九州大学学術情報リポジトリ Kyushu University Institutional Repository

# システム生物学における時間マルチスケールモデル の効率的な数値計算手法の開発

本村, 洋平

https://doi.org/10.15017/1806841

出版情報:九州大学,2016,博士(システム生命科学),課程博士 バージョン: 権利関係:全文ファイル公表済

# システム生物学における 時間マルチスケールモデルの 効率的な数値計算手法の開発

本 村 洋 平

2016

第1章 約	者論1
第1節	研究の背景および目的1
第2節	論文の構成4
第2章	数值計算手法
第1節	緒言
第2節	常微分方程式計算手法6
第1項	〔 Euler 法
第2項	된 Runge-Kutta 法
第3項	E Runge-Kutta-Fehlberg 法
第4項	Adams-Bashforth-Moulton 法
第5項	〔 Gear 法12
第3節	補間手法14
第1項	〔 Lagrange 補間14
第4節	数值積分計算手法15
第1項	〔 Simpson の公式15
第3章 新	所奇数値計算手法の設計および開発17
第1節	緒言17
第2節	新奇数値計算手法のアルゴリズム18
第1項	頁 アルゴリズムの概要18
第2項	E Ahead Algorithm22
第3項	E Backward Algorithm23
第4項	E Cumulative Algorithm
第5項	頁 統合アルゴリズム
第6項	〔 Ahead Algorithm における暫定計算区間の制御
第7項	〔 従来法と新奇数値計算手法の計算量の割合
第3節	新奇数値計算手法の評価41
第1項	<b>〔</b> ベンチマークモデルの構築41
第2項	頁 ベンチマークモデルの数値解(Control)の算出46
第3項	§ 新奇数値計算手法の計算効率の評価方法48
第4項	〔 新奇数値計算手法の計算精度の評価方法48
第4節	新奇数値計算手法の有効性の検証49
第1項	§ 新奇数値計算手法の計算条件49
第2項	§ 新奇数値計算手法の計算効率の検証51
第3項	§ 新奇数値計算手法の計算精度の検証57
hh 1 -	5 新本粉は乳筒手汁の乳筒は由の投気

	目初
第5節	考察64
第4章 梯	ミマな特徴を持つモデルにおける新奇数値計算手法の有効性の検証68
第1節	緒言68
第2節	検証モデルの構築68
第1項	階層数が少ないベンチマークモデル
第2項	階層内の要素数が異なるベンチマークモデル70
第3項	階層を跨ぐ相互作用の数が異なるベンチマークモデル
第4項	新奇数値計算手法の計算条件
第3節	階層分類数と新奇数値計算手法の計算性能の関係70
第1項	階層数が少ないベンチマークモデルでの計算効率の検証76
第2項	階層数が少ないベンチマークモデルでの計算精度の検証
第4節	階層内の要素数と新奇数値計算手法の計算性能の関係80
第1項	階層内の要素数が異なるベンチマークモデルでの計算効率の検証80
第2項	階層内の要素数が異なるベンチマークモデルでの計算精度の検証8
第5節	階層を跨ぐ相互作用の数と新奇数値計算手法の計算性能の関係84
第1項	階層を跨ぐ相互作用数が異なるベンチマークモデルでの計算効率の検証84
第2項	階層を跨ぐ相互作用数が異なるベンチマークモデルでの計算精度の検証8
第6節	考察
第5章 新	「奇数値計算手法の汎用性の検証9:
第1節	緒言9
第2節	Adams-Bashforth-Moulton 法への適用
第1項	新奇数値計算手法の計算条件
第2項	新奇数値計算手法の計算効率の検証
第3項	新奇数値計算手法の計算精度の検証
第3節	Runge-Kutta-Fehlberg 法への適用9
第1項	新奇数値計算手法の計算条件
第2項	新奇数値計算手法の計算効率の検証
第3項	新奇数値計算手法の計算精度の検証100
第4節	考察10
第6章 総	結・展望10
参考文献	
謝辞	

## 第1章 緒論

## 第1節 研究の背景および目的

1946年に真空管を論理素子とする ENIAC が登場して以来、コンピュータに使われる技術 は劇的に進歩してきた(Hwang, 1979; Fogel, 1998)。2016年現在のスーパーコンピュータは 10 ペタ FLOPS (FLoating-point Operations Per Second; 1 秒間の浮動小数点数演算回数)以上 の演算処理性能を有し(Liao et al., 2014; Shaw et al., 2014)、計算所要時間の問題により今ま で困難と言われていた、分子1つ1つのブラウン運動を考慮した細胞のがん化機序の解明 (Takahashi et al., 2010) や細胞内のタンパク分子から心拍動の挙動までに至る網羅的な再現 (Hosoi et al., 2010) などの大規模な数理解析が可能となってきている。ここ日本において も、理化学研究所が所有するスーパーコンピュータ京が 2011 年 6 月に LINPACK ベンチマ ークで 8.162 ペタ FLOPS、実行効率 93.0%を達成し、当時の世界最速となるなどコンピュ ータ技術は国内外で目覚しい発展を遂げている (Yokokawa et al., 2011; Hasegawa et al., 2011; Miyazaki et al., 2012)。これら最新のコンピュータの進歩に伴い、コンピュータシミュレーシ ョン(理論的解析)の研究も同様に発展してきた。コンピュータシミュレーションは、何ら かの仮説的状況をコンピュータ上に再現し、仮想実験を進める研究手法である(Roberts et al., 1997; Wilkins, 2013; Tomasula et al., 2014)。それゆえ、コンピュータシミュレーションは コスト上容易に実験ができないもの、毒性により危険を伴うもの、地球上では実験できない ものなど、実環境で解析が非常に困難な状況における検証を可能にする。その様なコンピュ ータシミュレーションの研究分野の1つとしてシステム生物学が挙げられる。

システム生物学は生命のメカニズムをシステムとして理解するという着想から生まれた 研究分野である(Hood, 2003; Kitano, 2002a; Kitano, 2002b; Liu, 2005; Papp and Pál, 2011)。こ れは従来の工学分野、特に機械工学の分野で扱われてきたパーツの組み合わせからなるシ ステムの同定、解析、制御および設計の手法を生物学の研究分野に持ち込んで、生命の理解

を図るアプローチである(図 1.1)(Kitano, H., 2002a)。このようなアプローチが注目される ようになった背景として、近年のマイクロアレイ (Castel et al., 2006) や質量分析器 (Aebersold and Mann, 2003) などのハイスループットな生物学的実験技術の発展が挙げられる。これに より、遺伝子発現、タンパク質合成、代謝流速、細胞間相互作用など多種多様な生物学的エ ビデンス (オミックスデータ) を入手可能となった (Bleicher *et al.*, 2003; Macarron *et al.*, 2011; Fischer et al., 2004)。そして、単細胞生物からヒトにわたる多くの生物種における実験によ り、生物を構成する要素の情報(パーツの情報)が蓄積された。これらオミックスデータと パーツの情報の集積は、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなど の階層を跨ぐ相互作用や制御機構を組み込んだ数理モデル (マルチスケールモデル)の構築 (図 1.2) (Ge et al., 2003; Altaf-Ul-Amin et al., 2014) を可能にし、これらの数理モデルは生 命システムの高次機能を創出する機序の解明に適用されるに至っている (Hood, 2003; Kitano, 2002a; Kitano, 2002b; Liu, 2005; Papp and Pál, 2011)。特に、遺伝子、代謝、細胞などの階層間 の時間スケールの相違を伴う数理モデルは時間マルチスケールモデルと呼ばれ、細胞周期 制御機構、細胞運命決定機構、免疫システムなどの細胞内シグナル伝達系の解析において有 効であることが報告されている (Yao *et al.*, 2015; Bajikar and Janes 2012; Helikar *et al.*, 2013; Stolarska et al., 2009)。生命システム内の階層間の状態遷移速度の相違を考慮した数理解析 は今後も、疾病機序の解明など生命システムの個体差の理解に深く関わると予想される。し かしながら、現在、時間マルチスケールモデルを用いた生命システムの数理解析の実用化に おいて、数値計算の効率化技術の構築という大きな課題に直面している(Hood, 2003)。

時間マルチスケールモデルの数値解析では、階層間の時間スケールの違いに起因する stiff 問題が生じることが知られている(Curtiss and Hirschfelder, 1952; Sommeijer, 1993; Hairer and Wanner, 1999)。時間マルチスケールモデルは、状態変化が緩やかな階層(最大の時間スケー ルの階層)と状態変化が急激な階層(最小の時間スケールの階層)を数理モデル中に含み、 これら時間スケールの異なる階層の混在により stiff 現象が発生する(Young and Boris, 1977; Prothero and Robinson, 1974)。そのため、従来の数値計算手法において時間マルチスケール モデルを解析する場合、一般的に、計算精度の維持および計算の安定性確保のため、最小の 時間スケールの階層の時間発展の刻み幅が全階層のそれに適用される。その結果、多くの階 層の動的挙動が過分に縮小された時間発展の刻み幅を用いて数値的に解析され、それは計 算量の大幅な増大をもたらす(stiff 問題)。これまでに、安定性解析手法に着目した陰解法

(Gear, 1971; Hairer and Wanner, 1999) や Multi-core Central Processing Unit (CPU) 資源の有 効活用に着目した並列化手法(Gear, 1988; Bellen *et al.*, 1990; Pope *et al.*, 2011) など、多数の 数値計算手法が stiff 問題を解消する手法として提案されてきた。しかしながら、未だ stiff 問題の解消には至っていない。このことは、新たな観点でソフトウェアとハードウェアの特 性を活かした stiff 問題の処理効率化が必要とされていることを暗示している。

従来の多くの数値計算手法は CPU のマルチプロセッシング技術の発展に伴う並列化を活 用するものであり (Shi et al., 2012; Singh et al., 2013)、主記憶装置 (メインメモリ)を活用 する手法はほとんど存在しない。何故なら、コンピュータの性能向上の中で主記憶装置の進 歩は比較的緩慢であり、従来の数値計算分野では演算処理過程における主記憶装置へのア クセス時間が数値計算におけるボトルネックと考えられていたためである (Williamson, 1980; Kennedy et al., 2000; Stanescu and Habashi, 1998)。故に、これまで数値計算過程での主 記憶装置の使用量を減らす、省メモリ型の数値計算手法の研究が盛んに実施されてきた (Carpenter and Kennedy, 1994; Brachet, 2008)。このような背景もあり、主記憶装置は数値計 算においてさほど有効に活用されてこなかった。ところが、本来、主記憶装置に保存されて いるデータの呼び出しは、補助記憶装置に保存されているデータの呼び出しよりも高速で ある。主記憶装置に時間スケールの異なる階層のデータを保存し、これを用いて全階層のダ イナミクスの並列計算を実行すれば、時間マルチスケールモデルの数値計算の更なる効率 化が期待できる。

本研究では、時間マルチスケールモデルの数値解析において、時間スケールの小さい階層

の状態変化に基づいて時間スケールの大きい階層の時間刻み幅を動的に決定する方法を構 築し、階層間の時間スケールの差に起因する stiff 問題を改善する新奇の数値計算手法(提 案法)を設計および開発する。具体的には、数値解や微分値の推移データを主記憶装置に保 存し、保存されたデータを基に時間刻み幅の動的な制御を実現する。そして、階層間の相互 作用を伴う時間マルチスケールモデルの数値解析において提案法と従来法の計算性能を比 較し、提案法の計算コストと計算効率の関係を検証する。stiff 問題に効果的な数値解法の構 築は数理モデルの大規模化および数値解析の精密化に貢献し、生命システムの機能制御お よび創発事象などの解明を強力に推進するに違いない。

## 第2節 論文の構成

本論文は以下の構成とした。第2章では、本研究において構築した新奇数値計算手法(提 案法)に用いる各種数値計算手法(常微分方程式計算手法、数値積分計算手法、補間法)の アルゴリズムを述べる。第3章ではまず、提案法の詳細なアルゴリズムを説明する。そし て、階層間の時間差に起因する stiff 現象を伴う2種のベンチマークモデルを構築し、提案 法と従来法をこのベンチマークモデルに適用することで計算性能(計算効率・計算精度・計 算速度)を検証する。第4章では、様々な特徴を持つ多様な時間マルチスケールモデルに対 して提案法を適用し、提案法の汎用性や特性を検証する。特に、階層数、階層内に含まれる 要素数、階層を跨ぐ反応数の異なる数理モデルを対象に、提案法の適用可能性を明らかにす る。これまでの第3章および第4章の検証では、既存の常微分方程式計算手法 Runge-Kutta 法(竹之内, 1977; 洲之内と石渡, 1978, Flannery et al., 1993)に対して、刻み幅と計算手順を 最適化する提案法を『適用したもの』と『適用しなかったもの』の数値解や計算回数を比較 することで、提案法の有効性を確認する。第5章では、提案法を Runge-Kutta 法以外の既存 の数値計算手法に適用し、提案法が様々な既存の数値計算手法に数値計算モジュールとし て汎用的に適用可能か検証する。第6章では提案法の有効性について総合的な考察を行う。



図 1.1 システム生物学の研究概要.システム生物学の研究分野はシステム同定、システム解 析、システム制御およびシステム設計の大きく 4 つに分けられ、これら 4 つの研究を通し て生物をシステムレベルで理解することを目指す。



図 1.2 生命現象におけるマルチスケールモデルの概要. 階層を跨ぐ矢印は階層間の相互作 用を示す。生物のシステムは階層内および階層間の相互作用により調整されている。

## 第2章 数值計算手法

## 第1節 緒言

本論文で新奇の数値計算手法(提案法)を設計した(第3章参照)。提案法は常微分方程 式計算手法、数値積分計算手法、補間手法の3種を用いた動的な刻み幅制御と計算手順の変 更によって数値計算量の減少を実現する。また、提案法の有効性は提案法と既存の常微分方 程式計算手法をベンチマークモデルに適用し、それぞれの数値解や計算回数を比較するこ とで検証した。本章では提案法の刻み幅制御や計算手順の変更、提案法の有効性の検証に用 いる、各種数値計算手法の基本計算原理について説明する。

## 第2節 常微分方程式計算手法

#### 第1項 Euler法

常微分方程式を変数分離し、理論的に導出した解を解析解(厳密解)と呼ぶ。一方で、コ ンピュータを用いた逐次計算により得た解を数値解(近似解)と呼ぶ(洲之内と石渡,1978)。 Euler 法は常微分方程式の数値解を導出する最も基本的な数値計算手法である(竹之内, 1977; 洲之内と石渡,1978, Flannery *et al.*, 1993; 宮下, 2002)。以下に Euler 法の数値計算アル ゴリズムを示す。

対象とする常微分方程式が以下の式(2.1)で表現されるとする。

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y) \tag{2.1}$$

tは時間を、yは従属変数をそれぞれ表す。初期条件を以下の式(2.2)で設定する。

$$(t, y) = (t_0, y_0) \tag{2.2}$$

ここで、あるi番目の状態( $t_i, y_i$ )から、次のi + 1番目の状態( $t_{i+1}, y_{i+1}$ )を算出したい。しかし ながら、式 (2.1) はコンピュータでは解析的に計算することが出来ない。そこで、このとき の時間の差( $t_{i+1} - t_i$ )の値をh(刻み幅)とし、コンピュータで計算可能な式 (2.3)を導くこ とで数値計算を実施する(図2.1)。

$$y_{i+1} = y_i + f(t_i, y_i) \cdot h$$
 (2.3)

式 (2.3) を所定の時間まで繰り返し数値解を算出する。また、刻み幅hは各数理モデルに適した値を設定する。ここで、 $f(t_i, y_i)$ をhまわりで Taylor 展開した以下の式 (2.4) を考える。

$$y_{i+1} = y_i + \frac{dy_i}{dt_i} \cdot \frac{h}{1!} + \frac{d^2 y_i}{dt_i^2} \cdot \frac{h^2}{2!} + \dots \dots \dots$$
(2.4)

理論によって求められる解析解は Taylor 展開の式(2.4)の無限項を考慮した真の値である。 一方、コンピュータにおいてすべての無限項を計算することは不可能であり、数値解はある 一定の項で計算を打ち切った場合の誤差(打ち切り誤差)を含む値である。Euler 法は、Taylor 展開におけるhの1次までの項を考慮する計算方法で、2次以降の項は切り捨てられる。こ のとき、n次の項まで考慮する計算はn次の常微分方程式数値解法と呼ばれ、Euler 法は1次 の常微分方程式数値解法である。次数の少ない計算手法は打ち切り誤差が大きくなるため、 一般的に、逐次計算の進行とともに誤差の顕著な蓄積が観られる。



図 2.1 Euler 法の数値計算アルゴリズム. *i*番目の状態( $t_i, y_i$ )から、次のi + 1番目の状態 ( $t_{i+1}, y_{i+1}$ )を算出する Euler 法の基本的計算原理を示す。ここで、hは刻み幅、 $f(t_i, y_i)$ は座 標( $t_i, y_i$ )における傾きを表す。

#### 第2項 Runge-Kutta 法

本項では、Runge-Kutta 法の数値計算アルゴリズムについて説明する。Runge-Kutta 法は前 項の Taylor 展開の式 (2.4) におけるhの 4 次までの項を考慮する 4 次の常微分方程式数値解 法である (竹之内, 1977; 洲之内と石渡, 1978, Flannery *et al.*, 1993; 宮下, 2002)。数値計算手 法としては比較的簡単なアルゴリズムながら高精度の数値解が算出できるため、常微分方 程式の数値計算において最も広く利用されている。以下に Runge-Kutta 法の数値計算アルゴ リズムを示す。

Euler 法と同様の式 (2.1) および初期条件の式 (2.2) の下で、あるi番目の状態( $t_i, y_i$ )から、 次のi + 1番目の状態( $t_{i+1}, y_{i+1}$ )を算出する。このとき、 $h = t_{i+1} - t_i$ として、式 (2.5) ~ (2.8) に従い 4 つの微分係数 (図 2.2) を計算する。

$$k_1 = f(t_i, y_i) \tag{2.5}$$

$$k_{2} = f\left(t_{i} + \frac{h}{2}, y_{i} + \frac{h}{2}k_{1}\right)$$
(2.6)

$$k_{3} = f\left(t_{i} + \frac{h}{2}, y_{i} + \frac{h}{2}k_{2}\right)$$
(2.7)

$$k_4 = f(t_i + h, y_i + hk_3)$$
(2.8)

これら4つの微分係数を用いて、y<sub>i+1</sub>を算出する。

$$y_{i+1} = y_i + \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)$$
(2.9)

式(2.9)の計算を所定の時間まで繰り返すことで数値解を算出する。また、刻み幅hは各数 理モデルにおいて適切な値を設定する。Runge-Kutta 法は Taylor 展開の式(2.4)における4 次の項まで考慮するため、1次の項までしか考慮しない Euler 法に比べ高精度な計算手法で ある。本研究では、提案法の計算性能の検証(第3章および第4章参照)において Runge-Kutta 法を従来法として適用した。



図 2.2 Runge-Kutta 法における微分係数の計算原理. i番目の状態( $t_i, y_i$ )から、次のi + 1番目の状態( $t_{i+1}, y_{i+1}$ )を算出する際に計算する $k_1 \sim k_4$ の式の原理を示す。ここで、hは刻み幅を表す。

## 第3項 Runge-Kutta-Fehlberg 法

常微分方程式の数値計算において、刻み幅hと計算回数は負の相関、刻み幅hと計算誤差 は正の相関である(竹之内,1977)。例えば、刻み幅hを大きくした場合、計算回数は減り、 計算誤差は大きくなる。一方、刻み幅hを小さくした場合、計算回数は増え、計算誤差が小 さくなる。つまり、常微分方程式の数値計算での計算刻み幅は、計算する数理モデルの解の 挙動に応じて適切な値に設定する必要がある。実際の常微分方程式の計算過程では、シミュ レーションの時刻に応じて刻み幅が大きくとれる範囲(解の挙動が緩慢な範囲)と刻み幅を 小さくとらなければならない範囲(解の挙動が急速な範囲)が混在しており、Euler 法およ びRunge-Kutta 法では一定の計算精度を保証するために全シミュレーション時間の中で最も 小さな刻み幅にあわせて計算していた。そこで、Fehlberg はモデルの解の挙動に応じて適切 な刻み幅を動的に適用しながら計算が可能な数値計算手法(Runge-Kutta-Fehlberg 法)を提 案した(Flannery et al., 1993, Fehlberg, 1970)。この数値計算手法は Taylor 展開の式(2.4)に おける次数差による打ち切り誤差に着目し、4 次の数値計算の打ち切り誤差と5 次の数値計 算の打ち切り誤差の差異の大小により適切な刻み幅を動的に設定する。以下に Runge-KuttaFehlberg 法のアルゴリズムを示す。

対象とする常微分方程式が式 (2.1)、初期条件が式 (2.2) とする。あるi番目の状態( $t_i, y_i$ ) から、次のi + 1番目の状態( $t_{i+1}, y_{i+1}$ )を算出するとき、 $h = t_{i+1} - t_i$ として、以下の式 (2.10) ~ (2.15) に従い 6 つの微分係数を計算する。

$$k_1 = f(t_i, y_i)$$
 (2.10)

$$k_{2} = f\left(t_{i} + \frac{h}{4}, y_{i} + \frac{h}{4}k_{1}\right)$$
(2.11)

$$k_3 = f\left(t_i + \frac{3}{8}h, y_i + \frac{3}{32}hk_1 + \frac{9}{32}hk_2\right)$$
(2.12)

$$k_4 = f\left(t_i + \frac{12}{13}h, y_i + \frac{1932}{2197}hk_1 - \frac{7200}{2197}hk_2 + \frac{7296}{2197}hk_3\right)$$
(2.13)

$$k_{5} = f\left(t_{i} + h, y_{i} + \frac{439}{216}hk_{1} - 8hk_{2} + \frac{3680}{513}hk_{3} - \frac{845}{4104}hk_{4}\right)$$
(2.14)

$$k_{6} = f\left(t_{i} + \frac{h}{2}, y_{i} - \frac{8}{27}hk_{1} + 2hk_{2} - \frac{3544}{2565}hk_{3} + \frac{1859}{4104}hk_{4} - \frac{11}{40}hk_{5}\right)$$
(2.15)

これら 6 つの微分係数を用いて、4 次の数値解  $y_{i+1}$  と 5 次の数値解  $y_{i+1}$  を算出する。ここで、4 次の数値解  $y_{i+1}$  を  $y(4)_{i+1}$ 、5 次の数値解  $y_{i+1}$  を  $y(5)_{i+1}$  とする。 $y(4)_{i+1}$  は以下の式 (2.16) で表される。

$$y(4)_{i+1} = y_i + h\left(\frac{25}{216}k_1 + \frac{1408}{2565}k_3 + \frac{2197}{4104}k_4 - \frac{k_5}{5}\right)$$
(2.16)

また、y(5)<sub>i+1</sub>は以下の式(2.17)で表される。

$$y(5)_{i+1} = y_i + h\left(\frac{16}{135}k_1 + \frac{6656}{12825}k_3 + \frac{28561}{56430}k_4 - \frac{9}{50}k_5 + \frac{2}{55}k_6\right)$$
(2.17)

 $y(4)_{i+1} \ge y(5)_{i+1}$ の差は Taylor 展開の式 (2.4) における 5 次項以降の打ち切り誤差に等し い。以下の式 (2.18) は打ち切り誤差の評価値 $E_{rkf}$ である。

$$E_{rkf} = \left(\frac{\varepsilon \cdot h}{2 \cdot |(y(5)_{i+1} - y(4)_{i+1})|}\right)^{1/4}$$
(2.18)

ここで、 $\varepsilon$ は1step当たりの許容誤差を示す。打ち切り誤差が大きいほど、評価値 $E_{rkf}$ は0に 漸近する。一方、打ち切り誤差が小さいほど、評価値 $E_{rkf}$ は大きくなる。そして、 $\varepsilon$ によっ て定められる最適な刻み幅と実際に計算に用いた刻み幅の差が少ないほど評価値 $E_{rkf}$ は 1.0 に漸近する。Runge-Kutta-Fehlberg 法は以下の式(2.19)により、評価値 $E_{rkf}$ の値に応じて刻み 幅 $h \delta E_{rkf}$ 倍することで刻み幅を動的に制御する。

ここで、*h*は次の step の刻み幅を示す。Runge-Kutta-Fehlberg 法は打ち切り誤差が大きければ 解の挙動が急速であるとして刻み幅を小さく、打ち切り誤差が小さければ解の挙動が緩慢 であるとして刻み幅を大きく設定する。このような手続きを通して Fehlberg は解の挙動に 応じた動的な刻み幅制御を実現した。

#### 第4項 Adams-Bashforth-Moulton 法

Adams-Bashforth-Moulton 法は予測子・修正子法と呼ばれる数値計算手法の1種である(洲 之内と石渡, 1978; Flannery *et al.*, 1993)。この数値計算手法は Adams-Bashforth 法(予測子) と Adams-Moulton 法(修正子)の2種の数値計算手法からなる。このとき、予測子によって 次の解を近似的に導出(陽的解法)し、修正子によりその近似値を修正する(陰的解法)と いう計算過程を繰り返すことで数値解を計算する(図 2.3)。

予測子は陽的解法により次のステップの計算結果を算出する方法である。Adams-Bashforth 法では 4 点の確定値から次のステップの近似値を算出する。対象とする常微分方 程式が式 (2.1)、初期条件が式 (2.2) とする。あるi番目の状態態( $t_i, y_i$ )から、次のi + 1番目 の状態( $t_{i+1}, y_{i+1}$ )を算出するとき、 $h = t_{i+1} - t_i$ として、以下の式 (2.20) により予測子 $y_{i+1}^p$ を算出する。

 $y_{i+1}^{p} = y_{i} + \frac{1}{24}h(55 \cdot f(t_{i}, y_{i}) - 59 \cdot f(t_{i-1}, y_{i-1}) + 37 \cdot f(t_{i-2}, y_{i-2}) - 9 \cdot f(t_{i-3}, y_{i-3})) (2.20)$ この計算過程により $y_{i+1}$ の近似値を導出する。

次に修正子により予測子の値の修正を行う。修正子とは予測子によって求めた近似値を 修正し、より良い近似値を得る陰的な計算ステップからなる。Adams-Moulton 法は予測子と して求められた $y_{i+1}^p$ と3点の確定値から以下の式 (2.21) により確定値 $y_{i+1}$ を計算する。  $y_{i+1} = y_i + \frac{1}{24}h\left(9 \cdot f(t_{i+1}, y_{i+1}^p) + 19 \cdot f(t_i, y_i) - 5 \cdot f(t_{i-1}, y_{i-1}) + f(t_{i-2}, y_{i-2})\right)$  (2.21)



図 2.3 予測子・修正子法の数値計算アルゴリズムの概要. 予測子により確定値 4 点から補外値(赤丸)を算出し、補外値と確定値 3 点から修正子(青丸)を算出している。

## 第5項 Gear 法

前項の Adams-Bashforth-Moulton 法は固定刻み幅からなる数値計算手法であり、stiff な数 理モデルの数値計算において計算時間の増大や不安定性という問題(stiff 問題)が生じてい た(Young and Boris, 1977; Prothero and Robinson, 1974)。ここで stiff とは、刻み幅hからなる 数値計算の1 計算 step 内において、解の挙動が急速な従属変数と緩慢な従属変数が混在す ることを示す。つまり、stiff な数理モデルの数値計算では、計算精度の維持や計算の安定性 確保のために解の挙動が急速な従属変数に合わせた刻み幅での計算が必要となり、計算時 間の増大が生じる(Curtiss and Hirschfelder, 1952; Sommeijer, 1993; Hairer and Wanner, 1999)。 そのため、Gear は stiff な数理モデルにおいて高速に数値計算が可能な硬安定性を持つ陰的 多段階法(Gear 法)を提案した(Gear, 1971)。Gear 法は Adams-Bashforth-Moulton 法と同様 に予測子・修正子法に属する数値解法である。Gear 法の 4 次の公式は以下の式(2.22) およ び(2.23)のとおりである。

$$y_{n,(0)} = \sum_{i=1}^{4} \alpha_i y_{n-i} + \eta_1 h y_{n-1}$$
(2.22)

$$y_{n,(m+1)} = \sum_{i=1}^{r} \alpha_i^* y_{n-i} + \eta_0^* hf(y_{n,(m)}, t_n)$$
(2.23)

ここで数値計算の $\alpha_{i,}\alpha_{i}^{*},\eta_{1},\eta_{0}^{*}$ はそれぞれ予測子・修正子法のパラメータを示している。また、 式(2.22)が予測子の計算、式(2.23)が修正子の計算となっている。Gear 法は $y_{n}$ に対する 予測子 $y_{n,(0)}$ を決定するために以前に計算された値[ $y_{n-1}, hy_{n-1}, y_{n-2}, \dots, y_{n-q}$ ]を利用する。計 算は、最初は明らかな $y_{0}$ 、 $hy_{0}$ しか利用できないため、1次で始められる。その後、計算が 進むにつれオーダーは増えていくが、硬安定性が保証されるのは5次以下までである。修正 子の収束解は、予測子において評価される $y_{n,(0)}$ からの繰り返しにより、Newton-Raphson 法 (洲之内と石渡, 1978; Flannery *et al.*, 1993)を用いて求められる。

 $y_{n,(m+1)} = y_{n,(m)} + \{I - h\eta_0^*J(y_{n,(m)}, t_n)\} \left\{ \sum_{i=1}^4 \alpha_i^* y_{n-1} + h\eta_0^*f(y_{n,(m)}, t_n) - y_{n,(m)} \right\}$  (2.24) ここで、I, Jはそれぞれ単位行列、Jacobian 行列を示している。Gear 法では、ステップごとに Jacobian 行列Jを評価することなく、式 (2.24) の繰り返しで進んでいく。もし3回の繰り返 しで式 (2.24) が収束しなければ、その時点で Jacobian 行列を再計算し、繰り返しが再開さ れる。このようなアルゴリズムで計算され、Gear 法は相対的に大きな刻み幅でかつ stiff な 数理モデルに対しても安定な数値解を得られる数値解法となっている。

上述のように Gear 法を含む陰解法では Jacobian 行列の計算など、モデル内の構成因子を 独立変数とする非線形連立方程式の解の導出が不可欠である。時間マルチスケールモデル のように多数の構成因子から構成されるモデルにおいては、陰解法より計算される非線形 連立方程式も非常に大規模になる。そのため、Gear 法においても、適用するモデルの規模 によっては非線形連立方程式の数値計算に伴う計算量の大幅な増加が生じ、stiff 問題を解消 できない場合がある(Johnson and Berney, 2014)。

## 第3節 補間手法

## 第1項 Lagrange 補間

補間とは前後のデータから欠けているもしくは存在しない値を推測し近似する数値計算 手法である(洲之内と石渡,1978,Flannery et al., 1993)。例えば、図 2.4 のような 3 点のデー タがあり、これらを全て通る曲線の関数が得られたとする。このとき、データの範囲内の値 を推定することを補間、それ以外の範囲を推定することを補外という。最も単純な補間は線 形補間であり、データを直線で結んで補間をおこなうものである。一般的に、補間の近似精 度は良いことが知られており、適切な補間手法をデータに対して用いた場合、真の解と補間 値の相関は非常に高い。一方、補外の近似精度は不安定であり、真の解との相関は決して高 いとはいえない。

本項では補間手法の 1 つである Lagrange 補間の説明を述べる(洲之内と石渡, 1978, Flannery *et al.*, 1993; 宮下, 2002)。Lagrange 補間は以下の式(2.25) および(2.26) で表される。

$$L(x) = \sum_{k=0}^{N} L_k(x) y_k$$
(2.25)

$$L_k(\mathbf{x}) = \prod_{j=0}^{N(j \neq k)} \frac{x - x_j}{x_k - x_j}$$
(2.26)

ここで、*L*(*x*)は補間値、*k*,*j*は補間に用いるデータにより決まる変数、yは縦軸の値、Nは補 間する多項式の次数、xは横軸の値である。求める補間値の座標は(*x*,*L*(*x*))で表される。



図 2.4 補間と補外の基本原理. データの内部にある部分(青線部)が補間によって求められ る値。データの外部にある部分(赤線部)が補外によって求められる値である。

## 第4節 数值積分計算手法

### 第1項 Simpson の公式

Simpson の公式 (Simpson's rule) とは、数値解析の分野において、積分の近似値を得る方 法である (洲之内と石渡, 1978, Flannery *et al.*, 1993)。求める関数をf(x)、積分区間を[a,b], 積分区間の中点をmとしたとき、f(x)の区間a,m,bによる値 3 点(f(a),f(m),f(b))を計算し、 それぞれの値を用いて 2 次関数の近似式P(x)を得る。P(x)は Lagrange 補間 (第 3 節 第 1 項参照)を用いることで以下の式 (2.27) で表される。

$$P(x) = f(a)\frac{(x-m)(x-b)}{(a-m)(a-b)} + f(m)\frac{(x-a)(x-b)}{(m-a)(m-b)} + f(b)\frac{(x-m)(x-b)}{(a-m)(a-b)}$$
(2.27)

このとき、式変形を行うことで次の Simpson の公式(2.28)が得られる。

$$\int_{a}^{b} f(x)dx \approx \int_{a}^{b} P(x)dx = \frac{(b-a)}{6} \left\{ f(a) + 4f\left(\frac{a+b}{2}\right) + f(b) \right\}$$
(2.28)

Simpson の公式は積分区間[*a*,*b*]が小さい範囲であれば高精度に積分値を近似する。一方、 積分区間[*a*,*b*]が大きい範囲であれば、積分区間[*a*,*b*]を*N* 個に分割し、分割された各区間の 総和により積分値を算出する。この数値計算手法は合成 Simpson の公式(Composite Simpson's rule) である (洲之内と石渡, 1978, Flannery *et al.*, 1993)。以下の式 (2.29) および (2.30) に 合成 Simpson の公式を示す。

$$\int_{a}^{b} f(x)dx = \frac{(b-a)}{6N} \sum_{k=0}^{N-1} \{f(x_{2k}) + 4f(x_{2k+1}) + f(x_{2k+2})\}$$
(2.29)

$$x_k = a + k \cdot \left(\frac{(b-a)}{2N}\right) \tag{2.30}$$

# 第3章 新奇数値計算手法の設計および開発

## 第1節 緒言

第2章で述べた Runge-Kutta 法や Runge-Kutta-Fehlberg 法などの既存の数値計算手法にお いて時間マルチスケールモデルを解析する場合、計算精度の維持および計算の安定性確保 のため、最小の時間スケールの階層の時間発展の刻み幅が全階層のそれに適用される。その 結果、計算時間の増加 (stiff 問題) をもたらすことが報告されている (Curtiss and Hirschfelder, 1952; Sommeijer, 1993; Hairer and Wanner, 1999)。特に、stiff 問題はシステム生物学における システム同定 (System Identification) やシステム解析 (System Analysis) (図 1.1)の数値最適 化の作業効率に大きな影響を及ぼす。例えば、実数値遺伝的アルゴリズム (AREX+JGG) に よるシステム同定では 112 要素のパラメータ値の推定に約 2.0E+06 回の繰り返し計算を要 した (Komori *et al.*, 2012)。数値最適化に要する時間は1回の数値計算に要する時間と計算 回数の積からなり、stiff 問題が生じて1回の数値計算に要する時間が大幅に増加すると数値 最適化に要する時間も線形的に増加してしまう。また、stiff 問題は、生命システムのみなら ず気象状況のシミュレーションにおける『台風の動き』と『局地的な雲の動き』(Arakawa and Jung, 2011)、化学反応のシミュレーションにおける『化合物の動き』と『結合』(Duarte *et al.*, 2015) など、多くの自然現象の数値解析で生じる。つまり、stiff 問題の解消は生命システム を含む多種多様な数理解析の発展に大きく貢献する。

これまでに、Gear 法(Gear, 1971) や Radau 法(Hairer and Wanner, 1999) に代表される 多数の陰解法(第2章 第2節 第4項及び第5項参照)が stiff 問題を解消する候補として 提案された。これら陰解法では、数値解はモデル内の構成因子を独立変数とする非線形連立 方程式の解を用いて計算される。陰解法で時間マルチスケールモデルを計算する場合、陰解 法の計算安定性が非常に高いため、最小の時間スケールの階層の時間発展の刻み幅よりも 大きな時間発展の刻み幅が全階層のそれに適用される。一方、時間マルチスケールモデルは

17

多数の構成因子(従属変数)から構成されるため、陰解法により計算される非線形連立方程 式は非常に大規模になる。つまり、陰解法は過分に縮小された時間発展の刻み幅による計算 量の増加を抑制するが、非線形連立方程式の数値計算に伴う計算量の大幅な増加ももたら すため、それは stiff 問題を解消できていない。さらに、並列コンピューティングが時間マル チスケールモデルの数値解析に適用されてきた(Gear, 1988; Bellen *et al.*, 1990; Pope *et al.*, 2011)。ところが、時間マルチスケールモデルの解析における数値計算の大部分は逐次計算 過程からなるため、並列コンピューティングの時短への貢献はあまり高くなかった。

本研究では、時間マルチスケールモデルにおける時間スケールの差による計算時間の増 大に焦点を絞り、この課題を克服する新奇数値計算手法の設計および開発を試みた

(Motomura et al., 2016)。具体的には、状態変数の微分値の変動に基づいて各階層の時間発展の刻み幅を制御し、かつ計算時間を短縮する手法を提案する。

## 第2節 新奇数値計算手法のアルゴリズム

#### 第1項 アルゴリズムの概要

3 階層からなるシステム(図 3.1)の数値計算に従来法を適用すると、時間スケールが最 小の階層(下層)の時間発展の刻み幅が全階層に適用される。故に、従来法において、中層 および上層の計算 step 数は下層のそれと同数であった(図 3.2)。ここで、時刻tにおける構 成因子Sの濃度S(t)に基づいて、時刻tから時間発展の刻み幅Δt進んだ時刻t + Δtにおける構 成因子Sの濃度S(t)に基づいて、時刻tから時間発展の刻み幅Δt進んだ時刻t + Δtにおける構 成因子Sの濃度S(t + Δt)を計算する過程を数値計算の1単位(1 step)と定義した。一般的 に、中層および上層の時間スケールに最適な時間発展の刻み幅は、従来法において適用され た最小の階層の時間発展の刻み幅よりも大きい(図 3.2)。したがって、中層および上層の計 算に最適な時間発展の刻み幅を用いることが可能であれば、中層および上層の計算量を従 来法におけるそれよりも減少させることができる。そこで、従属変数の微分値の変動に基づ いて各階層の時間発展の刻み幅を最適に制御する方策(提案法)を構築した。 提案法は Ahead Algorithm、Backward Algorithm、Cumulative Algorithm の3 つからなる。 Ahead Algorithm と Cumulative Algorithm は各階層の時間発展の刻み幅を最適に制御すること で計算 step 数を減少させ、Backward Algorithm が計算精度を保証する。提案法はこれら3つ のアルゴリズムを上層の数値解を得るまで繰り返した。その結果、提案法の中層および上層 の時間発展の刻み幅は従来法のそれよりも大きい値が設定され、提案法の計算 step 数は従 来法のそれよりも減少した。さらに、提案法の中層および上層の時間発展の刻み幅は Backward Algorithm により計算精度を維持可能な値に制御された。本節の第2項から第5項 は、3 階層からなるシステム(図 3.1)の数値計算における提案法のアルゴリズムの詳細で ある。以下の式(3.1)~(3.3) は対象とするシステムの物質収支式である。

$$\frac{dZ_k}{dt} = h_k(X, Y, Z, t) \tag{3.1}$$

$$\frac{dY_j}{dt} = g_j(X, Y, Z, t) \tag{3.2}$$

$$\frac{dX_i}{dt} = f_i(X, Y, Z, t) \tag{3.3}$$

式 (3.4) および (3.5) は初期条件である。

$$(X, Y, Z, t) = (X(t = t_0), Y(t = t_0), Z(t = t_0), t_0)$$
(3.4)

$$t_0 = \tau_0 = T_0 \tag{3.5}$$

ここで、X,Y,Zはそれぞれ、下層、中層、上層の構成因子濃度(従属変数)のベクトル、i,j,kは階層内の要素の識別、 $t,\tau,T$ はそれぞれ、下層、中層、上層の時間である。



図 3.1 階層間を跨ぐ相互作用を含む 3 階層の時間マルチスケールモデルの概要. パラメー タX, Y, Zは構成因子濃度(従属変数)のベクトル、i, j, kは階層内の要素の識別、 $t, \tau, T$ はそれ ぞれ、下層、中層、上層の時間、 $U_{xy}$ は layer xから layer yの制御変数、 $k_{nn}$ は layer n内 の速度定数のマトリクスを示す。このとき、各階層の時間の大小関係は $t < \tau < T$ である。



第3章 新奇数値計算手法の設計および開発

図 3.2 時間マルチスケールモデルに従来法を適用した場合の刻み幅の設定.時間マルチスケールモデルの数値計算に従来法を適用すると、時間スケールが最小の階層(下層)の時間発展の刻み幅(緑線)が全層に適用される。故に中層や上層ではそれぞれの最適な刻み幅(青線および橙線)ではなく、下層の刻み幅(緑線)により数値計算が実行される。この刻み幅の違いにより、計算精度に寄与しない赤破線部分の計算が従来法では必要となる。

#### 第2項 Ahead Algorithm

Ahead Algorithm は、時間スケールが最小の層(下層)の計算に『任意の従来法(Euler 法, Runge-Kutta 法, Runge-Kutta-Fehlberg 法など)』を適用し、 $N_x$  step(暫定計算区間)の繰り返 し数値積分を実行した(図 3.3)。このとき、 $N_x, N_y, N_z$ はそれぞれ下層、中層、上層の暫定計 算 step 数であり、暫定計算 step 数の初期値は 60 とした。また、本節の第 2 項から第 5 項の 説明は、Euler 法を適用した場合のアルゴリズムである。初期状態から $N_x$  step までの暫定計 算区間における数値計算は以下の式(3.6)および(3.7)に基づいて陽的に算出した。

$$X(t = t_{p+1}) = X(t = t_p) + f(X(t = t_p), Y(t = t_0), Z(t = t_0), t_p) \cdot dt_p$$
  
(p = 0, 1, 2, ..., N<sub>x</sub> - 1) (3.6)

$$t_{p+1} = t_p + dt_p \quad (p = 0, 1, 2, \dots, N_x - 1) \tag{3.7}$$

ここで $dt_p$  は下層の 1 step 当たりの時間発展の刻み幅を示す。



図 3.3 Ahead Algorithm の概要. Ahead Algorithm では下層(時間スケールが最小の層)の計算 のみを先に実施する。この計算時に用いる中層・上層の構成因子濃度の値は、各階層の初期 値  $(Y(t = t_0)$ 及び $Z(t = t_0)$ )とする。これは、階層間の時間スケールの差により、下層に比 べて中層・上層の構成因子濃度の微分値の変化が緩慢であり、下層の数値解への影響が少な いことを利用する。

## 第3項 Backward Algorithm

Backward Algorithm は、Ahead Algorithm により求められた暫定計算区間における微分値の 変化量を監視し、この値が計算精度を維持可能な値以下となる範囲(確定計算区間)を決定 した。そしてそれを確定計算 step 数( $G_x$ )とした。つまり、Backward Algorithm は計算精度を 維持するために、暫定計算区間における従属変数の数値解の変化量が大きいときは確定計 算区間を少なく、暫定計算区間における従属変数の数値解の変化量が小さいときは確定計 算区間を多くした(図 3.4)。式(3.8)は計算精度保証の評価値 E である。評価値 E は暫定 計算区間における微分値の積分平均値 $ar{f}$ と最終時刻における微分値 $D_{x\,2}$ の絶対値の差であり、 暫定計算区間における従属変数の微分値の変化量を示す。Ahead Algorithm では、『階層間の 時間スケールの差により中層や上層の従属変数の微分値の変化が緩慢であること(時間マル チスケールモデルにおける仮定)】を数値計算に利用した。一方、暫定計算区間内の微分値 の変化量が大きい場合、下層から中層や上層の従属変数の微分値への相互作用の強度が大 きくなり、中層や上層の従属変数の微分値の変化は通常より急激であった。その結果として 時間マルチスケールモデルにおける仮定が成立せず、Ahead Algorithm にて計算誤差が発生 した。そこで Backward Algorithm では、この誤差を防ぐために暫定計算区間内の微分値の変 化量を評価値 E に設定し、この値が時間マルチスケールモデルにおける仮定を保証可能な 値以下となる範囲を以下の手続きを通して決定することで計算精度を維持した。

$$E = \left| \left| \bar{f} - D_{x_2} \right| \tag{3.8}$$

ここで、時刻と微分値の座標点(*C*, *D*)を Simpson の公式(第2章第4節第1項参照)に用いて、暫定計算区間内の微分値の積分平均値*f*を算出した。式(3.9)~(3.11)は時刻と微分値の座標点(*C*, *D*)を示す。

$$\left(C_{x_{0}}, D_{x_{0}}\right) = \left(t_{0}, f(X(t = t_{0}), Y(t = t_{0}), Z(t = t_{0}), t_{0})\right)$$
(3.9)

$$\left(C_{x_{1}}, D_{x_{1}}\right) = \left(t_{1}, f(X(t = t_{1}), Y(t = t_{0}), Z(t = t_{0}), t_{1})\right)$$
(3.10)

$$(C_{x_2}, D_{x_2}) = (t_{N_x}, f(X(t = t_{N_x}), Y(t = t_0), Z(t = t_0), t_{N_x}))$$
(3.11)

 $t_{N_x}$ は Ahead Algorithm により計算された下層の暫定計算区間( $N_x$  step)の $N_x$  step 目の時刻(最終時刻)である。まず、式 (3.12) と (3.13) に示される Lagrange 補間 (第 2 章 第 3 節 第 1 項参照)を用いて暫定計算区間の中点 $C_{x_M} = (C_{x_2} - C_{x_0})/2$ における微分値 $D_{x_M}$ を算出した。

$$D_{x_{M}} = \sum_{u=0}^{2} L_{u}(C_{x_{M}}) \cdot D_{x_{u}}$$
(3.12)

$$L_u(C_{x_M}) = \prod_{\nu=0}^{2(\nu \neq u)} \frac{C_{x_M} - C_{x_\nu}}{C_{x_u} - C_{x_\nu}}$$
(3.13)

暫定計算区間内における微分値の積分平均値 $\bar{f}$ は時刻と微分値の座標点(C,D)と微分値 $D_{x_M}$ の値を Simpson の公式に用いて式(3.14)により得られた。

$$\bar{f} = \frac{\int_{t=C_{x_{.0}}}^{t=C_{x_{.2}}} f(X,Y,Z,t)dt}{C_{x_{.2}} - C_{x_{.0}}}$$
$$= \frac{\left(\frac{\left(C_{x_{.2}} - C_{x_{.0}}\right)}{6} \cdot \left(D_{x_{.0}} + 4D_{x_{.M}} + D_{x_{.2}}\right)\right)}{C_{x_{.2}} - C_{x_{.0}}}$$
$$= \frac{D_{x_{.0}} + 4D_{x_{.M}} + D_{x_{.2}}}{6}$$
(3.14)

評価値 E (式 (3.8)) は $\bar{f}$ と最終時刻における微分値 $D_{x,2}$ の差により算出された。評価値 E が 閾値 ( $\alpha$ ) 以下 ( $E \ll \alpha$ ) であれば下層の計算を確定した。ここで、評価値 E の閾値 ( $\alpha$ ) は 要求される計算精度や計算効率に応じた任意の値を設定した。一方、評価値 E が閾値 ( $\alpha$ ) より大きければ ( $E > \alpha$ )、式 (3.11) の座標点 $(C_{x,2}, D_{x,2})$ を以下の式 (3.15) に更新し、 $D_{x,M}, \bar{f}$ 及び評価値 E を再度計算した。

$$(C_{x_2}, D_{x_2}) = (t_{N_x - S}, f(X(t = t_{N_x - S}), Y(t = t_0), Z(t = t_0), t_{N_x - S}))$$

$$(S = 1, 2, 3, \dots, N_x - 2)$$
(3.15)

S を順次増加させ、評価値 E が閾値( $\alpha$ ) 以下となれば下層の計算を確定した。また、評価値 E が閾値( $\alpha$ ) 以下となった際の $N_x$ -S値を確定計算 step 数 $G_x$ とした(式(3.16))。

$$G_x = N_x - S \tag{3.16}$$

評価値 E が $S = N_x - 2$ の際も閾値( $\alpha$ )以下とならない場合は $G_x = 2$ とした。確定計算 step

数 $G_x$ が決定した際の座標点 $(C_{x_2}, D_{x_2})$ を以下の式(3.17)に示す。

$$(C_{x_2}, D_{x_2}) = (t_{G_x}, f(X(t = t_{G_x}), Y(t = t_0), Z(t = t_0), t_{G_x}))$$
(3.17)

図 3.5 に Backward Algorithm の終了判定のフローチャートを示す。この終了判定のアルゴリズムにより、Backward Algorithm は計算精度に応じた動的な確定計算区間の制御を実現した。

また、Backward Algorithm の制御において評価値 E の閾値( $\alpha$ )の設定値は計算効率や計 算精度へ大きく影響した。例えば、評価値 E の閾値( $\alpha$ )を大きくすると計算効率は向上す るものの計算精度は悪化する。一方、評価値 E の閾値( $\alpha$ )を小さくすると計算効率は悪化 するものの計算精度は維持される。このように、要求される計算性能に応じて適切な値を評 価値 E の閾値( $\alpha$ )に設定することが必要であった。本研究では、複数の値を評価値 E の閾 値( $\alpha$ )に設定し、その中から計算誤差が約 1%以下となり、かつ最も計算効率が高いものを 代表値として採用した。



第3章 新奇数値計算手法の設計および開発

図 3.4 Backward Algorithm の概要. Backward Algorithm は Ahead Algorithm により計算された 範囲(暫定計算区間)の微分値の変化量を監視し、計算精度を保証する区間(確定計算区間) を導出する。Backward の数は図 3.5 のフローチャートに基づいて動的に制御する。

第3章 新奇数値計算手法の設計および開発



図 3.5 Backward Algorithm の終了条件のフローチャート. Backward Algorithm は Ahead Algorithm により計算された暫定計算区間の微分値の変化量に基づき、計算精度を保証する 区間(確定計算区間)を導出する。この区間の導出には計算精度保証の評価値 E を用いる。評価値 E が閾値( $\alpha$ )以下( $E \ll \alpha$ )であれば確定計算区間を確定した。一方、評価値 E が 閾値( $\alpha$ )以下となるまで座標点の更新と 暫定計算区間内における微分値の積分平均値fおよび評価値 E の再計算を繰り返す。また、 評価値 E が閾値( $\alpha$ )以下とならない場合は確定計算 step 数 $G_x$ を 2 に設定する。

## 第4項 Cumulative Algorithm

第3項の Backward Algorithm により下層の確定計算区間が決定された。Cumulative Algorithm は下層の確定計算区間を中層の刻み幅 $d\tau_0$ 、下層の確定計算区間における時間積分 平均値を下層の従属変数の代表値 $\bar{X}$ として、中層の1 step の計算を実行する(式(3.18)~式(3.21))。また、式(3.18)における中層の1 step の計算は『Ahead Algorithm で適用した従来 法』を用いた。

$$Y(t = \tau_{1}) = Y(t = \tau_{0}) + g(\bar{X}, Y(t = \tau_{0}), Z(t = \tau_{0}), \tau_{0}) \cdot d\tau_{0}$$
(3.18)  
$$\bar{X} = \frac{\int_{t=C_{x,0}}^{t=C_{x,0}} X(t) dt}{C_{x,2} - C_{x,0}}$$
$$= \frac{\left(\frac{\left(C_{x,2} - C_{x,0}\right)}{6} \cdot \left(X(t = C_{x,0}) + 4X(t = C_{x,M}) + X(t = C_{x,2})\right)\right)}{C_{x,2} - C_{x,0}}$$
$$= \frac{X(t = C_{x,0}) + 4X(t = C_{x,M}) + X(t = C_{x,2})}{6}$$
(3.19)

$$d\tau_0 = C_{x_2} - C_{x_0} = \sum_{j=0}^{G_x - 1} dt_j$$
(3.20)

$$\tau_{q+1} = \tau_q + d\tau_q \qquad (q = 0, 1, 2, ..., N_y - 1)$$
 (3.21)

ここで、 $\bar{X}$ の計算は Simpson の公式、 $\bar{X}$ の計算に用いる $X(t = C_{x,M})$ は Lagrange 補間により求 められた。従来法では、中層の計算に時間スケールが最小の階層(下層)の時間発展の刻み 幅が適用されるが、Cumulative Algorithm では中層の計算に下層の確定計算区間(中層の刻 み幅)を適用する。その結果、提案法は中層の計算量を大幅に減少する。一方、中層の 1step の計算では、下層の確定計算区間の微分値の変化を考慮した補正値(下層の確定計算区間に おける時間積分平均値)を中層の計算に導入しており、また、上層の従属変数の微分値の変 化は階層間の時間スケールの差により緩慢である。その結果、提案法において中層の 1step の計算における下層と上層の計算誤差への影響は小さく、計算精度は維持される。図 3.6 は



第3章 新奇数値計算手法の設計および開発

図 3.6 Cumulative Algorithm の概要. Cumulative Algorithm は Backward Algorithm により決定された区間(確定計算区間)を中層の刻み幅 $d\tau_0$ 、確定計算区間における積分の平均値を下層 従属変数の代表値 $\bar{X}$ として中層の 1step を計算する。

第5項 統合アルゴリズム

下層と中層の時刻 $\tau_1$ における数値解が第4項までの一連の計算により得られた。次に、この計算過程を繰り返し中層の暫定計算区間及び確定計算区間を求めた。まず、Ahead Algorithm により、 $Y(t = \tau_1)$ 値を式(3.22)に用いて下層の $(G_x + 1)$  step から $(G_x + N_x)$  step までの範囲(暫定計算区間)の構成因子濃度の数値解を得た(図 3.8)。

$$X(t = t_{p+1} + \tau_1) = X(t = t_p + \tau_1) + f(X(t = t_p + \tau_1), Y(t = \tau_1), Z(t = t_0), t_p + \tau_1) \cdot dt_p$$
  
(p = 0,1,2, ..., N<sub>x</sub> - 1) (3.22)

その後、Backward Algorithm により下層の暫定計算区間における確定計算区間( $G_x$  step)を決定し、Cumulative Algorithm により中層の2区画目 ( $Y(t = \tau_2)$ )を計算した。そして、式 (3.8) ~ (3.22) と同様の操作を繰り返し、中層の暫定計算区間( $N_y$  step)の構成因子濃度の数値解 を以下の式 (3.23) および (3.24) に基づいて算出した (図 3.9)。

$$Y(t = \tau_{q+1}) = Y(t = \tau_q) + g(\overline{X'}, Y(t = \tau_q), Z(t = \tau_0), \tau_q) \cdot d\tau_q$$

$$(q = 0, 1, 2, ..., N_y - 1)$$

$$\overline{X'} = \frac{\int_{t=\tau_q}^{t=\tau_{q+1}} X(t) dt}{\tau_{q+1} - \tau_q}$$

$$= \frac{\left(\frac{\left(\tau_{q+1} - \tau_q\right)}{6} \cdot \left(X(t = \tau_q) + 4X\left(t = \left(\frac{\tau_{q+1} - \tau_q}{2}\right)\right) + X(t = \tau_{q+1})\right)\right)}{\tau_{q+1} - \tau_q}$$

$$= \frac{X(t = \tau_q) + 4X\left(t = \left(\frac{\tau_{q+1} - \tau_q}{2}\right)\right) + X(t = \tau_{q+1})}{6}$$
(3.24)

ここで、 $\bar{X'}$ は下層の数値解の時刻 $\tau_q$ から時刻 $\tau_{q+1}$ の範囲の時間積分平均値である。 $\bar{X'}$ の計算 は Simpson の公式、 $\bar{X'}$ の計算に用いる $X\left(t = \left(\frac{\tau_{q+1} - \tau_q}{2}\right)\right)$ は Lagrange 補間により求められた。 その後、Backward Algorithm を中層の暫定計算区間に適用し、中層の確定計算区間及び確定 計算 step 数 $G_y$ を決定した(図 3.10)。このとき、中層の Backward の区間に対応する下層の 数値解も中層と同様に破棄する。式(3.25)~(3.27) は中層における Backward Algorithm の 評価値 E(式(3.8))の計算に必要な中層の時刻と微分値の座標点である。

$$(C_{y_0}, D_{y_0}) = (\tau_0, g(X(t = \tau_0), Y(t = \tau_0), Z(t = \tau_0), \tau_0))$$
(3.25)

$$(C_{y_1}, D_{y_1}) = (\tau_1, g(X(t = \tau_1), Y(t = \tau_1), Z(t = \tau_0), \tau_1))$$
(3.26)

$$(C_{y_2}, D_{y_2}) = \left(\tau_{G_y}, g\left(X\left(t = \tau_{G_y}\right), Y\left(t = \tau_{G_y}\right), Z(t = \tau_0), \tau_{G_y}\right)\right) \quad (3.27)$$

Cumulative Algorithm により、下層及び中層の数値解を用いて上層の 1step の計算を式(3.28) ~ (3.32) により計算した (図 3.11)。また、式 (3.28) における上層の 1step の計算は 『Ahead Algorithm で適用した従来法』を用いた。

$$Z(t = T_{1}) = Z(t = T_{0}) + h(\overline{X''}, \overline{Y}, Z(t = T_{0}), T_{0}) \cdot dT_{0}$$
(3.28)  

$$\overline{X''} = \frac{\int_{t=C_{y,0}}^{t=C_{y,0}} X(t) dt}{C_{y,2} - C_{y,0}}$$
$$= \frac{\left(\frac{(C_{y,2} - C_{y,0})}{6} \cdot \left(X(t = C_{y,0}) + 4X(t = C_{y,M}) + X(t = C_{y,2})\right)\right)}{C_{y,2} - C_{y,0}}$$
$$= \frac{X(t = C_{y,0}) + 4X(t = C_{y,M}) + X(t = C_{y,2})}{6}$$
(3.29)

$$\bar{Y} = \frac{\int_{t=C_{y_0}}^{t=C_{y_2}} Y(t) dt}{C_{y_2} - C_{y_0}}$$

$$= \frac{\left(\frac{(C_{y_2} - C_{y_0})}{6} \cdot \left(Y(t = C_{y_0}) + 4Y(t = C_{y_0}) + Y(t = C_{y_0})\right)\right)}{C_{y_2} - C_{y_0}}$$

$$= \frac{Y(t = C_{y_0}) + 4Y(t = C_{y_0}) + Y(t = C_{y_0})}{6}$$
(3.30)

$$dT_0 = C_{y_2} - C_{y_0} = \sum_{j=0}^{G_y - 1} d\tau_j$$
(3.31)

$$T_{r+1} = T_r + dT_r$$
 (r = 0,1,2, ..., N<sub>z</sub> - 1) (3.32)

ここで、 $dT_0$ は中層の確定計算 step 数 $G_y$ における刻み幅の総和に等しい。 $\overline{X''}$ は下層の従属変数の数値解の時刻 $C_{y_0}$ から時刻 $C_{y_2}$ の範囲の時間積分平均値である。 $\bar{Y}$ は中層の従属変数の数値解の時刻 $C_{y_0}$ から時刻 $C_{y_2}$ の範囲の時間積分平均値である。また、 $\overline{X''}$ および $\bar{Y}$ の計算は

Simpson の公式、 $\overline{X''}$ および $\overline{Y}$ の計算に用いる $X(t = C_{y_M})$ ,  $Y(t = C_{y_M})$ は Lagrange 補間によ り求められた。式(3.8)~(3.32)を繰り返し、上層の従属変数の $t = T_0$ から  $t = T_{N_z}$ までの 数値解を得た(図 3.12)。その後、上層に Backward Algorithm を適用し上層の確定計算 step 数 $G_z$ を決定した(図 3.13)。このとき、上層の Backward の区間に対応する中層および下層の 数値解も上層と同様に破棄する。図 3.14 に統合アルゴリズムのフローチャートを示す。上 層の計算が完了後、 $Y(t = T_{G_z}) \geq Z(t = T_{G_z})$ の値を式(3.33)に用いて Ahead Algorithm によ り下層の $N_x$  step の繰り返し数値積分を実行した(図 3.15)。

$$X(t = t_{p+1} + T_{G_z}) = X(t = t_p + T_{G_z}) + f(X(t = t_p + T_{G_z}), Y(t = T_{G_z}), Z(t = T_{G_z}), t_p + T_{G_z}) \cdot dt_p$$
  
(p = 0,1,2, ..., N<sub>x</sub> - 1) (3.33)

そして、式(3.8)~(3.33)を所定の時間まで繰り返し、構成因子濃度の数値解を求めた。 上層の確定計算区間が決まると、その時刻までの全階層の従属変数の数値解が確定される。


第3章 新奇数値計算手法の設計および開発

図 3.8 Ahead Algorithm による下層の  $(G_x + 1)$  step から $(G_x + N_x)$  step までの範囲(暫定計 算区間)の構成因子濃度の数値解の計算. Cumulative Algorithm によって中層を 1step 計算し た後、下層に再度 Ahead Algorithm を適用し、暫定計算区間  $(N_x$  step)の数値解を求める。



図 3.9 中層の暫定計算区間の数値解の算出. Ahead Algorithm, Backward Algorithm, Cumulative Algorithm を中層の暫定計算区間の数値解が求まるまで繰り返し実行する。



第3章 新奇数値計算手法の設計および開発

図 3.10 中層における Backward Algorithm の適用. 中層に Backward Algorithm を適用し、中層の確定計算区間を求める。このとき、中層の Backward の区間に対応する下層の数値解も 中層と同様に破棄する。



図 3.11 Cumulative Algorithm による上層の計算. Cumulative Algorithm により、中層の確定計 算区間を上層の刻み幅 $dT_0$ 、中層および下層の確定計算区間におけ時間積分平均値 $\overline{X''}$ , $\overline{Y}$ を中 層及び下層の代表値として上層を 1 step 計算する。



第3章 新奇数値計算手法の設計および開発

図 3.12 上層の暫定計算区間の数値解の算出. Ahead Algorithm, Backward Algorithm,



図 3.13 上層における Backward Algorithm の適用. 上層に Backward Algorithm を適用し、上層の確定計算区間を求める。このとき、上層の Backward の区間に対応する中層および下層の数値解も上層と同様に破棄する。

Cumulative Algorithm を上層の暫定計算区間の数値解が求まるまで繰り返し実行する。

第3章 新奇数値計算手法の設計および開発



図 3.14 統合アルゴリズムのフローチャート. Ahead Algorithm、Backward Algorithm、 Cumulative Algorithm の 3 種を繰り返し用いることで構成因子濃度の数値解を求める。



第3章 新奇数値計算手法の設計および開発

図 3.15 Ahead Algorithm による下層の暫定計算区間の構成因子濃度の数値解の計算.上層の 確定計算区間の算出までを一連の計算過程とし、下層の Ahead Algorithm による計算から順 次数値計算過程を繰り返すことで構成因子濃度の数値解を求める。

## 第6項 Ahead Algorithm における暫定計算区間の制御

提案法において、暫定計算 step 数  $(N_x, N_y, N_z)$  は Ahead algorithm の計算 step 数であり、 その計算 step 数の範囲が暫定計算区間であった。暫定計算 step 数  $(N_x, N_y, N_z)$  が過剰に多 い場合、Backward Algorithm が Ahead algorithm による計算を多く破棄することとなり、提案 法による計算量の減少効果が低下する。一方、暫定計算 step 数  $(N_x, N_y, N_z)$  が過剰に少な い場合、暫定計算区間が狭くなり、それに伴い確定計算区間も同様に狭くなる。そして、 Cumulative Algorithm が設定する上層および中層の刻み幅が小さくなるため、提案法による 計算量の減少効果が低下する。つまり、暫定計算 step 数  $(N_x, N_y, N_z)$  は提案法の計算効率 に密接に関わる。そこで、暫定計算 step 数  $(N_x, N_y, N_z)$  を確定計算 step 数  $(G_x, G_y, G_z)$  に 基づいて動的に更新した (式 (3.34))。

$$\begin{pmatrix} N_x \\ N_y \\ N_z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} G_x \\ G_y \\ G_z \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} A_x \\ A_y \\ A_z \end{pmatrix}$$
(3.34)

ここで、 $A_x, A_y, A_z$ は暫定計算 step 数 ( $N_x, N_y, N_z$ )の増分である。

また、提案法における最大メモリ使用量 Q は暫定計算 step 数  $(N_x, N_y, N_z)$  を用いて式 (3.35) で表される。

Q (MB) = 
$$2 \cdot \frac{(\text{Data Type Size}) \cdot (i \cdot N_x \cdot N_y \cdot N_z + j \cdot N_y \cdot N_z + k \cdot N_z)}{2^{20}}$$
 (3.35)

ここで、*i,j,k*はそれぞれ下層、中層、上層内に含まれる要素数、Data Type Size はプログラ ムにおける 1 変数の容量である。例えば、*i,j,k*がそれぞれ 10 要素、Data Type Size を 8 byte (C 言語における double 型のサイズ)、暫定計算 step 数 ( $N_x, N_y, N_z$ ) の最大値がそれぞれ 300 とすると最大メモリ使用量 Q は 4.14 GB と求められる。故に、(3.34) 式による制御に おいて、暫定計算 step 数 ( $N_x, N_y, N_z$ ) の最大値は使用するコンピュータに応じて適切な値 に設定された。 第7項 従来法と新奇数値計算手法の計算量の割合

提案法は下層の数値計算の結果を基に、中層・上層の数値計算の結果を積み重ねる Cumulative Algorithm により時間マルチスケールモデルの数値解を算出する。このとき、提 案法の上層の確定計算区間までを決定する一連の計算過程において、下層の計算 step 数を 10000・iと仮定すると、中層の計算 step 数の最小値は $\frac{10000 \cdot j}{N_x (MAX)}$ 、上層の計算 step 数の最小値  $i\frac{10000 \cdot k}{N_x (MAX) \cdot N_y (MAX)}$ と表される。ここで、i, j, kはそれぞれ下層、中層、上層内に含まれる要 素数、 $N_x (MAX), N_y (MAX), N_z (MAX)$ はそれぞれ下層、中層、上層の暫定計算 step 数の最 大値である。また、従来法の同一区間における計算 step 数は10000・(i + j + k)と表され る。つまり、提案法による計算効率が最大であった場合(理論最大値)における従来法の計 算量に対する提案法の計算量の割合は以下の式(3.36)となった。

割合(%) = 
$$\frac{10000 \cdot i + \frac{10000 \cdot j}{N_x(MAX)} + \frac{10000 \cdot k}{N_x(MAX) \cdot N_y(MAX)}}{10000 \cdot (i + j + k)}.100$$
$$= \frac{i + \frac{j}{N_x(MAX)} + \frac{k}{N_x(MAX) \cdot N_y(MAX)}}{(i + j + k)}.100$$
$$= \frac{N_x (MAX) \cdot N_y (MAX) \cdot i + N_y (MAX) \cdot j + k}{N_x (MAX) \cdot N_y (MAX) \cdot (i + j + k)}.100$$
(3.36)

図 3.16 は従来法の計算量に対する提案法の計算量の割合のヒートマップを示す。このと き、*i,j,k*はそれぞれ 5 に設定し、式(3.36)を計算に用いた。提案法の計算量は $N_x$ (MAX) の増加に伴い減少した。一方、提案法の計算量における $N_y$ (MAX)の影響はほとんどなかっ た。したがって、提案法のアルゴリズムにおいて下層の暫定計算 step 数 $N_x$ が最も提案法の 計算性能に影響することが示唆された。



図 3.16 従来法の計算量に対する提案法の計算量の割合のヒートマップ. 縦軸は従来法の計 算量に対する提案法の計算量の割合を示す。下層、中層、上層内に含まれる要素数である i,j,kの値はそれぞれ 5 と設定する。また、 $N_x(MAX), N_y(MAX)$ はそれぞれ下層および中層の 暫定計算 step 数の最大値である。

# 第3節 新奇数値計算手法の評価

#### 第1項 ベンチマークモデルの構築

提案法の計算性能を評価するために2種のベンチマークモデル(Model A, Model B)を構築した(図 3.17)。これらのベンチマークモデルは以下2点の時間マルチスケールモデルの条件を満たした。

- 1. 階層間を跨ぐ相互作用を有する
- 2. 階層間の時間のスケールが異なる

Model A 及び Model B は、下層、中層、上層の 3 階層からなり、それらは、それぞれ second, minute, hour の時間スケールを持った。Model A は、代謝産物による同化酵素の発現抑制 (Herrero *et al.*, 2001) や lac リプレッサータンパク質による遺伝子発現の負の制御(Lewis *et al.*, 1996) に観られる抑制過程を含む(図 3.17 A)。一方、Model B は、RNA ポリメラーゼ 及び  $\sigma$  因子による転写や翻訳の制御(Gruber and Gross, 2003) や酵素タンパク質による代謝 流速制御(Suarez *et al.*, 1997) に観られる活性過程を含む(図 3.17 B)。また、時間マルチス ケールモデルによる解析が有効であることが報告されている細胞内シグナル伝達系におい て、シグナル伝達系に関わるタンパク質の多くは生命現象の中で大きな役割を担うリン酸 化の協同効果により機能が制御される(Yao *et al.*, 2015; Bajikar and Janes 2012; Helikar *et al.*, 2013; Stolarska *et al.*, 2009)。そして、その制御は Hill の式を用いて表現される。故に、本研 究では、協同効果を説明する経験式である Hill の式(Goutelle *et al.*, 2008) を Model A およ び Model B の抑制および活性過程に適用した。式(3.37)~(3.45) は Model A の物質収支式 を示す。

$$\frac{d[X_0]}{dt} = 0.0 \tag{3.37}$$

$$\frac{d[X_1]}{dt} = k_0 \cdot [X_0] \cdot \frac{B_x}{\left(1 + \left(\frac{[Y_5]}{K_x}\right)^{n_x}\right)} - k_1 \cdot [X_1]$$
(3.38)

第3章 新奇数値計算手法の設計および開発

$$\frac{d[X_i]}{dt} = k_{i-1} \cdot [X_{i-1}] - k_i \cdot [X_i] \quad (i = 2, 3, 4, 5)$$
(3.39)

$$\frac{d[Y_0]}{dt} = 0.0 \tag{3.40}$$

$$\frac{d[Y_1]}{dt} = l_0 \cdot [Y_0] \cdot \frac{B_y}{\left(1 + \left(\frac{[Z_5]}{K_y}\right)^{n_y}\right)} - l_1 \cdot [Y_1]$$
(3.41)

$$\frac{d[Y_j]}{dt} = l_{j-1} \cdot [Y_{j-1}] - l_j \cdot [Y_j] \ (j = 2, 3, 4, 5)$$
(3.42)

$$\frac{d[Z_0]}{dt} = 0.0 \tag{3.43}$$

$$\frac{d[Z_1]}{dt} = m_0 \cdot [Z_0] \cdot B_z - m_1 \cdot [Z_1]$$
(3.44)

$$\frac{d[Z_k]}{dt} = m_{k-1} \cdot [Z_{k-1}] - m_k \cdot [Z_k] \quad (k = 2, 3, 4, 5) \tag{3.45}$$

ここで、式 (3.37) ~ (3.39) は下層、式 (3.40) ~ (3.42) は中層、式 (3.43) ~ (3.45) は 上層の状態変化を示す。表 3.1 は式 (3.37) ~ (3.45) の従属変数の初期値およびキネティッ クパラメータ値を示す。式 (3.46) ~ (3.54) は Model B の物質収支式を示す。

$$\frac{d[X_0]}{dt} = 0.0 \tag{3.46}$$

$$\frac{d[X_1]}{dt} = k_0 \cdot [X_0] \cdot \frac{B_x}{\left(1 + \left(\frac{[X_5]}{K_x}\right)^{n_x}\right)} - k_1 \cdot [X_1]$$
(3.47)

$$\frac{d[X_i]}{dt} = k_{i-1} \cdot [X_{i-1}] - k_i \cdot [X_i] \quad (i = 2, 3, 4, 5)$$
(3.48)

$$\frac{d[Y_0]}{dt} = 0.0 \tag{3.49}$$

$$\frac{d[Y_1]}{dt} = l_0 \cdot [Y_0] \cdot \frac{B_y \cdot [X_5]^{n_y}}{\left(K_y^{n_y} + [X_5]^{n_y}\right)} - l_1 \cdot [Y_1]$$
(3.50)

$$\frac{d[Y_j]}{dt} = l_{j-1} \cdot [Y_{j-1}] - l_j \cdot [Y_j] \ (j = 2, 3, 4, 5)$$
(3.51)

$$\frac{d[Z_0]}{dt} = 0.0 \tag{3.52}$$

$$\frac{d[Z_1]}{dt} = m_0 \cdot [Z_0] \cdot \frac{B_Z \cdot [Y_5]^{n_Z}}{(K_Z^{n_Z} + [Y_5]^{n_Z})} - m_1 \cdot [Z_1]$$
(3.53)

第3章 新奇数値計算手法の設計および開発

$$\frac{d[Z_k]}{dt} = m_{k-1} \cdot [Z_{k-1}] - m_k \cdot [Z_k] \quad (k = 2, 3, 4, 5)$$
(3.54)

式 (3.46) ~ (3.48)、式 (3.49) ~ (3.51)、式 (3.52) ~ (3.54) はそれぞれ下層、中層、上層の状態変化を示す。表 3.2 は式 (3.46) ~ (3.54) の従属変数の初期値およびキネティックパ ラメータ値を示す。



図 3.17 時間マルチスケールモデルに基づく 2 種のベンチマークモデル(Model A, Model B). Model A および Model B は 18 要素からなる 3 階層モデルである。そして、各階層の時間ス ケールはそれぞれ sec, min, hour に設定する。また、Model A は上層から下層への抑制反応、 Model B は下層から上層への活性反応を含み、これらの抑制および活性反応は Hill の式を用 いて表現される。

Parameter	Value	Description
$[X_0], [Y_0], [Z_0]$	5.0	Initial concentration (mM)
$[X_i]$ $(i = 1, 2,, 5)$	0.0	Initial concentration (mM)
$[Y_j] (j = 1, 2,, 5)$	0.0	Initial concentration (mM)
$[Z_k]$ (k = 1,2,,5)	0.0	Initial concentration (mM)
$k_i \ (i = 0, 1,, 5)$	1.0	Rate constant (second scale)
$l_j \ (j = 0, 1,, 5)$	1.0/60	Rate constant (minute scale)
$m_k \ (k = 0, 1,, 5)$	1.0/3600	Rate constant (hour scale)
$K_x, K_y$	2.5	Repression coefficient
$B_x, B_y, B_z$	5.0	Maximal expression
$n_x, n_y$	4.0	Hill coefficient

表 3.1 Model A の従属変数の初期値およびキネティックパラメータ値.

Parameter	Value	Description	
$[X_0], [Y_0], [Z_0]$	5.0	Initial concentration (mM)	
$[X_i]$ $(i = 1, 2,, 5)$	0.0	Initial concentration (mM)	
$[Y_j] (j = 1, 2,, 5)$	0.0	Initial concentration (mM)	
$[Z_k]$ (k = 1,2,,5)	0.0	Initial concentration (mM)	
$k_i \ (i = 0, 1,, 5)$	1.0	Rate constant (second scale)	
$l_j \ (j = 0, 1,, 5)$	1.0/60	Rate constant (minute scale)	
$m_k \ (k = 0, 1,, 5)$	1.0/3600	Rate constant (hour scale)	
K <sub>x</sub>	0.1	Repression coefficient	
K <sub>y</sub>	0.5	Activation coefficient	
Kz	1.5	Activation coefficient	
$B_x, B_y, B_z$	5.0	Maximal expression	
$n_x, n_y$	4.0	Hill coefficient	

表 3.2 Model B の従属変数の初期値およびキネティックパラメータ値.

第2項 ベンチマークモデルの数値解 (Control) の算出

従来法として固定刻み幅からなる 4 段 4 次の陽的 Runge-Kutta 法(第2章第2節第2項 参照)を用いて 2 種のベンチマークモデルの数値解を得た。計算条件については、シミュレ ーション時間は上層の挙動が定常状態になる 36000 s、従来法の時間発展の刻み幅dtは 1.0E-03 s とした。図 3.18 A, B, C は Model A、図 3.18 D, E, F は Model B の構成因子濃度の経時変 化を示す。また、図 3.18 A, D, 図 3.18 B, E, 図 3.18 C, F はそれぞれシミュレーション時間が 0~36000 s (0~10 h)、0~600 s (0~10 min)、0~10 s の区間の構成因子濃度の経時変化 を示す。下層、中層、上層の従属変数の動的挙動はそれぞれ、second, minute, hour の時間ス ケールで観られた。提案法の計算性能の検討において、これらの計算結果を Control と定義 した。



図 3.18 従来法を用いた際のベンチマークモデルの数値解のタイムコース. 適用する従来法 は Runge-Kutta 法、刻み幅 dt は 1.0E-03 s とする。A), B), C)は Model A の数値解のタイムコ ース、D), E), F)は Model B の数値解のタイムコースを示す。また、A), D) のシミュレーショ ン時間は 36000 s (10 h)、B), E) のシミュレーション時間は 600 s (10 min)、C), F)のシミ ュレーション時間は 10 s とする。

第3項 新奇数値計算手法の計算効率の評価方法

提案法において、各階層の全シミュレーション時間における累積計算 step 数は、確定計 算 step 数 $G_x$ の総和,確定計算 step 数 $G_y$ の総和,確定計算 step 数 $G_z$ の総和で示される。ま た、全階層の累積計算 step 数は、計算精度を保証する Backward Algorithm によって計算 が破棄された step 数の総和(Sの総和)と各階層の累積計算 step 数の和( $G_x + G_y + G_z + S$ ) で示される。したがって、計算効率は前項で求めた Control による計算回数と提案法におけ る各階層の累積計算 step 数および全階層の累積計算 step 数を比較することで評価された。 また、全階層の累積計算 step 数と従来法の計算量に対する提案法のそれの割合(式(3.36))を 比較することで提案法の計算効率を検証した。

### 第4項 新奇数値計算手法の計算精度の評価方法

提案法の計算精度を式(3.55)および(3.56)を用いて評価した。初めに、計算値の結果の一致性を用いて全体の計算精度を評価した(式(3.55))。

$$V_{ave} = \frac{1}{num} \sum_{a=1}^{num} \frac{Component_{a\_Proposed}}{Component_{a\_Conventional}}$$
(3.55)

ここで、右辺は、各階層に含まれる要素の従来法に基づく数値解(Component<sub>a\_Conventional</sub>) に対する提案法に基づく数値解(Component<sub>a\_Proposed</sub>)の割合の平均値である。numは階層 内に含まれる要素数である。次に、従来法の数値解と提案法の数値解の間の標準偏差を用い て局所の計算精度を評価した(式(3.56))。

$$V_{SD} = \sqrt{\frac{1}{num} \sum_{a=1}^{num} \left(\frac{Component_{a\_Proposed}}{Component_{a\_Conventional}} - V_{ave}\right)^2}$$
(3.56)

提案法の計算精度は*V<sub>ave</sub>とV<sub>SD</sub>*の2種を用いて評価した。*V<sub>ave</sub>*が1.0かつ*V<sub>SD</sub>*が0.0の場合、 提案法と従来法の解の一致が認められる。

# 第4節 新奇数値計算手法の有効性の検証

第1項 新奇数値計算手法の計算条件

本節では図 3.17 に示した 2 種の時間マルチスケールモデル(Model A, Model B)の提案 法に基づく数値解と従来法に基づくそれを比較し、提案法の計算性能(計算効率、計算精度、 計算速度)を検証した。Control として適用する従来法は 4 段 4 次の陽的 Runge-Kutta 法 とした。提案法の数値計算には、Control と同様に 4 段 4 次の陽的 Runge-Kutta 法が適用 された。シミュレーション時間は上層の化学種の動的挙動が定常状態になる 36000 s, 従来 法と提案法の下層の時間発展の刻み幅 dt は 1.0E-03 s とした。表 3.3 は、提案法の制御パ ラメータ値を示す。また、Backward Algorithm の評価値 E の閾値 (a) は Model A では 1.0E-03, 5.0E-04, 1.0E-04、Model B では 1.0E-01, 5.0E-02, 1.0E-02 のそれぞれ 3 種とし た。なお、双方のモデルの評価値 E の閾値に相違を設けた理由は、第 5 節で詳述する。

Parameter	Value	Description
N <sub>x</sub>	60	下層における暫定計算 step 数の初期値
Ny	60	中層における暫定計算 step 数の初期値
Nz	60	上層における暫定計算 step 数の初期値
N <sub>x</sub> (MAX)	200	下層における暫定計算 step 数の最大値
N <sub>y</sub> (MAX)	200	中層における暫定計算 step 数の最大値
N <sub>z</sub> (MAX)	200	上層における暫定計算 step 数の最大値
$A_{x}$	5	下層における暫定計算 step 数の制御変数
$A_y$	5	中層における暫定計算 step 数の制御変数
$A_z$	5	上層における暫定計算 step 数の制御変数

表 3.3 提案法のパラメータ.

第2項 新奇数値計算手法の計算効率の検証

Model A (図 3.17) において提案法の計算効率と従来法のそれを比較した。図 3.19 A, B, C は階層ごとの累積計算 step 数の経時変化を示す。ここで、階層ごとの累積計算 step 数は、 全シミュレーション時間における、G<sub>x</sub>の総和, G<sub>v</sub>の総和, G<sub>z</sub>の総和である。提案法と従来法 の双方の下層の計算に同じ計算法を適用したので、提案法に基づく下層の累積計算 step 数 は従来法に基づくそれに等しかった(図 3.19 C)。さらに、上層および中層の階層ごとの累 積計算 step 数を比較した(図 3.19 A, B)。上層および中層の提案法に基づく累積計算 step 数 は従来法のそれよりも大幅に減少した。表 3.4 は 36000s 時(シミュレーションの最終時間) における中層および上層の従来法に基づく累積計算 step 数に対する提案法のそれの割合を 示す。Backward algorithm の評価値 Ε の閾値(α)と中層および上層の提案法に基づく累積計 算 step 数は負の相関を持った。また、図 3.19 D は計算精度を保証する Backward Algorithm によって計算が破棄された step 数の総和(Sの総和)を示す。Backward Algorithm の評価値 Eのいずれの閾値(α)においても、計算の破棄が計算初期に発生した。また、評価値Eの 閾値(α)が1.0E-03,5.0E-04の場合、計算の破棄が12000s時に発生した。図3.19EはBackward Algorithm により破棄された step 数の総和を含む全階層の累積計算 step 数 ( $G_x + G_y + G_z +$ S) と従来法の累積計算 step 数の経時変化を示す。表 3.5 は 36000 s 時(シミュレーション の最終時間)の従来法の全階層の累積計算 step 数に基づく提案法の全階層の累積計算 step 数 ( $G_x + G_y + G_z + S$ )の割合を示す。Backward Algorithm によって破棄された step 数の総和 (計算増加量)よりも提案法によって減少された中層および上層の累積計算 step 数(計算 減少量) が多いため、提案法の累積計算 step 数は大幅に減少した。そしてそれは、Backward Algorithm の評価値 E の閾値(α)に依存した。ここで、Model A における従来法の計算量に 対する提案法のそれの割合の理論最大値(式(3.36))は 33.5%であった。表 3.5 より、提案 法の全階層の累積計算 step 数は従来法の最大 36.7%に減少した。つまり提案法の全階層の 累積計算 step 数は Backward Algorithm の評価値 Ε の閾値(α)の上昇につれて理論値に漸近 した。

次に、Model B (図 3.17)において提案法の計算効率と従来法のそれを比較した。図 3.20 A, B, C は階層ごとの累積計算 step 数の経時変化を示す。Model A の場合と同様に、提案法 に基づく下層の累積計算 step 数は従来法に基づくそれと差を示さなかった (図 3.20 C)。 次に、上層および中層の階層ごとの累積計算 step 数を比較した(図 3.20 A, B)。表 3.6 は 36000 s 時の上層および中層の従来法に基づく累積計算 step 数に対する提案法のそれの割合 を示す。上層および中層の提案法に基づく累積計算 step 数は従来法のそれよりも大幅に減 少した。そして、Backward algorithm の閾値(α)と負の相関を持った。また、図 3.20 D は計 算精度を保証する Backward Algorithm によって計算が破棄された step 数の総和(Sの総和) を示す。Model B では時間変化に応じて一定の割合で計算が破棄された。図 3.20 E は Backward Algorithm により破棄された step 数の総和を含む全階層の累積計算 step 数 ( $G_x$  + G<sub>v</sub> + G<sub>z</sub> + S) と従来法の累積計算 step 数の経時変化を示す。表 3.7 は 36000 s 時の従来法の 全階層の累積計算 step 数に基づく提案法の全階層の累積計算 step 数  $(G_x + G_y + G_z + S)$  の 割合を示す。提案法により累積計算 step 数は大幅に軽減し、そしてそれは、Backward Algorithm の評価値 E の閾値(α)に依存した。Model A の場合と同様に、Backward Algorithm によって破棄された step 数の総和(計算増加量)よりも提案法によって減少された中層お よび上層の累積計算 step 数(計算減少量)が多いため、提案法の累積計算 step 数は大幅に 減少した。そしてそれは、Backward Algorithm の評価値 E の閾値(α)に依存した。ここで、 Model B における従来法の計算量に対する提案法のそれの割合の理論最大値(式(3.36))は 33.5%であった。表 3.5 より、提案法の全階層の累積計算 step 数は従来法の最大 35.7%に減 少した。つまり提案法の全階層の累積計算 step 数は Backward Algorithm の評価値 E の閾値 (a)の上昇につれて理論値に漸近した。

52



第3章 新奇数値計算手法の設計および開発

図 3.19 Model A に提案法と従来法を適用した場合の計算効率の比較. 従来法と提案法の下 層の時間発展の刻み幅*dt*は 1.0E-03 s とする。また、Model A において、Backward Algorithm の評価値 E の閾値(α) は 1.0E-03, 5.0E-04, 1.0E-04 の 3 種である。上層および中層の提案法 に基づく累積計算 step 数は従来法のそれよりも減少する。そして、提案法の全階層の累積 計算 step 数も従来法に比して大幅に減少する。

対象	評価値 E の	従来法における	提案法における	割合
階層	閾値(a)	累積計算 step 数(A)	累積計算 step 数(B)	((B/A) *100%)
	1.00E-03	3.60E+07	1.13E+04	0.031
中層	5.00E-04	3.60E+07	1.78E+04	0.049
	1.00E-04	3.60E+07	6.22E+04	0.173
	1.00E-03	3.60E+07	1.86E+02	0.00052
上層	5.00E-04	3.60E+07	2.97E+02	0.00082
	1.00E-04	3.60E+07	8.02E+02	0.00222

表 3.4 Model A の 36000 s 時(シミュレーションの最終時間)における従来法に基づく中層および上層の累積計算 step 数に対する提案法のそれの割合.

表 3.5 Model A の 36000 s 時(シミュレーションの最終時間)における 従来法に基づく全階層の累積計算 step 数に対する提案法のそれの割合.

評価値 E の	従来法における	提案法における	割合
閾値(α)	累積計算 step 数(A)	累積計算 step 数(B)	((B/A) *100%)
1.00E-03	1.08E+08	3.96E+07	36.7
5.00E-04	1.08E+08	4.01E+07	37.1
1.00E-04	1.08E+08	8.24E+07	76.3



第3章 新奇数値計算手法の設計および開発

図 3.20 Model B に提案法と従来法を適用した場合の計算効率の比較. 従来法と提案法の下層の時間発展の刻み幅 dt は 1.0E-03 s とする。また、Model B において、Backward Algorithmの評価値 E の閾値(α) は 1.0E-01, 5.0E-02, 1.0E-02 の 3 種である。上層および中層の提案法に基づく累積計算 step 数は従来法のそれよりも減少する。そして、提案法の全階層の累積計算 step 数も従来法に比して大幅に減少する。

対象	評価値 E の	従来法における	提案法における	割合
階層	閾値(α)	累積計算 step 数(A)	累積計算 step 数(B)	((B/A) *100%)
	1.00E-01	3.60E+07	1.67E+05	0.464
中層	5.00E-02	3.60E+07	2.31E+05	0.642
	1.00E-02	3.60E+07	7.09E+05	1.970
	1.00E-01	3.60E+07	1.39E+03	0.0039
上層	5.00E-02	3.60E+07	2.82E+03	0.0078
	1.00E-02	3.60E+07	1.88E+04	0.0522

表 3.6 Model B の 36000 s 時(シミュレーションの最終時間)における従来法に基づく中層および上層の累積計算 step 数に対する提案法のそれの割合.

表 3.7 Model B の 36000 s 時(シミュレーションの最終時間)における 従来法に基づく全階層の累積計算 step 数に対する提案法のそれの割合.

評価値 E の	従来法における	提案法における	割合
閾値(α)	累積計算 step 数(A)	累積計算 step 数(B)	((B/A) *100%)
1.00E-01	1.08E+08	3.86E+07	35.7
5.00E-02	1.08E+08	3.96E+07	36.7
1.00E-02	1.08E+08	5.00E+07	46.3

第3項 新奇数値計算手法の計算精度の検証

Model A (図 3.17) において提案法の数値解と従来法のそれを比較し、計算精度を検証した。図 3.21 A, B, C は Model A の各階層の計算結果の一致性(評価値 $V_{ave}$  (式 (3.55)))の 経時変化、表 3.8 はその変動(評価値 $V_{ave}$  (式 (3.55))および評価値 $V_{SD}$  (式 (3.56)))を 示す。また、図 3.21 D, E, F は局所の計算精度の評価値 $V_{SD}$  (式 (3.56))の経時変化を示す。 全ての階層において $V_{ave}$ は 0.95~1.05 の範囲に収まった。 $V_{SD}$ も常に 0.01 以下であった。また、全階層において、 $V_{ave}$ は評価値 E の閾値 ( $\alpha$ ) の低下とともに 1.0 に漸近した。したがって、提案法の数値解析の計算精度は従来法とそれとほぼ同程度であった。

次に、Model B (図 3.17) において提案法の数値解と従来法のそれを比較し、計算精度を 検証した。図 3.22 A, B, C は Model B の各階層の計算結果の一致性(評価値 $V_{ave}$  (式 (3.55))) の経時変化、表 3.9 はその変動(評価値 $V_{ave}$  (式 (3.55))および評価値 $V_{SD}$  (式 (3.56))) を示す。また、図 3.22 D, E, F は局所の計算精度の評価値 $V_{SD}$  (式 (3.56))の経時変化を示 す。全ての階層において $V_{ave}$ の値は 0.99~1.01 の範囲に収まった。また、 $V_{SD}$ も常に 0.01 以下 であった。故に、Model B においても提案法の数値解析の計算精度は従来法のそれとほぼ同 程度であった。



図 3.21 Model A に提案法と従来法を適用した場合の数値解の比較.評価値Vave は提案法と従 来法の計算の一致性を示し 1.0 に漸近するほど計算精度が良い。また、評価値Vspは提案法 と従来法の数値解における標準偏差を示し 0.0 に漸近するほど数値解のばらつきが少ない。

第3章 新奇数値計算手法の設計および開発

	評価値V <sub>ave</sub> とV <sub>SD</sub>				変動係数	
	(平	均值 ± 標準偏	差)	$(V_{SD})$	$/V_{ave}) \cdot 10$	<b>00</b> %)
評価値Eの		中国		표고	바븀	
閾値(α)		中唐	上眉	「眉	甲層	上眉
1.0E-03	0.992 ± 0.016	$1.010 \pm 0.016$	$1.000 \pm 0.002$	1.587	1.553	0.214
5.0E-04	$0.995 \pm 0.011$	$1.006\pm0.010$	$1.000 \pm 0.002$	1.102	0.998	0.171
1.0E-04	$0.999 \pm 0.002$	$1.001 \pm 0.003$	$1.000 \pm 0.001$	0.234	0.280	0.087

表 3.8 Model A に提案法と従来法を適用した場合の数値解の比較.



第3章 新奇数値計算手法の設計および開発

図 3.22 Model B に提案法と従来法を適用した場合の数値解の比較.評価値V<sub>ave</sub>は提案法と従来法の計算の一致性を示し 1.0 に漸近するほど計算精度が良い。また、評価値V<sub>sD</sub>は提案法と従来法の数値解における標準偏差を示し 0.0 に漸近するほど数値解のばらつきが少ない。

	評価値V <sub>ave</sub> とV <sub>SD</sub>			変	動係数(%	))
	(平	均值 ± 標準偏	差)	$(V_{SD})$	$(V_{ave}) \cdot 1$	00%)
評価値Eの					바큠	
閾値(α)		甲層	上眉	「唐	甲層	上眉
1.0E-01	$1.000 \pm 0.000$	$1.000 \pm 0.000$	$1.000 \pm 0.028$	0.000	0.012	2.844
5.0E-02	$1.000 \pm 0.000$	$1.000 \pm 0.000$	$1.000 \pm 0.024$	0.000	0.008	2.422
1.0E-02	$1.000 \pm 0.000$	$1.000 \pm 0.000$	$1.000 \pm 0.005$	0.000	0.001	0.504

表 3.9 Model B に提案法と従来法を適用した場合の数値解の比較.

第4項 新奇数値計算手法の計算速度の検証

Model A および Model B (図 3.17) において提案法の数値解の算出に要した計算時間と従 来法のそれを比較した。表 3.10 に計算時間の測定に用いた計算機の諸元および使用ソフト ウェアを示した。この計算機を用いた場合の Model A および Model B の計算所要時間は 18.2 s であった。そして、この値を従来法の Control と設定した。表 3.11 は Model A の 36000 s 時 (シミュレーションの最終時間) における、従来法の計算所要時間(Control)に対する提案法 のそれの割合、表 3.12 は Model B の 36000 s 時 (シミュレーションの最終時間) における、 従来法の計算所要時間(Control)に対する提案法のそれの割合をそれぞれ示す。いずれの場合 も計算時間は提案法による累積計算 step 数の割合に比例した。また、評価値 E の閾値 (α) の上昇とともに計算所要時間は減少した。したがって、Model A および Model B において計 算速度は提案法による計算量の減少に伴い向上した。

Operating System	Ubuntu13.10 64-bit	
メモリ容量	12 GB	
СРИ	Intel® Core <sup>TM</sup> -i7 950 (3.07 GHz)	
コンパイラ	Intel® C++ Composer XE 2013	

表 3.10 計算時間の測定に用いた計算機の諸元および使用ソフトウェア.

新伝体下の	従来法の累積計算 step 数に	従来法の計算所要時間に
評価値 E の	対する提案法のそれの割合	対する提案法のそれの割合
· 网1组(α)	(%)(表 3.5)	(%)
1.0E-03	36.7	51.6
5.0E-04	37.1	54.1
1.0E-04	76.3	108.2

表 3.11 Model A の 36000 s 時(シミュレーションの最終時間)における、従来法の計算所 要時間に対する提案法のそれの割合.

表 3.12 Model B の 36000 s 時(シミュレーションの最終時間)における、従来法の計算所 要時間に対する提案法のそれの割合.

荻価値での	従来法の累積計算 step 数に	従来法の計算所要時間に	
	対する提案法のそれの割合	対する提案法のそれの割合	
國1阻 (α)	(%)(表 3.7)	(%)	
1.0E-01	35.7	50.4	
5.0E-02	36.7	51.9	
1.0E-02	46.3	65.9	

## 第5節 考察

ベンチマークとして時間マルチスケールモデル (図 3.17) を 2 種 (Model A, Model B) 構 築し、提案法の計算性能および有用性を検証した。まず、提案法の階層ごとの累積計算 step 数に着目した。Model A, Model B いずれの場合も、従来法と提案法の下層の累積計算 step 数 は同等であり、中層および上層の累積計算 step 数は従来法のそれと比較して大幅に減少し た (図 3.19 A, B, C, 図 3.20 A, B, C)。つまり、提案法の Ahead Algorithm と Cumulative Algorithm により中層および上層の刻み幅が最適に制御され、その結果として累積計算 step 数の減少 がもたらされた。

次に、提案法の Backward Algorithm による計算破棄 step 数の総和に着目した。Backward Algorithm によって計算精度が維持されたとき、計算破棄 step 数の総和は増加する。Model Aにおいて、計算破棄 step 数の総和は計算初期及び 12000 s 付近で急激に増加した(図 3.19 D)。計算初期の計算破棄 step 数の総和の増加は提案法のパラメータである $N_x, N_y, N_z$ の初期 設定値に大きく影響された。提案法では、Ahead Algorithm がN<sub>x</sub>, N<sub>y</sub>, N<sub>z</sub>の初期設定値まで計 算し、その後、計算精度を維持するために Backward Algorithm が計算を破棄した。つまり、  $N_x, N_v, N_z$ の初期設定値が過剰に大きかったため、計算初期において Backward Algorithm が 大幅に計算を破棄したと考えられる。この問題は、適切なN<sub>x</sub>,N<sub>v</sub>,N<sub>z</sub>の初期値を設定すれば克 服できる可能性がある。また、12000 s 時の計算破棄 step 数の総和の増加は、Model A の従 属変数の値の 12000 s 付近における急激な変動に影響された(図 3.18)。この変動は Z₅の増 加による Z<sub>5</sub>の抑制過程の増強やY<sub>5</sub>による抑制過程の減退により生じた。Backward Algorithm はこの変動による計算精度の悪化を防ぐために、各階層の刻み幅を従属変数の数値解の変 化量に応じた値に調整した。その結果、Backward Algorithm は 12000 s 時に大幅に計算を破 棄したと考えられる。一方、Model B では時刻に従って線形に計算破棄 step 数の総和は増加 した(図 3.20 D)。これは Model B が振動系のモデルであり、振動の周期に伴い Backward Algorithm が周期的に動作したためと考えられる。これらの解析結果は、Backward Algorithm が計算精度を維持する役割を十分に果たすことを暗示した。

さらに、提案法の全階層の累積計算 step 数に着目した。Model A, Model B いずれの場合 も、Backward Algorithm による計算破棄 step 数の総和(図 3.19 D, 図 3.20 D)よりも提案法 によって減少された中層および上層の累積計算 step 数(図 3.19 A, B, 図 3.20 A, B)が多か った。つまり、『計算精度の維持に必要な計算の増加量』より『提案法による計算の軽減量』 が多いため、提案法は Model A, Model B において数値計算の効率化を実現した(図 3.19 E, 図 3.20 E)。

また、提案法の計算精度に着目した。Model A において、Backward Algorithm の評価値 E が 1.0E-03, 5.0E-04 のとき、下層のV<sub>ave</sub>は 15000 sec 付近において減少し (図 3.21 C)、中層のV<sub>ave</sub>は 25000 sec 付近において増加した (図 3.21 B)。この数値解の乖離は、以下の提案法 アルゴリズムの 2 つの特徴に起因した。

- Backward Algorithm において、『E の閾値(α)の増加とともに確定計算区間は暫定計算 区間に漸近し(Backward 数が減少)、中層や上層の刻み幅は E の閾値(α)の増加ととも に大きくなる』
- 提案法の計算において、『上層の数値解が下層・中層に反映されるのは、上層の確定 計算区間が決定された後になる』

1 の特徴により E の閾値(α) が高く上層の刻み幅が過剰に大きく設定されると、2 の特徴 により上層の従属変数の値の変化が下層のそれに反映される時刻に大幅に遅延が生じる。 そして、この反映時刻の遅延により、提案法は数値解に計算誤差を発生させた(図 3.21)。 Model A は上層から中層および中層から下層への相互作用(抑制過程)を含む。故に上層の 影響力が強く、遅延による計算誤差の影響が大きかった。一方 Model B は下層から中層お よび中層から上層の反応のみしか存在せず、上層の影響力は弱いため遅延による計算誤差 の影響が小さかった。そのため、上層から中層および中層から下層への相互作用(抑制過程) を含むモデルを計算するとき、それを含まないモデルよりも閾値(α)を低い値に設定する 必要があった。故に、上層から中層および中層から下層の反応を含む Model A の閾値( $\alpha$ ) を Model B の閾値(1.0E-01, 5.0E-02, 1.0E-02)より低い値(1.0E-03, 5.0E-04, 1.0E-04)に設 定した。Model A の E の閾値( $\alpha$ )が1.0E-03, 5.0E-04のとき、中層および上層において計算 誤差が生じたが、E の閾値( $\alpha$ )をより低い1.0E-04に設定すると計算誤差の発生は回避でき た。つまり、Model A, Model B いずれの場合も、適用するモデルに応じて E の閾値( $\alpha$ )を 最適な値に設定することで提案法は従来法とほぼ同程度の計算精度を維持可能であった (図 3.21, 図 3.22)。

最後に、提案法の計算速度に着目した。Model A, Model B における計算所要時間はいずれ の E の閾値(α)の場合も、従来法の累積計算 step 数に対する提案法のそれの割合(以下、 「累積計算 step 数の割合」)に比例した。これは、提案法の計算速度の高速化は計算 step 数 の効率化に起因することを暗示した。このとき、表 3.11、表 3.12 より従来法の計算所要時間 に対する提案法のそれの割合(以下、「計算所要時間の割合」)は「累積計算 step 数の割合」 の約 1.5 倍程度であった。つまり、「累積計算 step 数の割合」が約 65%以下となる場合は、 常に「計算所要時間の割合」は 100%以下となり、提案法の計算所要時間は従来法に比して 減少する。一方、「累積計算 step 数の割合」が約 65%以上となる場合は、常に「計算所要時 間の割合」は100%以上となり、提案法の計算所要時間は従来法に比して増加する。表3.11, 表 3.12 ではほとんどの条件において「累積計算 step 数の割合」は 65%以下であったため、 提案法が計算速度の向上にも寄与したと考えられる。一方、表 3.11 より、Model A において 評価値 Eの閾値(α)を1.0E-04とした場合、提案法の計算所要時間は従来法に比して増加 した。これは Backward Algorithm による計算の破棄が計算初期に生じたことに起因する(図 3.19 D)。つまり、 $N_x, N_y, N_z$ の初期設定値が過剰に大きかったため、計算初期において Backward Algorithm が大幅に計算を破棄した。そして、この計算の破棄による計算回数の増 加が計算所要時間の増加をもたらした。この計算初期の計算の破棄は、適切なN<sub>x</sub>,N<sub>y</sub>,N<sub>z</sub>の初 期値を設定することで克服できる。

66

まとめると、ベンチマークモデルにおいて、提案法の Ahead Algorithm と Cumulative Algorithm は各階層の刻み幅を調整することで数値計算の効率化を実現し、stiff 問題を伴う 時間マルチスケールモデルの数値計算量を軽減した。また、提案法の Backward Algorithm が 時間マルチスケールモデルにおける計算精度を保証した。したがって、提案法はベンチマー クモデルにおいて時間マルチスケールモデルの効率的な数値計算手法となりうることが示 された。

# 第1節 緒言

計算手法の有効性の検証

第3章において、新奇数値計算手法(提案法)が2種のベンチマークモデル(Model A, Model B)に適用され、提案法の計算効率が従来法のそれよりも高いことが示された。一般的に、生命システムの数理モデルの構築において、階層数、階層内の構成因子数、階層内外の相互作用の数などの自由度は極めて高い(Yao et al., 2015; Bajikar and Janes 2012; Helikar et al., 2013; Stolarska et al., 2009; Baldazz, 2012; Ghosh, 2013)。本章では、提案法の拡張性および柔軟性の評価を目的に、『階層数が異なる場合』、『階層内の構成因子数が異なる場合』および『階層を跨ぐ相互作用の数が異なる場合』の3つに焦点を絞り、多様な特徴を持つ時間マルチスケールモデルに提案法を適用し、新奇数値計算手法の特性や汎用性を検証する。また、これらの検証を通して提案法の適用が有効な数理モデルと有効でない数理モデルを精査し、提案法の導入基準を構築する。

## 第2節 検証モデルの構築

第1項 階層数が少ないベンチマークモデル

提案法は、Cumulative Algorithm の『下層の計算結果をもとに上層の数値計算を省力化す る計算過程』を通して数値計算の効率化を実現している。そのため、階層数の多少が数値計 算の効率化に影響する可能性がある。そこで、階層数が異なる場合における提案法の計算性 能を評価するために、第3章において構築した2種のベンチマークモデル(Model A, Model B)(図3.17)を基に4種類の2階層モデル(Model C, Model D, Model E, Model F)を構築し た(図4.1)。図4.1 C, D は Model A の階層区分をそれぞれ変更したモデル(Model C, Model D)であり、図4.1 E, F は Model B の階層区分をそれぞれ変更したモデル(Model E, Model E, Model
F) である。また、図 4.1 C, 図 4.1 E は minute と hour の時間スケールの間で階層を区分した 2 階層のモデル、図 4.1 D, 図 4.1 F は second と minute の時間スケールの間で階層を区分し た 2 階層のモデルを示す。これらの数理モデルは以下の時間マルチスケールモデルの条件 を満たした。1. 階層間を跨ぐ相互作用を有する。2. 階層間の時間のスケールが異なる。物 質収支式及びキネティックパラメータ値は Model A, Model B と同一のものを用いた(第 3 章 第 3 節 第 1 項参照)。



図 4.1 時間マルチスケールモデルに基づく 2 階層からなるベンチマークモデル. C), D)は Model A の階層の区分方法をそれぞれ変更したモデル(Model C, Model D)であり、E), F)は Model B の階層の区分方法を変更したモデル(Model E, Model F)である。各階層の時間スケー ルはそれぞれ sec, min, hour に設定する。

第4章 様々な特徴を持つモデルにおける新奇数値計算手法の有効性の検証 第2項 階層内の要素数が異なるベンチマークモデル

式 (3.36) より、提案法による計算効率が最大であった場合(理論最大値)の従来法の計算 量に対する提案法のそれの割合は、階層内の要素数と密接に関連する可能性が高いことが 暗示された。そこで、階層内の要素数が異なる場合における提案法の計算性能を評価する ために、第3章において構築したベンチマークモデル (Model A, Model B) (図 3.17)を基 に6種のベンチマークモデル (Model G, Model H, Model I, Model J, Model K, Model L)を構 築した (図 4.2, 図 4.3)。図 4.2 G, 図 4.3 J は下層の X1 から X2 の間に 5 段階からなる反応 を追加したモデル (Model G, Model J)、図 4.2 H, 図 4.3 K は中層の Y1 から Y2 の間に 5 段 階からなる反応を追加したモデル (Model H, Model K)、図 4.2 I, 図 4.3 L は上層の Z1 から Z2 の間に 5 段階からなる反応を追加したモデル (Model I, Model L) を示す。物質収支式 及びキネティックパラメータ値は Model A, Model B と同一のものを用いた(第3章第3 節 第1項参照)。



図 4.2 Model A を基にした階層内の要素数が異なるベンチマークモデル. G)は下層の X1 から X2 の間に 5 段階からなる反応を追加したモデル(Model G)、H)は中層の Y1 から Y2 の間 に 5 段階からなる反応を追加したモデル(Model H)、I)は上層の Z1 から Z2 の間に 5 段階からなる反応を追加したモデル(Model I)を示す。



第4章 様々な特徴を持つモデルにおける新奇数値計算手法の有効性の検証

図 4.3 Model B を基にした階層内の要素数が異なるベンチマークモデル. J)は下層の X1 から X2 の間に 5 段階からなる反応を追加したモデル(Model J)、K)は中層の Y1 から Y2 の間に 5 段階からなる反応を追加したモデル(Model K)、L)は上層の Z1 から Z2 の間に 5 段階からな る反応を追加したモデル(Model L)を示す。

第4章 様々な特徴を持つモデルにおける新奇数値計算手法の有効性の検証 第3項 階層を跨ぐ相互作用の数が異なるベンチマークモデル

階層間の相互作用は、stiff 問題を引き起こす要因の1つと考えられる。そこで、階層を 跨ぐ相互作用の数と提案法の計算性能の関係を評価するために、第3章において構築した ベンチマークモデル (Model A) (図 3.17 A) を基に14種のベンチマークモデル (Model M ~ Model Z) を構築した (図 4.4)。これらは、Model A の階層を跨ぐ反応の個数を1個から 4 個まで変更したものである。Model M ~ Model P が階層を跨ぐ反応の個数が1個、Model Q ~ Model U が2個、Model V ~ Y が3個、Model Z が4個の数値モデルである。また、階 層を跨ぐ反応は抑制過程からなり、それぞれ Hill の式 (Goutelle *et al.*, 2008)を用いて表 現された。物質収支式及びキネティックパラメータ値は Model A と同一のものを用いた (第3章 第3節 第1項参照)。



第4章 様々な特徴を持つモデルにおける新奇数値計算手法の有効性の検証

図 4.4 Model A を基にした階層間の相互作用の数が異なるベンチマークモデル. Model M ~ Model P が階層を跨ぐ相互作用の数が1個、Model Q ~ Model U が2個、Model V ~ Y が3 個、Model Z が4個の数値モデルである。

第4章 様々な特徴を持つモデルにおける新奇数値計算手法の有効性の検証 第4項 新奇数値計算手法の計算条件

従来法に4段4次の陽的 Runge-Kutta 法を適用し、これを Control とした。そして、提案 法の Ahead Algorithm の下層や中層および上層の数値計算にも4段4次の陽的 Runge-Kutta 法を適用した。シミュレーション時間は上層の化学種の動的挙動が定常状態になる 36000 s, 従来法と提案法の下層の時間発展の刻み幅 dt は 1.0E-03 s とした。表 4.1 は、提案法のパラ メータ値を示す。また、Backward Algorithm の評価値 E の閾値 ( $\alpha$ ) は Model A を基にした ベンチマークモデル (Model C, Model D および Model G, Model H, Model I 及び Model M ~ Model Z) は 1.0E-03、Model B を基にしたベンチマークモデル (Model E, Model F 及び Model J, Model K, Model L) は 1.0E-01 とした。

Parameter	Value	Description
N <sub>x</sub>	60	下層における暫定計算 step 数の初期値
Ny	60	中層における暫定計算 step 数の初期値
Nz	60	上層における暫定計算 step 数の初期値
N <sub>x</sub> (MAX)	200	下層における暫定計算 step 数の最大値
N <sub>y</sub> (MAX)	200	中層における暫定計算 step 数の最大値
N <sub>z</sub> (MAX)	200	上層における暫定計算 step 数の最大値
$A_x$	5	下層における暫定計算 step 数の制御変数
$A_y$	5	中層における暫定計算 step 数の制御変数
Az	5	上層における暫定計算 step 数の制御変数

表 4.1 提案法のパラメータ.

第3節 階層分類数と新奇数値計算手法の計算性能の関係

第1項 階層数が少ないベンチマークモデルでの計算効率の検証

図 4.1 のベンチマークモデル 4 種(Model C, Model D, Model E, Model F)を用いて、階層 数が少ない条件における提案法の計算効率を検証した。表 4.2 はベンチマークモデルごと の、36000 s 時(シミュレーションの最終時間)の従来法に基づく全階層の累積計算 step 数 に対する提案法のそれの割合を示す。ここで、全階層の累積計算 step 数は、全シミュレーシ ョン時間における  $G_x, G_y, S$  の総和である。提案法により、いずれのベンチマークモデルに おいても累積計算 step 数は従来法と比して軽減した。そして、計算量の減少割合は理論値 に漸近した。また、2 階層のモデルよりも3 階層のモデルのほうが提案法の計算量の減少割 合は高かった。式 (4.1) は 2 階層モデルで提案法による計算効率が最大であったと仮定し た場合(理論最大値)の従来法と提案法の計算量比の割合(%)を示す。

割合(%) = 
$$\frac{10000 \cdot i + \frac{10000 \cdot j}{N_x(MAX)}}{10000 \cdot (i+j)}$$
. 100  
=  $\frac{i + \frac{j}{N_x(MAX)}}{i+j}$ . 100  
=  $\frac{N_x (MAX) \cdot i + j}{N_x (MAX) \cdot (i+j)}$ . 100 (4.1)

式(4.1)は式(3.36)(第3章第2節第7項参照)を基に構築した。ここで、i,jはそれぞ れ下層、上層内に含まれる要素数、 $N_x$ (MAX)は暫定計算 step 数の最大値である。図 4.5 は 2 階層モデルにおいて、提案法の計算効率が最大となる条件下(理論最大値)の、従来法と提 案法の計算量の割合(%)の理論値のヒートマップを示す。図 4.5 と式(4.1)は下層の要素 数iより上層の要素数jが多いほど提案法による計算量の計算効率が良くなることを示した。 つまり、Backward Algorithm により計算結果が廃棄される下層の要素が少ないほど計算効率 が高まる。これは、表 4.2 の結果と傾向が一致した。

評価値 E の 閾値 (α)	適用 モデル	下層の 要素数	中層の 要素数	上層の 要素数	従来法と 提案法の 計算量比 (%)	計算量比の 理論値 (%)
	図 3.16 A (Model A)	5	5	5	36.7	33.5
1.0E-03	⊠ 4.1 C (Model C)	10	0	5	73.2	66.8
	図 4.1 D (Model D)	5	0	10	45.1	33.7
	図 3.16 B (Model B)	5	5	5	35.7	33.5
1.0E-01	図 4.1 E (Model E)	10	0	5	71.4	66.8
	図 4.1 F (Model F)	5	0	10	39.6	33.7

表 4.2 階層数が異なるベンチマークモデルにおける、36000 s 時(シミュレーションの最終時間)の従来法に基づく全階層の累積計算 step 数に対する提案法のそれの割合.



図 4.52 階層モデルにおける提案法の計算効率が最大となる条件下(理論最大値)の、従来 法の計算量に対する提案法のそれの割合(%)の理論値のヒートマップ.*i,j*はそれぞれ下層、 上層内に含まれる要素数である。このとき、 $N_x(MAX)$ の値は 200 と設定する。縦軸は 36000 s 時(シミュレーションの最終時間)の従来法の計算量に対する提案法のそれの割合(%) を示す。

第4章 様々な特徴を持つモデルにおける新奇数値計算手法の有効性の検証

第2項 階層数が少ないベンチマークモデルでの計算精度の検証

提案法と従来法を用いて、図 4.1 のモデル 4 種 (Model C, Model D, Model E, Model F) の 数値解を求め、提案法と従来法の計算精度を検証した。表 4.3 は式 (3.55) および (3.56) を 用いて、提案法と従来法の計算結果の一致性を評価した結果を示す。いずれのベンチマーク モデルでも全階層において、*Vave*は約 1.000 であり、従来法と提案法で数値解の差異はほと んど生じなかった。したがって、提案法の数値解析の計算精度は従来法とそれとほぼ同程度 であった。また、2 階層の数理モデルの計算精度は 3 階層の数理モデル(Model A, Model B)の 結果(表 3.8,表 3.9)よりも高かった。

表 4.3 階層数が異なるベンチマークモデルにおける、ベンチマークモデル 4 種 (Model C, Model D, Model E, Model F) に提案法と従来法を適用した場合の数値解の比較.

		(平均值 ±	標準偏差)	
適用	評価値 E の	구문		
モデル	閾値(α)	「眉	上僧	
図 4.1 C		1.000 + 0.000	1 000 + 0 000	
(Model C)	1.05.02	$1.000 \pm 0.000$	$1.000 \pm 0.000$	
図 4.1 D	1.0E-03	$0.999 \pm 0.001$	$1.000 \pm 0.002$	
(Model D)				
図 4.1 E		1.000 - 0.001	1.000 - 0.000	
(Model E)		$1.000 \pm 0.001$	$1.000 \pm 0.000$	
図 4.1 F	1.0E-01	1 000 0 000	1 000 0 000	
(Model F)		$1.000 \pm 0.000$	$1.000 \pm 0.000$	

評価値V<sub>ave</sub>とV<sub>SD</sub>

第4節 階層内の要素数と新奇数値計算手法の計算性能の関係

第1項 階層内の要素数が異なるベンチマークモデルでの計算効率の検証

図 4.2, 図 4.3 のモデル 6 種 (Model G, Model H, Model I, Model J, Model K, Model L) を用 いて、階層内の要素数が異なる条件における提案法の計算効率を検証した。表 4.4 は 36000 s 時 (シミュレーションの最終時間)の従来法に基づく全階層の累積計算 step 数に対する提 案法のそれの割合を示す。提案法により、いずれのベンチマークモデルにおいても累積計算 step 数は従来法に比して軽減した。そして、中層や上層の要素数が多くなるにつれ提案法の 計算量は従来法のそれより大幅に減少した。特に、上層の要素数が最大であるとき提案法の 計算量は従来法の 30%以下となった。また、提案法の計算量の減少割合と理論値を比較す ると、下層や上層の要素数が多いとき提案法の計算量の減少割合は式 (3.36)に基づく理論 値に漸近した。一方、中層の要素数が最大であるとき、提案法の計算量は従来法より減少し たものの、理論値との乖離が大きかった。

					従来法と	計算量比の
評価値 E の	適用	下層の	中層の	上層の	提案法の	田論値
閾値(α)	モデル	要素数	要素数	要素数	計算量比	/2冊 匝
					(%)	(%)
	図 3.16 A	5	5	5	367	33.5
	(Model A)	5	5	5	50.7	33.3
	図 4.2 G	10	5	5	52 7	50.1
1 0E-03	(Model G)	10	5	5	52.1	50.1
1.0E-03	図 4.2 H	5	10	5	44.8	25.3
	(Model H)			5		23.3
	図 4.2 I	5	5	10	27.6	25.1
	(Model I)	5				
	図 3.16 B	5	5	5	35 7	33.5
	(Model B)	5	5	5	55.7	33.3
	図 4.3 J	10	5	5	55.7	50.1
1.0E-01	(Model J)	10	5	5		50.1
	図 4.3 K	5	10	5	12 2	25.3
	(Model K)	5	10	5	42.3	23.3
	図 4.3 L	5	5	10	20 0	25.1
	(Model L)	3	5	10	28.8	23.1

表 4.4 階層内の要素数が異なるベンチマークモデルにおける、36000 s 時(シミュレーションの最終時間)の全階層の従来法に基づく累積計算 step 数に対する提案法のそれの割合.

第4章 様々な特徴を持つモデルにおける新奇数値計算手法の有効性の検証

第2項 階層内の要素数が異なるベンチマークモデルでの計算精度の検証

提案法と従来法を用いて、図 4.2 及び図 4.3 のモデル 6 種 (Model G, Model H, Model I, Model J, Model K, Model L) の数値解を求め、提案法と従来法の計算精度を検証した。表 4.5 は、式 (3.55) および (3.56) を用いて、提案法と従来法の計算結果の一致性を評価した結果を示す。いずれのベンチマークモデルでも、全階層において、*Vave*は 0.99~1.01 の範囲に収まり、提案法の数値解析の計算精度は従来法とそれとほぼ同程度であった。また、それぞれの要素数に着目すると、下層の要素数が多いときに比べ中層・上層の要素数が多いほうが計算精度は悪化した。つまり、提案法は時間スケールの短い事象を多く含む数理モデルの計算精度を高める。

表 4.5 階層内の要素数が異なるベンチマークモデルにおける、ベンチマークモデル 6 種 (Model G, Model H, Model I, Model J, Model K, Model L)に提案法と従来法を適用した場合の 数値解の比較.

評価値V<sub>ave</sub>とV<sub>SD</sub>

適用	評価値 E の		中國	
モデル	閾値 (α)	` <i>)</i> 冒	竹眉	上眉
図 4.2 G		0.004 . 0.012	1.007 . 0.016	1.000 0.000
(Model G)		$0.994 \pm 0.012$	$1.007 \pm 0.016$	$1.000 \pm 0.002$
図 4.2 H	1 OF 02	0.001 + 0.017	1.000 ± 0.019	1.000 ± 0.002
(Model H)	1.0E-03	$0.991 \pm 0.017$	$1.009 \pm 0.018$	$1.000 \pm 0.002$
図 4.2 I		$0.990 \pm 0.020$	$1.010 \pm 0.019$	$1.000 \pm 0.003$
(Model I)		0.990 ± 0.020	1.010 ± 0.017	1.000 ± 0.005
図 4.3 J		1.000 + 0.000	1.000 + 0.000	1.000 + 0.026
(Model J)		$1.000 \pm 0.000$	$1.000 \pm 0.000$	$1.000 \pm 0.026$
図 4.3 K	1.05.01	1.000 + 0.000	1.000 + 0.000	1.001 + 0.026
(Model K)	1.0E-01	$1.000 \pm 0.000$	$1.000 \pm 0.000$	$1.001 \pm 0.026$
図 4.3 L		1.000 ± 0.000	1.000 ± 0.000	1.001 + 0.020
(Model L)		$1.000 \pm 0.000$	$1.000 \pm 0.000$	$1.001 \pm 0.030$

(平均值 ± 標準偏差)

第5節 階層を跨ぐ相互作用の数と新奇数値計算手法の計算性能の 関係

第1項 階層を跨ぐ相互作用数が異なるベンチマークモデルでの計算効率の検 証

図 4.4 のモデル 15 種 (Model M ~ Model Z) を用いて、階層を跨ぐ相互作用の数が異なる 条件での提案法の計算効率を検証した。表 4.6 は階層を跨ぐ相互作用の数が異なるベンチマ ークモデルにおける、36000 s 時 (シミュレーションの最終時間)の従来法に基づく全階層 の累積計算 step 数に対する提案法のそれの割合を示す。提案法により、いずれのベンチマ ークモデルにおいても累積計算 step 数は従来法に比して軽減した。そして、提案法は階層 を跨ぐ相互作用の数に関わらず、すべての条件でほぼ同等の計算効率を有した。つまり、階 層を跨ぐ相互作用の数と計算性能の間に相関は確認できなかった。

表 4.6 36000 s 時の全階層の従来法に基づく累積計算 step 数に対する提案法のそれの割合.					
荻年は下の	运用	階層を		従来法と	計算量比
評価値との	週用	跨ぐ相互	階層を跨ぐ相互作用の種類	提案法の	の理論値
國祖(01)	モノル	作用の数		計算量比(%)	(%)
	図 4.4 M	1	75 N5	26.7	22.5
	(Model M)	1	25 / 15	30.7	55.5
	図 4.4 N	1	V5→X5	34.8	33.5
	(Model N)	1	15 785	54.0	55.5
	図 4.4 O	1	Z5→Y1	34.8	33.5
	(Model O)	1		54.0	55.5
	🗵 4.4 P	1	Y5→X1	34.2	33.5
(	(Model P)	1	15 //1	54.2	55.5
	図 4.4 Q	2	$75 \rightarrow Y1  Y5 \rightarrow X5$	35.0	33.5
	(Model Q)	2		55.0	55.5
	図 4.4 R	2	$Y5 \rightarrow X5  Z5 \rightarrow Y5$	34 4	33.5
	(Model R)	2		54.4	55.5
	図 4.4 S	2	Z5→Y5 Z5→Y1	34.8	33.5
	(Model S)	2		54.0	55.5
1.0E-03	図 4.4 T	2	$Y5 \rightarrow X5  Y5 \rightarrow X1$	34 7	33.5
1.02 05	(Model T)	2		54.7	55.5
	図 4.4 U	2	$Z5 \rightarrow Y5  Y5 \rightarrow X1$	36.5	33 5
	(Model U)	-		50.5	55.0
	図 3.17 A	2	$Z5 \rightarrow Y1  Y5 \rightarrow X1$	36.7	33 5
-	(Model A)		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
	図 4.4 V	3	$Y5 \rightarrow X1  Z5 \rightarrow Y1  Z5 \rightarrow Y5$	34 5	33 5
	(Model V)	U U		2	22.0
	図 4.4 W	3	$Z5 \rightarrow Y1  Y5 \rightarrow X5  Z5 \rightarrow Y5$	35.5	33 5
(Model W 図 4.4 X (Model X)	(Model W)	5		55.5	55.5
	図 4.4 X	3	$Y5 \rightarrow X5  Z5 \rightarrow Y5  Y5 \rightarrow X1$	35.0	33 5
	(Model X)	5		55.0	55.5
	図 4.4 Y	3	$Y5 \rightarrow X1  Z5 \rightarrow Y1  Y5 \rightarrow X5$	34.6	33 5
-	(Model Y)			2	
	図 4.4 Z	4	$Y5 \rightarrow X1  Z5 \rightarrow Y1  Y5 \rightarrow X5  Z5 \rightarrow Y5$	35 1	33 5
	(Model Z)	•		55.1	22.5

第4章 様々な特徴を持つモデルにおける新奇数値計算手法の有効性の検証

第2項 階層を跨ぐ相互作用数が異なるベンチマークモデルでの計算精度の検 証

提案法と従来法を用いて、図 4.4 のモデル 15 種 (Model M ~ Model Z) の数値解を求め、 提案法と従来法の計算精度を検証した。表 4.7 は、式 (3.55) および (3.56) を用いて、提案 法と従来法の計算結果の一致性を評価した結果を示す。提案法の計算精度はいずれのベン チマークモデルの全階層においてもV<sub>ave</sub>は 0.990~1.010 の範囲に収まった。つまり、提案法 では階層を跨ぐ相互作用の数に関わらず、すべての条件でほぼ同等の計算精度を示した。

(Model M~Model Z) に提案法と従来法を適用した場合の数値解の比較.					
		評価值Vave	とV <sub>SD</sub> (平均値 ±	標準偏差)	
評価値 E の 閾値(α)	適用モデル	下層	中層	上層	
	図 4.4 M	0.994 + 0.013	1.004 + 0.014	$1.000 \pm 0.002$	
	(Model M)		1.001 - 0.011	1.000 - 0.002	
	図 4.4 N	$0.992 \pm 0.015$	$1.006 \pm 0.017$	$1.000 \pm 0.002$	
	(Model N)				
	図 4.4 O	0.993 + 0.012	$1.006 \pm 0.015$	$1.000 \pm 0.002$	
	(Model O)	0000 - 0001-	1.000 _ 0.010	1.000 _ 0.002	
	図 4.4 P	$0.991 \pm 0.015$	$1.008 \pm 0.016$	$1.000 \pm 0.002$	
	(Model P)				
	図 4.4 Q	$0.990 \pm 0.020$	$1.010 \pm 0.019$	$1.000 \pm 0.003$	
	(Model Q)				
	図 4.4 R	$0.991 \pm 0.018$	$1.009 \pm 0.019$	$1.000\pm0.003$	
	(Model R)				
	図 4.4 S	$0.994 \pm 0.012$	$1.006 \pm 0.015$	$1.000 \pm 0.002$	
1.0E-03	(Model S)				
	図 4.4 T	$0.991 \pm 0.017$	$1.009 \pm 0.018$	$1.000 \pm 0.002$	
	(Model T)				
	図 4.4 U	$0.990 \pm 0.017$	$1.010 \pm 0.017$	$1.000 \pm 0.002$	
	(Model U)	0000 - 00017		1.000 - 0.002	
	図 3.17 A	$0.992 \pm 0.016$	$1.010 \pm 0.016$	$1.000 \pm 0.002$	
	(Model A)				
	図 4.4 V	0.993 + 0.013	$1.009 \pm 0.015$	$1.000 \pm 0.002$	
	(Model V)		1007 _ 01010	1.000 _ 0.002	
	図 4.4 W	0.994 + 0.012	$1.007 \pm 0.015$	$1.000 \pm 0.002$	
	(Model W)	0.000	1007 _ 01010	1.000 _ 0.002	
	図 4.4 X	$0.991 \pm 0.017$	$1.010 \pm 0.017$	$1.000 \pm 0.002$	
	(Model X)				
	図 4.4 Y	$0.992 \pm 0.020$	$1.009 \pm 0.019$	$1.000 \pm 0.003$	
	(Model Y)	$0.772 \pm 0.020$	1.007 ± 0.017	1.000 ± 0.005	

第4章 様々な特徴を持つモデルにおける新奇数値計算手法の有効性の検証

表 4.7 階層を跨ぐ相互作用の数が異なるベンチマークモデルにおける、モデル 15種

## 第6節 考察

本章では『階層数が異なる場合』と『階層内の構成因子数が異なる場合』、『階層を跨ぐ反 応の個数が異なる場合』の3つの条件下における提案法の有効性を検証した。まず、階層数 が異なる4種のベンチマークモデル(Model C, Model D, Model E, Model F) (図4.1)を構 築し、このモデルを用いて階層数が提案法の計算効率におよぼす影響を検証した。2階層モ デルの4種いずれの場合も、提案法の計算回数は従来法のそれよりも減少した(表4.2)。一 方、階層数と計算効率の関係性を検証すると、階層数の多い3階層モデルに提案法を適用し た場合のほうがより顕著に計算量を減少させた。これはCumulative Algorithm の下の階層の 計算結果をもとに上の階層の数値計算を省力化する計算過程による計算の効率化が、階層 数と正の相関を持つことを暗示した。つまり、同一の数理モデルに提案法を適用する場合、 階層をより多く分割し、階層数を増加させたほうが提案法の計算効率は向上する。次に階層 数が異なるベンチマークモデル(図4.1)において提案法と従来法の計算精度を検証した。 2階層モデルの4種いずれの場合も提案法は高い計算精度を維持した(表4.3)。したがっ て、2階層モデルの場合もBackward Algorithm が提案法の数値計算の計算精度維持に寄与し、 階層数に依存せず高精度な数値解の算出を実現したと考えられた。

さらに、階層内の構成因子数が異なる場合の提案法の計算効率への影響を検証した。6種 のベンチマークモデル(Model G, Model H, Model I, Model J, Model K, Model L) (図 4.2, 図 4.3)において、提案法はいずれの要素数の条件でも数値計算の効率化を実現した(表 4.4)。 また、提案法は上の階層の要素数が多いほど、より顕著に計算回数を減少させた。つまり、 提案法の計算効率は階層内の要素数と密接に関連し、上の階層が多いほど提案法の計算効 率への寄与が高いことが示唆された。一方で、中層の要素数が多い場合は計算効率の理論値 と実測値との間に相違が見られた。これは、中層において要素数が増加した結果、1)階層 内における時間スケールの差が生じやすくなったこと、2)下層や上層との時間スケールの 差が減少し、3階層間での時間スケールが混合したことの2つが生じ、提案法が数値計算を

効率化できなかったと考えられる。上層の要素数が多い場合においても同様に 1)は生じる が、時間スケールの差の混合は中層としか発生しなかったために計算効率に影響がなかっ た。次に、階層内の構成因子数が異なる条件における、提案法と従来法の計算精度を検証し た。提案法では、要素数と計算精度について関係性はみられず、いずれのベンチマークの場 合も提案法は高い計算精度を維持した(表 4.5)。

第4章 様々な特徴を持つモデルにおける新奇数値計算手法の有効性の検証

最後に、階層を跨ぐ相互作用の数が異なる場合の提案法の計算効率への影響を検証した。 15種のベンチマークモデル(Model C, Model D, Model E, Model F) (図 4.4)において、提 案法は階層を跨ぐ相互作用の数に依存せず、全ての条件で数値計算の効率化を実現した(表 4.6)。また、計算精度は階層を跨ぐ反応の個数にかかわらず、すべての条件でほぼ同等であ った(表 4.7)。したがって、階層を跨ぐ相互作用の数は提案法の計算性能に影響を及ぼさな いことが示唆された。

まとめると、提案法は『階層数が異なる場合』と『階層内の構成因子数が異なる場合』、 『階層を跨ぐ反応の個数が異なる場合』いずれのベンチマークモデルにおいても、計算精度 を維持しつつ従来法と比して計算の効率化を実現した。そしてそれは、提案法が汎用的に導 入可能な数値計算手法であり、様々な時間マルチスケールモデルにおいて計算の効率化を 実現できる可能性が高いことを示唆した。また、本章での計算結果より、提案法の特性とし て以下の5つが示された。

- 1. 階層数が増加するほど提案法の計算効率は向上する,
- 2. 上の階層の要素数が増加するほど計算効率は向上する
- 3. 下層の要素数が多いほど計算精度が高くなる
- 4. 階層を跨ぐ相互作用の数が提案法の計算性能におよぼす影響は少ない

5. いずれの条件においても提案法の Backward Algorithm が一定の計算精度を維持する これらの特性を満たす数理モデルに対し提案法を適用することで、提案法は更なる計算性 能の向上が期待できる。一方、提案法による計算性能向上のデメリットとして主記憶装置の 使用量が挙げられる。提案法は主記憶装置を利用した数値計算手法であり、計算の効率化に 比例して主記憶装置の使用量は大幅に増加する(式 (3.35))。例えば、同一の物質収支式、 パラメータからなる Model A (3 階層で、下層・中層・上層の要素数が 5.0) と Model C (2 階層で、下層・上層の要素数がそれぞれ 10.0 と 5.0) において、暫定計算 step 数 (*N<sub>x</sub>*,*N<sub>y</sub>*,*N<sub>z</sub>*) の最大値が 200 であるとき、式 (3.35) より最大使用メモリはそれぞれ 613 MB と 6 MB で あった。このように、同一の数理モデルの階層数を増加させると計算効率は向上するが、メ モリの使用量もそれに伴い 100 倍以上増加する。そのため、提案法を導入する場合、メモリ 使用量の上限値と計算効率のバランスを考え、階層数と各階層の要素数を適正化する必要 があることが示唆された。今回、4 階層モデルにおける提案法の計算性能はメモリ使用量の 問題で算出することができなかったが、メモリ技術の進歩により使用可能なメモリが増量 すれば、より多階層のモデルに提案法を適用でき、更なる計算効率の向上が期待できると考 えられる。

第4章 様々な特徴を持つモデルにおける新奇数値計算手法の有効性の検証

# 第5章 新奇数値計算手法の汎用性の検証

## 第1節 緒言

これまでの第3章及び第4章の検証より、新奇数値計算手法は、下層の数値解に Ahead Algorithm、Backward Algorithm および Cumulative Algorithm を適用し、中層および上昇の刻み幅を最適化することで数値計算の効率化を実現した。このとき、従来法と提案法の違いは中層および上層の刻み幅と計算手順のみであり、各1stepの計算は同一の手順で計算された。 そしてそれは、新奇数値計算手法が種々の差分法の計算手順を最適化する能力を有することを示唆した。これまでの結果により、Runge-Kutta 法では数値計算モジュールとして機能することが確認できた。本章では提案法を Runge-Kutta 法以外の既存の数値計算手法に適用し、提案法が様々な既存の数値計算手法に数値計算モジュールとして汎用的に適用可能であるか検証する。

## 第2節 Adams-Bashforth-Moulton 法への適用

#### 第1項 新奇数値計算手法の計算条件

本節では Adams-Bashforth-Moulton 法に対して、新奇数値計算手法を適用したもの(提案 法)と適用しなかったもの(従来法)の数値解や計算回数を比較することで有効性を確認す る。ここで Adams-Bashforth-Moulton 法は、予測子・修正子法に属する固定刻み幅からなる 数値計算手法(第2章第2節第4項参照)である。Adams-Bashforth-Moulton 法を適用す るモデルは第3章において構築した2種のベンチマークモデル(Model A, Model B)(図3.17) とした。また、シミュレーション時間は上層の化学種の動的挙動が定常状態になる 36000 s、 従来法と提案法の下層の時間発展の刻み幅 dt は 1.0E-03 s とした。表 5.1 は、提案法のパラ メータ値を示す。そして、Backward Algorithm の評価値 E の閾値( $\alpha$ ) は Model A は 1.0E-03, 5.00E-04, 1.0E-04、Model B は 1.0E-01, 5.00E-02, 1.0E-02 とした。

Parameter	Value	Description
N <sub>x</sub>	60	下層における暫定計算 step 数の初期値
Ny	60	中層における暫定計算 step 数の初期値
$N_z$	60	上層における暫定計算 step 数の初期値
N <sub>x</sub> (MAX)	200	下層における暫定計算 step 数の最大値
N <sub>y</sub> (MAX)	200	中層における暫定計算 step 数の最大値
N <sub>z</sub> (MAX)	200	上層における暫定計算 step 数の最大値
$A_x$	5	下層における暫定計算 step 数の制御変数
$A_y$	5	中層における暫定計算 step 数の制御変数
$A_z$	5	上層における暫定計算 step 数の制御変数

表 5.1 提案法のパラメータ.

第2項 新奇数値計算手法の計算効率の検証

表 5.2 は 36000 s 時(シミュレーションの最終時間)の従来法に基づく全階層の累積計算 step 数に対する提案法のそれの割合を示す。ここで、全階層の累積計算 step 数は、全シミュ レーション時間における  $G_x, G_y, G_z, S$  の総和である。提案法により、いずれのベンチマーク モデルにおいても累積計算 step 数は従来法と比して軽減した。そして、Backward algorithm の評価値 E の閾値 ( $\alpha$ ) と全階層の累積計算 step 数は負の相関を持った。これらの結果は Runge-Kutta 法を適用した場合の提案法の計算性能 (第 3 章, 第 4 章) とほぼ同等であった。 表 5.2 Adams-Bashforth-Moulton 法を適用した場合における、36000 s 時(シミュレーションの最終時間)の全階層の従来法に基づく累積計算 step 数に対する提案法のそれの割合.

		Runge-Kutta 法適用時の	Adams-Bashforth-	
対象	評価値Eの	従来法と提案法の	Moulton 法適用時の	計算量比の
モデル	閾値(α)	計算量比(%)	従来法と提案法の	理論値(%)
		(表 3.5, 表 3.7)	計算量比(%)	
	1.00E-03	36.7	36.6	33.5
Model A	5.00E-04	37.1	37.1	33.5
	1.00E-04	76.3	76.2	33.5
	1.00E-01	35.7	35.7	33.5
Model B	5.00E-02	36.7	36.6	33.5
	1.00E-02	46.3	46.3	33.5

第3項 新奇数値計算手法の計算精度の検証

表 5.3 は、式 (3.55) および (3.56) を用いて、提案法と従来法の計算結果の一致性を評価 した結果を示す。提案法のいずれのベンチマークモデルの全階層において、計算精度Vaveは 0.990~1.010 の範囲に収まった。つまり、Adams-Bashforth-Moulton 法を用いた場合の提案法 の数値解析の計算精度は従来法のそれとほぼ同程度であった。

表 5.3 Adams-Bashforth-Moulton 法を適用した場合における、計算結果の一致 性の評価.

対象モデル	評価値 E の 閾値(α)	下層	中層	上層
	1.00E-03	0.994 ± 0.016	1.009 ± 0.016	$1.000 \pm 0.002$
Model A	5.00E-04	$0.995\pm0.010$	$1.006\pm0.010$	$1.000\pm0.002$
	1.00E-04	$0.999 \pm 0.001$	$1.001 \pm 0.002$	$1.000\pm0.000$
	1.00E-01	$1.000 \pm 0.000$	$1.000 \pm 0.000$	$1.000 \pm 0.027$
Model B	5.00E-02	$1.000 \pm 0.000$	$1.000 \pm 0.000$	$1.001 \pm 0.025$
	1.00E-02	$1.000 \pm 0.000$	$1.000 \pm 0.000$	$1.001 \pm 0.004$

評価値VaveとVSD (平均値 ± 標準偏差)

## 第3節 Runge-Kutta-Fehlberg 法への適用

#### 第1項 新奇数値計算手法の計算条件

常微分方程式の数値解法に、時間発展における独立変数の刻み幅を変動させ、計算精度を 高める手法(変動刻み幅手法)がある。本節では既存の変動刻み幅手法に対して、新奇数値 計算手法を適用したもの(提案法)と適用しなかったもの(従来法)の数値解や計算回数を 比較することで、提案法の有効性を確認する。数理モデルは第3章において構築した2種 のベンチマークモデル(Model A, Model B)(図3.17)を用いた。このとき、Controlとして 適用する従来法は変動刻み幅からなる Runge-Kutta-Fehlberg 法(第2章第2節第4項参 照)とした。提案法も Control と同様に Ahead Algorithm の下層の数値計算に変動刻み幅か らなる Runge-Kutta-Fehlberg 法を適用した。本節の解法に限り、提案法の上層と中層の数値 計算に Runge-Kutta-Fehlberg 法を適用した。本節の解法に限り、提案法の上層と中層の数値 計算に Runge-Kutta-Fehlberg 法を適用せず、Runge-Kutta 法を適用する。図5.1Aに従来法に おける計算 step の推移、図5.1Bに提案法における計算 step の推移の概要を示す。シミュレ ーション時間は上層の化学種の動的挙動が定常状態になる 36000 s,従来法と提案法の下層 の時間発展の刻み幅 dt の初期値は 1.0E-03 s、Runge-Kutta-Fehlberg 法の 1 step 当たりの許容 誤差εは 1.0E-06 とした(式(2.18))。表 5.4 は、提案法のパラメータ値を示す。また、Backward Algorithm の評価値 E の閾値(a) は Model A は 1.0E-02, 5.00E-02、Model B は 1.0E-01, 5.00E-02 とした。



図 5.1 変動刻み幅手法を適用時の提案法と従来法の計算 step の推移の概要. A が従来法における計算 step の推移、B が提案法における計算 step の推移である。従来法では、全階層が同一の刻み幅で計算される。一方、提案法では、中層と上層の刻み幅は下層の計算値に基づいて制御される。

Parameter	Value	Description
N <sub>x</sub>	60	下層における暫定計算 step 数の初期値
Ny	60	中層における暫定計算 step 数の初期値
Nz	60	上層における暫定計算 step 数の初期値
N <sub>x</sub> (MAX)	200	下層における暫定計算 step 数の最大値
N <sub>y</sub> (MAX)	200	中層における暫定計算 step 数の最大値
N <sub>z</sub> (MAX)	200	上層における暫定計算 step 数の最大値
$A_x$	5	下層における暫定計算 step 数の制御変数
$A_y$	5	中層における暫定計算 step 数の制御変数
Az	5	上層における暫定計算 step 数の制御変数

表 5.4 提案法のパラメータ.

第2項 新奇数値計算手法の計算効率の検証

表 5.5 は 36000 s 時(シミュレーションの最終時間)の従来法に基づく全階層の累積計算 step 数に対する提案法のそれの割合を示す。表 5.5 及び図 5.2 より、Model A では、提案法 は従来法より累積計算 step 数が増加した。そして、提案法の累積計算 step 数は評価値 E の 閾値 ( $\alpha$ ) が大きくなるにつれて従来法のそれに漸近した。また、表 5.5 および図 5.3 より、 Model B では、提案法の計算量は従来法のそれより減少した。

表 5.5 Runge-Kutta-Fehlberg 法を適用した場合における、36000 s 時(シミュレーションの最終時間)の全階層の従来法に基づく累積計算 step 数に対する提案法のそれの割合.

対角でごれ	ジロは に の 関は (…)	従来法と提案法	計算量比の
刈家モリル 計	評111111111111111111111111111111111111	の計算量比(%)	理論値(%)
Model A	1.00E-02	101.3	33.5
Model A	5.00E-02	102.7	33.5
Model R	1.00E-01	48.8	33.5
Model B	5.00E-02	67.5	33.5



図 5.2 Model A における全階層の従来法に基づく累積計算 step 数に対する提案法のそれの割 合のタイムコース.評価値 E の閾値(α) に関わらず、提案法の計算量は従来法のそれより 増加する。また、提案法の計算量は評価値 E の閾値(α) が大きくなるにつれて従来法のそ れに漸近する。



図 5.3 Model B における全階層の従来法に基づく累積計算 step 数に対する提案法のそれの割 合のタイムコース.提案法の計算量は従来法のそれより減少する。

第3項 新奇数値計算手法の計算精度の検証

表 5.6 は、36000 s 時(シミュレーションの最終時間)における提案法と従来法の計算結 果の一致性(式(3.55))を評価した結果を示す。提案法の計算精度は Model A 及び Model B の全階層において $V_{ave}$ は 0.999~1.001 の範囲に収まった。つまり、提案法の数値解析の計算 精度は従来法とそれとほぼ同程度であった。

表 5.6 Runge-Kutta-Fehlberg 法を適用した場合における、36000 s 時(シミュレーションの最終時間)の計算結果の一致性の評価

		評価值V <sub>ave</sub>		
対象モデル	評価値 E の 閾値(α)	下層	中層	上層
Model A	1.00E-02	0.999	1.001	1.000
	5.00E-02	0.999	1.000	1.000
Model B	1.00E-01	1.000	1.000	1.000
	5.00E-02	1.000	1.000	1.000

### 第4節 考察

提案法における Ahead Algorithm の下層や中層および上層の計算に、Runge-Kutta 法以外の 既存の数値計算手法を適用し、提案法が汎用的な数値計算モジュールとして利用可能であ るか検証した。本章では特に、Adams-Bashforth-Moulton 法と Runge-Kutta-Fehlberg 法の2種 を Ahead Algorithm の下層の計算に用いた場合の提案法の計算性能を検証した。

まず、Adams-Bashforth-Moulton 法を Ahead Algorithm の下層の計算に適用した場合の計算 効率と計算精度を評価した。Model A および Model B のいずれのベンチマークモデルにおい ても、提案法の計算性能は Runge-Kutta 法を適用した場合とほぼ同等であった(表 5.2,表 5.3)。 つまり、固定刻み幅の数値計算手法に提案法を適用したとき、多くの場合で計算の効率化が なされることが示された。

次に Runge-Kutta-Fehlberg 法を Ahead Algorithm の下層の計算に適用した場合の計算効率 と計算精度を評価した。まず、Model A に提案法と従来法を適用すると、評価値 E の閾値 (a) によらず提案法の計算回数は従来法のそれより増加した(表 5.5, 図 5.2)。これは、 Runge-Kutta-Fehlberg 法の刻み幅制御に用いた許容誤差の値をと提案法の評価値 E の閾値(a) との関係に起因すると考えられる。Model A において、提案法の評価値 E の閾値(a) は許 容誤差の値をよりも厳しい条件が設定された。その結果、Runge-Kutta-Fehlberg 法による刻み 幅の変動に対して過剰に Backward Algorithm が作用し計算を破棄したため、提案法の計算回 数は増加したと考えられる。次に、Model B に提案法と従来法を適用すると、評価値 E の閾 値(a) が 1.00E-01 及び 5.00E-02 の場合、提案法の計算回数は従来法のそれよりも減少した (表 5.5, 図 5.3)。つまり、変動刻み幅の数値計算手法に提案法を適用したときも計算の効 率化がなされることが示された。また、Runge-Kutta-Fehlberg 法を Ahead Algorithm の下層の 計算に用いた場合の計算精度はいずれの場合も提案法は高い計算精度を維持した(表 5.6)。 したがって、Runge-Kutta-Fehlberg 法を適用した場合も Backward Algorithm が提案法の数値 計算の計算精度維持に寄与し、高精度な数値解の算出を実現したと考えられる。 まとめると、提案法に固定刻み幅の数値計算手法を組み込む場合、数値計算の効率化を実 現した。また、提案法に変動刻み幅の数値計算手法を組み込む場合も計算効率を高めること が示唆された。そして、いずれの場合も Backward Algorithm が計算精度を維持した。Model A の解析例で示したように提案法に変動刻み幅手法を組み込んだ場合に数値計算の効率化 が達成できない場合もあったが、提案法の計算量は従来法のそれに漸近し、また、計算効率 の悪化ももたらさなかった。故に、新奇数値計算手法は汎用的な数値計算モジュールとして 利用可能であると考えられる。また、従来法と提案法の違いは中層および上層の刻み幅と計 算手順のみである。そのため、1) 既存の高速化手法(並列化手法や Gear 法)に対する提案法 の適用による相乗効果、2) 数値計算の途中で stiff 現象が生じた場合にのみ提案法を有効に し、その他の場合は無効にする提案法の適用区間を絞る利用法も想定でき、提案法の利用は 多岐にわたるものと考えられる。

## 第6章 総括·展望

同時に多数のサンプルを処理できるハイスループットな実験機器の出現により、我々は 生物のゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどの網羅的なデータ を一括で入手できるようになった(Castel *et al.*, 2006; Aebersold and Mann, 2003; Bleicher *et al.*, 2003; Macarron *et al.*, 2011; Fischer *et al.*, 2004)。その結果、時間マルチスケールモデルを用い て生命システムを俯瞰する理論解析の機運が高まっている(Yao *et al.*,2015; Bajikar and Janes, 2012, Helikar *et al.*, 2013; Stolarska *et al.*, 2009)。これら階層間の反応系を有する時間マルチス ケールモデルの理論解析において、階層間の時間スケールの違いによる stiff 問題が生じる ことが知られており(Curtiss and Hirschfelder, 1952; Sommeijer, 1993; Hairer and Wanner, 1999)、 そしてそれは生命システムの時間マルチスケールモデルにおける時間スケール差による計算時 間の増大(stiff 問題)に焦点を絞り、この問題を克服する新奇数値計算手法(提案法)の設 計および開発を試みた(Motomura *et al.*, 2016)。

提案法は Ahead Algorithm、Backward Algorithm、Cumulative Algorithm の3つからなった。 ここで、Ahead Algorithm と Cumulative Algorithm が計算 step 数を減少し、Backward Algorithm は計算精度を保証する。まず、Ahead Algorithm は時間スケールが最小の下層の計算に任意 の従来法を適用し、任意の step 数(暫定計算区間)の繰り返し数値積分を実行した。次に、 Backward Algorithm は、Ahead Algorithm における暫定計算区間の微分値が一定である範囲 (確定計算区間)を決定した。このとき、Backward Algorithm で決められた下層の範囲を中 層の時間発展の刻み幅、Backward Algorithm で決められた下層の確定計算区間の従属変数の 数値解の時間積分平均値を下層の従属変数の代表値とした。そして、Cumulative Algorithm は 1 step の中層の動態を計算した。提案法はこれら3つのアルゴリズムを上層の数値解を得る まで繰り返した。これらの計算過程において、提案法の中層および上層の時間発展の刻み幅 案法の計算 step 数は従来法のそれより大幅に減少した。さらに、提案法の中層および上層の時間発展の刻み幅は Backward Algorithm により計算精度を維持可能な値に制御された。つまり、提案法が時間マルチスケールモデルの効率的な数値計算手法となりうることが示唆された。

本論文では、第3章において提案法が時間マルチスケールモデルの数値計算に有効な手 法であるか、2 種の3 階層からなるベンチマークモデル(Model A, Model B)により検証し た。まず、各階層単位の累積計算 step 数に着目すると、Model A, Model B のいずれの場合も 従来法と提案法の下層の累積計算 step 数は同等であり、中層および上層の累積計算 step 数 は従来法のそれと比較して大幅に減少した(図 3.19 A, B, C, 図 3.20 A, B, C)。次に、提案法 の計算破棄 step 数と全階層の累積計算 step 数に着目すると、Model A, Model B いずれの場 合も、Backward Algorithm による計算破棄 step 数の総和(図 3.19 D,図 3.20 D)よりも提案 法によって減少された中層および上層の計算 step 数(図 3.19 A, B, 図 3.20 A, B)の方が多 かった。つまり、『計算精度の維持に必要な計算の増加量』より『提案法による計算の軽減 量』が多いため、提案法は Model A, Model B において数値計算の効率化を実現した(図 3.19 E、図 3.20 E)。さらに、提案法の計算精度に着目すると、全階層において提案法と従来法の 計算結果の一致性は極めて高かった。以上の結果より、提案法の Ahead Algorithm と Cumulative Algorithm が各階層の刻み幅を調整することで数値計算の効率化を実現し、また、 提案法の Backward Algorithm が時間マルチスケールモデルにおける計算精度を保証した。そ して、提案法はベンチマークモデルにおいて時間マルチスケールモデルの効率的な数値計 算手法となりうることが示された。

次に、第4章において、提案法の汎用性を検証した。一般的に、時間マルチスケールモデ ルにおける階層数、階層内の構成因子数および階層内の相互作用の数は様々な条件に設定 される(Yao *et al.*, 2015; Bajikar and Janes 2012; Helikar *et al.*, 2013; Stolarska *et al.*, 2009; Baldazz, 2012; Ghosh, 2013)。そこで、『階層数が異なる場合』、『階層内の構成因子数が異なる場合』
および『階層を跨ぐ相互作用の数が異なる場合』の3つに焦点を絞り、提案法の有効性を検 証した。提案法は『階層数が異なる場合』、『階層内の構成因子数が異なる場合』および『階 層を跨ぐ相互作用の数が異なる場合』のいずれのベンチマークモデルにおいても、計算精度 を維持しつつ従来法と比して計算の効率化を実現した(表 4.2~表 4.7)。そしてそれは、提 案法が多様な数理モデルの数値計算に適用可能であること、そして、様々な時間マルチスケ ールモデルにおいて計算の効率化を実現できる可能性が高いことを示唆した。また、本章で の計算結果より、提案法の特性として以下の5 つが示された。1. 階層数が増加するほど提 案法の計算効率は向上する(表 4.2)。2. 上の階層の要素数が増加するほど計算効率は向上 する(表 4.4)。3. 下層の要素数が多いほど計算精度が高くなる(表 4.4)。4. 階層を跨ぐ反 応の提案法の計算性能への影響は少ない(表 4.6、表 4.7)。5. いずれの条件においても提案 法の Backward Algorithm が一定の計算精度を維持する(表 4.3,表 4.5,表 4.7)。これらの特 性を有するモデルに提案法を適用すれば、提案法の効果が一層発揮される。 従来法と 提案法の違いは中層および上層の刻み幅と計算手順のみであり、各 1step の計算は同一の手 順で計算された。そしてそれは、新奇数値計算手法が差分法の計算手順を最適化する数値計 算モジュールとして様々な既存の数値計算手法に適用可能であることを示唆した。これま での第3章および第4章の検証により、Runge-Kutta 法では数値計算モジュールとして機能 することが確認できた。第5章では提案法の計算に、Adams-Bashforth-Moulton 法と Runge-Kutta-Fehlberg 法を適用し、提案法が汎用的な数値計算モジュールとして利用可能であるか 検証した。Adams-Bashforth-Moulton 法を適用した場合、Runge-Kutta 法を適用した場合とほ ぼ同様の計算性能を実現した(表 5.2, 表 5.3)。つまり、固定刻み幅の数値計算手法に提案 法を組み込むことが有効であることを示した。次に、提案法の計算に Runge-Kutta-Fehlberg 法を適用した場合の計算性能を検討した。Model A に提案法を適用した場合、提案法の計算 量は従来法のそれに漸近した(図 5.2)。一方、Model B に提案法を適用した場合、提案法に よる計算の効率化がなされた(図 5.3)。また、Runge-Kutta-Fehlberg 法を提案法の計算に用

いた場合、提案法はいずれの場合も高い計算精度を維持した(表 5.6)まとめると、提案法 に固定刻み幅の数値計算手法を組み込む場合、数値計算の効率化を実現した。また、提案法 に変動刻み幅の数値計算手法を組み込む場合も計算効率を高めることが示唆された。Model AにRunge-Kutta-Fehlberg法を適用した場合のように提案法による効率化ができない条件も 存在したが、その場合も提案法の計算量は従来法のそれに漸近し、計算効率の悪化はもたら さなかった(図 5.2,表 5.6)。故に、新奇数値計算手法は汎用的な数値計算モジュールとし て利用可能であると確認できた。

以上より、提案法は階層間の時間スケールの差に起因する stiff 問題を解消する汎用的で かつ有効な数値計算手法であることが示された。さらに、提案法は簡単なアルゴリズムから なり、また、提案法は目的に応じて様々な既存の数値計算手法に適用できる。つまり、提案 法は「導入の簡易性」・「高効率」・「適用範囲の柔軟性」の特徴を持つスケーラビリティーの 堅い数値計算モジュールであることが示された。

提案法を用いて stiff 問題を解消し、計算量の減少を実現することは数理モデルの大規模 化および精密化を伴う数理解析や汎用的なコンピュータでの時間マルチスケールモデルの コンピュータシミュレーションの実現可能性をもたらす。例えば生命現象では、遺伝子層の 各要素は遺伝子間ネットワークにより複雑に制御されており、そして遺伝子層で生じる摂 動は複雑な制御を通じて代謝活性や表現型など様々な階層に影響を与える。しかしながら、 従来の多くの数理解析では計算所要時間の問題からこれらの現象を考慮してこなかった。 提案法により stiff 問題が解消されることで数理モデルの精密化が実現されると、これまで 考慮されてこなかった現象をも組み込む解析が可能となることが期待できる。また、stiff 問 題は、生命システムのみならず気象状況のシミュレーションにおける台風の動きと局地的 な雲の動き(Arakawa and Jung, 2011)、化学反応のシミュレーションにおける化合物の動きと 結合(Duarte *et al.*, 2015)など、多くの自然現象の理論解析で生じる。つまり、stiff 問題を解消 する提案法は生命現象に限らず多種多様な数理解析の実用化に貢献しうる。このようなこ とから、提案法はシステム生物学を含む時間マルチスケールを伴う数理解析において必要 不可欠な手法となると考えられる。

ここまで、本研究において設計・開発した新規提案計算手法が時間マルチスケールモデル において有効であることを示したが、時間マルチスケールモデルにおける一般的な数値計 算手法として確立されるためにはいくつか課題が残されている。

1 つ目の課題として計算安定性や詳細な計算精度の検証が挙げられる。本研究において、 提案法は stiff 問題を解消して計算効率を向上させること、そして、提案法と従来法の数値 解が一致していることを確認した。また、提案法は多くのマルチスケールモデルの数値計算 に有効であることが示唆された。一方で、1) カオス理論に代表される安定条件でない場合 で数値計算が困難な数理モデル、2) 非常に高精度な計算が必要な工学的製品におけるシミ ュレーションなど、計算の数値安定性や詳細な計算精度の検証が必要な条件における提案 法の有効性は定かではない。そのため、上記 2 つに該当する多様な条件に対しても汎用的に 提案法が有効であることを示すために、安定性領域の解析による数値安定性の評価やテー ラー級数法の解を解析解(Control)とした場合の提案法の数値解の計算精度(有効桁数)の評価 が必要になると考えられる。また、有効桁数を含む詳細な計算精度の検証では、提案法と従 来法の数値解の乖離ではなく提案法と従来法の解析解に対するそれぞれの絶対誤差を導出 可能であるため、提案法と従来法のいずれの手法の計算精度が高いか明確にできる。つまり、 提案法の計算安定性や詳細な計算精度を評価することは、提案法が汎用的な手法であるこ との証明や提案法の計算精度の評価の断定に不可欠だと考えられる。

2 つ目の課題として階層の区分方法の制御が挙げられる。提案法は階層間の時間スケール に差があることを前提に設計した。一方、実際の時間マルチスケールモデルでは、階層間の 時間スケールだけでなく階層内の構成要素間で時間スケールの差が存在する場合など、個 別の要素に着目すると時間スケールによる区分が難しい場合が存在する(Yao *et al.*, 2015; Bajikar and Janes 2012; Helikar *et al.*, 2013; Stolarska *et al.*, 2009; Baldazz, 2012; Ghosh, 2013)。 また、数値計算の途中で動的に時間スケールが切り替わることも考えられる。提案法は時間 スケールの差を利用した数値計算手法であるため、階層の区分と計算性能には密接な関係 があり、これらの問題に柔軟に対応することが望まれる。解決策としては構成要素に対する クラスタリング手法(宮本,1999;斎藤と宿久,2006)の導入が挙げられる。ある一定の時間 区間単位で全階層内の構成要素に対し微分値を基にしたクラスタリングを実施し、階層間 の時間差を最大化する区分を設定する。また、階層数も動的に最適化することで計算の効率 化も図ることができる。例えば階層間で時間スケールの差がない計算区間(stiff現象を伴わ ない区間)は階層数を1にして従来法と同様の計算を実施し、階層間で時間スケールの差が 多く発生する場合(stiff現象を伴う区間)は階層数を増やし、提案法による計算効率化を実 現するといった方策が考えられる。これら動的なクラスタリングによる制御は実際に提案 法を時間マルチスケールモデルに適用する場合に必要不可欠な重要な課題だと考えられる。

3 つ目の課題として、常微分方程式以外の数理モデルへの提案法の適用が挙げられる。本 研究では最も一般的である一般質量作用則方式に基づく常微分方程式からなる数理モデル に焦点を絞った。しかしながら、実際の生命現象や気象変動などのコンピュータシミュレー ションでは、一般質量作用則方式に基づく常微分方程式モデルだけでなく、ニューラルネッ トワーク方式や S-system 方式の常微分方程式モデル、そして、確率微分方程式モデルや偏 微分方程式モデルなどの各階層で異なる方式の数理モデル表記(マルチフィジックスモデ ル)がなされていることも多い(Iwamoto, 2014;和田, 2005; Zwart, 2009)。このような階層 間で数理モデル表記と時間スケールが異なる数理モデル(マルチスケール・マルチフィジッ クスモデル)での有効な数値計算手法は未だ確立されておらず、効率的で且つ汎用的な計算 手法の開発が強く求められている(Hood, 2003)。故に、提案法をマルチフィジクスモデル に応用し、このモデルにおける数値計算手法の性能を検証する必要があると考えられる。こ れまでのマルチフィジクスモデルの数値計算は、両階層に共通する因子の計算結果を一定 の時間間隔(刻み幅など)ごとに受け渡す手法で行われてきた(Iwamoto, 2014;和田, 2005;

108

Zwart, 2009)。このときの値の受け渡しのために、全階層の中の最少の時間スケールに合わ せた計算刻み幅が必要であり、計算時間の増加を引き起こしていた。この問題は本質的には stiff 問題と同様であり、提案法の計算刻み幅と計算手順の制御を用いることで解決すること が出来る。つまり、提案法をマルチフィジクスモデルに応用することは種々のマルチスケー ル・マルチフィジックスモデルに対応できる高効率な汎用的数値計算モジュールへの開発 に繋がる。

このように提案法において検証すべき課題が残されている。真に本研究で設計および開 発した新規提案計算手法の有効性を示し、より一般的に使用される手法となるにはこれら の課題を解消することが必要であると考えられる。

## 参考文献

Aebersold, R., & Mann, M. (2003) . Mass spectrometry-based proteomics. *Nature*, **422** (6928) , 198-207.

Altaf-Ul-Amin, M., Afendi, F. M., Kiboi, S. K., & Kanaya, S. (2014). Systems biology in the context of big data and networks. *BioMed research international*, **2014**, 428570.

Arakawa, A., & Jung, J. H. (2011) . Multiscale modeling of the moist-convective atmosphere-A review. *Atmospheric Research*, **102** (3) , 263-285.

Bajikar, S. S., & Janes, K. A. (2012) . Multiscale models of cell signaling. *Annals of biomedical engineering*, **40** (11) , 2319-2327.

Baldazzi, V., Bertin, N., De Jong, H., & Génard, M. (2012) . Towards multiscale plant models: integrating cellular networks. *Trends in plant science*, **17** (12) , 728-736.

Bellen, A., Vermiglio, R., & Zennaro, M. (1990). Parallel ODE-solvers with stepsize control. *Journal* of Computational and applied mathematics, **31** (2), 277-293.

Bleicher, K. H., Böhm, H. J., Müller, K., & Alanine, A. I. (2003) . Hit and lead generation: beyond high-throughput screening. *Nature reviews Drug discovery*, **2** (5) , 369-378.

Brachet, M. E., Mininni, P. D., Rosenberg, D. L., & Pouquet, A. (2008) . High-order low-storage explicit Runge-Kutta schemes for equations with quadratic nonlinearities. *arXiv preprint arXiv:0808*. 1883.

Carpenter, M. H., & Kennedy, C. A. (1994) . *Fourth-order 2N-storage Runge-Kutta schemes*. NASA Technical Memorandum.

Castel, D., Pitaval, A., Debily, M. A., & Gidrol, X. (2006) . Cell microarrays in drug discovery. *Drug discovery today*, **11** (13) , 616-622.

Curtiss, C. F., & Hirschfelder, J. O. (1952). Integration of stiff equations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **38** (3), 235.

Duarte, F., Amrein, B. A., Blaha-Nelson, D., & Kamerlin, S. C. (2015). Recent advances in QM/MM free energy calculations using reference potentials. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) -General Subjects*, **1850** (5), 954-965.

Fehlberg, E. (1970) . Klassische runge-kutta-formeln vierter und niedrigerer ordnung mit schrittweiten-kontrolle und ihre anwendung auf waermeleitungsprobleme. *Computing*, **6** (1-2) , 61-71.

Fischer, E., Zamboni, N., & Sauer, U. (2004) . High-throughput metabolic flux analysis based on gas chromatography–mass spectrometry derived 13 C constraints. *Analytical biochemistry*, **325** (2) , 308-316.

Flannery, B. P., Press, W. H., Teukolsky, S. A., & Vetterling, W. T. (2007) . *Numerical recipes 3rd edition: The art of scientific computing*. Cambridge University Press.

Fogel, D. B. (1998) . Evolutionary computation: the fossil record. Wiley-IEEE Press.

Ge, H., Walhout, A. J., & Vidal, M. (2003) . Integrating 'omic'information: a bridge between genomics and systems biology. *TRENDS in Genetics*, **19** (10) , 551-560.

Gear, C. W. (1971) . *Numerical initial value problems in ordinary differential equations*. Prentice-Hall, New Jersey.

Gear, C. W. (1988) . Parallel methods for ordinary differential equations. *Calcolo*, **25** (1-2) , 1-20.

Ghosh, S., Baloni, P., Mukherjee, S., Anand, P., & Chandra, N. (2013) . A multi-level multi-scale approach to study essential genes in Mycobacterium tuberculosis. *BMC systems biology*, **7** (132) , 1-20.

Goutelle, S., Maurin, M., Rougier, F., Barbaut, X., Bourguignon, L., Ducher, M., & Maire, P. (2008). The Hill equation: a review of its capabilities in pharmacological modelling. *Fundamental & clinical pharmacology*, **22** (6), 633-648.

Gruber, T. M., & Gross, C. A. (2003) . Multiple sigma subunits and the partitioning of bacterial transcription space. *Annual Reviews in Microbiology*, **57** (1) , 441-466.

Hairer, E., & Wanner, G. (1999) . Stiff differential equations solved by Radau methods. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, **111** (1) , 93-111.

Hasegawa, Y., Iwata, J. I., Tsuji, M., Takahashi, D., Oshiyama, A., Minami, K., ... & Inoue, H. (2011).
First-principles calculations of electron states of a silicon nanowire with 100,000 atoms on the K computer. *In Proceedings of 2011 International Conference for High Performance Computing, Networking, Storage and Analysis* (p. 1). ACM.

Helikar, T., Kochi, N., Kowal, B., Dimri, M., Naramura, M., Raja, S. M., ... & Rogers, J. A. (2013) . A comprehensive, multi-scale dynamical model of ErbB receptor signal transduction in human mammary epithelial cells. *PLoS One*, **8** (4) , e61757.

Herrero, A., Muro-Pastor, A. M., & Flores, E. (2001) . Nitrogen control in cyanobacteria. *Journal of bacteriology*, **183** (2) , 411-425.

Hood, L. (2003) . Leroy Hood expounds the principles, practice and future of systems biology. *Drug discovery today*, **8** (10) , 436-438.

Hosoi, A., Washio, T., Okada, J. I., Kadooka, Y., Nakajima, K., & Hisada, T. (2010) . A multi-scale heart simulation on massively parallel computers. *In Proceedings of the 2010 ACM/IEEE International Conference for High Performance Computing, Networking, Storage and Analysis* (pp. 1-11) . IEEE Computer Society.

Hwang, K. (1979) . *Computer Arithmetic: Principles, Architecture and Design*. John Wiley & Sons Inc.

Iwamoto, K., Hamada, H., Eguchi, Y., & Okamoto, M. (2014) . Stochasticity of intranuclear biochemical reaction processes controls the final decision of cell fate associated with DNA damage. *PloS one*, **9** (7) , e101333.

Johnson, A. I., & Barney, J. R. (2014) . Numerical solution of large systems of stiff ordinary differential equations. *Modular Simulation Framework, Numerical Methods for Differential Systems, Academic Press Inc.*, New York, 97-124.

Kennedy, C. A., Carpenter, M. H., & Lewis, R. M. (2000) . Low-storage, explicit Runge–Kutta schemes for the compressible Navier–Stokes equations. *Applied numerical mathematics*, **35** (3) , 177-219.

Kitano, H. (2002) . Computational systems biology. *Nature*, **420** (6912) , 206-210.

Kitano, H. (2002) . Systems biology: a brief overview. Science, 295 (5560) , 1662-1664.

Komori, A., Maki, Y., Nakatsui, M., Ono, I., & Okamoto, M. (2012) . Efficient numerical optimization algorithm based on new real-coded genetic algorithm, AREX+ JGG, and application to the inverse problem in systems biology. *Applied Mathematics*, **3** (10A) , 1463-1470.

Lewis, M., Chang, G., Horton, N. C., & Kercher, M. A. (1996) . Crystal structure of the lactose operon repressor and its complexes with DNA and inducer. *Science*, **271** (5253) , 1247.

Liao, X., Xiao, L., Yang, C., & Lu, Y. (2014) . MilkyWay-2 supercomputer: system and application. *Frontiers of Computer Science*, **8** (3) , 345-356.

Liu, E. T. (2005) . Systems biology, integrative biology, predictive biology. *Cell*, **121** (4) , 505-506.

Macarron, R., Banks, M. N., Bojanic, D., Burns, D. J., Cirovic, D. A., Garyantes, T., ... & Schopfer,
U. (2011) . Impact of high-throughput screening in biomedical research. *Nature reviews Drug discovery*, **10** (3) , 188-195.

Miyazaki, H., Kusano, Y., Shinjou, N., Shoji, F., Yokokawa, M., & Watanabe, T. (2012) . Overview of the K computer system. *Fujitsu Sci. Tech. J*, **48** (3) , 302-309.

Motomura, Y., Hamada, H., & Okamoto, M. (2016) . An Effective Numerical Calculation Method for Multi-Time-Scale Mathematical Models in Systems Biology. *Applied Mathematics*, **7** (17) , 2241-2268.

Papp, B., Notebaart, R. A., & Pál, C. (2011) . Systems-biology approaches for predicting genomic evolution. *Nature Reviews Genetics*, **12** (9) , 591-602.

Pope, B. J., Fitch, B. G., Pitman, M. C., Rice, J. J., & Reumann, M. (2011) . Performance of hybrid programming models for multiscale cardiac simulations: Preparing for petascale computation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **58** (10) , 2965-2969.

Prothero, A., & Robinson, A. (1974) . On the stability and accuracy of one-step methods for solving stiff systems of ordinary differential equations. *Mathematics of Computation*, **28** (125) , 145-162.

Roberts, N., Anderson, D., Deal, R., Garet, M., & Shaffer, W. (1997) . Introduction to Computer Simulation - A System Dynamics Modeling Approach. *Journal of the Operational Research Society*, 48 (11) , 1145-1145.

Shaw, D. E., Grossman, J. P., Bank, J. A., Batson, B., Butts, J. A., Chao, J. C., ... & Forte, A. (2014) . Anton 2: raising the bar for performance and programmability in a special-purpose molecular dynamics supercomputer. *In Proceedings of the International Conference for High Performance Computing, Networking, Storage and Analysis* (pp. 41-53) . IEEE Press.

Shi, Y., Green, W. H., Wong, H. W., & Oluwole, O. O. (2012) . Accelerating multi-dimensional combustion simulations using GPU and hybrid explicit/implicit ODE integration. *Combustion and Flame*, **159** (7) , 2388-2397.

Singh, M., Allidina, A. Y., & Daniels, B. K. (2013) . *Parallel processing techniques for simulation*. Springer Science & Business Media.

Sommeijer, B. P. (1993) . Parallel-iterated Runge-Kutta methods for stiff ordinary differential equations. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, **45** (1) , 151-168.

Stanescu, D., & Habashi, W. G. (1998) . 2N-storage low dissipation and dispersion Runge-Kutta schemes for computational acoustics. *Journal of Computational Physics*, **143** (2) , 674-681.

Stolarska, M. A., Kim, Y., & Othmer, H. G. (2009) . Multi-scale models of cell and tissue dynamics. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, **367** (1902) , 3525-3553.

Suarez, R. K., Staples, J. F., Lighton, J. R. B., & West, T. G. (1997). Relationships between enzymatic flux capacities and metabolic flux rates: nonequilibrium reactions in muscle glycolysis. *Proceedings* of the National Academy of Sciences, **94** (13), 7065-7069.

Takahashi, K., Tănase-Nicola, S., & Ten Wolde, P. R. (2010) . Spatio-temporal correlations can drastically change the response of a MAPK pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107** (6) , 2473-2478.

Tomasula, P. M., Datta, N., Yee, W. C. F., McAloon, A. J., Nutter, D. W., Sampedro, F., & Bonnaillie, L. M. (2014). Computer simulation of energy use, greenhouse gas emissions, and costs for alternative methods of processing fluid milk. *Journal of dairy science*, **97** (7) , 4594-4611.

Wilkins, M. L. (2013) . *Computer simulation of dynamic phenomena*. Springer Science & Business Media.

Williamson, J. H. (1980) . Low-storage runge-kutta schemes. *Journal of Computational Physics*, 35 (1) , 48-56.

Yao, Z., Petschnigg, J., Ketteler, R., & Stagljar, I. (2015) . Application guide for omics approaches to cell signaling. *Nature chemical biology*. 11 (6) , 387-397.

Yokokawa, M., Shoji, F., Uno, A., Kurokawa, M., & Watanabe, T. (2011) . The K computer: Japanese next-generation supercomputer development project. *In Proceedings of the 17th IEEE/ACM international symposium on Low-power electronics and design* (pp. 371-372) . IEEE Press.

Young, T. R., & Boris, J. P. (1977) . A numerical technique for solving stiff ordinary differential equations associated with the chemical kinetics of reactive-flow problems. *The Journal of Physical Chemistry*, **81** (25) , 2424-2427.

Zwart, S. P., McMillan, S., Harfst, S., Groen, D., Fujii, M., Nualláin, B. Ó., ... & Angelou, V. (2009) . A multiphysics and multiscale software environment for modeling astrophysical systems. *New Astronomy*, **14** (4) , 369-378.

齋藤堯幸, & 宿久洋. (2006).関連性データの解析法(多次元尺度構成法とクラスター分析法).共立出版.

洲之内治男,& 石渡恵美子. (2002). 数値計算(サイエンスライブラリ理工系の数学). サイエンス社.

竹之内脩. (1977). 常微分方程式(使える数学シリーズ<4>). 秀潤社.

宮下精二. (2002). 数値計算(応用数学基礎講座(7)). 朝倉書店.

宮本定明. (1999). クラスター分析入門: ファジィクラスタリングの理論と応用. 森北出版.

和田成生. (2005). 粒子法による血流現象のマルチスケール・マルチフィジックス解析. 日本機械学会誌, 108 (1040), 567.

## 謝辞

本研究を行うにあたり、多大なる御指導、御鞭撻を賜りました皆様にこの場を借りて御礼 申し上げます。

九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門の岡本正宏主幹教授には、研究を進める上 での貴重なご意見を賜りました。また、研究室のゼミや学会発表でも親身に御指導、御鞭撻 を賜りました。岡本正宏主幹教授の御高恩を賜り、本論文をまとめるに至ることができまし た。この場を借りて、深く感謝申し上げます。

本論文を審査して頂きました九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門の白石文秀教授ならびに九州大学生体防御医学研究所附属トランスオミクス医学研究センター久保田浩行教授には、多くの貴重なご助言を賜りました。深く御礼申し上げます

九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門の花井泰三准教授には、研究室のゼミにおいて適切なご助言、ご意見を賜りました。この場を借りて、感謝申し上げます。

九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門の濱田浩幸助教には、数値計算に関する見 地のみならず、研究室生活におきましても多くのご助言、ご意見を賜りました。また、学会 発表や論文投稿をはじめとして、熱心なご指導を賜りました。この場を借りて、心から感謝 申し上げます。

また、6年間にわたり、研究室のゼミ等、様々な場所でご助言を下さった九州大学大学院 システム生命科学府生命情報システム学研究室ならびに九州大学大学院生物資源環境科学 府合成生物学研究室の皆様に深く感謝申し上げます。

最後に、長きにわたり経済的支援をして頂きました両親、精神的な支えになっていただい た家族に心より感謝申し上げます。