

細胞モデルの微分代数方程式に対する 可解な計算条件の効率的設定手法

嶋 吉 隆 夫^{†1,†2} 天 野 晃^{†2} 松 田 哲 也^{†3}

細胞の生理学的機能を対象としたモデルは一般的に常微分方程式と代数方程式の集合として形式的には定義されるが、その中には数値シミュレーションの計算対象が半陽的微分代数方程式系となるものがある。そのようなモデルの構成式が宣言的に与えられた場合にシミュレーションを行うためには、外的に値の定まるパラメータ定数を変数集合から選択することで計算条件を適切に設定する必要があるが、複雑大規模なモデルに対して整合性のある計算条件を設定することは負担の大きい作業である。そこで本稿では、方程式の集合として宣言的に定義されたモデルに対して、整合性のある計算条件を効率的に設定する手法を提案する。本手法では、連立方程式の構造的な可解性判定に対するグラフ理論に基づいた既存手法を応用することにより、対話的な計算条件の設定において、構造的に可解となりえない計算条件を候補から段階的に除外することで、モデルへの整合性がある計算条件を効率的に設定することが可能である。細胞生理学機能に関するモデルと無作為生成したモデルとを用いた実験により、提案手法の実用性および有効性を示す。

Efficient Configuration of Solvable Calculation Condition for Differential Algebraic Equations in Cell Models

TAKAO SHIMAYOSHI,^{†1,†2} AKIRA AMANO^{†2}
and TETSUYA MATSUDA^{†3}

A model of cellular physiological functions is generally defined as a set of ordinary differential equations and algebraic equations. Some models form semi-explicit differential algebraic equations. Numerical simulation of a declaratively defined model requires a calculation condition by selecting parameter constants, the values of which are extrinsically provided. However, manual configuration of consistent calculation conditions for large-scale complicated models is a difficult task. In this paper, we propose a method for efficient configuration of consistent calculation conditions for declaratively defined models. The present

method progressively eliminates invalid calculation conditions from candidates in order to assist interactive configuration of a calculation condition, by applying a method based on graph theory for structural solvability of simultaneous equations.

1. 序 論

細胞生理学の分野では従来から、膜興奮や筋収縮といった細胞の生理的機能を対象に、その動態を数理モデルとして表現した細胞モデルが用いられている。これらの細胞モデルは一般的に、細胞状態の経時変化を表現する常微分方程式と、細胞状態に依存する変数に関する方程式の集合として定義される。その構成式の多くは、生理学実験の結果を再現するように経験的に定式化された方程式であり、非線形性が高く、また、形状は非常に多様であるという特徴がある。さらに近年では、複数の細胞機能を扱う包括的細胞モデル^{1)–3)}も開発されるようになっており、構成式の数が100を超える細胞モデルも報告されている。

一方、細胞モデルの交換や共有を促進することを目的として、モデルを宣言的に記述する形式^{4),5)}が提案されており、また、記述形式によって記述されたモデルのデータベース⁶⁾の構築も進んでいる。そのような宣言的形式で蓄積されたモデルについてシミュレーションを簡便に実行できることは、細胞モデルの開発や応用にとって重要である。

細胞モデルのシミュレーションで計算対象となる方程式系は、形式上は、常微分方程式と代数方程式の集合として定義される微分代数方程式系であるが、これまで報告されてきた細胞モデルの大部分では、微分代数方程式における代数変数が単純な逐次の代入により陽的に求められるものだけに限られており、計算対象は実質的に常微分方程式系である。細胞生理学現象のモデル化では、本来、各種平衡状態や保存則を表現するための陰的代数方程式を扱う必要があるが、これまではモデル実装の煩雑性を主な理由として陰的方程式を扱うことが避けられてきた。しかし、より精密かつ高精度に細胞生理学現象を再現するためには陰的代数方程式を扱う必要があることを理由に、近年、シミュレーション対象とする実験条件によっては計算対象が半陽的微分代数方程式系となるものや、本質的に半陽的微分代数方

†1 財団法人京都高度技術研究所
ASTEM Research Institute of Kyoto

†2 立命館大学生命科学部
College of Life Sciences, Ritsumeikan University

†3 京都大学大学院情報学研究所
Graduate School of Informatics, Kyoto University

方程式系を形成するものが、少ないながらも報告されつつある⁷⁾。ここで、半陽的の微分代数方程式系とは、制約付き常微分方程式系とも呼ばれ、一般形が $\mathbf{y}' = f(t, \mathbf{y}, \mathbf{z})$, $0 = g(t, \mathbf{y}, \mathbf{z})$ となる方程式系である⁸⁾。

半陽的の微分代数方程式系をなす細胞モデルについても、大部分の方程式は陽的に定義されるものであり、実質的には次元数が大きくない陰的な連立非線形方程式がいくつか微分代数方程式系に含まれるにすぎない。ここで本稿では、そのような実質的な連立方程式のことを、本質的に同時に解くべき代数方程式系という意味で、同時代数方程式系と呼ぶこととする。適切な変数初期値を与えて時間発展型シミュレーションを行うことを考えた場合、常微分方程式と代数方程式の集合として記述されるモデルに対して、微分代数方程式系一般に対して用いられる指数逓減手法などをそのまま用いることは非効率的であり、半陽的の微分代数方程式に含まれる同時代数方程式系部分を抽出したうえで、微分方程式の初期値問題に対する解法を適用する状態空間形式法⁹⁾などを用いることが効率的である。

半陽的の微分代数方程式系をなす細胞モデルが方程式の集合として宣言的に与えられる場合、計算条件を与えることにより計算対象となる方程式系が定まる。ここで、計算条件とは、値がモデル外から与えられる変数(パラメータ定数)の集合に相当し、計算条件はシミュレーションで想定する実験条件により変化しうる。たとえば、興奮性細胞を対象とした生理学実験においては、主に細胞膜内外の電位差を固定した状態(voltage clamp)や細胞膜を通して流れる電流量を一定に保つ条件(current clamp)での実験が、また、筋細胞に対しては細胞長を固定した収縮(isometric contraction)や細胞張力を一定に保った条件での収縮(isotonic contraction)を調べる実験が、さらに、薬剤の投与により細胞内イオン濃度を制御した条件における実験などが行われる¹⁰⁾。細胞モデルを用いたシミュレーション実験では、対象とする実験ごとにモデルに与える計算条件が異なる。

これまでに、連立方程式に対して可解性を判定する手法¹¹⁾が提案されており、これは微分代数方程式系に含まれる同時代数方程式系にも適用可能であるため、モデルに対して与えられた計算条件の整合性を判定することに利用できる。しかし、逆に、モデルに対して整合性のある計算条件を与える作業は手動で行わなければならない。このような作業は全体構造を容易に把握できるモデルに対しては問題とはならないが、多数の式および変数で構成され複数の同時代数方程式系を含むような複雑なモデルに対して、シミュレーションで意図する実験条件に合致した整合性のある計算条件を設定することは負担が大きい作業である。また、モデルの効率的計算のためには、逐次的代入により陽的に計算できる方程式と、陰的に解を求める必要のある同時代数方程式系を分離することが必要である。細胞生理学現象を

精密に再現するための細胞モデルを開発するためには、方程式集合として宣言的に記述されたモデルに対する適切な計算条件の設定や、それにより定まる半陽的の微分代数方程式系からの同時代数方程式系の抽出を効率化することが非常に重要である。

そこで本稿では、連立方程式に対する可解性を判定する手法を応用することで、常微分方程式と代数方程式の集合として宣言的に記述されたモデルに対して、対話的支援により整合性のある計算条件を効率的に設定し、同時代数方程式系を自動的に抽出する手法を提案する。まず、2章で本研究で利用する連立方程式の可解性判定手法について記述した後、3章で提案手法を定義する。また、4章で提案手法に対する評価実験の結果について報告する。

2. 連立方程式の構造的可解性判定

伊理らは連立方程式の構造的可解性を判定する手法を提案している¹¹⁾⁻¹³⁾。ここで、構造的可解性とは、任意のパラメータ値に対して連立方程式が一意解を持つ構造を有していることである。この手法では、以下に示す標準形の連立方程式を解析の対象とする^{11),12),14)}。

$$\begin{cases} y_i = f_i(\mathbf{x}, \mathbf{u}) & (i = 1, \dots, M) \\ u_k = g_k(\mathbf{x}, \mathbf{u}) & (k = 1, \dots, L) \end{cases} \quad (1)$$

ここで、 x_j ($j = 1, \dots, N$) および u_k ($k = 1, \dots, L$) は未知数、 y_i ($i = 1, \dots, M$) はパラメータであり、 f_i ($i = 1, \dots, M$) および g_k ($k = 1, \dots, L$) は十分に滑らかな実数値関数である。

標準形の連立方程式は表現グラフ $G=(V, E)$ として表現される¹¹⁾。ただし、 V は点集合であり、変数に対応する $X \equiv \{x_1, \dots, x_N\}$, $U \equiv \{u_1, \dots, u_L\}$, $Y \equiv \{y_1, \dots, y_M\}$ について $V = X \cup Y \cup U$ である。また、 E は辺集合であり、各 y_i について関数 f_i の実質的な変数から点 y_i への辺、および各 u_k について同様の辺からなる。ただし、関数の実質的な変数とは、その変数による関数の偏導関数が0と合同ではない変数のことである。表現グラフにおいて、入次数が0である点を極大点、出次数が0である点を極小点と呼ぶ。表現グラフ上で X に属する点は極大点であり、 Y に属する点は極小点である。また、伊理らにより、 X から Y への Menger 型リンクとは、 X に属する点から Y に属する点に至る互いに点素な有向道の集合であると定義されている¹¹⁾。リンクに含まれる有向道の数をリンクの大きさと呼ぶ。大きさが最大のものを最大リンク、 $|X| = |Y|$ で大きさが $|X|$ に等しいものを完全リンクと呼ぶ。

これらの定義を用いて、伊理らにより次の定理が証明されている¹¹⁾⁻¹³⁾。

定理 1 f_i ($i = 1, \dots, M$) および g_k ($k = 1, \dots, L$) の偏微係数が有理数体上で代数的に独立であるという“一般性”を仮定した場合、標準形の連立方程式 (1) が構造的に可解であるための必要十分条件は、その表現グラフにおいて X から Y への Menger 型完全リンクが存在することである。

ただし、一般性の仮定は厳しすぎるものではあるが、仮定が成立しない場合も定理の必要条件是成立する。なお、Even ら¹⁵⁾ によって、Edmonds-Karp アルゴリズム^{16),17)} として知られる最大流問題の解法を用いることで、時間計算量 $O(\sqrt{|V||E|})$ で Menger 型最大リンクを 1 組求められることが示されている。

伊理らにより数値シミュレーションにおける構造的可解性の判定手法が提案されている^{13),14),18)}。この手法では、数値シミュレーションのシステム定義およびオペレーション定義を導入する。標準形のシステム定義とは、すべての方程式が $z = f(u, v, \dots)$ の形で与えられ、左辺変数が重複しない方程式の集合として定義される。標準形のシステム定義は、前述の方法で表現グラフとして表現できる。オペレーション定義は、変数の部分集合（および対応する表現グラフ上の点）に対して変数型を設定することで定義される。S 型 (Set 型) 変数とは、値が特定の設定値に固定され計算する必要のない変数である。A 型 (Assume 型) 変数とは表現グラフ上で極大点であり、かつ、S 型ではないすべての変数である。G 型 (Given 型) 変数とは、その値が所与の値と等しくなることが要求される変数である。G 型変数が表現グラフ上で極小点でない場合、その点を 2 分割して、一方を極大点とするために全出力辺を接続して S 型点と設定し、他方を極小点とするために全入力辺を接続して G 型点と設定する。結果として得られた表現グラフは、A 型変数を x_j 、G 型変数を y_i 、その他の変数を u_k と見なすことにより標準形の連立方程式 (1) をなす。これにより、定理 1 を用いることで数値シミュレーションの構造的可解性が判定できる。

なお、伊理らは常微分方程式系について、微分変数と微係数との間の依存関係を含めた表現グラフとして動的グラフを提案している^{14),18)}。ただし、微分変数と微係数との間の依存関係は用いる数値解法により異なる。しかし、本稿の対象である計算条件が適切か否かと、どのような解法を用いて数値計算を行うかとは、完全に独立である。つまり、本研究の目的においては、動的グラフを考慮する必要はない。ただし、計算条件の設定により定まった方程式系に対して動的グラフを用いた手法は適用可能である。

3. 計算条件の効率的設定手法

3.1 構造的可解性判定手法のモデル構成式集合への適用

本研究は、方程式の集合として宣言的に与えられたモデルに対して整合性のある計算条件を効率的に設定することを目的とする。そこで、2 章で述べた構造的可解性判定手法を応用し、モデル構成式の集合をシステム定義、計算条件をオペレーション定義に対応させたいうで、システム定義に対して構造的に可解なオペレーション定義を効率的に設定することを考える。本節では、伊理らの手法を一般の半陽的微分代数方程式に適用するため、モデル構成式の集合および計算条件をシステム定義・オペレーション定義に対応させる方法について述べる。

モデル構成式は、一般には、標準形のシステム定義の形となっていないが、以下の手続きにより各方程式に対して同値な変形を行うことで、標準形のシステム定義に変形可能である。まず、方程式が 1 個の変数を陽に解く形で表されておらず、ある数値 b に対して

$$f(u, v, \dots) = b$$

の形で表されている場合、変数 β を導入し

$$\beta = f(u, v, \dots)$$

としたうえで、変数 β は値が b に設定される G 型であるとオペレーション定義に規定することで、標準形として扱うことができる。同様に、両辺ともに単一の変数ではない、つまり

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

の形で方程式が表される場合、オペレーション定義において値が 0 に設定される G 型変数 ϕ を導入することにより、

$$\phi = g(v, \dots) - f(u, \dots)$$

として標準形へと変形できる。最後に、複数の方程式が左辺に同一の変数 w を持つ場合、つまり、

$$\begin{cases} w = f_i(\mathbf{v}_i) & (i = 1, \dots, K) \end{cases}$$

となる場合、オペレーション定義で値が 0 と設定される G 型変数 ϕ_i ($i = 1, \dots, K-1$) を導入し、

$$\begin{cases} \phi_i = f_i(\mathbf{v}_i) - w & (i = 1, \dots, K-1) \\ w = f_K(\mathbf{v}_K) \end{cases}$$

と変形する．ここで、これらの手続きにおいて導入された変数を仮想変数と呼ぶ．

オペレーション定義における G 型, S 型変数はいずれも、各計算に先だてて値の定まっている変数を意味し、その違いは方程式の左辺に現れるか否かである．そこで、これらをあわせて S/G 型変数と呼び、システム定義の左辺に現れる場合は G 型、そうでない場合は S 型を設定するものとする．モデルのパラメータ定数は S/G 型変数に相当する．次に、常微分方程式の初期値問題に対する数値解法では、陽解法および陰解法のいずれにおいても一般に、微分変数のベクトルを y とすると、対象とする常微分方程式 $y' = F(t, y)$ について、所与の初期値やすでに計算済みの値、近似値などを y に代入して、 $F(t, y)$ を評価することを繰り返して解を求める．つまり、半陽的微分代数方程式に対して微分代数方程式系の初期値問題解法を用いて数値計算する場合には、何らかの定められた値を微分変数 y に与えたときの y' を評価することになる．逆にいえば、 y の値を与えたときに y' の値が求まること、つまり、半陽的微分代数方程式系 $y' = f(t, y, z)$, $0 = g(t, y, z)$ において、 y が与えられたときに z について $0 = g(t, y, z)$ が可解であることが、計算条件が適切であるための条件である．それゆえ、微分変数とその微係数とは異なる変数として扱うことになり、また、微分変数は値が既知、つまり、S/G 型変数として扱うことができる．

3.2 計算条件設定支援アルゴリズム

本節では、モデル構成式の集合を対応づけたシステム定義に対して、構造的に可解なオペレーション定義として与える計算条件の設定を対話的に支援し、同時に、モデル構成式集合と計算条件により定まる微分代数方程式系から同時代数方程式系を自動的に抽出するアルゴリズムを定義する．本アルゴリズムは、オペレーション定義としての計算条件を対話的に設定する作業において、構造的に可解となりえないオペレーション定義を段階的に除外することで、対話的な計算条件の設定を効率化する手法である．

さて、アルゴリズムの定義に先立ち、いくつかの補題を準備する．なお、グラフの点 u から点 v へと有向道が存在するとき、点 v は点 u から到達可能であるといい、点 u を点 v の先行点、点 v を点 u の後継点という．また、簡単のため、点 v が Menger 型リンクグに含まれる有向道に含まれるとき、点 v は Menger 型リンクグに含まれる、逆に、点 v が Menger 型リンクグに含まれるいかなる有向道にも含まれないとき、点 v は Menger 型リンクグに含まれないという．まず、表現グラフ $G=(V, E)$ ($V=X \cup U \cup Y$) の各点が X から Y への Menger 型リンクグに含まれる可能性について考える．なお、 X から Y への Menger 型リンクグに含まれない点は表現グラフから除去しても構造的可解性の判定に影響を与えないことに注意されたい．

補題 1 点 v が Y のいかなる点にも到達可能でないならば、 v は Menger 型リンクグに含まれない．

証明 Menger 型リンクグの定義より明らか．(証明終)

補題 2 点 v のいずれの極大な先行点も X に含まれなければ、 v は Menger 型リンクグに含まれない．

証明 Menger 型リンクグの定義より明らか．(証明終)

さらに、不完全なオペレーション定義の整合性に関連して、Menger 型完全リンクグの部分集合が満たすべき条件について考える．

補題 3 X から Y への Menger 型完全リンクグが存在するならば、 X の任意の部分集合 X_s に対して、 X_s から Y への Menger 型最大リンクグの大きさは $|X_s|$ である．

証明 Menger 型リンクグの定義より、 X_s から Y への Menger 型最大リンクグの大きさは $|X_s|$ を超えない． X_s から Y への Menger 型リンクグで大きさ $|X_s|$ のものは、 X から Y への Menger 型完全リンクグから、 X の要素で X_s に含まれないすべての点を始点とする道を除くことで得られる．(証明終)

標準形のシステム定義に変形したモデル構成式の表現グラフに対してオペレーション定義を対話的に設定する際に、構造的に可解となりうるオペレーション定義に限定して提示することでユーザの選択候補を最小にし、同時に、微分代数方程式系に含まれる同時代数方程式系を自動的に抽出するアルゴリズムを以下に定義する．

アルゴリズム

- (1) すべての微分変数および仮想変数に S/G 型を設定する．
- (2) 各 S/G 型点の出力辺をグラフから除去し、除去によって極大点となった点を再帰的に出力辺とともに除去する．また、極大点である S 型点を除去する．
- (3) 極大点でないすべての点 (すでに G 型が設定された変数を除く) の中からパラメータ定数をすべてユーザに指定させ、それらに G 型を設定する．
- (4) 各 G 型点の出力辺をグラフから除去し、除去によって極大点となった点を再帰的に出力辺とともに除去する．
- (5) いかなる G 型点にも到達可能でない点をすべて接続辺とともにグラフから除去する．このとき除去された極大点に S 型を設定する．
- (6) すべての極大点に型が指定されるまで、以下の手順を反復する．
 - (a) 型が未設定のすべての極大点の中からパラメータ定数でない変数を 1 個ユーザに指定させ、それを A 型に設定する．

(b) 型が未設定の各極大点について A 型を仮定したときに, Menger 型最大リンク数が A 型点の数と一致しない場合, その極大点に S 型を設定する.

(c) S 型点と出力辺を除去し, 除去によって極大点となった点を再帰的に出力辺とともに除去する.

(7) G 型変数と A 型変数が同数であれば成功終了. そうでなければ失敗終了.

成功終了の場合, S/G 型変数をパラメータ定数の集合とする計算条件が設定される. 最終的に得られる簡約化されたグラフは, 微分代数方程式系に含まれる同時代数方程式系の表現グラフであり, その同時代数方程式系は A 型変数を x_j , G 型変数を y_i , その他の変数を u_k とした標準形の連立方程式 (1) である. また, 簡約化されたグラフに含まれない変数は, 単純な逐次的代入によって計算可能である. なお, 失敗終了となるのは, 意図した計算条件がモデルとは本質的に不整合である場合であり, いい換えれば, 目的とするシミュレーションは対象としたモデルでは実行できない.

本アルゴリズムにおいて Menger 型完全リンクングに関与する変数以外が選択候補から除去されることを証明する. まず, ステップ (2), (4), (6-c) において除去される点は Menger 型リンクングに含まれない点であることを証明し, 構造可解性判定に影響を及ぼさずにグラフから除去できることを示す. なお, G 型である点 v_G を 2 章に記した伊理らの手法に従い極小点と極大点とに分割するとき, その極大点は S 型であり, 点 v_G を極小点と極大点とに分割したのち極大点を除去することは, 点 v_G の出力辺を除去することと等しい.

補題 4 S 型の極大点を除去し極大点となる点を再帰的に除去することによりグラフ G から除去される点は, Menger 型リンクングに含まれない.

証明 S 型である極大点 v_S は X に含まれないため, 補題 2 より, S 型の点だけを極大な先行点とする点は Menger 型リンクングに含まれない. グラフ G において極大点 v の除去により極大となる点は点 v だけを先行点とする点であり, そのような点の再帰的な除去により極大点となる点もグラフ G において点 v だけを極大な先行点とする点である. (証明終)

また, 逐次的な点の除去が構造的な可解性判定に影響を及ぼさないことを証明する.

補題 5 グラフ $G=(V, E)$ において, 極大点からなる集合 V_0 を考え, また, 極大でない点のうち, そのあらゆる極大な先行点が V_0 に含まれるすべての点の集合 V_1 を考える. さらに, グラフ G から V_0 と V_1 とを除去したグラフを $G'=(V', E')$ としたとき, グラフ G' においてある極大点 v_2 だけを極大な先行点とする点と点 v_2 自身からなる点集合 V_2 を考える. いまどの点 $v \in V_2$ についてもグラフ G における極大な先行点は $V_0 \cup \{v_2\}$ に含まれる.

証明 E と E' の差集合の要素である各辺の始点は V_0, V_1 のいずれかに含まれる. ゆえにどの点 $v \in V_2$ についても, グラフ G における先行点は $V_0 \cup V_1 \cup V_2$ に含まれる. 点集合 $V_0 \cup V_1 \cup V_2$ の中でグラフ G で極大であるのは V_0 の要素または v_2 だけである. (証明終)

次に, ステップ (5) における点の除去が構造可解性判定に影響を及ぼさないことを証明する. なお, ステップ (3) より後のステップで G 型変数の指定は行われないうちに注意されたい.

補題 6 いくつもの G 型点にも到達可能でない点は Menger 型リンクングに含まれない. また, そのような極大点は S 型である.

証明 いくつもの G 型点にも到達可能でない点は, すなわち, 集合 Y のいくつもの点にも到達可能でない点である. 補題 1 より, そのような点は Menger 型リンクングに含まれない. また, そのような極大点は A 型ではありえないため, 定義より S 型である. (証明終)

次に, ステップ (6-b) に関して以下の命題を証明する.

補題 7 グラフ G における A 型変数の集合 X_s と G 型変数の集合 Y について X_s から Y への Menger 型最大リンクングの大きさが $|X_s|$ であるとき, ある極大点 $v \notin X_s$ について $X_s \cup \{v\}$ から Y への Menger 型最大リンクングの大きさが $|X_s|$ であるなら, v は S 型である.

証明 補題 3 より, $X_s \cup \{v\}$ を部分集合とする集合 X で X から Y への Menger 型完全リンクングが存在する集合は存在しない. つまり, 点 v は, X から Y への Menger 型完全リンクングが存在するいくつもの集合 X の要素でもない. ゆえに, 点 v は A 型変数ではありえないため, 定義より S 型である. (証明終)

最後に, 本アルゴリズムで最終的に得られるグラフについて以下の命題を証明する.

補題 8 アルゴリズムが成功終了した際に得られるグラフ G_s は, 微分代数方程式系に含まれる同時代数方程式系について A 型変数を x_j , G 型変数を y_i とした連立方程式 (1) の表現グラフである.

証明 アルゴリズムから明らかに, グラフ G_s のすべての極大点は A 型であり, すべての極小点は G 型である. さらに, アルゴリズムにより, 極大な先行点に A 型点を含まない点は除去されるため, グラフ G_s において極大でないすべての点は 1 個以上の A 型点から到達可能である. これは, グラフ G_s の極大点ではない点に対応するすべての変数は A 型変数に依存し, あらかじめ値が決められないことを意味する. また, アルゴリズムにより, G 型点に到達可能でない点は除去されるため, グラフ G_s において極小点でないすべての点は 1 個以上の G 型点に到達可能である. これは, グラフ G_s の極小点ではない点に対応するす

すべての変数は G 型変数に対応する関数の評価に必要であることを意味する。ゆえに、グラフ G_s の極大点でなく、かつ、極小点でない点に対応するすべての変数は、連立方程式 (1) の従属変数である。逆に、グラフ G_s に存在しない変数は、A 型変数に依存せずあらかじめ値が定められるか、または、G 型変数に対応する関数の評価に必要ない。ゆえに、連立方程式 (1) におけるすべての従属変数はグラフ G_s 上に存在する。これらのことから、グラフ G_s は A 型変数を x_j 、G 型変数を y_i とした連立方程式 (1) の表現グラフである。(証明終)

抽出された同時代数方程式系において定理 1 の一般性の仮定が成り立たない場合、本アルゴリズムによって設定された計算条件が可解でないことがある。ただし、一般性の仮定が成り立つか否かは、宣言的に与えられる方程式集合のみによっては決まらず、それとは別に与えられるパラメータ定数の値に依存する。つまり、本アルゴリズムによって設定される計算条件は、パラメータ定数値の設定によっては可解とならない場合がある。その可解性については、計算条件によって定まる同時代数方程式系とパラメータ定数値との組合せに対して判定する必要があるが、その判定については本稿の範囲外である。一方、可解となりうる計算条件が本アルゴリズムによって拒否されることはない。

3.3 アルゴリズム適用例

本アルゴリズムの適用例を以下のモデルを用いて説明する。

$$\begin{cases} v_5 = f_5(v_1, v_2, v_3, v_6) \\ v_6 = f_6(v_{11}) \\ v_7 = f_7(v_3) \\ v_8 = f_8(v_3, v_4, v_7) \\ v_9 = dv_{10}/dt = f_9(v_5) \\ v_{10} = f_{10}(v_5, v_6) \\ v_{11} = f_{11}(v_7) \\ v_{12} = dv_4/dt = f_{12}(v_7, v_8) \end{cases} \quad (2)$$

表現グラフを図 1 に示す。まず、変数 v_4 と v_{10} は微分変数であるため、ステップ (1) において S/G 型と設定され、ステップ (2) において点 4 がグラフから除去される。ここでステップ (3) において変数 v_{11} がパラメータ定数 (G 型) として指定されたとすると、ステップ (4) で点 6 がグラフから除去される。次いで、ステップ (5) で点 10, 11 のいずれにも到達可能でない点 8, 9, 12 が除去される。ここまでで得られるグラフを図 2 に示す。ステップ (6-a) でユーザが変数 v_2 をパラメータ定数でない変数 (A 型) として指定した場

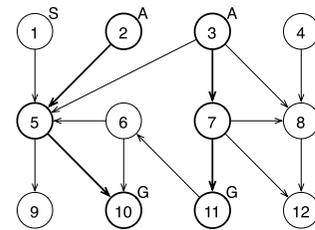


図 1 表現グラフ
Fig. 1 Representation graph.

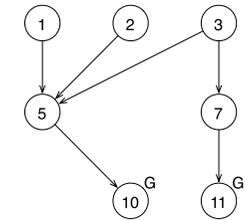


図 2 A 型変数選択時の表現グラフ
Fig. 2 Representation graph before specifying type A.

合、ステップ (6-b) で点 1 が S 型として設定されグラフから除去される。最後に、唯一残された極大点 3 に対応する変数 v_3 が A 型に指定される。最終的に得られた Menger 型リンクを図 1 中の太線で示す。また、抽出された同時代数方程式系は以下の式である。

$$\begin{cases} v_5 = f_5(v_1, v_2, v_3, v_6) \\ v_7 = f_7(v_3) \\ v_{10} = f_{10}(v_5, v_6) \\ v_{11} = f_{11}(v_7) \end{cases} \quad (3)$$

この連立方程式は変数 v_1, v_6, v_{10}, v_{11} の値が定まっているとき変数 v_2, v_3 について解くことができる。なお、変数 v_5, v_7 は従属変数である。

このモデルを計算する場合、変数 v_1, v_{11} の値は外的に与えられ、微分変数 v_4, v_{10} について用いる値はあらかじめ定まっている。変数 v_6 の値は変数 v_{11} を関数 f_6 に代入することにより求まる。そこで、同時代数方程式系 (3) を変数 v_2, v_3 について解くことにより、変数 v_2, v_3, v_5, v_7 の値が定まる。その後、すでに定まった変数値を関数 f_8, f_9, f_{12} に代入することにより変数 v_8, v_9, v_{12} の値が求まる。

4. 実 験

4.1 実験 1 – 細胞生理学モデルへの適用

微分代数方程式系を構成する細胞モデルに対して提案手法を適用し、その効果を確認する実験を行った。実験には Saucerman らによる論文 (7) に記載された心室筋細胞における β 刺激のシグナル伝達系についてのモデルをそのまま方程式の集合として表現したもの (以下 Saucerman モデル) を用いた。Saucerman モデルは 180 個の変数および 9 個の仮想変数、

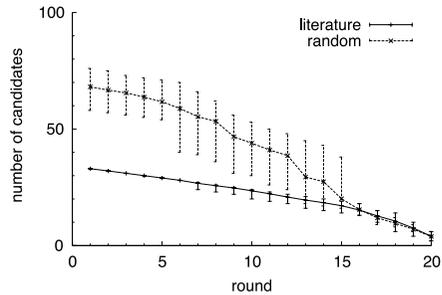


図 3 選択候補個数の履歴 (Saucerman モデル)
Fig. 3 History of numbers of candidates (Saucerman model).

表 1 選択候補の累計 (Saucerman モデル)

Table 1 Cumulative sum of numbers of candidates (Saucerman model).

	literature		random		manual
average	431.5	(13.5%)	787.9	(24.7%)	3,190
variance	251.2		3,906		
max	446	(14.0%)	898	(28.2%)	3,190
min	394	(12.4%)	675	(21.2%)	3,190

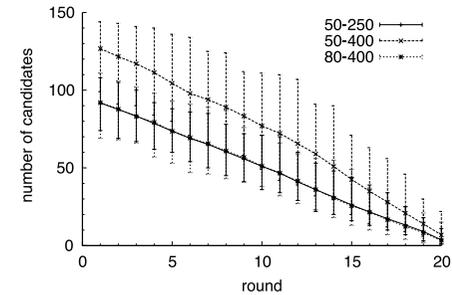


図 4 選択候補個数の履歴 (模擬モデル)
Fig. 4 History of numbers of candidates (dummy models).

表 2 選択候補の累計 (模擬モデル)

Table 2 Cumulative sum of numbers of candidates (dummy models).

#eq-#edge	50-250		50-400		80-400		manual
average	962.1	(34.2%)	1,417.4	(50.4%)	961.9	(34.2%)	2,810
variance	7,468		25,730		10,510		
max	1,157	(41.2%)	1,828	(65.1%)	1,186	(42.2%)	2,810
min	748	(26.6%)	1,039	(37.0%)	773	(27.5%)	2,810

81 個の式からなり、表現グラフの辺の数は 526 個である。このモデルに対して、まず、論文記載のシミュレーションを再現する計算条件に従って G 型変数および A 型変数を指定した場合について実験を行った。このとき、G 型および A 型変数の個数はともに 20 個である。ただし、A 型変数の指定順序は無作為に決定した 10 通りについて実験した。なお、シミュレーションの想定する実験条件に対して計算条件、すなわち G 型変数および A 型変数は一意に定まることに注意されたい。次に、G 型変数の個数が 20 個になるように、3.2 節に定義したアルゴリズムのステップ (3) において無作為にパラメータ定数を選択し、その後、ステップ (6-a) において毎回選択対象から無作為に 1 個の変数を A 型変数として指定した実験を 10 回行った。図 3 に、論文記載の計算条件を設定した場合 (literature) と無作為に計算条件を設定した場合 (random) とのそれぞれに対して、A 型変数指定時の各反復回 (round) において選択候補となった変数の個数 (number of candidates) の推移を示す。表 1 では、計算条件の設定効率に対する指標として、A 型変数指定時の選択候補の個数を累計した値について、平均値、分散、最小値、最大値を示している。また、比較対象として提案手法を用いずに全変数から直接パラメータ定数を選択した場合の累計値 (manual)

とそれに対する比率をあわせて示している。なお、提案手法を用いない場合の累計値は総変数個数と G 型変数個数により定まる。提案手法を用いない場合と比べて累計値が小さいほど、計算条件の設定効率が良いといえる。

4.2 実験 2 - 模擬モデルによる評価

提案手法の性質を評価するため、微分代数方程式系を構成する模擬モデルを無作為に生成して提案手法を適用する実験を行った。実験で用いたモデルは、200 個の変数を持ち、表 2 に記した式の数 (#eq) および辺の数 (#edge) を持つように、それぞれ 10 個ずつ生成した。これらの模擬モデルに対して各々 10 回ずつ、以下の手続きで 3.2 節に定義したアルゴリズムを適用した。まず、ステップ (3) においてすべての左辺変数の中から無作為に 20 個を G 型変数として選択した。次いで、ステップ (6-a) において毎回選択対象から無作為に 1 個の変数を A 型変数として指定した。図 4 は、前節と同様に A 型変数選択候補の個数の推移を示している。ただし、式 50 個、辺 250 個の場合 (50-250) と、式 80 個、辺 400 個の場合 (80-400) との結果はほとんど重なっている。表 2 では、前節と同様に、A 型変数選択候補個数の累計値の平均値、分散、最小値、最大値、および、提案手法を用いない場合

(manual) に対する比率を示している。

評価実験の結果では、同じ条件のモデル内で平均値に対しておおむね 10% 程度の分散がみられる。選択候補個数の履歴についてみると、いずれの条件の場合もほぼ線形に選択候補数が減少している。次に、式および辺の数による結果の相違について考えると、式 50 個、辺 250 個の場合 (50-250) と、式 80 個、辺 400 個の場合 (80-400) とでは、結果に有為差はない ($p < 0.05$)。一方、式 50 個、辺 400 個の場合 (50-400) は、他の条件と比べて累計値が大きい。図 4 から、第 1 回目の選択における候補変数の個数が他の条件と比較して多いことが読み取れる。そこで、すべての条件の結果をあわせて、第 1 回目選択での候補個数と選択候補の累計値とについて相関係数を求めると 0.91 であった。ただし、条件ごとに個別に相関係数を求めると、0.68 (50-250), 0.61 (50-400), 0.55 (80-400) であった。

5. 考察

5.1 設定効率

無作為生成した模擬モデルを用いた実験 2 (4.2 節) では、式 50 個、辺 250 個の条件 (50-250) と、式 80 個、辺 400 個の条件 (80-400) との間には累計値に差が見られなかったが、式 50 個、辺 400 個の条件 (50-400) では他の条件に比べて累計値が大きい。前者の 2 条件 (50-250, 80-400) では式と辺の個数比が等しく、後者の条件 (50-400) は前者 2 条件と比べて式と辺の個数比が大きい。つまり、累計値は辺の数や式の数それ自体には依存せず、式と辺の個数の比率に依存するものと考えられる。さらに、削減率は第 1 回目の A 型変数選択における候補数と相関があることが認められた。第 1 回目の選択候補数は、提案アルゴリズム (3.2 節) ステップ (5) での除去後に残った極大点の数である。式に対する辺の個数の割合が高いことは、1 個の式に関与する変数の数が多いことを意味する。表現グラフ上では、極大点以外の点の平均入次数が大きいことを意味し、各 G 型点の先行点の数が多いことになる。それゆえ、式に対する辺の個数の割合が高いと、アルゴリズムのステップ (5) で除去できる変数の数が少なくなるために、第 1 回目の選択候補数が多くなる。これらのことから、提案アルゴリズムによる計算条件の設定効率は、モデルの規模よりも複雑さに依存すると考えられる。

実際の細胞モデルを用いた実験 1 (4.1 節) の結果と、模擬モデルを用いた実験 2 (4.2 節) の結果とを比較すると、実験 1 に用いた Saucerman モデルでは式と辺の個数比は約 6.5 であり、実験 2 の条件 50-250 および 80-400 と条件 50-400 との間の値であるにもかかわらず、実験 1 の結果は論文記載および無作為の計算条件いずれの場合にも実験 2 の結果より

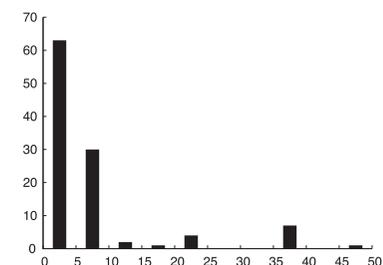


図 5 極大点の後継点数の分布 (Saucerman モデル)

Fig. 5 Histogram of successors of maximal vertices (Saucerman model).

累計値が小さい。また、第 1 回目 A 型変数の選択候補数は実験 2 のどの条件よりも少ない。この結果の原因を検討するため、実験 1 で用いたモデルの表現グラフの特徴について考える。実験 2 で無作為生成したモデルの場合、表現グラフの各極大点に対する後継点の数の分布は正規分布に近い。それに対して、Saucerman モデルの表現グラフでは、極大点 108 個のうち後継点の数が 10 以下の極大点が 93 個ある一方で、後継点の数が 35 を超える極大点が 8 個と、極端な分布となっている (図 5)。それゆえに、選択された G 型変数に到達可能な極大点の数が限定され、アルゴリズムのステップ (5) で除去される変数の数が多くなるために、第 1 回目の選択候補数が少なくなり、結果としてアルゴリズムの効果が高くなったものと考えられる。ここで、表現グラフにおける極大点の後継点数の分布に偏りがあることは、モデルにおいて、限られた変数が多い構成式に関与する一方で、ほとんどの変数は局所参照性が高いことを意味する。

実験 1 における論文記載および無作為の計算条件を与えた場合の結果を比較すると、前者に比べて後者の累計値は明らかに大きく、第 1 回目の選択候補数も前者に比べて後者が大きい。また、後者は前者と比べて分散の値が大きい。ただし、論文記載の計算条件の場合は G 型変数の選択が一定であるのに対して、無作為の計算条件では各試行ごとに G 型変数も無作為に選択している。これらの結果は、G 型変数の選択によって計算条件の設定効率が大きく変化しうることを示している。論文記載の計算条件の場合、その 20 個の G 型変数は表現グラフ上で近傍に位置する 5 集団で構成されるため、アルゴリズムのステップ (5) で除去される変数の数が多くなることにより、累計値が無作為の場合に比べて小さくなると考えられる。実験 2 の各条件別では第 1 回目の選択候補数と削減率との相関係数は小さかった。これは、アルゴリズムのステップ (6) までに残った極大点の数が同様でも、グラフの構造

や選択する変数の違いにより設定効率に差が現れることを示している。さらに、実験 1 で論文記載の計算条件を与えた場合の結果についてみると、A 型変数の指定順序を変えることで累計値において平均値に対して約 4% の分散が生じており、A 型変数の指定順序がアルゴリズムの効果に影響を及ぼすことを示している。図 2 を例にとり説明すると、変数 2, 3 を A 型変数として指定するとき、まず変数 2 を選択した場合その時点で残る候補は変数 3 のみとなるが、まず変数 3 を選択した場合は変数 1, 2 とともに選択候補として残される。このことから、選択候補が少なくなるようにユーザの選択順を誘導するなどにより、アルゴリズムの設定効率を向上させることができると考えられるが、単純な方法では選択順の網羅的評価が必要になるため効率的なアルゴリズムの開発が必要である。

5.2 細胞モデルへの適用性

実験 1 (4.1 節) の結果から、提案アルゴリズムは Saucerman モデルに対して有効であることが示された。また、実験 2 (4.2 節) の結果から、本手法は Saucerman モデル以外の微分代数方程式系を構成するモデル一般に対しても有効であると考えられる。さらに、実験 1 (4.1 節) における Saucerman モデルと論文記載の計算条件に対しては、無作為生成したモデルおよび計算条件より良好な効率が得られることが示された。これには、ほとんどの変数は局所参照性が高いという Saucerman モデル自身の特徴と、G 型変数が表現グラフ上で近傍に位置する集団に分離されるという計算条件の特徴とが寄与している。

前述のとおり、現時点では半陽的微分代数方程式系を構成する細胞モデルは非常に限られているものの、本質的には半陽的微分代数方程式系としてのモデル化が適している対象は多い。たとえば、Saucerman モデルで扱われるシグナル伝達系だけでなく代謝系など、細胞内の反応系には反応速度が著しく異なる反応が含まれているが、それらを単純に常微分方程式系としてモデル化した場合は非常に硬い問題となってしまうため、反応速度が十分に速い反応については即時に平衡状態に至ると仮定して平衡状態を表す代数方程式として定式化し、モデル全体を微分代数方程式系として扱う方法が望ましい。実際に、Saucerman モデルに含まれる同時微分代数方程式系は、いくつかの反応の平衡状態を表現した代数方程式により構成される。このことから、Saucerman モデルに方程式系の構成において類似した細胞モデルが今後提案されていくことが予想される。それらのモデルについても、Saucerman モデルにおける変数の局所参照性が高いという特徴は共通すると考えられる。また、一般的にモデルに対して意味のある実験条件、すなわち計算条件はある程度限られるため、Saucerman モデルの論文記載の計算条件を持つ、G 型変数が表現グラフ上で近傍に位置する集団に分離されるという特徴は、他のモデルに対する意味のある実験条件についてもある程度成り立

つと考えられる。これらのことから、本手法は細胞モデルへの適用に対して実用上高い効果を持つと考えられる。

さらに、本手法により半陽的微分代数方程式系の扱いが容易になることによって、精密な細胞モデルの開発を促進する可能性が期待できる。たとえば、本手法により効率的に設定された計算条件と、宣言的に形式記述された細胞モデルから、自動的にシミュレーションコードを生成することが可能である。これにより、計算機環境に応じて個別にモデルを実装する必要なく、効率良く多様な計算機環境でシミュレーションが実行可能となる。

6. 結 論

本稿では、常微分方程式と代数方程式の集合として宣言的に記述されたモデルに対して、数値シミュレーションを行うために必要な整合性のある計算条件を効率的に設定する手法を提案した。本手法では、既存のグラフ理論に基づいた連立方程式の可解性判定手法を応用することで、可解となりうるオペレーション定義に限定してユーザに提示することで、対話的に効率良く可解なオペレーション定義が設定できる。実験により、提案手法は有効であり、実用上高い効果を持つことを示した。

本稿では細胞の生理的機能についてのモデルを対象としたが、提案手法は、同時代数方程式系を複数含んだ半陽的微分代数方程式系を構成するモデルに対して一般的に適用可能である。また、細胞モデルと同様に非線型性および多様性が高い式から構成されるモデルに対して、広く効果的であると考えられる。さらには、本手法により宣言的に記述された半陽的微分代数方程式系の扱いが容易になることにより、複雑なモデルの数値シミュレーションを必要とする研究を促進することが期待される。

謝辞 本研究の一部は、文部科学省地域イノベーションクラスタープログラム「関西広域バイオメディカルクラスター」によった。

参 考 文 献

- 1) Matsuoka, S., Sarai, N., Kuratomi, S., et al.: Role of individual ionic current systems in ventricular cells hypothesized by a model study, *Jpn. J. Physiol.*, Vol.53, No.2, pp.105–123 (2003).
- 2) Kuzumoto, M., Takeuchi, A., Nakai, H., et al.: Simulation analysis of intracellular Na^+ and Cl^- homeostasis during β_1 -adrenergic stimulation of cardiac myocyte, *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, Vol.96, No.1-3, pp.171–186 (2008).
- 3) ten Tusscher, K.H., Noble, D., Noble, P.J., et al.: A model for human ventricular

- tissue, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, Vol.286, No.4, pp.1573–1589 (2004).
- 4) Cuellar, A.A., Lloyd, C.M., Nielsen, P.F., et al.: An Overview of CellML 1.1, a Biological Model Description Language, *Simulation*, Vol.79, No.12, pp.740–747 (2003).
 - 5) Hucka, M., Finney, A., Sauro, H.M., et al.: The Systems Biology Markup Language (SBML): A Medium for Representation and Exchange of Biochemical Network Models, *Bioinformatics*, Vol.19, No.4, pp.524–531 (2003).
 - 6) Lloyd, C.M., Lawson, J.R., Hunter, P.J., et al.: The CellML Model Repository, *Bioinformatics*, Vol.24, No.18, pp.2122–2123 (2008).
 - 7) Saucerman, J.J., Brunton, L.L. and Michailova, A.P.: Modeling β -Adrenergic Control of Cardiac Myocyte Contractility in Silico, *J. Biol. Chem.*, Vol.278, No.48, pp.47997–48003 (2003).
 - 8) U.M. アッシャー, L.R. ベツォルド: 常微分方程式と微分代数方程式の数値解法, 第4部, 培風館 (2006).
 - 9) E. ハイラー, G. ヴァンナー: 微分方程式の数値解法 II 発展編, 第VI章, シュプリンガー・ジャパン (2008).
 - 10) 本郷利憲, 廣重 力 (編): 標準生理学, 5th edition, 医学書院 (2000).
 - 11) 伊理正夫, 恒川純吉, 室田一雄: グラフ論的手法による大規模連立方程式の構造的可解性判定とブロック三角化, 情報処理学会論文誌, Vol.23, No.1, pp.88–95 (1982).
 - 12) Murota, K. and Iri, M.: Structural solvability of systems of equations – A mathematical formulation for distinguishing accurate and inaccurate numbers in structural analysis of systems, *Jpn. J. Appl. Math.*, Vol.2, pp.247–271 (1985).
 - 13) Murota, K.: *Systems Analysis by Graphs and Matroids: Structural Solvability and Controllability*, Algorithms and Combinatorics, No.3, Springer-Verlag (1987).
 - 14) Iri, M., Tsunekawa, J. and Yajima, K.: The Graphical Techniques Used for a Chemical Process Simulator “JUSE GIFS”, *Proc. IFIP Congress*, pp.1150–1155 (1971).
 - 15) Even, S. and Tarjan, R.E.: Network Flow and Testing Graph Connectivity, *SIAM J. Comp.*, Vol.4, No.4, pp.507–518 (1975).
 - 16) Dinic, E.A.: Algorithm for solution of a problem of maximum flow in networks with power estimation, *Sov. Math. Doklady*, Vol.11, pp.1277–1280 (1970).
 - 17) Edmonds, J. and Karp, R.M.: Theoretical improvements in algorithmic efficiency for network flow problems, *J. ACM*, Vol.19, No.2, pp.248–264 (1972).
 - 18) 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).

(平成 22 年 3 月 15 日受付)

(平成 23 年 5 月 14 日採録)



嶋吉 隆夫 (正会員)

昭和 49 年生。平成 11 年京都大学大学院工学研究科情報工学専攻修士課程修了。同年三菱電機 (株) 入社。ネットワーク映像配信の研究開発に従事。平成 16 年より (財) 京都高度技術研究所研究員。現在, 同副主任研究員。平成 20 年京都大学大学院情報学研究所システム科学専攻博士後期課程修了。平成 21 年より立命館大学研究員を兼務。生体シミュレーションのための情報工学技術に関する研究に従事。博士 (情報学)。IEEE-EMBS 会員。



天野 晃

平成 2 年京都大学大学院工学研究科修士課程修了。平成 5 年同大学院博士課程学修退学。同年同大学工学部助手。平成 7 年広島市立大学助教授。平成 14 年京都大学大学院情報学研究所助教授。平成 21 年立命館大学生命科学部教授。生体シミュレーション, コンピュータビジョン等の研究に従事。工学博士。IEEE-EMBS, CS, 電子情報通信学会, 人工知能学会, 生体医工学会各会員。



松田 哲也

昭和 56 年京都大学医学部卒業。昭和 63 年同大学院医学部研究科博士課程修了。同年同大学医学部附属病院助手。平成 9 年同助教授。平成 12 年同大学院情報学研究科教授。生体シミュレーション, 循環器領域の MRI 撮像法および画像処理に関する研究に従事。医師。医学博士。ISMRM, SCMR, IEEE-EMBS, 日本内科学会, 日本循環器学会, 生体医工学会, 日本磁気共鳴医学会各会員。