

## 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

### 論文審査の結果の要旨

LC/MS に代表されるような高感度分析機器の性能向上に伴い、メタボロミクス研究において代謝反応の理論的解析が重要性を増している。代謝反応解析では、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、最後に本モデルを使ってコンピューター上でシステムの解析を行い、その特性を明らかにする。しかし、各段階において解決しなければならない課題がある。本論文は、近い将来、分析機器の一層の性能向上によって代謝物濃度の時間変化データがより高い精度で取得できるようになることを念頭に置き、システム解析における動的感度計算高精度化のメカニズムおよび効率的パラメーター決定を含む数式モデル構築法について検討したものである。

最初に、本研究ではシステム解析の重要な指標となる動的感度（時間とともに変化する感度）を簡単かつ高い精度で計算するため、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し、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 級数法によると、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、硬い微分方程式においても得られる数値解が超高精度であることを明らかにした。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導く際に使用される高精度数値微分法において、微分点の両側で関数値の計算点数を 2 個から 8 個まで増やすと、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の精度が機械精度のレベルまで増大す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して求められる Taylor 級数の特徴を検討し、導入した刻み幅の選択法が計算値の高精度化と解法の安定化に寄与していることを明らかにした。

つぎに、本研究ではバイオケミカルシステム理論に基づき構築した S-システム型数式モデル中の速度パラメーターを、代謝物濃度とその時間微分値の時間変化データから決定する手法について検討した。具体的には、計算の迅速な収束が期待される Newton-Raphson (N-R) 法に基づく新たな反復計算アルゴリズムを構築し、その計算結果をこれまでの研究で用いられた逐次代入法による結果と比較することにより、推算性能の評価を行った。その結果、逐次代入法よりも計算時間が著しく短くなり、推算された値の精度も高くなることを明らかにした。

一方、代謝反応システムの挙動は非線形であり、代謝物濃度の実測データに大きな誤差が含まれることが多いため、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、著者は簡略化した S-システム型式中の速度パラメーターを収束計算なしに決定する簡易の数式モデル構築法を提案した。その結果、本法で構築した数式モデルから得られる計算値が代謝物濃度の時間変化データとよく一致することを示した。また、流束の時間変化を求めるための動的流束推算法へ本数式モデルを適用した場合に流束と代謝物濃度の数が等しくないときでも、すべての流束値を高精度で計算できるようになった。

以上要するに、本論文は代謝反応システムにおける数式モデル構築とシステム解析のための方法を詳細に検討し、実用性の高い代謝反応解析法を開発するとともにそれらの性能を明らかにしたものであり、システム生物学の発展に寄与する価値ある業績と認める。よって本論文は博士（農学）の学位に値するものと認める。