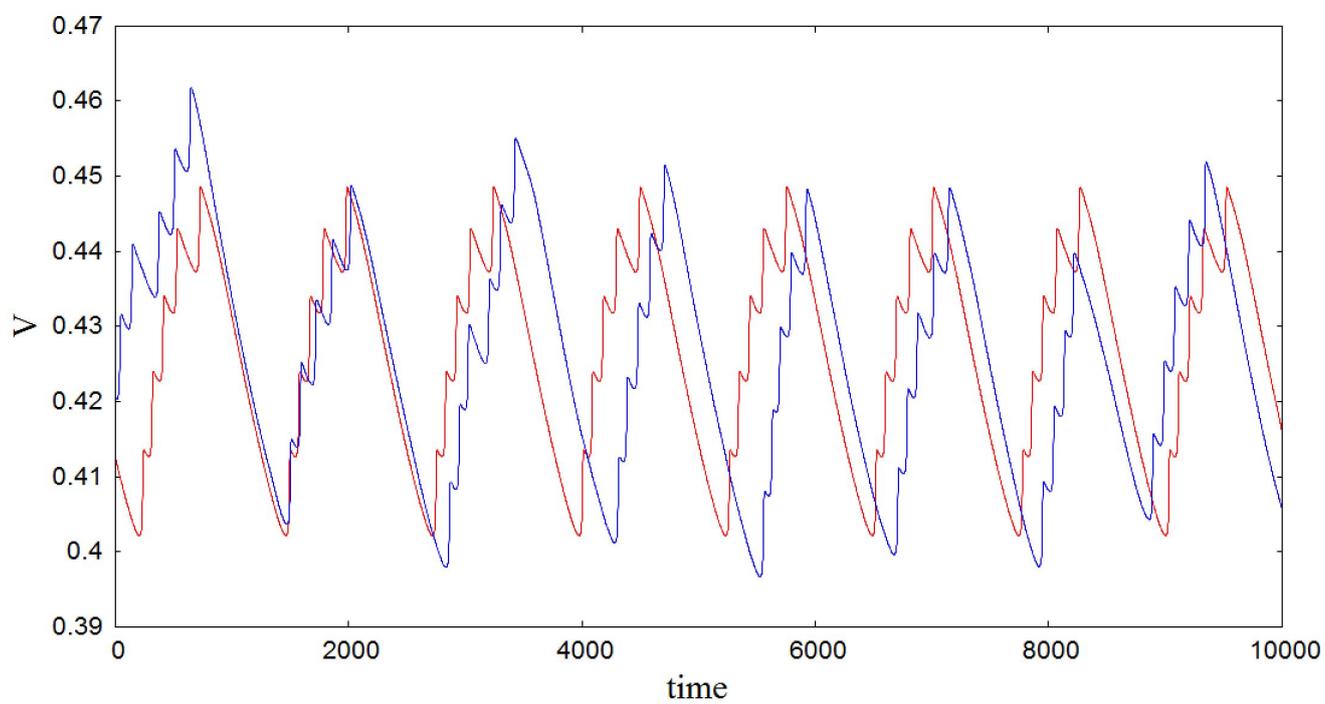


図9 カルシウム濃度の変化, ノイズ強度  $D=20$  との比較

### 3.2.2 非周期的なバースト波に対するノイズの影響

次に、周期的でない、カオス的なバースト波を示すパラメータにおける膜電位の時間変化の振る舞いにノイズが与える影響を調べる。図 10, 11 では、横軸が時間、縦軸が膜電位を表し、 $g_I^* = 1800$ ,  $g_{K,V}^* = 1700$  であるときの膜電位の変化の振る舞いを示している。図 10 では、赤い線がノイズを含まない膜電位の変化、青い線が  $D = 20$  のノイズを含む膜電位の変化を示している。図 11 では、赤い線がノイズを含まない膜電位の変化、青い線が  $D = 40$  のノイズを含む膜電位の変化を示している。図 10 から、周期的なバースト波と同様にノイズを加えた場合、スパイク数が増加していることが確認できる。図 11 から、強度を変更したノイズを加えた場合においても、図 10 のシミュレーションと同様に、スパイク数が増加していることが確認できる。このことから周期的なバースト波に対する影響と同様に、強度の大きさを変更した場合においてもノイズは、Chay モデルが示す非周期的なバースト波のスパイク数を増加させる影響を与えと考えられる。また、図 10 と図 11 についての比較からノイズの強さがスパイク数の増加に与える影響を調べると、 $D = 40$  のノイズを含む図 11 の方が、 $D = 20$  のノイズを含む図 10 よりもノイズの影響によるスパイク数の増加量が大きいことが確認できる。さらに、図 7 と図 10 を比較すると、図 10 の方が、ノイズの影響によるスパイク数の増加量が大きいことが推測できる。

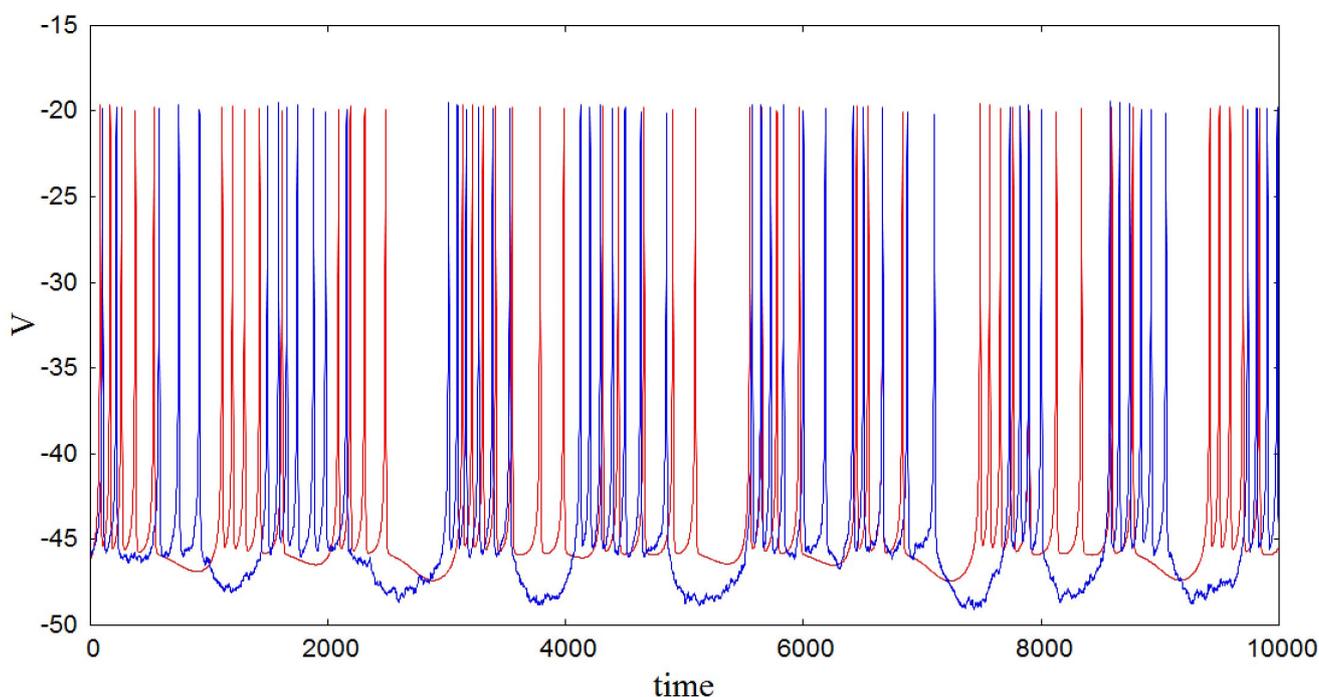


図 10 非周期的なバースト波、ノイズ強度  $D=20$  との比較

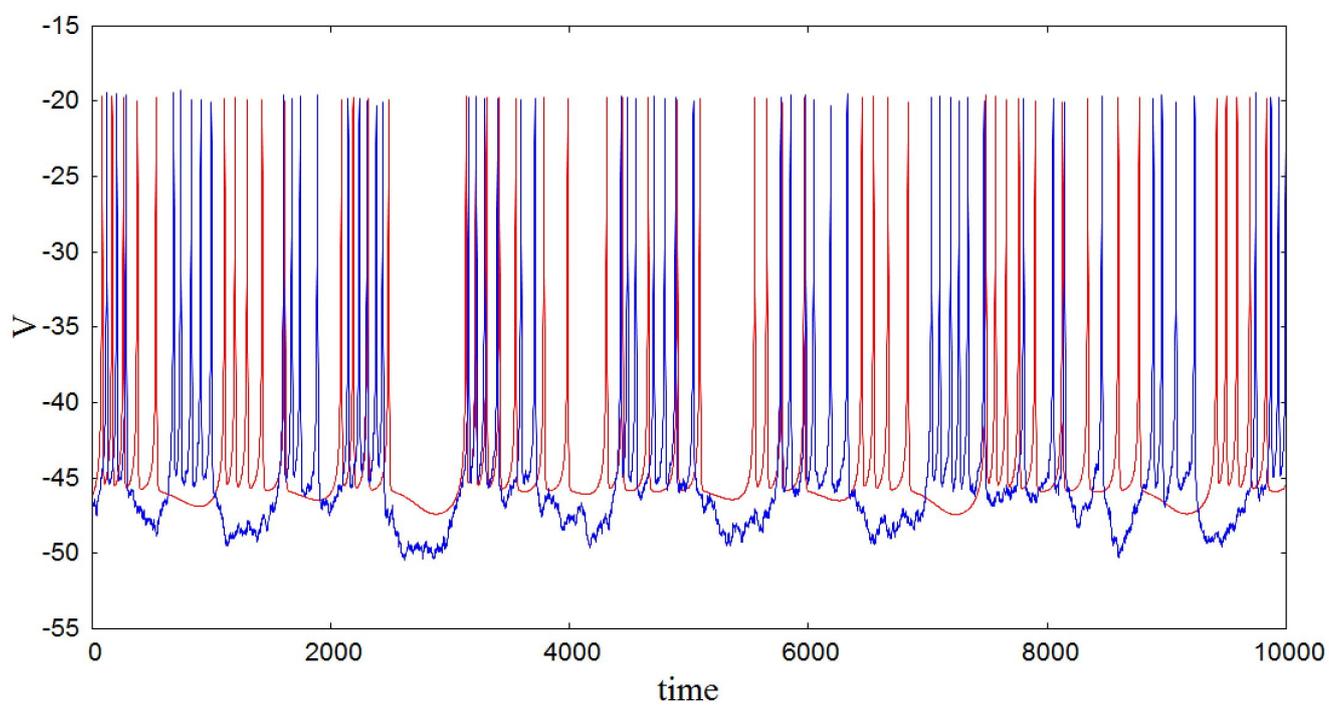


図 11 非周期的なバースト波, ノイズ強度  $D=40$  との比較

### 3.2.3 ノイズが Chay モデルに与える影響のパラメータ依存性

3.2.1 節, 3.2.2 節のシミュレーションから, ノイズの影響によるおけるスパイク数の増加量について, パラメータによる違いがあることが考えられる. そこで, ノイズが Chay モデルに与える影響のパラメータ依存性を調べる. 動かせるパラメータとして混合イオンチャンネルのコンダクタンス  $g_I^*$  と電位感受性カリウムイオンチャンネルのコンダクタンス  $g_{K,V}^*$  の 2 つを設定する. 図 12 では, 横軸が混合イオンチャンネルのコンダクタンス  $g_I^*$ , 縦軸が電位感受性カリウムイオンチャンネルのコンダクタンス  $g_{K,V}^*$  を表している. 図 12 は, 混合イオンチャンネルのコンダクタンス  $g_I^*$  と電位感受性カリウムイオンチャンネルのコンダクタンス  $g_{K,V}^*$  が示すパラメータ空間において, 100,000 ステップの試行のシミュレーションで, 各パラメータにおける強度  $D = 20$  のノイズを入力した Chay モデルが示す単位時間当たりのスパイク数, 外部入力を含まない Chay モデルが示す単位時間当たりのスパイク数の差を示すものである. 図 12 から 3.2.1 節, 3.2.2 節のシミュレーションで確認したように周期的なバースト波を示すパラメータと非周期的なバースト波を示すパラメータに関わらず, ほぼ全てのパラメータにおいてスパイク数がノイズの影響によって増加していることが分かる.  $g_I^* = 1700$ ,  $g_{K,V}^* = 1900$  付近から  $g_I^* = 1900$ ,  $g_{K,V}^* = 1600$  にかけての斜めの領域で特にスパイク数の増加量が他と比較して大きいことが推測される. また,  $g_I^* = 1850$ ,  $g_{K,V}^* = 1550$  付近から  $g_I^* = 1850$ ,  $g_{K,V}^* = 1700$  までの領域や  $g_I^* = 1700$ ,  $g_{K,V}^* = 1500$  付近から  $g_I^* = 1700$ ,  $g_{K,V}^* = 1750$  までの領域などにおいてもスパイク数の増加量が他と比較して大きいと推測される.

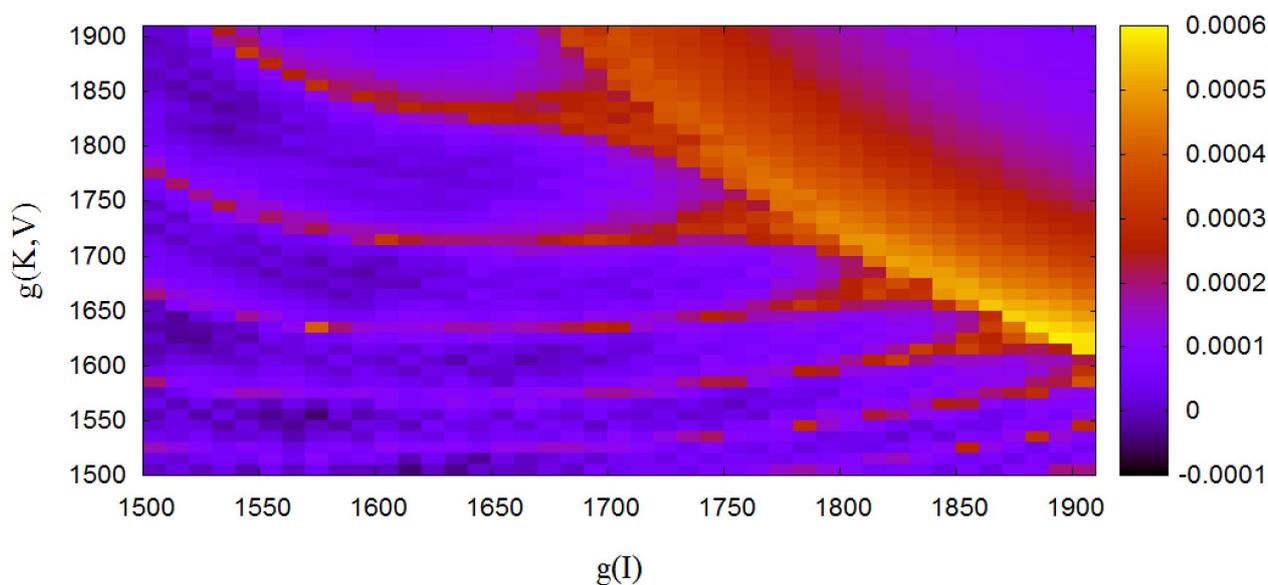


図 12 ノイズが Chay モデルに与える影響のパラメータ依存性

### 3.3 正弦波を入力した場合

本章では、数理モデルを使用して実際に行った正弦波を入力した Chay モデルに関するシミュレーションについて述べる。

#### 3.3.1 周期的なバースト波に対する正弦波の影響

正弦波が Chay モデルに与える影響に関するシミュレーションを行う。第 2 章で示したように式 (2) と式 (3) を変更せずに、外部入力を含まない膜電位の時間変化を示す式 (1) と正弦波項を含む膜電位の時間変化を示す式 (5) のみを入れ替えて、それぞれにおいて、ルンゲクッタ法で近似解を導き、膜電位変化を 10,000 ステップにおいて時系列に従ってプロットして、その振る舞いの差異を確認した。

最初に、周期的なバースト波を示すパラメータにおける膜電位の時間変化の振る舞いに正弦波が与える影響を調べる。図 13, 14 では、横軸が時間、縦軸が膜電位を表し、 $g_I^* = 1650$ ,  $g_{K,V}^* = 1800$  であるときの膜電位の変化の振る舞いを示している。図 13 では、赤い線が正弦波を含まない膜電位の変化、青い線が  $A = 20$  の正弦波を含む膜電位の変化を示している。図 14 では、赤い線が正弦波を含まない膜電位の変化、青い線が  $A = 40$  の正弦波を含む膜電位の変化を示している。図 13 から正弦波を加えた場合、おいてスパイク数が増加していることが確認できる。図 14 から、振幅を変更したノイズを加えた場合においても、図 13 のシミュレーションと同様に、スパイク数が増加していることが確認できる。振幅の大きさを変更した場合において正弦波は、Chay モデルが示す周期的なバースト波のスパイク数を増加させる影響を与えられらる。また、図 13 と図 14 についての比較から正弦波の強さがスパイク数の増加に与える影響を調べると、 $A = 40$  の正弦波を含む図 14 の方が、 $A = 20$  の正弦波を含む図 13 よりも正弦波の影響によるスパイク数の増加量が大きいことが確認できる。

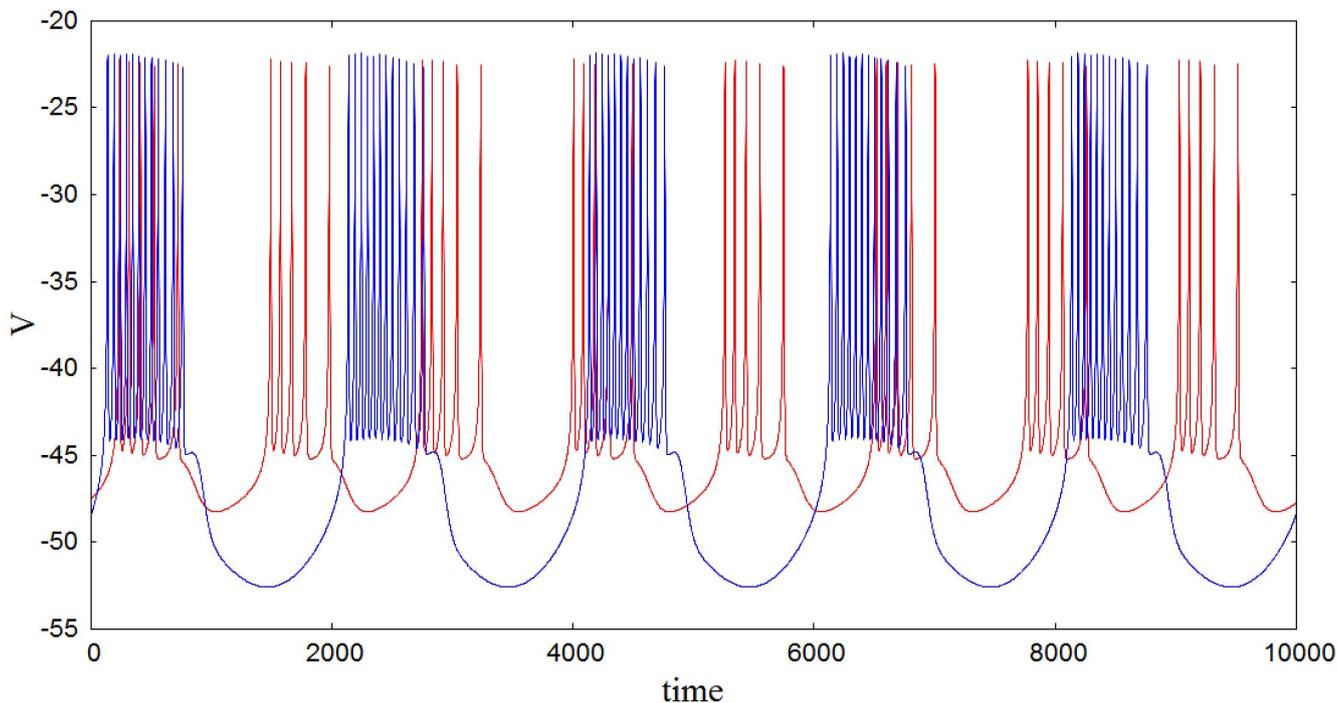


図 13 周期的なバースト波、正弦波振幅  $A=20$  との比較

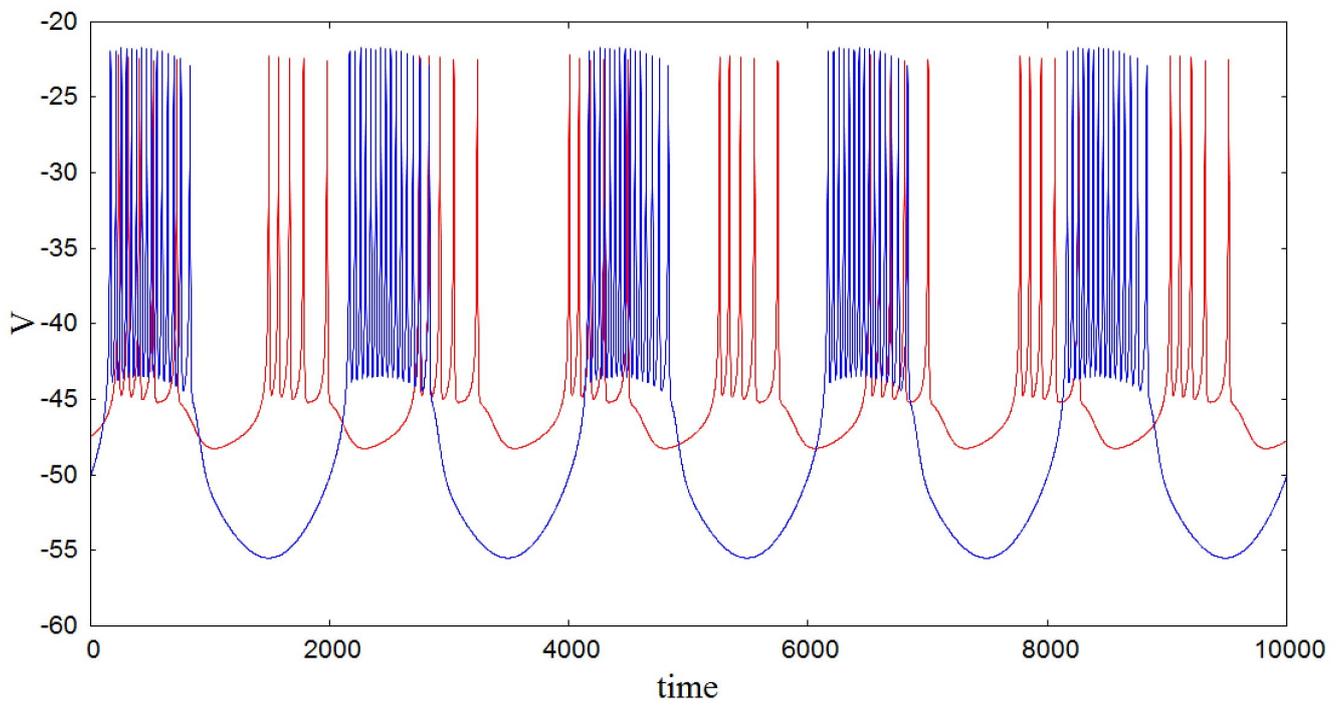


図 14 周期的なバースト波, 正弦波振幅  $A=40$  との比較

### 3.3.2 非周期的なバースト波に対する正弦波の影響

次に、周期的でない、カオス的なバースト波を示すパラメータにおける膜電位の時間変化の振る舞いに正弦波が与える影響を調べる。図 15, 16 では、横軸が時間、縦軸が膜電位を表し、 $g_I^* = 1800$ ,  $g_{K,V}^* = 1700$  であるときの膜電位の変化の振る舞いを示している。図 15 では、赤い線が正弦波を含まない膜電位の変化、青い線が  $A = 20$  の正弦波を含む膜電位の変化を示している。図 16 では、赤い線が正弦波を含まない膜電位の変化、青い線が  $A = 40$  の正弦波を含む膜電位の変化を示している。図 15 から、周期的なバースト波と同様に、正弦波を加えた場合、スパイク数が増加していることが確認できる。図 16 から、振幅を変更した正弦波を加えた場合においても、図 15 のシミュレーションと同様に、スパイク数が増加していることが確認できる。このことから周期的なバースト波に対する影響と同様に、振幅の大きさを変更した場合においても正弦波は、Chay モデルが示す非周期的なバースト波のスパイク数を増加させる影響を与えらる。また、図 15 と図 16 についての比較から正弦波の強さがスパイク数の増加に与える影響を調べると、 $A = 40$  の正弦波を含む図 16 の方が、 $A = 20$  の正弦波を含む図 15 よりも正弦波の影響によるスパイク数の増加量が大きいことが確認できる。さらに、図 13 と図 15 を比較すると、図 15 の方が、正弦波の影響によるスパイク数の増加量が大きいことが推測できる。

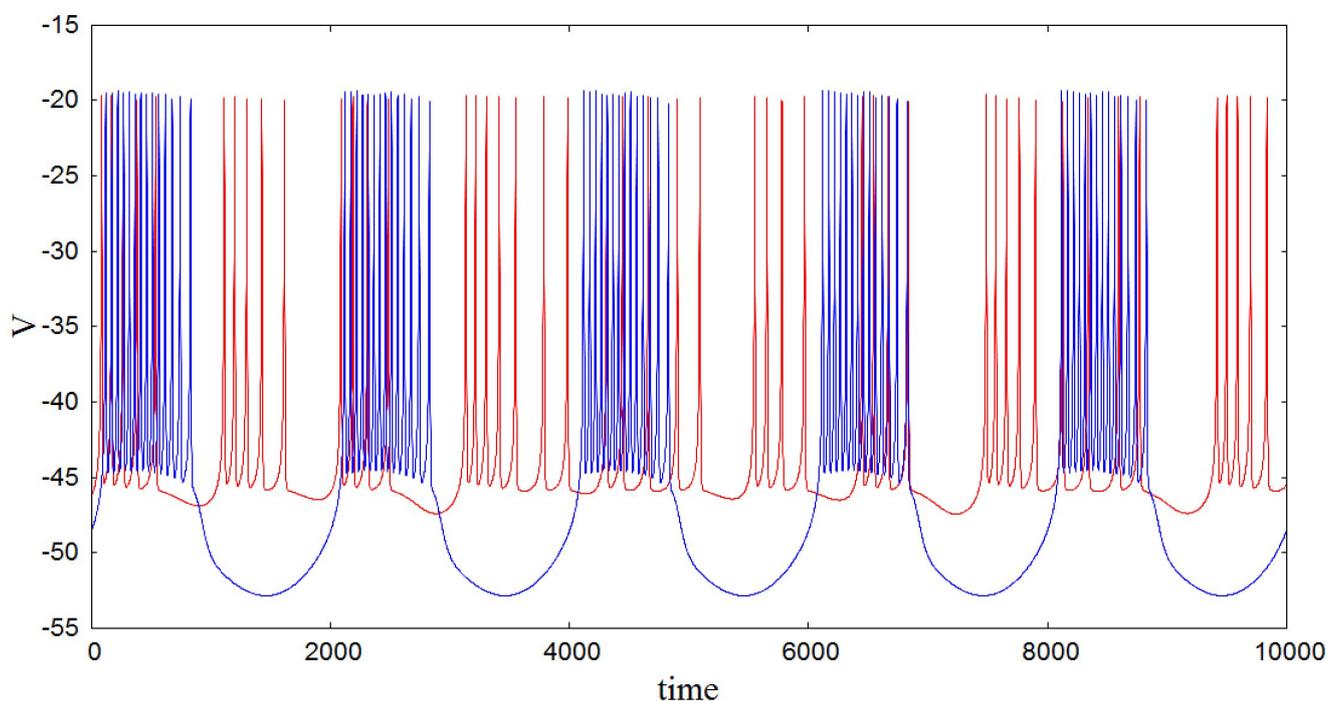


図 15 非周期的なバースト波，正弦波振幅  $A=20$  との比較

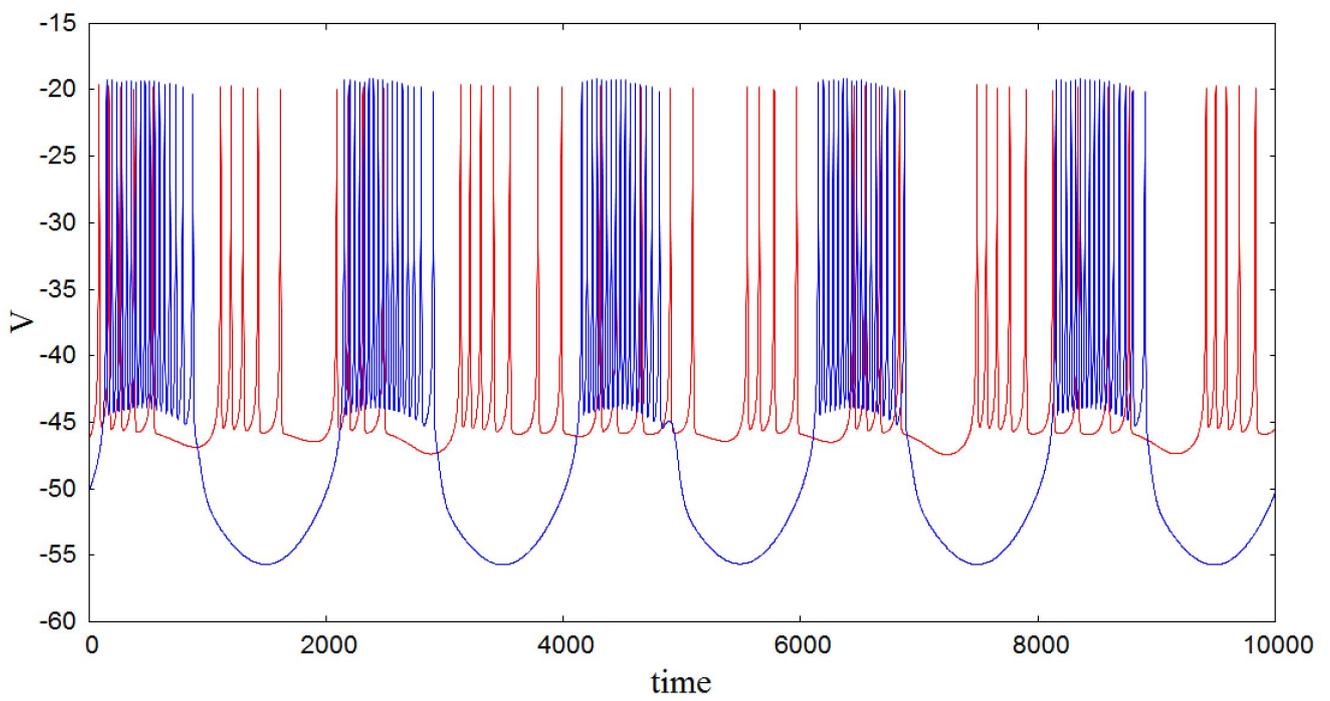


図 16 非周期的なバースト波，正弦波振幅  $A=40$  との比較

### 3.3.3 正弦波を入力した Chay モデルにおけるバースト波の周期性の分布

3.3.2 節のシミュレーションから正弦波を加えることによって、外部入力を含まない場合では非周期的なバースト波を示すパラメータにおいて、周期的なバースト波が示されることも確認できる。すなわち、正弦波の影響により周期的なバースト波を示すパラメータの領域と非周期的なバースト波を示す領域が変化していると推測される。そこで、正弦波を入力した Chay モデルにおけるバースト波の周期性の分布を確認するシミュレーションを行う。動かせるパラメータとして混合イオンチャンネルのコンダクタンス  $g_I^*$  と電位感受性カリウムイオンチャンネルのコンダクタンス  $g_{K,V}^*$  の 2 つを設定する。 $g_I^*$  と  $g_{K,V}^*$  の値をそれぞれ 1500 から 1900 まで 10 ずつ変化させて周期と非周期がどのように分布しているか分析を行う。周期と非周期の判定は、2 種類の方法を用いて行う。一つ目の方法は、細胞内のカルシウムイオン濃度の時間変化を利用して行うものである。細胞内のカルシウム濃度の時間変化の 100,000 ステップにおける時系列に従ったプロットの中で、ある値をしきい値として取り、膜電位がしきい値を下回る間隔が周期的である場合を周期的な変化、しきい値を下回る間隔が非周期的である場合を非周期的な変化として判定を行った。シミュレーションで得られた結果は、図 17 のようになった。図 17 は、横軸が混合イオンチャンネルのコンダクタンス  $g_I^*$ 、縦軸が電位感受性カリウムイオンチャンネルのコンダクタンス  $g_{K,V}^*$  を表しており、このパラメータ空間におけるバースト波の周期性の分布を示している。図 17 において、黒い領域が周期的な変化を示す領域、黄色い領域が非周期的な変化を示す領域を示している。

二つ目の方法は、二つの軌道の差を利用して行うものである。一つ目の軌道は、第 2 章における正弦波を入力した Chay モデルである式 (1)、式 (2)、式 (5) の初期値を  $V = 40$ 、 $C = 0.23$ 、 $n = 0.7$  と設定してルンゲクッタ法で解き近似解を得る。二つ目の軌道は、式 (1)、式 (2)、式 (5) の初期値を  $V = 40.01$ 、 $C = 0.23$ 、 $n = 0.7$  と設定してルンゲクッタ法で解き近似解を得る。すなわち、二つの軌道での初期値において、 $V$  の値で 0.01 の差異を設定し、その差異の時間変化を利用して周期と非周期の判定を行う。周期的なバースト波を示すパラメータでは、0.01 の差異が存在していても同一の軌道になると考えられるため、差異は時間経過と共に減少していくと考えられる。対して、非周期的なバースト波を示すパラメータでは、0.01 の差異が存在すると同一の軌道にならないと考えられるため、差異は時間経過と共に減少していかないと考えられる。そこで、一つ目の軌道のその時点における値を  $V_t^1$ 、 $C_t^1$ 、 $n_t^1$  とし、二つ目の軌道のその時点における値を  $V_t^2$ 、 $C_t^2$ 、 $n_t^2$  とし、二つの軌道のその時点における差を示す関数  $d(t)$  を以下の式 (6) のように設定する。

$$d(t) = (V_t^2 - V_t^1)^2 + (n_t^2 - n_t^1)^2 + (C_t^2 - C_t^1)^2 \quad (6)$$

式 (6) の関数  $d(t)$  の値が、周期的なバースト波を示すパラメータでは時間経過により減少すると考えられ、非周期的なバースト波を示すパラメータでは時間経過により減少しないと考えられる。そこで、関数  $d(t)$  の値を時系列に従ってプロットし、10,000 ステップ以降において 0.01 以上の値を取らない場合は、周期的なバースト波とし、0.01 以上の値を取る場合は、非周期的なバースト波として判定を行った。シミュレーションで得られた結果は、図 18 のようになった。図 18 は、横軸が混合イオンチャンネルのコンダクタンス  $g_I^*$ 、縦軸が電位感受性カリウムイオンチャンネルのコンダクタンス  $g_{K,V}^*$  を表しており、このパラメータ空間におけるバースト波の周期性の分布を示している。図 18 において、黒い領域が周期的な変化を示す領域、黄色い領域が非周期的な変化を示す領域を示している。図 17 と図 18 を比較すると、周期的なバースト波を示すパラメータの領域と非周期的なバースト波を示すパラメータの領域の分布が同様になっていることが分かる。また、図 18 の方が図 17 よりも黄色い領域が少ないことも確認でき、二つ目の判定方法は、一つ目の判定方法よりも非周期的なバースト波を示すパラメータの領域が小さいことが推測される。

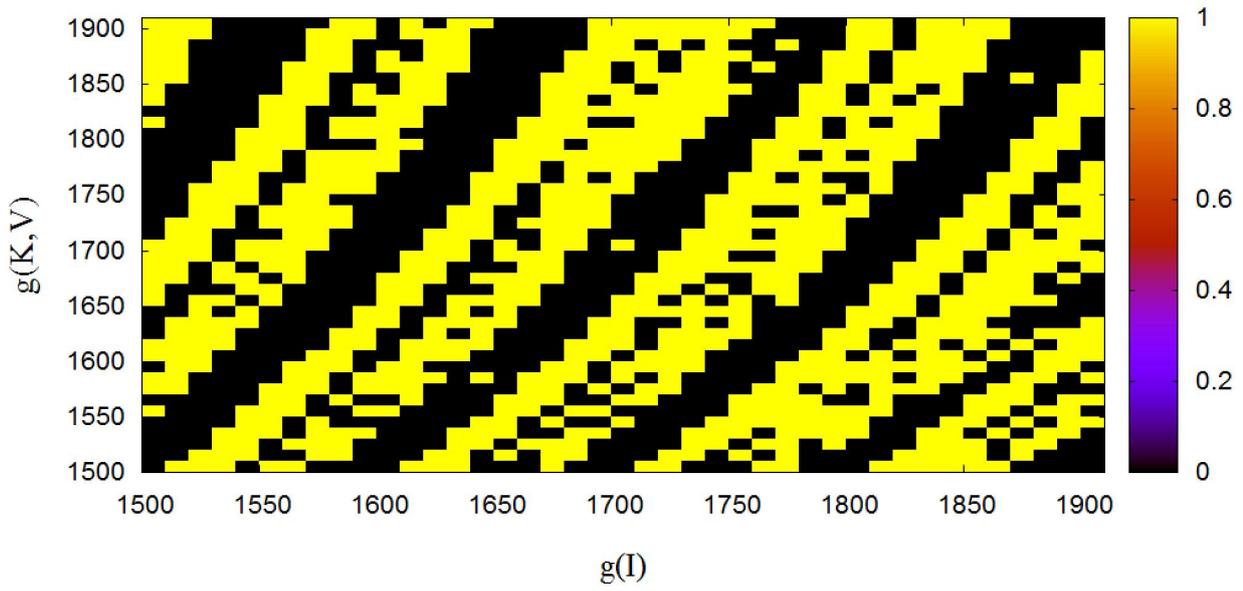


図 17 正弦波を入力した Chay モデルにおける周期的なバースト波と非周期的なバースト波の一つ目の判定

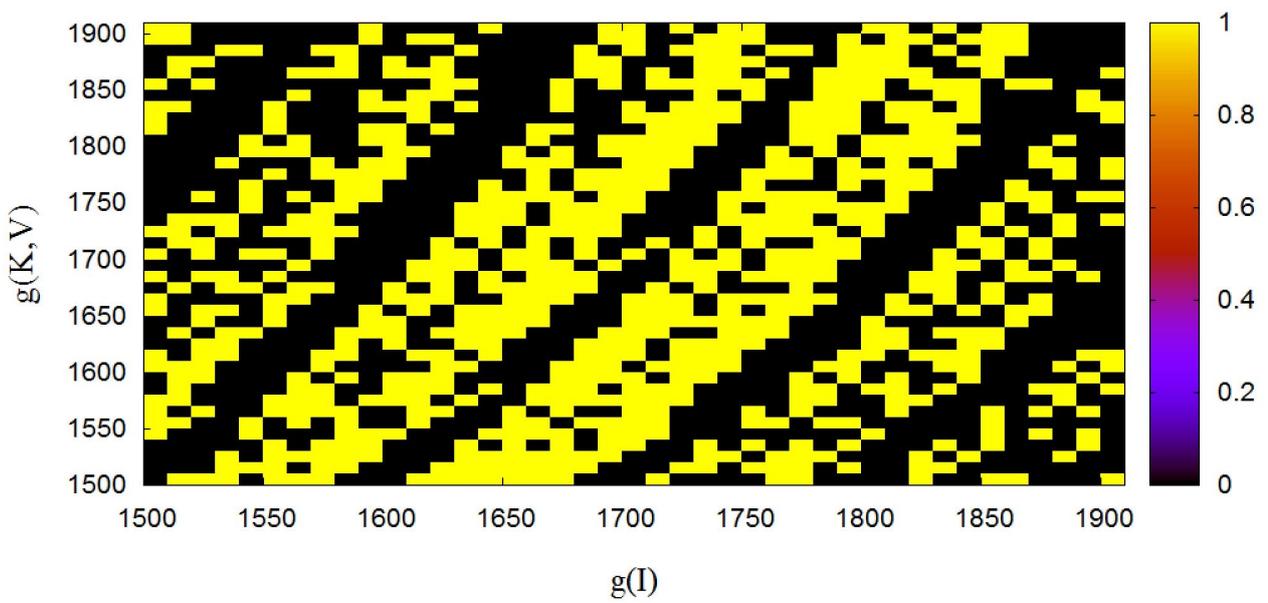


図 18 正弦波を入力した Chay モデルにおける周期的なバースト波と非周期的なバースト波の二つ目の判定

### 3.3.4 正弦波が Chay モデルに与える影響のパラメータ依存性

3.3.1 節, 3.3.2 節のシミュレーションから正弦波の影響によるスパイク数の増加量について, パラメータによる違いがあることが考えられる. そこで, 正弦波が Chay モデルに与える影響のパラメータ依存性を調べる. 動かせるパラメータとして混合イオンチャンネルのコンダクタンス  $g_I^*$  と電位感受性カリウムイオンチャンネルのコンダクタンス  $g_{K,V}^*$  の 2 つを設定する. 図 19 では, 横軸が混合イオンチャンネルのコンダクタンス  $g_I^*$ , 縦軸が電位感受性カリウムイオンチャンネルのコンダクタンス  $g_{K,V}^*$  を表している. 図 19 は, 混合イオンチャンネルのコンダクタンス  $g_I^*$  と電位感受性カリウムイオンチャンネルのコンダクタンス  $g_{K,V}^*$  が示すパラメータ空間において, 100,000 ステップの試行のシミュレーションで, 各パラメータにおける振幅  $A=20$  の正弦波を入力した Chay モデルが示す単位時間当たりのスパイク数と, 外部入力を含まない Chay モデルが示す単位時間当たりのスパイク数の差を示すものである. 図 19 から 3.3.1 節, 3.3.2 節のシミュレーションで確認したように周期的なバースト波を示すパラメータと非周期的なバースト波を示すパラメータに関わらず, ほぼ全てのパラメータにおいてスパイク数が正弦波の影響によって増加していることが分かる.  $g_I^* = 1700$ ,  $g_{K,V}^* = 1900$  付近から  $g_I^* = 1900$ ,  $g_{K,V}^* = 1600$  にかけての斜めの領域で特にスパイク数の増加量が他と比較して大きいことが推測される.

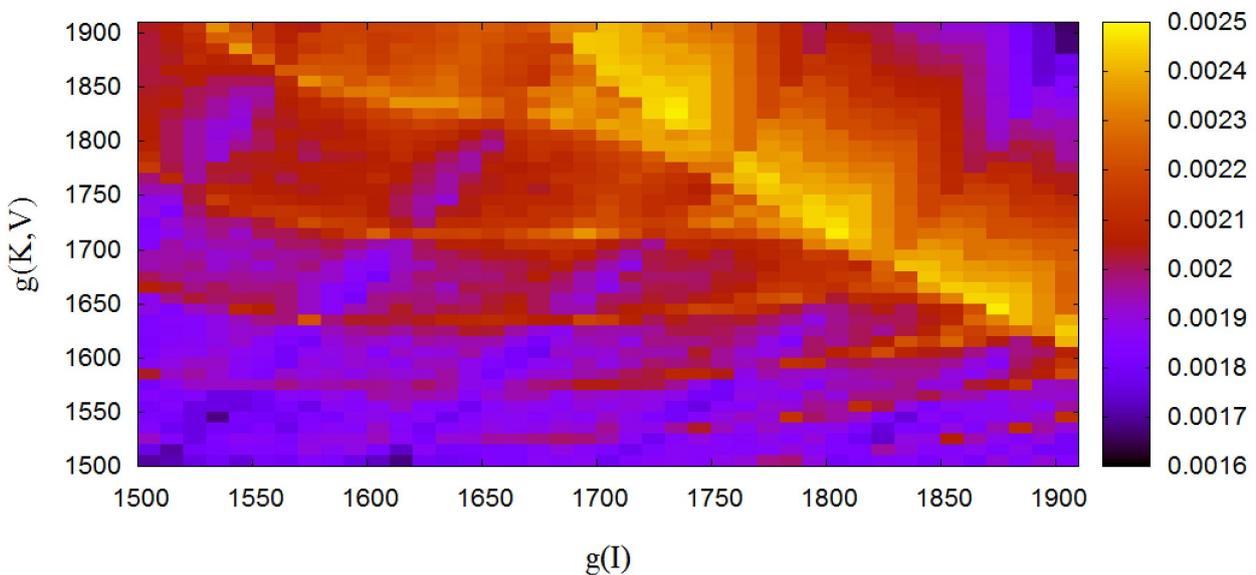


図 19 正弦波が Chay モデルに与える影響のパラメータ依存性

## 第 4 章 考察

### 4.1 外部入力の影響に関する考察

Chay モデルに関して行ったシミュレーションにより、混合イオンチャネルのコンダクタンス  $g_I^*$  と電位感受性カリウムイオンチャネルのコンダクタンス  $g_{K,V}^*$  という二つのパラメータの値を変化させることで、周期的なバースト波を示す膜電位の変化と非周期的なバースト波を示す膜電位の変化のいずれも表現できることを確認した。このことから、混合イオンチャネルのコンダクタンス  $g_I^*$  と電位感受性カリウムイオンチャネルのコンダクタンス  $g_{K,V}^*$  が膵  $\beta$  細胞のインスリン分泌の障害に関わりがある可能性が数理モデルから示唆される。

最初に、ノイズの影響に関するシミュレーションについて考察を行う。図 7 からノイズを加えた場合、スパイク数が増加していることが確認でき、周期的なバースト波を示すパラメータにおいてノイズの影響によりスパイク数が増加することが確認された。図 10 から、非周期的なバースト波を示すパラメータにおいても周期的なバースト波と同様に、正弦波を加えた場合、スパイク数が増加していることが確認できる。図 7 と図 8 についての比較から、 $D = 40$  のノイズを含む場合の方が、 $D = 20$  のノイズを含む場合よりもノイズの影響によるスパイク数の増加量が大きいことが確認できる。また、図 10 と図 11 についての比較から、 $D = 40$  のノイズを含む図 11 の方が、 $D = 20$  のノイズを含む図 10 よりもノイズの影響によるスパイク数の増加量が大きいことが確認できる。したがって、ノイズの強度を大きくするとスパイク数の増加量も大きくなることも確認された。以上からノイズという不規則な外部入力を加えることにより、膵  $\beta$  細胞のインスリン分泌が促進される可能性があることが示唆される。

また、図 7 と図 10 を比較すると、図 10 の方が、ノイズの影響によるスパイク数の増加量が大きいことが推測できる。ノイズの影響によるスパイク数の増加量について、パラメータによる違いがあることが考えられるため、ノイズが Chay モデルに与える影響のパラメータ依存性のシミュレーションについて考察する。パラメータによる違いについては、図 12 からほとんど全てのパラメータにおいてスパイク数が正弦波の影響によって増加していることが分かる。なかでも、 $g_I^* = 1700$ 、 $g_{K,V}^* = 1900$  付近から  $g_I^* = 1900$ 、 $g_{K,V}^* = 1600$  にかけての斜めの領域で特にスパイク数の増加量が他と比較して大きいことが推測され、特に効果的な領域が存在することが示唆されている。また、ノイズが Chay モデルに与える影響のパラメータ依存性のシミュレーションの結果の図 12 と外部入力を含まない Chay モデルの周期的なバースト波を示すパラメータと非周期的なバースト波を示すパラメータの分布の図 6 を比較すると、周期的なバースト波を示すパラメータ領域よりも非周期的なバースト波を示すパラメータ領域で、ノイズの影響によるスパイク数の増加がより強くなる傾向があると推測される。非周期的なバースト波とは、インスリン分泌の律動性を失った膵  $\beta$  細胞と考えられる。インスリン分泌の律動性を失うことは、2 型糖尿病患者のようにインスリン分泌に何らかの障害があることを意味し、膵  $\beta$  細胞が正常な状態になると解釈されるため、膵  $\beta$  細胞に対してノイズのような不規則な刺激を加えた場合、正常な状態の膵  $\beta$  細胞よりも、インスリン分泌に障害がある膵  $\beta$  細胞において、より多くのインスリン分泌を促す可能性があると考えられる。

次に、正弦波の影響に関するシミュレーションについて考察を行う。図 13 から正弦波を加えた場合、スパイク数が増加していることが確認でき、周期的なバースト波を示すパラメータにおいて正弦波の影響によりスパイク数が増加することが確認された。図 15 から、非周期的なバースト波を示すパラメータにおいても周期的なバースト波と同様に、正弦波を加えた場合、スパイク数が増加していることが確認できる。図 13 と図 14 についての比較から、 $A = 40$  の正弦波を含む場合の方が、 $A = 20$  の正弦波を含む場合よりも正弦波の影響によるスパイク数の増加量が大きいことが確認できる。また、図 15 と図 16 についての比較から、 $A = 40$  の正弦波を含む場合の方が、 $A = 20$  の正弦波を含む場合よりも正弦波の影響によるスパイク数の増加量が大きいことが確認できる。したがって、正弦波の強さを強くするとスパイク数の増加量も大きくなることも確認された。よって、正弦波という規則的な外部入力を加えることにより、膵  $\beta$  細胞のインスリン分泌が促進される可能性があることが示唆された。

また、3.3.2 節のシミュレーションから正弦波を加えることにより、Chay モデルで示される膜電位のバースト波の周期と非周期が変化する場面があることが確認された。そこで、正弦波を加えた Chay モデルにおける周期的なバースト波を示すパラメータと非周期的なバースト波を示すパラメータの分布を示すシミュレーションを行うと外部入力を含まない Chay モデルと比較して違いが観測された。図 18 では、パラメータ空間においてバースト波の周期性の分布を示し、周期的な変化を示す領域、非周期的な変化を示す領域を示しており、図 18 は図 17 よりも非周期的なバースト波を示すパラメータの領域

が小さいことが推測された。図 6 と図 17, 図 18 を比較すると,  $g_I^* = 1800$ ,  $g_{K,V}^* = 1750$  付近と  $g_I^* = 1700$ ,  $g_{K,V}^* = 1800$  付近で正弦波の影響によるバースト波の周期と非周期の変化が確認される。また, 正弦波を入力した後では, 分布を示す構造が大きく異なっていることが推測される。バースト波が周期的であるということは, 膵  $\beta$  細胞におけるインスリン分泌が律動的であるということである。正弦波を加えることによりバースト波の周期と非周期を示すパラメータを示す分布が変化するという事は, 膵  $\beta$  細胞のインスリン分泌の律動性が変化しているパラメータが存在すると考えられる。正常な膵  $\beta$  細胞では, 律動的なインスリン分泌を行うため, インスリン分泌の律動性が変化することは, 正常な膵  $\beta$  細胞のインスリン分泌を示す状態が糖尿病患者のような異常な膵  $\beta$  細胞のインスリン分泌を示す状態に変化していることを意味する可能性が考えられる。よって, 正弦波を加えることにより, 膵  $\beta$  細胞のインスリン分泌の律動性に影響があることが推測される。

また, 図 13 と図 15 を比較すると, 図 15 の方が, 正弦波の影響によるスパイク数の増加量が大きいことが推測できる。正弦波の影響によるスパイク数の増加量について, パラメータによる違いがあることが考えられるため, 正弦波が Chay モデルに与える影響のパラメータ依存性のシミュレーションについて考察する。パラメータによる違いについては, 図 19 からほとんど全てのパラメータにおいてスパイク数が正弦波の影響によって増加していることが分かる。なかでも,  $g_I^* = 1700$ ,  $g_{K,V}^* = 1900$  付近から  $g_I^* = 1900$ ,  $g_{K,V}^* = 1600$  にかけての斜めの領域で特にスパイク数の増加量が他と比較して大きいことが推測され, 特に効果的な領域が存在することが示唆されている。また, 正弦波が Chay モデルに与える影響のパラメータ依存性のシミュレーション結果 (図 19) と外部入力を含まない Chay モデルの周期的なバースト波を示すパラメータと非周期的なバースト波を示すパラメータの分布 (図 6) を比較すると, 周期的なバースト波を示すパラメータ領域よりも周期的でないカオス的なバースト波を示すパラメータ領域で, 正弦波の影響によるスパイク数の増加がより強くなる傾向があると推測される。そして, 正弦波が Chay モデルに与える影響のパラメータ依存性のシミュレーション結果 (図 19) と正弦波を入力した Chay モデルの周期的なバースト波を示すパラメータと非周期的なバースト波を示すパラメータの分布 (図 17, 図 18) を比較すると, 周期的なバースト波を示すパラメータ領域よりも周期的でないカオス的なバースト波を示すパラメータ領域で, 正弦波の影響によるスパイク数の増加がより強くなる傾向があると推測される。これにより, 外部入力の有無に関わらず Chay モデルで非周期的なバースト波を示すパラメータで, 周期的なバースト波を示すパラメータよりもスパイク数の増加量が大きくなることが推測される。よって, 膵  $\beta$  細胞に対して正弦波のような規則的な刺激を加えた場合, 正常な状態の膵  $\beta$  細胞よりも, インスリン分泌に障害がある膵  $\beta$  細胞において, より多くのインスリン分泌を促す可能性があると考えられる。また, ノイズによるスパイクの増加量と正弦波によるスパイクの増加量を比較すると正弦波によるスパイク数の増加量の方が大きくなっていることが確認される。

## 第5章 おわりに

### 5.1 まとめ

本研究では、膵 $\beta$ 細胞の膜電位の変化を示す数理モデルである Chay モデルのパラメータを変化させることで周期的なバースト波と非周期的なバースト波が示されることを確認した。Chay モデルにおいて、ノイズと正弦波のどちらの外部入力の影響でもインスリン分泌に相当するスパイク数が増加することをシミュレーションにより示した。また、ノイズと正弦波のどちらの外部入力も強度を大きくするほどスパイク数の増加がより大きくなる傾向にあることをシミュレーションにより示した。さらに、周期的なバースト波を示すパラメータよりも非周期的なバースト波を示すパラメータにおいて、ノイズと正弦波のどちらの外部入力も、より大幅なスパイク数を増加させることを示した。これらの結果は、糖尿病患者のようにインスリン分泌の律動性が失われた膵 $\beta$ 細胞に対して、インスリン分泌を何らかの外部からの刺激によって促せる可能性を示唆していると考えられる。

### 5.2 今後の方針

本研究では、ノイズや正弦波という外部入力を Chay モデルに加えることでスパイク数が変化することをシミュレーションの結果のみから考察を行った。しかし、今回使用した数理モデルである Chay モデルの構造という観点からノイズ項や正弦波項を追加することでスパイク数が変化する理由について理論的に考察することが出来ていない。数理モデルの構造に外部入力を与える影響について数理モデルを解析することで検証する必要があると考えられる。また、今回は、単一の膵 $\beta$ 細胞の膜電位変化を数理モデルで再現し、そのモデルに対してノイズや正弦波という外部入力を与える影響を考察した。しかし、実際の膵臓では、ランゲルハンス島に膵 $\beta$ 細胞は複数存在し、相互作用などが働く可能性が存在するため、膵臓で行われるインスリン分泌に対する外部入力の影響を今回の数理モデルでは、厳密には再現できていない。よって、今回使用した Chay モデルなどを利用したネットワークモデルによるシミュレーションを行うなど、ランゲルハンス島に存在する複数の膵 $\beta$ 細胞を考慮してシミュレーションを行う必要があると考えられる。今回、考察したノイズや正弦波という外部入力を実際に糖尿病治療に応用するためには、外部入力を膵 $\beta$ 細胞に対してどのように加えるか、どのような方法が最も効率的な治療になるかなど、外部入力の実装についても考察する必要があると考えられる。

## 謝辞

この場をお借り致しまして，指導教員の安東弘泰准教授をはじめ，本論文の執筆及び卒業研究の進行にご協力くださった方々に深く御礼を申し上げます．

## 参考文献

- [1] 厚生労働省「平成 28 年 国民健康栄養調査の結果」2017
- [2] 京都大学 糖尿病・内分泌・栄養内科「膵  $\beta$  細胞の生物学・病態学」[http://metab-kyoto-u.jp/to\\_doctor/outline/01.html](http://metab-kyoto-u.jp/to_doctor/outline/01.html)(参照 2017-1-11)
- [3] F.M.Ashcroft and P.Rorsman , "Electrophysiology of the pancreatic  $\beta$  -cell," Prog.biophys.Mol. , vol.54, pp.87-143,1989.
- [4] F.Martin and B.Soria , "Glucose-induced  $[Ca^{2+}]_i$  oscillations in single human pancreatic islets," Cell Calcium , vol.20, pp.409-414,1996.
- [5] E.Andreu, B.Soria, and J.V.Sanchez-Andres, "Oscillation of gap junction electrical coupling in the mouse pancreatic islets of Langerhans," J.Physiol., vol.498,pp. 753-761,1997.
- [6] P.Smolen, J.Rinzel, and A.Sherman, "Why pancreatic islets burst but single beta cells do not. The heterogeneity hypothesis," Biophys.J., vol. 64, pp .304-309,2010.
- [7] M.Yoshida, M.Nakata, S.Yamato, K.Dezaki, H.Sugawara, S.Ishikawa,M.Kawakami,T.Yada, and M.Takei, "Voltage-dependent metabolic regulation of Kv2.1 channels in pancreatic  $\beta$  cells," Biochem.Biophys.Res. Commun., vol.396, pp.304-309,2010.
- [8] H.Ando and K.Fujiwara , "Numerical analysis of bursting activity in an isolated pancreatic  $\beta$  -cell model," IEICE, vol.7,pp.217-225,2016.
- [9] T.R.Chay and J.Keizer , "Minimal model for membrane oscillations in the pancreatic  $\beta$  -cell," Biophys.J., vol.42, pp.181-190,1983.
- [10] T.R.Chay, "Chaos in a three-variable model of an excitable cell," Physica D, vol.16, pp.233-242,1985.
- [11] A.Hodgkin and A.F.Huxley, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve" J.Physiol,117,pp500-544,1952