社団法人 情報処理学会 研究報告
IPSJ SIG Technical Report

2006－MPS－62 (29)
2006－BIO－7 (29)
2006／12／22

細胞モデルの連立常微分方程式に対する可解要件と数値計算手順の解析

嶋吉隆夫† 天野 晃†† 松田哲也††

細胞機能の理解にとって，細胞の生理機能を表現した細胞モデルに対してシミュレーションにより動態解析することは極めて重要である．細胞モデルは一般に連立常微分方程式として定式化されるが，その構成式に非線形連立方程式を含む場合があり，複雑な細胞モデルのシミュレーションプログラムへの実装は多くの労力を必要とする．そこで本研究では，細胞モデルの陽解法シミュレーションを半自動的に実現することを目的とする．本報告では，グラフ理論を用いた連立方程式の構造解析手法を細胞モデルへ適用することによる，可解性判定を利用した境界条件等の指定，方程式変形によるグラフ変換を用いた数値計算量の削減について述べる．

Determination of Calculation Procedure for Ordinary Differential Equations of Cell Models using Graph Theoretical Structural Analysis

TAKAO SHIMAYOSHI,† AKIRA AMANO†† and TETSUYA MATSUDA††

The numerical simulation of whole cell models is important to understand cellular mechanisms. However, implementaion of simulation codes of whole cell models, which can include nonlinear equations, formulated as ordinary differential equations demands high effort. This research intends to enable automatic numerical calculation of initial-value problems of explicit method of whole cell models. For this purpose, using a graph theoretical method to analyze the structure of equation systems, a method to set boundary conditions with analysis of structural solvability, and a method to reduce numerical calculation cost by transforming of equations are introduced.

1. はじめに

生命現象の解明のためには，生命活動の基本単位である細胞の持つ機能を理解することが必要であり，細胞の生理機能をモデル化し，シミュレーションにより解析することは非常に重要である．これまでに生理学の分野では，実験結果に基づいて細胞の様々な機能を定量的数理モデルとして表現する研究が行われてきた．さらに近年では，複数の細胞機能を組み合わせた細胞の動態を計算可能な包括的細胞モデルの開発が進んでいる[1)~4)]．これらの細胞モデルは，一般的に，連立常微分方程式として表現され，数十個以上の数式から構成される．ただし，その構成式には，常微分方程式以外に，パラメータ変数への代入式が多数含まれる．また，化学平衡状態や力学的平衡を表現した非線形連立方程式を含む場合がある．このような細胞モデルの数値シミュレーションを行う場合には，変数および数式間の依存関係を考慮して，パラメータ変数値の計算および非線形連立方程式の数値解計算を行った上で，常微分方程式の数値計算を行う必要がある．

一方，生理学モデルを計算機で処理するための記述形式として CellML[5)] が提案されており，数百に及ぶ既発表の生理学モデルを記述した CellML ファイルが利用可能である．CellML では，モデルを定義した構成式などが XML 形式で記述される．CellML ファイルを入力として，シミュレータコードの生成やシミュレーション計算の実行を行う複数のソフトウェアが提案，公開されている[6),7)] が，非線形連立方程式を含んだモデルに対応したものは見あたらない．この一因として，非線形連立方程式の計算に必要な境界条件の記述能力が CellML は不十分であることが挙げられる．

そこで本研究では，構成式に非線形連立方程式を含む細胞モデルを記述した CellML ファイルに対して，初期値問題の陽解法による数値シミュレーション計算を機械的に実行することを目的とする．その方法として，グラフ理論を用いた連立方程式の構造解析手法を適用し，可解要件を満たす境界条件の設定，および数値計算手順の決定を行う．また，数値計算上の効率化を目的とした方程式の構造変形も対象とする．本稿で

† 財団法人京都高度技術研究所
ASTEM Research Institute of Kyoto
†† 京都大学情報学研究科
Graduate School of Informatics, Kyoto University

は，本研究で用いる既存の構造解析手法について概説したのち，細胞モデルに同手法を適用する際に生じる問題点および解決方法，さらに方程式の構造変形方法について述べる．

2. グラフ理論を用いた連立方程式構造解析手法

本研究では，連立方程式の構造解析手法として，恒川，室田によるグラフ理論を用いた手法[8),9)]（以下，恒川・室田手法）を利用する．以下に，この手法の概要を説明する．

解析の対象とする非線形連立方程式は，以下に定義する標準形で記述されるものとする．

- 各方程式は，以下の形をとる．

  $z = f(u, v, \ldots)$

  なお，各方程式の左辺に現れる変数を左辺変数，右辺に現れる変数を右辺変数と呼ぶ．
- 全方程式の左辺変数は重複しない．

標準形で与えられた連立方程式に対して，変数をノードとし，右辺変数から左辺変数への有向エッジを引くことにより，グラフで表現する．このグラフを表現グラフと呼ぶ．ここで，グラフ中で入力エッジのないノードを極小点，出力エッジのないノードを極大点と呼ぶ．

構造解析に先だって，解析条件として一部の変数に以下の型を設定する．

S(Set) 型　特定の設定値に値が固定される変数に設定する．通常，表現グラフの極小点に設定される．極小点以外に設定された場合，その変数への入力エッジは除去される．

A(Assumed) 型　S 型でない極小点に自動的に設定される．他の変数に依存しない自由変数に相当する．

G(Given) 型　左辺に現れる場合に変数値が所与の値と等しくなることが要求される変数に設定する．通常，表現グラフの極大点に設定される．極大点以外に設定された場合，グラフ上のノードを極小点と極大点とに分割し，極小点を S 型，極大点を G 型とする．

R(Required) 型　数値計算において値の決定が必要とされる変数に設定する．G 型変数について，その上位の A 型変数が下位に R 型変数を持つ場合，その G 型変数を R 型とみなす．

まず，表現グラフから解析が必要な部分グラフを抽出する．その下位に R 型変数を持たないノードは計算不要であり除去する．上位に S 型変数のみを持つノードは値が確定されるため除去する．

次に，構造的可解性を確認する．ここで，連立方程式が構造的に可解であるとは，一般的な場合に一意解を持つ構造を有していることである．連立方程式が構造的に可解である条件は，表現グラフにおいて A 型変数から G 型変数への Menger 型完全リンキングが存在することである．ここで，Menger 型完全リンキングが存在することは，A 型変数と G 型変数が同じ k 個存在し，A 型変数から G 型変数への共通ノードを有しない有向パスを重複なく k 対設定できることを意味する．また，構造的に可解でない連立方程式に対しては，表現グラフの最小分離集合を求めることにより，可解でない原因を知ることができる．なお，Menger 型完全リンキングおよび最小分離集合を一つ求める問題は，エッジ数を E，ノード数を V として $O(E\sqrt{V})$ の計算量で求められる[10)]．

ここまでで得られた簡約化された方程式は，ブロック三角化により，より低次の連立方程式に分解できることが多い．表現グラフにおいてブロック三角化は，対応する G 型変数から A 型変数への有向エッジを加えた上で，グラフを強連結成分に分解することに相当する．なお，強連結成分分解は $O(E)$ で計算可能である．

簡約化された表現グラフが有向閉路を持つ場合，その方程式は素朴な手法では計算できない．そこで，閉路中の変数 1 つを選んで，DD 型とし，極大点と極小点とに分割することで閉路を分割する．その上で，極小点について，ある値を仮定し，極大点が仮定値に一致するように計算すればよい．ここで，数値計算上での本質的な未知数の数を最小にするためには，閉路の分割に必要な DD 変数の数を最小にすればよいが，これはグラフ上の最小帰還点問題を求めることに相当し，NP-完全である．そこで，文献[8)] では，有向閉路の多くの組に関係する変数から DD 型として選択する方法が示されている．

簡約化された方程式の計算順序は，表現グラフの上位ブロックから順に計算すればよい．最終的に，与えられた方程式全体については，簡約化された方程式の計算順序を用いて元のグラフの有向エッジをたどることにより，計算順序を定めることができる．

この手法の常微分方程式への適用について述べる．積分公式として陽解法を用いる場合，ある変数 y について，時刻 t の値を計算するために，より以前の時刻での値を使用するが，それらの値は既知である．つまり，時刻 t における方程式を計算する時点で，y の値は既知であり，S 型変数として扱うことができる．

3. CellML

CellML は生理学モデルの記述言語であり，モデルの構造や構成式，さらには，書誌情報などのメタ情報が記述される．本節では，CellML での構成式の記述方法について概説する（図 1）．

CellML では，モデル全体を，生理学的に意味のある部品である component に分割し，各 component の数理的定義を記述した上で，component 間で同一の変数を接続情報として記述する．各 component は，XML 形式において一つの component 要素として記述される．

```
<?xml version="1.0" encoding="iso-8859-1"?>
<model name="sample" cmeta:id="sample" xmlns="http://www.cell \
ml.org/cellml/1.0#" xmlns:cellml="http://www.cellml.org/cellm \
l/1.0#" xmlns:cmeta="http://www.cellml.org/metadata/1.0#">

  ...

  <!-- Definition of a component-->
  <component name="sodium_channel">

    <!-- Definition of variables -->
    <variable name="i_Na" public_interface="out" units="micro \
A_per_cm2" />
    <variable name="g_Na" initial_value="120.0" units="milliS \
_per_cm2" />
    <variable name="E_Na" units="millivolt" />
    <variable name="time" public_interface="in" private_inter \
face="out" units="millisecond" />
    <variable name="V" public_interface="in" private_interfac \
e="out" units="millivolt" />
    <variable name="E_R" public_interface="in" units="millivo \
lt" />

    <!-- Definition of mathematical equations -->
    <math xmlns="http://www.w3.org/1998/Math/MathML">
      <apply><eq />
        <ci> E_Na </ci>
        <apply><plus />
          <ci> E_R </ci>
          <cn cellml:units="millivolt"> 115.0 </cn>
        </apply>
      </apply>

      <apply><eq />
        ...
      </apply>
    </math>
  </component>

  ...
```

図 1 CellML 記述例

まず，component の数式中で用いられる変数が variable 要素として定義される．ただし，ここでの変数には，係数や物理定数，化学平衡定数などの，識別子を与えられた定数も含まれる．variable 要素は，変数名を表す name 属性，変数の単位を表す unit 属性を持つとともに，変数の初期値を表す initial_value 属性を持つことができる．component を定義する数式は，component 要素の子要素として math 要素で定義され，math 要素中に複数の方程式が記述される．数式の表記には MathML[11] の content markup 形式が利用されるが，利用できる MathML タグには制限が設けられている．なお，方程式の表記方法には制約はなく，自由な形式で記述される．

CellML には，変数の初期値を除いて，シミュレーション計算上の境界条件を記述する方法はない．また，変数と定数との定義において記述上の区別はない．定数の値は変数初期値として与えられる．

4. 細胞モデルの構造解析

4.1 解析対象・目的

本研究では，CellML により記述された細胞モデルに対して，初期値問題の陽解法によるシミュレーション計算を機械的に実行することを目的とする．このとき，各時相の計算に必要な連立方程式に対して，境界条件の設定および数値計算手順の決定を行うため，2 節で説明した恒川・室田手法を適用することを考える．

ただし，本研究での解析対象と恒川・室田手法の対象問題とでは記述形式上の相違があるため，恒川・室田手法を単純に適用することはできない．そこで，以下の節において恒川・室田手法適用上の問題点を明らかにし，その解決方法について検討する．

また，CellML で形式的に与えられた数式を単純に計算することが，数値計算的に非効率である場合がある．そこで，数値計算上の効率化を目的として，与えられた方程式の構造を変形することも，本研究の目的とする．

4.2 対象方程式の標準形への変形

本研究で解析対象としている CellML では，方程式は自由な形式で記述されるため，恒川・室田手法で前提としている標準形には合致しない方程式も含まれる．そこで，細胞モデルの構成方程式を標準形へと変形した上で，恒川・室田手法を用いることを考える．構成式に含まれる非標準形の方程式は，以下の三種類のいずれかに分類できる．その各々について，標準形への変形方法を以下に示す．

第一に，方程式が一つの変数を陽に解く形で表されておらず，ある定数 C に対して，

$$f(u,v,\ldots)=C$$

の形で表される場合がある．この形で表される方程式の場合，文献[8] では，変数 ξ を導入し，方程式を

$$\xi=f(u,v,\ldots)$$

と表現した上で，変数 ξ の値が所与の値 C であるとすることで，標準形として扱うことが示されている．本研究でも，これを利用する．

第二に，両辺ともに単一の変数または定数ではない，つまり

$$f(u,v,\ldots)=g(u,v,\ldots)$$

の形で表される場合がある．この場合，右辺全体を左辺に移項し，

$$f(u,v,\ldots)-g(u,v,\ldots)=0$$

と変形することにより，上記の第一の形となるため，標準形へと変形できる．

第三に，複数の方程式が左辺に同一の変数を持つ場合，例えば

$$y_i=f(u,v,\ldots)$$
$$y_i=g(u,v,\ldots)$$
$$y_i=h(u,v,\ldots)$$

となる場合があり得る．この場合，一つの方程式を除いて，左辺を右辺へと移項する．つまり上述の例では，

$$y_i=f(u,v,\ldots)$$
$$0=g(u,v,\ldots)-y_i$$
$$0=h(u,v,\ldots)-y_i$$

と変形する．これらは，第一の形であるため，同様に標準形へと変形できる．

4.3 変数型・境界条件の設定

細胞モデルの数値計算を行うためには，CellML では記述が不十分である境界条件について利用者が設定する必要がある．この作業は，恒川・室田手法では，各変数に対して変数型およびそれに関する定数値を与

えることに相当する．

一方，CellML では，定義された定数について，その記述だけから定数であることを判別することは不可能である．そのため，CellML により記述された細胞モデルに対して恒川・室田手法を適用する際には，あらかじめ利用者により，定数すなわち S 型または G 型変数の指定を受ける必要がある．しかし，大規模な細胞のモデルでは，そこに現れる変数・定数の数も百以上と相当な数となるため，そのすべてについて，利用者に直接，変数，定数を判別，指定させることは，非常な労力を強いることになり，問題である．

一方で，細胞モデルがシミュレーション計算可能である，すなわち，対象とする連立方程式が構造的可解性を満たすためには，各変数の型の組み合わせに対して制約条件が存在する．そこで，数値シミュレーションの利用者による境界条件を含めた変数型の指定においてグラフ構造解析による可解性の判定を利用する方法について検討する．

細胞モデルの構造可解性を解析するためには，全ての A 型および G 型変数が確定している必要がある．ここで，A 型変数は極小点のみに設定され，かつ極小点は A 型変数あるいは S 型変数のいずれかであり，G 型変数が定まることにより制約が加えられる．そこで，本研究では，まず全 G 型変数を確定させたのち，A 型変数を確定させる方法をとる．

G 型変数には，二種類が存在する．一方は，シミュレーションの境界条件により G 型となる変数であり，これらについては，利用者が選択することが必要である．もう一方は，方程式の左辺変数が定数である場合，つまり

$$k = f(u, v, \ldots)$$

において k が定数である場合である．これらの変数は，本来モデルに内在しているものであり，表現グラフ上で極大点として現れる．そこで，利用者に対して極大点の中から定数を選択させることにより，G 型変数を確定することが可能である．なお，前節で述べた標準形への変換過程で生じた G 型変数については，利用者による指定の必要なく G 型であることが確定している．

次に，A 型変数の確定方法について考える．連立方程式の構造可解性の要件から，全ての A 型変数は G 型変数への経路を持つ必要がある．逆に，G 型変数への経路を持たない極小点は S 型でなければ，連立方程式は構造可解性を満たさない．つまり，G 型変数への経路を持たない極小点である変数は，S 型であると自動的に確定できる．そこで，G 型変数への経路を持つ極小点の中から，G 型変数と同数の A 型変数を指定させればよい．このとき，一つ以上の変数が A 型として指定された段階で，G 型変数への Menger 型リンキングを持ち得ない変数が生じることがある．これらの変数もまた，自動的に S 型として確定できる．なお，

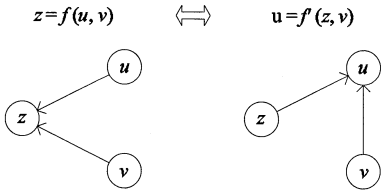

図 2　左辺変数交換によるグラフの変換

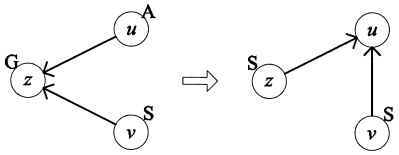

図 3　グラフ変換による A 型，G 型変数対の削減

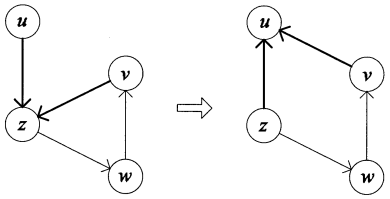

図 4　グラフ変換による有向閉路の分解

本研究では連立常微分方程式の陽解法計算を対象としているため，時間微分される変数，すなわち積分変数については値が既知であり，極小点であれば S 型，そうでなければ G 型として初期段階から扱える．

4.4　方程式変形による数値計算量の削減

本研究で解析対象とする CellML では，全ての方程式が MathML により陽に記載されるため，代数的操作により方程式を変形することが可能である．一般に，ある変数 z に対する方程式

$$z = f(u, v, \ldots)$$

に関して，f が u について他の変数によらず一価関数であるならば，同値な変形により方程式を

$$u = f'(z, v, \ldots)$$

とし，左辺変数を交換することが可能である．これは，表現グラフ上ではノード間の有向エッジによる関係を変更することに相当する (図 2)．このグラフ構造の変換によって，対となる A 型変数の非極小点化と G 型変数の極小点化による A 型，G 型変数対の削減（図 3）や，有向閉路の分解（図 4）が実現できる場合がある．これは，連立方程式の次元低下などの本質的自由変数の削減を意味し，シミュレーション計算量の削減につながる．そこで，数値シミュレーション計算における計算量の削減を目的に，CellML により与えられる方程式を変形し表現グラフを変換する方法を検討する．

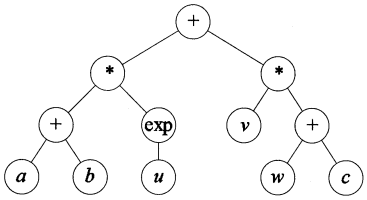

図 5　交換対象数式の構文木の例

一般的には，左辺変数が一価となる右辺変数と左辺変数との交換は可能である．しかし，それには変換や表現，計算が困難なものが多く含まれる．そこで本研究では，以下の条件を満たす右辺変数と左辺変数との交換を対象とする．

方程式右辺の構文木において以下のいずれかの演算のみを経由して根ノードから到達可能な変数

- 和差演算
- 0 でない定数との積商演算
- 自然対数の底に対する指数関数 (exp)

例えば，方程式

$$z = (a+b)\cdot\exp(u) + v\cdot(w+c)$$

があり，ここで a, b, c が 0 でない定数，u, v, w, z が変数とする．この場合，右辺の構文木は図 5 で示され，変数 z と変数 u は交換でき，変数 v, w は交換できない．ここで定めた条件は一般の方程式に対しては限定的なものではあるが，細胞モデルを構成する非線形連立方程式に含まれる多くの変数について交換可能なものである．

対となる A 型，G 型変数の削減，および有向閉路の分解を目的とした場合，全ての可能な方程式変形に伴うグラフの変換およびそれらの組み合わせを総当たりで試行することによって，本質的自由変数を最小にする意味での最適なグラフへの変換を求めることができる．しかし，それは計算量から現実的ではない．また，ここでは，数値シミュレーションの計算量削減をグラフ変換の目的としている．そこで，数値計算量について効果的で，かつ変換処理の効率的なグラフ変換方法について検討する．

まず，単独の方程式の変換について考える．左辺変数と交換される右辺変数 u がグラフ上で極小点でなかった場合，交換により変数 u を左辺変数に持つ方程式が二つになるため，標準形を満たさなくなる．つまり，単独で交換可能な右辺変数はグラフ上の極小点に限定される．さらに，S 型変数である極小点を左辺変数へと変換することは，S 型変数を G 型変数へと変換することであり，これは G 型変数の増大を意味する．そこで，単独で可能であり効果のある方程式の変換は，A 型である右辺変数を左辺変数と交換する場合に限られる．次に，この交換の効果について考える．左辺変数へと交換された変数 u は極小点ではなくなるので A 型ではなくなる．一方の，右辺変数へと交換された変数 z は，入力エッジがなくなるため極小点化する．これは，標準形の前提より，ある変数ノードへの入力エッジは全て単一の方程式に関するためである．これらのことから，A 型の右辺変数と左辺変数の交換により，A 型が交換の対象となった変数へと移動することになる．

以上の点を考慮し，本研究では，以下に述べる手法を用いてグラフを変換する．ある A 型変数から，対応する G 型変数または有向閉路を構成する任意の変数（以下目的変数）への経路を考える．A 型変数と経路中で隣接する変数との交換の可否を判定する．交換が可能な場合，同様の交換を目的変数に到達するまで反復する．ただし，変換によって新たな閉路が発生する場合は，これを除外する．最終的に，目的変数までの全行程が変換可能であるものを探索する．これは，目的変数が G 型変数である場合は，G 型変数と A 型変数の一致，つまり一対の A 型，G 型変数を削減することになり，目的変数が閉路を構成する変数である場合は，閉路を分解することになる．本来は，このようにして探索された全ての変換に対して，最適な組み合わせを見つける必要がある．しかし，効率的な数値計算量の削減という観点では，各 A 型変数に対して順に深さ優先で交換を探索する方法で，実質的に効果があると期待される．A 型変数の選択順としては，簡約化された方程式においてより次数の高いブロックに属するものから選択する方法が考えられる．

5. 適　用　例

非線形連立方程式を含んだ簡易化した細胞モデルの典型例を用いて，前節で述べた手法の適用について説明する．ここで対象とするモデル例は，あるイオン i に関して細胞膜に存在するイオンチャネルと細胞室内のイオンバッファB をモデル化したものであり，構成式は以下の式 1-4 で与えられる．

$$[\mathrm{i}]\cdot[\mathrm{B}] = \mathrm{K_m}\cdot[\mathrm{iB}] \tag{1}$$

$$[\mathrm{i}] + [\mathrm{iB}] = [\mathrm{i}]_t \tag{2}$$

$$[\mathrm{B}] + [\mathrm{iB}] = [\mathrm{B}]_t \tag{3}$$

$$\frac{d}{dt}[\mathrm{i}]_t = p\cdot([\mathrm{i}] - [\mathrm{i}]_o) \tag{4}$$

式 1-3 は，イオン i とイオンバッファB との反応速度は十分に速いものとして即時平衡を仮定した場合の平衡状態を計算する式であり，ここで，[i] は細胞質の i の濃度，[B] は細胞内の自由な B の濃度，[iB] は B と結合した i の濃度，$[\mathrm{i}]_t, [\mathrm{B}]_t$ はそれぞれ細胞室内の i, B の総量の濃度であり，$\mathrm{K_m}$ は平衡定数である．式 4 は，イオンチャネルを通過するイオンの流量を表した式であり，ここでは簡単のため，細胞質および細胞外の i の濃度 [i], $[\mathrm{i}]_o$ の差に透過係数 p を掛けた式で表現している．

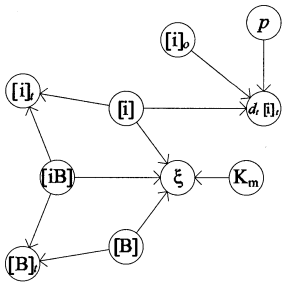

図 6　適用例 表現グラフ

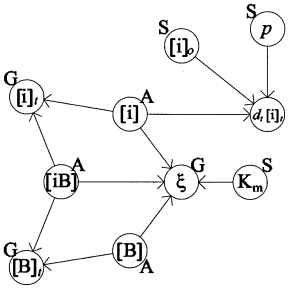

図 7　適用例 表現グラフ（型指定付き）

まず与えられた連立方程式の標準形への変形を行う．式 1 について 4.2 節に記した方法で変形し，式 2, 3 について両辺を入れ換えて以下の式を得る．

$$\xi = [\mathrm{i}] \cdot [\mathrm{B}] - \mathrm{K_m} \cdot [\mathrm{iB}] \tag{5}$$

$$[\mathrm{i}]_t = [\mathrm{i}] + [\mathrm{iB}] \tag{6}$$

$$[\mathrm{B}]_t = [\mathrm{B}] + [\mathrm{iB}] \tag{7}$$

$$\frac{d}{dt}[\mathrm{i}]_t = p \cdot ([\mathrm{i}] - [\mathrm{i}]_o) \tag{8}$$

ただし，ξ は変形に際して導入された変数であり，その値は 0 であることが要求される．この連立方程式の表現グラフは図 6 となる．ただし，d/dt を d_t と略記している．

続いて，各変数の型を指定する．ξ は標準形への変形時に導入された変数であり，G 型であることが決められている．また，$[\mathrm{i}]_t$ は積分変数であり，かつ極小点ではないので，G 型である．さらに，この例では，シミュレーションの実験条件として $[\mathrm{B}]_t$ が G 型として指定される．この段階で，G 型として 3 変数が確定する．次に，A 型，S 型を決定する．p, $[\mathrm{i}]_o$ は G 型変数への経路を持たない極小点であるため，S 型として確定される．それ以外の極小点として [i], [iB], [B], K_m があるが，G 型変数と同数の 3 変数として [i], [iB], [B] が A 型として指定され，残る K_m は S 型となる．変数型の指定された表現グラフを図 7 に示す．このグラフにおいて Menger 型完全リンキングはいくつかの組み合わせが考えられるが，ここでは，[i] と $[\mathrm{i}]_t$, [iB] と ξ, [B] と $[\mathrm{B}]_t$ の対を選んで，以下の説明を進める．

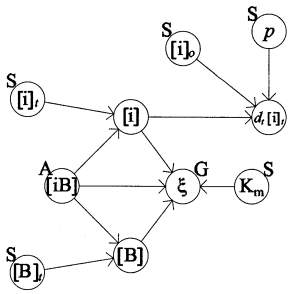

図 8　適用例 表現グラフ（変換後）

次に，方程式変形による計算量削減を試みる．[i] から $[\mathrm{i}]_t$ への経路について考えると，この経路を構成する方程式は式 6 であり，右辺変数 [i] と左辺変数 $[\mathrm{i}]_t$ が交換できる．同様に，[B] から $[\mathrm{B}]_t$ への経路についても変換可能である．一方，[iB] から ξ への経路については，式 5 の右辺変数 [iB] と左辺変数 ξ は交換可能ではあるが，その交換によりグラフ上に閉路が生じるため，この交換は行わない．この方程式変形により式は

$$\xi = [\mathrm{i}] \cdot [\mathrm{B}] - \mathrm{K_m} \cdot [\mathrm{iB}] \tag{9}$$

$$[\mathrm{i}] = [\mathrm{iB}] - [\mathrm{i}]_t \tag{10}$$

$$[\mathrm{B}] = [\mathrm{iB}] - [\mathrm{B}]_t \tag{11}$$

$$\frac{d}{dt}[\mathrm{i}]_t = p \cdot ([\mathrm{i}] - [\mathrm{i}]_o) \tag{12}$$

となり，表現グラフとして図 8 が得られる．最終的に，自由変数を [iB] とする一元の非線形方程式を含んだ計算手順を得られる．

6. ま と め

本稿では，CellML により記述されたから細胞モデルに対して初期値問題の陽解法計算を機械的に実行することを目的に，グラフ理論を用いた連立方程式の構造解析手法を適用し，可解要件を満たす境界条件の設定，および数値計算手順の決定を行う方法について検討した．その中で，細胞モデル構成方程式の標準形への変形方法，可解性判定を利用した境界条件等の変数型の指定方法，グラフ変換を伴った方程式変形による数値計算量の削減方法について述べた．今後は，本稿で記した手法のソフトウェアへの実装を行った上で，実際の細胞モデルへの適用を行い，本手法の有効性について確認する予定である．

参 考 文 献

1) Luo, C.-H. and Rudy, Y.: A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes, *Circulation Research*, Vol.74, No.6, pp.1071–1096 (1994).

2) Jafri, M.S., Rice, J.J. and Winslow, R.L.: Cardiac Ca^{2+} Dynamics: The Roles of Ryanodine Receptor Adaptation and Sarcoplasmic Reticulum Load,

Biophysical Journal, Vol. 74, No. 3, pp. 1149–1168 (1998).

3) Matsuoka, S., Sarai, N., Kuratomi, S., Ono, K. and Noma, A.: Role of individual ionic current systems in ventricular cells hypothesized by a model study, *Japanese Journal of Physiology*, Vol. 53, No. 2, pp. 105–123 (2003).

4) ten Tusscher, K.H., Noble, D., Noble, P.J. and Panfilov, A. V.: A model for human ventricular tissue, *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 286, No. 4, pp. 1573–1589 (2004).

5) Cuellar, A.A., Lloyd, C.M., Nielsen, P.F., Bullivant, D.P., Nickerson, D.P. and Hunter, P.J.: An Overview of CellML 1.1, a Biological Model Description Language, *SIMULATION*, Vol. 79, No. 12, pp. 740–747 (2003).

6) Garny, A., Kohl, P. and Noble, D.: Cellular Open Resource (COR): a public CellML based environment for modelling biological function, *International Journal of Bifurcation and Chaos*, Vol. 13, No.12, pp.3579–3590 (2003).

7) Loew, L.M. and Schaff, J.C.: The Virtual Cell: a software environment for computational cell biology, *Trends in biotechnology*, Vol. 19, No. 10, pp. 401–406 (2001).

8) 恒川純吉：ラージスケールシステムのグラフ論的分割，オペレーションズ・リサーチ，Vol.25, No.12, pp.788–793 (1980).

9) Murota, K.: *Systems Analysis by Graphs and Matroids: Structural Solvability and Controllability*, Algorithms and Combinatorics, No. 3, Springer-Verlag (1987).

10) Even, S. and Tarjan, R.E.: Network Flow and Testing Graph Connectivity, *SIAM Journal on Computing*, Vol.4, No.4, pp.507–518 (1975).

11) Carlisle, D., Ion, P., Miner, R. and Poppelier, N.: Mathematical Markup Language (MathML) Version 2.0 (Second Edition), http://www.w3.org/TR/2003/REC-MathML2-20031021/ (2003).