

マルチコンパートメント解析の非定常系への適用

竹 葉 剛

Application of Multicompartment Analysis to Non-steady State Systems

GO TAKEBA

マルチコンパートメント解析を非定常系へ適用した場合、データと定常系の近似モデルとの間に系統的なずれが確認でき、このことから、系の状態が判定できることが明らかとなった。この他、2つのコンパートメントを1つとみなして解析した場合、可逆系に適用した場合について検討した。

1. はじめに

マルチコンパートメント解析は、従来のトレーサー法を一般化したもの²⁾、という性格をもつが、従来のトレーサー法と異なるのは、それが基本的にはシミュレーション技法である点である。このことが最も明確になるのは、両手法を非定常系へ適用しようとする場合である。

たとえば、わが国の多くの研究者がトレーサー法を用いはじめた時期に Text とした Aronoff の “Techniques in Radiobiochemistry” (1956) には、代謝回転率を測定するためのいくつかの手法が解説されているが、そのほとんどは、系の定常性を前提としており、定常状態が成立しない場合には適用できないとされている。

一方、マルチコンパートメント解析でも、定常状態を仮定した系について式が展開されるが、非定常系に適用しても何ら支障はない。その理由は、マルチコンパートメント解析における作業が、実際の系についての測定データに最もよく合うモデルを計算機の中で探すことにあり、そのモデルづくりの際に定常状態でのみ成立するパラメータ間の特別な関係式を必要としないからである。

マルチコンパートメント解析のこのような性格については、しかしながら、一般によく理解されていると

はいいい難い。そのためモデル実験によりその典型例を示す必要があると思われる。

トレーサー法でいう定常状態とは、compartment (or pool) size Q や turnover rate R ²⁾ が時間的に変化しない状態をいうが、ここでは Q や R 、したがって turnover rate constant $k (=R/Q)$ 、が時間とともに変化する非定常系にマルチコンパートメント解析を適用した場合について検討してみることにする。また非定常系ではないが、マルチコンパートメント解析を実際の系に適用する際に問題となる、コンパートメントの分け方が適当でない場合、さらに逆経路の存在する場合についても、モデル系で検討してみることにする。なお、この報告で用いた記号等の表示法は前報³⁾と同一である。

2. 方 法

モデル系での検討方法は、前報³⁾と同じ方法を用いた。

- (1) 適当なモデルを選び、 k 値を任意に定める。非定常系モデル (図 1 (a), (b) 参照) では、時間 0 から 120 分の間に、 k_3 値が 0 から 0.05 まで直線的に変化する系を選んだ。
- (2) 上で定めた k 値を用いて、連立微分方程式を解く。
- (3) 適当な時間間隔で上記連立微分方程式の解を選

び、正規乱数を発生する サブルーチン (FACOM SSL, NORRNS) を通して、ばらつきのあるデータとする。なお、正規乱数を発生する際に与える標準偏差値として、モデル1および2では5%, モデル3では1%の値を選んだ。

(4) 上記方法により得たばらつきのあるデータを用いて k 値を求める。各 k 値には、データのばらつきを反映した「相対偏差」を、前報³⁾の方法により計算した。

(5) 求めた k 値を用いてもとの連立微分方程式を解き、グラフ上でデータと対比させた。

なお、マルチコンパートメント解析による解析例(表1~4)に示したパラメータは、前報³⁾で定義したパラメータと次のような対応で示してある。

Original value : モデルの理論値

Initial estimate : Himmelblau ら¹⁾のプログラムで計算した値

Corrected estimate : B'_k 上の値を直接探索法で補正した値

Lower deviation : $B'_k - B'_{k(-)}$

Upper deviation : $B'_{k(+)} - B'_k$

Relative deviation : $D_r = (B'_{k(+)} - B'_{k(-)}) / 2$

3. モデル系での検討結果

(1) 非定常系

代謝回転率に相当するパラメータ k が時間とともに変化する、いわゆる非定常系のデータを用いてマルチコンパートメント解析を適用した場合、どのような結果が得られるかを、まず最初に検討してみる。

まず比較のため、定常状態における解析例を表1に示し、その求めたパラメータ値を用いてシミュレーションを行い、もとのばらつきデータと対応させた結果を図5(a)~(d)に示した。得られた解 (initial estimate, corrected estimate とともに) は original value に非常に近く、相対偏差値も小さい。このことは図5に明らかなように、各コンパートメントともデータによく fit していることと対応している。

次にモデル1 (図1(a)) の k_3 を0から0.05まで直線的に変化する (図1(b)) 系からとったデータを、マルチコンパートメント解析にかけると、表2に示す結

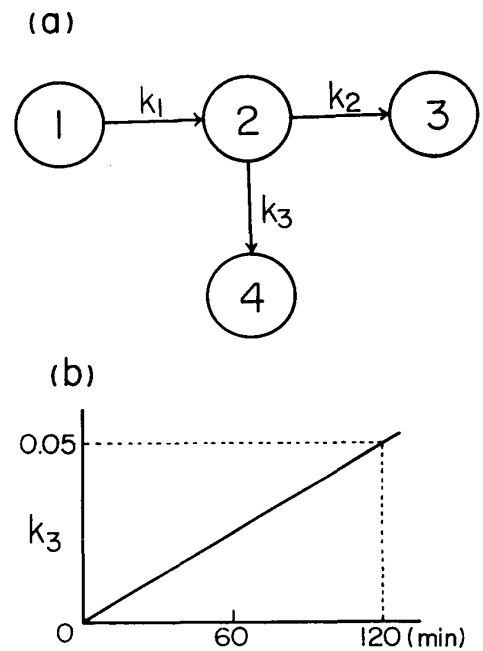


図1 モデル1

表1. モデル1のマルチコンパートメント解析例, 定常状態の場合.

	Original value (A)	Initial estimate (B)	Corrected estimate (C)	Lower deviation (D)	Upper deviation (E)	Relative deviation (F)	$\frac{(F)}{(C)} \times 100$ (%)
k_1	0.500×10^{-1}	0.488×10^{-1}	0.488×10^{-1}	0.254×10^{-3}	0.381×10^{-3}	0.318×10^{-3}	0.65
k_2	0.100×10^{-1}	0.997×10^{-2}	0.997×10^{-2}	0.156×10^{-3}	0.233×10^{-3}	0.195×10^{-3}	1.95
k_3	0.500×10^{-1}	0.500×10^{-1}	0.500×10^{-1}	0.260×10^{-3}	0.390×10^{-3}	0.325×10^{-3}	0.65

表2. モデル1のマルチコンパートメント解析例, k_3 が0から0.05まで直線的に増大する, 非定常状態の場合 (図1(b)を参照).

	Original value (A)	Initial estimate (B)	Corrected estimate (C)	Lower deviation (D)	Upper deviation (E)	Relative deviation (F)	$\frac{(F)}{(C)} \times 100$ (%)
k_1	0.500×10^{-1}	0.435×10^{-1}	0.435×10^{-1}	0.204×10^{-2}	0.126×10^{-1}	0.730×10^{-2}	16.8
k_2	0.100×10^{-1}	0.108×10^{-1}	0.108×10^{-1}	0.118×10^{-2}	0.143×10^{-2}	0.130×10^{-2}	12.1
k_3	variable	0.132×10^{-1}	0.132×10^{-1}	0.117×10^{-2}	0.154×10^{-2}	0.136×10^{-2}	10.3

果が得られた。 k_1 , k_2 については original value に比較的近い値が得られているが、 k_3 は 0.0132 と、 k_3 の変動巾に入る値となっている。 これらの値を用いたシミュレーション結果が図 6 に示してあるが、 予想されるように、 とくにコンパートメント 2 と 4 においてデータと理論的分布値（シミュレーション結果）との間にずれが認められる。 他のコンパートメントについても、 図 5 に示した定常系の場合と比較するとずれが認められるので、 k_3 の変動による影響が多少はあるかもしれない。

なお、 コンパートメント 2 と 4 に認められるデータとのずれは、 ランダムなずれではなく、 系統的なずれであるといえる。 すなわち、 コンパートメント 2 では時間軸の前半で、 理論値はデータをいずれも下まわり、 後半では逆に上まわっている。 この関係はコンパートメント 4 では逆に上まわっている。 この場合、 理論値（曲線）というのは、 k_3 を一定（0.0132）とみなしたときの値（曲線）であるから、 コンパートメント 4 で時間軸の前半はデータが下まわり、 後半は逆に上まわっているのは、 k_3 が 0 から 0.05 まで変化した様子をよく示しているといえる。

以上の結果から次のことがいえよう。

- ① 非定常系のデータであっても、 マルチコンパートメント解析を適用する上で何ら支障とならない。
- ② 非定常系の場合には、 得られた結果をみると、 データと各パラメータを一定値とみなした理論値（曲線）との間に系統的なずれが検出されるので、 マルチコンパートメント解析の結果から、 逆に、 系の定常性についての判定ができる。

(2) コンパートメントの分離が不十分な場合

マルチコンパートメント解析を実際の系に適用する際に、 コンパートメントの分け方が適切かどうかということが常に問題となる。 ここでは非定常系のモデル実験で用いたモデル 1（図 1(a)）で、 コンパートメント 2 および 4 が区別されずに 1 つとして取扱われた場合（モデル 2、 図 2）、 どうなるかを検討してみるこ

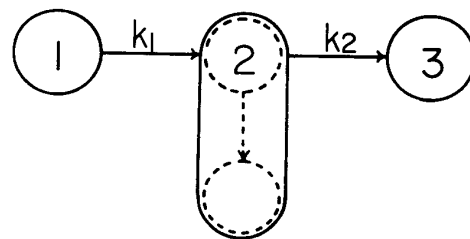


図 2 モデル 2

とにする。

まずモデル 1 で放射能分布の理論値を計算し、 コンパートメント 2 と 4 の値を加えて、 それをモデル 2 の理論的放射能分布値とする。 そのようにして計算したモデル 2 の理論値を正規乱数発生サブルーチンでばらつかせ、 それを入力データとしてモデル 2 のパラメータ k_1 , k_2 を求める。 得られた結果が表 3 に、 またその値を用いて計算した放射能分布のシミュレーション結果とデータとの対応関係が図 7 に示してある。

表 3 の結果をみて気づくことは、 k_1 は original value に近い値が得られているのに、 k_2 は original value よりも小さい値が best fit パラメータとして得られていることである。 これはモデル 1 の k_2 とモデル 2 の k_2 とを比較すればわかるように、 モデル 2 では k_2 の出るコンパートメントサイズが見かけ上大きくなっているため、 その分だけ k_2 が小さく見積られた、 と考えることができる。

図 7 からわかることは、 best fit 値を用いて計算したシミュレーション結果とデータとが一致せず、 とくにコンパートメント 2 および 3 において、 系統的なずれが認められることである。 このずれは、 図 6 で示した非定常系の場合のずれとよく似ているが、 同質のものではない。 つまり、 データとシミュレーション結果とを一致させようとして、 k_2 の値を前半部で大きくとれば、 コンパートメント 2 のシミュレーション曲線は、 より早く極大値に達して以後下るので、 後半部で k_2 値を小さくとっても、 データと曲線とのずれは後半部でより大となる。

表 3. モデル 2 のマルチコンパートメント解析例、 モデル 2 は、 モデル 1 のコンパートメント 2 と 4 が同一のコンパートメントとして扱われた場合である。

	Original value (A)	Initial estimate (B)	Corrected estimate (C)	Lower deviation (D)	Upper deviation (E)	Relative deviation (F)	$\frac{(F)}{(C)} \times 100$ (%)
k_1	0.500×10^{-1}	0.487×10^{-1}	0.487×10^{-1}	0.256×10^{-3}	0.380×10^{-3}	0.317×10^{-3}	0.65
k_2	0.100×10^{-1}	0.255×10^{-2}	0.255×10^{-2}	0.132×10^{-2}	0.818×10^{-3}	0.107×10^{-2}	41.9
k_3	0.500×10^{-1}	—	—	—	—	—	—

(3) 可逆経路を含む系に一方のみの経路をもつモデルを適用した場合

マルチコンパートメント解析を実際の系に適用する際に問題となるのは、系の定常性、コンパートメントの分け方の問題以外に、経路の可逆性の問題がある。理想としては、コンパートメントの分け方を決定すれば、それらの間の可能な経路をすべてもつモデルを適用し、適用する系にはない経路の値はゼロに等しくなるという結果が得られればよいわけであるが、このような方法をモデル実験でやってみても、一般に解が収束せず best fit 値が得られない。解が収束し一組の best fit 値が得られるのは、トレーサーの流れと逆方向の経路を多く含まないモデルの場合であることが経験的にわかっているが、このような一方のみの経路をもつモデルを、可逆経路の系に適用した場合に得られる解にどのような意味があるかを知ることは必要なことである。

そこで、図4に示したモデル4で表4に示した original value を用いて理論値を計算し、それを正規乱数を通してばらつきデータとして、モデル3 (図3) で解析するという手順で上記の点について検討してみた。

得られた結果が表4に示してあるが、これをみてわかることは、求められた多くの k 値が original value にたいへん近い値となっていることである。たとえば、 k_1 は k_{17} (0.500×10^{-2}) という逆経路があるにも

かわらず、original value 0.500×10^{-2} に近い 0.440×10^{-2} という値となっている。

このことは、可逆経路をもつ系であっても、トレーサーを流しはじめてからの早い時間のデータは、逆経路の影響をあまり強く受けないと考えることで説明がつく。

なお、表4では k_{10} , k_{11} の値が original value と大きく異なっているが、これは両経路が同一のコンパートメント9に流れこむモデルであるために生ずる不安定性に原因するものと思われる。

4. 考 察

今回のモデル実験の結果を整理すると次のようになる。

- (1) マルチコンパートメント解析は、系が非定常状態にあっても適用できる。この手法の本質は、トレーサーの時間的分布を示すデータをもとに、系に最も近い定常モデルを探し出すことにあるから、逆に、得られた定常モデルからのずれを検討することによって、系の定常性についての判定も可能な場合がある。
- (2) 二つのコンパートメントをまとめて1つとみなした場合、best fit モデルとの間に一定のずれが生じる。この場合のずれは非定常の場合のずれと同質ではない。すなわち、非定常の場合はパラメータ値を変動させることによって、データとシミュレーション

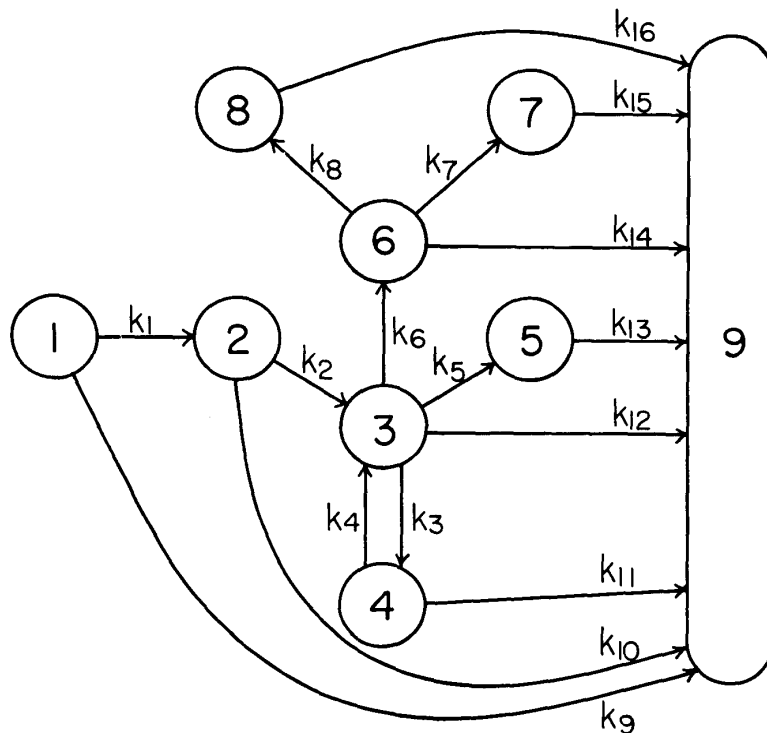


図3 モデル3

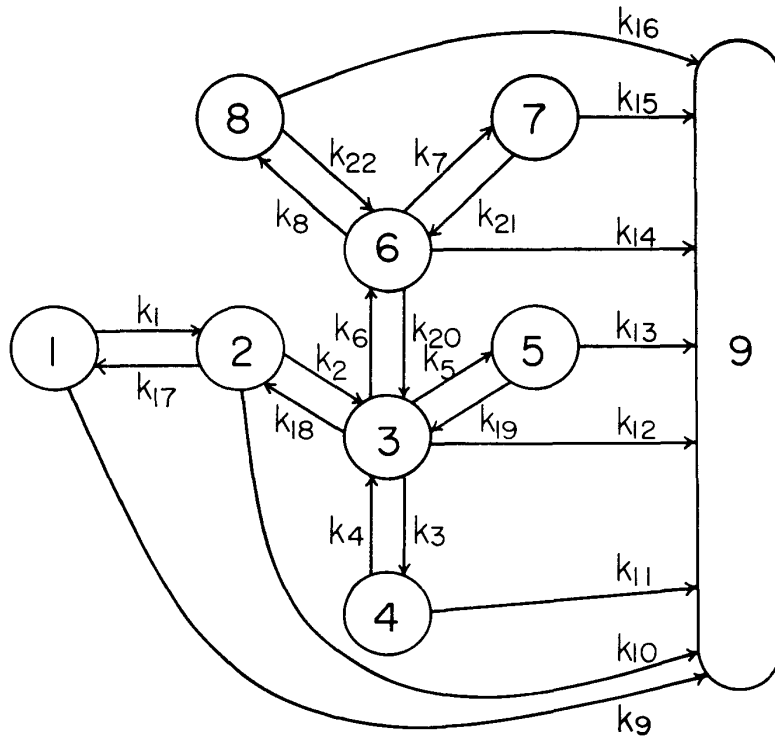


図4 モデル4

表4. モデル4のデータをモデル3で解析した例.

	Original value (A)	Initial estimate (B)	Corrected estimate (C)	Lower deviation (D)	Upper deviation (E)	Relative deviation (F)	$\frac{(F)}{(C)} \times 100$ (%)
k_1	0.500×10^{-2}	0.367×10^{-2}	0.440×10^{-2}	0.115×10^{-3}	0.241×10^{-3}	0.178×10^{-3}	4.04
k_2	0.480×10^{-1}	0.474×10^{-1}	0.474×10^{-1}	0.246×10^{-3}	0.370×10^{-3}	0.308×10^{-3}	0.65
k_3	0.300×10^{-1}	0.308×10^{-1}	0.308×10^{-1}	0.160×10^{-3}	0.241×10^{-3}	0.201×10^{-3}	0.65
k_4	0.200×10^{-2}	0.312×10^{-2}	0.312×10^{-2}	0.927×10^{-3}	0.219×10^{-3}	0.573×10^{-3}	18.4
k_5	0.250×10^{-2}	0.250×10^{-2}	0.250×10^{-2}	0.651×10^{-4}	0.586×10^{-4}	0.618×10^{-4}	2.47
k_6	0.300×10^{-1}	0.300×10^{-1}	0.300×10^{-1}	0.156×10^{-3}	0.234×10^{-3}	0.195×10^{-3}	0.65
k_7	0.750×10^{-2}	0.757×10^{-2}	0.757×10^{-2}	0.118×10^{-3}	0.177×10^{-3}	0.148×10^{-3}	1.95
k_8	0.200×10^{-2}	0.205×10^{-1}	0.205×10^{-1}	0.320×10^{-3}	0.160×10^{-3}	0.240×10^{-3}	1.17
k_9	0.100×10^{-2}	0.183×10^{-2}	0.103×10^{-2}	0.543×10^{-3}	0.675×10^{-3}	0.609×10^{-3}	58.8
k_{10}	0.200×10^{-2}	-0.734×10^{-2}	0.901×10^{-6}	—	—	—	—
k_{11}	0.500×10^{-3}	-0.362×10^{-3}	0.208×10^{-5}	—	—	—	—
k_{12}	0.300×10^{-2}	0.233×10^{-2}	0.233×10^{-2}	0.607×10^{-4}	0.547×10^{-4}	0.577×10^{-4}	2.47
k_{13}	0.109×10^{-2}	0.546×10^{-2}	0.546×10^{-2}	0.142×10^{-3}	0.128×10^{-3}	0.135×10^{-3}	2.47
k_{14}	0.500×10^{-2}	0.876×10^{-2}	0.876×10^{-2}	0.137×10^{-3}	0.684×10^{-4}	0.103×10^{-3}	1.17
k_{15}	0.500×10^{-2}	0.580×10^{-2}	0.580×10^{-2}	0.151×10^{-3}	0.136×10^{-3}	0.143×10^{-3}	2.47
k_{16}	0.200×10^{-1}	0.208×10^{-1}	0.208×10^{-1}	0.324×10^{-3}	0.162×10^{-3}	0.243×10^{-3}	1.17
k_{17}	0.500×10^{-2}	—	—	—	—	—	—
k_{18}	0.250×10^{-2}	—	—	—	—	—	—
k_{19}	0.436×10^{-2}	—	—	—	—	—	—
k_{20}	0.500×10^{-2}	—	—	—	—	—	—
k_{21}	0.625×10^{-3}	—	—	—	—	—	—
k_{22}	0.0	—	—	—	—	—	—

図 5 (a)

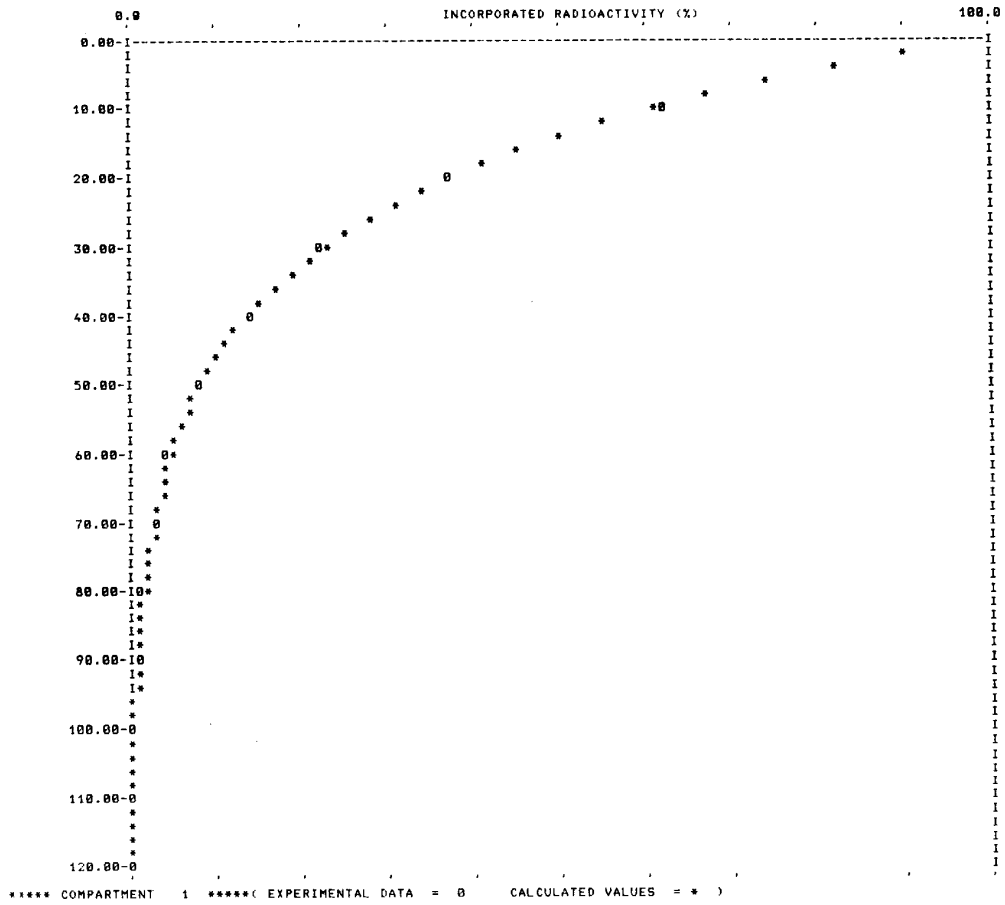


図 5 (b)

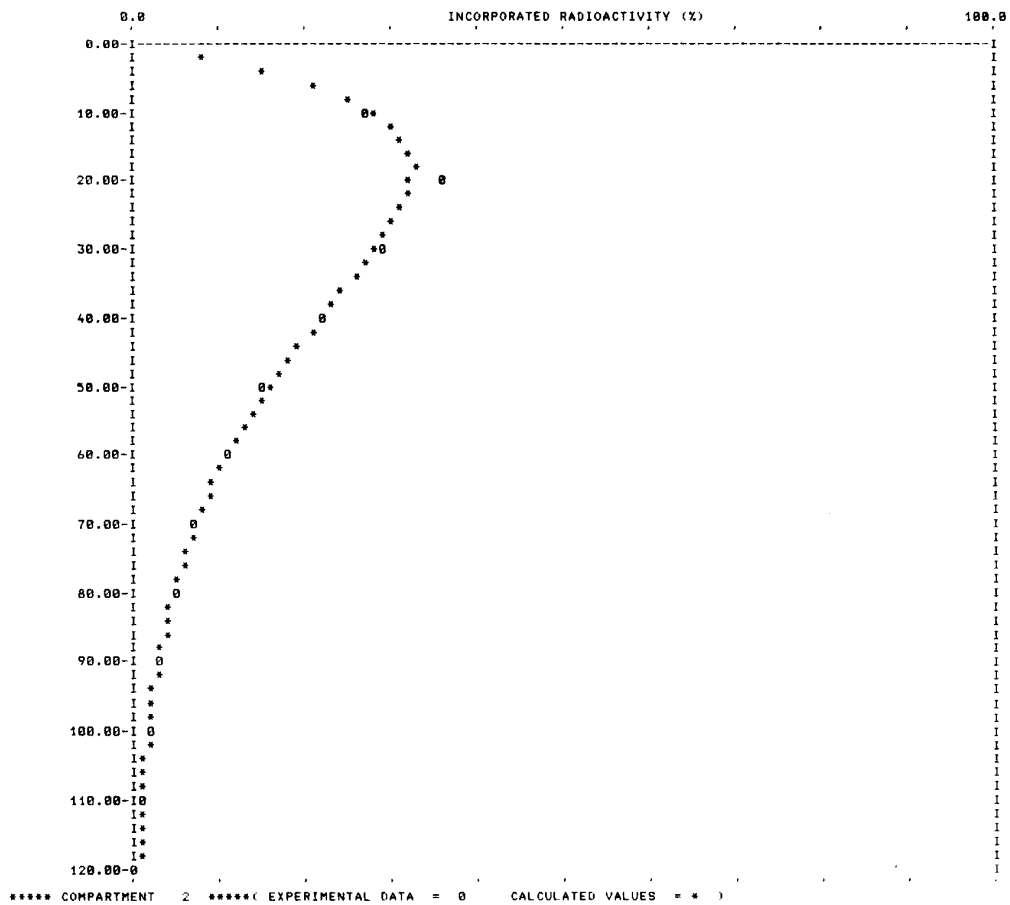


図 5 (c)

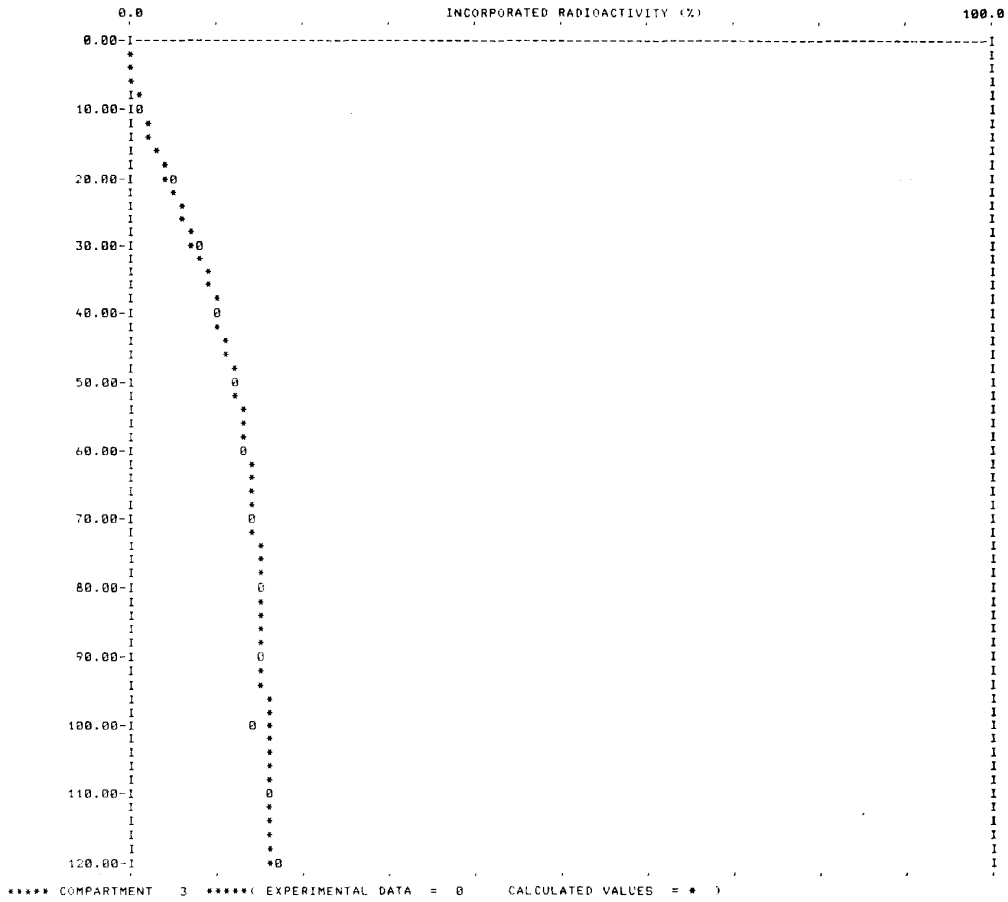
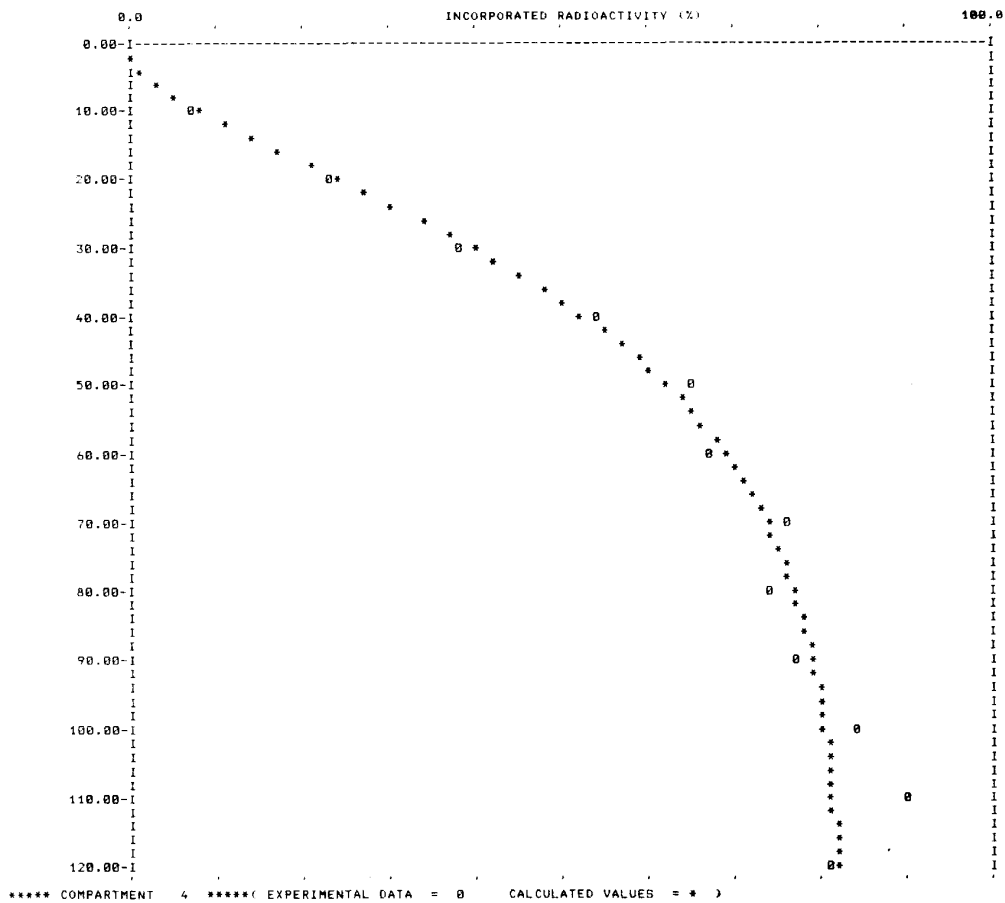


図 5 (d)



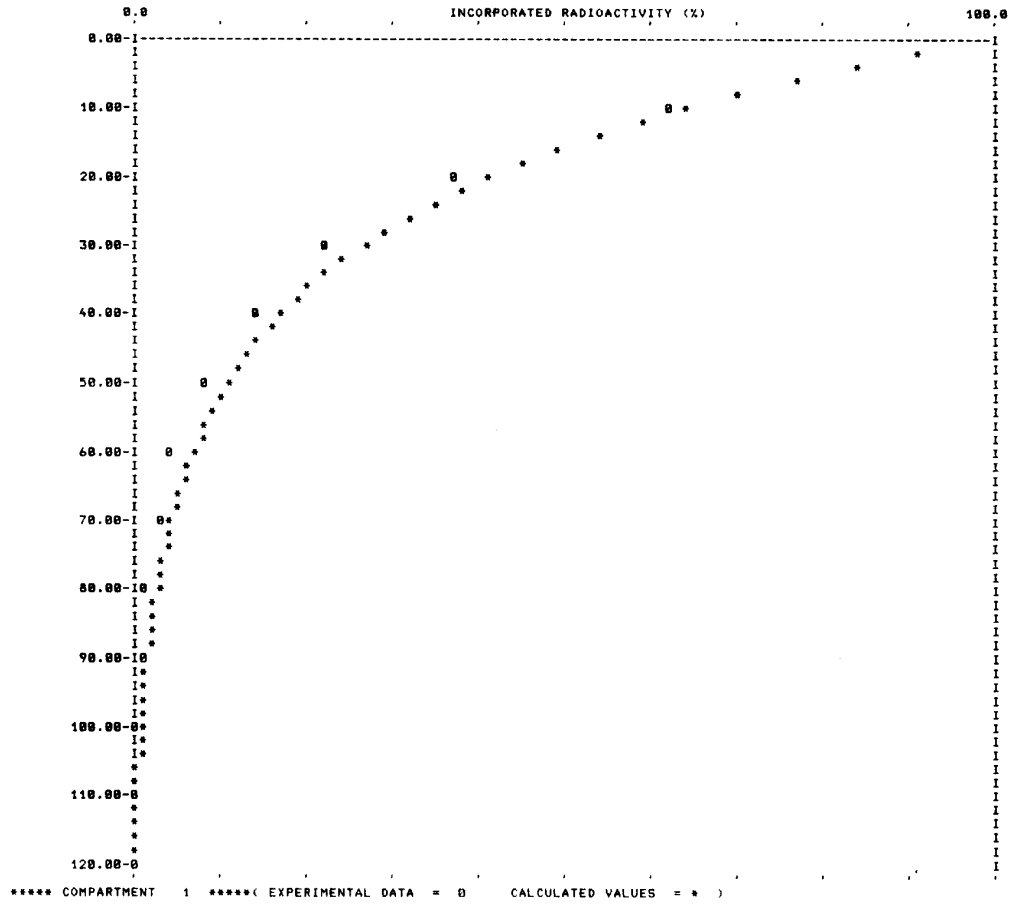


図 6 (a)

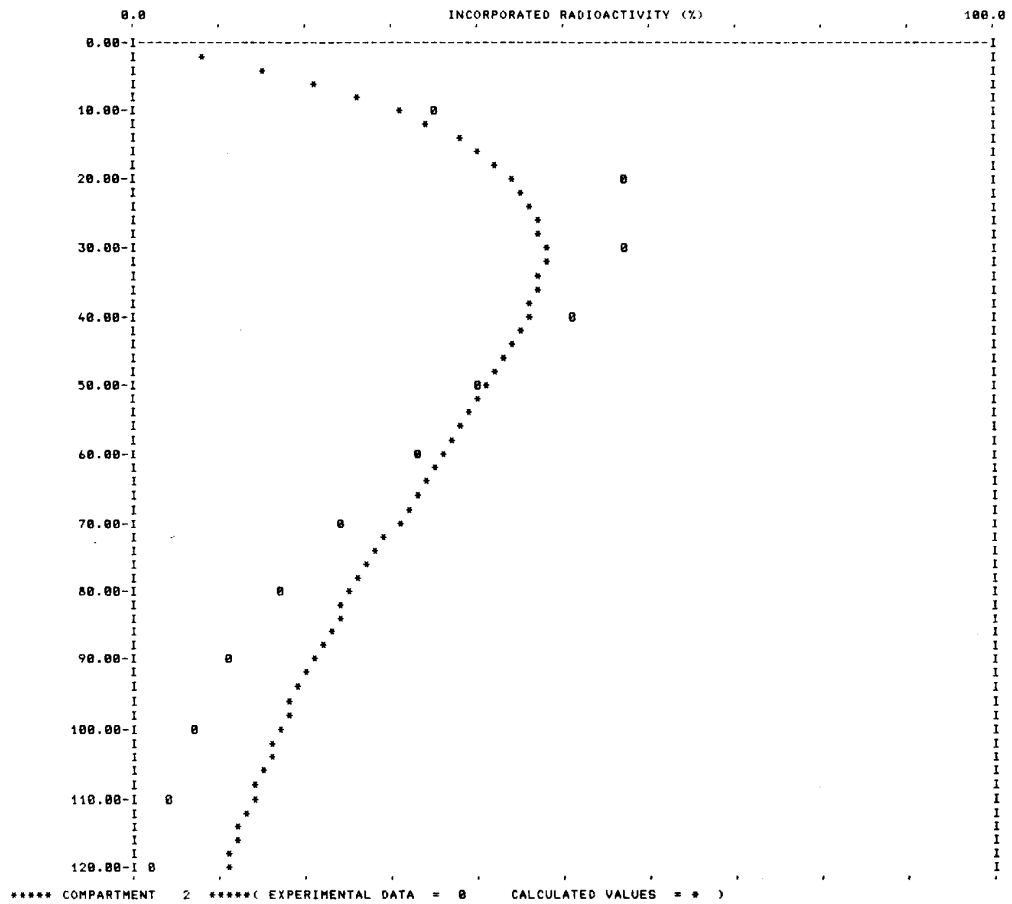


図 6 (b)

図 6 (c)

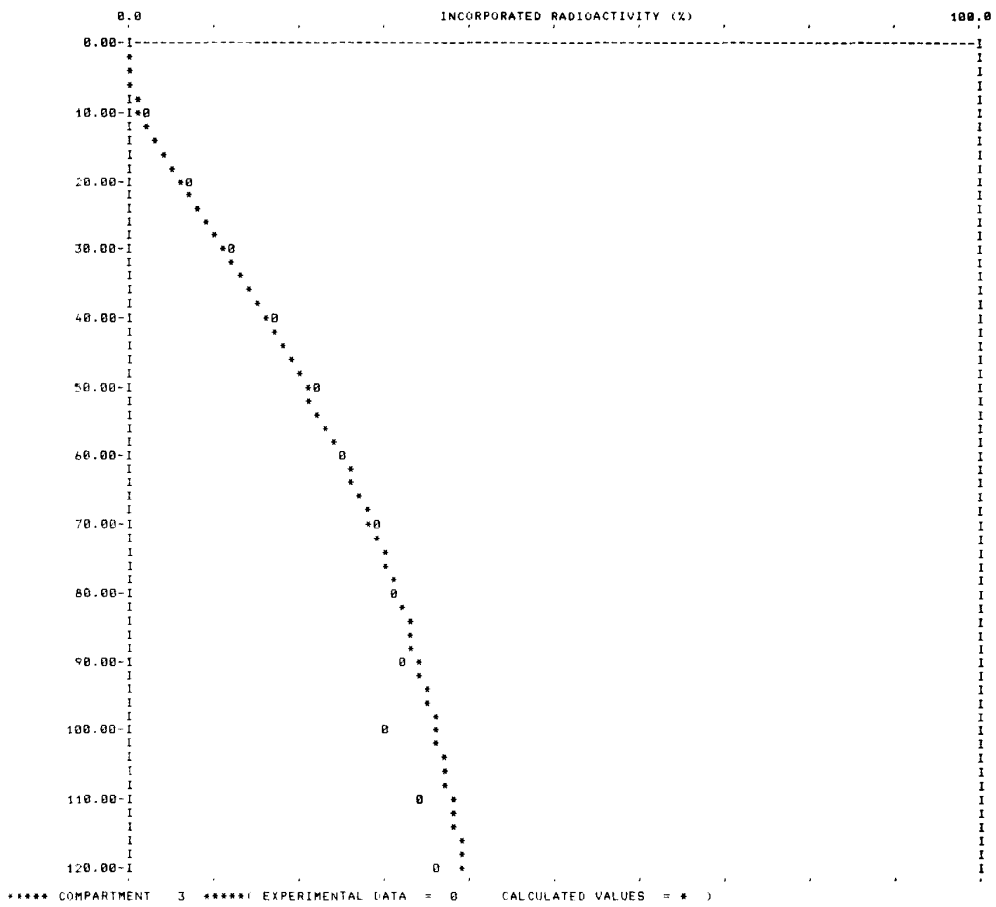


図 6 (d)

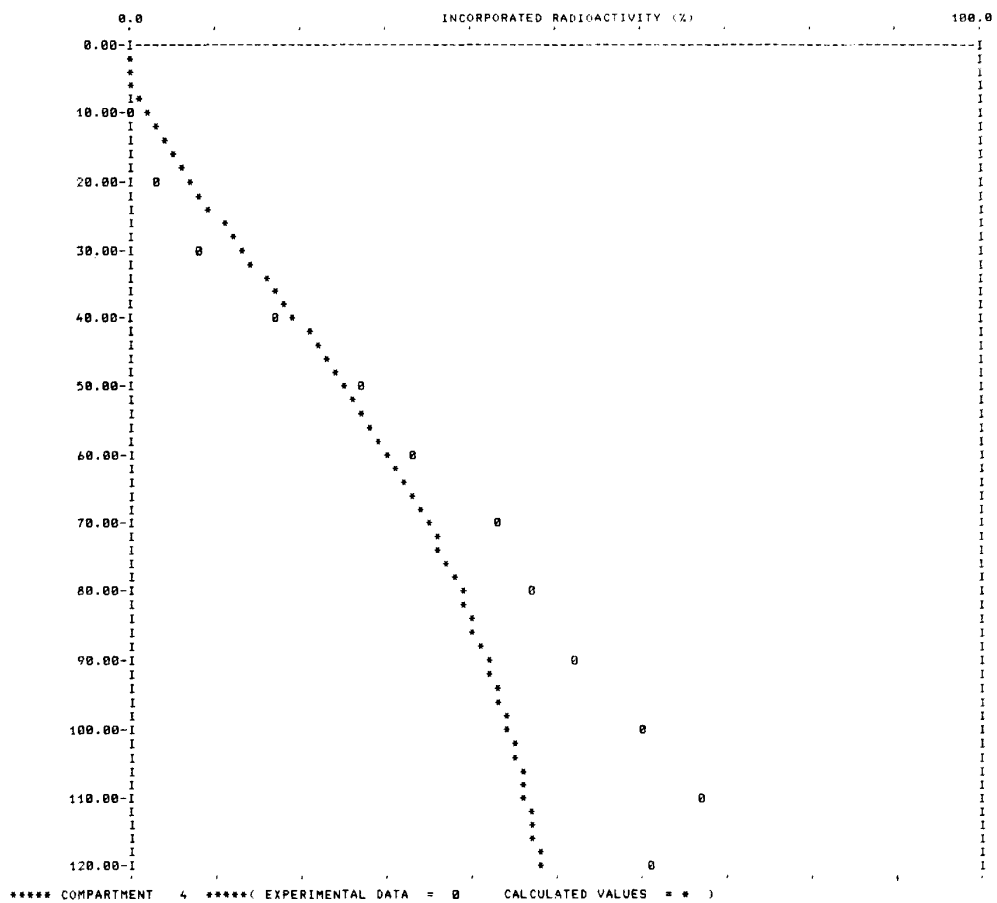


図 7 (a)

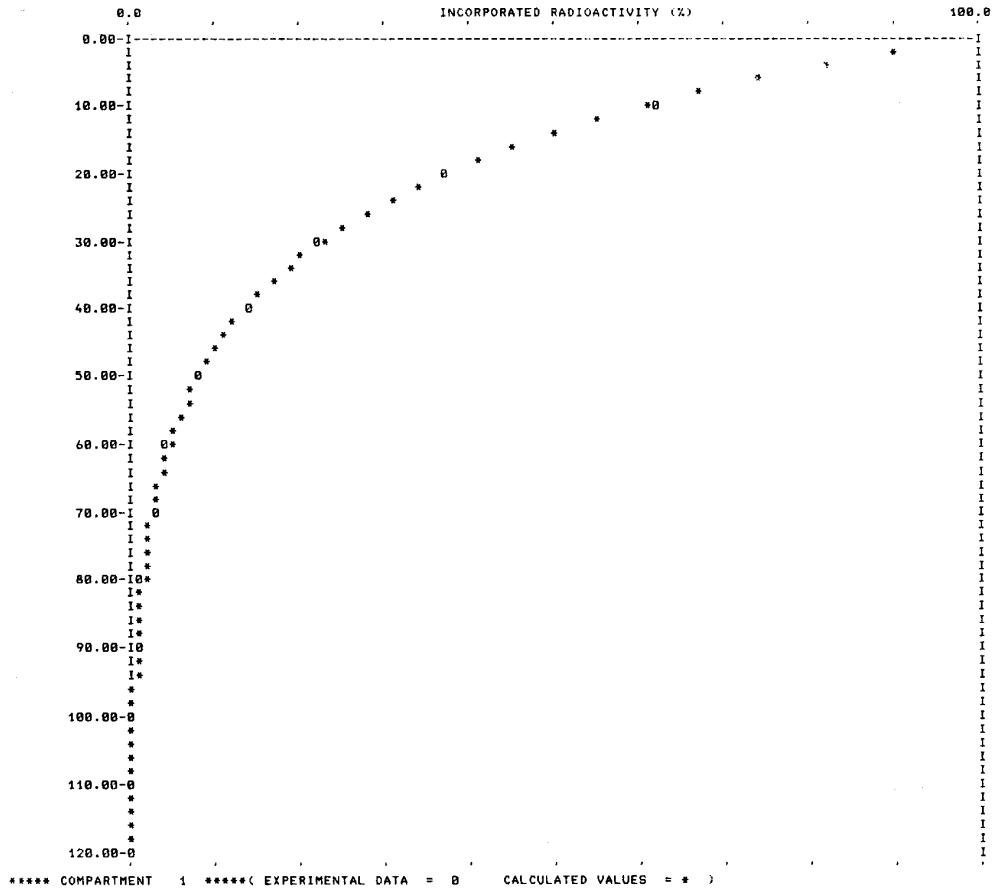
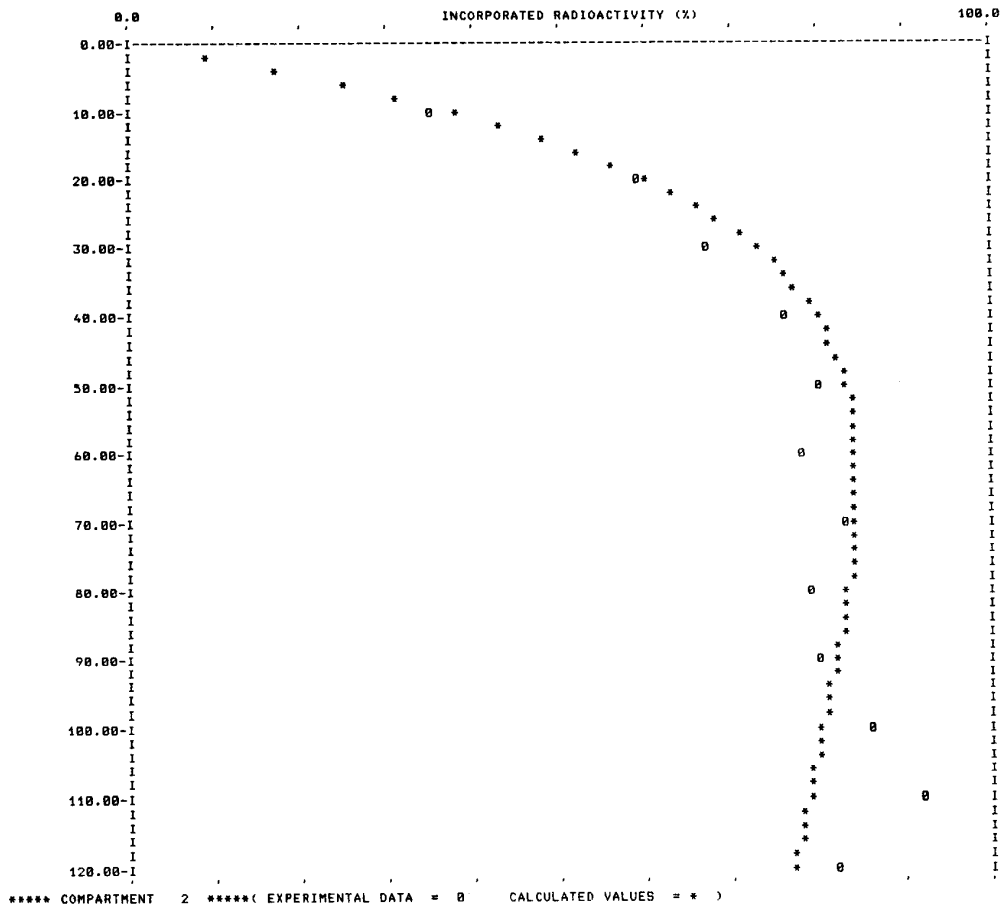


図 7 (b)



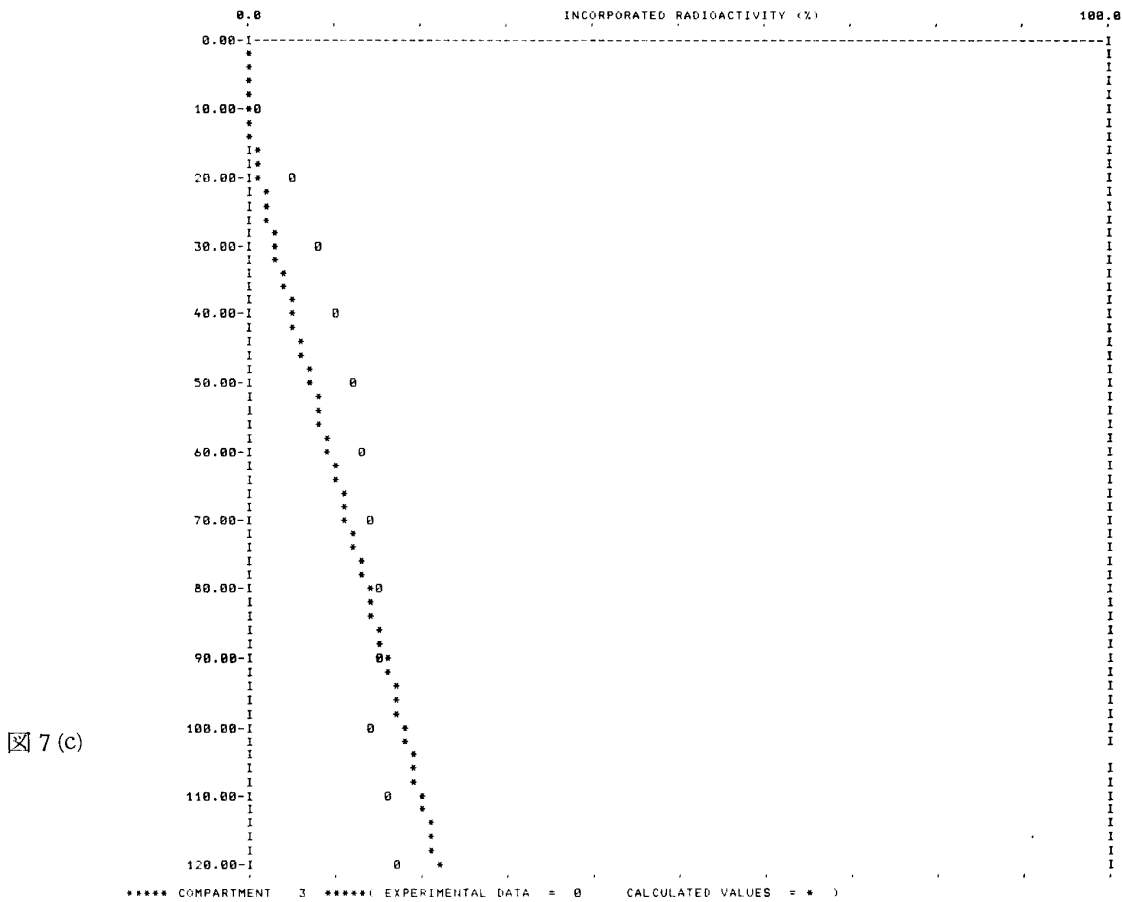


図 7 (c)

ン結果とは一致するようになるが、コンパートメントの分け方が適当でないために生ずるずれは、パラメータ値を変動させてもなくなる。

- (3) 上に述べた結果からいえることは、一定のモデルを実際の系に適用した場合、もしデータとモデルとの間に系統的なずれが生じず、よく合っていれば、系は見かけ上そのモデルのようにふるまったと結論づけられることである。
- (4) 実際の系に、トレーサーの初期の流れと逆方向の経路が含まれていても、それを無視したモデルを適用することによって、トレーサーの流れと順方向の経路のパラメータ値を比較的正確に求めることができる。

(1981年 7 月 13 日 受理)

文 献

- 1) Himmelblau, D. M., C. R. Jones, and K. B. Bischoff: Determination of rate constants for complex kinetics models. I & EC, *Fundamentals*. 6 : 539-543 (1967)
- 2) 竹葉 剛: マルチコンパートメント解析による代謝回転率の測定. 京府大学術報告 (理学・生活) 第28号 A 1-16 (1977).
- 3) 竹葉 剛: マルチコンパートメント解析における解の信頼限界について. 京府大学術報告 (理学・生活) 第31号 A 5-9 (1980).