

平成 21 年 5 月 19 日現在

研究種目： 若手研究 (B)
 研究期間： 2007～2008
 課題番号： 19790881
 研究課題名(和文) コンパートメントモデルにおける薬物動態のラプラス空間上での代数方程式による解析
 研究課題名(英文) Analysis of compartmental models using algebraic equations over Laplace domain
 研究代表者
 吉田 寛 (YOSHIDA HIROSHI)
 九州大学・大学院数理学研究院・特任准教授
 研究者番号： 60401262

研究成果の概要：

本研究では、コンパートメントモデルにおける薬物動態に対する解析手法の開発を行った。手法の特色として、通常の Time domain (時間 t の空間) 上ではなく、ラプラス空間上で反応定数を決定する事が挙げられる。これにより、従来の Time domain 上では、複雑だった式が、ラプラス空間上では、簡潔かつ厳密に表された。本手法は、特に、観測できない、あるいは、したくない時系列データが存在し、そのデータの代替として目的部位以外の参照部位を観測した場合に、有効である。更に、コンパートメントモデルと非線形な酵素反応が絡む系においても、上記の手法を適用した。その結果、定常状態を仮定した上でミカエリス・メンテン型に変形して解析する従来の方法では扱えないような非平衡系における解析が可能となった。この系は、**過少決定系**であって、本質的に**素イデアル分解**が必要になった。このように、本手法は、コンパートメントモデルには収まらない薬理動態の解析を押し広げるものである。実応用として、マウスの *Dox* 動態において、*Dox*・*TetR* 蛍光イメージング技術に適用した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19 年度	800,000	0	800,000
20 年度	800,000	240,000	1040,000
年度			
年度			
年度			
総計	1600,000	240,000	1840,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：薬物動態 コンパートメントモデル 非線形・非平衡 参照領域 数式処理
 記号計算 素イデアル分解

1. 研究開始当初の背景

薬物動態解析においては、通常コンパートメントモデルが使用される。解析においては、観測したくない、あるいは、できない時系列

データが存在する場合がある。このとき、目的部位以外の参照部位に該当するコンパートメントモデルを仮定して、本来の時系列データの代替とすることが行われている。これ

を参照モデルと呼ぶ。しかし、この参照モデルと元の目的部位を合わせたモデルの解析には、複雑な畳み込み積分が出現することが多い。そのため、時間 t の空間上における従来の解析では、近似や仮定をおく必要がある。したがって、どうしても従来では近似手法に頼らざるおえなかった。

2. 研究の目的

コンパートメントモデルにおける薬物動態の新たな解析手法を開発する。

- (1) 最初の適用例として、パーキンソン病診断において、動脈血採取を省略し、Pet 計測時間を短縮する可能性を探る。
- (2) 非線形な酵素反応を非平衡なまま解析するための手法を開発する。

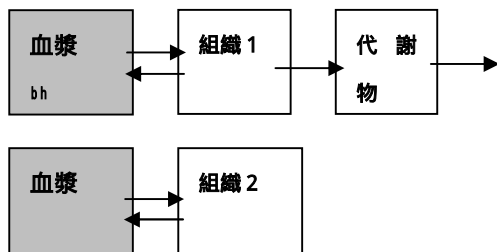
3. 研究の方法

- (1) 時間 t における畳み込み積分を含んだ複雑な式をラプラス空間上の式に変換する。これは多項式となる。
- (2) 観測データ点を指数関数の和で近似し、それをラプラス変換する。これも多項式となる。
- (3) (1) と (2) の多項式は、本来同一になるべきものであるから、これを使って、所望の反応定数を導出する。
- (4) (3)において、観測データにおける誤差や系の揺らぎによって、(1)と(2)の式は、必ずしも同じにはならない。そのような場合でも、定数を決定できるような手順を構築する。
- (5) (4) までの成果を、非線形な酵素反応系の解析にも拡張する。特に、参照モデルと組み合わせる場合には、記号計算(数式処理)による素イデアル分解が有効である。

4. 研究成果

- (1) まず、下記のようなコンパートメントモデルについて、解析した。

モデル A



モデルAは、目的部位を表現している。参照部位として、モデルAと同等な動態(ただし、図中の「代謝物」に相当する部分はない)を示す箇所を測定を行う。モデルAから得られた時系列データを $C_A(t)$ 、参照部位から得られたデータを $C_B(t)$ するとき、観測したくない血漿のデータを用いずに定数を決定しようとする、通常の時間 t の空間においては、A4用紙に5頁程度の式になる。

それとは、対照的に本研究では、ラプラス空間上の式として、下記の式を導出することができた。

$$\frac{L[C_A(t)](s)}{L[C_B(t)](s)} = \frac{s \text{ について5次式}}{s \text{ について5次式}}$$

ここで、 $L[f(t)]$ は、 $f(t)$ をラプラス変換したものを示している。

更に、研究方法の(2)で述べたように指数関数の和で表現された観測データをラプラス変換すると、多項式となる。これらから、高速に所望の定数だけを決定するために、記号計算(数式処理)を用いて、消去順序によるグレブナ基底を求めた。

本方法によって、下記の表を得た[雑誌論文、図書]。

用いたデータ	健常者	患者
Rousset (2000)	0.0012 [0.001]	0.021 [0.020]
Cumming (1998)	0.00674 [0.011 ± 0.003]	0.0166 [0.016 ± 0.004]

Rousset OG et al. (2000) Effect of partial volume

correction on estimates of the in-flux and cerebral metabolism of

6-[18F]fluoro-L-dopa studied with PET in normal control and Parkinson's disease

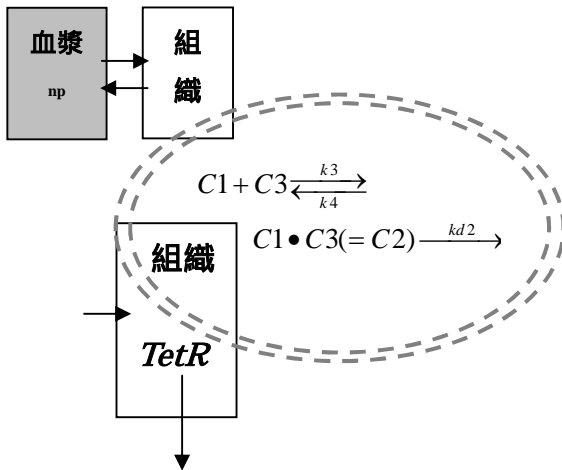
subjects. *Synapse*, 37:81-89.

Cumming P and Gjedde A (1998)

Compartmental analysis of dopa decarboxylation in living brain from dynamic positron emission tomograms. *Synapse*, 29:37-61.

上表の括弧[]内が、文献に掲載されている従来手法(採血手法)によって導出された値である。よって、本手法(無採血手法)が従来の方法と同程度の値を導出しているのが分かる。しかも、本手法では、厳密な式を扱っているため、計測時間の短縮可能性も示された。

(2) 次に、コンパートメントモデルと酵素反応ネットワークが絡む新しい系においても、上記で確立した手法を拡張した。これは、平衡状態を仮定した上でミカエリス・メンテン型に変形して解析する従来の方法では扱えないような非平衡な系における解析を可能とする手法である。具体的には、下図のようなマウスの $Dox \cdot TetR$ 系である。



このモデルには、非線形な項が含まれ、非平衡における解析が必要となった。更に、観測したくないデータである血漿部分の時系列データの代替として、別の参照領域に対するモデル（参照モデル）も仮定した。本モデルにおいても、研究手法(2)で述べたように、観測データを多項式で表現することにより、非線形な項の処理と非平衡時の解析が可能となった。しかし、参照モデルと上記のモデルを合わせて導出した多項式系は、[雑誌論文]とは異なって、そのままでは所望の定数が決まらない系であった [学会発表]。

これは、下記のような例によって示される。

多項式系 $\begin{cases} x^2 + 2xy - 3x - 6y = 0, \\ xy + 2y^2 - 4x - 8y = 0 \end{cases}$ は、

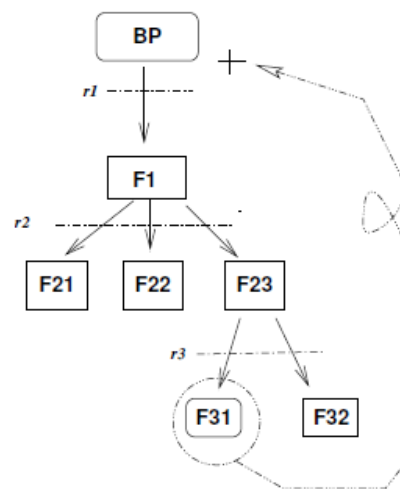
2つの本質的な解：

$\{x = 3, y = 4\}, \{x + 2y = 0\}$ に分解される。分解されたそれぞれの解の次元は違

っている。更に、分解された多項式系の内、生理学的に意味のあるものは前者 $\{x = 3, y = 4\}$ だけであり、後者では、所望の定数が決まらない。定数が決まるような解を**ゼロ次元**と呼び、後者のような1次元以上の解を**過少決定系**と呼ぶ。そして、このような、本質的な解への分解を**素イデアル分解（素分解）**と呼ぶ。それぞれの本質的な解の次元は、素分解してみるまで分からない。したがって、元のモデルによって、所望の定数が決まるかどうか、素分解してみるまで分からない。

本研究における多項式系を素イデアル分解したところ、6つの本質的な解に分解し、そのうち1つだけがゼロ次元であって、所望の定数を決定できることが分かった [学会発表]。

さらに、本研究では、多変数という困難も存在した。具体的には、観測データに対応するパラメータが6～9個であり、決定すべき定数が10個であった。このような多変数の問題に対しては、既存の記号計算（数式処理）パッケージでは、生理学的に意味のある多項式を得るために、個々の観測データに対して、素イデアル分解を実行しないといけなかった。そこで、本研究では、**観測データ一般**に対して、目的の解を直接導出できるような多項式系を、**終結式**を計算しながら、元の多項式系のイデアルと「(イデアルとしての)和」をとることによって実現する下記方法を開発した [学会発表]。



手順: 元の多項式系 BP の中で、なるべく項数が少なく、次数が小さくなるような変数 r_1 と要素 f_i を選んで、終結式 $f_j (i \neq j)$ をとって F_1 とする。 F_1 のある要素が因数分解 $f_1 * f_2 * f_3$ となったとき、

$$\langle F_1 \rangle = \langle F_1, f_1 \rangle \cap \langle F_1, f_2 \rangle \\ \cap \langle F_1, f_3 \rangle$$

と分解できる。この手順を繰り返し、所望のイデアル〔図中では、 F_3 〕に到達したら、 BP とイデアル和をとる。

今後の展望

本研究によって、パーキンソン病の場合では、大幅な計測時間の短縮と無採血でかつ高精度な計測が期待できる。また、蛍光イメージング系においても、マウスから血液を採取することなく、しかも、非線形・非平衡時の解析が可能となる。よって、今後の実際の実験による検証が待たれる。

更に、モデル図中の血漿から出入りする定数を、血液中と臓器間のやりとりを表現する定数だと見なせば、薬効のモデルとなりうる。したがって、そのような定数を簡便に求めることができるなら、患者さん個々人に合わせた薬の処方が可能となる。このような、薬効動態一般への適用も可能であり、これによって、新たな創薬（例えば、ステロイド剤）技術へと繋がると期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計4件)

Hiroshi Yoshida, Koji Nakagawa, Hirokazu Anai and Katsuhisa Horimoto “Exact parameter determination for Parkinson’s disease diagnosis with PET using an algebraic approach,” In H. Anai, K. Horimoto and T. Katsia (eds.), *Algebraic Biology 2007, Lecture Notes in Computer Science*, Vol. **4545**, pp. 110–124, Springer-Heidelberg, 2007. 査読有

Hiroshi Yoshida, Hirokazu Anai and Katsuhisa Horimoto “Parameter determination of a compartmental model for Parkinson’s disease by algebraic approach,” 第20 回回路とシステム軽井沢ワークショップ論文集, 2007年4月, pp. 75–80. 査読有

吉田寛, 穴井宏和, 堀本勝久 『コンパートメントモデルにおける薬物動態の代数方程式を用いた解析』, 数理解析研究所講義録, **1568**, pp. 7–13, 2007. 査読無

吉田寛, 穴井宏和, 堀本勝久 『薬物動態解析における代数的手法の適用』, 数式処理 J. JSSAC, **14**, No. 2, pp. 62–65, 2007. 査読無

〔学会発表〕(計4件)

吉田寛, 三輪佳宏, 木村欣司 『バイオイメージングにおける数式処理の応用』, Risa/Asir Conference, 神戸大学, 2009年3月18日.

吉田寛 『無採血薬物動態解析への記号計算の適用』, 第40 回現象数理セミナー, 九州大学, 筥崎キャンパス, 2008年5月8日.

吉田寛 『化学反応系における定数決定の際の数式処理の適用』, Risa/Asir Conference, 神戸大学, 2008年3月.

吉田寛, 穴井宏和, 堀本勝久 『薬物動態解析における代数的手法の適用』, 第16 回日本数式処理学会大会, 倉敷, 2007年6月.

〔図書〕(計1件)

吉田寛 (著), 『代数生物学』 “大規模・高精度計算が拓いた新技法,” 若山正人 (編集), 講談社サイエンティフィク, pp. 62–117, 2008.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田寛 (YOSHIDA HIROSHI)
九州大学・大学院数理学研究院・特任准教授
研究者番号: 60401262