

直接探索法によるマルチコンパートメント解析

竹 葉 剛

Multicompartment Analysis by Direct Search Method

GO TAKEBA

直接探索法によるマルチコンパートメント解析の手法を開発し、それが、いくつかのコンパートメントが混合している場合の分離や、開放系の解析に有効なことを、モデル実験によって示した。

1. はじめに

マルチコンパートメント解析は、トレーサー実験のデータにもっともよく合う (best fit) モデルを計算機の中で探し出し、そのモデルとデータとの比較により、実際の系についての情報を得ようとする手法である。トレーサーの流れ方は、線形な微分方程式で表現される (Berman ら, 1956, 1962) ので、マルチコンパートメント解析における具体的な作業は、微分方程式の解に相当するトレーサー実験のデータを入力して、その微分方程式の係数を最小2乗法により求めることになる。Berman らはテーラー展開を用いた最小2乗法により係数を求めたが、この方法は係数の initial estimate を必要とし、もしその initial estimate が真の値から大きく離れている場合には多くの計算時間がかかり、実用上難点があった。筆者はそのため、Himmelblau ら (1967) が化学反応の速度定数の決定に用いた最小2乗法を、マルチコンパートメント解析用に改良し、いくつかの系にそれを適用した (Takeba 1974; 渡辺ら 1977)。この方法は initial estimate を必要とせず、しかも系が複雑になっても計算時間が非常に短く、たいへん有用であった。

マルチコンパートメント解析では、モデルをつくる際に、まず、対象とする系がいくつかのコンパートメン

トから成っているかを決めなければならないが、トレーサー実験において、生体中に存在するコンパートメントがそのまま実験的に取り出せることはむしろまれである。多くの場合、実験的に取り出した分面にはいくつかのコンパートメントが含まれている。ところが Himmelblau らの最小2乗法を改良したプログラムでは、モデルに含まれるコンパートメントごとのデータが得られていなければ解析できないので、この点で、適用上の限界があった。また、もう一つの限界点として、開放系への適用が困難なことがあげられる。つまり、この手法を適用するには、すべてのトレーサーを回収しておくことが必要であるが、トレーサー実験ではそれが常に可能とは限らない。

このような限界点を克服するため、直接探索法により最小2乗解を求めるプログラムを試作したので、ここに報告する。直接探索法 (direct search method) にも、いろいろな方法とアルゴリズムが発表されている (Kowalik and Osborne, 1968) が、ここで用いたのは、直線探索 (linear search) によるものであり、きわめて原始的な考え方に基づいている。しかしながら、上にあげた2つの限界点は基本的には克服できるので、マルチコンパートメント解析において、十分実用になるものと考えられる。

II. 方 法

1. モデルの表記法

マルチコンパートメント解析におけるモデルの表記法は、前報(竹葉, 1977, 1980, 1981)と同じである。

YC ……各コンパートメント中のトレーサー量

YC(J), J=1, M なる一次配列

K ……代謝回転率

K(L), L=1, N なる一次配列

なお、モデルを図示する際には、 k_1, k_2, k_n を用いている

DF ……トレーサー変化量 $d(YC)/dt$ に相当

DF(J), J=1, M なる一次配列

なお、本報告で用いたモデルは図1に、プログラム中の表記法は図2に示した。

2. 直接探索法の原理

直接探索法は、試行解をくり返し評価することにより、最小解を探索する方法であり、ここでは、試行点があるきまった直線上にあるとき、1変数の関数の最小点を探し出す直線探索法を用いた。

直線探索法は、「関数 $f(x)$ が区間 (a, b) で最小点をもつとき、最小点の存在範囲を (a, b) の中より小さい部分区間にせばめるためには、すくなくとも、区間内の2点における関数の値を知ることが必要である」(Kowalik and Osborne, 1968) という考え方に基づいている。ここでは、それを少し変更して、基準点とその両端2点の合計3点において関数値を評価して、最小点の存在範囲がその3点の内か外かを判定する方法を用いた。この方法によると最小点を通りすぎることがあるが、その場合には、もとの方向にもどるようにしている。

さて、マルチコンパートメント解析において、代謝回転率 k を求める際に、最小とすべき関数として、前報(竹葉, 1980)では、データを数値積分して線形化した関数の値と k 値とを用いて理論値を計算し、その値とデータとの差を2乗したものをを用いたが、今回はもっと直接的に、与えられた k 値を用いて微分方程式を解き、その数値解とデータとの差を2乗したものを、すべてのコンパートメント、データ点について合計し、その平均値を求めた。また、必要に応じて重みWが使えるようにしている。重みWの計算法は前報(竹葉, 1977)と同一である。

3. プログラムの構成

さて、直接探索法による k 値推定のための FOR-

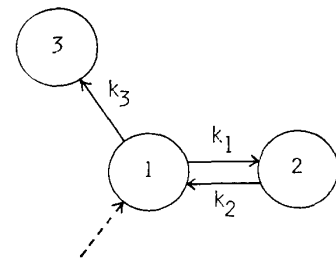


図 1 (a)

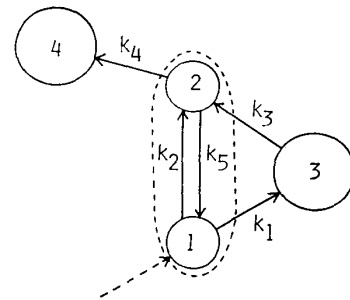


図 1 (b)

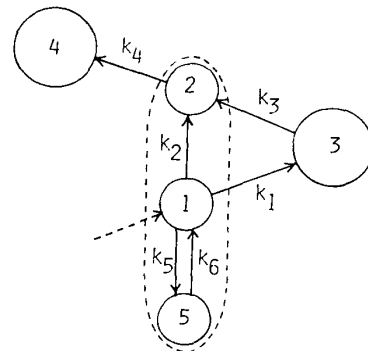


図 1 (c)

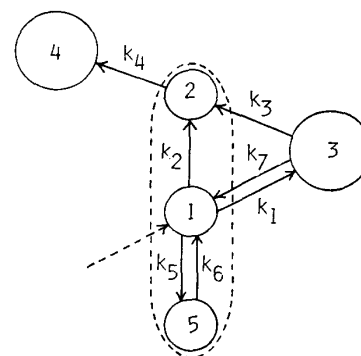


図 1 (d)

Model 1

Model 2

Model 3

Model 4

```

04310      SUBROUTINE FUN(X,YC,DF)
04320      COMMON M,N,P,MODEL,MDLEXP,K(30),T(15),C(15,20),IN(30,2),
04330      +   Y0(20),CT(15),C0(20)
04340      DIMENSION YC(20),DF(20)
04350      REAL K
04360      INTEGER P
04370      C PLACE YOUR DEFINITIONS OF SIMULTANEOUS DIFFERENTIAL EQUATIONS.
04380      GO TO (10,20,30,40,50,60,70,80,90,100), MODEL
04390      10 DF(1) = -K(1)*YC(1)-K(2)*YC(1)
04400      DF(2) = K(2)*YC(1)+K(3)*YC(3)-K(4)*YC(2)
04410      DF(3) = K(1)*YC(1)-K(3)*YC(3)
04420      DF(4) = K(4)*YC(2)
04430      GO TO 99
04440      20 DF(1) = -K(1)*YC(1)-K(2)*YC(1)+K(5)*YC(2)
04450      DF(2) = K(2)*YC(1)+K(3)*YC(3)-K(4)+K(5))*YC(2)
04460      DF(3) = K(1)*YC(1)-K(3)*YC(3)
04470      DF(4) = K(4)*YC(2)
04480      GO TO 99
04490      30 DF(1) = -K(1)+K(2))*YC(1)-K(5)*YC(1)+K(6)*YC(5)
04500      DF(2) = K(2)*YC(1)+K(3)*YC(3)-K(4)*YC(2)
04510      DF(3) = K(1)*YC(1) - K(3)*YC(3)
04520      DF(4) = K(4)*YC(2)
04530      DF(5) = K(5)*YC(1) - K(6)*YC(5)
04540      GO TO 99
04550      40 DF(1) = K(2)*YC(2)-(K(1)+K(3))*YC(1)
04551      DF(2) = K(1)*YC(1) - K(2)*YC(2)
04552      DF(3) = K(3)*YC(1)
04560      GO TO 99
04570      50 DF(1) = K(3)*YC(3) - (K(1)+K(2))*YC(1)
04571      DF(2) = K(2)*YC(1) - K(4)*YC(2)
04572      DF(3) = K(1)*YC(1) - K(3)*YC(3)
04573      DF(4) = K(4)*YC(2)
04690      GO TO 99
04700      60 DF(1) = K(5)*YC(3) - (K(1)+K(2))*YC(1)
04701      DF(2) = K(2)*YC(1) + K(3)*YC(3) - K(4)*YC(2)
04702      DF(3) = K(1)*YC(1) - (K(3)+K(5))*YC(3)
04703      DF(4) = K(4)*YC(2)
04810      GO TO 99
04820      70 DF(1) = K(2)*YC(3)+K(4)*YC(2)-(K(1)+K(3)+K(5))*YC(1)
04821      DF(2) = K(3)*YC(1) - K(1)*YC(2)
04822      DF(3) = K(1)*YC(1) - K(2)*YC(3)
04823      DF(4) = K(4)*YC(2)
04950      GO TO 99
04960      80 DF(1) = K(3)*YC(3)+K(6)*YC(5)-(K(1)+K(2)+K(5))*YC(1)
04961      DF(2) = K(2)*YC(1) - K(4)*YC(2)
04962      DF(3) = K(1)*YC(1) -K(3)*YC(3)
04963      DF(4) = K(4)*YC(2)
04964      DF(5) = K(5)*YC(1) - K(6)*YC(5)
05080      GO TO 99
05090      90 DF(1) = K(6)*YC(5)+K(7)*YC(3)-(K(1)+K(2)+K(5))*YC(1)
05091      DF(2) = K(2)*YC(1)+K(3)*YC(3)-K(4)*YC(2)
05092      DF(3) = K(1)*YC(1)-(K(3)+K(7))*YC(3)
05093      DF(4) = K(4)*YC(2)
05094      DF(5) = K(5)*YC(1) - K(6)*YC(5)
05360      99 RETURN
05370      END
    
```

図2 モデル1～4のFORTRANプログラム。なお、モデル1は4550～4552行に、モデル2は4440～4470行に、モデル3は4490～4530行に、モデル4は5090～5094行に示されている。

TRAN プログラムは、約830行から成っているが、ここでは、「直接探索」に関連する部分のみを抜粋して、簡単に説明を加えておく。

(1) まずはじめに、以下のデータを入力しておく。

- MODEL モデルの番号
- M コンパートメント数
- N 代謝回転率(k)の数
- P データ測定点の数
- NWEIT 重み(W)の選択
- OWARI トレーサー実験の終点時間

- T(I) データをとる時間。(I=P+1: 実験開始時間も含める)
- C(I, J) コンパートメントJごとのトレーサー量。(J=1, M)
- K(L) 代謝回転率kの初期値 (initial estimate). (L=1, N)

(2) 直接探索を行うのは、図3に示した1710行から3330行までである。1710行のLHは、直接探索の際のk値の変動巾を与えるもので、kの初期値が真の

```

01710      LH = 4
01720      60 GO TO (61,62,63,64,65,66,67),LH
01730      61 F(1) = 0.1
01740      F(2) = 1.0
01750      F(3) = 10.0
01760      GO TO 68
01770      62 F(1) = 0.2
01780      F(2) = 1.0
01790      F(3) = 5.0
01800      GO TO 68
01810      63 F(1) = 0.5
01820      F(2) = 1.0
01830      F(3) = 2.0
01840      GO TO 68
01850      64 F(1) = 0.8
01860      F(2) = 1.0
01870      F(3) = 1.2
01880      GO TO 68
01890      65 F(1) = 0.9
01900      F(2) = 1.0
01910      F(3) = 1.1
01920      GO TO 68
01930      66 F(1) = 0.95
01940      F(2) = 1.0
01950      F(3) = 1.05
01960      GO TO 68
01970      67 F(1) = 0.99
01980      F(2) = 1.0
01990      F(3) = 1.01
02000      68 NFF = 0
02010 C
02020 C
02030      IF(MODEL.NE.10) GO TO 88
02040      NK = 13
02050      GO TO 69
02060      88 NK = N
02070 C
02080 C
02090      69 DO 70 L=1,NK
02100      DO 71 LL=1,3
02110      FB(LL) = F(LL)*K(L)
02120      71 CONTINUE
02130      DO 72 LL=1,3
02140      IF(LL.NE.2) GO TO 16
02150      IF(L.EQ.1) GO TO 16
02160      GO TO 72
02170      16 K(L) = FB(LL)
02180      CALL DEUIAN(SS,SSC,W,XINI,XEND)
02190      AUDEV(LL) = SS
02200      DO 73 II=1,2
02210      DO 74 J=1,M
02220      IF(J.NE.IN(L,II)) GO TO 74
02230      CDEVNO(LL,II) = SSC(J)
02240      74 CONTINUE
02250      73 CONTINUE
02260      72 CONTINUE
02270      GO TO (75,76),NODSPR
02280      75 IF(NFF.NE.0) GO TO 76
02290      WRITE(6,204) L,IN(L,1),IN(L,2)
02300      204 FORMAT(1H,'** K(',I2,') VARIABLE **',10X,'K',8X,'AVER DEUNO**2'
02310      + 4X,'COMP.',I2,7X,'COMP.',I2)
02320      WRITE(6,205) (LL,F(LL),FB(LL),AUDEV(LL),CDEVNO(LL,1),
02330      + CDEVNO(LL,2),LL=1,3)
02340      205 FORMAT(1H,4X,2HF(,I2,2H)=,F6.3,5X,4E15.5)
02350      76 MINSS = 0.1E+10
02360      MINSSS = 0.1E+10
02370      DO 77 LL=1,3
02380      IF(AUDEV(LL).GE.MINSS) GO TO 77
02390      MINSS = AUDEV(LL)
02400      MIN = LL
02410      77 CONTINUE
02420      BBMIN(L) = MINSS
02430      MN(L) = MIN
02440      K(L) = FB(3)/F(3)
02450      70 CONTINUE
02460      SSMIN = 0.1D+10
02470      DO 78 L=1,NK
02480      IF(BBMIN(L).GE.SSMIN) GO TO 78
02490      SSMIN = BBMIN(L)
02500      LLM = L

```

```

02510 78 CONTINUE
02520 GO TO (1,2), IY0
02530 1 IF(IT.NE.1) GO TO 2
02540 MFF = 0
02550 DO 3 J=1,M
02560 DO 4 LL=1,3
02570 FC(LL) = C0(J)*F(LL)
02580 4 CONTINUE
02590 DO 5 LL=1,3
02600 IF(LL.NE.2) GO TO 17
02610 IF(J.EQ.1) GO TO 17
02620 GO TO 5
02630 17 C0(J) = FC(LL)
02640 CALL DEVIAN(SS,SSC,W,XINI,XEND)
02650 AUDEV(LL) = SS
02660 5 CONTINUE
02670 MINSS = 0.1E+10
02680 DO 6 LL=1,3
02690 IF(AUDEV(LL).GE.MINSS) GO TO 6
02700 MINSS = AUDEV(LL)
02710 MIN = LL
02720 6 CONTINUE
02730 CCMIN(J) = MINSS
02740 MC(J) = MIN
02750 C0(J) = FC(3)/F(3)
02760 3 CONTINUE
02770 SCMIN = 0.1D+10
02780 DO 7 J=1,M
02790 IF(CCMIN(J).GE.SCMIN) GO TO 7
02800 SCMIN = CCMIN(J)
02810 JJM = J
02820 7 CONTINUE
02830 IF(SSMIN.LE.SCMIN) GO TO 2
02840 DO 8 J=1,M
02850 IF(J.NE.JJM) GO TO 8
02860 IF(MC(J).EQ.2) GO TO 8
02870 IF(C0(J).LT.0.1E-05.OR.C0(J).GT.0.1E+05) GO TO 8
02880 MIN = MC(J)
02890 C0(J) = F(MIN)*C0(J)
02900 MFF = MFF+1
02910 MM2 = M*2
02920 IF(MFF.GE.MM2) GO TO 8
02930 GO TO 69
02940 8 CONTINUE
02950 GO TO 9
02960 2 DO 79 L=1,NK
02970 IF(L.NE.LLM) GO TO 79
02980 IF(MN(L).EQ.2) GO TO 79
02990 IF(K(L).LT.0.1E-05.OR.K(L).GT.0.1E+05) GO TO 79
03000 MIN = MN(L)
03010 K(L) = F(MIN)*K(L)
03020 NN2 = N*2
03030 NFF = NFF+1
03040 IF(NFF.GE.N) GO TO 79
03050 GO TO 69
03060 79 CONTINUE
03070 9 LH = LH+1
03080 IF(LH.GE.8) GO TO 80
03090 GO TO 60
03100 80 WRITE(6,206) (L,K(L)),L=1,N)
03110 206 FORMAT(//1H,'CORRECTED RATE PARAMETERS ARE THE FOLLOWING',
03120 + //1H,9X,15,E15.5,/(10X,15,E15.5))
03130 GO TO (18,19),IY0
03140 18 WRITE(6,224)
03150 224 FORMAT(//1H0,'CORRECTED DATA OF TRACER DISTRIBUTION ARE THE FOLLOW
03160 +ING'//)
03161 C
03170 DEVC04 = C0(4) - C(1,4)
03180 DO 28 I=2,NP
03190 C(I,4) = C(I,4) + DEVC04
03200 28 CONTINUE
03201 C
03210 DO 27 J=1,M
03220 C(1,J) = C0(J)
03230 27 CONTINUE
03240 DO 26 I=1,NP
03250 26 WRITE(6,202) 7(I),(C(I,J),J=1,M)
03260 19 CALL DEVIAN(SS,SSC,W,XINI,XEND)
03270 WRITE(6,207) SS

```

```

03280 207 FORMAT(/1H , 'AVER DEUNO**2 OF CORRECTED PARAMETERS =
03290 + D15.5)
03300 WRITE(6,208)
03310 208 FORMAT(/1H , 'DEUNO**2 OF EACH COMPARTMENT')
03320 WRITE(6,209) (SSC(J), J=1, M)
03330 209 FORMAT(/1H , 10X, 10E12.4, /<11X, 10E12.4>)

```

図 3(3)

値に近いと考えられる場合は $LH=4$ を与え、そうでない場合は、 $LH=1\sim 2$ を与える。1730行から1990行までは、 LH に従い k 値の変動巾の係数 F を選択する。

- (3) 2090 行から 2450 行までは、はじめに与えた k の初期値を基準として、それぞれの k について、先に選択した F をかけた k 値を用いて、 $AVDEV$ を計算している。ここで、 $AVDEV$ はサブルーチン“DEVIAN”で計算される、平均偏差平方和とも呼ぶべき値である。この $AVDEV$ の値が小さいほど、データと計算値はよく合うことを示す。
- (4) サブルーチン DEVIAN の内容は、図 4 に示しているが、まず、5470行で CALODR を呼び、FACOM SSLII の常微分方程式を解くサブルーチン ODRK1 によって、与えられた k 値を用いて、数値解を得ている。次に、その数値解とデータの差をとり(5980行)、重みをかけ(5990行)、その 2 乗をすべてのデータ点についてコンパートメントごとに合計している(6020~6070行)。つづいて、その値をすべてのコンパートメントについて合計し(6130行)最後に、それをデータ数、コンパートメント数で割り平均値を出している(6150行)。
- (5) 行2090~2450において k 値を変動させる際に、1 つの k を変動させているときは、他の k 値はいずれも基準値としている。そしてそれぞれの k 値について、変動させた値のうち、どの値を用いたときが最も小さい $AVDEV$ を与えたかを保存している(2420~2430行)。
- (6) 以上の作業を終えたのち、どの k 値を変化させたときが一番小さい $AVDEV$ 値を与えたかを検出し(2460~2510行)、その k 値のみを、もとの基準値から最小の $AVDEV$ を与えた値に、置きかえている(3010行)。そしてもう一度2090行に帰り、(3)~(6)の作業をくり返している。このループからぬけ出せるのは、すべての k 値について、その中央値の組み合わせのとき $AVDEV$ が最小となる場合である。そ

他、 k 値が 10^{-5} より小さいか、 10^{+5} より大きい場合、そして、ループのくり返しが N を越えた場合にもぬけ出せるようになっている。

- (7) 1 つの変動巾、たとえば $LH=2$ ($F(1)=0.2$, $F(3)=5.0$) について(3)~(6)の作業が終了すれば、次は $LH=3$ ($F(1)=0.5$, $F(3)=2.0$) となり、順次、 $LH=4, 5, 6$ に進み、最後に $LH=7$ ($F(1)=0.99$, $F(3)=1.01$) を通過すれば、直接探索が終了する。すなわち、得られた k 値は約 1% の精度で求められたことになる。
- (8) 最終的に得られた k 値を用いて、 $AVDEV$ の計算(2360~3290行)、およびグラフの印刷を行う、このグラフを見れば、データと計算値の合いぐわいがわかるが、データとの合いぐわいを量的に表現するには、 $AVDEV$ の方がよい。ただし、異なる重みを用いた場合の $AVDEV$ の値の比較は無意味である。また、系が非定常状態にあれば、データと計算値との間に「系統的なずれ」(竹葉, 1981)が生ずるが、これは $AVDEV$ のみからはわからない。

4. モデル計算の方法

このプログラムの性能を調べるためにモデル計算を行った。モデル計算の方法は、以下に示すとおりである。

- (1) まずそれぞれのモデルについて k 値を定め、その k 値を用いて微分方程式を解く。微分方程式は、FACOM SSLII, ODRK1 (Runge-Kutta-Verner 法, キザミ巾可変) を用いて数値解を得た。
- (2) ついで、いくつかのデータ点を選び、その点における数値解を、FACOM SSLII, RANN2 (正規乱数の生成サブルーチン) を通して、ばらつきのあるデータに変換する。このときのばらつきの巾は、正規分布の標準偏差値として、もとの数値解の 5% または 10% 値を与えている。
- (3) 上記方法により得た、ばらつきのあるデータを用いて、直接探索法により k 値を求める。この操作を

```

05380      SUBROUTINE DEVIAN(ADEVNO,YDEVNO,W,XINI,XEND)
05390      COMMON M,N,P,MODEL,MDLEXP,K(30),T(15),C(15,20),IN(30,2),
05400      + Y0(20),CT(15),C0(20)
05410      DIMENSION YT(15,20),YDEVNO(20),DEV(15,20),DEUNO(15,20),
05420      + FDK(20),W(15,20)
05430      REAL K
05440      INTEGER P,P1,P2
05450      DOUBLE PRECISION ADEVNO,YDEVNO,DEVNO,DEV,FDK,ADEV,W
05460      NP = P+1
05470      CALL CALODR(YT,XINI,XEND)
05480 C
05490 C
05491      GO TO (21,21,22,20,21,21,21,22,22,42), MODEL
05550 21 DEVC04 = C0(4) - C(1,4)
05560      DO 10 I=2,NP
05570      C(I,4) = C(I,4) + DEVC04
05580 40 CONTINUE
05590      DO 23 I=1,NP
05600      YT(I,1) = YT(I,1)+YT(I,2)
05610      YT(I,2) = 0.0
05620 23 CONTINUE
05621      GO TO 20
05640 22 DEVC04 = C0(4) - C(1,4)
05650      DO 41 I=2,NP
05660      C(I,4) = C(I,4) + DEVC04
05670 41 CONTINUE
05680      DO 24 I=1,NP
05690      YT(I,1) = YT(I,1)+YT(I,2)+YT(I,5)
05700      YT(I,2) = 0.0
05710      YT(I,5) = 0.0
05720 24 CONTINUE
05730      GO TO 20
05740 42 DO 43 I=1,NP
05750      YT(I,1) = YT(I,1) + YT(I,2)
05760      YT(I,2) = 0.0
05770      YT(I,4) = YT(I,4) + YT(I,5)
05780      YT(I,5) = 0.0
05790      YT(I,7) = YT(I,7) + YT(I,8) + YT(I,9)
05800      YT(I,8) = 0.0
05810      YT(I,9) = 0.0
05820      YT(I,11) = YT(I,11) + YT(I,12) + YT(I,13)
05830      YT(I,12) = 0.0
05840      YT(I,13) = 0.0
05850 43 CONTINUE
05860 C
05870 C
05880 20 P1 = 1
05890      DO 30 I=1,P
05900      IF(T(I+1).NE.XINI) GO TO 31
05910      P1 = I
05920      GO TO 30
05930 31 IF(T(I+1).NE.XEND) GO TO 30
05940      P2 = I
05950 30 CONTINUE
05960      DO 10 I=P1,P2
05970      DO 11 J=1,M
05980      DEV(I,J) = C(I+1,J)-YT(I+1,J)
05990      DEUNO(I,J) = DEV(I,J)*W(I,J)
06000 11 CONTINUE
06010 10 CONTINUE
06020      DO 12 J=1,M
06030      FDK(J) = 0.0
06040      DO 13 I=1,P
06050      FDK(J) = FDK(J)+(DEUNO(I,J))*2
06060 13 CONTINUE
06070 12 CONTINUE
06080      DO 14 J=1,M
06090      YDEVNO(J) = FDK(J)/FLOAT(P)
06100 14 CONTINUE
06110      ADEV = 0.0
06120      DO 15 J=1,M
06130      ADEV = ADEV + FDK(J)
06140 15 CONTINUE
06150      ADEVNO = ADEV/FLOAT(P)/FLOAT(M)
06160 C
06170      IF(MODEL.GE.4) GO TO 99
06180      DO 44 I=2,NP
06190      C(I,4) = C(I,4) - DEVC04
06200 44 CONTINUE
06210 C
06220 99 RETURN
06230      END

```

5回くりかえす。

- (4) 5回のくりかえしによって得たk値を用い、前報(竹葉, 1980)で述べた方法により、k値の平均値および信頼限界を、信頼係数95%で求めた。
- (5) 以上の計算はすべて、京大大型計算機センター(M380)で行った。

III. 結果および考察

今回直接探索法の検討に用いたモデルは、図1に示してあるが、これらは、いずれも葉中タンパク質の代謝回転の測定を念頭においてつくられたものである。モデル1は、そのうちで最も簡単な場合で、コンパートメント1が酸可溶性画分、2が酸不溶性画分、また3は葉から出ていった部分に相当する。これらのモデルでは、はじめに一定期間トレーサーを与えておき、

トレーサーの供給をやめてから後にトレーサー分布を経時的に追跡する場合を想定しているの、外からコンパートメント1への経路は省いている。

モデル2~4では、酸可溶性画分に相当する部分にさらにいくつかのコンパートメントが含まれると仮定した場合のモデルである。このような場合、実験的にこれらのコンパートメントを分離することは容易でなく、従って、酸可溶性画分として、まとめたデータしか得られない。このようなデータのコンパートメント解析が可能であるかどうかを、直接探索法で検討することにする。モデル計算では、はじめに(t=0)、コンパートメント1に1000.0のトレーサーが分布していると仮定し、各k値がいずれも0.50000の値をとった場合のトレーサー分布を計算し、各コンパートメントのトレーサー分布を1日ごとに6日間測定したと仮定してデータを取り、そのデータを5%又は10%の標準偏差値をもつ正規乱数で、ばらつきのあるデータに

表1 5回の独立したくり返し計算によって求めたk値の信頼限界(モデル1)

E		平均値 (A)	U (B)	信頼限界 (C)	$\frac{(B)}{(A)} \times 100$
5%	k ₁	0.5161	0.2495×10^{-1}	0.3102×10^{-1}	4.8%
	k ₂	0.5208	0.2068×10^{-1}	0.2571×10^{-2}	4.0
	k ₃	0.4970	0.9737×10^{-2}	0.1210×10^{-2}	2.0
	AVDEV	334.0	134.0	168.9	50.6
10%	k ₁	0.5407	0.6259×10^{-1}	0.7780×10^{-1}	11.6%
	k ₂	0.5500	0.5032×10^{-1}	0.6255×10^{-1}	9.1
	k ₃	0.4949	0.2522×10^{-1}	0.3135×10^{-1}	5.1
	AVDEV	1329.6	543.7	675.8	50.8

表2 5回の独立したくり返し計算によって求めたk値の信頼限界(モデル2)

E		平均値 (A)	U (B)	信頼限界 (C)	$\frac{(B)}{(A)} \times 100$
5%	k ₁	0.5105	0.2212×10^{-1}	0.2750×10^{-1}	4.3%
	k ₂	0.4973	0.5737×10^{-1}	0.7131×10^{-1}	11.5
	k ₃	0.5068	0.9625×10^{-2}	0.1196×10^{-1}	1.9
	k ₄	0.5010	0.2236×10^{-2}	0.2779×10^{-2}	0.4
	k ₅	0.5129	0.7905×10^{-1}	0.9825×10^{-1}	15.4
	AVDEV	265.8	144.2	179.2	54.3
10%	k ₁	0.5110	0.5632×10^{-1}	0.7000×10^{-1}	11.0%
	k ₂	0.5012	0.1447	0.1799	28.9
	k ₃	0.4954	0.3617×10^{-1}	0.4496×10^{-1}	7.3
	k ₄	0.4980	0.4450×10^{-1}	0.5531×10^{-1}	8.9
	k ₅	0.5044	0.1870	0.2325	37.1
	AVDEV	1044.5	573.3	712.6	54.9

表3 5回の独立したくり返し計算によって求めたk値の信頼限界(モデル3)

E		平均値 (A)	U (B)	信頼限界 (C)	$\frac{(B)}{(A)} \times 100$
5%	k ₁	0.5096	0.5379×10^{-1}	0.6688×10^{-1}	10.5%
	k ₂	0.5020	0.4209×10^{-1}	0.5232×10^{-1}	8.4
	k ₃	0.5124	0.3695×10^{-1}	0.4592×10^{-1}	7.2
	k ₄	0.4970	0.4472×10^{-2}	0.5560×10^{-2}	0.9
	k ₅	0.5393	0.7189×10^{-1}	0.8936×10^{-1}	13.8
	k ₆	0.5632	0.6769×10^{-1}	0.8414×10^{-1}	12.0
	AVDEV	212.4	90.5	112.5	42.6
10%	k ₁	0.5054	0.7709×10^{-1}	0.9582×10^{-1}	15.2%
	k ₂	0.4583	0.7899×10^{-1}	0.9818×10^{-1}	17.2
	k ₃	0.5500	0.1136	0.1412	20.7
	k ₄	0.4970	0.5686×10^{-2}	0.7067×10^{-2}	1.1
	k ₅	0.5045	0.1814×10^{-1}	0.2255×10^{-1}	3.6
	k ₆	0.6621	0.2572	0.3197	38.8
	AVDEV	831.0	350.6	435.7	42.2

表4 5回の独立したくり返し計算によって求めたk値の信頼限界(モデル4)

E		平均値 (A)	U (B)	信頼限界 (C)	$\frac{(B)}{(A)} \times 100$
5%	k ₁	0.5022	0.2549×10^{-1}	0.3169×10^{-1}	5.1%
	k ₂	0.4950	0.1118×10^{-1}	0.1390×10^{-1}	2.3
	k ₃	0.4940	0.6853×10^{-1}	0.8519×10^{-1}	13.9
	k ₄	0.4961	0.9583×10^{-2}	0.1192×10^{-1}	1.9
	k ₅	0.4792	0.4651×10^{-1}	0.5781×10^{-1}	9.4
	k ₆	0.5383	0.5035×10^{-1}	0.6259×10^{-1}	10.5
	k ₇	0.5543	0.6078×10^{-1}	0.7555×10^{-1}	11.0
	AVDEV	203.3	74.7	92.9	36.7
10%	k ₁	0.5166	0.8990×10^{-1}	0.1118	17.4%
	k ₂	0.5119	0.5335×10^{-1}	0.6632×10^{-1}	10.4
	k ₃	0.4948	0.1326	0.1648	26.8
	k ₄	0.4805	0.2410×10^{-1}	0.2995×10^{-1}	5.0
	k ₅	0.4998	0.5592×10^{-1}	0.6949×10^{-1}	11.2
	k ₆	0.6357	0.1677	0.2084	26.4
	k ₇	0.5799	0.1137	0.1413	19.6
	AVDEV	802.7	307.2	382.0	38.3

変え、さらに、モデル2, 3, 4では、破線で囲んだコンパートメントの合計値のみを与えて、k値の推定を直接探索法で行った。直接探索法では、k値のinitial estimateを与えなければならないが、はじめのモデルごとの検討では、いずれのk値も0.50000を与え、後で、initial estimateを変えた場合の検討を行った。

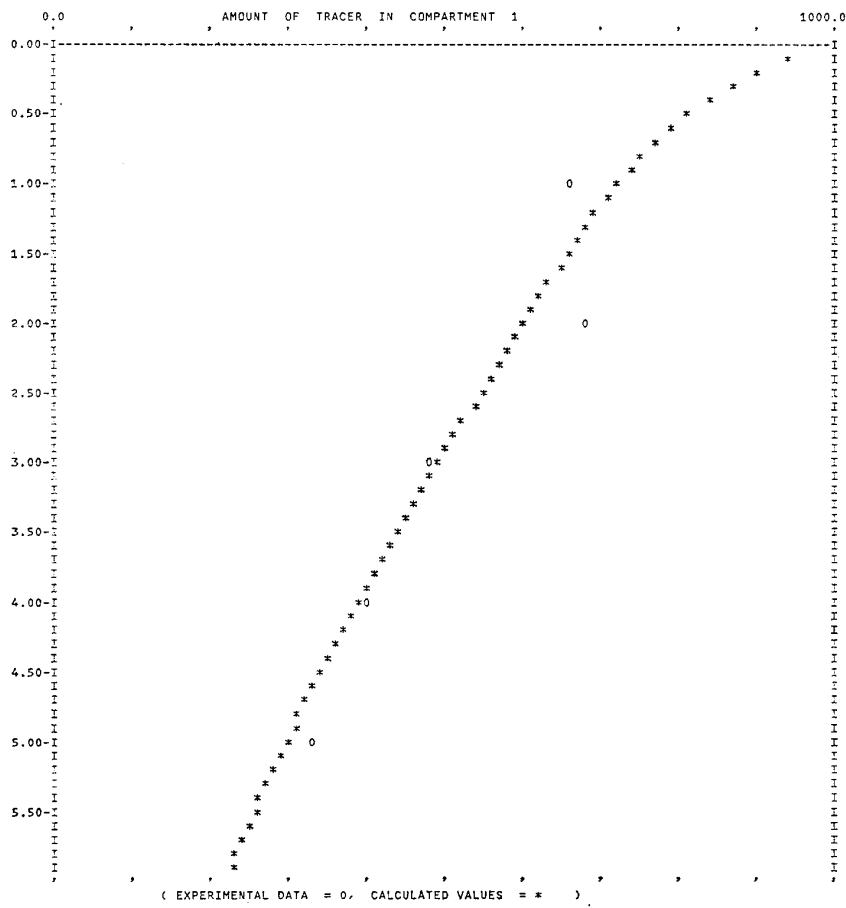
得られた結果を、表1~4に示すが、ここで「信頼

限界」とは、分散不偏推定をU²、信頼係数をα(ここでは95%; 0.95)とすると、

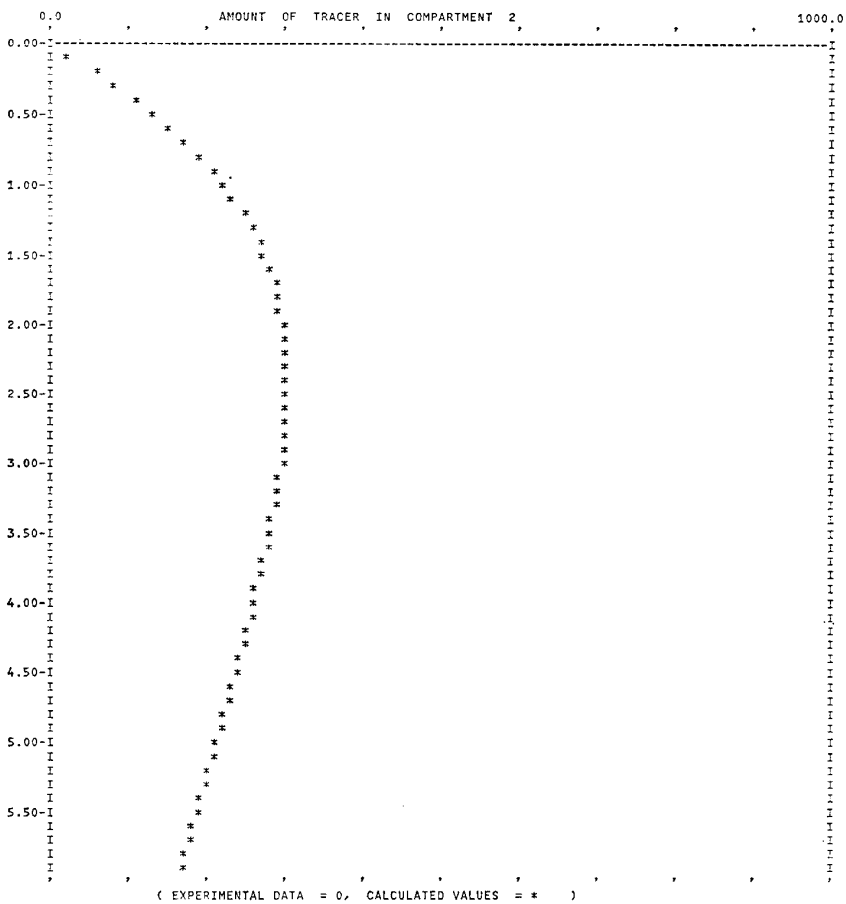
$$t_{n-1}(1-\alpha) \frac{u}{\sqrt{n}}$$

で表わされる値である(竹葉, 1980 参照)。

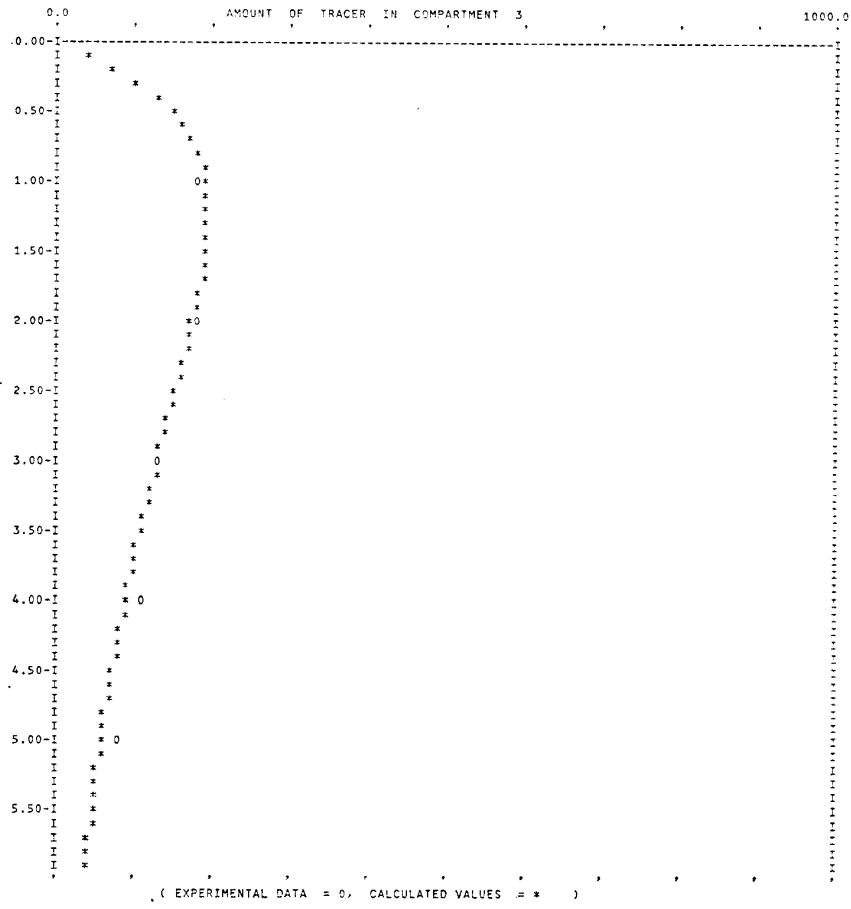
表2~4の結果からわかることは、モデル2~4のように、コンパートメントが分離されず、その合計値しか与えない場合でも、解析が可能であるということ



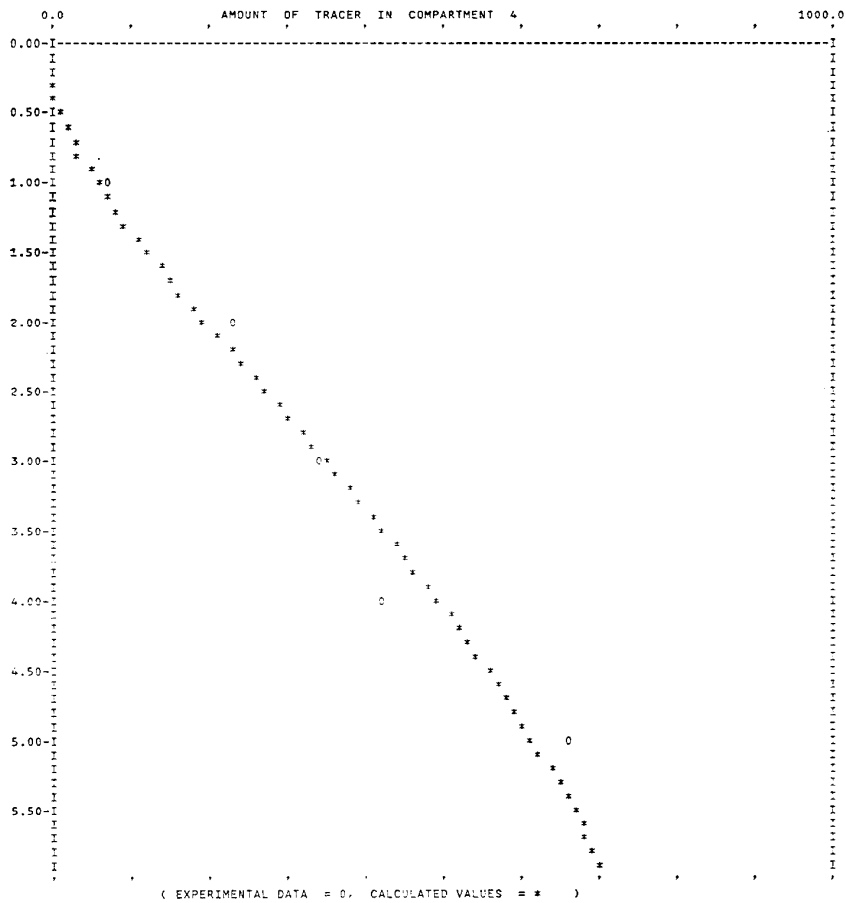
☒ 5
(a)



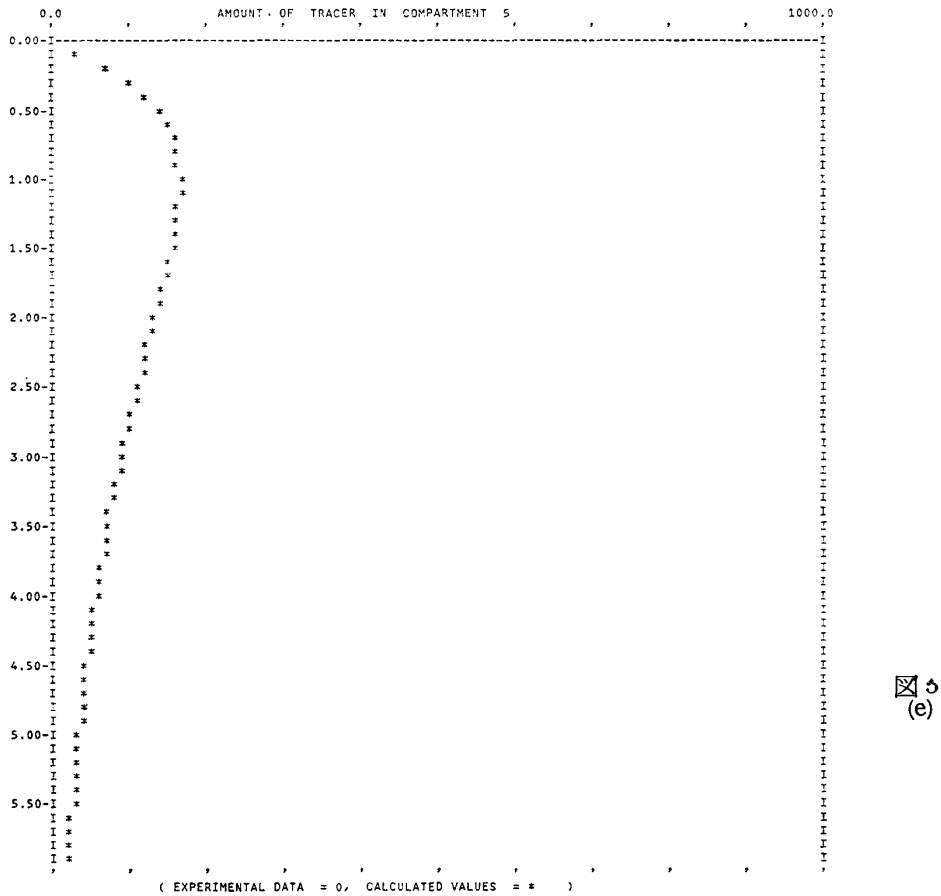
☒ 5
(b)



☒ 5
(C)



☒ 5
(d)



である。(B)欄に示す値は標準偏差であるが、この値の割合はモデルのk値ごとに異なる。これは、モデルの性質と今回の初期条件の仮定によって決まる値である。

与えるデータとして、ばらつきの巾が5%と10%の場合について結果を示したが、いずれのモデルにおいても、10%の場合がやや大きな信頼限界を与えている。しかしながら、これらの値は、k値の initial estimate が適切であれば、10%のばらつきのあるデータ、より正確に言えば、その値の10%の標準偏差値を

もつ分布内でばらつきのあるデータを用いても、十分、実用になる結果の得られることを示している。

なお、表に示した AVDEV 値は、最終的に得られたk値の場合の値であるが、この値は、はじめに与えるトレーサー量(今回は1000.0)や重み(今回は重みをかけていない)によって全く異なる値となるので、相互の比較には注意が必要である。

図5(a), (b), (c), (d), (e)は、モデル3に10%のばらつきデータを与えたときの結果をグラフにしたものである。ここで(a)に示したコンパートメント1は、コン

表5 k値の initial estimata としていろいろな値を与えたときの直接探索値
モデル-3 (E=5%)。A: initial estimate. B: 直接探索値

	1		2		3		4		5	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
k ₁	0.5000	0.5050	1.0000	0.6126	0.7500	0.6222	0.1000	0.2994	0.1000	0.2352
k ₂	0.5000	0.5555	0.5000	0.5500	0.2500	0.2500	1.0000	0.2000	0.1000	0.5000
k ₃	0.5000	0.5667	1.0000	0.6305	0.7500	0.7500	0.1000	0.6367	0.1000	0.2909
k ₄	0.5000	0.4950	1.0000	0.3823	0.2500	0.6221	1.0000	0.5913	0.1000	0.4500
k ₅	0.5000	0.5250	0.5000	0.5000	0.7500	0.5400	0.1000	0.0519	0.1000	0.1000
k ₆	0.5000	0.6670	1.0000	1.0000	0.2500	0.4813	1.0000	0.3277	0.1000	0.2000
AVDEV	—	207.7	—	251.9	—	268.7	—	495.4	—	693.9

パートメント2および5を含む値である。なお、この場合のk値を以下に示しておく、(AVDEV=834.1)。

- $k_1=0.5101$
- $k_2=0.3574$
- $k_3=0.6681$
- $k_4=0.4950$
- $k_5=0.5000$
- $k_6=0.8819$

次に、モデル3を用いて、k値の initial estimate としていろいろな値を与えたときの直接探索の結果を表5に示す。initial estimate が異なると、得られた「直接探索値」が同じにならないことがわかる。しかしながら、表5に示した5回の試行結果を平均してみると(表6)、いずれも、もとの値0.5に近い数字にな

表6 k値の initial estimate を変化させたときの信頼限界。表5の直接探索値より計算

	平均値 (A)	U (B)	信頼限界 (C)	$\frac{(B)}{(A)} \times 100$
k_1	0.4549	0.1788	0.2222	39.3%
k_2	0.4220	0.1616	0.2009	38.3
k_3	0.5750	0.1720	0.2138	29.9
k_4	0.5081	0.0991	0.1232	19.5
k_5	0.3434	0.2451	0.3047	71.4
k_6	0.5352	0.3129	0.3889	58.5
AVDEV	383.5	206.3	256.5	53.8

るので、今回用いた収束条件が十分なものでないことがわかる。今回と同じ収束条件を用いるとすれば、少なくとも数回、initial estimate を変えて直接探索を行い、それらの平均値を用いるのがよいようである。

今回行った計算にかかった時間は、いずれの場合も1秒程度であった。(M380)。

(1983年7月20日受理)

文 献

Berman, M. and R. Schoenfeld (1956) : Invariants in experimental data on linear kinetics and the formulation of models. *J. Appl. Physics* 27 : 1361—1370

Berman, M., E. Shahn, and M. F. Weiss (1962) The routine fitting of kinetic data to models. A mathematical formalism for digital computers. *Biophys. J.* 2 : 275—287.

Berman, M., M. F. Weiss, and E. Shahn (1962) Some formal approaches to the analysis of kinetic data in terms of linear compartmental systems. *Biophys. J.* 2 : 289—316.

Himmelblau, D. M., C. R. Jones and K. B. Bischoff (1967) Determination of rate constants for complex kinetics model. I&EC, *Fundamentals* 6 : 539—543.

Kowalik, J. and M. R. Osborne (1968) Methods for unconstrained optimization problems. Amer. Els. Pub. Co., New York.

Takeba, G. (1974) Activation of phosphate metabolism in cotyledons of *Pharbitis nil* in the early stage of germination as studied by multicompartment analysis. *Plant & Cell Physiol* 15 : 83—93.

竹葉 剛 (1977) 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.

竹葉 剛 (1980) 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.

竹葉 剛 (1981) マルチコンパートメント解析の非定常系への適用. 京府大学術報告(理学・生活) 第32号 A 11—21.

渡辺和彦・竹葉 剛・森 俊人・久保雄之介 (1977) 施肥窒素形態, カリウム施用量および品種の違いがトマト果実内糖代謝に及ぼす影響のマルチコンパートメント手法による解析. 日本土肥誌 第48巻 341—347.