

## 実用性の高い代謝反応解析手法の開発とその性能評価に関する研究

岩田, 通夫

<https://hdl.handle.net/2324/1441311>

---

出版情報：九州大学, 2013, 博士（農学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名 : 岩田 通夫

論文題目 : 実用性の高い代謝反応解析手法の開発とその性能評価に関する研究

区 分 : 甲

## 論 文 内 容 の 要 旨

LC/MS に代表されるような高性能分析機器の性能向上に伴い注目されてきたメタボロミクス研究を進展させるために、代謝反応解析の重要性が高まっている。代謝反応解析は、最初に代謝物濃度や酵素濃度の時間変化データを取得し、つぎにこれらのデータによく適合する微分方程式モデルを構築し、最後に本数式モデルを使ってコンピューター上でシステム解析を行い、システムの特性を明らかにする順序で進行する。しかし、それぞれの段階において、解決しなければならない問題がある。本研究では、今後の更なる分析機器の性能向上により、代謝物濃度の時間変化データがより高精度で取得できるようになることを念頭にして、数式モデル構築およびシステム解析において存在する問題の解決方法を検討した。

まず、システム解析において重要な指標となる動的感度（時間変化する感度）を簡単に、しかし精度よく計算するため、当研究室が開発した数値計算ソフトウェア **SoftCADS (Software for calculating dynamic sensitivities)** で採用されている高精度数値微分法と Taylor 級数法を、代謝反応の数式モデルにおいて特徴的な硬い微分方程式モデルへ適用することにより、それらの計算性能を検討した。その結果、陽的解法である Taylor 級数法では、項数を 20 次まで増やすことより、大きな刻み幅の選択が可能となり、微分方程式の硬さに関わらず、得られる数値解が超高精度であることを見出した。また、代謝物濃度の微分方程式から感度の微分方程式を自動的に得る際に使用される高精度数値微分法では、微分点の両側で関数値を求める回数を増やすことにより、計算時間は長くなるが微分方程式の硬さによらず動的感度計算の高精度化に大きく貢献していることを明らかにした。さらに、硬い微分方程式を解くときその解を展開することにより得られる Taylor 級数の特徴についても検討し、刻み幅の選択が計算値の精度と計算の安定化に寄与していることを明らかにした。

つぎに、代謝物濃度とその時間微分値の時間変化データから、バイオケミカルシステム理論に基づく S-システム型数式モデルを構築し、その式中の速度パラメーターを決定する手法の確立を目指した。ここでは、理論的に迅速な収束計算が期待される Newton-Raphson 法 (N-R 法) に基づく新たな反復計算アルゴリズムを構築し、その計算結果を、既往の研究で用いられた逐次代入法のものと比較することにより性能評価を行った。その結果、N-R 法とデカップリング技術を組み合わせることにより、従来の方法よりも計算時間の短縮化と解の高精度化が可能であることを明らかにした。

しかし、代謝反応システムの挙動は非線形であり、また、代謝物濃度の実測データは大きな誤差が含むことが多いため、速度パラメーターを正しく決定することは容易でない。そこで、反復計算なしに速度パラメーターを決定する S-システム型数式モデルの簡易的構築法を検討した。その結果、数式モデルによる計算線は代謝物濃度の時間変化データとよく一致することを見出した。また、得られた数式モデルを、流束の時間変化を求めるための動的流束推算法へ適用するならば、流束と代謝物濃度の数が等しくない場合でもすべての流束値の計算が可能となり、この計算値の変化が正しい流束値のものに近いことを明らかにした。