

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			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	白石 文秀
	副査	九州大学	教授	古屋 茂樹
	副査	九州大学	准教授	花井 泰三

論文審査の結果の要旨

近年の高速液体クロマトグラフ-質量分析計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。そこで本論文では、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の数式モデルを使う解析について検討し、一連の解析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ものである。

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によって構成される数式モデルを構築しなければならない。これには、様々な構造のネットワークに対応できる汎用的で系統的な数式モデル構築法が必要である。そこで最初に、簡略化 S-system 型式を基本式として代謝反応ネットワークの時系列データのスムージング法の提案とその性能評価を行っている。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ている。

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検討している。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。これにより、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 個までの連立常微分方程式から未知の定常状態代謝物濃度を求めることができること、またその値は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ている。

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、および修正 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、その性能を評価している。その結果、1500 個までの微分方程式から、個々の酵素反応および代謝流束に対して定常状態における対数ゲイン、速度定数感度、反応次数感度の超高精度計算に成功している。

一方、得られた感度計算値を使って大規模ネットワークシステムの特徴を効率よく正確に明らかにするには、計算値のよりよい表示法が必要である。しかし、従来から用いられてきた 3 次元プロット法では感度の高い箇所、低い箇所などの同定しかできず、またその理由を説明することが困難である。そこで本研究の最後において、iCOSMOS による代謝物濃度、および個々の流束に対する感度の計算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、図中の代謝物プールと反応経路の矢印を感度の大きさに応じて色の種類や濃さで区別して表示するソフトウェアの開発を行うとともに、本ソフトウェアを多くの数式モデルへ適用し、その有用性を検討している。その結果、本ソフトウェアを用いると代謝反応の流れを追いながら論理的に代謝反応ネットワークの特徴を理解できることを示している。

以上要するに、本研究は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解析法

の構築，解析ソフトウェアの開発，およびこれらの性能評価を行ったものであり，その成果はシステム生物学の発展に寄与する価値ある業績と認められる。

よって本研究者は博士（農学）の学位を得る資格を有するものと認める。