

代謝系の安定性と制御に関する数理

杉田元宜 福田信男*

Stability of the Metabolic Systems and the Control by Information Molecules

Motoyosi SUGITA and Nobuo FUKUDA*

Extending the mathematical consideration of Shear's paper the stability of a metabolic system is discussed, where Boltzmann's *H*-function is considered as a kind of Liapnov function. Mathematical treatment of the tracer kinetics is also given and is compared with experimental results. In the mathematical formulation of kinetics the rate constants are not really constant parameters, because the quantity as well as the state of activity of enzymes are biologically controlled. Considering the flexibility of the throttling factors the period of cell cycle including mitosis and DNA duplication is derived by mathematical simulation. The role played by some information molecules in the metabolic map is discussed.

1 代謝経路とその数理

最近メタボリック・マップが精しく知られるようになった⁽¹⁾が、そこで *p* という compartment から *q* にいたる代謝経路



を考えると、それにそって**反応の場**が存在していて、生体が熱力学的

* National Institute of Radiological Sciences (Chiba) 放射線医学総合研究所, 臨床研究部員.

に見て不可逆系であるということは、体内の多くの代謝経路に“0でない反応の場が存在している”ということである。全体としてはその通りだが、代謝経路のあるものではこの反応の場が消失していて、部分的な化学平衡や膜平衡が存在している。このことは全体としては不可逆系であることを妨げるものではない。他方全体としては不可逆系でも、部分的には反応の場を0とおくことにより、質量作用の式や膜電位の式などを導くこともできる⁽²⁾。

この報告では生体全体としての、摂取より排泄にいたる物質の流れや反応の場を数理的に考察し、また計算機による simulation を行ってみよう、というのが目標である。はじめに代謝系についての H 関数を考え、また定常状態の安定性や代謝系の数理一般を検討し、ついで定数パラメーターと前提したものが状況により変化する場合を考える。この変化を考えはじめると、生体における情報という考え方も問題になってくるが、これについてもあとでふれることにする。

2 化学反応系の速度についての数理的考察

$p \rightarrow q$ という代謝経路がいくつもあるとして、それらを $\alpha, \beta, \dots$ であらわし、反応にあずかる化学成分を $A_i, A_j, \dots$ と $i, j, k, \dots$ を suffix にしてあらわして見ると、 α という反応路に関する式は

$$\sum_k \nu_{k\alpha} A_k = \sum_j \nu_{j\alpha} A_j \quad (2.1)$$

左辺は反応系に関するもの、右辺は生成系に関するもので、 $\nu_{k\alpha}, \nu_{j\alpha}$ は stoichiometric coefficient である。もしサイクルが行われ、例えば substrate を S , product を P としたとき



という具合に、 E が式の両辺に出てくる場合は除いてある。このほか TCA サイクルなどでも、反応系に関係するある成分が生成系にもあらわれるが、そういう場合も除いて考え、必要があれば改めて考えることにする⁽³⁾。

いま A_k の濃度（単位体積中のモル数としておく）を c_k であらわ

すと、 α という径路により c_k の減少する割合は

$$\nu_{k\alpha} r_\alpha$$

となる。 r_α は (2.1) の反応が左から右に進むときの基準となる量 (単位時間に移動するモル数) で、これにいろいろの $\nu_{k\alpha}$ をかけたものが、反応系のその物質 (A_k) の減少する速度になる。 A_k の生成がないときは、単位体積中の A_k (即ち c_k) は減少するだけで、その速度は

$$\frac{dc_k}{dt} = - \sum_\alpha \nu_{k\alpha} r_\alpha \quad (2.2)$$

他方 α という径路でつくられる場合もあるので、このときは $(\nu_{k\alpha})_P$ とかき、 α で消費されるときは $(\nu_{k\alpha})_R$ と書いて区別すると、両者をあわせて考えると (2.2) の所は

$$\frac{dc_k}{dt} = \sum_\alpha \{ (\nu_{k\alpha})_P - (\nu_{k\alpha})_R \} r_\alpha \quad (2.2')$$

実際には $r_\alpha > 0$ のとき、 A_k がつくられる場合は $()_P > 0$ で $()_R = 0$ となり、消耗される場合は $()_P = 0$, $()_R > 0$ と考えておけばよい。

ここで r_α は次のように定義される。(2.1) で反応が左から右に進むのを順反応と考え、速度恒数を k_{a+} 、逆反応に関するものを k_{a-} と書くと、

$$r_\alpha = k_{a+} \prod_i c_i^{\nu_{i\alpha}} - k_{a-} \prod_j c_j^{\nu_{j\alpha}} \quad (2.3)$$

ここで i は (2.1) の左辺の範囲で、 j は右辺の範囲で考えることにする。(2.3) を (2.2) または (2.2') に入れると、それぞれ

$$\frac{dc_k}{dt} = - \sum_\alpha (\nu_{k\alpha})_R [k_{a+} \prod_i c_i^{\nu_{i\alpha}} - k_{a-} \prod_j c_j^{\nu_{j\alpha}}], \quad (2.4)$$

$$\frac{dc_k}{dt} = \sum_\alpha \{ (\nu_{k\alpha})_P - (\nu_{k\alpha})_R \} [k_{a+} \prod_i c_i^{\nu_{i\alpha}} - k_{a-} \prod_j c_j^{\nu_{j\alpha}}] \quad (2.4')$$

次に、この A_k の分子量を M_k と書くと物質保存の法則より

$$\sum_k M_k c_k = \rho \quad (2.5)$$

ここで ρ はこの反応系 (混合系) の密度である。また stoichiometric

coefficient については

$$\sum_{k=1}^n M_k \{(\nu_{ka})_P - (\nu_{ka})_R\} = 0 \quad (2.6)$$

この化学反応系の定常状態では (2.2') より

$$\frac{dc_k}{dt} = \sum_{\alpha} \{(\nu_{ka})_P - (\nu_{ka})_R\} \bar{r}_{\alpha} = 0 \quad (2.7)$$

で, $\bar{r}_{\alpha}$ は定常状態の値である. この状態では各々の $\bar{r}_{\alpha}$ は必ずしも $\bar{r}_{\alpha} = 0$ とはならない. それにも関わらず $\frac{dc_k}{dt} = 0$ となるので, これが定常状態の特色 (または定義) である. 他方各 α について $r_{\alpha} = 0$ となるなら, これは詳細釣合の条件で, これが成立てば, この系は熱力学的には化学平衡になっている. 詳細釣合の場合は c_i, c_j の平衡値を $\tilde{c}_i, \tilde{c}_j$ とかくと, α については (2.3) より

$$k_{a+} \prod_i \tilde{c}_i^{\nu_{i\alpha}} = k_{a-} \prod_j \tilde{c}_j^{\nu_{j\alpha}} \quad (2.8)$$

これを

$$\frac{\prod_j \tilde{c}_j^{\nu_{j\alpha}}}{\prod_i \tilde{c}_i^{\nu_{i\alpha}}} = \frac{k_{a+}}{k_{a-}} = K_{\alpha} \quad (2.8')$$

の形に書くと, K_{α} が質量作用の法則の平衡恒数にあたる. 熱力学的には

$$kT \ln K_{\alpha} = \Delta G_0 = \sum_k \nu_{ka} (\mu_k)_0 - \sum_j \nu_{ja} (\mu_j)_0 \quad (2.9)$$

ここで $\Delta G_0, (\mu_k)_0, (\mu_j)_0$ は c_i, c_j などを 1 とおいたときの基準値である. そこで (2.8') より

$$\ln k_{a+} - \ln k_{a-} = \sum_k \nu_{ka} (\mu_k)_0 - \sum_j \nu_{ja} (\mu_j)_0$$

さらに

$$\ln k_{a+} - \sum_k \nu_{ka} (\mu_k)_0 = \ln k_{a-} - \sum_j \nu_{ja} (\mu_j)_0 = \ln \kappa_{\alpha}$$

と書くと κ_{α} は左辺にも右辺にもよらない量で

$$\left. \begin{aligned} k_{a+} &= \kappa_{\alpha} \exp\left(\sum_k \nu_{ka} (\mu_k)_0 / kT\right) \\ k_{a-} &= \kappa_{\alpha} \exp\left(\sum_j \nu_{ja} (\mu_j)_0 / kT\right) \end{aligned} \right\} \quad (2.10)$$

さらに

$$c_i^{\nu_{ia}} = \exp\{\nu_{ia}(kT \ln c_i^0)/kT\}$$

$$c_j^{\nu_{ja}} = \exp\{\nu_{ja}(kT \ln c_j^0)/kT\}$$

と書いて, (2.8) に入れ, また

$$\left. \begin{aligned} \mu_k &= (\mu_k)_0 + kT \ln c_k \\ \mu_j &= (\mu_j)_0 + kT \ln c_j \end{aligned} \right\} \quad (2.11)$$

とおくと平衡状態では

$$\sum \nu_{ka} \mu_k = \sum \nu_{ja} \mu_j \quad (2.12)$$

となる. ここで μ_k, μ_j などは化学ポテンシャルで, (2.12) は α という反応坐標における化学平衡をあらわしている.

平衡状態でないときにも (2.11) は行われるとすると, (2.3) の c_i, c_j を μ_i, μ_j であらわし, (2.10) の k_{a+}, k_{a-} をつかうと

$$r_a = \kappa_a \left\{ \exp\left(\sum_k \nu_{ka} \mu_k\right)/kT - \exp\left(\sum_j \nu_{ja} \mu_j\right)/kT \right\} \quad (2.13)$$

の形になる. すると化学平衡では (2.12) より $r_a = 0$ となり, 一般には (平衡でないときは)

$$\begin{aligned} \sum_k \nu_{ka} \mu_k &> \sum_j \nu_{ja} \mu_j \quad \text{なら} \quad r_a > 0 \\ \sum_k \nu_{ka} \mu_k &< \sum_j \nu_{ja} \mu_j \quad \text{なら} \quad r_a < 0 \end{aligned} \quad (2.12')$$

となり, 化学反応についての常識と一致する⁽⁴⁾.

(2.13) は (2.3) を一般化したもので, 反応速度が (2.3) のような簡単な, 濃度積に依存する形に書けるかどうか不明なときでも, もし μ_k, μ_j の形がわかれば (2.13) は生体でも行われるであろうと思われる.

(2.3) であれ, (2.13) であれ r_a を (2.2) や (2.2') に入れたものは $c_1, c_2, \dots, c_n$ という n 個の変数 (n は各種の化学成分の総数) についての非線形の連立一階の常微分方程式で, (2.3) からもうかがわれるように, 右辺が多項式になっているのが特徴的である.

3 熱力学的な関係と流動系の安定性

上記の $c_1, c_2, \dots, c_n$ で次のような H 関数をこしらえて見よう.

$$H(c) = \sum_{i=1}^n \left(c_i \ln \frac{c_i}{\bar{c}_i} - c_i + \bar{c}_i \right) \quad (3.1)$$

この H は $c_i = \bar{c}_i$ で

$$H(\bar{c}) = 0 \quad (3.2)$$

となる. また $c_i - \bar{c}_i = \Delta c_i$ と書くと

$$\begin{aligned} \Delta H &= \sum_{i=1}^n \Delta c_i \ln \frac{c_i}{\bar{c}_i} \\ &= \sum_{i=1}^n (c_i - \bar{c}_i) \ln \frac{c_i}{\bar{c}_i} \geq 0 \end{aligned} \quad (3.3)$$

となる. 等号は $c_i = \bar{c}_i$ のときだけである.

証明 $c_i = \bar{c}_i + \Delta c_i = \bar{c}_i(1 + \varepsilon_i)$

$$\varepsilon_i = \frac{\Delta c_i}{\bar{c}_i}$$

と書くと (3.1) より

$$\begin{aligned} H(c) &= \sum_{i=1}^n \left\{ (\bar{c}_i + \Delta c_i) \ln \frac{\bar{c}_i + \Delta c_i}{\bar{c}_i} - \Delta c_i \right\} \\ &= \sum_{i=1}^n \bar{c}_i \{ (1 + \varepsilon_i) \ln(1 + \varepsilon_i) - \varepsilon_i \} \end{aligned}$$

そこで $\varepsilon > -1$ として

$$y = \ln(1 + \varepsilon) - \frac{\varepsilon}{1 + \varepsilon}$$

という関数を考えると $\varepsilon = 0$ で $y = 0$ となり

$$\frac{dy}{d\varepsilon} = \frac{\varepsilon}{(1 + \varepsilon)^2}$$

となるので $\varepsilon > 0$ のときは $y > 0$ となる. また $-1 < \varepsilon < 0$ のときは $dy/d\varepsilon < 0$ なので, ε がへると y はふえることになり, やはり $y > 0$ となる. 故に $\varepsilon = 0$ のとき以外は

$$(1 + \varepsilon) \ln(1 + \varepsilon) - \varepsilon = (1 + \varepsilon)y > 0$$

となり,

$$H(c) = \sum_{i=1}^n \bar{c}_i (1 + \varepsilon_i) y_i > 0$$

となり, また $H(\bar{c}) = 0$ なので

$$\Delta H(c) = H(c) - H(\bar{c}) \geq 0 \quad (3.3')$$

等号はすべての c_i について $c_i = \bar{c}_i$ となる場合である.

次にこの系の反応に沿っての変化を考えたとき時間微分は

$$\frac{dH}{dt} = \sum_{i=1}^n \frac{dc_i}{dt} \ln \frac{c_i}{\bar{c}_i} \quad (3.4)$$

他方 (2.3) より

$$r_a = k_{a+} \prod_l c_l^{\nu_{la}} \left\{ 1 - \frac{k_a \prod_j c_j^{\nu_{ja}}}{k_{a+} \prod_l c_l^{\nu_{la}}} \right\}$$

ここで $\bar{c}_i, c_j$ を平衡状態の値とすると (2.8') より

$$r_a = k_{a+} \prod_l c_l^{\nu_{la}} \left\{ 1 - \frac{\prod_j \left(\frac{c_j}{\bar{c}_j} \right)^{\nu_{ja}}}{\prod_l \left(\frac{c_l}{\bar{c}_l} \right)^{\nu_{la}}} \right\} \quad (3.5)$$

ここで

$$\left. \begin{aligned} \bar{r}_{a+} &= k_{a+} \prod_l \bar{c}_l^{\nu_{la} R} \\ R_a &= \prod_l (c_l / \bar{c}_l)^{\nu_{la} R} \\ P_a &= \prod_j (c_j / \bar{c}_j)^{\nu_{ja} P} \end{aligned} \right\} \quad (3.6)$$

と書くと

$$r_a = \bar{r}_{a+} (R_a - P_a)$$

となる. ここで ν_{laR} は, $r_a > 0$ のとき, l がつくられる方なので生成系側 [(2.1) の右辺] の ν_{la} であること, ν_{jaP} は反応系側 (左辺) の ν_{ja} であることを示す.

この結果を (2.2') に入れて (3.4) を書きなおすと

$$\frac{dH}{dt} = r_a \sum_k \{ (\nu_{ka})_P - (\nu_{ka})_R \} \ln \left(\frac{c_k}{\bar{c}_k} \right)$$

k に対する和を P と R でわけて考え (3.6) の P_a, R_a を使い対数関数の所で $\bar{c}_k \rightarrow \bar{c}_k$ とすると

$$\frac{dH}{dt} = \overline{r_{a+}}(R_a - P_a)(\ln P_a - \ln R_a) \quad (3.4')$$

ここで $\overline{r_{a+}} > 0$, $(R_a - P_a)(\ln P_a - \ln R_a) \leq 0$ なので,

$$\left(\frac{dH}{dt}\right)_{th} \leq 0 \quad (3.7)$$

となる*ことが証明される. 等号は平衡状態でのみ行われる. このときは $R_a = P_a$ である. 他方定常状態では常に

$$\left(\frac{dH(e)}{dt}\right)_{st} = 0 \quad (3.8)$$

となる. この違いは開放系の特色からきていて, 平衡状態とは違って定常状態が実現されるのは, 部分系を考えているからで, この部分系には物質の出入があり, 開放系になっている. そこで不可逆過程が行われ, エントロピー生成がおこっていても, それによる状態変化はこの部分系と接続した物質の reservoir の方で, 全系についての H をとると $\frac{dH}{dt}$ は減少 (エントロピーだと $\frac{dS}{dt}$ は増加) することになる. しかしこの部分系だけについての H をとると, 定常状態では $\dot{a}_i$ は変化しないので, (3.8) が行われる (エントロピーについては $\frac{dS}{dt} = 0$ となる). しかしこの reservoir のエントロピーをとると $\frac{dS_R}{dt} > 0$ となるが, H については $\frac{dH_R}{dt} < 0$ となる. 他方 $\frac{dH}{dt}$ を (3.4) の形であらわすと, 右辺はエントロピー生成を $-kT$ で割った形のものになり, このエントロピー生成は大半がこの開放系でのみ行われ, reservoir 内での生成は無視できるとすると, この開放系について定義した H で (3.7) をつくると, これは減少することになる. ここで $R_a - P_a$ は小さいとして, 右辺をかきなおして

$$\begin{aligned} \left(\frac{dH}{dt}\right)_{th} &= \overline{r_{a+}}(R_a - P_a) \log R_a \left(1 - \log \frac{P_a}{R_a}\right) \\ &\doteq -\overline{r_{a+}} \log R_a \frac{(R_a - P_a)^2}{R_a} \end{aligned}$$

* $\left(\frac{dH}{dt}\right)_{th}$ とかいたときは H の定義の中に reservoir の部分も含めていることになる. 計算上そうになってしまうのである.

とかくと、右辺は $R_a - P_a$ の 2 次の微小量となり、reservoir などでは無視できることがわかる。開放系についてはこれも無視できないので、この $\left(\frac{dH}{dt}\right)_{th}$ については (3.7) が行われるのである。

定常状態では (3.6) の a_i, o_j に $\bar{a}_i, \bar{o}_j$ を入れたものを $\bar{R}_a, \bar{P}_a$ とかくと

$$\left(\frac{dH}{dt}\right)_{th} = -\frac{1}{r_{a+}} \frac{\log \bar{R}_a}{\bar{R}_a} (\bar{R}_a - \bar{P}_a)^2 \leq 0$$

となり、 $\bar{R}_a - \bar{P}_a \neq 0$ なので (3.7) は行われている。即ち (2.8) や (2.12) の詳細釣合は定常状態では行われないので、エントロピー生成は行われていることになる。

ここに定義した H は気体運動論でのボルツマンの H -定理と等価であり、熱力学の第二法則と密接な関係がある。また数学的には H 関数の様に、それ自身が正で、その時間微分が負になる関数をリアプノフ関数と呼び、リアプノフ関数の存在が証明できれば、その系の定常状態は安定であることがいえる。安定性には二種類あり、定常状態から強制的に外してやった場合にも常にその定常状態の近傍にいる場合に安定といい、さらに $t \rightarrow \infty$ で必ず定常状態にもどる場合を漸近安定という。

これに反し、 $t \rightarrow \infty$ で定常状態から無限に遠ざかってしまう場合を不安定という。

系が物質的に閉じている場合には、全系の質量保存の法則からいって不安定になることはあり得ない。そこで少なくとも安定性は自明の理である。系が熱力学的にも閉じていて、定常状態が平衡状態と一致し、詳細釣合の定理が成立すると、 H -定理が成立し、平衡状態は漸近安定になる。

4 非線型代謝系の定常状態の安定性判別定理

3 では物質的に閉じた、複合化学反応系を中心に考えてきた。生体内の複雑極まりない代謝制御系がすべて、上のような簡単な質量作用の法則で explicit に記述できるか否かは明らかでないので、ここでは現

象的論に考え*, 最も一般的に i というコンパートメント (化学種のちがいの他に空間的コンパートメントの差を表わすこともある) を記述する量 x_i (濃度であることも総量であることもある) の時間変化 $\dot{x}_i$ が, $x_1, x_2, \dots, x_n$ の解析的な関数 $X_i(x)$ として書ける場合を考える.

$$\dot{x}_i = X_i(x) \quad (i=1, 2, \dots, n) \quad (4.1)$$

この系の定常状態 $\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n = (\bar{x})$ は

$$\bar{x}_i = X_i(\bar{x}) = 0 \quad (i=1, 2, \dots, n)$$

で規定される. 定常状態の安定性判別にリアプノフの定理を適用するのが, ここでの目的であるが, x の定常状態を論じる代りに $\dot{x} \equiv y$ の定常状態 ($y=0$) の安定性を論ずるのが便利である. 先ず y の運動方程式を作ると,

$$\left. \begin{aligned} \dot{y}_i &= \dot{x}_i = \sum_{j=1}^n \frac{\partial X_i(x)}{\partial x_j} \dot{x}_j \\ \dot{y}_i &= \sum_{j=1}^n J_{ij}(y) y_j \end{aligned} \right\} \quad (4.2)$$

となる. ただし $J_{ij}(y)$ は, 関数行列の要素 $\frac{\partial X_i(x)}{\partial x_j}$ を, $y=\dot{x}$ の関数の形に書きなおしたものである. 連立微分方程式 (4.2) の, 最も簡単なリアプノフ関数として

$$V(y) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n y_i^2 > 0, \quad V(0) = 0$$

を考えると, $\dot{V}(y)$ は

$$\dot{V}(y) = \sum_{i=1}^n \dot{y}_i y_i = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n J_{ij}(y) y_i y_j \quad (4.3)$$

となり, $J_{ij}(y)$ を i, j 要素とする行列 $J(y)$ の固有値の実部がすべて負であれば

$$\dot{V}(y) < 0, \quad \dot{V}(0) = 0 \quad (4.4)$$

が成立し, 定常状態 $\bar{y}=0$ は漸近安定になる. この条件は, 漸近安定性の十分条件であって, 必要条件ではないことを注意しておく.

* (2.13) のような形は分っても, explicit な表現にはならない.

5 非線形代謝系における H 定理成立の一つの十分条件

次に、行列 $J(y)$ の固有値の実部がすべて負であれば、先にのべた H 定理 (3.7) がこの場合にも成立することを証明する。

$$H(x) = \sum_{i=1}^n \left(x_i \ln \frac{x_i}{\bar{x}_i} - x_i + \bar{x}_i \right) \quad (5.1)$$

$$\dot{H}(x) = \sum_{i=1}^n \dot{x}_i \ln \frac{x_i}{\bar{x}_i} = \sum_{i=1}^n X_i(x) \ln \frac{x_i}{\bar{x}_i} \quad (5.2)$$

であるが、 $\dot{H}(x)$ の正負定値性を論じる。そのためにまず次の定理を証明する。

〔定理〕

$X_i(x)$ が定常状態 $\bar{x}$ のまわりにテラー展開可能であれば、 $X_i(x)$ は次の形に書きなおすことが出来る。

$$X_i(x) = \sum_{j=1}^n \lambda_{ij}(x) (x_j - \bar{x}_j) \quad (5.3)$$

ただし、 $\lambda_{ij}(x)$ は次式で与えられる関数行列 $J_{ij}(x) = \partial X_i(x) / \partial x_j$ のパラメータ積分である。

$$\lambda_{ij}(x) = \int_0^1 J_{ij}(\bar{x} + s(x - \bar{x})) ds \quad (5.4)$$

〔証明〕

仮定により $X_i(x)$ を定常状態のまわりにテラー展開する。

$$X_i(x) = \sum_{\nu_1, \nu_2, \dots, \nu_n=0}^{\infty} \prod_{l=1}^n \frac{(x_l - \bar{x}_l)^{\nu_l}}{\nu_l!} \left\{ \frac{\partial^{\nu_1 + \nu_2 + \dots + \nu_n} X_i(x)}{\partial x_1^{\nu_1} \partial x_2^{\nu_2} \dots \partial x_n^{\nu_n}} \right\}_{x=\bar{x}} \quad (5.5)$$

ここで、次式により $A_{i, \nu_1, \nu_2, \dots, \nu_n}$ 、 $X_{i, \nu_1, \nu_2, \dots, \nu_n}$ などの記号を導入しておく

$$X_i(x) = \sum_{\nu_1, \nu_2, \dots, \nu_n=0}^{\infty} A_{i, \nu_1, \nu_2, \dots, \nu_n} \prod_{l=1}^n (x_l - \bar{x}_l)^{\nu_l} \quad (5.6)$$

$$= \sum_{\nu_1, \nu_2, \dots, \nu_n=0}^{\infty} X_{i, \nu_1, \nu_2, \dots, \nu_n} \quad (5.7)$$

次に (5.6) の両辺を x_j について偏微分して関数行列をもとめる。

$$J_{ij}(x) = \sum_{\nu_1 \nu_2 \dots \nu_n=0}^{\infty} \nu_j (x_j - \bar{x}_j)^{-1} X_{i, \nu_1 \nu_2 \dots \nu_n} \quad (5.8)$$

残された計算は (5.4) (5.8) を用いて (5.3) の右辺をもとめることである。

$$\begin{aligned} \sum_{j=1}^n \lambda_{ij}(x) (x_j - \bar{x}_j) &= \sum_{j=1}^n \int_0^1 J_{ij}(x + s(x - \bar{x})) (x_j - \bar{x}_j) ds \\ &= \sum_{\nu_1 \nu_2 \dots \nu_n=0}^{\infty} \int_0^1 s^{\nu_1 + \nu_2 + \dots + \nu_n - 1} ds \sum_{j=1}^n \nu_j X_{i, \nu_1 \nu_2 \dots \nu_n}(x) \\ &= \sum_{\nu_1 \nu_2 \dots \nu_n=0}^{\infty} X_{i, \nu_1 \nu_2 \dots \nu_n}(x) \\ &= X_i(x) \end{aligned}$$

となり、目的とする定理の証明が終った。実はこの定理は多変数解析関数の場合の平均値の定理に他ならない。

さてこの平均値の定理を用いると、(5.2) は

$$\dot{H}(x) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \lambda_{ij}(x) \ln \frac{x_i}{\bar{x}_i} \cdot (x_j - \bar{x}_j) \quad (5.9)$$

という、双一次形式の形に書ける。そこで $\lambda_{ij}(x)$ が対角化可能であり、その固有値の実部がすべて負であれば、 $(x_j - \bar{x}_j)$ と $\ln \frac{x_j}{\bar{x}_j}$ は同符号であることより、

$$\begin{aligned} \dot{H}(x) &< 0 \quad (x \neq \bar{x}) \\ \dot{H}(\bar{x}) &= 0 \end{aligned} \quad (5.10)$$

がいえる。これは関数行列 $(J_{ij}(x))$ の固有値の実部がすべて負であれば満足される。

このようにして、最も一般な非線形代謝系 (4.1) において H -定理が成立するための十分条件の一つは、関数行列 $J_{ij}(x) = \partial X_i / \partial x_j$ が常に対角化可能で、その固有値の実部がすべて負であるという条件でよいことがわかった。(5.2) が負であるということは、定常状態からのずれを表わす $\ln \frac{x_j}{\bar{x}_j}$ と、変化速度 $\dot{x}_i$ との積を i について 1 から n まで加え合わせたものが負であるということで、これが定常状態の漸近安定性につながることは直観的にも理解し易い。

次に、もっと条件をきつくして $\dot{x}_i$ と $\ln \frac{x_i}{\bar{x}_i}$ が i の如何にかかわら

ず異符号である場合には、 $\dot{H}(x)$ の時間微分が定常状態を除いて正になることを証明する。

(5.2) をさらに時間微分して

$$\ddot{H}(x) = \sum_{i=1}^n \ddot{x}_i \ln \frac{x_i}{\bar{x}_i} + \sum_{i=1}^n \frac{(\dot{x}_i)^2}{\bar{x}_i} \quad (5.11)$$

になるが第2項は常に正であるので、第1項の正負を論ずればよい。

第1項は(4.2)を用いて

$$\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n J_{ij}(x) \ln \frac{x_i}{\bar{x}_i} \cdot \dot{x}_j \quad (5.12)$$

となるが、仮定により $\ln \frac{x_i}{\bar{x}_i} \cdot \dot{x}_i < 0$ であり、かつ関数行列 $(J_{ij}(x))$ が対角化可能であり、その固有値の実部がすべて負であるので、(5.12) は常に正になる。

系のエントロピー生成速度 σ は

$$\sigma(x) = -k\dot{H}(x) \quad (k; \text{ボルツマン常数}) \quad (5.13)$$

で与えられるので $\dot{H}(x) > 0$ ($x \neq \bar{x}$), $\dot{H}(\bar{x}) = 0$ は、定常状態におけるエントロピー生成速度最小の定理 $\dot{\sigma}(x) < 0$ ($x \neq \bar{x}$), $\dot{\sigma}(\bar{x}) = 0$ に他ならない。

複雑な代謝制御系で、 x のすべての値について、関数行列 $(J_{ij}(x))$ の固有値の実部がすべて負値になるとは限らず、これが成立する x のはんいは、定常状態の周囲の漸近安定領域を定義する。

6 局所線形微分方程式の接続としての非線形微分方程式

今迄の議論では $X_i(x)$ を定常状態 $\bar{x}$ の周囲にテーラー展開したが、次にもっと一般的に、任意の点 $\tilde{x}_i$ の周囲でのテーラー展開を考え、しかもそれからのずれが小さく、展開の二次以上の項が無視出来る場合を考える。

$$X_i(x) = X_i(\tilde{x}) + \sum_{j=1}^n J_{ij}(\tilde{x}) \delta x_j \quad (6.1)$$

$$x_j = \tilde{x}_j + \delta x_j$$

これを連立微分方程式

$$\dot{x}_i(t) = X_i(x(t)) \quad (i=1, 2, \dots, n) \quad (6.2)$$

に代入して, $\tilde{x}_i$ は時間によらないことを考慮して, 時間原点を $\tilde{x}_i$ に到達した点にとって

$$\frac{d\delta x_i(t)}{dt} = X_i(\tilde{x}) + \sum_{j=1}^n J_{ij}(\tilde{x}) \delta x_j(t) \quad (6.3)$$

という線形連立微分方程式が得られる.

初期条件は

$$\delta x_i(0) = 0 \quad (i=1, 2, \dots, n)$$

である. この方程式は直ちに次の形に解ける.

$$\delta x_i(t) = \sum_{j=1}^n \{J^{-1}(e^{Jt} - 1)\}_{ij} X_j(\tilde{x}) \quad (6.4)$$

ただし, $\{ \}$ の中は行列 $(J_{ij}(\tilde{x}))$ についての関数を表わす. 特に t が十分に小さく t について二次までの展開でよい場合には, 上式は具体的には

$$\delta x_i(t) = X_i(\tilde{x})t + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^n J_{ij}(\tilde{x}) X_j(\tilde{x}) t^2 \quad (6.5)$$

となる.

非線形連立常微分方程式 (6.2) を局所線形連立微分方程式 (6.3) の接続として, (6.5) を繰返し用いて数値的に解くことは, 興味あることと思われる. これは一種の折れ線近似であるが, ダイナミックプログラミングにもとずく, R. Bellman の Quasilinearization とは全く異った考え方である.

7 定常状態の近傍での速度方程式

前節にのべた非線形連立微分方程式の局所線形化の特別な場合として, 定常状態の近傍での速度方程式を考えると, (6.3) で $\dot{x} = \bar{x}$ の場合すなわち, 右辺の非斉次項が消えて,

$$\frac{d\delta x_i(t)}{dt} = \sum_{j=1}^n J_{ij}(\bar{x}) \delta x_j(t) \quad (7.1)$$

という形になる. 代謝定常状態にある系に追跡子量(tracer dosis)の放

放射性標識化合物を注入してその動態を追求するいわゆる tracer kinetics や、温度ジャンプ法などの緩和法の場合の速度方程式は正にこのような線形方程式になる。

以下では $J_{ij}(\bar{x})$ の代りに λ_{ij} という記号を用いることにする。また $\delta x_i(t)$ も $x_i(t)$ と書きかえる。

$$\dot{x}_i(t) = \sum_{j=1}^n \lambda_{ij} x_j(t) \quad (7.2)$$

初期条件は $x_i(0) = x_i^0$ としておく。

かかる線形速度方程式を実際問題に適用するのに二種類のアプローチの仕方がある。

その第一はシミュレーションであり、適当な λ_{ij} のセットを用いて微分方程式を解き、その解と、実測曲線とを比較して一致がよくない場合には、パラメータを選びなおして再計算し、満足すべき一致に到達するまでくり返す。これはアナログ計算機に向けた操作である。

第二はアナリシスで、これは微分方程式の一般解と実測値との差の平方和が最小になるように、微分方程式のパラメータをもとめることに相当する。しかし連立線形常微分方程式の解は指数関数の和として表わされるので、最小二乗法から帰結する正規方程式は非線形の連立方程式になってしまい、これを解くには最初にある適当なパラメータから出発して、Newton-Raphson 法その他の繰返し法で解くことになる。この意味ではかかる方法は繰返し最小二乗法と呼ぶことも出来よう。複雑な代謝系ではパラメータの最初の推定が極めて困難で、実際問題としては先述のシミュレーションによりパラメータの見当づけをした上で、さらに一致の精度を上げるためにこの繰返し最小二乗法が用いられる。

次節ではこの点を克服して、実測値のみからモデルへのあてはめを完全に自動的に行う電子計算機プログラムについてのべる。

8 実測値のみからの系のパラメータ推定*

(つじつまを合わせる最小二乗法)

tracer kinetics などの場合, 実測値は観測時点 $t_l (l=1, 2, \dots, m)$ におけるコンパートメント $i (i=1, 2, \dots, n)$ の放射能が $x_i(t_l)$ という形で得られる. (7.2) の両辺の t に各観測時点 $t_l (l=1, 2, \dots, m)$ を入れると

$$\dot{x}_i(t_l) = \sum_{j=1}^n \lambda_{ij} x_j(t_l) \quad (8.1)$$

となる. t_l が不連続である限りこれはもはや連立微分方程式ではない. 各コンパートメントの放射能と, その変化速度とをつなぐ代数的関係式である. $\{x_j(t_l)\}$ は観測値であり, $\{\dot{x}_i(t_l)\}$ は, 不連続な観測値から差分近似によりおおよそその推定が出来る. そこで $\{\dot{x}_i(t_l)\}$ の推定値 $\{\dot{x}_i^0(t_l)\}$ を用い,

$$R_1 \equiv \sum_{l=1}^m w_l \left[\dot{x}_i^0(t_l) - \sum_{j=1}^n \lambda_{ij} x_j(t_l) \right]^2 \quad (8.2)$$

を最小にするように λ_{ij} のセット (λ 行列) をもとめることが出来る. ただし w_l は観測時点 t_l での観測の重みである.

次に λ 行列の永年方程式を解く

$$\det[\lambda_{ij} - \alpha \delta_{ij}] = 0 \quad (8.3)$$

ただし $\delta_{ij} = \begin{cases} 1 (i=j) \\ 0 (i \neq j) \end{cases}$ である.

その根を $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n$ とする.

$\{\alpha_i\}$ がもたらした

$$R_2 \equiv \sum_{l=1}^m w_l \left[x_i^0(t_l) - \sum_{j=1}^n A_{ij} e^{\alpha_j t_l} \right]^2 \quad (8.4)$$

を最小にする A_{ij} のセット (A 行列) をもとめる.

もし以上のようにしてもとめた λ, α, A の諸セットが, 十分に実測値を再現しかつ連立微分方程式 (7.2) の解に近似しているならば α ,

* 福田信男, 木村裕一, 日本 ME 学会大会, 116 代謝と制御のシンポジウム, 1968 年 5 月 11 日講演 (予稿集 p. 16).

と A のセットから計算される $\hat{x}_i(t_i)$

$$\hat{x}_i(t_i) \equiv \sum_{j=1}^n A_{ij} \alpha_j e^{\alpha_j t_i} \quad (8.5)$$

と、最初に実測値から差分近似によりもとめた $\hat{x}_i(t_i)$ との差の平方和

$$\varepsilon_i \equiv \sum_{l=1}^m w_l [\hat{x}_i(t_l) - \hat{x}_i^0(t_l)]^2 \quad (8.6)$$

は十分に小さいはずである。

このことは、微分方程式 (7.2) を

$$\dot{x}_i(t) = \sum_{j=1}^n A_{ij} e^{\alpha_j t} \quad (8.7)$$

という形の指数関数展開を用いて

$$\sum_{j=1}^n \lambda_{ij} A_{jk} = A_{ik} \alpha_k \quad (8.8)$$

$$\det |\lambda_{ij} - \alpha \delta_{ij}| = 0 \quad (8.9)$$

根; $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n$

という代数方程式に変換して解くと $\hat{x}_i(t)$ は $\sum_{j=1}^n A_{ij} \alpha_j e^{\alpha_j t}$ の形になることからいえる。

もし、 ε_i のうち大きいものがあれば、あらためて、 $\hat{x}(t_i)$ を用いて上述の計算をくりかえし、このようにして十分につじつまが合うまで続ける。この方法は結局、不連続な観測値のセットとそれから差分近似により得られる $\{\hat{x}_i^0(t_i)\}$ から出発して、(8.2) (8.4) の最小二乗法と (8.3) の永年方程式とをくり返し解くことにより、連続な連立微分方程式 (8.1) をシミュレートすることである。なお実際問題にあたっては、各コンパートメント間の連結の様子を λ 行列の、 $\{x_i(t)\}$ の初期条件を A 行列の附帯条件として考慮する。また複雑な系では永年方程式 (8.3) を高次代数方程式として解くと、きわどい所で複素根になったりしてうまく行かないことが多い。そこで λ 行列が $\lambda_{ij} \lambda_{ji} \geq 0$, $\lambda_{ji} = 0$ (if and only if $\lambda_{ij} = 0$) という sign symmetry condition を i, j の如何にかかわらず満足するときは $\lambda_{ij} \rightarrow (\lambda_{ij} \lambda_{ji})^{1/2}$

$\equiv \lambda_{ij}^S$ という幾何学的平均化変換によりその固有値のセットが不変であるという性質を使う。すなわち対称行列 λ_{ij}^S の固有値を Jacobi 法によりもとめる。このようにすれば実対称行列の固有値なのですべて実数であることが保証される。

本法の有用性を検討するためには、 λ 行列と初期条件を与えて微分方程式を解き、その解の何らかの時点の値を“観測値”としてピックアップし、それを用いて上述の方法により、推定パラメータをもとめ正しいものと比較することが効果的である。

かかる“数値実験”の一例として

$$\dot{x}_i(t) = \sum_{j=1}^4 \lambda_{ij} x_j(t) \quad (i=1, 2, 3)$$

$$x_1(0)=1 \quad x_2(0)=x_3(0)=0$$

$$(\lambda_{ij}) = \begin{pmatrix} -1.3 & 0.4 & 0.01 \\ 1.0 & -0.9 & 0.1 \\ 0.2 & 0.5 & -0.11 \end{pmatrix}$$

という連立微分方程式を解き、その解のうち $t=0.2, 0.4, 0.5, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4, 1.5, 1.6, 1.8, 2.0, 2.5, 3.0$ の 14 時点での値を“観測値”のセットとして、上述の方法を、HITAC 5020 E により適用した。この場合、

$$\sum_{i=1}^n \lambda_{ij} = 0 \quad (j=2, 3)$$

$$\sum_{j=1}^n A_{ij} = \delta_{i1}$$

という附帯条件を用いた。

推定 λ 行列は下記の通りである。

$$(\hat{\lambda}_{ij}) = \begin{pmatrix} -1.3 & 0.4 & 0.01 \\ 1.0001 & -0.9005 & 0.1004 \\ 0.1999 & 0.5004 & -0.1104 \end{pmatrix}$$

正しい値との一致は満足すべきものである。

9 mammillary model にもとづく血清放射能曲線の分析*

人体での計測で全身あるいは血液の放射能のみが測定されている場合には、先ず mammillary model という特殊なモデルを仮定して、これに実測データをあてはめて見るのが有効な解析法と考えられる。

mammillary model というのは、中心コンパートメント 1 とその周囲に 2 から n までの $n-1$ ケのコンパートメントがあり、RI (radio isotope) は $t=0$ でコンパートメント 1 に注入されるものとする。コンパートメント 1 から周辺の各コンパートメントへの移行およびその逆があるが、周辺の各コンパートメント間の移行はない。また RI はコンパートメント 1 からのみ体外に排泄される。

微分方程式で記述すると

$$\dot{x}_1 = \sum_{j=2}^n \lambda_{1j} x_j - (\lambda_1 + \sum_{j=2}^n \lambda_{j1}) x_1 \quad (9.1)$$

$$\dot{x}_j = \lambda_{j1} x_1 - \lambda_{1j} x_j \quad (j=2, 3, \dots, n) \quad (9.2)$$

$$x_1(0) = 1 \quad (9.3)$$

$$x_j(0) = 0 \quad (j=2, 3, \dots, n) \quad (9.4)$$

となる。

線型常係数連立微分方程式の解法のルールに従い、

$$x_i = \sum_{j=1}^n A_{ij} e^{-\alpha_j t} \quad (i=1, 2, \dots, n) \quad (9.5)$$

という形に指数分解し、上記の微分方程式に代入し、指数関数を消去すると

$$-A_{1k} \alpha_k = \sum_{j=2}^n \lambda_{1j} A_{jk} - (\lambda_1 + \sum_{j=2}^n \lambda_{j1}) A_{1k} \quad (9.6)$$

$$(k=1, 2, \dots, n)$$

$$-A_{ik} \alpha_k = \lambda_{i1} A_{1k} - \lambda_{1i} A_{ik} \quad (i=2, 3, \dots, n) \quad (9.7)$$

$$(k=1, 2, \dots, n)$$

$$\sum_{k=1}^n A_{1k} = 1 \quad (9.8)$$

* 福田信男, 木村裕一, 日本 ME 学会大会, 1968 年 5 月 11 日講演 (原稿集 p. 16).

$$\sum_{k=1}^n A_{ik} = 0 \quad (i=2, 3, \dots, n) \quad (9.9)$$

を得る.

(9.7) から A_{ik} は A_{1k} と λ_{1i} , λ_{1k} , α_k から次のようにもとまる.

$$A_{ik} = \frac{\lambda_{1i} A_{1k}}{\lambda_{1i} - \alpha_k} \quad (9.10)$$

(9.10) を (9.9) に代入して

$$\sum_{k=1}^n \frac{A_{1k}}{\lambda_{1i} - \alpha_k} = 0 \quad (9.11)$$

一方 (9.10) を (9.6) に代入することにより A_{1k} が消去されて

$$\sum_{k=2}^n \frac{\lambda_{1i} \alpha_k}{\lambda_{1i} - \alpha_k} + \alpha_k - \lambda_{1i} = 0 \quad (9.12)$$

を得る. λ_{1i} は, RI を単位で連続注入 ((9.1) の右辺に 1 という入力をつける) した場合には, コンパート 1 の定常濃度を $\bar{x}_1$ として,

$$1 = \lambda_{1i} \bar{x}_1 \quad (9.13)$$

が成立し, かつ $\bar{x}_1$ は

$$\bar{x}_1 = \int_0^\infty x_1(t) dt = \sum_{k=1}^n \frac{A_{1k}}{\alpha_k} \quad (9.14)$$

で与えられることより

$$\lambda_{1i} = \left(\sum_{k=1}^n \frac{A_{1k}}{\alpha_k} \right)^{-1} \quad (9.15)$$

という式が得られる. そこで実際問題にあたっては, 次の順序で計算を行う.

(1) RI 1 回投与後の時間の関数としての血液内 RI 量 $x_1(t)$ を測定し, これを半対数グラフ, もしくは最小二乗法により

$$x_1(t) = \sum_{k=1}^n A_{1k} e^{-\alpha_k t}$$

という形に指数関数への分解を行う.

(2) (9.15) を用いて λ_{1i} を計算する.

(3) λ について $n-1$ 次の代数方程式

$$\sum_{k=1}^n \frac{A_{1k}}{\lambda - \alpha_k} = 0 \quad (9.16)$$

を解いて、その根に $\lambda_{12}, \lambda_{13}, \dots, \lambda_{1n}$ と番号づけをする。

(4) $\lambda_1, \lambda_{12}, \lambda_{13}, \dots, \lambda_{1n}$ を方程式 (9.12) に代入して、 $\{\lambda_{i1}\}$ について解く。

(5) (9.10) により A_{ik} をもとめる。

(6) $x_i(t) = \sum_{k=1}^n A_{ik} \rho^{-\alpha_k t}$ により各コンパートメントの推定曲線をプロットする。

以上は、RI 投与後の血液放射能の測定のみが行われた場合の解析法である。

10 mammillary model にもとづく全身放射能曲線の分析

次に全身放射能計測値のみから解析を行う方法についてのべる。この場合 $x_1(t)$ の代りに $Q(t) = \sum_{i=1}^n x_i(t)$ のみが測定されこれが

$$Q(t) = \sum_{k=1}^n A_k e^{-\alpha_k t}, \quad A_k = \sum_{i=1}^n A_{ik} \quad (10.1)$$

と n ケの指数関数之和に分解された場合を考える。先の方法を使えるようにするには、 A_k と A_{1k} との関係をもとめればよい。このためには

$$\sum_{i=1}^n \dot{x}_i(t) = -\lambda_1 x_1(t) \quad (10.2)$$

に (9.5) と (9.7) を代入して、指数関数を消去して

$$\alpha_k A_k = \lambda_1 A_{1k} \quad (10.3)$$

すなわち

$$A_{1k} = \frac{\alpha_k A_k}{\lambda_1} \quad (10.4)$$

を得る。(10.4) の両辺を k について 1 から n まで加えて (9.8) を用いると

$$\lambda_1 = \sum_k \alpha_k A_k$$

が得られる。

経時的全身放射能 $Q(t)$ 解析の手順は次の通りになる

$$(1) \text{ 指数関数分解 } Q(t) = \sum_{k=1}^n A_k e^{-\alpha_k t}$$

$$(2) \lambda_1 \text{ の計算 } \lambda_1 = \sum_{k=1}^n \alpha_k A_k$$

$$(3) \sum_{k=1}^n \frac{\alpha_k A_k}{\lambda - \alpha_k} = 0 \text{ を解いて, その根に } \lambda_{12}, \lambda_{13}, \dots, \lambda_{1n} \text{ と番号づけ}$$

をする.

$$(4) \sum_{i=2}^n \frac{\lambda_{1i} \alpha_k}{\lambda_{1i} - \alpha_k} + \alpha_k - \lambda_1 = 0 \quad (k=1, 2, \dots, n)$$

を解いて $\{\lambda_{1i}, i=2, 3, \dots, n\}$ をもとめる. 以下 (10.4) により A_{1k} を, (9.10) により $\{A_{ik}; i=2, 3, \dots, n\}$ をもとめ, (9.5) により各 $x_i(t)$ を計算する. この解析法を人の ^{22}Na 代謝解析に適用した結果を簡単に述べる. $10 \mu\text{Ci } ^{22}\text{NaCl}$ 投与後の全身 ^{22}Na 残留率曲線とその最小二乗法による指数関数分解の結果を図 1 の $Q(t)$ で示した. そこでこれを同図の上の方に示した 2-コンパートメントモデルにより解析した. コンパートメント 1 は動物実験の結果からの推論が許されるとすれば, 血液, 細胞外液内液, 骨中の交換の速い Na プールを包含したものであり, コンパートメント 2 は骨中の交換のおそい Na プールであろう. これらの各コンパートメントの推定曲線も図 1 に示してある. $q_1(t)$ の初期勾配は, 血清 ^{22}Na 測定曲線のそれと一致している.

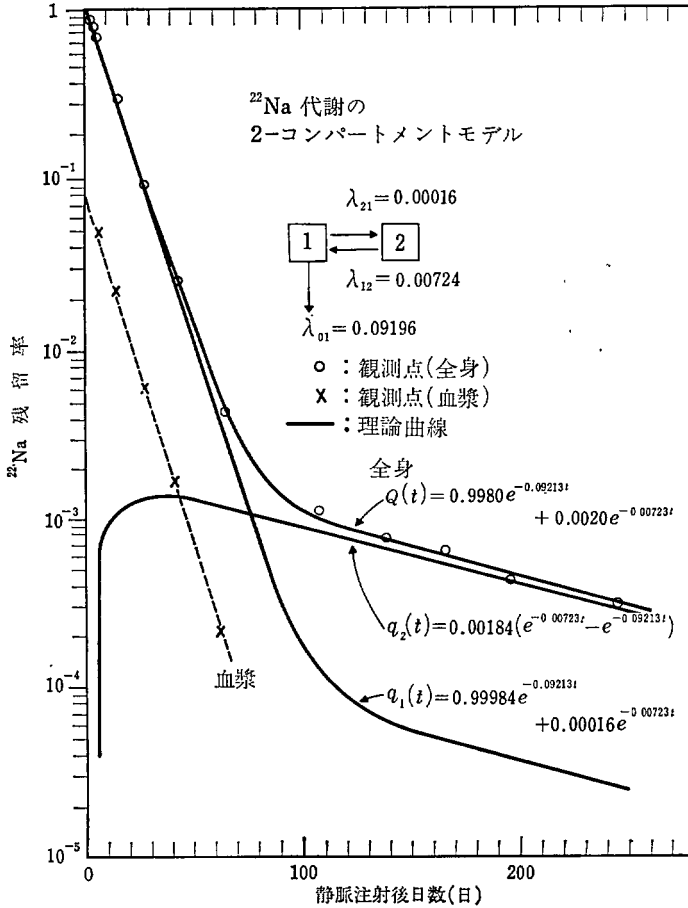
最後に一回投与後の全身 RI 残留率曲線 $Q(t)$ から計算出来るその他の代謝曲線についてのべる.

1) 単位時間に単位量の RI を連続投与した場合の, 全身 RI 蓄積曲線 $R(t)$ は, 重ね合わせの原理により

$$R(t) = \int_0^t Q(t') dt'$$

2) RI 連続投与により定常状態に達した後に, RI 投与を中断した後の, 全身放射能残留量 $S(t)$

図 1



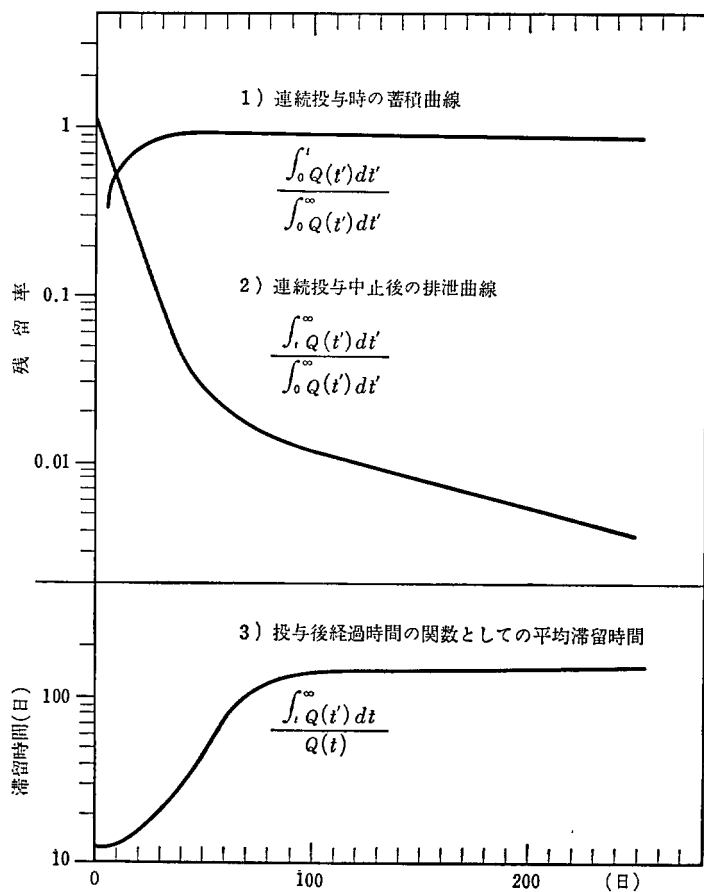
$$S(t) = \int_t^{\infty} Q(t') dt' \quad (10.5)$$

3) RI 一回投与 t 時間後に体内に残留している RI が平均としてあとどれだけ体内にとどまるかを示す平均余命 $\tau(t)$ は

$$\tau(t) = \frac{\int_t^{\infty} Q(t') dt'}{Q(t)} \quad (10.6)$$

図 1 に示した人の全身 ^{22}Na 放射能測定曲線から計算した上記三種の理論曲線を図 2 に示す。

図 2



RI を含む巨大な水槽内での魚による RI のとりこみ実験においては (10.4) が測定され, また十分に RI を摂取した魚を RI を含まない水槽に移しての排泄実験においては (10.5) が測定される. 上記の一般式によりこのような場合の compartment analysis も同様に行える.

11 mammillary model と確率過程論的モデルの等価性

コンパートメント・モデルの基本仮定は各コンパートメント間の移行に要するムダ時間を無視し, また各コンパートメント内で RI は瞬間的に均等分布するということである. しかし各コンパートメント内における滞留時間は或る確率法則に従って分布している. 次にこの滞留時間分布関数について考えよう.

そのためには, 連立微分方程式 (9.1), (9.2) と初期条件 (9.3), (9.4) から $x_i(t)$ ($i=2, 3, \dots, n$) を消去して, $x_1(t)$ についての積分微分方程式に変換して見ればよい. 先ず $x_i(t)$ と $x_1(t)$ の間の次の積分方程式を証明しよう.

$$\lambda_{j1} \int_0^t e^{-\lambda_{ij}(t-t')} x_1(t') dt' = x_j(t) \quad (i=2, 3, \dots, n) \quad (11.1)$$

証明は $x_1(t') = \sum_{k=1}^n A_{1k} e^{-\alpha_k t'}$ を代入して

$$\text{left side} = \sum_{k=1}^n \frac{\lambda_{j1} A_{1k} (e^{-\alpha_k t} - e^{-\lambda_{ij} t})}{\lambda_{ij} - \alpha_k} \quad (11.2)$$

を得るが, これは (9.10), (9.11) を考慮すると正に右辺に他ならない.

(11.2) を微分方程式 (9.1) に代入すると, 目的とする積分微分方程式を得る.

$$\dot{x}_1(t) = \sum_{j=2}^n \lambda_{1j} \lambda_{j1} \int_0^t e^{-\lambda_{ij}(t-t')} x_1(t') dt' - (\lambda_1 + \sum_{j=2}^n \lambda_{j1}) x_1(t) \quad (11.3)$$

積分微分方程式 (11.3) の物理的意味は中心コンパートメントから

他への移行として、速度係数 λ_1 による体外への移行、速度係数 λ_{j1} での j チャネルへの移行、 j チャネルにおける滞留時間分布関数 $G_j(\tau)$ が

$$G_j(\tau) = \lambda_{1j} e^{-\lambda_{1j}\tau} \quad (11.4)$$

で与えられ、このような確率過程の後再び中心コンパートメントにもどると考えればよい。 $G_j(\tau)$ の τ についての 0 から ∞ の積分が 1 になることは直ぐ判る。このことは j チャネルに入った RI は必ず中心コンパートメントにもどることを意味している。

もし各チャネルからのものがある場合には、微分積分方程式

$$\dot{x}_1(t) = \sum_{j=2}^n \lambda_{j1} \int_0^t G_j(t-t') x_1(t') dt' - (\lambda_1 + \sum_{j=2}^n \lambda_{1j}) x_1(t) \quad (11.5)$$

の滞留時間分布関数 $G_j(\tau)$ の総和は 1 より小さくなる。例えば

$$G_j(\tau) = \lambda_{1j} e^{-(\lambda_{1j} + \lambda_j)\tau} \quad (11.6)$$

の形に書ける場合は、

$$\int_0^\infty G_j(\tau) d\tau = \frac{\lambda_{1j}}{\lambda_{1j} + \lambda_j} \quad (11.7)$$

となる。このような場合に相当する multi-compartment model の微分方程式は、次のようになる。

$$\dot{x}_1(t) = \sum_{j=2}^n \lambda_{1j} x_j - (\lambda_1 + \sum_{j=2}^n \lambda_{1j}) x_1 \quad (11.8)$$

$$\dot{x}_j(t) = \lambda_{j1} x_1 - (\lambda_j + \lambda_{1j}) x_j \quad (11.9)$$

12 代謝系の parameter の変化する場合*

代謝系の反応速度は (2.3) や (2.13) のように非線型になっているが、さらに状況により k_{a+} , k_{a-} などの反応恒数まで変化することがある。例えば傷ついたとき、それが信号となって酵素がはたらき出して、血液を凝固させるのは、その著しい例である。この種の現象に 2

* M. Sugita, Lecture at the 3rd Intern. Symp. on Quant. Biology of Metabolism (1967, Biol. Anstalt Helgoland).

通りの原因がある。

- (i) 酵素の活性化, 非活性化, feedback 阻害も含まれる。
- (ii) 酵素合成の誘導と抑止, isozymes の現象も含む。

ここでは後者を中心に考えて見る。酵素はある反応 $p \rightarrow q$ に特異的にはたらくといわれているが, ある $p \rightarrow q$ をとって見ると, これを触媒する酵素が一種類ではないことがある。iso は同一の $p \rightarrow q$ に関係しているという意味, zymes は酵素の複数 (Enzymes) からきている。その酵素の一つをとって見ると, これはある遺伝子が活性のときはつくられ, そうでないときはつくられないか, 少量の leaky production がある程度である。例えば E_k という酵素に対応する遺伝子が活性のとき $g_k=1$, そうでないとき $g_k=0$ とすると, E_k による反応恒数を $(k_{pq})_k$ とすると, この $p \rightarrow q$ の反応座標の反応恒数は

$$k_{pq} = \sum_k (k_{pq})_k g_k \quad (12.1)$$

となるはずである。これが isozymes の式である。

いま l という代謝中間物の m という compartment にあるものの量を x_{lm} とし, その kinetics の式を

$$\frac{dx_{lm}}{dt} = A_{lm} - B_{lm} \quad (12.2)$$

と書くと, A_{lm} (influx) や B_{lm} (outflux) は x_{lm} の関数であると共に, $g_1, g_2, \dots$ という 2 値数の関数にもなっているはずである。この $g_1, g_2, \dots$ は repressor とか inducer といった代謝中間物に依存することが知られている。そこで, ある物理的意味を持った $y_l(x_{1l}, x_{2l}, \dots)$ という関数を考え, また c_l という域値を考え,

$$y_l(x_{1l}, x_{2l}, \dots) \geq c_l \quad (12.3)$$

ならば $g'_l=1$ という信号が出るものとしよう。例えば x_{1l} や x_{2l} を co-repressor や apo-repressor の量としよう。すると y_l は repressor にあたり, $g'_l=1$ は repression をおこす信号と見ることができる。一般的に考えると, $g_1, g_2, \dots$ といった 2 値数は, $g'_1, g'_2, \dots$ という信号と, それ以外の外生的な digital 量との関数になっていると見る

こともできる.

$$g_i = G_i(g'_1, g'_2, \dots; p_1, p_2, \dots)$$

$$p_1, p_2, \dots$$

(12.4)

ここで $p_1, p_2, \dots$ は受精とか, ウィルス感染とか, 放射線による突然変異などを示している. 図3はこの事情をあらわすモデルで, DNA が制御テープにあたり, mRNA 合成がテープの読みとりにあたる. この mRNA の情報により蛋白質が合成され, そのあるものは酵素として生化学的な反応系(連続系)を制御し, またあるもの(別の

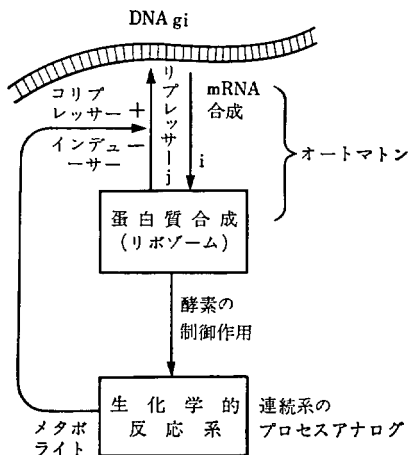
調節遺伝子 j による apo-repressor) は生化学系 i による代謝産物の co-repressor と結びついて repressor となり, mRNA の読みとりを阻害し, または代謝産物としての inducer と結合して, mRNA の合成を誘導している(inducerのときは repressor のはたらきをおさえることを示すために $\overline{\rightarrow}$ と書いてある). 図では作動遺伝子と情報遺伝子をならべて, かつ名称は略してある.

このモデルは一方ではディジタル系として分子オートマトンとしてはたらき, 他方ではこのオートマトンに制御される連続系とのからみあいを示している.

数学的には, ある repressor の量を y_i とかくと,

$$\frac{dy_i}{dt} = \alpha x_{1i} x_{2i} - k y_i$$

図 3



まずアポリプレッサーが i とは別の j (調節遺伝子) でつくられ, 図のようにコリプレッサーと結合して, i (作動遺伝子と情報遺伝子) にはたらくリプレッサーになる.

のような形になると考えられる。ここで k は decay constant である。しかしこのような情報分子の代謝回転率は大きいと考えられるので（そうでないと、残響の大きい部屋で話しても情報が伝わりにくいようなことになる）、 k は大きく短時間に定常状態となり、 $\frac{dy_l}{dt}=0$ となるので、この場合 (12.3) は

$$y_l = \alpha x_{1l} x_{2l} / k$$

の形になり、 $y_l \geq c_l$ で repression がおこる。即ち l という作動遺伝子にはたらく g_l' は $g_l' = 1$ となり、この遺伝子の状態は $g_l = 0$ となる。この場合 (12.4) は簡単に

$$g_l = \overline{g_l'}$$

となる。

他方 inducer の量を x_{3l} とすると、前の報告⁽⁴⁾では (12.3) に対して例えば定常状態で

$$y_l = \frac{c_l}{1 + a(x_{3l} - c_{3l})^n}, \quad n \text{ は奇数}$$

のような形を仮定して見た。 c_l は臨界値で、 $a > 0$, $ac_{3l}^n < 1$ と考え、*E. coli* の β -galactosidase の場合を例にとると super-repressor をつくる mutant では c_{3l} の値が野生種の場合にくらべて 100 倍から 1000 倍近く大きいと考えた。ただしこの形は一つの試案にすぎない。

次に (12.4) の一例として神経細胞の Caianiello⁽⁵⁾モデルを考えると

$$g_l(t+\tau) = 1 \left[\sum_j \sum_r a_{jl} r g_j(t-r\tau) - \theta_l \right] \quad (12.5)$$

で、 $1 [\]$ は $[\]$ の中が ≥ 0 のとき、即ち

$$\sum_j \sum_r a_{jl} r g_j(t-r\tau) - \theta_l \geq 0 \quad (12.6)$$

のとき $g_l(t+\tau) = 1$ となり、そうでないと 0 となることを示す関数である。 $a_{jl} r$ は $j \rightarrow l$ のシナプスに関する係数で、 r は l という神経細胞が $r\tau$ だけ前に発火したことを示す整数で、 r が小さいと不応期の関係で $g_j = 1$ (信号がくる) でも $a_{jl} r$ が小さくて (12.6) は 0 より大きくなりくい、即ち発火しにくいことを示している。 τ は delay に関する量で、 θ_l は域値である。ここで $\sum_j \sum_r a_{jl} r g_j(t-r\tau)$ が isozymes に関係がある ((12.1) 参照) かどうかはここでは (将来の問題として) 省略する。

13 細胞代謝系とディジタル系としての性質

細胞にはディジタル系としての性質がある。その switching の著し

い例は受精で、受精するまえは ovum の DNA も ribosome も不活性で、ヒストンか何かの蛋白質でおおわれている。

DNA は Turing 機械のテープと比べられ、ある種の昆虫の染色体の puff の現象は、このテープの遺伝情報は（変異でもおこさない限り）変らなくても、その活性、不活性などで状況が変わることを示唆している。このように活性、不活性（open or closed）といった一時的な情報も図 3 のテープに記録され、それは repressor や inducer のはたらきで容易に変化すると考えてよかろう。発生の過程で単一の受精卵から出発して分化が行われるが、このときも遺伝情報そのものに変化があるわけではなく、それと重複してテープに記録されている一時的な情報（ $g_1, g_2, \dots$ などの 2 値数であらわされる）によるように、こういう 2 値数による状態は細胞質にも依存し、またまわりに分化していない細胞があると、その影響もうけるようである。

このようなディジタル系と連続系との相互交渉をハイブリッド計算系で simulate して、cell cycle や細胞の分裂を扱ったことがあるが、計算の結果は必ずしも満足でなかったのも、それをやりなおした結果を次に述べる⁽⁶⁾。

数学的には、 x を mitosis に関した代謝産物とし、 y を x に対して生態学でいえば天敵にあたる物質とし、 u を DNA の増殖に関する代謝産物とし、 y に相当して v を考え、

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= g_y - k_1 x, & \frac{du}{dt} &= g_v - k_3 u \\ \frac{dy}{dt} &= g_M - k_2 y, & \frac{dv}{dt} &= g_D - k_4 v \end{aligned} \quad (13.1)$$

$$\begin{aligned} \text{ここで } x \geq x_c \text{ なら } g_M &= 1, & u \geq u_c \text{ なら } g_D &= 1 \\ x < x_c \text{ なら } g_M &= 0, & u < u_c \text{ なら } g_D &= 0 \\ y \geq y_c \text{ なら } g_y &= 0, & v \geq v_c \text{ なら } g_v &= 0 \\ y < y_c \text{ なら } g_y &= 1, & v < v_c \text{ なら } g_v &= 1 \end{aligned} \quad (13.2)$$

で、 $g_M=1$ は mitosis のおこる信号で、 $g_D=1$ は DNA の増殖のおこる信号とする。 k_1, k_3 は定数にとり、 k_2, k_4 については

$$\begin{aligned} k_2 &= k_{20} + (g_1 \wedge \bar{g}_D \vee g_M) k_{21} \\ k_4 &= k_{40} + (\bar{g}_1 \wedge \bar{g}_M \vee g_D) k_{41} \end{aligned} \quad (13.3)$$

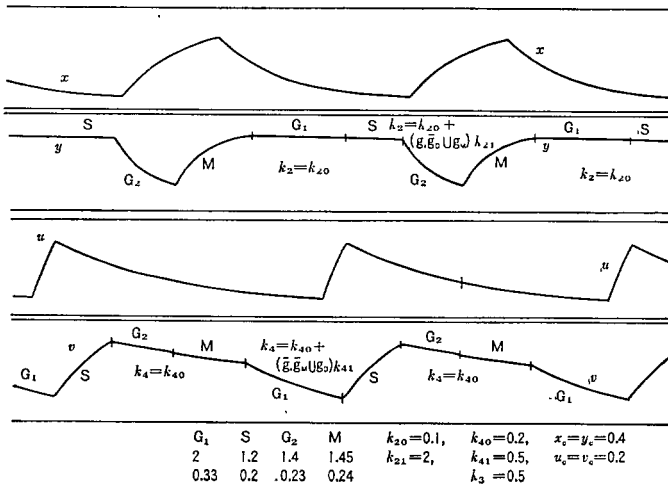
というステップ関数近似を考えている。ここで

$$g_i(t) = (g_i(t-\tau) \vee g_D) \wedge \bar{g}_M \quad (13.4)$$

で, $g_1=1$ は Yčas, Sugita, Bensam⁽⁷⁾のいう inactive DNA の存在に対応するものとする。実際の計算には x_e, y_e, u_e, v_e などの域値と, $k_1, k_3, k_{20}, k_{21}, k_{40}, k_{41}$ を適当に (描き出される曲線が実情に近くなるように) きめる必要があり, 試行錯誤は相当に労力のかかる仕事である。図 4 はこの中比較の実情に近い結果をあたえると思われるもので, ここで定数は $x_e=y_e=0.4, u_e=v_e=0.2, k_1=1, k_3=0.5, k_{20}=0.1, k_{21}=2, k_4=0.2, k_{41}=0.5$ にとってあるが, これでも M 期 (分裂期) がまだ少し長すぎるので, 別の値をえらんで計算のやりなおしを計画している。

以上は変数を x, y, u, v だけにかぎった粗い計算で, かつ k_2, k_4 に対しては (13.3) のようなステップ関数近似を用いているので, 定量的にはあてはまらないことは当然であろう。Heinmets⁽⁹⁾⁽⁹⁾ はもっと複雑な数式化を行っているが, これと我々の計算とどのような関係に

図 4



なるか考慮中である。ただいえることは、ここでは y や v にあたる量の役割を重視して、特にその decay constant にあたる k_2, k_4 の役割を重視しているが、この点は Heinments をはじめ他の人々と少し違っている。こういう考え方がよいかどうかは、実験との比較にまつより他はない。このような考え方は実験を進めるときの参考にはなるであろう。

14 代謝系と情報による制御

速度恒数のようなパラメーターの変化を考えることは、生体における情報の考え方を明確にすることになる。その変化には feedback inhibition のように、必ずしもはっきりディジタルといいきれないものもあり、 $g_1, g_2, \dots$ などによりはっきりディジタルにかわるものもあるが、何れにしても情報は代謝経路 $p \rightarrow q$ を考えるとき、経路のかたわらに書かれる性質のもので、例えば酵素やその他の触媒が $S \rightarrow P$ にはたらくときは

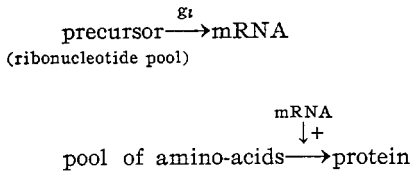


と書く。あるいはメタボリック・マップを考えるときも、信号や標識と同様線路わきに書きそえるべきものである。これは動力が不足して列車がとまる場合と、動力は十分でも信号の故障で運行がとまる場合との違いのようなものである。遺伝子や mRNA, co-repressor, inducer, ホルモンなどの情報分子も物質として反応に関与するが、熱力学的な反応の場には関与しない。この場は化学ポテンシャルの関係で ((2.13) 参照) あたえられているとして、情報はその速度恒数にきくのである。またこういう場(熱力学的に反応の進む可能性)が存在しないと、どのような触媒も反応を進めることはできない。これからみてある遺伝情報 g_i があるに対応する mRNA ができるとか、その mRNA があるに対応する蛋白質ができるとかいうとき



と書くのは化学的な常識にあわない。左辺は右辺の precursor になっ

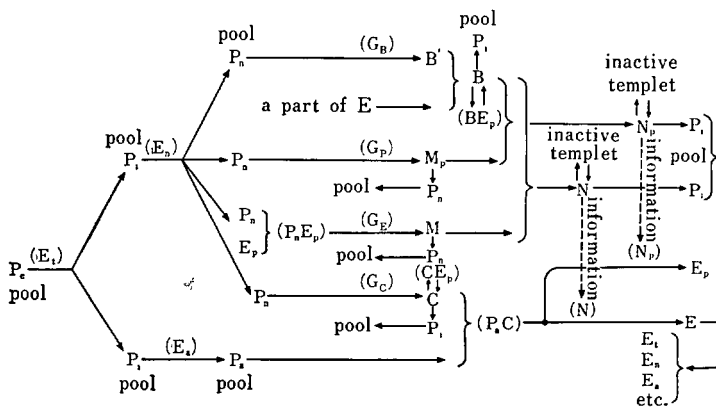
ていない。これは



などとかくべきで、 $\xrightarrow{+}$ は正の触媒作用 $\xrightarrow{-}$ は負の触媒作用の伝達で、これを情報といっておけばよいのであろう。 g_i のときも $\xrightarrow{+}$ を使ってもよい。遺伝子や mRNA のときは、何れも反応の活性化エントロピーに主としてきいていると見ることができよう。

このような考え方で Heinmets の著書にある細胞の生長時のメタリック・マップを書きかえると、図 5 のようになる。ここで G_B, G_P, G_E, G_C などの遺伝子や N_P, N などの templet のはたらきは代謝径路の外において、径路にまぎれこまないようにしてある。このモデルでは E_P という蛋白質に関係した mRNA の M_P や G_P と、他のそれ

図 5



以外の E をつくる M や G_E とを区別していて, E_P は M をつくる
とき, ribonucleotide のプール P_n と結びついて $E_P P_n$ になるとして
いる. これは Heinmets の考え方で, ここでは問題にしない. ここで
問題となることは, 情報分子の役割は道路標識のように, 代謝経路の
外において, 化学的な反応路の中にまぎれこまないようにしないと,
頭を混乱させる危険があるであろうということである. これをはっき
りさせると, 生体における情報という考え方もはっきりとなる.

文 献

- (1) 別刷 蛋白質, 核酸, 酵素, Metabolic map——全生物の物質代謝 (1968, 共立出版).
- (2) 杉田元宜, 科学 **9**, 416 (1957). ——, 熱力学及び分子統計論 (1957, 南江堂).
- (3) D. Shear, J. Theor. Biol. **16**, 212 (1967).
- (4) M. Sugita, Helgolander wiss. Meeresunters. **14**, 78 (1966).
- (5) E. R. Caianiello, J. Theor. Biol., **1**, 204 (1961).
- (6) M. Sugita, Symp. Quant. Biol. (A. Locker ed.), 33 (1968, Springer Verlag).
- (7) M. Yčas, M. Sugita & Arene Bensam, J. Theor. Biol. **9**, 444 (1965).
- (8) F. Heinmets, Analysis of Normal and Abnormal Cell Growth (1967, Plenum press).
- (9) M. Sugita, Cell Biology by Computer (Book review of Heinmets' work), SCIENCE. **157**, No. 3788, 536 (1967).

(昭和 44 年 2 月 28 日 受理)