

大規模代謝反応ネットワークの数式モデル解析に関する研究

桑門, 温子

<https://hdl.handle.net/2324/2236301>

出版情報：九州大学, 2018, 博士（農学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名 : 桑門 温子

論文題名 : 大規模代謝反応ネットワークの数式モデル解析に関する研究

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

近年の LC-MS などの定量分析機器の高性能化により、細胞内代謝物濃度を網羅的に時系列で測定できるようになってきた。これに伴い、メタボローム時系列データから数式モデルを構築し、得られた式を使って感度解析を行い、大規模代謝反応ネットワークの特徴を明らかにするための一連の手法が必要とされている。この手法はシステムが大規模である場合、計算結果の信頼性を高くするため高精度であり、かつ効率的でなければならない。そこで本研究では、バイオケミカルシステム理論 (BST) を基礎とし、大規模代謝反応ネットワーク解析のための一連の手法を構築するとともに、この目的達成のためのソフトウェア開発を行った。

大規模代謝反応ネットワーク解析では、最初に代謝物濃度の時間変化を表す微分方程式モデルを構築しなければならない。このとき、様々な構造のネットワークに対応できるようにするため、汎用的で系統的な数式モデル構築法が必要である。そこで、まず、簡略化 S-system 型式を基本式とする代謝反応ネットワークの時系列データスムージング法の提案とその性能評価を行った。その結果、本法では上流から下流に向かって式中のパラメーターを順に決定していくため、ネットワーク構造および物質収支を考慮したスムージング曲線が得られること、また代謝物濃度ごとのデータが 5~10 個程度の少ない数であったり、大きな測定誤差を含んでいたりしても、真の代謝物濃度の動態を従来の手法よりも正確にスムージングできることを明らかにした。

つぎに、構築した数式モデルから定常状態代謝物濃度を確実に求めるため、Runge-Kutta 法 (初期値問題解法) と S-system 解法 (求根法) を組み合わせた新たな定常状態値計算法を提案した。本計算法では、微分方程式モデルを Runge-Kutta 法で解くことで擬定常状態値を求め、つぎにこれらの値を S-system 解法の初期推定値に設定することで、使用したパーソナルコンピュータの記憶容量の限界である 1500 個までの未知の定常状態代謝物濃度を、丸め誤差程度しか含まない超高精度 (倍精度計算において有効桁 14~16 桁の精度) で計算可能であることを示した。

さらに、高精度すなわち信頼性の高い感度値計算を可能にするため、上述の定常状態濃度計算法に加え、修正 GMA-system 型感度計算法を取り入れたソフトウェア iCOSMOS (improved Computation of Sensitivities in Model ODE Systems) の開発を行い、性能評価を行った。その結果、式数が 1500 までの式において、個々の酵素反応に対する対数ゲイン、速度定数感度、反応次数感度の定常状態値を超高精度 (で計算可能であることを示した)。

得られた感度計算値を使って大規模システムの特徴を効率よく正確に理解するには、よりよいデータ表示法が必要である。しかし、従来の 3 次元プロット法では感度の高い箇所の同定しかできない。そこで本研究の結びとして、iCOSMOS により計算される代謝物濃度、および個々の流束に対する感度値をデータベースとして自動的にネットワークチャートを描き、その中に感度の大きさを示すことで代謝反応の流れを追いながら論理的にシステムの特徴を明らかにすることができるソフ

トウェアの開発を行うとともに、これを多くの数式モデルへ適用し、その有用性を明らかにした。