

卒業研究

アルデヒド毒性を考えたお酒の飲み方

4年2組37番 2610130048

関陽平

- (1) 序文
- (2) 従来研究されてきたアルコール代謝の数値モデル
- (3) アルデヒドの細胞毒性がアルコール代謝に与える影響
  - (3)-1 石本・小泉・鈴木アルコール代謝数値モデル
  - (3)-2 急性アルコール中毒と二日酔いの発生メカニズム
  - (3)-3 肝機能の停止条件
- (4) 有効成分クルクミンによる分解促進効果
  - (4)-1 クルクミンがアルデヒド分解に与える影響
  - (4)-2 クルクミンの最適な摂取時刻
- (5) 結論
- (6) Mathematica の数値計算プログラム
- (7) 参考文献

## (1) 序文

私は20歳を越えてから、私にとっても身近に感じるようになったお酒に関して、様々な飲み方があると思うが、その正しい飲み方について数理的な面から追求していくことを考えた。その際に具体的なアルコールがアルデヒドを経由して分解される過程を基本的な数理モデルとして作り分析した研究論文「肝臓におけるアルコール代謝の数理モデリング:肝障害の発生メカニズムとその予防策」があることを知った。私が追求していきたい内容と近く、面白いと感じたので、この論文にある計算のフォローと内容を理解し深く読んでいくことで、論文にはない新しい発見と考察を提示していくことを目指した。

この論文の先行研究では、アルコールの代謝のメカニズムにおいて従来の研究では見落とされていたアルデヒドの細胞毒性に着目し、アルコール代謝に与える影響を数理的な手法により検証されていた。アルコール自体は代謝の場である肝臓へ直接的な毒性を持たないが、アルデヒドは細胞膜を破壊する非常に強い毒性を持ち、肝細胞を障害するため、二日酔いや肝障害の原因となる。また、アセトアルデヒドはアルコールそのものよりも、代謝活性を持つ肝細胞に対して10倍以上の毒性を持つといわれている。日本人の二日酔いの原因として非常に多くなっていて、この毒性は、フラッシングという現象を起こすことがある。フラッシングとは、お酒を飲んで顔が赤くなることを表している。肝臓の中での代謝は、エタノール→アセトアルデヒド→酢酸の順に変化していくが、アセトアルデヒドから酢酸に分解する能力が低い人は、フラッシングを起こしやすい。また、顔が赤くなるのは、血行が良くなっているから、健康的であると思っている人も多いが、実はその真逆で、強い毒性があり、分解されずに体内をめぐると、吐き気や頭痛がしたり、動悸が激しくなったりする原因となる成分である。またアセトアルデヒドによって食道に炎症を起こしてしまうこともあり、その炎症部分から癌が発生す

ることもある。このことから、体内へのアルデヒドの蓄積を抑えることが二日酔いや肝障害の予防となる。二日酔い予防として、アルデヒド分解を促進する有効成分として漢方薬のウコンに含まれるクルクミンがよく知られている。クルクミンを適切に摂取することは、体内のアルデヒド濃度を低く保ち、肝臓への障害を抑えることができると考えられる。この論文では、クルクミンの最適な摂取の仕方について数理的な面から分析されていた。

## (2) 従来研究されてきたアルコール代謝の数値モデル

体内のアルコール動態に関する研究として、血中アルコール濃度の実験データを用いて、アルコール飲料を摂取してから代謝されるまでを予測する数値モデルが提唱されている。例としては、アルコールの摂取量、体重、アルコール消失速度の3つに着目して、体内で消失されるまでに必要な時間を算出できる「上野式算定方式」がある。

ここで一度「上野式算定方式」について詳しく紹介しようと思う。道路交通法第65条第1項は「何人も、酒気を帯びて車両等を運転してはならない。」として、たとえ自転車であっても一律に車両等の「飲酒運転」を禁止している。ただし罰則を適用する時に、酒酔い(道路交通法第117条の2第1号)か、酒気帯び(道路交通法第117条の4第3号)かの区分がある。

酒酔いは、血中・呼気中アルコール濃度に関係なくアルコールの影響により正常な運転ができないおそれがある状態かどうかで判断する。必ずしも体内に保有するアルコールの量は一定しない。要するに、言語動作が不明確であったり、歩行状態が不確かであったりなど、酒に酔った状態(酩酊状態)が認められたものを言う。

酒気帯びは、本人がどんなに大丈夫と主張しようが、実際に運転に支障が無いくらい意識がはっきりしていても検知の結果、呼気中アルコール濃度が基準値(呼気1リットル中につきアルコールが0.15ミリグラム)以上あれば酒気帯び運転となる。

人間の体内に含まれる水分を体重の約70%、水分全体が血液で、血液の成分は純水と同じと仮定し、体重75kgの男性がアルコール濃度5%のビール350ml缶1本を飲んだとする。この人の体内にある水分は約52500mlである。生理現象、体質、体調、飲酒時間を全く考慮せず、水とアルコール量のみを考えたときの理論的な血中アルコール濃度は、「摂取アルコール量/水分の量」から0.264mg/mlとなる。これが理論上のアルコール濃度の求め方である。酒気帯び運転の取締基準である「血液1mlにつきアルコールが0.3mg又は呼気1ℓにつきアルコールが0.15mg」となるアルコール摂取量は、この理論上のアルコール濃度で考えると、ビール350ml缶約1本分となる。これだけで息が酒臭くなり酒気帯び運転になる。

体内に吸収されたアルコールは血液に溶解して全身にいきわたり、生体膜を容易に通過して水のあるところへ広がっていく。その広がり方は、性別、年齢、体質、体重、皮下脂肪、酵素、体調、アルコール摂取量、アルコールの種類、摂取時間、摂取後の経過時間等の条件で人によって全く違う。いろいろな要素が複雑に絡み合い血中および呼気中アルコール濃度が決まるのである。これらの複雑に絡み合っている要素を考慮した、血中アルコール濃度を求める計算方法があり、司法で利用されているのが上野式算定方式である。

上野式算定方式について考えてみる。まず算定式は、

$$\frac{\text{摂取アルコール量}}{\text{体重} \times \text{配分率(男性 0.7)}} \times \text{アルコールの欠損(0.7~0.8)} - \text{濃度減少率(毎時 0.12~0.19mg/ml)}$$

という式である。人体中の水分量を考慮し体の中のアルコール濃度をもとめ、そこから時間経過とともに低下していくアルコール濃度を引いていき、現在の血中アルコール濃度を求めていく。また、体内のアルコールの欠損やアルコール濃度減少率の割合は個人差があるので、最低値と最高値を設定している。

上野式算定法を体重75kgの男性が、ビール1000mlを飲んだ2時間後の例で説明する。アルコールの欠損が0.8で濃度減少率が0.12mg/

mlである時の血中アルコール濃度の最高値は 0.363mg/mlとなり、アルコールの欠損が 0.7 で濃度減少率が 0.19mg/mlである時の血中アルコール濃度の最低値は、0.147mg/mlとなる。2時間経過してもかなり高い数値であることがわかる。しかし、これらの研究では、アルコールの血中動態のみに着目しており、アルコール代謝産物である有毒物質のアルデヒドが代謝に及ぼす影響は考慮されていない。

### (3) アルデヒドがアルコール代謝に与える影響

#### (3)-1 石本・小泉・鈴木アルコール代謝数理モデル

摂取されたアルコールは、消化管を通り、胃で 20%、腸で 80%吸収される。小腸から吸収され門脈を通過して血液に入り、肝臓で主として代謝される。その割合は 90%である。残りのアルコールについては、腸や尿、肺から排出されるとともに、その他の臓器で代謝される。肝臓内では、図 1 のようなアルコール分解反応が起こる。

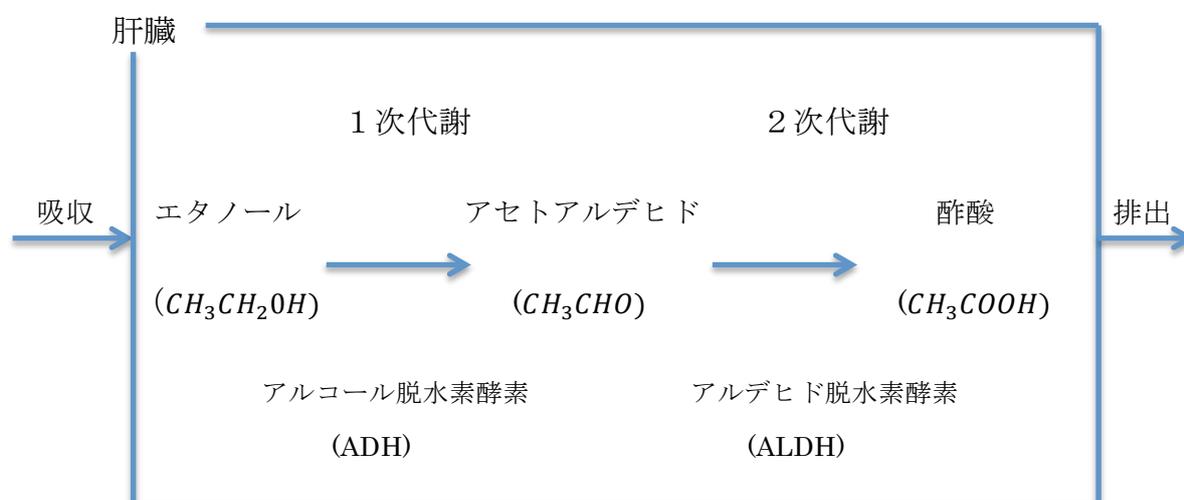


図1：肝臓におけるアルコール代謝の反応経路

このときに、肝臓におけるエタノール、アセトアルデヒドの濃度をそれぞれ  $n_1[t]$  [mg/mL]、 $n_2[t]$  [mg/mL] とする。また、ADH による1次代謝と ALDH による2次代謝の反応速度定数を  $k_1$  [1/h]、 $k_2$  [1/h] とする。次に、肝臓内で代謝活性を持つ肝細胞の割合を  $P[t]$  とし、時刻  $t$  におけるアルコールの吸収速度を  $f[t]$  [mg/mL・h] とする。

この時、 $n_1$  と  $n_2$  の初期条件として  $n_1[0]=0$ 、 $n_2[0]=0$  である。また、 $P[t]$  の初期条件  $P[0]=1$  で、 $P$  の範囲は  $0 \leq P[t] \leq 1$  である。

エタノールの濃度  $n_1$  とアルデヒドの濃度  $n_2$  の時間変化は以下の式で表す。

$$\frac{dn_1(t)}{dt} = f(t) - k_1 P(t) n_1(t) \quad (1)$$

$$\frac{dn_2(t)}{dt} = k_1 P(t) n_1(t) - k_2 P(t) n_2(t) \quad (2)$$

式(1)と(2)において、1次代謝と2次代謝は、代謝活性を持つ肝細胞における酵素反応のため、質量作用の法則で図2のように代謝が進むと仮定した。

ここで定義として、質量作用の法則とは、化学反応が化学平衡の状態にあるとき、反応物質の濃度と、生成物質の濃度との間には、温度・圧力が一定ならば一定の数量関係があるという法則である。

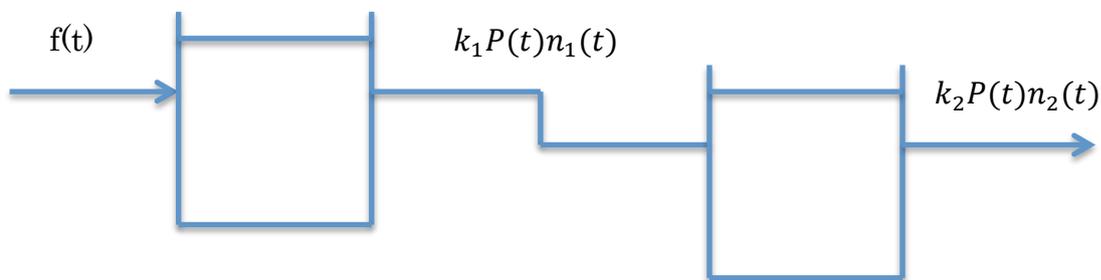


図2：代謝の進み方

また、アルコールの吸収速度  $f(t)$  は2次のガンマ分布に従うと仮定し、

$$f(t) = A(t/\tau)e^{-t/\tau} \quad (3)$$

とする。

ここで、ガンマ分布確率によって定義される確率密度関数  $f(x)$  は

$$f(x) = x^{\alpha-1} \frac{e^{-x/\beta}}{\Gamma(\alpha)\beta^\alpha}$$

である。このとき、 $\alpha=2$ 、 $x=t$ 、 $\beta=\tau$  とすると、

$$f(t) = t \frac{e^{-t/\tau}}{\Gamma(2)\tau^2} = \frac{1}{\Gamma(2)\tau} (t/\tau)e^{-t/\tau}$$

となり、このとき  $A = \frac{1}{\Gamma(2)\tau}$  としたときに、アルコール吸収速度

$$f(t) = A(t/\tau)e^{-t/\tau} \text{ となる。}$$

このとき  $A$  を飲酒速度スケール、 $\tau$  を飲酒時間スケールを表す。この2つのパラメータ  $A$  と  $\tau$  によって、人それぞれの飲酒するペースを表す。

$f'(t) = 0$  となる  $t$  は、

$$\begin{aligned} f'(t) &= \frac{A}{\tau} e^{-t/\tau} - \frac{A}{\tau} \left(\frac{t}{\tau}\right) e^{-t/\tau} \\ &= \frac{A}{\tau} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) e^{-t/\tau} = 0 \end{aligned}$$

$$e^{-t/\tau} > 0 \text{ より、} 1 - \frac{t}{\tau} = 0$$

$$t = \tau$$

となる。これよりアルコール飲料を摂取し始めて、時刻  $t = \tau$  で吸収速度は最大となり、その時のアルコール吸収速度は、

$$f(t) = A \cdot 1 \cdot e^{-1} = A/e$$

となる。この後はなだらかに減少していく。

吸収速度  $f(t)$  (mg/h)

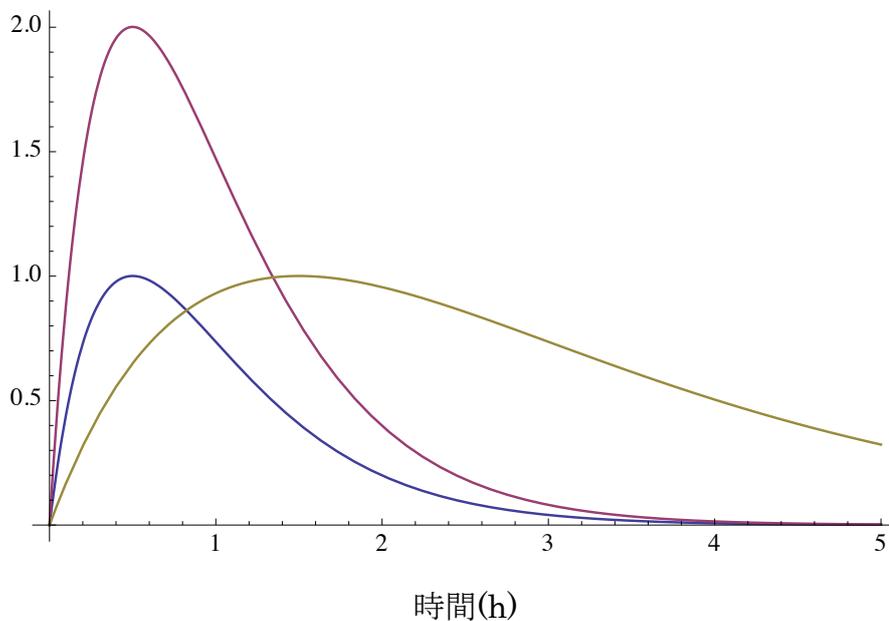


図 3: エタノール吸収速度  $f(t)$  の時間変化

青の線( $A=2.72, \tau=0.5$ )、黄の線( $A=2.72, \tau=1.5$ )、赤の線( $A=5.44, \tau=0.5$ )

青の線は正常な飲酒、黄の線は長時間の飲酒、赤の線は短時間に大量の飲酒を表す。 $\tau$ は増加させるとグラフのピークが右に移動するため、このパラメータは飲酒時間を規定し、 $\tau=1/e$ となる時の時間で、時定数である。また、 $A$ はアルコール吸収の最大速度を規定するパラメータである。

ここで  $f(t)$  を  $t$  について  $0$  から  $\infty$  まで積分すると、

$$\int_0^{\infty} f(t)dt = \left[ -A\tau \left( \frac{t+\tau}{\tau} \right) e^{-\frac{t}{\tau}} \right]_0^{\infty}$$

$$= 0 - \left( -A\tau \frac{0+\tau}{\tau} e^0 \right)$$

$$= A\tau$$

となり、この  $A\tau$  が飲酒量となる。ここで、飲酒量を表す指標として、新しい単位「Q」を入れる。1Q は  $A=2.72, \tau=0.5$  のときのアルコールの摂取量の基準とされるお酒の1単位に相当し、純アルコールに換算して20gである。例えば、アルコール度数5度のビールの中瓶(500ml)1本分に相当する。これはアルコール度数15度の日本酒の1合分(180ml)にも相当する。図の3において青の線は1Q、黄の線は3Q、赤の線は2Qである。

次にアセトアルデヒドが持つ肝細胞への毒性を考慮する。アセトアルデヒドの存在によって肝細胞は障害を受け、正常な酵素反応が一時的に停止すると考えられる。このとき、アセトアルデヒドの毒性によって、代謝活性を持つ細胞の割合が減少する速度定数を  $c$  とおく。細胞が回復する過程において、代謝活性を持つ肝細胞の割合が小さいほど、肝細胞は自律神経による調節を受け、代謝活性の回復速度が上昇すると考えられる。これを踏まえ、アセトアルデヒドによる損傷から、肝細胞が代謝活性を回復する動態は、ロジスティック式に従うと仮定し、代謝活性を持つ肝細胞の割合  $P$  の時間変化は、以下の式で表す。

$$\frac{dP(t)}{dt} = rP(t)(1 - P(t)) - cP(t)n_2(t) \quad (4)$$

$r$  は代謝活性の回復速度定数を表す。

赤文字は代謝活性を持つ肝細胞が回復することを、青文字は代謝活性を持つ肝細胞が減少することを表す。

このとき回復する動態の式としてロジスティック方程式について考えてみると、

$$\frac{dN}{dt} = r \frac{K - N}{K} N$$

ここで

N: 個体数

t: 時間

$\frac{dN}{dt}$  : 個体数の増加率

r: 内的自然増加率

K: 環境収容力

ここで、 $K=1$ 、 $N=P$  と置き換えると

$$\frac{dP}{dt} = r \frac{1 - P}{1} P = rP(1 - P)$$

となる。

(1)～(4)の式を石本・小泉・鈴木アルコール代謝数理モデルと呼ぶこととする。これを用いて急性アルコール中毒と二日酔いの発生メカニズムを Mathematica を用いて数値計算を行い検証した。

### (3)-2 急性アルコール中毒と二日酔いの発生メカニズム

石本・小泉・鈴木アルコール代謝数理モデルを用いて、数値計算をした結果が図4である。計算に用いたパラメータセットは、血中アルコール濃度の時間変化と計算結果が対応するように選んだ。また、

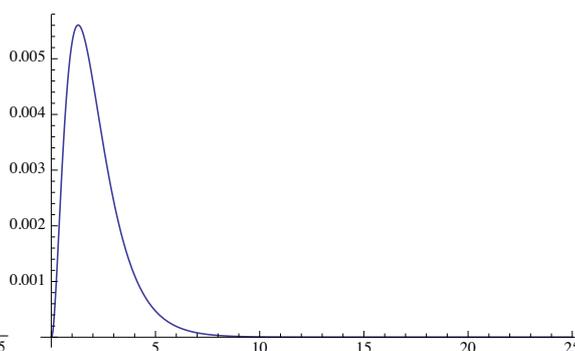
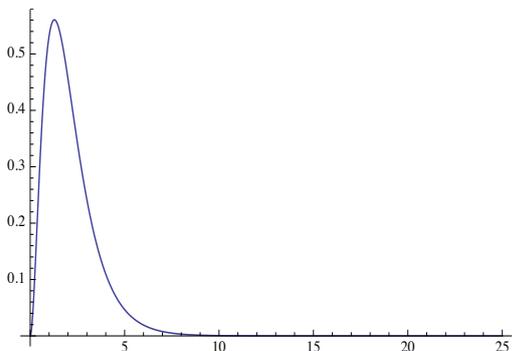
アルデヒドはアルコールに比べ、酵素によって速やかに代謝されることから、アルデヒド分解の速度定数 $k_2$ はアルコール分解の速度定数 $k_1$ の100倍とした。アルデヒドによる細胞毒性で、代謝活性を持つ肝臓細胞の割合が減少する速度定数 $c$ は、細胞の回復速度定数 $r$ の100倍と仮定した。

このことを考慮すると、 $r$ と $c$ の比に関しては、個体差があると考えられるが、ここでは便宜上、アルデヒドの強毒性に対して肝細胞の代謝回復は非常に遅いと考えた。実際に数値計算を行い、次の図の4のような結果が得られた。

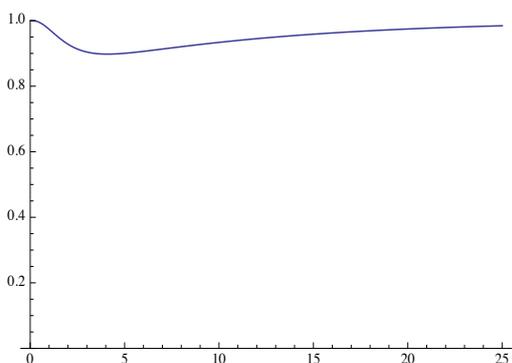
A: 正常な飲み方の過程(1Q:A=2.72,  $\tau=0.5$ )

アルコール濃度  $n_1$

アルデヒド濃度  $n_2$

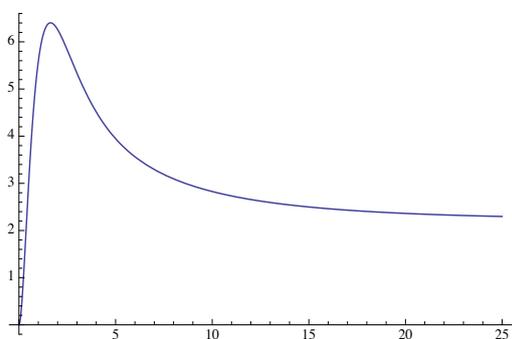


代謝活性を持つ細胞の割合  $P(t)$

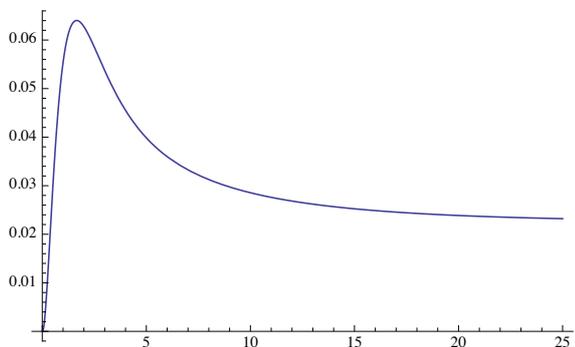


B: 急性アルコール中毒になる過程 (10Q:A=27.2,  $\tau=0.5$ )

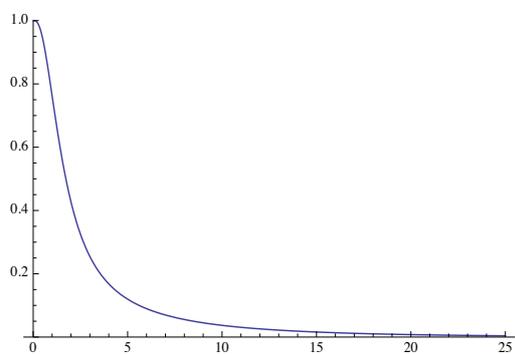
アルコール濃度  $n_1$



アルデヒド濃度  $n_2$

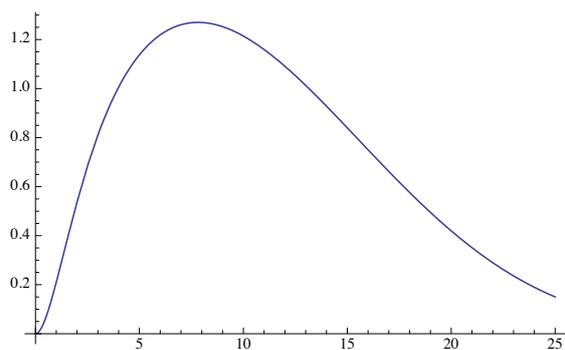


代謝活性を持つ肝細胞の割合  $P(t)$

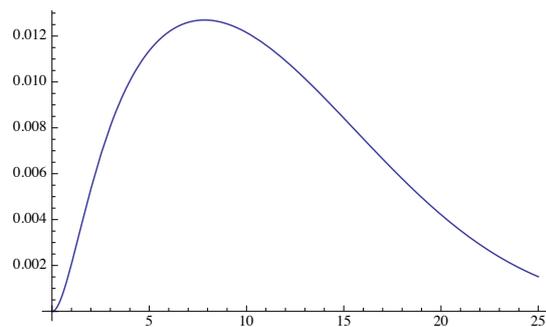


C: 二日酔いになる過程 (8Q:A=2.72,  $\tau=4.0$ )

アルコール濃度  $n_1$



アルデヒド濃度  $n_2$



代謝活性を持つ肝細胞の割合  $P(t)$

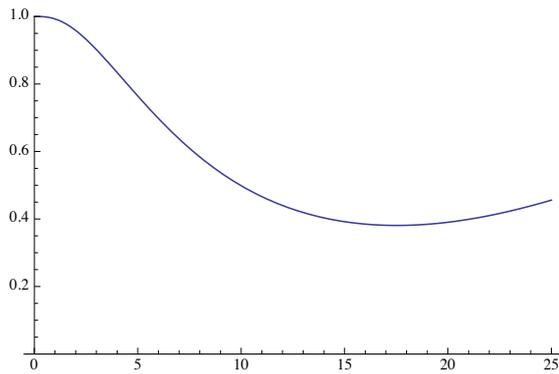


図 4 : 肝臓におけるアルコール濃度の時間変化

- A) 正常なアルコール代謝過程 ( $1Q:A=2.72, \tau=0.5$ )。  
 B) 急性アルコール中毒になる過程 ( $10Q:A=27.2, \tau=0.5$ )。  
 C) 二日酔いになる過程 ( $8Q:A=2.72, \tau=4$ )。  
 ( $k_1=1, k_2=100, r=0.1, c=10$ )

図 4 A では、アルコール濃度の最大値が  $0.58[\text{mg/ml}]$ 、アルデヒド濃度の最大値は  $0.0058[\text{mg/ml}]$  となる。アルコールを摂取してから、約 6 時間後にはアルコール代謝が完了し、代謝活性を持つ肝細胞の割合も回復していく様子が見られる。

図 4 B では、アルコール濃度の最大値は A と比べて明らかに大きく  $6.2[\text{mg/ml}]$ 、アルデヒド濃度の最大値も  $0.062[\text{mg/ml}]$  となる。短時間に  $10Q$  のアルコールを摂取した場合、20 時間後には、アルデヒドの持つ毒性によって代謝活性を持つ肝細胞の割合は 0 となり、途中からアルコールとアルデヒドの代謝は止まる。アルコールとアルデヒドが蓄積した状態となる。これは急激に過度のアルコールを摂取することで起こる急性アルコール中毒を示している。

図 4 C では、長時間にわたり  $8Q$  のアルコール摂取を続けた場合、24 時間後でも体内にはアルコールとアルデヒドが蓄積され、代謝は続いている。これはアルデヒドの強毒性が蓄積して、代謝活性を持つ

肝細胞の割合が回復せずに、アルコール代謝の速度が遅れることが原因である。これはアルコール飲料を飲んだ翌朝までアルデヒドが蓄積しており、気分が悪くなる二日酔いのメカニズムを示している。

### (3)-3 肝機能の停止条件

①肝機能が停止し、アルコール代謝ができなくなる状態を安全性の観点から考え、 $P(0) = 0$ の急性アルコール中毒の状態から回復できる条件と、②継続的にアルコールを摂取した場合の危険水域を解析的に求める。

① $P(0)=0$ と仮定し、その上で $f=0$ であると仮定する。すると系は

$$\frac{dn_1}{dt} = -k_1 P n_1 \quad (5)$$

$$\frac{dn_2}{dt} = k_1 P n_1 - k_2 P n_2 \quad (6)$$

$$\frac{dP}{dt} = rP(1 - P) - cP n_2 \quad (7)$$

となる。

定常解を求めるために、それぞれ右辺=0とすると、 $P=0$ の定常解が得られる。 $P=0$ である時の $n_1$ 、 $n_2$ の値は任意の定数 $n_1^*$ 、 $n_2^*$ で表し、そこからの微小な定常状態からの乱れを表す擾乱を $\delta n_1$ 、 $\delta n_2$ 、 $\delta P$ と表し、解の線形安定性を調べる。

ここで一度定常解の定義を書くと、

(定義)  $\frac{dx}{dt} = F(x)$  の形の微分方程式において、 $F(x^*)=0$ となる $x^*$ が

あると、 $x(t) = x^*$ が解になる。この時間によらない解 $x(t) = x^*$ を定常解という。

ここでの場合では、 $x^* = (n_1^*, n_2^*, 0)$  ( $n_1^*, n_2^*$ は任意の定数)、

$$\frac{dx}{dt} = \begin{cases} \frac{dn_1}{dt} \\ \frac{dn_2}{dt} \\ \frac{dP}{dt} \end{cases}, F(x) = \begin{cases} -k_1 P n_1 \\ k_1 P n_1 - k_2 P n_2 \\ rP(1-P) - cP n_2 \end{cases} \text{となる。}$$

$$n_1 = n_1^* + \delta n_1$$

$$n_2 = n_2^* + \delta n_2$$

$$P = 0 + \delta P$$

これらを系の式に代入する。

$$F(n_1, n_2, P) = \begin{cases} -k_1 P n_1 \\ k_1 P n_1 - k_2 P n_2 \\ rP(1-P) - cP n_2 \end{cases}$$

のヤコビ行列は、

$$F'(n_1, n_2, P) = \begin{pmatrix} -k_1 P & 0 & -k_1 n_1 \\ k_1 P & -k_2 P & k_1 n_1 - k_2 n_2 \\ 0 & -cP & r(1-2P) - cn_2 \end{pmatrix}$$

となり、ここに  $(n_1, n_2, P) = (n_1^*, n_2^*, 0)$  を代入すると、

$$F'(n_1^*, n_2^*, 0) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & -k_1 n_1^* \\ 0 & 0 & k_1 n_1^* - k_2 n_2^* \\ 0 & 0 & r - cn_2^* \end{pmatrix}$$

となる。

そしてこれらを一次近似式にあてはめると、

$$F(n_1, n_2, P) = F(n_1^*, n_2^*, 0) + F'(n_1^*, n_2^*, 0) \begin{pmatrix} n_1 - n_1^* \\ n_2 - n_2^* \\ P - 0 \end{pmatrix}$$

$$= \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & 0 & -k_1 n_1^* \\ 0 & 0 & k_1 n_1^* - k_2 n_2^* \\ 0 & 0 & r - cn_2^* \end{pmatrix} \begin{pmatrix} n_1 - n_1^* \\ n_2 - n_2^* \\ P - 0 \end{pmatrix}$$

$$= \begin{pmatrix} -k_1 n_1^* P \\ (k_1 n_1^* - k_2 n_2^*) P \\ (r - cn_2^*) P \end{pmatrix}$$

となる。書き換えると、

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \delta n_1 \\ \delta n_2 \\ \delta P \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_1 n_1^* \delta P \\ (k_1 n_1^* - k_2 n_2^*) \delta P \\ (r - c n_2^*) \delta P \end{pmatrix}$$

表せる。

この時、 $\frac{d}{dt} \delta P = (r - c n_2^*) \delta P$ に着目し、 $\delta P(t)$ について解くと、

$$\delta P(t) = \delta P(0) e^{(r - c n_2^*) t}$$

となる。

この時、 $r - c n_2^* > 0 \rightarrow$ 回復

$r - c n_2^* < 0 \rightarrow$ 回復しない

急性アルコール中毒から回復するための条件

$$n_2^* < \frac{r}{c} \quad (8)$$

が得られる。この式(8)が、アルコール中毒状態から回復できる条件を与えている。

これより、中毒状態から回復させるためには、水などを摂取しアルコール濃度を低くする、あるいは回復力を上げるなどの措置が有効であると考えられる。また許容できるアルコール濃度の量 $n_2^*$ は肝細胞のアルコール濃度に対する耐性 $r/c$ のみで決まることがわかる。

②次に、継続してアルコールを摂取した状況に対応する $f(t)=F>0$ の場合を考える。系の方程式は、

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} n_1 \\ n_2 \\ P \end{pmatrix} = G(n_1, n_2, P) = \begin{cases} F - k_1 P n_1 \\ k_1 P n_1 - k_2 P n_2 \\ r P (1 - P) - c P n_2 \end{cases} \quad (9)$$

このとき、系の定常解を $(n_1^*, n_2^*, P^*)$ とする。右辺=0として、

$$\begin{cases} F - k_1 P^* n_1^* = 0 \\ k_1 P^* n_1^* - k_2 P^* n_2^* = 0 \\ r P^* (1 - P^*) - c P^* n_2^* = 0 \end{cases}$$

$$F = k_1 P^* n_1^* \quad (10)$$

$$k_1 P^* n_1^* = k_2 P^* n_2^* \quad (11)$$

$$rP^*(1 - P^*) = cP^* n_2^* \quad (12)$$

となり、

$$P^*(1 - P^*) = \frac{cF}{rk_2}$$

を満たす必要があることがわかる。また、式(10)(11)より、定常解は  $(\frac{F}{k_1 P^*}, \frac{F}{k_2 P^*}, P^*)$  と表せる。このとき、 $h(P^*) = P^*(1 - P^*)$  としてグラフにしてみると、

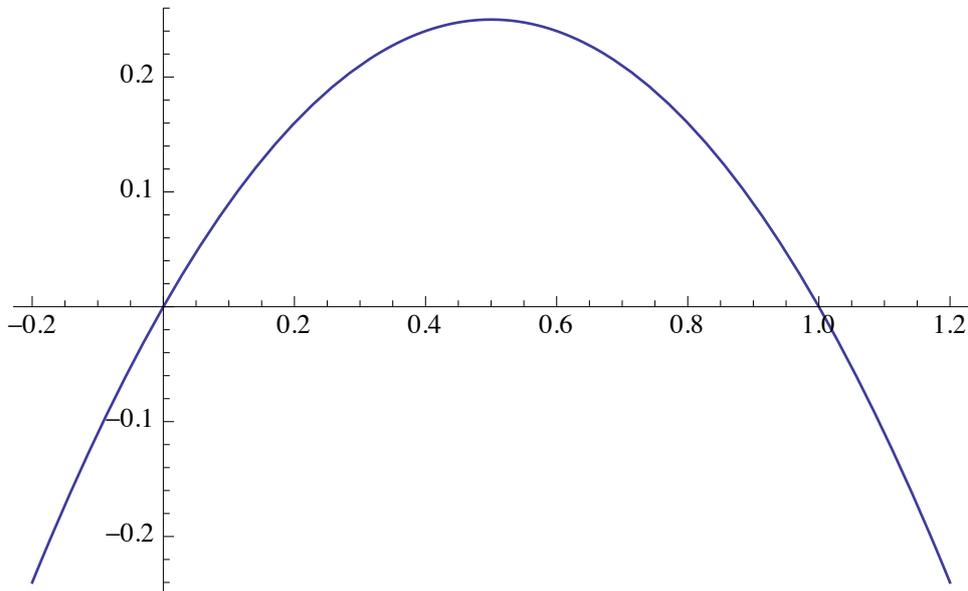


図5 :  $P^*(1 - P^*)$  のグラフ (縦軸:  $h(P^*)$ , 横軸:  $P^*$ )

となる。  $P^* = \frac{1}{2}$  となるとき、  $h(P^*) = \frac{1}{4}$  となるので、

$$P^*(1 - P^*) = \frac{cF}{rk_2} \leq \frac{1}{4}$$

となる。つまり、

$$F \leq \frac{rk_2}{4c} \quad (13)$$

が得られ、これが定常解が存在するための条件を与えている。Fが右辺の値を超えると、 $P=0$ でPは定常的になるため、中毒状態になると言える。

上の $h(P^*)$ のグラフからもわかるように、定常解が存在する場合には、式(13)の等号成立時を除いて、 $P^*$ は2つある。その2つを $P_1^*, P_2^*$ とすると、図5から、 $(0 < P_1^* < \frac{1}{2} < P_2^* < 1)$ に存在することがわかる。

先ほどと同じように、定常解の周りで系を線形化すると、

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \delta n_1 \\ \delta n_2 \\ \delta P \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_1 P^* & 0 & -k_1 n_1^* \\ k_1 P^* & -k_2 P^* & 0 \\ 0 & -c P^* & r(1 - 2P^*) - c n_2^* \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \delta n_1 \\ \delta n_2 \\ \delta P \end{pmatrix}$$

を得る。右辺の行列の固有方程式は、固有値を  $x$  とすると、

$$\begin{vmatrix} -k_1 P^* - x & 0 & -k_1 n_1^* \\ k_1 P^* & -k_2 P^* & 0 \\ 0 & -c P^* & \{r(1 - 2P^*) - c n_2^*\} - x \end{vmatrix} = 0$$

$(-k_1 P^* - x)(-k_2 P^* - x)[\{r(1 - 2P^*) - c n_2^*\} - x] + k_1^2 c n_1^* P^{*2} = 0$  となる。式(10), (11)を利用して整理すると、固有方程式は、

$$(x + k_1 P^*)(x + k_2 P^*)(x + r P^*) - r k_1 k_2 P^{*2} (1 - P^*) = 0 \quad (14)$$

である。式(14)を $a_0 x^3 + a_1 x^2 + a_2 x + a_3 = 0$ と書いて、フルビッツの安定判別法を用いて、解が安定であるための必要十分条件を求めらる。

ここで一度フルビッツの安定判別法の定義を書くと、

(定義) 特性方程式

$$a_0 s^n + a_1 s^{n-1} + a_2 s^{n-2} + \dots + a_{n-1} s + a_n = 0$$

の根がすべて負の実部を持つための必要十分条件は(i)-(iii)のすべての条件を満たすことである。

(i)すべての係数が正である。

(ii)以下の行列式がすべて正であること( $a_0 > 0$ とする)。ただし、

$k > n$  または  $k < 0$  のとき、 $a_k = 0$  とする。

$$D_1 = a_1,$$

$$D_2 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ a_0 & a_2 \end{vmatrix},$$

$$D_3 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 \\ a_0 & a_2 & a_4 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix},$$

⋮

$$D_n = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & \cdots & a_{2n-1} \\ a_0 & a_2 & a_4 & \cdots & a_{2n-2} \\ 0 & a_1 & a_3 & \cdots & a_{2n-3} \\ 0 & a_0 & a_2 & \cdots & a_{2n-4} \\ 0 & 0 & a_1 & \cdots & a_{2n-5} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & a_n \end{vmatrix}$$

今回の場合では、式(14)を展開してみると、

$$a_0 = 1, a_1 = (k_1 + k_2 + r)P^*, a_2 = (k_1k_2 + k_1r + k_2r)P^{*2}, a_3 = 2rk_1k_2P^{*3} - rk_1k_2P^{*2} \text{ となる。}$$

また、ここで定義に従い、 $a_1a_2 - a_0a_3$  を計算すると、

$$a_1a_2 - a_0a_3 = \left[ (k_1 + k_2)(k_1 + r)(k_2 + r) + \frac{1 - P^*}{P^*} k_1k_2r \right] P^{*3}$$

となる。フルビッツの安定判別法より、解が安定であるための必要十分条件は  $a_0, a_1, a_2a_3, (a_1a_2 - a_0a_3)$  のすべてが正であることである。よって、解が安定であるための必要十分条件は、

$$P^* > \frac{1}{2} \quad (15)$$

である。これより、定常解  $P_1^*$ 、 $P_2^*$  のうち、 $P_1^*$  は不安定な解、 $P_2^*$  が安定な解であることがわかる。

条件式(13)は $P=0$ にならないために、許容できるアルコール摂取量を示している。この値は、年齢や体調などで決まるアルデヒドに対する耐性 $r/c$ と、先天的なアルデヒド分解酵素の有無に由来するアルデヒド分解の速度定数 $k_2$ の大きさで決まる。この結果は、個人の体質に合った飲酒量の限界値を提案している。また、条件式(15)は、定常的にアルコール摂取をしている場合、 $P=1/2$ を下回ると、アルコール摂取を控えなければ、アルコール中毒の状態になることも示している。この結果は、摂取量 $F$ が制限量を超えると非常に危険であることを強調している。

#### (4) 有効成分クルクミンによる分解促進効果

##### (4)-1 クルクミンがアルデヒド分解に与える影響

アルコールに対する有効成分としてウコンは有名である。ウコンとは何か？ウコンは染料や着色料としても使われる身近なもので、カレーライスやたくあんの黄色も、ウコンから抽出されたものである。ウコンはショウガ科に属する亜熱帯原産の多年草で、一般に高温多湿を好み、南アジアを中心に、アジア、アフリカ、中南米の各大陸の熱帯から亜熱帯にかけて広く自生している。日本では沖縄県本島、石垣島、鹿児島県本土、奄美大島などが主な産地である。

ウコンはなぜ肝臓に良いのか？肝臓は別名「沈黙の臓器」と呼ばれている。お酒の飲み過ぎや偏った食生活などにより、肝機能は確実に低下してはいるが、自覚症状はあまりない。そのため、肝臓を悪くしていることに気づきにくく、気付いた時には症状がかなり悪化していることが多いので、そう呼ばれている。肝臓には、吸収した糖分や脂質、タンパク質をエネルギー源として蓄えたり、有害物（アルコール等）を分解・解毒したり、胆汁を合成・分解する、といった働きがある。この働きを促進したり、有害物質を処理するのが、胆汁である。肝臓の動きをよくするためには、胆汁の分泌を活発にすることができればいいのである。そこで、ウコンには胆汁

の分泌を促進させる効果があると言われている。ウコンに含まれるクルクミンという成分が、胆汁の分泌を活発にし、肝臓の働きを助けてくれるのである。

そして、アセトアルデヒドを早く分解する働きをするのがクルクミンである。クルクミンは、アルコールの代謝にも優れた力を発揮し、アセトアルデヒドの分解スピードを、通常の1.5倍に速めてくれるのである。これが二日酔いにも効果を発揮する。

クルクミンの摂取によるアルデヒド分解促進の効果を考慮し、式(2)を以下のように変えた。

$$\frac{dn_2}{dt} = k_1 P n_1 - \frac{k_2}{1-\varepsilon(t)} P n_2 \quad (16)$$

赤字の部分が式(2)から変化した部分である。 $\varepsilon(t)=0$  のとき、式(2)となる。式(16)では、クルクミンによるアルデヒド分解促進効果を $\varepsilon(t)$ として、ヒル式に従う関数として以下に表す。

$$\varepsilon(t) = \frac{n_d(t)^2}{n_d(t)^2 + K^2} \quad (17)$$

時刻  $t$  におけるクルクミン濃度 :  $n_d(t)$  (mg/L)

分解促進効果が最大値の1/2となる時のクルクミン濃度 :  $K$  (mg/L)

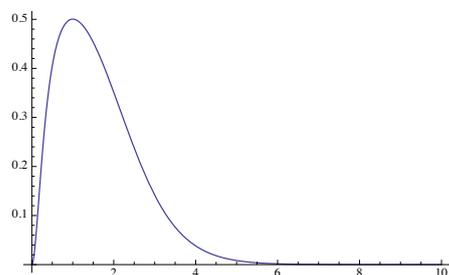


図6  $\varepsilon(t)$  のグラフ

(縦軸:  $\varepsilon(t)$ , 横軸:  $t$ , ( $t_0=0$ ))

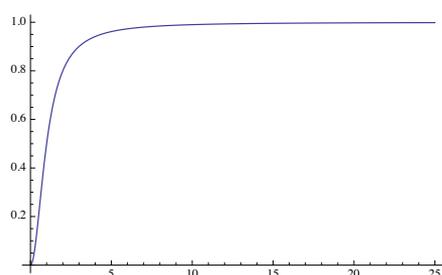


図7  $\varepsilon(nd)$  のグラフ

(縦軸:  $\varepsilon(nd)$ , 横軸:  $nd$ ,)

図6を見るとクルクミンを摂取してから1時間後には、分解促進効果は最大となっていることがわかる。

また図7で分解促進効果 $\varepsilon(t)$ が最大値の1/2となるときの $nd$ が $K$ となっている。

ここで、ヒルの式の定義を書くと、

(定義) ヒルの式とは、ヘモグロビンに代表されるアロステリックタンパク質の一部では、リガンドの結合に関して、すでにそのリガンドが結合していれば、さらなる結合が促進される性質があり、リガンドで飽和したタンパク質の比率をリガンド濃度の関数として表すと表現できる式で、次のような式である。

$$\theta = \frac{[L]^n}{K_d + [L]^n} = \frac{[L]^n}{(K_A)^n + [L]^n}$$

ここで

$\theta$ : リガンドによって占有される受容体タンパク質の結合部位の割合

[L]: 遊離リガンド濃度

$K_d$ : 質量作用の法則から導かれる見かけの解離定数

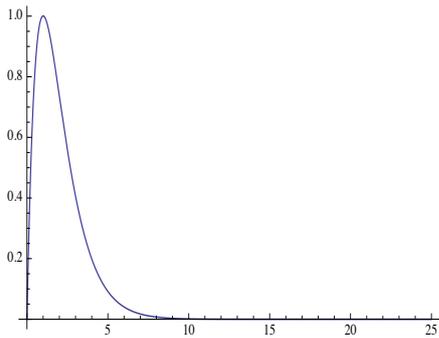
$K_A$ : 半分飽和した場合のリガンド濃度、つまり微視的な解離定数

n: ヒル係数

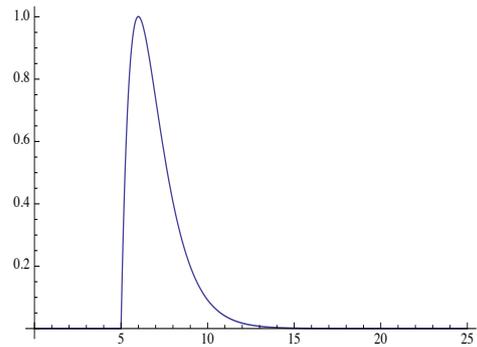
クルクミン濃度 $n_d(t)$ の時間変化も、アルコール吸収速度と同様に、ガンマ分布に従うとして、

$$n_d(t) = A_d(t - t_0)e^{-\frac{(t-t_0)}{\tau_d}} \theta(t - t_0) \quad (18)$$

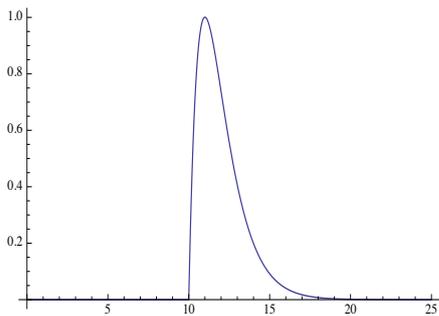
とする。この中で、 $A_d$ はクルクミンの摂取濃度スケール、 $\tau_d$ はクルクミンが効く時間スケール、 $t_0$ はクルクミンを摂取し始めた時間、 $\theta(t - t_0)$ はヘビサイドの階段関数とする。このとき、 $n_d(t)$ のグラフを  $t_0=0, 5, 10$  について描いてみると、次の図8のようになる。



t0=0 のとき



t0=5 のとき



t0=10 のとき

図 8  $nd(t)$  の薬効のグラフ (縦軸: $nd(t)$ , 横軸: $t$ )

図 8 を見てみると、クルクミンを摂取し始めてから、5 分後にはクルクミンの濃度が 0 に近くなるくらいに低くなり、10 分後には完全に 0 になっていることがわかる。クルクミンが効く時間は 10 分間である。

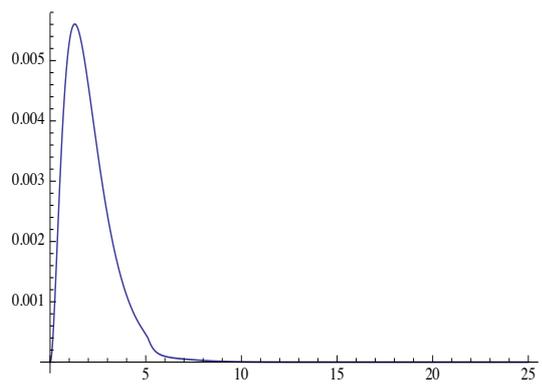
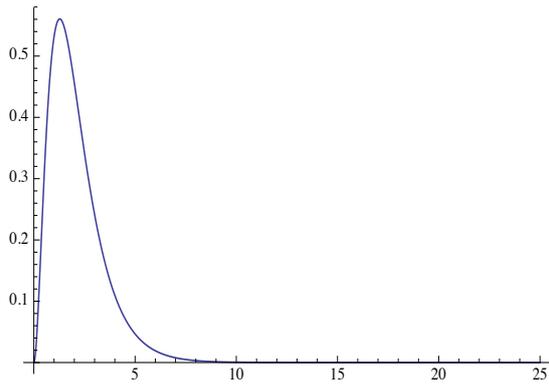
ここでヘビサイドの階段関数の定義を書くと、

(定義) ヘビサイドの階段関数とは、正負の引数に対しそれぞれ 1, 0 を返す階段関数

$$H(x) = \begin{cases} 1 & (x > 0) \\ 0 & (x < 0) \end{cases}$$

である。

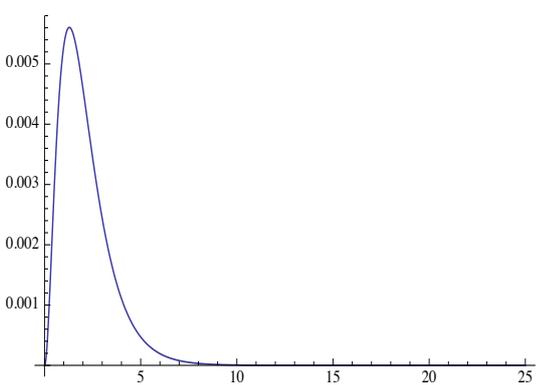
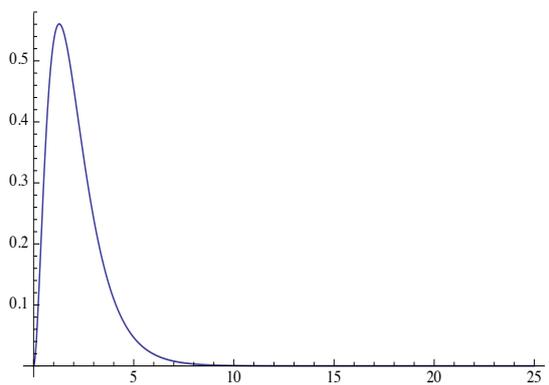




①-C: 10 時間後に摂取

アルコール濃度

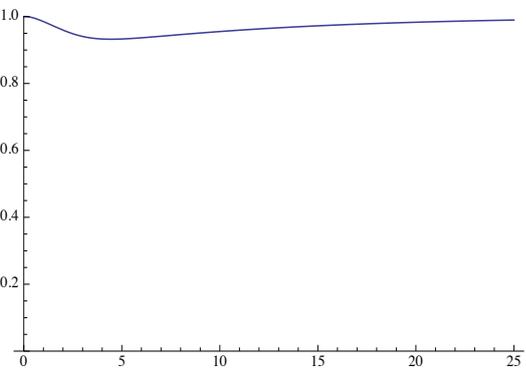
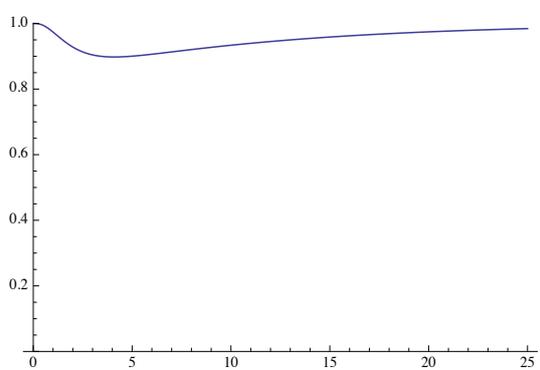
アルデヒド濃度



①-D: 代謝活性を持つ肝細胞の割合

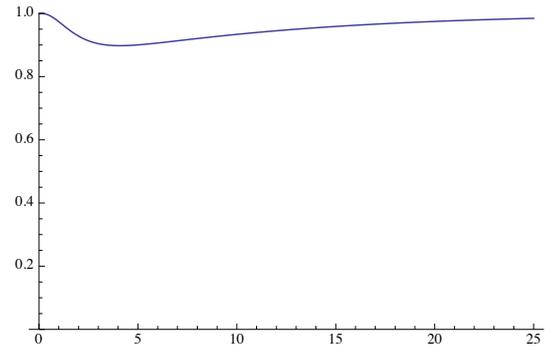
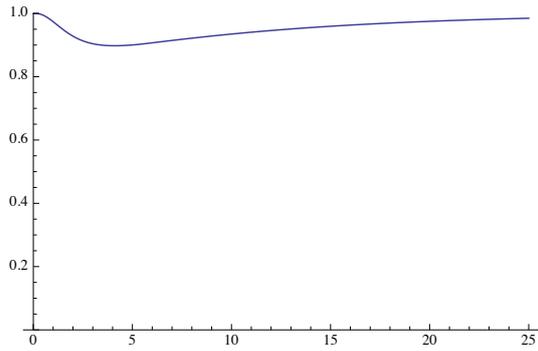
投与なし

飲酒開始時に摂取



5 時間後に摂取

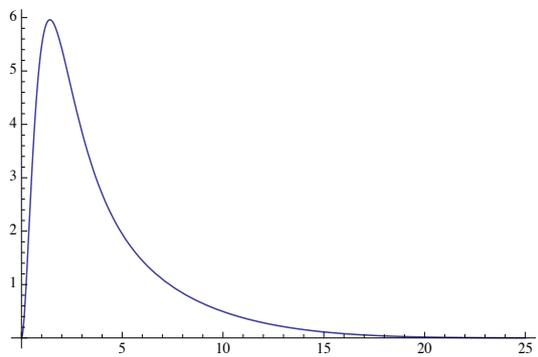
10 時間後に摂取



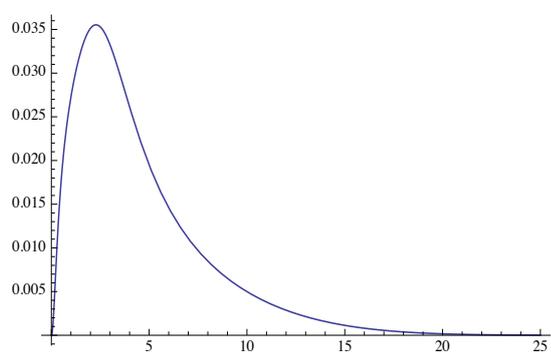
②急性アルコール中毒になる過程(10Q:A=27.2,  $\tau=0.5$ )

②-A: 飲酒開始時に摂取

アルコール濃度

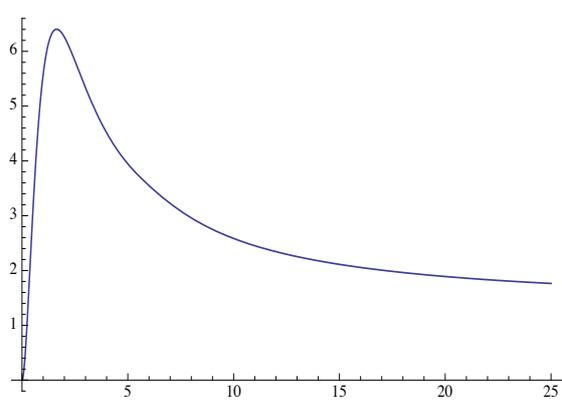


アルデヒド濃度

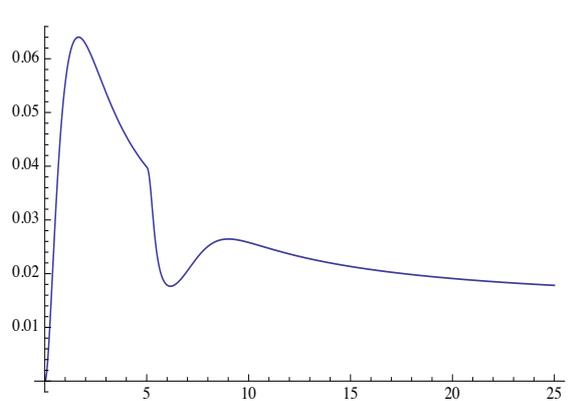


②-B: 5時間後に摂取

アルコール濃度

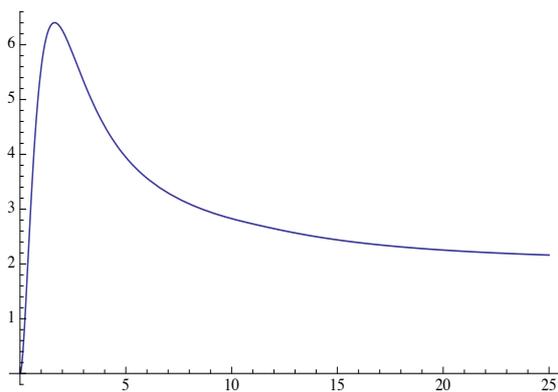


アルデヒド濃度

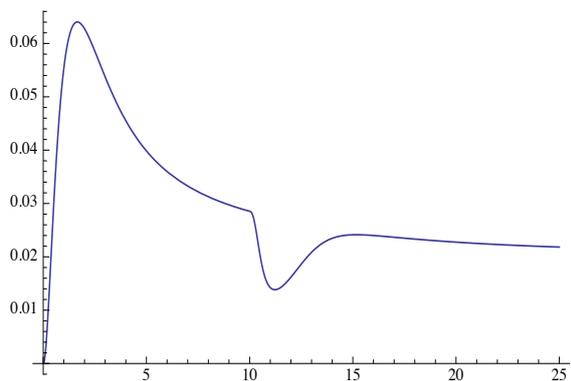


②-C:10 時間後に摂取

アルコール濃度

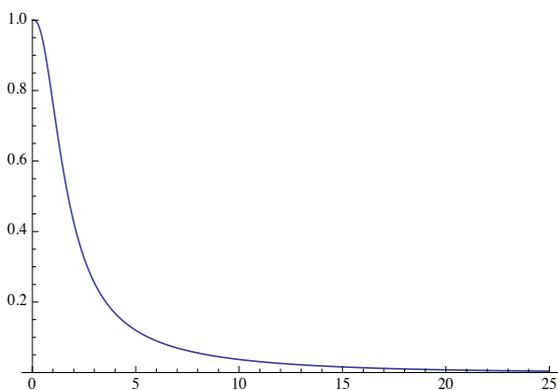


アルデヒド濃度

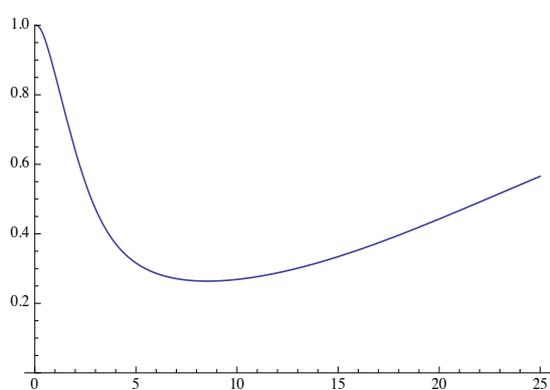


②-D:代謝活性を持つ肝細胞の割合

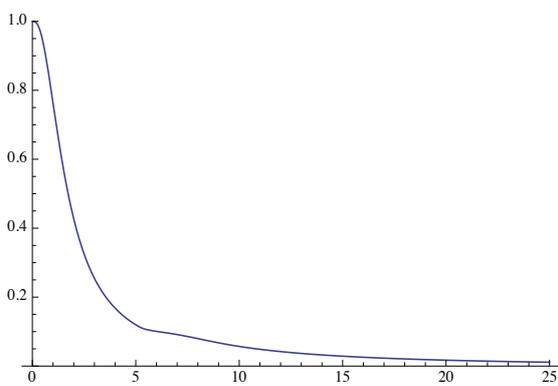
投与なし



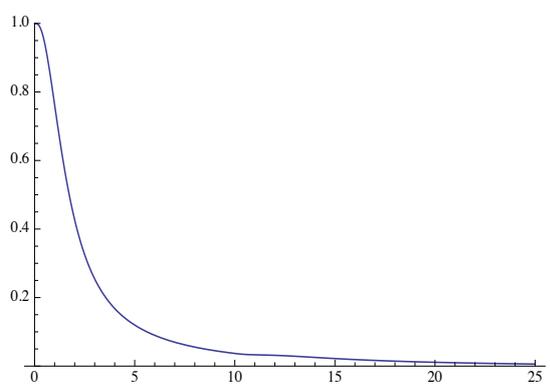
飲酒開始時に摂取



5 時間後に摂取



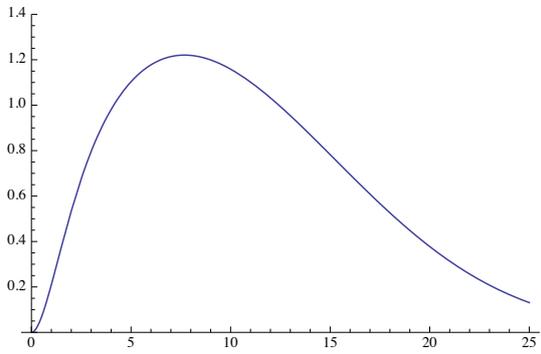
10 時間後に摂取



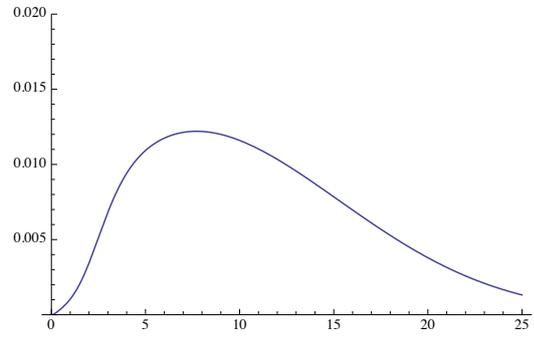
③ 二日酔いになる過程 (8Q:A=2.72,  $\tau=4$ )

③-A: 飲酒開始時に摂取

アルコール濃度

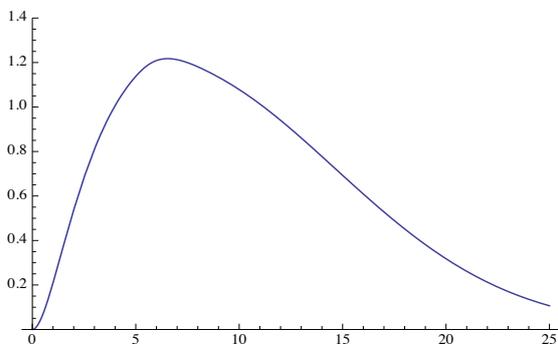


アルデヒド濃度

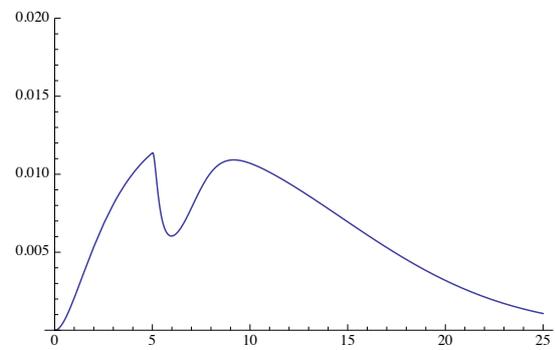


③-B: 5 時間後に摂取

アルコール濃度

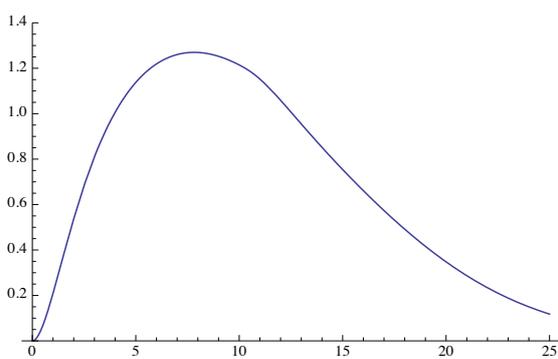


アルデヒド濃度

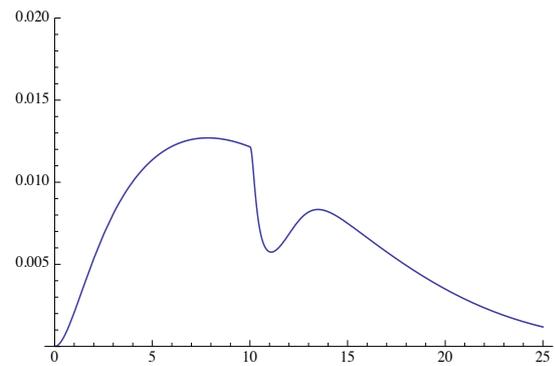


③-C: 10 時間後に摂取

アルコール濃度



アルデヒド濃度



③-D:代謝活性を持つ肝細胞の割合

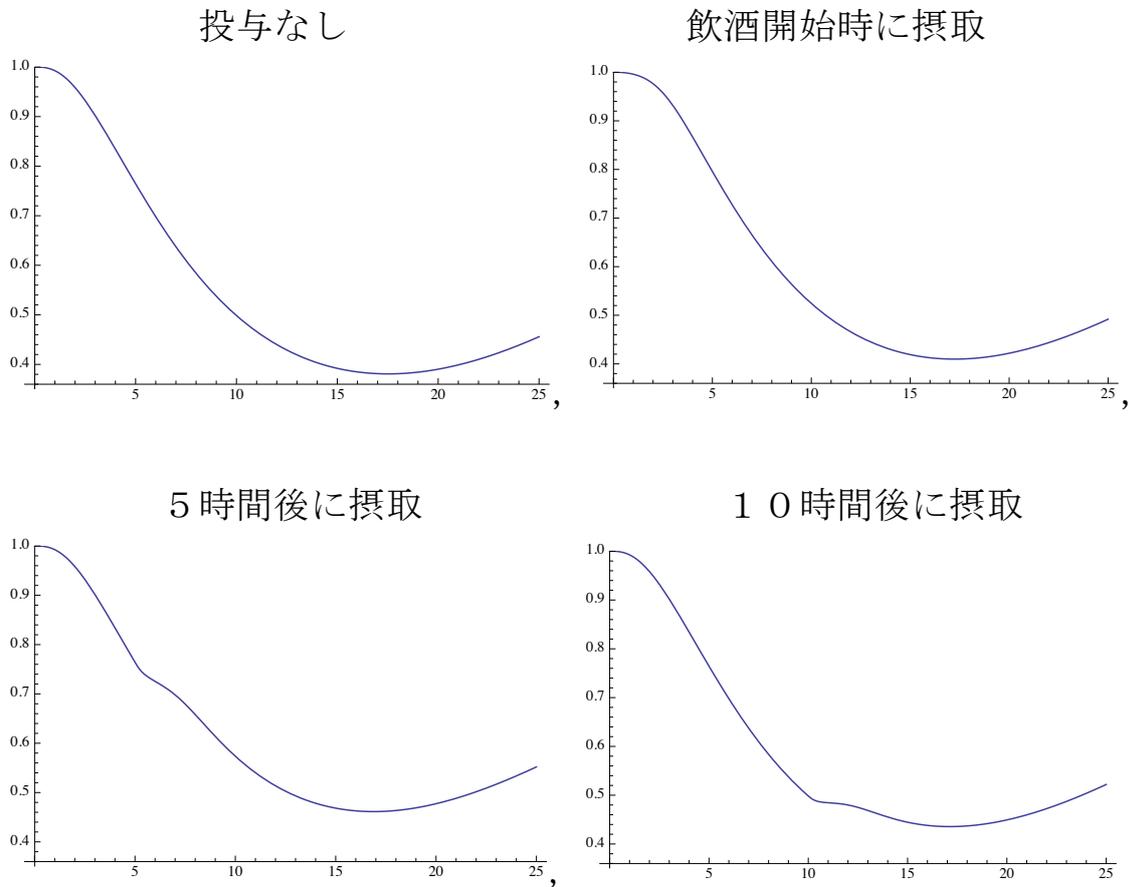


図 9: クルクミン摂取時の  $n_1(t)$ ,  $n_2(t)$ ,  $P(t)$  の時間変化

- ① 正常な飲み方の過程 ( $1Q:A=2.72$ ,  $\tau=0.5$ )。
- ② 急性アルコール中毒になる過程 ( $10Q:A=27.2$ ,  $\tau=0.5$ )。
- ③ 二日酔いになる過程 ( $8Q:A=2.72$ ,  $\tau=4$ )。

( $k_1=1$ ,  $k_2=100$ ,  $r=0.1$ ,  $c=10$ ,  $K=1.0$ ,  $\tau d=1.0$ ,  $Ad=2.72$ )

図 9 の①正常なアルコール代謝過程について見ていくと、クルクミンをどの時間に摂取した場合でも、10 時間後にはアルデヒドは完全に代謝されていることがわかる。また①-D を見ると、最も肝細胞へのアルデヒドによる細胞毒性の傷害を抑えられるのは、飲酒開始時にクルクミンを摂取した場合であることがわかる。

次に図9の②急性アルコール中毒になる過程について見ていくと、飲酒開始時にクルクミンを摂取した場合には、アルデヒドの代謝が20時間後には完了していることがわかる。しかし、5時間後と10時間後に摂取した場合には、アルデヒドの蓄積を抑えきれず、次の日まで蓄積され続けていることがわかる。また②-Dを見ると、飲酒開始時に摂取した場合には、代謝できる肝細胞の割合は回復していく様子が見られるが、5時間後と10時間後の場合には、アルデヒドの蓄積により回復できていないことがわかる。

次に図9の③二日酔いになる過程について見ていくと、クルクミンの摂取により、アルデヒドの蓄積が抑えられ、肝細胞の傷害が抑えられることがわかった。また、③-Dを見ると、クルクミンを5時間後に摂取した場合、最もアルデヒドの蓄積を抑えられることがわかった。この結果は、アルデヒドが最も蓄積する時刻に、アルデヒド分解速度が最大になるため、アルデヒドによる細胞毒性を最小限に抑えられることを示している。

以上から、①正常なアルコール代謝過程では飲酒開始時に、②急性アルコール中毒の過程でも飲酒開始時に、③二日酔いの過程では5時間後にクルクミンを摂取することが、最も安全に飲酒をすることができるクルクミン摂取時刻であることがわかった。

## (5) 考察

### 1. 石本・小泉・鈴木 論文で検証したこと

本研究では、肝臓内のアルコール代謝過程において、アルデヒドが持つ細胞毒性に着目し、急性アルコール中毒と二日酔いのメカニズムについて議論した。数理モデルを立てる上で、代謝反応の細部は単純化している。しかし、この新たな数理モデルによるアルコール動態のシミュレーション結果は、現実に近い挙動を示した。特に、アルコール代謝の大部分は、肝臓における2段階の酵素反応による

ため、本質的にはアルコールとアルデヒドの消失速度に着目すれば、アルコール血中濃度の時間変化は予測できる。また、アルデヒドが持つ細胞毒性によって、アルコールとアルデヒドの消失速度が小さくなり、さらにアルデヒド濃度が上がる正のフィードバックが回ることが見られた。この結果から、アルコールの飲み方によっては、アルデヒドの細胞毒性による正のフィードバックを促進する危険性がある。例えば、少量のアルコールを長時間飲み続けることで、アルデヒドによる細胞毒性が蓄積していき、肝臓におけるアルコール代謝が停止する可能性が示唆された。今後は、様々な飲み方において、アルデヒドの細胞毒性を考慮に入れ、危険な飲み方と安全な飲み方を検討する必要がある。

また、アルデヒドの分解を促す効果がある有効成分の最適な摂取スケジュールは、アルデヒド分解速度の最大点をアルデヒドが最も存在する時刻に合わせることを示唆された。これを実現するためには、アルデヒド体内濃度の動態を正確に予測し、アルデヒド分解促進の有効成分がタイミングよく取り込まれることが必要である。

## 2. 今後考えられる新たな数理モデルへの糸口

今回は、クルクミンの吸収速度をアルコール摂取によらず一定と仮定をおいたが、クルクミンの消化器からの吸収速度にはバラつきがある。さらに、クルクミンにより胆汁の生産が促進されるため、胆汁中に含まれる ADH によって、アルコール分解を促進する可能性がある。このため、クルクミン吸収速度の時間変化とアルコール分解促進を考慮に入れた数理モデルを立てることによって、より精度の高い最適な摂取スケジュールを得ることができる。

本研究では、これまであまり着目されてこなかったアルデヒドの細胞毒性に注目しているが、アルコールによる中枢神経系への影響も考える必要がある。例えば、アルコールの作用により、気分が高揚し、アルコールをより摂取することが考えられる。別のケースでは、過度のアルコールから、気分が悪くなり、アルコールの摂取を

控える可能性もある。この2つのケースでは、血中アルコール濃度によって、次にアルコールの摂取量が増える、もしくは減るといったことが起こる。本研究ではアルコールの摂取スケジュールは関数として与えているが、上記のことを考慮すると、この関数は体内アルコール濃度に依存した形になりうる。また、急性アルコール中毒の直接的原因は、過剰なアルコール濃度により、小脳が麻痺して、呼吸制御が停止することである。今後の展望として、急性アルコール中毒のメカニズムを説明する上では、アルデヒドの細胞毒性だけでなく、アルコールの毒性を考慮することが必要である。また、個人それぞれ、親の遺伝がお酒の強さに関係あると言われている。つまり、基本的な「お酒に強い or 弱い」は、親から受け継いだ遺伝子によって決まる。そしてお酒に弱い遺伝子を受け継いだ人は、二日酔いにもなりやすいのである。

本研究の延長として、アルコールの毒性や遺伝子の理論も加え拡張した数理モデルの解析から、人それぞれのアルコール血中濃度の時間変化に関してより精度の高い予測が可能となり、アルコール飲料の安全・安心な飲み方の開発が期待される。

## (6) Mathematica の数値計算プログラム

### ① 図3 エタノール吸収速度 $f(t)$ のグラフ

```
In[1]= f[t_, A_, t_] := A (t/t) Exp[-t/t]
In[2]= Plot[{f[t, 2.72, 0.5], f[t, 5.44, 0.5], f[t, 2.72, 1.5]}, {t, 0, 5},
           PlotRange -> All]
Out[2]=
```

### ② 図4 肝臓におけるアルコール濃度の時間変化

```
In[1]= f[t_, A_, tau_] := A t/tau Exp[-t/tau]
In[2]= k1 = 1
Out[2]= 1
```

In[3]= k2 = 100 k1

Out[3]=100

In[4]= r = 0.1

Out[4]= 0.1

In[5]= c = 100 r

Out[5]= 10

In[6]= sol = NDSolve[{n1'[t] == f[t, 2.72, 0.5] - k1 P[t] n1[t],  
n2'[t] == k1 P[t] n1[t] - k2 P[t] n2[t],  
P'[t] == r P[t] (1 - P[t]) - c P[t] n2[t], n1[0] == 0,  
n2[0] == 0, P[0] == 1}, {n1, n2, P}, {t, 0, 25}]

Out[6]= {{n1->InterpolatingFunction[{{0.,25.}},<>],  
n2->InterpolatingFunction[{{0.,25.}},<>],  
P->InterpolatingFunction[{{0.,25.}},<>]}

In[7]= Plot[n1[t] /. sol, {t, 0, 25}, PlotRange -> All]

Out[7]=

In[8]= Clear[mysolve]

In[9]= mysolve[A\_, t\_] := NDSolve[{n1'[t] == f[t, A, t] - k1 P[t] n1[t],  
n2'[t] == k1 P[t] n1[t] - k2 P[t] n2[t],  
P'[t] == r P[t] (1 - P[t]) - c P[t] n2[t],  
n1[0] == 0, n2[0] == 0, P[0] == 1}, {n1, n2, P}, {t, 0, 25}]

In[10]= sol = mysolve[2.72, 0.5]

Out[10]= {{n1->InterpolatingFunction[{{0.,25.}},<>],  
n2->InterpolatingFunction[{{0.,25.}},<>],  
P->InterpolatingFunction[{{0.,25.}},<>]}

In[11]= Plot[n1[t] /. sol, {t, 0, 25}, PlotRange -> All]

Out[11]=

In[12]= Plot[{n1[t] /. sol, n2[t] /. sol, P[t] /. sol}, {t, 0, 25}, PlotRange -> All]

Out[12]=

In[13]= {Plot[n1[t] /. sol, {t, 0, 25}, PlotRange -> All],  
Plot[n2[t] /. sol, {t, 0, 25}, PlotRange -> All],  
Plot[P[t] /. sol, {t, 0, 25}, PlotRange -> {0, 1}]}

Out [13]=

```
In [14]= myplot[sol_] := {Plot[n1[t] /. sol, {t, 0, 25}, PlotRange -> All],  
                          Plot[n2[t] /. sol, {t, 0, 25}, PlotRange -> All],  
                          Plot[P[t] /. sol, {t, 0, 25}, PlotRange -> {0, 1}]}
```

In [15]= myplot[sol]

Out [15]=

```
In [16]= myplot[mysolve[2.72, 0.5]]
```

Out [16]=

```
In [17]= myplot[mysolve[27.2, 0.5]]
```

Out [17]=

```
In [18]= myplot[mysolve[2.72, 4]]
```

Out [18]=

③ 図 5 :  $P^*(1 - P^*)$  のグラフ

```
In [1]= Plot[p (1 - p), {p, -1, 2}]
```

Out [1]=

④ 図 6 :  $\varepsilon (t)$  のグラフ

```
In [1]=  $\varepsilon [t] := nd[t]^2/(nd (t)^2 + K^2)$ 
```

```
In [2]= H[t] := If[t >= 0, 1, 0]
```

```
In [3]= nd[t] := Ad (t - t0) Exp[-(t - t0)/td] H[t - t0]
```

```
In [4]= K = 1.0
```

Out [4]= 1.

```
In [5]= Ad = 2.72
```

Out [5]= 2.72

```
In [6]= t0 = 0
```

Out [6]= 0

```
In [7]= Plot[  $\varepsilon [t] = (Ad (t) Exp[-(t)/td] H[t])^2/((Ad (t) Exp[-(t)/td] H[t])^2 + K^2)$ , {t, 0, 10}, PlotRange -> All]
```

Out [7]=

⑤ 図 7 :  $\varepsilon (nd)$  のグラフ

In[1]= K = 1

Out[1]=1.

In[2]= Plot[  $\varepsilon [t] = nd^2/(nd^2 + K^2)$ , {nd, 0, 25}, PlotRange -> All]

Out[2]=

⑥ 図 8 :  $nd(t)$  の薬効のグラフ

In[1]= H[t\_] := If[t >= 0, 1, 0]

In[2]= Ad = 2.72

Out[2]=2.72

In[3]=  $\tau d = 1.0$

Out[3]=1

In[4]= Plot[ $nd[t] = 2.72 (t - 0) \text{Exp}[-(t - 0)] H[t - 0]$ , {t, 0, 25}, PlotRange -> All]

Out[4]=

In[5]= Plot[ $nd[t] = 2.72 (t - 5) \text{Exp}[-(t - 5)] H[t - 5]$ , {t, 0, 25}, PlotRange -> All]

Out[5]=

In[6]= Plot[ $nd[t] = 2.72 (t - 10) \text{Exp}[-(t - 10)] H[t - 10]$ , {t, 0, 25}, PlotRange ->All]

Out[6]=

⑦ 図 9 : クルクミン摂取時の  $n_1(t)$ ,  $n_2(t)$ ,  $P(t)$  の時間変化

In[1]= f[t\_, A\_, t\_] := A (t/t) Exp[-t/t]

In[2]=  $\varepsilon [t_, t0_] := nd[t, t0]^2/(nd[t, t0]^2 + K^2)$

In[3]= H[t\_] := If[t >= 0, 1, 0]

In[4]=  $nd[t_, t0_] := Ad (t - t0) \text{Exp}[-(t - t0)/td] H[t - t0]$

In[5]=k1=1

Out[5]=1

In[6]=k2=100k1

Out[6]=100

In[7]=r=0.1

Out[7]=0.1

In[8]=c=100r

Out[8]=10

In[9]=K=1.0

Out[9]=1

In[10]=Ad=2.72

Out[10]=2.72

In[11]= sol = NDSolve[{n1'[t] == f[t, 2.72, 1.0] - k1 P[t] n1[t],  
n2'[t] == k1 P[t] n1[t] - k2 P[t] n2[t]/(1 - P[t, 0]),  
P'[t] == r P[t] (1 - P[t]) - c P[t] n2[t], n1[0] == 0, n2[0] == 0,  
P[0] == 1}, {n1, n2, P}, {t, 0, 25}]

Out[11]={{n1->InterpolatingFunction[{{0.,25.}},<>],  
n2->InterpolatingFunction[{{0.,25.}},<>],  
P->InterpolatingFunction[{{0.,25.}},<>]}

In[12]= Plot[n1[t] /. sol, {t, 0, 25}, PlotRange -> All]

Out[12]=

In[13]= Clear[mysolve]

In[14]= mysolve[A\_, t\_, t0\_] := NDSolve[{n1'[t] == f[t, A, t] - k1 P[t] n1[t],  
n2'[t] == k1 P[t] n1[t] - k2 P[t] n2[t]/(1 - P[t, t0]),  
P'[t] == r P[t] (1 - P[t]) - c P[t] n2[t], n1[0] == 0, n2[0] == 0,  
P[0] == 1}, {n1, n2, P}, {t, 0, 25}]

In[15]= sol = mysolve[2.72, 1.0, 0]

Out[15]={{n1->InterpolatingFunction[{{0.,25.}},<>],  
n2->InterpolatingFunction[{{0.,25.}},<>],  
P->InterpolatingFunction[{{0.,25.}},<>]}

In[16]= Plot[n1[t] /. sol, {t, 0, 25}, PlotRange -> All]

Out[16]=

In[17]= Plot[{n1[t] /. sol, n2[t] /. sol, P[t] /. sol}, {t, 0, 25}, PlotRange -> All]

Out[17]=

In[18]= {Plot[n1[t] /. sol, {t, 0, 25}, PlotRange -> All],  
Plot[n2[t] /. sol, {t, 0, 25}, PlotRange -> All],  
Plot[P[t] /. sol, {t, 0, 25}, PlotRange -> {0, 1.0}]}

```
Out[18]=
In[19]= myplot[sol_] :=
    {Plot[n1[t] /. sol, {t, 0, 25}, PlotRange -> All],
     Plot[n2[t] /. sol, {t, 0, 25}, PlotRange -> All],
     Plot[P[t] /. sol, {t, 0, 25}, PlotRange -> {0, 1.0}]}
In[20]= myplot[sol]
Out[20]=
In[21]= myplot[mysolve[2.72, 0.5, 0]]
Out[21]=
In[22]= myplot[mysolve[2.72, 0.5, 5.0]]
Out[22]=
In[23]= myplot[mysolve[2.72, 0.5, 10]]
Out[23]=
In[24]= myplot[mysolve[27.2, 0.5, 0.0]]
Out[24]=
In[25]= myplot[mysolve[27.2, 0.5, 5]]
Out[25]=
In[26]= myplot[mysolve[27.2, 0.5, 10]]
Out[26]=
In[27]= myplot[mysolve[2.72, 4.0, 0]]
Out[27]=
In[28]= myplot[mysolve[2.72, 4.0, 5.0]]
Out[28]=
In[29]= myplot[mysolve[2.72, 4.0, 10]]
Out[29]=
```

## (7) 参考文献

杉江俊治 藤田政之 「システム制御工学シリーズ3 フィードバック制御入門」 コロナ社

坂井建雄 河原克雅 「人体の正常構造と機能 総集編」 日本医  
事新報社

<http://www.j-arukanren.com/file/14.pdf> 松本博志、「アルコール  
の基礎知識」

<http://hangover.hajime123.net/15.html> 肝臓のアルコール分  
解の仕組み 二日酔い 予防&対策

<http://www.kenko60.com/koudoku/osake/002.html> 健康60

[https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/alcohol/a-02-  
002.html](https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/alcohol/a-02-002.html) e-ヘルスネット

[http://gooday.nikkei.co.jp/atcl/special/14/102900007/1031000  
02/?P=3](http://gooday.nikkei.co.jp/atcl/special/14/102900007/103100002/?P=3) 日経 Gooday

石本健太、小泉吉輝、鈴木理、  
「肝臓におけるアルコール代謝の数理モデリング:肝障害の発生メ  
カニズム」 数理解析研究所講究録、第1863巻、2013年、pp.29-37  
[http://www.kurims.kyoto-u.ac.jp/~kyodo/kokyuroku/contents/pd  
f/1863-05.pdf](http://www.kurims.kyoto-u.ac.jp/~kyodo/kokyuroku/contents/pdf/1863-05.pdf)

<https://ja.wikipedia.org/wiki/ヒルの式>

<http://www.ntrand.com/jp/gamma-distribution/> NTRAND3.3