

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「シミュレーション技術の革新と
実用化基盤の構築」
研究課題「システムバイオロジーのための
モデリング・シミュレーション環境の構築」

研究終了報告書

研究期間 平成16年10月～平成22年3月

研究代表者：富田 勝
(慶應義塾大学 先端生命科学研究所、所長
/環境情報学部、教授)

§ 1 研究実施の概要

生物や細胞をシステムとしてとらえてその全体のしくみや振る舞いを理解する新しい学問分野は「システムバイオロジー」と呼ばれ、コンピュータシミュレーションが不可欠である。大規模化する細胞モデリングに対応した新しい統合環境ソフトウェアの開発を主な目的として、細胞シミュレーション統合環境(E-Cell IDE)の開発と、細胞シミュレーションのための要素技術の研究開発(計算アルゴリズムの基礎的研究、E-Cell システムの改良)を実施した。5年の研究期間を終えて主要な目的であった統合環境ソフトウェア、E-Cell IDE の開発をほぼ完了し、安定版をリリースした。

細胞モデリング・シミュレーション統合開発環境: E-Cell IDE の開発

E-Cell Integrated Development Environment (E-Cell IDE) は Microsoft Windows 上で動作する GUI アプリケーションであり、E-Cell3 をシミュレーションエンジンとして、モデリング環境および総合的なシミュレーション・解析環境をユーザに提供するためのソフトウェアプラットフォームである。

これにより、シミュレーション研究者による、モジュールの開発などのカスタマイズが可能な自由度の高い拡張性を持ち合わせつつ、効率の良いモデリングとシミュレーションを可能にする、実用的な統合環境が提供されるとともに、生化学・分子生物学の実験ラボの研究者のような、一般的な生物学者にとっても幅広く使えるソフトウェアが完成した。E-Cell IDE の主要な機能は大きく分けて以下の4つである。

- ・プロジェクト・モデル管理機能: モデルのリビジョン管理、シミュレーション条件・結果の保存、モデル構造の操作、SBML モデルのインポート・エクスポート
- ・パスウェイエディタ: モデルをパスウェイ・ダイアグラムとして構築、シミュレーション中の変化のアニメーション表示
- ・解析・デバッグ機能: システムバイオロジー研究でよく使われる解析ツールの提供(ロバスト解析、感度解析、分岐解析、パラメータ推定)、モデリング途中での不備・バグ等を自動的に指摘するデバッグ
- ・グリッドコンピューティングサポート: SGE(Sun Grid Engine)で構成されたバックエンドの計算クラスタに対して Globus Toolkit 経由で解析ジョブを送信、受信する機能

細胞シミュレーションのための要素技術に関する研究

(1)シミュレーションアルゴリズムモジュール群の開発: これまでに開発したマルチアルゴリズム手法に対応する、細胞シミュレーションに求められる確率論アルゴリズムとして、Gillespie、Tauleap、Langevin アルゴリズムの改良・実装を行い、これらのアルゴリズムをモデルの性質に応じて適切なものに自動的に切り替える機構を開発した。これにより、ユーザは本システムを用いることによって、最先端のシミュレーションアルゴリズムをプログラミングなしに自在に使えるようになった。

(2)ルールベースモデリング手法への対応: 組み合わせ論的な爆発が発生しうる、複雑な複合体形成を含む生化学反応経路のモデリングとシミュレーションを行う上で必要となる、ルールベースのモデリング手法を E-Cell のオブジェクトモデルに適合する形で行えるようにするために必要な機構を米 The Molecular Sciences Institute (tMSI)の開発した Moleculizer をベースに研究し、E-Cell3 を拡張する形で実装した。このアルゴリズムを活用することにより、複合体形成などのイベントをトリガーとして動的にパスウェイ経路を生成することで組み合わせ論的爆発により起こる問題を最小化することができようになった。

(3)共有メモリ型計算機に対応したマクロレベルでの物質拡散アルゴリズムの開発: 細胞マクロレベルでのタンパク質等の物質局在、拡散を取り扱うために、ガスキネティクス領域で用いられる格子気体法を発展させ、3次元格子にも対応したアルゴリズムを開発した。これまでに、大規模なシミュレーションモデルを複数の区画に分割して並列計算を行わせる手法として共有メモリ型(SMP型)のプロトタイプ開発と、PC用の汎用グラフィックスプロセッサ(GPU)を用いた反応拡散シミュレーションの高速化を行い、E-Cell3 コアのコードベースへのフィードバックを試みている。

(4)E-Cell システムの改良: 本研究課題で開発している、統合環境ソフトウェア(E-Cell IDE)の

シミュレーションエンジン、数値計算のためのコアアルゴリズムの実装については、旧バージョンの E-Cell3 を継続的に使用しているが、E-Cell IDE の開発過程において明らかとなった不具合等の修正、リファクタリングを継続的に実施しており、マイナーバージョンアップ版(versaiion 3.2)としてリリースを行っている。E-Cell3 上で構築されたモデルによる研究は研究期間の全体にわたって実施されており、具体的な研究成果として、Toll 様受容体(TLR3/4)のモデルを用いた SFR(Signaling Flux Redistribution)の解析などが行われた。

§ 2 研究構想

(1) 当初の研究構想

近年、生物をシステムとしての側面から研究・解析を試みるシステムバイオロジーが注目されているが、細胞シミュレーションはそのための強力な方法論の一つである。研究者のグループでは様々なモデリングプロジェクトを通じて、細胞モデリングとシミュレーションに関わる様々なノウハウを開発し、また同時にソフトウェア上の解決すべき課題を持っており、これを解決する、システムバイオロジーのための汎用的なソフトウェアとしてユーザに提供する次世代統合プラットフォーム開発の必要性を自覚するに至った。

我々の構想するこの統合環境アプリケーションソフトウェアは、実用性の観点から見て、プロトタイプや技術的な習作のレベルではなく、製品プロダクトとしての品質を実現する点で、これまでの類似のソフトウェアに比して飛躍的に進歩することを目的としている。一方で、ソフトウェアの規模は巨大であるため、しっかりとしたソフトウェア工学的な方法論を活用し、設計・実装工程はもちろんのこと、テスト・デバッグ工程にもより多くのリソースを投入する必要がある。

研究の実施にあたっては、研究計画に提示した個別の研究項目について、以下のような方法、体勢で実施している。各進捗状況については、次節に記述する。

- A. モデル構築用の GUI 環境
- B. 細胞モデル解析・デバッグ統合環境
- B1. 分散型大規模並列計算機環境との統合

この 3 つについては、コンピュータに精通しないエントリーレベルのユーザから、独自に新たな計算アルゴリズムを実装するようなハイエンドなユーザまで幅広いレベルの層を対象として、細胞シミュレーションの研究プラットフォーム(E-Cell 統合開発環境: E-Cell IDE)を開発する。

具体的には、慶應義塾大学湘南藤沢キャンパスで、要求仕様の検討、ユースケースの定義、外部設計等、研究的要素の高い作業分担をして、ソフトウェアの詳細設計、開発作業については、この分野での経験が豊富で、技術力も高い、三菱スペース・ソフトウェア株式会社に発注し、ソフトウェアの完成度を高める方法をとった。

C. 知識ベース駆動型モデリング環境

知識ベース駆動型モデリング環境は間接的にモデリングに利用する、ゲノム・アノテーションデータベース、マイクロアレイによる遺伝子発現データベース、文献データベースなど、全く異なるオントロジーによって設計構築されているデータベースを統合し、統一的に取り扱うためのインターフェイスを備える。

D. シミュレーションアルゴリズム群の開発

これまでに開発したマルチアルゴリズム手法に対応する、細胞シミュレーションに求められる確率論アルゴリズム研究、開発を行う。具体的には、Gillespie, tauleap, Langevin アルゴリズムの改良・

実装を行い、これらのアルゴリズムをモデルの性質に応じて適切なものに自動的に切り替える機構を開発する。

E. 大規模モデルに対応したシミュレーション計算の高速化

1個のモデルが大規模になるにつれてそのシミュレーション計算の高速化は必然的に求められるはずである。細粒度の並列化、すなわちモデルの分割とその同時シミュレーション計算が必要になるのは確実であり、そのために、細粒度のタスク並列化を考慮した密結合型超並列、共有メモリ型(SMP)の計算機環境への対応を行う。

(2) 新たに追加・修正など変更した研究構想

C. 知識ベース駆動型モデリング環境

知識ベース駆動型モデリング環境の開発において統合を試みるデータベースとして米国 tMSI で開発中の Monod を一例として挙げていたが、tMSI における開発が中断していることが研究開始後判明したため、統合対象から外した。また、先行して開発を行う E-Cell IDE 側の開発スケジュールの都合上、当初構想していた外部データベースと、統合環境の密な結合を行う計画を変更して、Web ベースでのモデル生成アプリケーションと、統合環境との接続を汎用システムバイオロジー記述言語である SBML を用いて行うこととした。

D. シミュレーションアルゴリズム群の開発

アルゴリズムモジュールの開発については、その多くは既存の E-Cell3 メンテナンスリリースの上で実施された(E-Cell version 3.2 のリリース)。

当初計画には入れていなかったが、米国 The Molecular Sciences Institute (tMSI) の Dr. Larry Lok の協力を得て、複合体形成の関わる反応経路における組み合わせ論的爆発をモデリング時に経路を指定するのではなく動的に生成することで避ける方法を開発し、ルールベースモデリングを可能にする方法に取り組むこととした。

E. 大規模モデルに対応したシミュレーション計算の高速化

大規模モデルへの適用例として、物理シミュレーションとの連成については、大腸菌内でのタンパク局在シミュレーションの研究を中心に行うこととした。この他、物理シミュレーションとの連成に関する研究は、対象とする問題を選び、また超強力な計算パワーも要求することから、理化学研究所などが中心となっている VCAD、ペタコンプロジェクトとの共同研究も実施することとした。

(その他の展開)

細胞シミュレーションの結果をより、一般に効果的にプレゼンテーションするための方法の一つとして、可視化技術の開発にも一部取り組んでいる。(E-Cell 3D による E-Cell シミュレーション結果の3次元可視化)

§3 研究実施体制

(○：研究代表者または主たる共同研究者)

(1)「慶應義塾大学」グループ(研究機関別)

① 研究者名

	氏名	所属	役職	参加時期
○	富田 勝	慶應義塾大学 環境情報学部	教授	H16.10～H22.3
	中山 洋一	慶應義塾大学 環境情報学部	非常勤講師	H16.10～H19.3
	ガボールベレツキ	慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科	修士2年	H16.10～H18.7
	杉本 昌弘	慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科(非常勤)	助教(非常勤)	H16.10～H22.3
	末松 誠	慶應義塾大学 医学部	教授	H16.10～H19.3
	アージュナン サ ティヤ ナンダ ヴ ェル	慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科	博士課程3年	H16.10～H22.3
	キウ ドングル	慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科	博士課程3年	H16.10～H17.3
	マオ リカイ	慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科	博士課程3年	H16.10～H17.3
	櫻田 剛史	慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科	研究員	H16.10～H22.3
	荒川 和晴	慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科	講師	H16.10～H22.3
	谷内江(旧姓:木 下) 綾子	慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科	研究員	H16.10～H19.3
	高橋 恒一	慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科	助教(非常勤)	H16.10～H22.3
	柚木 克之	慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科	博士課程3年	H16.10～H18.3
	菊地 進一	慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科	専任講師	H16.10～H20.3
	松崎 由理	慶應義塾大学 SFC 研究所	上席所員(訪問)	H16.10～H22.3
	三由 文彦	慶應義塾大学 SFC 研究所	上席所員(訪問)	H16.10～H19.3
	内藤 泰宏	慶應義塾大学 環境情報学部	准教授	H18.4～H22.3
	佐野 ひとみ (旧姓:伊藤)	慶應義塾大学 SFC 研究所	上席所員(訪問)	H18.4～H22.3
	クマール セルバ ラジュ	慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科	講師	H18.5～H22.3
	土屋 政輝	慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科	准教授	H18.4～H22.3
	石井 伸佳	慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科	助教	H18.4～H20.8

	篠田 裕美	慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科	助教	H18.4～H22.3
	小川 雪乃	慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科	博士2年	H20.9～H22.3
	武内 麻里亜	慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科	修士2年	H20.9～H22.3
	中島 乃雅	慶應義塾大学 環境情報学部	学部3年	H20.9～H22.3
	大下 和希	慶應義塾大学 環境情報学部	学部3年	H20.9～H22.3
	西野 泰子	慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科	修士2年	H20.11～H22.3
	小泉 守義	JST CREST	技術員	H19.1～H22.3
	安田 祥子	JST CREST	チーム事務員	H16.10～H19.3
	加藤 晴香	JST CREST	チーム事務員	H19.4～H21.3
	林 比奈子	JST CREST	チーム事務員	H21.4～H22.3

② 研究項目

モデル構築用のGUI環境、細胞モデル解析・デバッグ統合環境、分散型大規模並列計算機環境との統合、知識ベース駆動型モデリング環境、シミュレーションアルゴリズム群の開発、大規模モデルに対応したシミュレーション計算の高速化

§ 4 研究実施内容及び成果

4. 1 E-Cell IDE : E-Cell 統合環境アプリケーションの開発(慶應義塾大学 富田グループ) (1)研究実施内容及び成果

4. 1. 1 ユースケースの検討, 機能要件の分析

次世代の細胞シミュレーション統合環境として、E-Cell IDEに必要な機能(要求仕様)を様々な面から検討した。手始めに、既存のシミュレーションソフトウェア(CellDesigner, CADLIVE, Cellwareなど)を調査し、その主要な機能と問題点について検討した。これに加えて、これまでの研究者らのグループによってなされてきた細胞モデリング、シミュレーション研究の経験から、E-Cell IDEに必要な機能を分類して、ユースケースの検討、機能要件の策定を行った。

ユースケースについて、E-Cell IDEはE-Cell3開発において不十分なまま終わったモデリング・解析環境について、シミュレーション研究を専門に行う研究者だけでなく、必ずしもPCスキルに長けていない実験生物学者(図1)に対してもモデルの構築、シミュレーション、解析作業が容易に行えるようにする観点でも検討を行った。

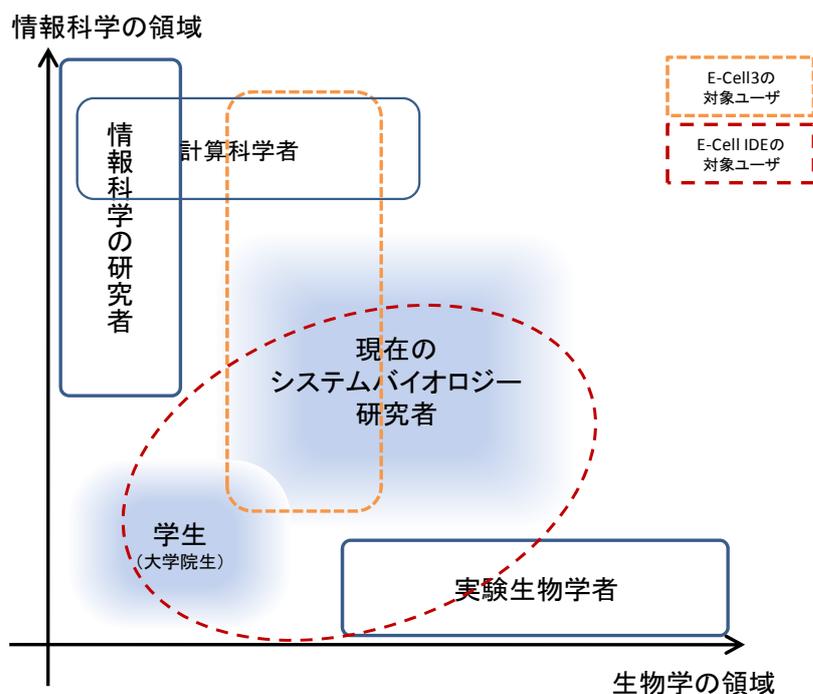


図1 E-Cell IDEの対象とする研究者(ユーザ)層

4. 1. 1. 1 統合環境アプリケーションが対象とする研究者(ユーザ)についての考察

システムバイオロジーの研究領域では、分子生物学や生化学を専攻した“実験を主体とした研究者”(以下、“Wet系研究者”とする)と、計算科学(コンピュータサイエンス)を専攻しつつ、バイオ分野に興味を抱いている“情報処理を主体とした研究者”(以下、“Dry系研究者”とする)がチームとして取組むケースが多い(図2)。

研究の各作業フェーズに応じて、Wet系/Dry系の研究者がそれぞれの得意分野を活かしつつ、研究に必要な様々な役割を分担して遂行することになるが、この研究過程においてはWet系/Dry系の研究者の双方が、今研究途上にある対象(モデル)に関するデータを把握する必要がある。

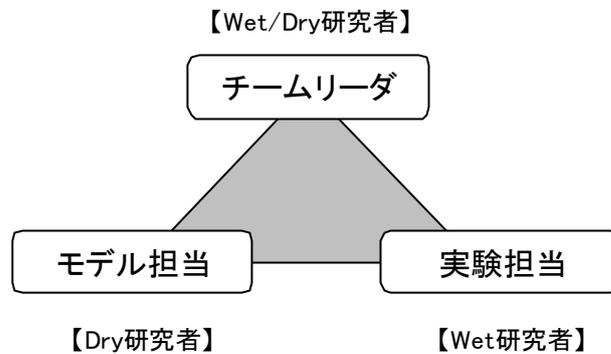


図 2 システムバイオロジーにおける研究チーム

4. 1. 1. 2 Wet 系/Dry 系研究者の共同作業の流れ

システムバイオロジーの研究領域では、WetとDryの両面から、様々な試行錯誤を重ねることで、対象としている生命現象を解明していくため、おおむね以下のような作業フェーズを繰り返す(図3)。

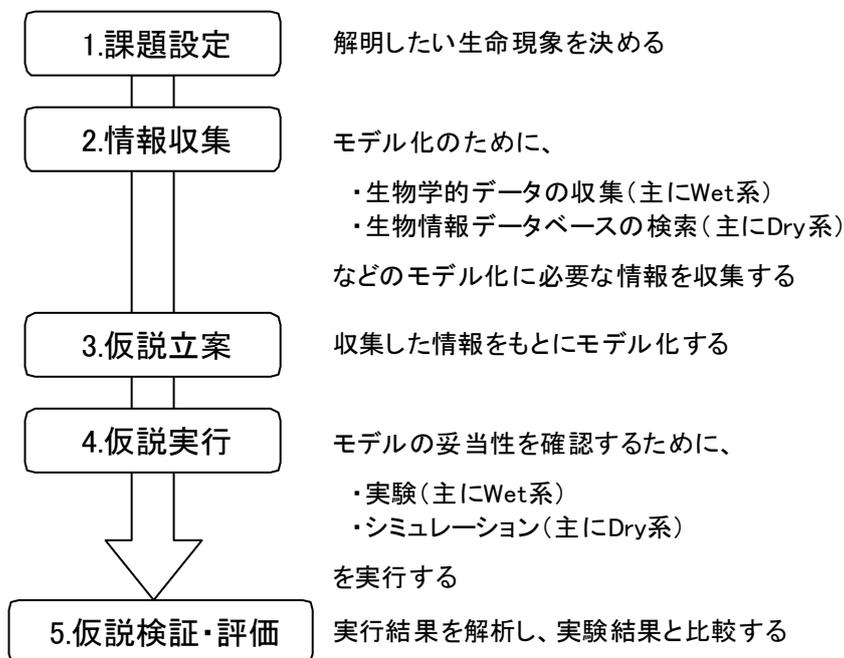


図 3 システムバイオロジーにおける作業フェーズ (イメージ)

これら一連のプロセスの中で、本システムが関与する作業フェーズは3～5と考えられる。これら各フェーズにおいて、期待される具体的な役割については以下のものが挙げられる。

- ・ 対象とする物理現象を模擬するための“モデルエディタ”
- ・ 構築されたモデルを実行するための“シミュレーションエンジン”
- ・ シミュレーション状況および結果を確認するための“モニタ”
- ・ シミュレーション結果を検証するための“解析ツール”

4. 1. 1. 3 各作業フェーズにおいて期待されるシステムが持つべき機能

前節において取り上げた、各作業フェーズにおいて想定される利用目的を(表 1)に示す。このような目的を達成するためには、以下に挙げる4つのカテゴリのそれぞれについて、高度かつ多様な機能が必要と考えられる。

1. 解明したい生命現象を反映するための“モデリング手法”
2. 多種多様な反応過程を模擬するための“数値計算手法”
3. 情報収集および結果を整理するための“データベース”
4. 様々な計算リソースをハンドリングするための“計算環境”

表 1 細胞シミュレーション環境の利用目的

No.	作業フェーズ	目的	備考
1-1	仮説立案	収集された情報をもとに細胞モデルを構築する	
1-2		細胞モデルの静的な妥当性を検証する	Syntax レベルのデバック
1-3		細胞モデルの構成要素における“未知パラメータ”を同定するための方策を検討する	実験データによるパラメータ推定など
2-1	仮説実行	細胞モデルのシミュレーションを実行する	
2-2		細胞モデルの動的な妥当性を検証する	Semantics レベルのデバック (質量保存則など)
3-1	仮説検証・評価	シミュレーション結果を解析する	パラメータ推定、感度解析、分岐解析など
3-2		解析結果をもとにして、細胞モデルを再構築する	

各カテゴリの詳細について具体的な機能要件についてまとめたものを(表 2)に示す。

表 2 機能要件

番号	分類	項目	内容
1-1	モデリング手法 <モデルエディタ>	Diagrammic	構成要素を図形(アイコン)で表示し、GUIベースでモデル(ネットワーク)および属性値を編集することができる
1-2		Spreadsheet	構成要素の関連や、それらの属性値が入力されたスプレッドシートを読み込み/書出しすることができる
1-3		Form-based	XML などの定型化されたファイルを読み込み/書出しすることができる
1-4		Text-based	構成要素の関連や、それらの属性値が入力されたテキストフ

			ファイルを読み込み／書出しすることができる
2-1	数値計算手法 <エンジン>	ODE	“Ordinary Differential Equation”のことで、微分代数方程式系の数学モデル(ルンゲクッタ法など)に対応している
2-2		Stochastic	確率微分方程式に対応している
2-3		Hybrid	異なる数値計算アルゴリズムを混在させられる
3-1	データベース	Internal	シミュレーション環境の内部と独自のデータベースを構築できる
3-2		External	シミュレーション環境の外部データベースをハンドリングできる
4-1	計算環境	Parallel Processing	並列処理に対応している
4-2		Analysis Tool	シミュレーション結果の解析するためのツールを実装している

4. 1. 1. 4 世界の主要な細胞シミュレーション環境との比較検討

本研究課題に着手した時点での、世界中で開発された主要な細胞シミュレーション環境(モデルエディタ、サブモジュール、統合環境)を調査し、それぞれが持つ特徴、機能の比較を行った(表 3)。

表 3 世界の主要な細胞シミュレーション環境

番号	区分	名称	概要
1-1	モデルエディタ	CADLIVE	多様な構成要素が用意されており、パスウェイを描画できる
1-2		CellDesigner	Kohn の表記法をベースとしており、SBW 用のI/Fを持つ
2-1	サブモジュール	Cellrator	多細胞を扱える Mathematica 用の計算パッケージ
3-1	統合環境	Jarnac	スクリプトベースの I/F を持った代謝系のシミュレーション環境
3-2		Cellware	自動レイアウト機能を持ったグラフエディタを持つ
3-3		Gepasi	ODE 系の代謝シミュレータとして豊富な実績がある
3-4		JigCell	スプレッドシートの I/F を持ち、パラメータ推定もある統合環境
3-5		VirtualCell	Web 経由で利用できて空間情報を扱うことができる
3-6		BioUML	システムバイオロジー用の Eclipse プラグイン (Java フレームワーク)
3-7		E-Cell	ユーザ定義可能な SVP(System-Variable-Process)を持つ

世界の主要な細胞シミュレーション環境と利用目的を達成するために必要な機能との対応状況を以下に示す(表 4)。ここで挙げた分類方法によれば、E-Cell3が最も多くの機能に対応しているものの、ほとんどの細胞シミュレーション環境は、システムバイオロジーの研究領域で必要とされる機能の一部分しか実装できてないことがわかる。

表 4 世界の主要な細胞シミュレーション環境と必要機能との対応状況

名称	モデリング手法				数値計算手法			DB		計算環境	
	Diagrammic	Spreadsheet	Form-based	Text-based	ODE	Hybrid	Stochastic	Internal	External	Parallel Processing	Analysis Tool
CADLIVE	●										
CellDesigner	●										
Cellrator				●	●						●
Jarnac				●		●	●				●
Cellware	●				●		●			●	
Gepasi			●								●
JigCell		●				●					●
VirtualCell			●		●			●			●
BioUML	●				●						
E-Cell3			●	●	●	●	●			●*	●

*)E-Cell3 の並列化対応は、小規模なクラスタマシンを対象とした実験的なシステムである。

4. 1. 1. 5 利用者から見た現在の細胞シミュレーション環境の問題点

利用者と開発者の意識レベルの違い

システムバイオロジーの研究領域は、未だ緒に就いたばかりであるため、Wet系の研究者ではなく、開発者と同じDry系の研究者を中心としたラボで研究が為されていることが多い。

Dry系の研究者によって開発されたシステムは、汎用性が高く、独自の計算アルゴリズム・モデリング手法・解析方法などの研究成果を容易に取り込んでいけるような柔軟性を備えているが、その反面、さほどコンピュータに精通していないWet系研究者が利用できるほどの高い操作性が備わっていない。一方、Wet系研究者でも簡単に利用できることを特徴としたシステムでは、計算精度や結果を解釈するための解析機能が不足している場合が多い。

理想的な形でのシステムバイオロジー研究においては、おそらくWet系とDry系の両研究者が高度にコラボレートしながら課題解決に取り組むことが想定されるため、真に必要とされるシステムには、

- ・ Wet研究者でも容易に理解できるような“高い操作性”
- ・ Dry研究者でも容易に拡張できるような“高い拡張性”
- ・ Wet/Dryの両研究者の共通言語となりうるような抽象化(変量, プロセス)～具現化(DNA、酵素、流束)までの広範囲のレイヤーをカバーした“多層モデル環境”

といった高いユーザビリティが求められることになる。

ユーザビリティという視点で、既存の細胞シミュレーション環境を改めて見直してみると、以下のような問題点(表 5)が浮き彫りになる。

表 5 主要な細胞シミュレーション環境のユーザビリティ

名称	高い操作性	高い拡張性	多層モデル環境	備考
CADLIVE	○	×	×	エディタ
CellDesigner	○	×	×	エディタ
Cellrator	×	×	×	サブモジュール
Jarnac	×	△	×	
Cellware	△	×	×	
Gepasi	△	×	×	
JigCell	△	×	×	
VirtualCell	△	×	×	
BioUML	○	△	×	
E-Cell3	△	○	×	

このように、ユーザレベルの違いを意識することで、ほとんどすべてのシミュレーション環境が期待されるユーザビリティを持っていないことがわかる。

4. 1. 1. 6 ユーザビリティについて対象とするユーザを想定した考察

前節までの考察をふまえて、次の3つの視点で本システムの開発基本方針を策定した。

- ・ 開発の範囲(スコープ)
- ・ 操作性 →主にWet研究者(“取っつきやすさ”)
- ・ 拡張性 →主にDry研究者(“カスタマイズの容易さ”)

開発の範囲(システム構成)

Dry系とWet系の両研究者の共通プラットフォームとなるためには、既存の構成モジュール(モデルエディタ、シミュレータエンジン、モニタ、解析ツール)だけでなく、

- ・ モデルデバッガ(細胞モデルの静的妥当性を検証する)
- ・ シミュレーションデバッガ(細胞モデルの動的妥当性を検証する)

が必要になる。

特に、細胞シミュレーションに関しては、他の一般的な数値シミュレーションとは異なり、全体作業時間のほとんどをモデルの構築作業にあてることになるため、モデルエディタおよびデバッガが作業効率を左右する重要な要素となっている。

また、モデルの規模や目的によってデバッガに要求される機能レベルも異なるため、独自のデバッガ機能を実装できなければならない。

さらに言えば、今後のライフサイエンス研究の進展を考慮すると、このような独自機能の付加機能(プラグインなど)は、細胞シミュレーション環境の構成要素すべてに必要な機能である。

以上をまとめると、システム構成は以下のようなようになる(図 4)。

統合環境		
デバッガ (静的: Syntax)	デバッガ (動的: Semantics)	
モデルエディタ	シミュレータ エンジン	モニタ
解析ツール		

図 4 システム構成

Wet系研究者に対する操作性

細胞シミュレーション環境を利用する際、Wet系研究者は実験に慣れ親しんでいるため、“現物をイメージしながら思考する”ことが多いと考えられる。

計算機科学的な指向を追求するあまり、Dry系研究者が陥りやすい“モジュール化”の影響により、モデルエディタとシミュレータ間でビューが異なる(それぞれ、ネットワーク図とオブジェクトツリー図)といった場合には、操作が不均一となり、思考の分断を招く可能性が高い。

したがって、開発のポイントとしては、以下の4件が考えられた。

- GUIで操作できること
- (操作が)直感的であること
- 各モジュール(エディタ、デバッガ、シミュレータ、モニタなど)が連携しており、操作が均一であること
- 各モジュール(エディタ、デバッガ、シミュレータ、モニタなど)で同一のビューを継承すること

特に、反応過程を検証したいような場合のために「反応オブジェクトをモデル化したタイミングで簡単な挙動が確認できる(≒テスト入力に対する出力がモニタできる)」など、Wet系研究者がもつ“ストーリー性”を考慮したモデリングができることが重要である。

Dry系研究者に対する操作性

細胞シミュレーション環境を利用する際、Dry系研究者は、①自ら開発者となり、細胞シミュレーション環境に必要なモジュール(プラグインなど)を開発する場合と、②Wet系研究者とともに、対象とする生命現象を模擬できるようなモデルを構築する場合の2つの状況が考えられる。

①では、豊富なAPIやモジュール結合度の低さといった“開発のし易さ”が重要であろうし、②では、Wet系研究者と同じ視点でモデルを認識しつつ、より抽象化された概念を定義できるような“モデルレイヤの多層性”が重視される。

したがって、それぞれの立場における開発のポイントとしては以下のようにになると考えられた。

- ① 開発者の場合
 - APIが公開されていること
 - プラグインの方法が簡便であること
- ② 利用者の場合
 - 抽象化～具体化までのモデルレイヤをカバーしていること

- ・ GUIとほぼ同じことがコマンド(スクリプト)でもできること

Wet系研究者がシステムの拡張性は意識する例として、「リアルな実験で観察された現象をモデル化しようとした際に、その現状を模擬するためのオブジェクトが定義されていなかった」場合が考えられる。

しかし、Wet系研究者自らがオブジェクトをカスタマイズすることは考えにくいので、ここでは、Dry系研究者を対象として拡張性の基本方針を考えることにする。

拡張性

細胞シミュレーションを行う目的について検討してみると、以下のようなものが考えられる。

- ・ 問題(≒現象)が複雑で予測が困難な場合
- ・ 実システム(≒対象)で試すには時間や費用が掛かりすぎる場合
- ・ 実システム(≒対象)では危険を伴う場合
- ・ 解が複数あり、それぞれを比較したい場合

これらを考慮して、各挑戦の観点から開発のポイントを検討すると、次に挙げる3点が考えられた。

- ・ オブジェクト(対象)のカスタマイズが簡便であること
- ・ モニタ(現象の確認)のカスタマイズが簡便であること
- ・ (現象の解明のために)様々な解析ツールを利用できること

4. 1. 1. 7 開発に使用したGUIコンポーネントおよび動作環境

ハードウェア、ソフトウェア環境に関する考察

対象とするユーザ層であれば、誰でも本システムを安価に導入することができるということを前提とするならば、特殊な環境(専用計算機など)ではなく、コモディティ化された環境で動作することを条件すべきである。具体的には、世界中で一般にPC(パーソナルコンピュータ)として使われている、ハードウェア(H/W)と、オペレーティングシステム(O/S)の中から選定することとした。

統合環境アプリケーションを構成するGUIコンポーネントについては、それを使用したソフトウェア配布に制限が無い(ロイヤリティが設定されない等)ことを条件とした。

表 6 システム条件 (H/W環境)

項目	条件	例
CPU	汎用的であること	IA-32系(Xeonなど), PowerPC, SPARCなど
RAM容量	過度に大容量でないこと	256MB~1GB程度
HDD容量	過度に大容量でないこと	~1GB以下

表 7 システム条件 (S/W環境)

項目	条件	例
OS	汎用的であること	Linux系, Winows系
M/W(opt.)	GPL 準拠またはフリーであること	C/C++, Java, Perl, Python, Rubyなど
DB(opt.)	GPL 準拠またはフリーであること	MySQL, PostgreSQLなど

統合環境アプリケーションの動作環境

上に挙げた条件と、次節に述べる候補同士の比較実験の結果、動作環境として、Microsoft Windows (2000以降)と、その上で動作する.Net Framework 2.0を採用した。

4.1.1.8 開発プラットフォーム選定のための比較実験

開発に着手した時点では選択肢として、Windows, Linux, MacOS の3つの O/S の選択肢があり、GUIコンポーネントとしても、.NetFramework (Windows Form)、Java (SWT)、GTK (PyGTK、Gnome)、Widestudio/MWT の4つの選択肢があった。ベンチマーク実験を踏まえた選定を行い、今回ターゲットとするユーザ対象層の環境を重視して(図 1)、開発効率等も考慮した結果、O/S は Microsoft Windows、GUIコンポーネントは.Net Framework (C#, Windows Form)を採用した。

一般的に、ユーザビリティ(使いやすさ、サポートの充実、等)の高いライブラリほど、多くのユーザを獲得することができる。したがって、このユーザビリティを確認するために、ライブラリ毎に共通の事象を実行し、その結果を比較・検討することを目的として、パフォーマンステストを実施した。なお、ユーザビリティと同程度に重要な指標として、GUIの表現力が考えられるので、この点についても検討することにした。

ベンチマークテストを設計するにあたっては、本システムに必要なユーザビリティである、

1. シミュレーション結果としてグラフを多数表示できる
2. 多くの描画オブジェクトの関係を視覚的に理解できる
3. 膨大な描画オブジェクトをスムーズに表示・編集できる
4. GUI使用時にユーザからの期待値が高い

という点に注目し、「グラフ描画」、「画像付ドキュメント作成」という2つの事象に対して、ライブラリ毎にパフォーマンステストを行った(表 8, 表 9)。

調査対象

調査対象としたソフトウェアライブラリを以下に示す。

- .NET Framework
- WideStudio
- PyGTK
- Java+SWT

表 8 テストパターン「グラフ描画」

パターン名	テスト内容	目的
グラフ描画-1	始点、終点をランダムに決定した線を 10,000 回描画する。	折れ線グラフ描画のエミュレーション
グラフ描画-2	位置、サイズをランダムに決定した四角を 10,000 回描画する。	棒グラフ・円グラフ描画のエミュレーション

表 9 テストパターン「画像付ドキュメント作成」

パターン名	テスト内容	目的
画像付ドキュメント作成-1	ランダムな位置に 80×60 ピクセルの画像(1.3KB)を10000回貼り付ける。	画像付ドキュメント作成のエミュレーション
画像付ドキュメント作成-2	ランダムな位置に 800×600 ピクセルの画像(46.3KB)を10000回貼り付ける。	画像付ドキュメント作成のエミュレーション & 過負荷試験

評価指標

テスト結果の評価項目として、

1. 使用時の操作感を確認できる
2. ハードウェアリソースに対する負荷を確認できる

という性質を持つ、「描画するまでの時間(表示速度)」、「描画中の最大使用メモリ量(使用メモリ)」、「描画中のCPUの使用率(CPU使用率)」を選択することにした。比較・検討項目の評価指標を以下に示す。

表 10 比較・検討項目の評価指標

比較・検討項目	評価指標
描画するまでの時間(表示速度)	速いほど良
描画中の最大使用メモリ量(使用メモリ)	少ないほど良
描画中の CPU の使用率(CPU 使用率)	少ないほど良

実験環境

評価対象としたライブラリのバージョンと、実験に使用したハードウェア構成を以下に示す。

表 11 実験に使用したハードウェア構成

項目	内容
ハードウェア	HP Evo Desktop D510 SF
CPU	Pentium4 2.40GHz × 1
メモリ	512MB
OS	Windows 2000 SP4 5.00.2195

表 12 実験に使用したライブラリとバージョン

ライブラリ名	使用するソフトウェア名	使用するソフトウェアのバージョン
.NET Framework v1.1	.NET Framework	1.1
.NET Framework v2.0	.NET Framework	2.0
WideStudio	WideStudio	3.90-6
PyGTK	Python	2.4.1
	PyGTK	2.6.2
	GTK	2.6.8-1
Java+SWT	Java	1.4_2_08-b3
	SWT	3.1

パフォーマンステスト結果

各テストパターンを実行したパフォーマンステスト結果を以下に示す。

グラフ描画1に関するテスト結果

グラフ描画-1 のパフォーマンステスト結果を以下に示す。

表 13 テスト結果 (グラフ描画-1)

ライブラリ名	表示速度(ミリ秒)	使用メモリ(キロバイト)	CPU 使用率(%)
.NET Framework v1.1	1,362.3	20,168	99
.NET Framework v2.0	618.0	24,471	91
WideStudio	1,051.5	5,976	99
PyGTK	1,921.9	17,656	100
Java+SWT	1,278.0	12,056	100

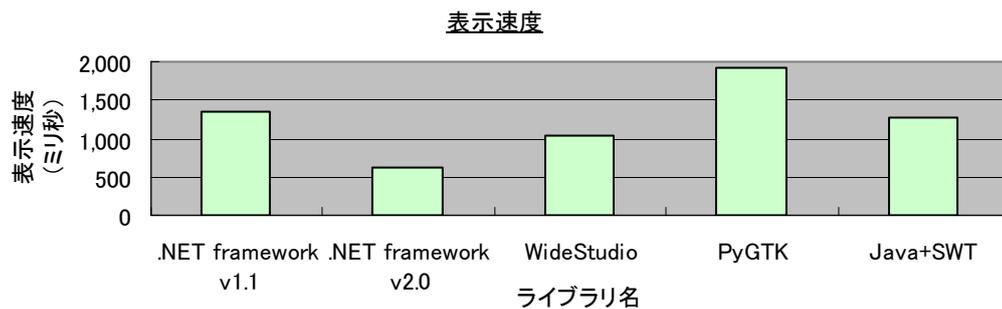


図 5 表示速度 (グラフ描画-1)

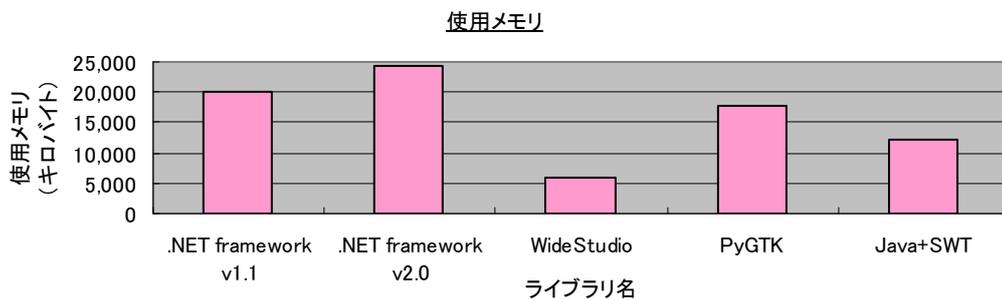


図 6 使用メモリ (グラフ描画-1)

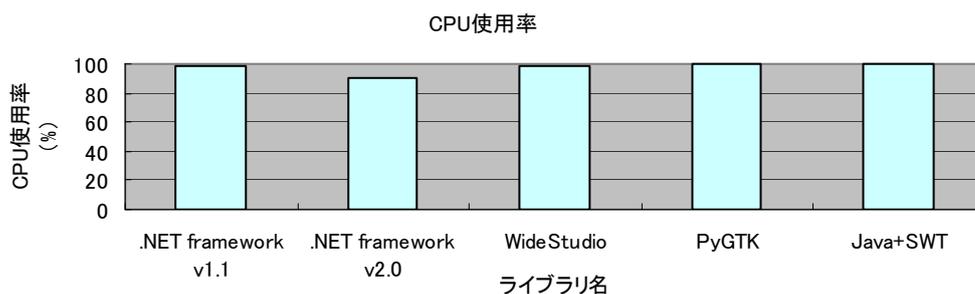


図 7 CPU使用率 (グラフ描画-1)

グラフ描画2に関するテスト結果

グラフ描画-2のパフォーマンステスト結果を以下に示す。

表 14 テスト結果 (グラフ描画-2)

ライブラリ	表示速度	使用メモリ	CPU 使用率
.NET Framework v1.1	1,062.5	18,199	98
.NET Framework v2.0	500.0	24,029	90
WideStudio	342.1	5,766	61
PyGTK	1,612.5	17,644	100
Java+SWT	315.5	12,062	78

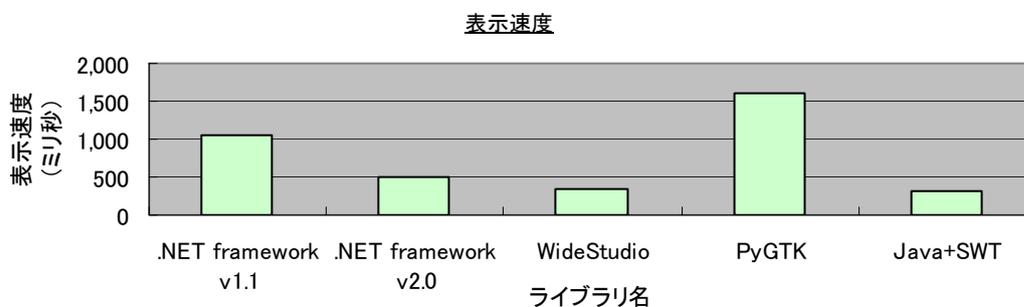


図 8 表示速度 (グラフ描画-2)

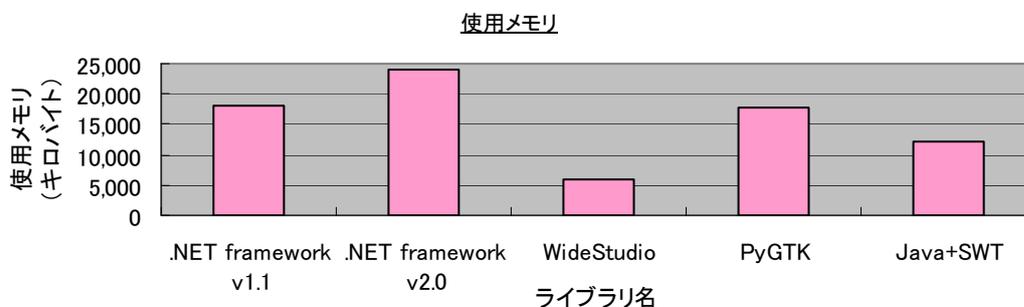


図 9 使用メモリ (グラフ描画-2)

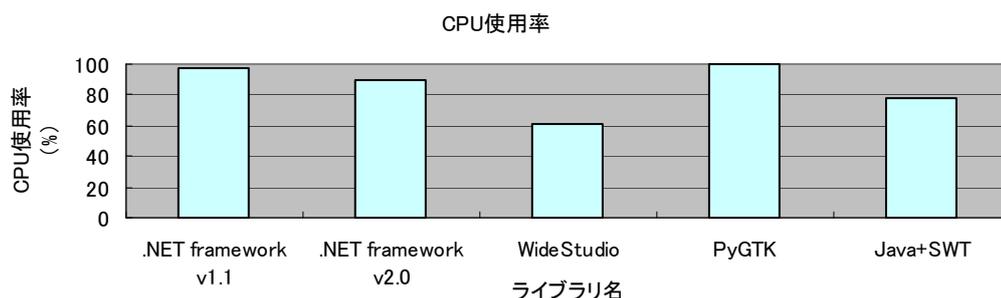


図 10 CPU使用率 (グラフ描画-2)

グラフ描画テストに関する考察

「グラフ描画」のパフォーマンステストでは、.NET Framework v2.0に優位性が見られた。

まず、テスト結果を考察すると、他のライブラリと比較して、.NET Framework v2.0は表示速度が速く・CPU使用率も低い点が評価できる。

しかし、使用するメモリはWideStudio/Java+SWTの約2倍であり、この点が懸念されたが、上記の不満を払拭するほど優れていたのが、.NET Framework v2.0のGUIの表現力、テストコード作成の容易さ、バージョンアップによるパフォーマンスの向上である。

.NET Frameworkにおける、C#のコード作成の容易さについては、Javaのオブジェクト指向仕様をさらに発展させたライブラリ仕様により、C言語ライブラリであるWideStudioは言うに及ばず、Java+SWTと比較しても、より容易にテストコードを作成することができた。さらに、同じ.NET Framework同士の比較実験でも、v1.1からv2.0へのバージョンアップにより、表示速度・CPU使用率に顕著なパフォーマンスの向上が確認され、今後のバージョンアップによってさらなる改善が期待できた。

これらのことから、このテストでは.NET Framework v2.0が優れていると判断された。

画像付ドキュメント作成1に関するテスト結果

画像付ドキュメント作成-1 のパフォーマンステスト結果を以下に示す。

表 15 テスト結果 (画像付ドキュメント作成-1)

ライブラリ名	表示速度	使用メモリ	CPU 使用率
.NET Framework v1.1	1,021.8	20,297	98
.NET Framework v2.0	1,783.0	24,700	99
WideStudio	562.6	5,907	96
PyGTK	3,976.5	18,052	100
Java+SWT	661.0	13,731	91

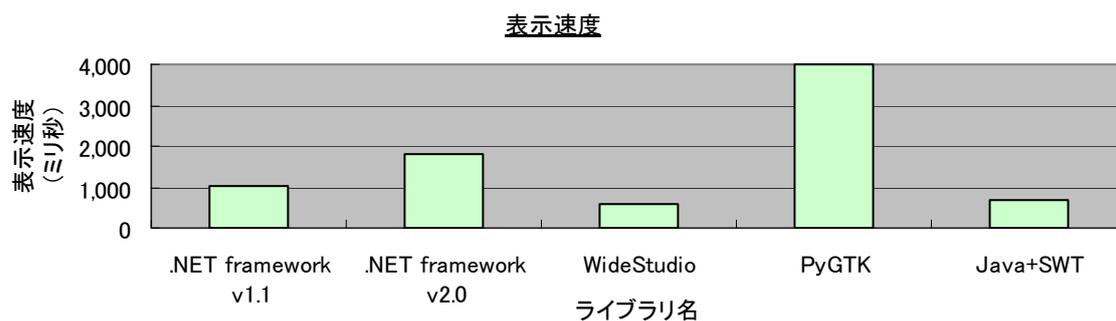


図 11 表示速度 (画像付ドキュメント作成-1)

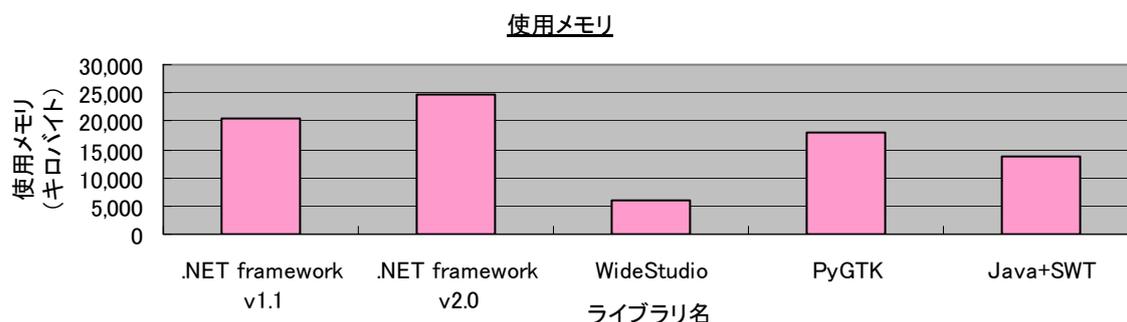


図 12 使用メモリ (画像付ドキュメント作成-1)

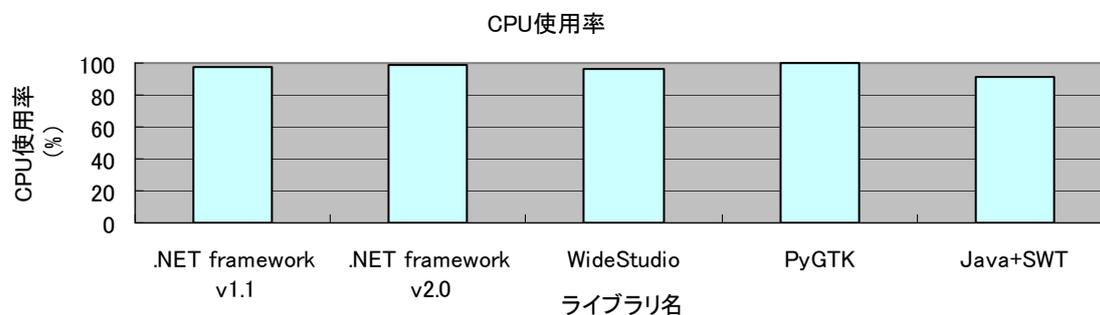


図 13 CPU使用率 (画像付ドキュメント作成-1)

画像付ドキュメント作成2に関するテスト結果

画像付ドキュメント作成-2のパフォーマンステスト結果を以下に示す。

表 16 テスト結果 (画像付ドキュメント作成-2)

ライブラリ名	表示速度	使用メモリ	CPU 使用率
.NET Framework v1.1	98,884.4	21,680	99
.NET Framework v2.0	33,804.0	27,404	99
WideStudio	12,939.3	8,700	99
PyGTK	86,437.4	19,457	100
Java+SWT	12,222.1	16,431	100

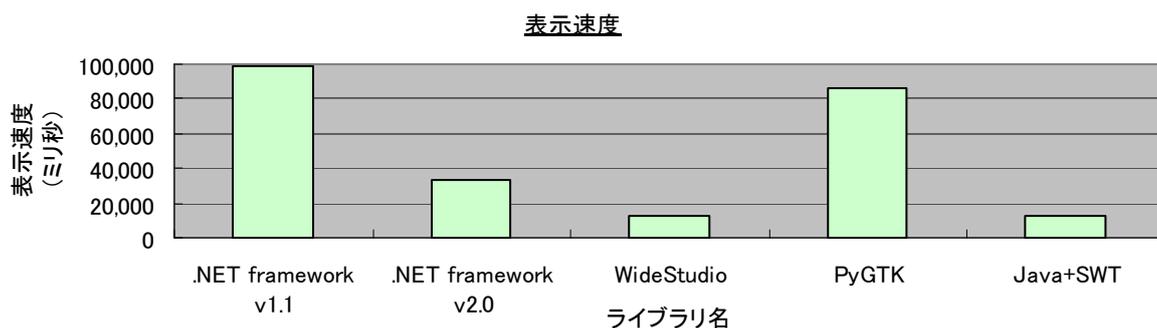


図 14 表示速度 (画像付ドキュメント作成-2)

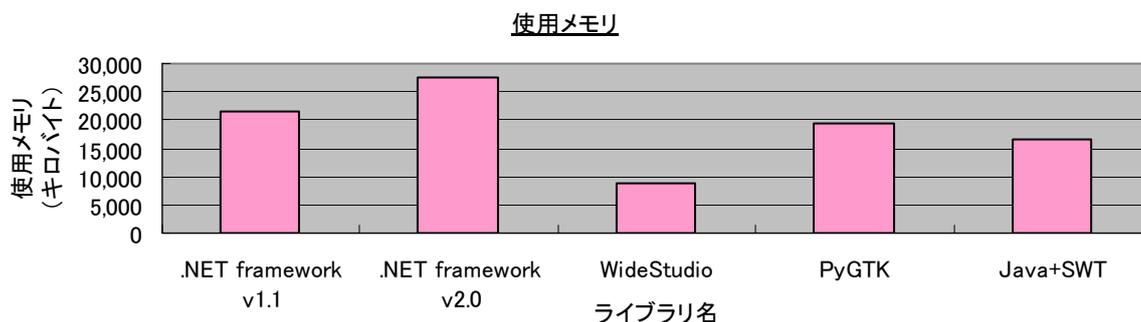


図 15 使用メモリ (画像付ドキュメント作成-2)

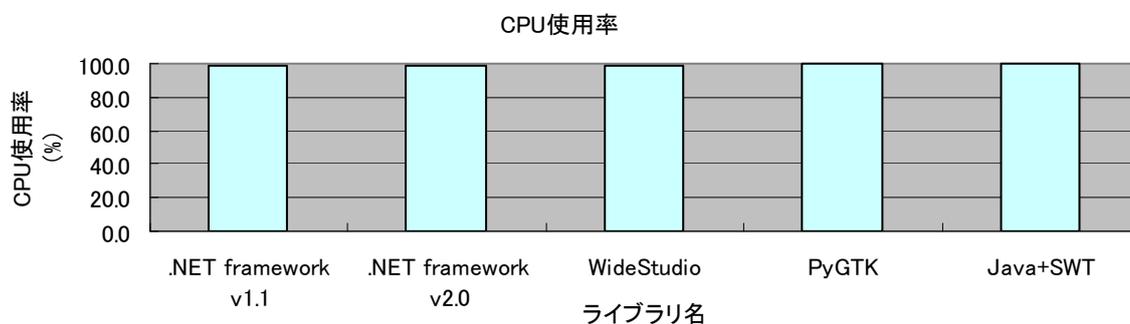


図 16 CPU使用率 (画像付ドキュメント作成-2)

画像付ドキュメント作成テストに関する考察

「画像付ドキュメント作成」のパフォーマンステストでは、PyGTKが際だって劣っている点を除けば、他のライブラリは一長一短で、顕著な優位性は見られなかった。

しかし、.NET Frameworkが柔軟な実装方法を選択できる点に着目し、バージョン毎に実装方法を変更した結果、画像サイズが小さい「画像付ドキュメント作成-1」ではv1.1の、画像サイズが大きい「画像付ドキュメント作成-2」ではv2.0の表示速度がそれぞれ向上した(具体的には、v1.1では、bitmapに10000万個のイメージを描画した後にPictureBoxに描画し、v2.0では、PictureBoxに直接画像を描画した)。この結果を考慮すると、実装の柔軟性に優れた.NET Frameworkでは、開発の各場面でのパフォーマンスチューニングがより効率よく行える可能性が高いと考えられた。

実験結果を踏まえての GUI コンポーネント選定

パフォーマンステスト結果を考察した結果、PyGTKを除く、.NET Framework、Java/SWT、WideStudioの間においては決定的な優劣差は存在しないことが検証された。この条件では、3つのどれを選択したとしても、パフォーマンスについて本質的に重大な問題が発生することはない。

次に、ユーザビリティの観点から検討を行ったところ、パフォーマンステストの過程でも.NET Frameworkの優位性が顕著に明らかになった。具体的なポイントとしては、以下の4つが挙げられ、いずれも開発効率はもちろんのこと、ユーザビリティを追求した品質の高いソフトウェアを作る、という本システムの主眼とするところから考えると非常に魅力的である。

1. GUIの使いやすさ
2. テストコードの作成しやすさ
3. 柔軟な実装が可能であることによるパフォーマンスチューニングの効率が高い
4. 今後のバージョンアップによりさらなるパフォーマンスの向上が期待される

一方で、.NET Frameworkには、Microsoft WindowsにO/S環境が固定されてしまう、いわゆる、ベンダーロックインの危険性が懸念された。Java/SWTを採用すれば、マルチプラットフォームでの動作を実現させることが可能であり、ベンダーロックインは基本的には回避できるが、調査をする過程でGUIアプリケーションの開発環境としてはJava/SWTは未成熟な部分があり、ユーザビリティの高いものを作ろうとすると結局、有償の外部ライブラリ・コンポーネントに頼っているという実情が明らかとなった。この問題については、PyGTK以外の選択肢では、ベンダーロックインを完全に回避することはできず、しかしながら、PyGTKはパフォーマンステスト、GUIコンポーネントとしての開発ツールの充実度の観点から採用対象とはなり得なかった。WideStudioについては、パフォーマンステストでの問題はなかったが、マイナーなライブラリであるため、PyGTKと同様に開発ツールの充実度、今後の開発継続性について疑問が残った。

最終的な判断材料として、マルチプラットフォームでの動作にこだわるか否かを検討した。本システムの対象とするユーザ層はWet系の研究者から、Dry系の研究者まで広範囲を想定しているが、その中でも重視しているのは、コンピュータには必ずしも詳しくない、Wetの研究者と大学院生である(図 1)。現時点において、世の中のPC環境のほとんどがMicrosoft Windowsがインストールされ出荷されている現状を考慮すると、必ずしもマルチプラットフォームにこだわる必要はなく、むしろ本システムが主眼とするユーザビリティの追求が最もやりやすい開発環境を選択すべきであると考えられた。以上の理由により、本統合環境のライブラリとして.NET Framework v2.0を採用することとした。

4. 1. 2 統合環境アプリケーション E-Cell IDE の開発

機能要件の調査の過程で周辺ソフトウェアの調査を行った際に、モデルエディタとシミュレーションが統合されたアプリケーションは少なく、あっても直感的に使えるとは言えず使いにくいものがほとんどであった。モデリング作業において、この部分の使い勝手は研究の効率に直結するものであり、直感的で使いやすいインターフェイスを備えたモデルエディタとシミュレーションの統合環境が求められた。具体的には、ネットワークモデルの編集やコンポーネントのプロパティ編集など、モデルエディタに関するプラグインや構築したモデルのシミュレーション実行や実行した結果を表示などシミュレーションに関するプラグインの開発を行った。実装には、細かいところにも気を配り、バグ報告をするときに役立つプラグインのバージョン情報表示機能や表示ウインドウのレイアウトを変更できるドッキングウインドウシステムを構築した。

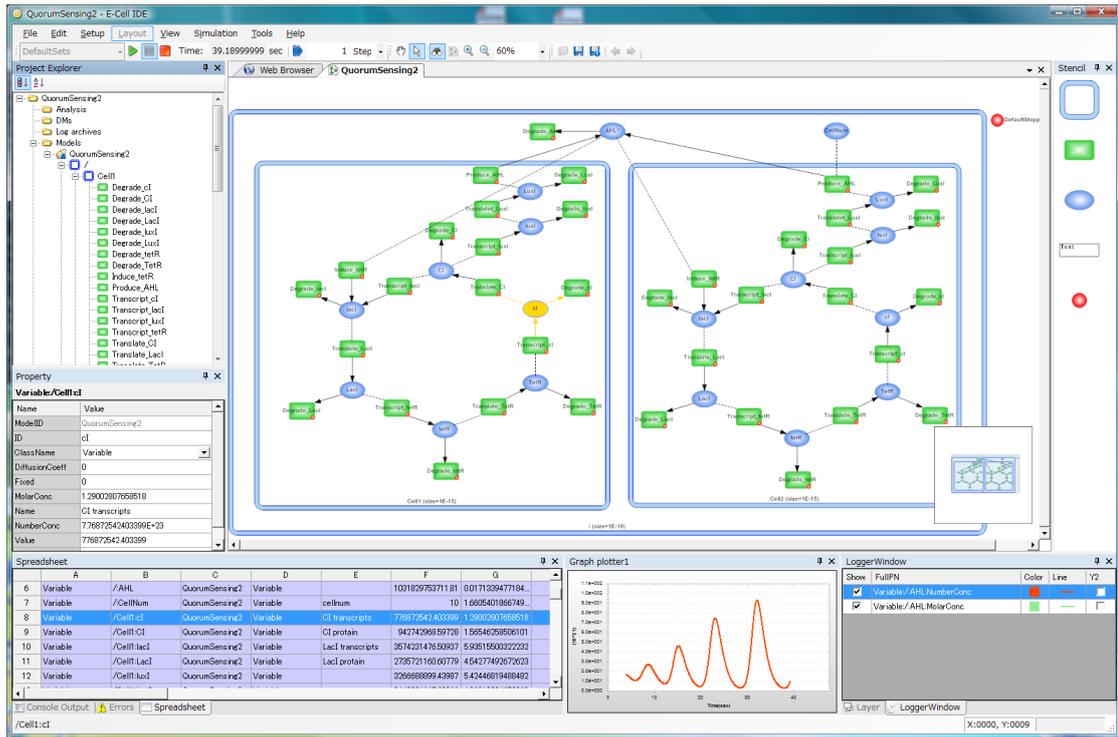


図 17 E-Cell IDEスクリーンショット

4. 1. 2. 1 モデルエディタ, シミュレーション統合環境のアーキテクチャ

E-Cell IDE のアーキテクチャ構成を(図 18)に示す。E-Cell IDE は大きく分けて 2 つのコンポーネントにより構成されている。1 つは E-Cell3 のシミュレーションカーネルで、もう 1 つは IDE のユーザインターフェイスを構成するフロントエンドである。各層の役割は以下の通りである。

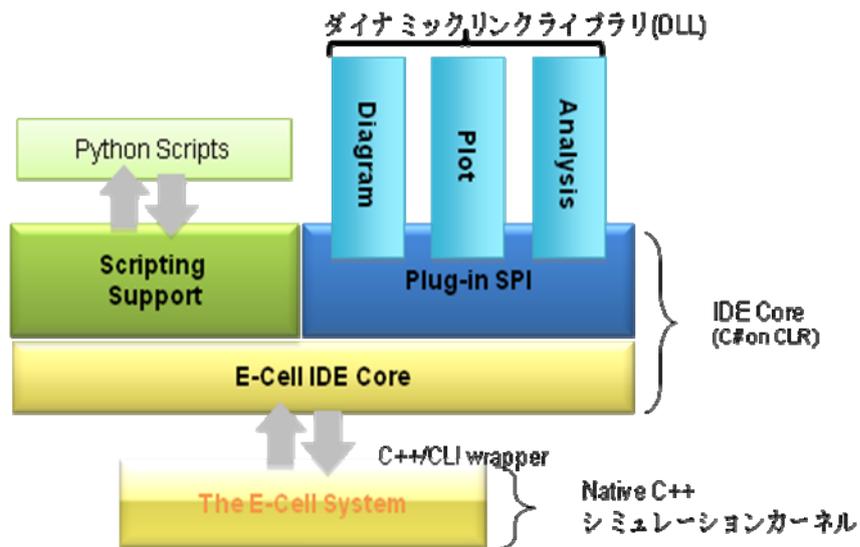


図 18 E-Cell IDEのアーキテクチャ構成

(1) シミュレーションカーネルおよびシミュレータ (The E-Cell System)

E-Cell3 の提供する libecs および libemc と呼ばれるコンポーネントから構成される。これらのコンポーネントは、モデルの管理、およびシミュレーションの実行に関与する。この部分はできるだけ高速にシミュレーションを実行できるようにネイティブ C++ で記述されている。

(2) C++/CLI Wrapper

E-Cell のシミュレーションカーネルと CLR (Common Language Runtime) との接着を行うためのライブラリ。Managed C++ により記述されている。

(3) IDE コアライブラリ (E-Cell IDE Core)

IDE の動作に不可欠な機能を実装するランタイムライブラリである。これは、次のコンポーネントの集合体である。

- シミュレーションモデルマネージャ

IDE 上で構築されたモデルの情報を管理する。シミュレーション実行時にモデルの情報をシミュレーションカーネルに渡し、シミュレーションカーネルからの値の取得を行う。

- プラグインマネージャ

プラグインの管理を行う。

- スクリプティングサポート

Python 言語による IDE のコントロール、シミュレーションの管理、操作を可能にする。これによってユーザは自分でスクリプトを記述することにより独自の解析アルゴリズムを実装し IDE に組み込むことができる。

(4) プラグイン

IDE の提供する個々の機能は、各々プラグインと呼ばれる独立したコンポーネントとして提供されている。このため、ユーザはアプリケーションの再インストールを行わずに不要な機能を削除し、新たな機能を追加することができる。プラグインについてはユーザ自身が開発できるように SDK を提供している。

4. 1. 2. 2 統合環境アプリケーションのフレームワーク

本統合環境の必要な機能 (E-Cell3 コアとの連携、プラグインシステム等) を実現するためにフレームワークを作成した。このライブラリは、本統合環境のベース部分であり、本統合環境のパフォーマンス、制限される機能を決定する。

設計したフレームワークの構成図を示す (図 19)。この構成図中の属性と関数は主要なものだけを表示している。DataManager クラスが E-Cell3 コアとの連携を行い、プラグインシステムは、PluginManager クラスと PluginBase クラスで実現される。

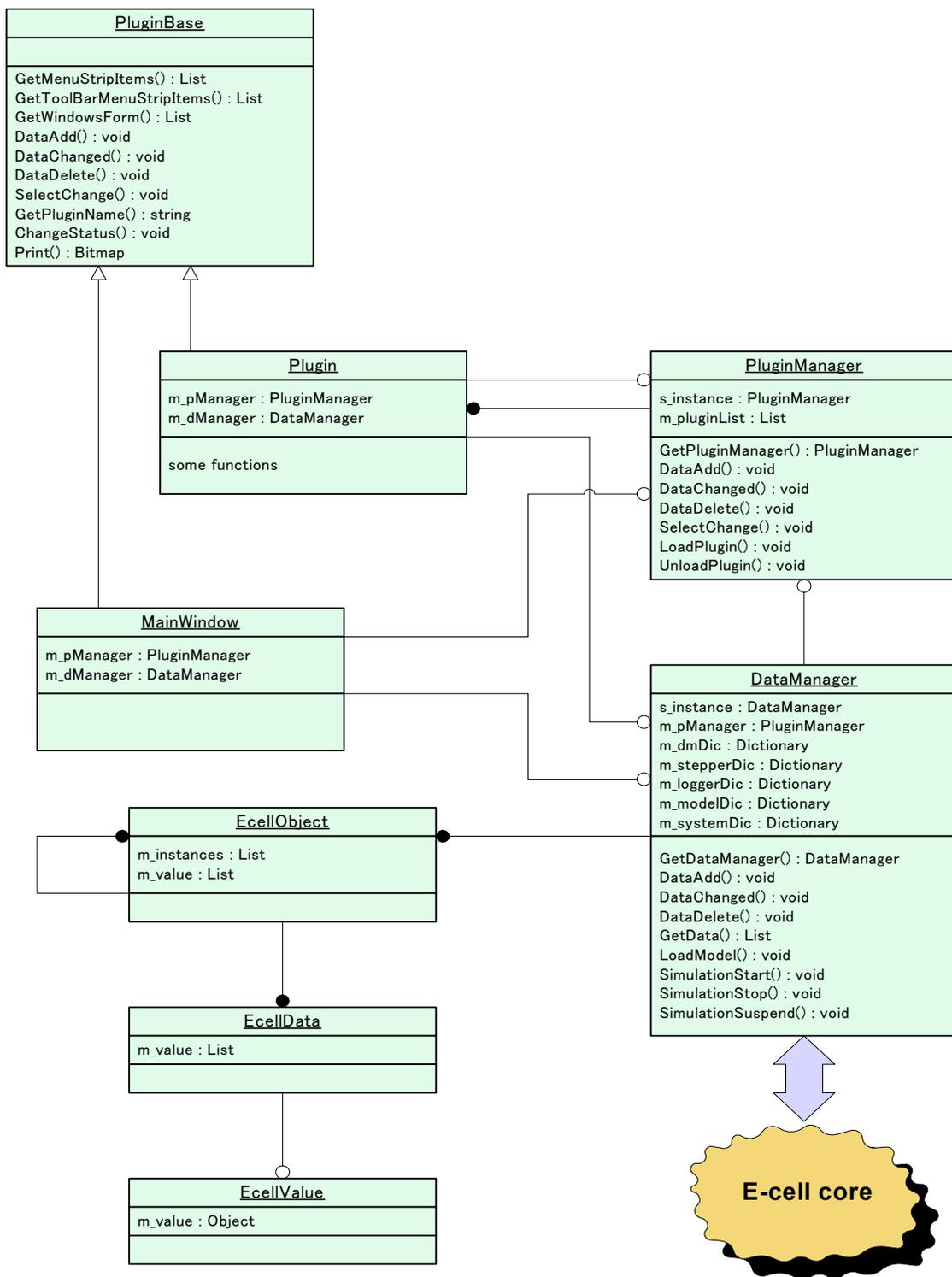


図 19 ライブラリクラス構成図

DataManager

DataManagerクラスは、現在の開発環境が表示しているデータを管理し、シミュレーションを実行するためにE-CELL Coreに対してデータのやり取りを行うクラスである。DataManagerクラスは1アプリケーションに1つ作成される。モデル編集中はDataManagerクラス中でモデルを管理し、シミュレーションの実行要求と同時にE-CELL coreにロードしてシミュレーションを実行する。

PluginManager

PluginManagerクラスは、ロードした全pluginを管理し、データの更新情報や選択情報などを各pluginに通知する機能を持つ。また、pluginの印刷のハンドリングもPluginManagerが行う。

PluginBase

PluginBaseインターフェイスクラスは、pluginの基本インターフェイスを定義する。本統合環境でロードされるpluginはこのクラスを継承して作成される。

MainWindow

MainWindowクラスは、FormクラスとPluginBaseクラスを多重継承した本統合環境アプリケーションのクラスである。PluginBaseクラスを継承していることから、MainWindowクラスはPluginManagerクラスに登録されていて、本統合環境の状態が変化したときはMainWindowクラスが持つメニューの有効/無効を切り替える。

EcellObject

EcellObjectクラスは、本統合環境でモデルに含まれているオブジェクト(Process, Variable, System等)を表す抽象オブジェクトクラスである。EcellObjectクラスは、オブジェクトのタイプによって持つプロパティが異なるので、EcellDataクラスを属性としてリストで持つ。DataManagerクラスで格納されているときは、SystemのEcellObjectクラスが管理されており、ProcessやVariableのEcellObjectクラスはSystemのEcellObjectクラスのインスタンスとして管理される。

EcellData

EcellDataクラスは、EcellObjectクラスのプロパティを表すクラスである。EcellDataクラスは、プロパティ情報のE-cell coreでのフラグ(IsLoadable, IsLogable, IsGettable等)も管理する。

EcellValue

EcellValueクラスは、オブジェクトのプロパティ値を表すクラスである。EcellValueクラスが対応するデータタイプとしてint, double, string, listがある。boolは、E-cell coreで対応していないため、EcellValueでも対応しない。

4. 1. 2. 3 統合環境アプリケーションの機能

モデルエディタ、シミュレーションの機能を実現するための大部分はプラグインによって構成されたペインの形で実装されている(表 17)。この節においては、統合環境アプリケーションにおける主要な機能をスクリーンショットともに解説する。

表 17 ペイン一覧

ペイン名	概要
ジョブ状況ペイン	解析の進行状況をリストで表示、ジョブの再実行等の操作を行う。
スクリプトエディタペイン	スクリプトの編集と実行を行う。
コンソール出力ペイン	E-Cell IDE の操作ログを出力する。
エンティティリストペイン	エンティティをリストとして表示し、エンティティを検索できる。
エラーペイン	静的デバッグの結果をリストで表示する。
ダイアグラムペイン	モデルをパスウェイ・ダイアグラムで表示する。モデルに対する操作の中心となる。
レイヤーペイン	ダイアグラムのレイヤーを管理。
ステンシルペイン	追加できるオブジェクトを表示。ステンシルペインからダイアグラムペインまでドラッグ&ドロップすることで、オブジェクトを追加できる。
レイアウト設定ペイン	レイアウトアルゴリズムの設定と実行を行う。
プロジェクトエクスプローラペイン	プロジェクトの階層構成を表示し、管理機能を提供する。
ダイナミックモジュールエディタペイン	DM の編集とコンパイルを行う。
プロパティペイン	選択したエンティティのプロパティ情報を表示する。
スクリプトペイン	python のコンソールを表示する。
スプレッドシートペイン	モデルにおけるエンティティ一覧をスプレッドシート形式で表示する。
ロガーペイン	ログイン対象のプロパティをリストで管理する。
ウェブブラウザペイン	ウェブサイトを表示する。
解析結果(グラフ)ペイン	グラフに表示するタイプの解析結果を表示する。
解析結果(感受性解析)ペイン	感受性解析の結果を表示する。
解析結果(パラメータ推定)ペイン	パラメータ推定の結果を表示する。
分岐解析設定ペイン	分岐解析の設定と実行を行う。
ロバスト解析設定ペイン	ロバスト解析の設定と実行を行う。
感受性解析設定ペイン	感受性解析の設定と実行を行う。
パラメータ推定設定ペイン	パラメータ推定の設定と実行を行う。
グラフペイン	ロガーに記録された時系列データをグラフ表示する。一つのプロジェクトに複数のグラフペインを表示できる。

【プロジェクト管理機能】

プロジェクトエクスプローラペインは、プロジェクト中の各モデルと、それに属するVariable、Process等をつリーにより階層的に表示し、それらに対する各種操作を行うことができるプラグインである。階層的なツリーを表示するとき、表示インスタンスの種別や属するモデルによって階層が作られ、ユーザの概念的なイメージに合わせた表示を提供する。また、階層的なビューにおいては、各インスタンスに対して、ロギングのための設定、解析のための設定を行えるようにポップアップメニューが用意されている。

この他、プロジェクト管理のために以下の機能が用意されている。

- ・シミュレーション条件を実行毎に切り替えるためのパラメータ設定の保存管理
- ・シミュレーション結果(Logger)のデータの保存管理
- ・モデルのリビジョン管理機能
- ・プロジェクトのインポート、エクスポート機能

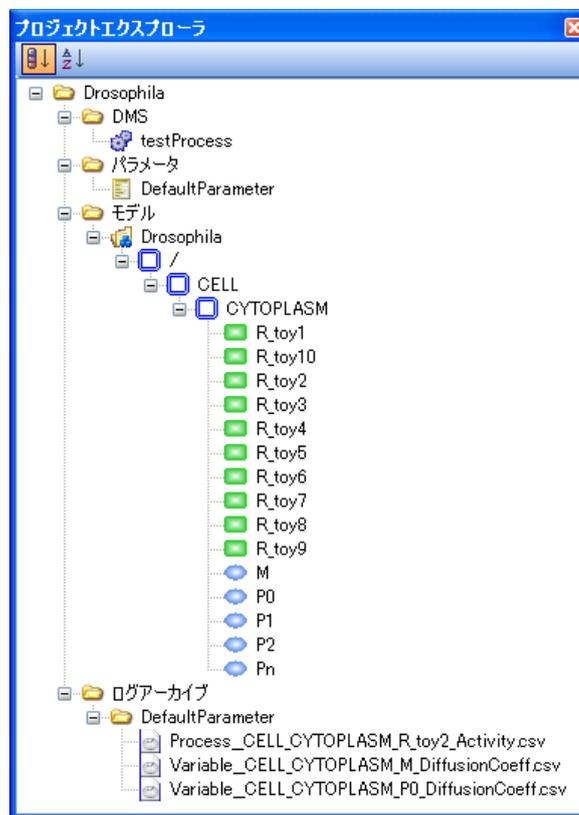


図 20 プロジェクトエクスプローラペインの画面

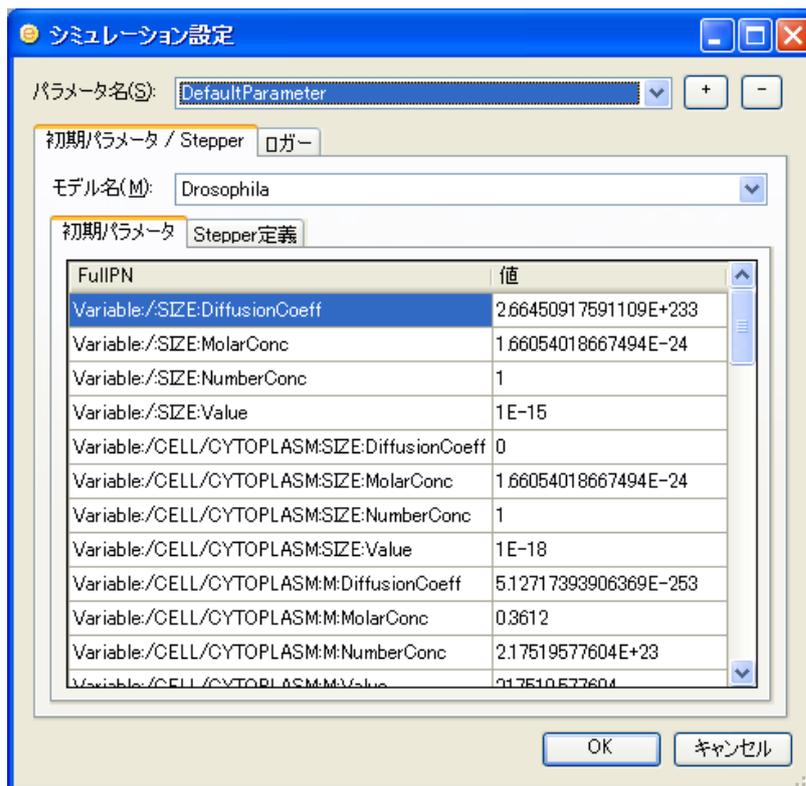


図 21 初期パラメータタブの画面

【モデルの構築, 操作, デバッグ】

モデルの構築、操作のための方法として、E-Cell IDE では複数の方法を用意している。(1)プロジェクトエクスプローラー、(2)エンティティリストペイン、そして(3)ダイアグラムペインである。この3つのいずれかの方法を用いて編集したいオブジェクトを特定、あるいは追加し、プロパティペインに表示された値を編集することによってモデルの詳細を記述してゆくことになる。

プロパティペインでは、モデルにおけるエンティティオブジェクト (Variable, Process) に設定されたプロパティを表示し、編集することができる。

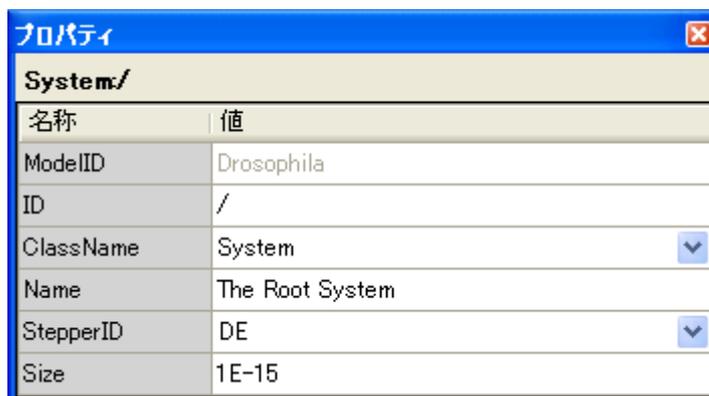


図 22 プロパティペインの画面

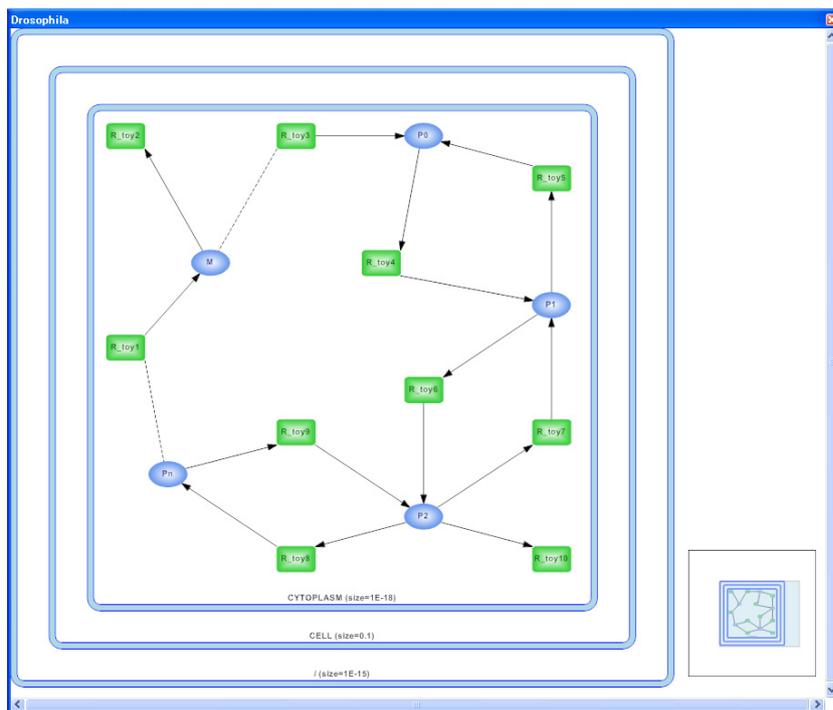


図 24 ダイアグラムペインの画面

パスウェイ・ダイアグラムの配置については、一定のアルゴリズムに基づいて自動配置を行うオートレイアウト機能(表 18)を提供しており、ユーザのモデリング作業を支援する。

表 18 レイアウトアルゴリズム一覧

分類	レイアウト名	説明
整列	左揃え	選択されている Process、Variable の内で最も左にあるものに合わせて水平方向に移動する。
	右揃え	選択されている Process、Variable の内で最も右にあるものに合わせて水平方向に移動する。
	上部揃え	選択されている Process、Variable の内で最も上部にあるものに合わせて垂直方向に移動する。
	下部揃え	選択されている Process、Variable の内で最も下部にあるものに合わせて垂直方向に移動する。
環状	環状になるように移動する。このアルゴリズムを実行するには、3 つ以上の Process、Variable が選択されている必要がある。	
等間隔	水平方向	選択されている Process、Variable が水平方向で等間隔になるように整列する。
	垂直方向	選択されている Process、Variable が垂直方向で等間隔になるように整列する。
グリッド	グリッド	モデル全体に対して Variable References が最も短くなるように Process、Variable を整列する。他の System からの Variable References は影響しない。
CB グリッド	CB グリッド	モデル全体に対して Process、Variable の整列をする。このとき移動距離が最小になるようする。

また、大規模なモデルを構築する際に、パスウェイ・ダイアグラムが複雑になることを考慮して、一定の条件で表示、非表示を切り替えられる、レイヤー機能を提供している。レイヤーペインはダイアグラムペインのレイヤーを管理する。



図 25 レイヤーペインの画面

ステンシルペインは、あらかじめユーザがよく使うエンティティのタイプ、集合を事前に登録しておくことによって、ステンシルペインからダイアグラムペインまでドラッグ&ドロップすることで、容易にオブジェクトを追加することができる機能である。



図 26 ステンシルペインの画面

エラー表示ペインは静的デバッグの結果を表示する。静的デバッグの意味は、シミュレーションを実行する前に、モデルの情報(ネットワーク、値など)を解析することにより判明する、モデルの誤りをユーザに知らせる機能である。この情報を活用することにより、ユーザは効率よくモデリングを進めることができる。

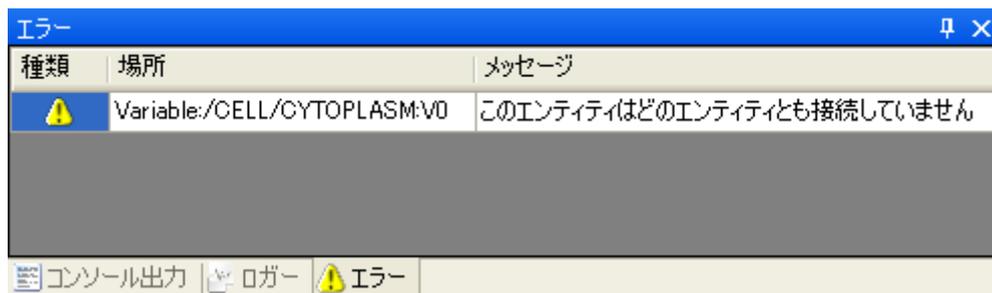


図 27 エラーペインの画面

数式エディタ

各 Process において定義される数式の記述、後述する解析機能 (パラメータ推定) における評価関数の入力を支援するための数式エディタを提供している。

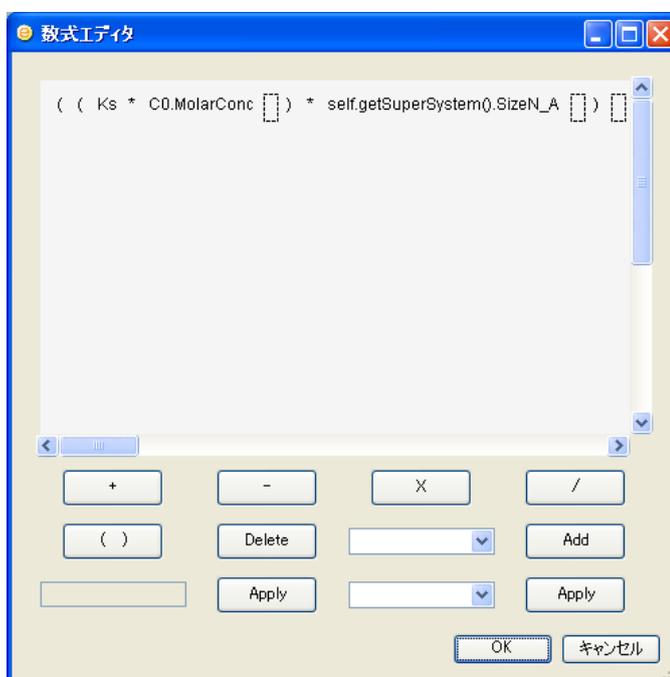


図 28 数式エディタダイアログの画面

【シミュレーション実行, 結果の表示】

シミュレーションの実行機能には、あらかじめシミュレーションする時間を指定する、ステップ実行と、指定しない通常のシミュレーション実行の2つがある。メインウィンドウのツールボックスには、この2つの実行と一時停止、シミュレーションのリセットをコントロールするボタンを設けている。

グラフペインは、対象とするオブジェクトのプロパティ値がシミュレーション実行中にどのように変わったか、時系列的にチャートグラフを用いて表示する。グラフの描画はシミュレーションと同期して更新させることも、シミュレーション終了後にロガーに記録された情報をドラッグ & ドロップして再描画させることも可能である。

グラフの縮尺、表示範囲についてはマウスで範囲指定をすることによって自在に調整可能である。

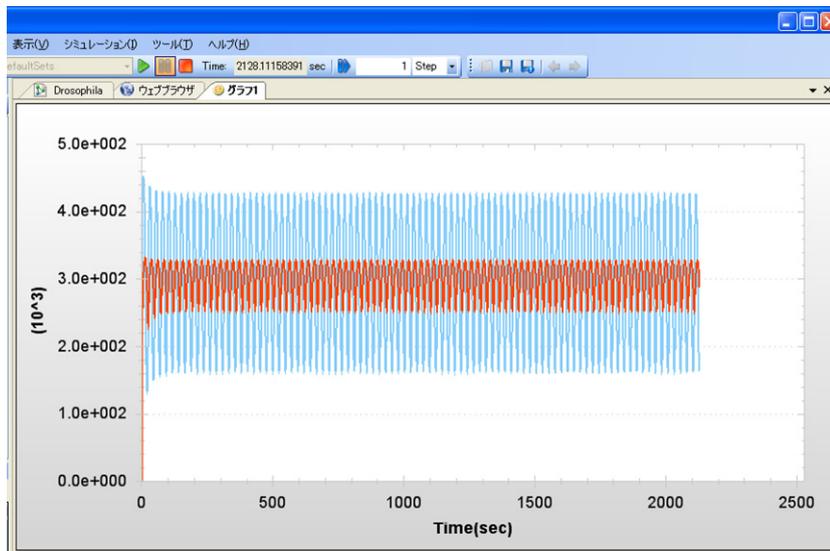


図 29 グラフペインの画面

シミュレーション実行中のダイアグラムペインにおいては、各エンティティの値を表示させたり、大きい値をもうけて表示色、ネットワークのエッジの太さを変えるなどの各種視覚効果を提供している(図 30)。この機能を活用することによってモデルの動的な挙動を視覚的に得ることが可能であり、個別のエンティティの値に着目するのではなく、大局的な値の変化の集合を観察することができる。

これを活用した機能の一つとして、動的なデバッグ機能がある。これは、指定した系全体の質量をシミュレーション実行中に常に集計して表示することによって、シミュレーションを実行しなければ発見しづらい、あるいはできないモデル上の不具合を検出する助けとなる。

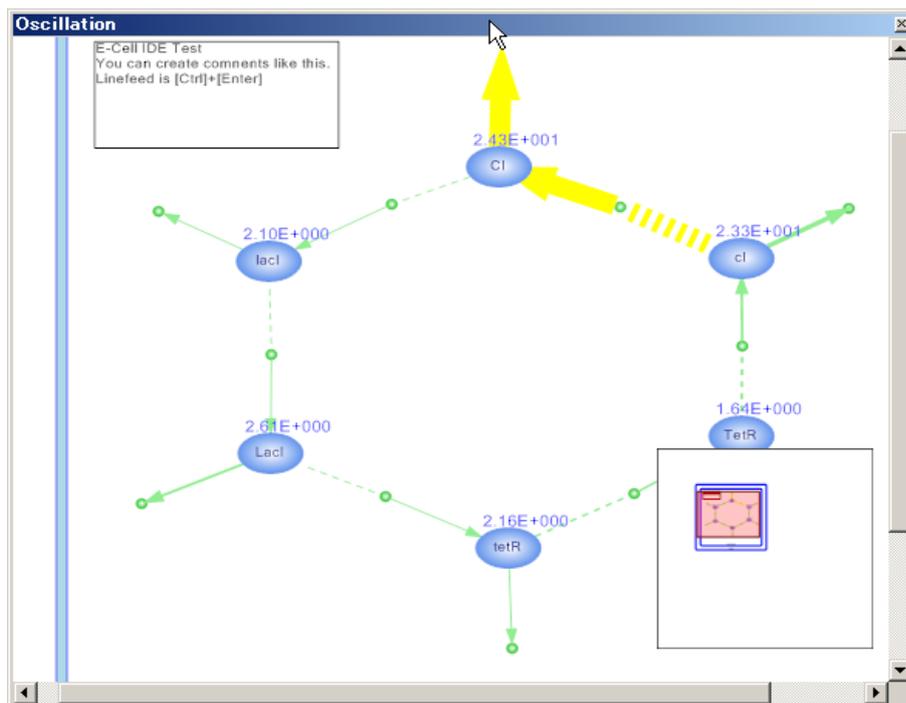


図 30 ビューモードによるシミュレーションの可視化

この他、モデルの見通しをよくするための機能として、モデルのすべての値、プロパティ値をスプレッドシート上のビューにおいて一覧することができる、スプレッドシートペインを提供している。

Type	FullID	Model	Classname	Name	StepperID	Size	
System	/	Oscillation	System	/	DefaultStepper	1	
System	/cell	Oscillation	System	cell	DefaultStepper	1E-15	
Type	FullID	Model	Classname	Name	Value	MolarConc	
Variable	/cell:cI	Oscillation	Variable	cI	0.1	1.6605401866749...	
Variable	/cell:CI	Oscillation	Variable	CI	0.1	1.6605401866749...	
Variable	/cell:lacI	Oscillation	Variable	lacI	0.1	1.6605401866749...	
Variable	/cell:LacI	Oscillation	Variable	LacI	0.1	1.6605401866749...	
Variable	/cell:tetR	Oscillation	Variable	tetR	0.1	1.6605401866749...	
Variable	/cell:TetR	Oscillation	Variable	TetR	0.1	1.6605401866749...	
Type	FullID	Model	Classname	Name	StepperID	Activity	VariableReferenc...
Process	/cell:Degrade_cI	Oscillation	ExpressionFluxP...	Degrade_cI	DefaultStepper	0	<<"S0", "/:cell:cI"...
Process	/cell:Degrade_CI	Oscillation	ExpressionFluxP...	Degrade_CI	DefaultStepper	0	<<"S0", "/:cell:CI...
Process	/cell:Degrade_lacI	Oscillation	ExpressionFluxP...	Degrade_lacI	DefaultStepper	0	<<"S0", "/:cell:lac...
Process	/cell:Degrade_LacI	Oscillation	ExpressionFluxP...	Degrade_LacI	DefaultStepper	0	<<"S0", "/:cell:La...
Process	/cell:Degrade_tetR	Oscillation	ExpressionFluxP...	Degrade_tetR	DefaultStepper	0	<<"S0", "/:cell:te...
Process	/cell:Transcript_cI	Oscillation	ExpressionFluxP...	Transcript_cI	DefaultStepper	0	<<"C0", "/:cell:Te...
Process	/cell:Transcript_l...	Oscillation	ExpressionFluxP...	Transcript_lacI	DefaultStepper	0	<<"C0", "/:cell:CI...
Process	/cell:Transcript_t...	Oscillation	ExpressionFluxP...	Transcript_tetR	DefaultStepper	0	<<"C0", "/:cell:La...
Process	/cell:Translate_CI	Oscillation	ExpressionFluxP...	Translate_CI	DefaultStepper	0	<<"C0", "/:cell:cI...
Process	/cell:Translate_L...	Oscillation	ExpressionFluxP...	Translate_LacI	DefaultStepper	0	<<"C0", "/:cell:la...
Process	/cell:Translate_T...	Oscillation	ExpressionFluxP...	Translate_TetR	DefaultStepper	0	<<"C0", "/:cell:te...
Process	/cell:Degrade_Te...	Oscillation	ExpressionFluxP...	Degrade_TetR	DefaultStepper	0	<<"S0", "/:cell:Te...

図 31 スプレッドシートペインの画面

【解析機能】

システムバイオロジー研究でよく使われる解析ツールについて、E-Cell IDE 上からシームレスに使用できるように GUI での設定画面を提供した解析ツール・ライブラリを開発した。現在用意されている解析機能は以下の4種である。

表 19 解析ツール・ライブラリの一覧

ライブラリ名	説明
ロバスト解析 (Robust Analysis)	特定のパラメータに関してシステムの安定性を評価する。 ロバスト解析では、サンプル生成方法(計算に用いるパラメータの設定方法)を、行列かランダムかのどちらかに設定する。
感受性解析 (Sensibility Analysis)	パラメータの感受性を計測する。 感受性解析は、フラックスコントロール係数(FCC)と、濃度コントロール係数(CCC)を計算する。
分岐解析 (Bifrcation Anaysis)	パラメータの変化による、システムの安定性を計算する。 分岐解析では、2つのプロパティ値を未知パラメータ、1つのプロパティ値を観察パラメータに設定する。
パラメータ推定 (Parameter Estimation)	未知パラメータを評価関数に基づいて探索する。パラメータ推定の方法として、Simple Genetic Algorithm (GA)を使用している。

パラメータ推定については、一度に多数のシミュレーションを実行するためこれまで非常に時間的なコストがかかっていたが、E-Cell IDE においては、グリッドに対応し、SGE(Sun Grid Engine)で構成されたバックエンドの計算クラスタに対して Globus Toolkit 経由で解析ジョブを送信して結果を得ることが出来るようになった(図 32, 図 33)。

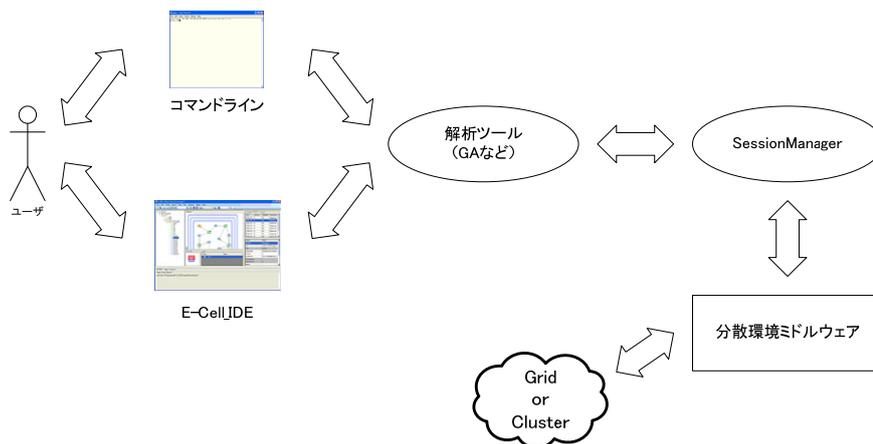


図 32 分散環境実行モジュールの概念図

解析中のジョブは解析状況ペインにおいて、一覧表示する。また解析状況一覧からジョブを選択することで解析の再開、停止、一覧からの削除、画面の更新を行うことができる(図 34)。

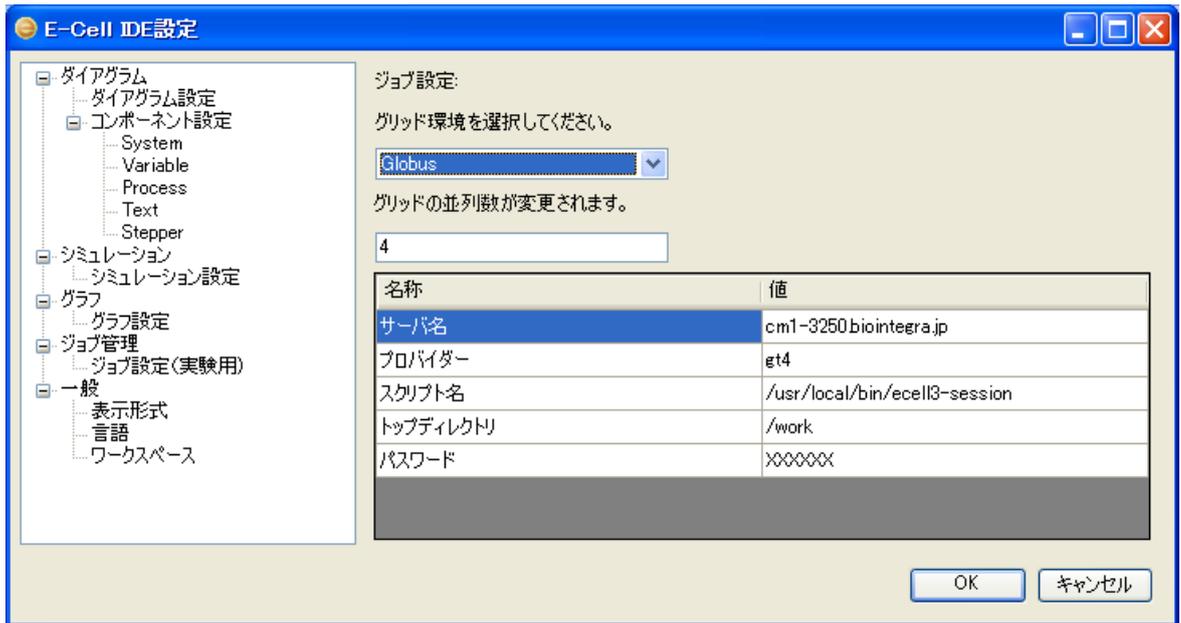


図 33 グリッド環境の設定画面

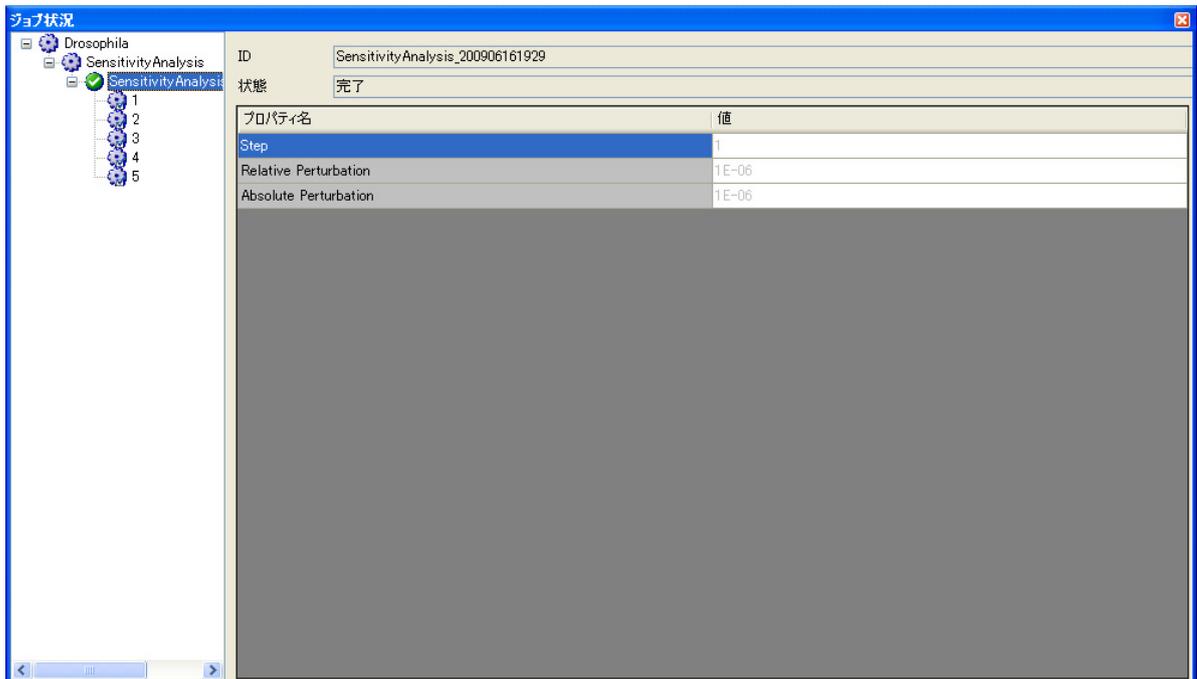


図 34 解析状況ペイン画面

解析結果の表示

解析結果ペインのグラフタブについて記述する。グラフタブは解析結果をグラフで表示する。グラフの計算に用いたプロパティが3つ以上ある場合、X軸とY軸のプロパティを変更することができる。

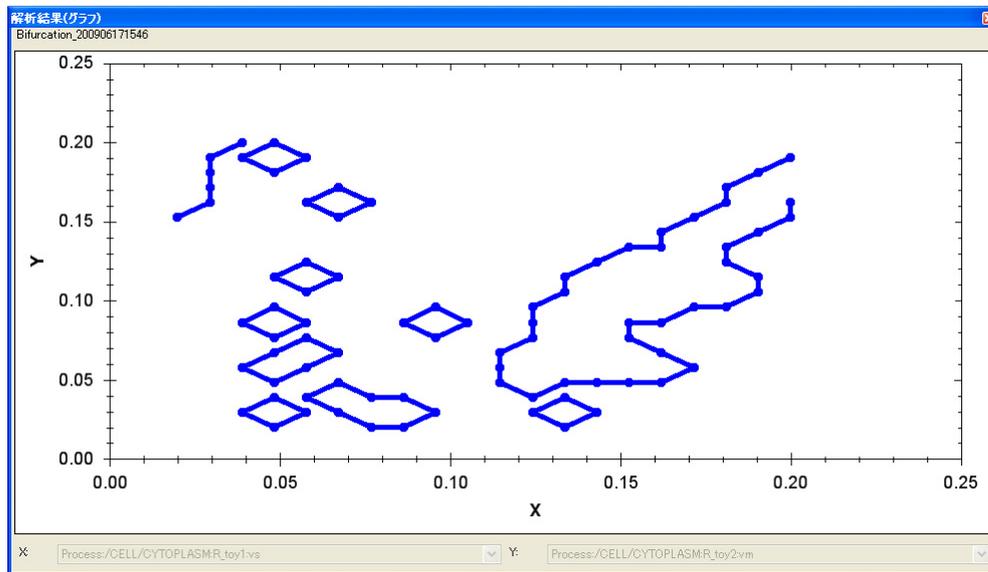


図 35 解析結果を表示するグラフタブの画面（表示は分岐解析の結果）

グラフタブの画面構成を以下に示す。

グラフタブ構成

表 20 グラフタブ構成

項目	内容
グラフ	解析の結果が表示される。
X	X 軸に設定するプロパティを選択する。
Y	Y 軸に設定するプロパティを選択する。

パラメータ推定

パラメータ推定の設定画面について記述する。パラメータ推定タブには評価値、世代数、各プロパティの推定値が表示される。各プロパティの推定値はリストで表示される。



図 36 パラメータ推定設定画面

パラメータ推定の設定画面構成を以下に示す。

表 21 パラメータ推定の設定画面構成

<u>シミュレーション時間</u>	パラメータ推定のシミュレーション時間を設定する。
<u>個体数</u>	Simple GA の個体数を設定する。
<u>世代数</u>	Simple GA の世代数を設定する。
<u>M</u>	個体数を設定する。
<u>Upsilon</u>	パラメータの拡張率を設定する。
<u>初期変異率</u>	初期変異率を設定する。
<u>変異変動率</u>	淘汰係数{ XE "淘汰係数" ¥y "とうたけいすう" }を設定する。
<u>最大変異率</u>	最大変異率を設定する。
<u>評価関数</u>	評価式を設定する。

ロバスト解析

構築したモデルの特定のパラメータに関してシステムの安定性を評価する。ロバスト解析では、サンプル生成方法によって必要となる未知パラメータと観察パラメータに設定されたプロパティの数が異なる。

ロバスト解析の設定画面を下図に示す。各設定項目の説明は下表の通りである。

図 37 ロバスト解析の設定画面

表 22 ロバスト解析の設定画面構成

シミュレーション時間	ロバスト解析のシミュレーション時間（秒）を設定します。
ウィンドウサイズ	判定を行う間隔（秒）の設定を行います。シミュレーション時間よりも大きい値を設定した場合、シミュレーション時間の間隔となります。
プロット生成方法	パラメータの設定方法を設定します。
行列	パラメータをマトリックス状に設定します。未知パラメータに設定されたプロパティが2つ、観察パラメータに設定されたプロパティが1つ必要となります。

ランダム	パラメータをランダムに設定します。未知パラメータに設定されたプロパティが2つ以上、観察パラメータに設定されたプロパティが1つ必要となります。
プロット数	プロット数を設定します。
最大サンプル数	ロバスト解析を行うサンプルの数を設定します。
最大入力数	高速フーリエ変換を行うデータ数。
最大頻度	高速フーリエ変換の最大周波数。
最小頻度	高速フーリエ変換の最小周波数。

感受性解析

構築したモデルの特定のステップを実行したときに初期値からの変化を計測することで、パラメータの感受性を計測する。具体的には、感受性解析はフラックスコントロール係数 (FCC) と濃度コントロール係数 (CCC) を計算する。感受性解析の設定画面について記述する。

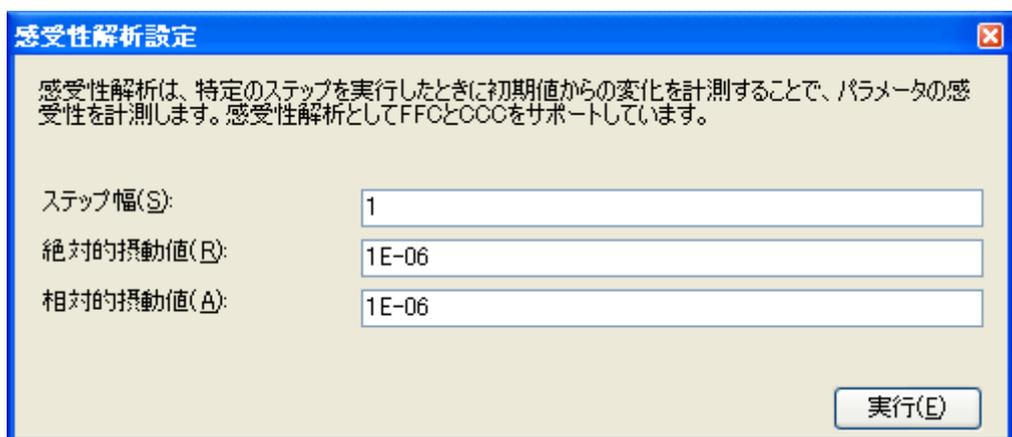


図 38 感受性解析設定画面

表 23 感受性解析の設定画面構成

ステップ幅	感度を計測するシミュレーションのステップ幅を計測します。
絶対的摂動 { XE "絶対的摂動" ¥ "ぜったいてきせつどう" }	エンティティの値を変更する幅を設定します。
相対的摂動 { XE "相対的摂動" ¥ "そうたいてきせつどう" }	エンティティの値を現在値から変更する幅を設定します。

感受性解析の結果表示を下図に示す。しきい値のバーをスライドすると、しきい値が変化させることができ、絶対値がしきい値より大きい値の場合、セルの背景が赤で表示される。



図 39 感受性解析の結果表示

分岐解析

構築したモデルのパラメータ領域においてパラメータの変化によるシステムの安定性を検証します。分岐解析では、未知パラメータに設定されたプロパティが2つ、観察パラメータに設定されたプロパティが1つ必要となります。

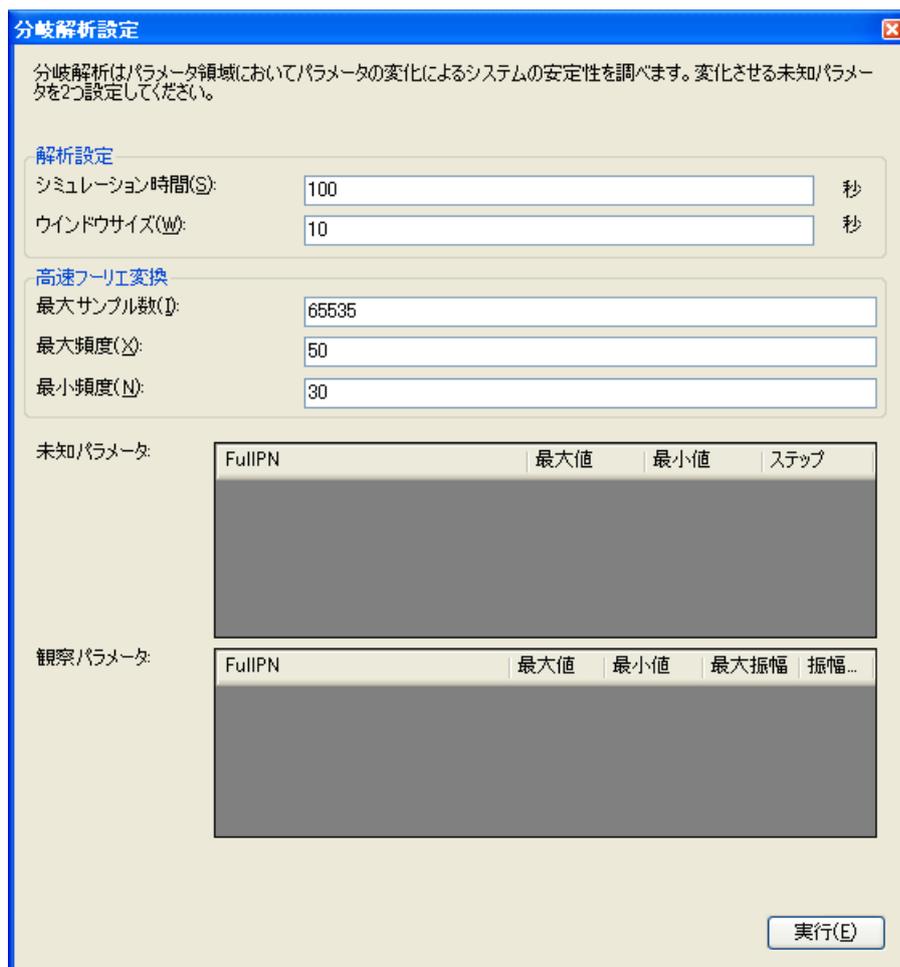


図 40 分岐解析条件の設定と分析解析の実行

表 24 分岐解析条件の設定項目

シミュレーション時間	ロバスト解析のシミュレーション時間（秒）を設定します。
ウィンドウサイズ	判定を行う間隔（秒）の設定を行います。シミュレーション時間よりも大きい値を設定した場合、シミュレーション時間の間隔となります。
最大サンプル数	高速フーリエ変換に入力するデータ数を設定します。
最大頻度	高速フーリエ変換の最大周波数。
最小頻度	高速フーリエ変換の最小周波数。

【SBMLへの対応状況】

知識ベース等から生成されるモデルをE-Cell IDEで取り扱うための重要な機能として、汎用システムバイオロジー記述言語であるSBMLのインポート、エクスポート機能を実装した。

現在のところSBML Level2のサポートを行っており、対応状況については、SBML Test Suiteによって確認をしている。

4. 1. 3 開発の過程・方法について

統合環境アプリケーション(E-Cell IDE)の開発の経過については、以下の通りである。

2004年9月～2005年3月

要求仕様の検討

2005年4月～8月

開発環境選定のための試行実験

2005年9月～

基本フレームワーク(コアライブラリ, プラグインシステム)の開発
各種機能コンポーネントの開発

アルファ, ベータ版のリリース

α 1 2007年5月 ワークショップの開催、フィードバックを実施

α 2 2007年7月

α 2. 5 2007年8月 ワークショップの開催、フィードバックを実施

α 3 2007年9月

β 1 2008年1月

β 2 2008年4月

β 3 2008年6月

RC1 2008年11月 RC版の品質に達していないため取り下げ

β 4 2008年12月 ユーザテストの集中実施、フィードバックの実施

β 5 2009年3月

β 6 2009年6月

RC2 2009年8月 Web サイトで公開

1. 0 2009年9月 正式版のリリース

4. 1. 3. 1 スパイラル型の開発スタイルを採用

統合環境アプリケーションの開発全体の流れとしては、(1)ユースケースの設定に基づく要件定義、(2)システムアーキテクチャーの設計、(3)プログラムのコーディング・デバッグ、となるが、今回開発するような、これまでには存在しないソフトウェアの開発においては、ウォーターフォール型のようなその機能要件をあらかじめ初期の段階ですべて確定して仕様化することは困難であるため、(1)～(3)のプロセスを一定の期間で繰り返して、要件の具体化、詳細化を行い、設計の見直しを行う、スパイラル型の開発スタイル(図 41)を採用した。

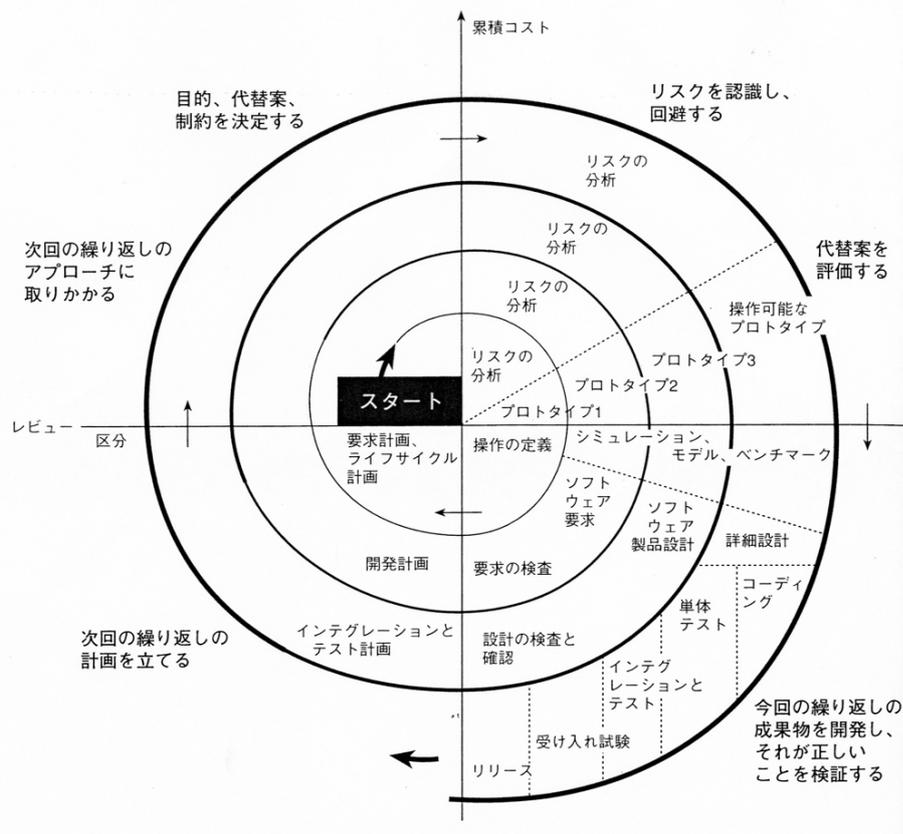


図 41 スパイラルモデルによるソフトウェアのライフサイクル

(ラピッドデベロップメント、Steve McConnell 著、日立インフォメーションアカデミー訳、Microsoft Press, pp148 図7-4より転載)

4. 1. 3. 2 開発アイテム, タスク管理の方法

スパイラル型の開発スタイルを採用する上での問題点として、開発の初期の段階で作られたプログラムが、その後の機能要件の変更に伴って関連するフレームワーク、コンポーネントの改修が必要になり、その結果としてソースコードが複雑化し、多くのバグが発生して収拾がつかなくなる危険性がある。本プロジェクトの開発途上においてもソフトウェアの品質が思うように向上しない問題が発生した。

このような状態に陥ることをソフトウェア工学では、プロジェクトのデスマーチ化と呼んでいるが、これを回避、防止するための方法として、以下のような対策を採用した。

- WBS (Work Breakdown Structure)の作成と、これを利用した開発進行状況をチェックする仕組み
- Issue Tracker を活用してバグ、細部にわたる改修案件をチケット化して保存し、進捗状況を管理する仕組み
- クラスライブラリの開発、リファクタリングの工程において、自動化テストのためのテストコードを作成し、毎日自動的に行うビルドプロセスにおけるバグの早期発見の仕組み
- トレーサビリティ・マトリックスを作成し、メンテナンスすることによって、フレームワークを構成するクラスライブラリ、メソッド間の見通しをよくする仕組み

The screenshot shows a web browser window displaying the E-Cell Trac interface. The page title is "[11] 修正確認が必要なチケット - E-Cell IDE - Trac - Mozilla Firefox". The URL is "http://chaperone.e-cell.org/trac/ecell-ide/report/11". The page features the E-Cell logo and navigation links for "ログイン", "ユーザ設定", "ヘルプ/Guide", and "Tracについて". A search bar is located in the top right corner. Below the navigation, there are tabs for "Wiki", "タイムライン", "ロードマップ", "リポーターブラウザ", "チケットを見る", and "検索". The main content area displays a list of tickets under the heading "[11] 修正確認が必要なチケット (38 件のマッチ)". A note indicates that all tickets are from the main E-Cell network and require confirmation. The tickets are listed in a table with columns for Ticket ID, Summary, Component, Version, Milestone, Type, Owner, Created, and Reporter.

Ticket	Summary	Component	Version	Milestone	Type	Owner	Created	Reporter
#311	矢印の接続先: 元を手動で移動出来るようにしたい	ダイアグラムペイン	None	rel-1.0	enhancement	okada *	2008/06/10	sakurada
#430	制限ユーザでプロジェクトを作成するとエラーになる	EcellLib	None	RC2	defect	okada *	2008/11/13	sachiboo
#435	コンテキストメニューの整理(Pathway)	ダイアグラムペイン	None	RC2	enhancement	okada *	2008/11/27	okada
#466	シミュレーションパラメータのインポート、エクスポート機能を実装する	EcellLib	None	rel-1.0	enhancement	sachiboo *	2008/12/11	sakurada
#559	シミュレーション実行時にフリーズする	EcellLib	None	RC2	defect	moriyoshi	2008/12/21	ohara
#560	ウィンドウの状態が終了時と起動時で異なる	EcellLib	None	rel-1.0	enhancement	okada *	2008/12/21	ohara
#653	E-Cell IDE起動時のウィンドウの位置がおかしい	EcellLib	None	rel-1.0	enhancement	okada *	2009/01/05	ohara
#689	アニメーション動画出力サイズを設定できるようにする。	EcellLib	None	rel-1.0	enhancement	okada *	2009/01/13	ohara
#747	ダイアグラムの視覚効果で質量保存則の動的デバッグを実装する。	EcellLib	None	rel-1.0	enhancement	okada *	2009/01/24	okada
#759	動的デバッグの結果をエラーペインに表示する。	EcellLib	None	rel-1.0	enhancement	sachiboo *	2009/01/24	okada
#866	ステンシルからダイアグラムペインへD&Dする時にオーバービュー上で見えてしまう	ダイアグラムペイン	None	rel-1.0	defect	okada *	2009/04/19	sakurada
#919	プロジェクトエクスプローラでドラッグ&ドロップによってPathを変更できるようにする	プロジェクトエクスプローラーペイン	None	rel-1.0	enhancement	sachiboo *	2009/04/20	ohara
#921	複数のIDE間で、コピー&ペーストできるようにする。	EcellLib	None	rel-1.0	enhancement	sachiboo *	2009/04/20	ohara
#922	Systemの枠をダブルクリックすると、Systemが最小化する自動リサイズ機能を付ける。	ダイアグラムペイン	None	rel-1.0	enhancement	okada *	2009/04/20	ohara
#926	テキストボックスの動作を変更する	ダイアグラムペイン	None	rel-1.0	enhancement	okada *	2009/04/20	ohara
#928	視覚効果の基礎部分以外を作成する	EcellLib	None	RC2	enhancement	okada *	2009/04/20	ohara
#937	マニュアルの修正	EcellLib	None	RC2	defect	ohara	2009/06/28	ohara
#941	スクリプトエディタに入力補助機能を持つプラグインの導入	EcellLib	None	rel-1.0	enhancement	sachiboo *	2009/06/29	ohara
#952	ある程度大きなモデルを扱うときの体感パフォーマンス	EcellLib	None	rel-1.0	defect	okada *	2009/07/12	sakurada

図 42 Tracによる細部にわたる改修案件のチケット化および管理、のスクリーンショット、現時点で1000件あまりのチケットが管理されている

(2)研究成果の今後期待される効果

4. 1. 4 実用化に向けた具体的な研究事例への適用

本研究の重要な要素として、統合環境ソフトウェア(E-Cell IDE)を使用して実際にシステムバイオロジー研究を行うユーザの存在がある。研究者のグループで現在実施中の、モデリングプロジェクトと共同研究を行い、機能面での不足しているところの洗い出し、ブラッシュアップを行い、完成度を高める。具体的な共同研究先としては、赤血球モデリング、大腸菌化学走性、シアノバクテリアの概日リズムなどがある。

この他にも、メタボローム技術とシミュレーション技術を組み合わせて細胞レベルのモデルを構築するための手法も検討中である。

4. 1. 5 公共財としてのソフトウェアの提供と、継続的な E-Cell IDE サポート体制の確立

ソフトウェアの開発には本質的には終わりというもの無く、それを利用する過程で明らかになってゆく不具合・バグ等の修正、ユーザの使用するOS環境のアップデートに併せたソフトウェアの継続的なメンテナンスが不可欠である。

E-Cell IDE はソースコードを GPL に基づいて完全にオープンにすることによって、システムバイオロジー研究に供する非独占的、公共的なインフラとして整備することを目指している。オープンソースにすることによって開発者視点では不具合や新機能追加の希望があれば自分で修正することが可能であると言えるが、その一方で想定される E-Cell IDE の多くのユーザはプログラミング等に不慣れであるか、あるいは全く別次元の事として捉えてしまうと考えられる。本研究課題の主要な成果物である E-Cell IDE を、利用者視点において真に実用的なソフトウェアとするためには、安定的なユーザサポート体制の確立に取り組む必要がある。

4.2 細胞シミュレーションのための要素技術に関する研究(慶應義塾大学 富田グループ)

(1)研究実施内容及び成果

4.2.1 E-Cell 3.2 のリリース(アルゴリズムモジュール群の開発)

本研究課題で開発している、統合環境ソフトウェア(E-Cell IDE)のシミュレーションエンジン、数値計算のためのコアアルゴリズムの実装については、旧バージョンのE-Cell3を継続的に使用しているが、E-Cell IDEの開発過程において明らかとなった不具合等の修正、リファクタリングを継続的に実施しており、マイナーバージョンアップ版としてリリースを行っている。メンテナンスリリースにおいては、引き続きマルチプラットフォームのサポートを提供しており、各 O/S 環境でのバイナリを提供する予定である。

これまでのメンテナンスリリースの経過について以下に示す。

表 25 E-Cell3のメンテナンスリリースの経過

リリース時期	バージョン	内容
2005年1月	3. 1. 103リリース	バグフィックス
2006年6月	3. 1. 105リリース	使用する外部コンポーネントの変更(Numpy, empty) アルゴリズムモジュール群の開発(ODEStepper と DAEStepper の改良・追加) バグフィックス
2008年2月	3. 1. 106リリース	Windows 環境におけるビルドシステムへの対応 (32bit/64bit 版 Visual C++ コンパイラ) Linux 環境において最新のディストリビューションへの 対応 バグフィックス
2009年7月	3. 1. 107リリース	MacOS X 環境でのビルドを可能にするための改修 (MacOS X v10.3, v10.4, v10.5 対応) バグフィックス
2009年10月	3. 2リリース(予定)	全般的なソースコードのリファクタリングの実施 Moleculizer サポートの統合に向けた準備 Windows 環境において 32/64bit 版への対応とバイナ リパッケージのリリース Mac OS X 環境でのバイナリパッケージのリリース

※3. 1. 104はバイナリパッケージの品質問題が発生したため欠番である。

これまでにサポート対象とした O/S 環境は以下の通りである。

表 26 E-Cell3がサポート対象としたO/S環境

O/S 分類	ディストリビューション, バージョン
Linux	Debian (Etch) Ubuntu (Feisty Fawn / Gutsy Gibbon / Hardy Heron) Fedora Core (7, 8) Red Hat Enterprise Linux (4, 5), CentOS

Microsoft Windows	Windows 2000 Windows XP Windows Vista
Apple MacOS X	MacOS X v10.3 Panther MacOS X v10.4 Tiger MacOS X v10.5 Leopard

E-Cell 3.2のソースコードおよび、バイナリパッケージは以下のURLにおいて一般に公開中である(GPL ライセンス)。

ソースコード, バイナリパッケージ <http://sourceforge.net/projects/ecell>
 APT/YUM レポジトリ <http://downloads.e-cell.org/>

E-Cell3 上で構築されたモデルによる研究は研究期間の全体にわたって実施されており、具体的な研究成果として、海馬神経細胞の LTP/LTD モデルにおけるシグナル伝達のクロストークを解析するアルゴリズムの開発、ショウジョウバエ概日リズム(体内時計)の様々なモデルを E-CELL システムに実装し、シミュレーションしてその振る舞いを比較、単一の肝細胞(Liver Cell)モデルをベースとして肝小葉組織モデルを構築、Toll 様受容体(TLR3/4)のモデルを用いた SFR(Signaling Flux Redistribution)の解析などが行われた。

4. 2. 2 ルールベースモデリング手法への対応(Moleculizer)

生化学反応経路のモデリングとシミュレーションを行う際に考慮しなければならない重要な問題の1つに、複雑な複合体形成経路がある。たとえばメチル化部位を複数持つ細胞膜レセプター分子や、MAPK 経路などでよく現れる足場タンパク(scaffold proteins)をモデリングの対象として含む際、それぞれの複合体分子の修飾部位や結合部位の状態の組み合わせ、およびそれらの部位間の相互作用により、結合/乖離反応経路の組み合わせ論的な爆発が起こる場合がよくみられる(図43)。

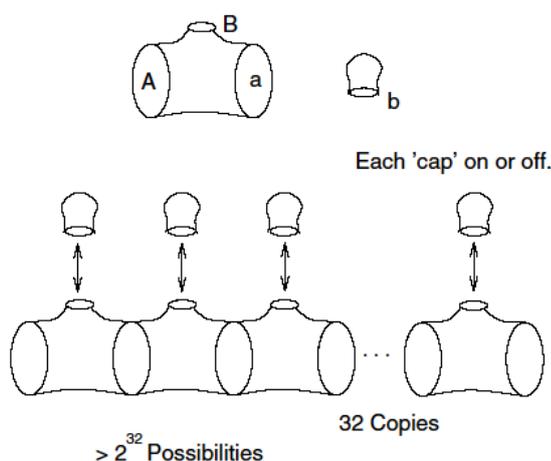


図 43 タンパク質の結合部位が複数ある場合に起こる組み合わせ爆発

研究者のグループは、米 The Molecular Sciences Institute(tMSI)の協力を得て、この複合体形成経路の効率的なモデリング/シミュレーション法(Moleculizer)の E-Cell 上での実装に取り組んでいる。この最終的な目標は、tMSI で開発された上述のような問題を効率的に扱えるシミュレーションアルゴリズムを E-Cell System のオブジェクトモデルに適合する形式で再構成することである。このアルゴリズムは、複合体形成などのイベントをトリガーとして動的にパスウェイ経路を生成することで組み合わせ論的爆発により起こる問題を最小化することができる(図 44)。

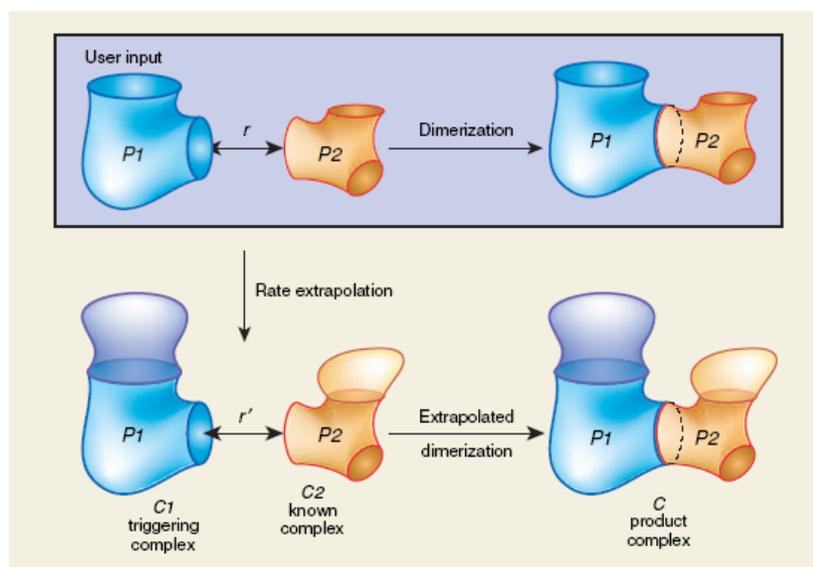


図 44 Moleculizerにおける動的な結合反応の組み合わせの生成

これまでに、MoleculizerとE-Cell System間相互運用の実証実験の成功とその結果明らかになった問題を踏まえ、Moleculizer アルゴリズムの E-Cell System 上での実装のために必要とされる、MoleculizerとE-Cell, 両システムの大規模な改良を行った。具体的には、第1に、Moleculizer に実装されたアルゴリズム部分の再利用のため、Moleculizer ソフトウェアをモジュールに再設計し、外部からの利用を可能にした。この改良は、単に実装を改良するのみではなく、最終的には E-Cell 上での実装を可能にするためのオブジェクトモデルの洗練も含むものである。第2に、E-Cell System 側において、当該アルゴリズムの実装を実現するために必要な、動的なオブジェクト生成および破壊を可能にする大規模な改良を行い、それとともに API を定義した(図 45)。付随的な改良として、第三に、現状では単に 16 進数のラベルとして出力されている複合分子種の識別子を、E-Cell 上でのインタラクティブなシミュレーション中でもユーザが容易に認識できるように、一般的な複合分子種の命名規則を定義した。



図 45 MolecuizerIに対応させるためのE-Cell3コアの改良点

4. 2. 3 共有メモリ型計算機に対応したマクロレベルでの物質拡散アルゴリズムの開発

大腸菌を始めとする菌体、また細胞一般に言えることであるが、その内部はタンパク質などが一杯に詰まっていることから非常に粘度が高いゾルである。そのため、分子の大きさ、種類によって局在と拡散は大きく影響を受けるため、シミュレーションにおいて、単純な拡散方程式を適用することが適当でないケースが多いと考えられる。そこで、このようなマクロレベルでの物質局在、拡散を取り扱うために、ガスキネティクスの領域で用いられる格子気体法を発展させ、3次元格子にも対応したアルゴリズムを開発した。また、このアルゴリズムは E-Cell3 の数値計算フレームワークを拡張する形で実装している。これまでに、大規模なシミュレーションモデルを複数の区画に分割して並列計算を行わせる手法として共有メモリ型(SMP 型)のプロトタイプ開発と、PC用の汎用グラフィックスプロセッサ(GPU)を用いた反応拡散シミュレーションの高速化を実現した。

開発したアルゴリズムを実証する具体的な生体现象として、大腸菌(*E. coli*)の分裂増殖時における、細胞分裂面の決定機構に重要な働きをしていると考えられている Min タンパクの振動現象についてのシミュレーションを行った。大腸菌では FtsZ 膜タンパクにより構成される Z リングを形成することによって細胞分裂が開始されるが、FtsZ タンパクは細胞の膜表面全体に拡散して存在しているため、Z リングが菌体の中央ではなく、両極側に形成されないよう MinC タンパクが重合を阻害している。細胞周期を通して MinC タンパクは一方の極からもう一方側へと MinD タンパクに乗って振動をしている。桿体状の細胞の極において振動が保持されている間、細胞中央部の MinC タンパク濃度の時間平均は低く保たれるため、FtsZ の重合が進む。

このモデルは、MinC を運ぶ MinD の膜上での振動現象を説明したもので、Huang らによって提案されたものである(図 46)。細胞質中に遊離している MinD_{ADP} にリン酸化され MinD_{ATP} に変換された後、膜上に結合する。膜上に結合した MinD_{ATP} はその後、あるものは膜上の MinD_{ATP} 同士での重合し、またあるものは MinE と結合した後 ATPase が活性化され、ふたたび MinD_{ADP} として細胞質中に遊離する。

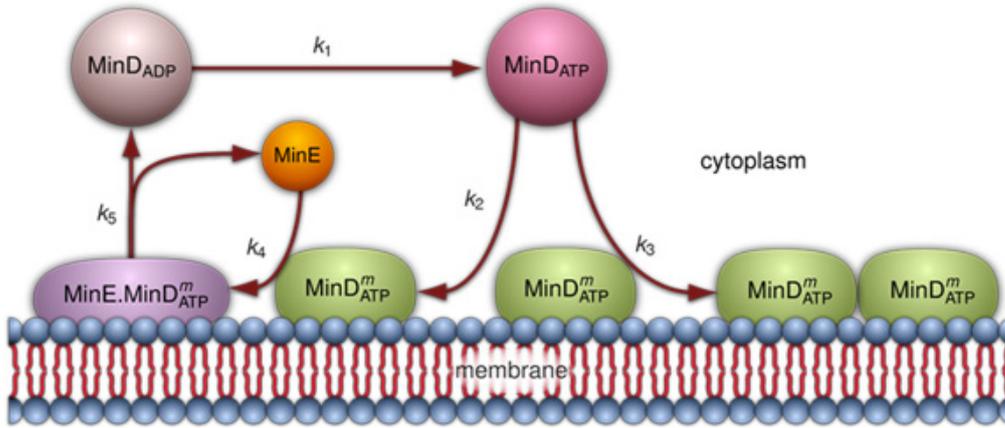


図 46 大腸菌におけるMinDEタンパク質の振動モデル(Huang et al.)

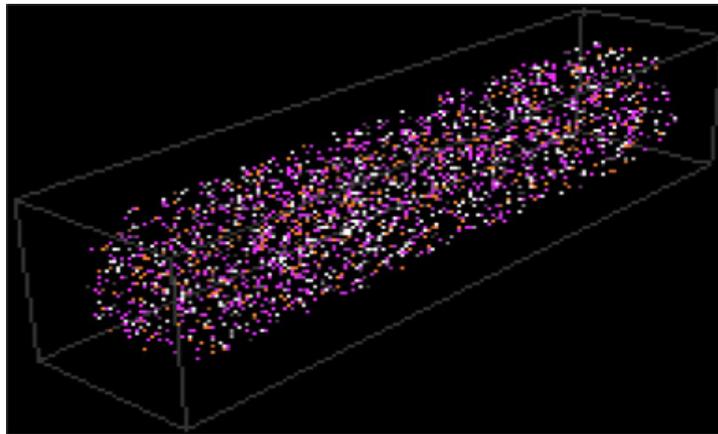


図 47 大腸菌(*E. coli*)の細胞質中におけるMinDEシステムのシミュレーション
(紫:MinDATP, 白:MinDADP, 赤:MinE)

今回構築したシミュレータにおいてMinD, MinEタンパクの振動現象について再現実験を行った。図 47 は、細胞質中においてMinD_{ADP}, MinD_{ATP}, MinEタンパクがランダムに拡散した初期状態を示したものである。膜上に結合したMinD_{ATP}タンパクが、一方の極から、もう一方の極へと振動する様をシミュレーションした結果を図 48 に示す。シミュレーションにおいて、振動現象は自発的に開始し、振動周期の平均時間は36秒であった。この結果は先行研究において計測されている、実際の大腸菌を使った実験での振動周期である38秒と非常に近いものであった。これに加え、MinD-MinEの局在に関する別の先行研究によって確認されている、極から極への振動現象において、膜上のMinE.MinDATPの2量体形成が、MinDATPの結合に比べて遅れる現象も再現できた。これらの結果は、シミュレーションが正しく現象を再現できていると考える根拠となる。

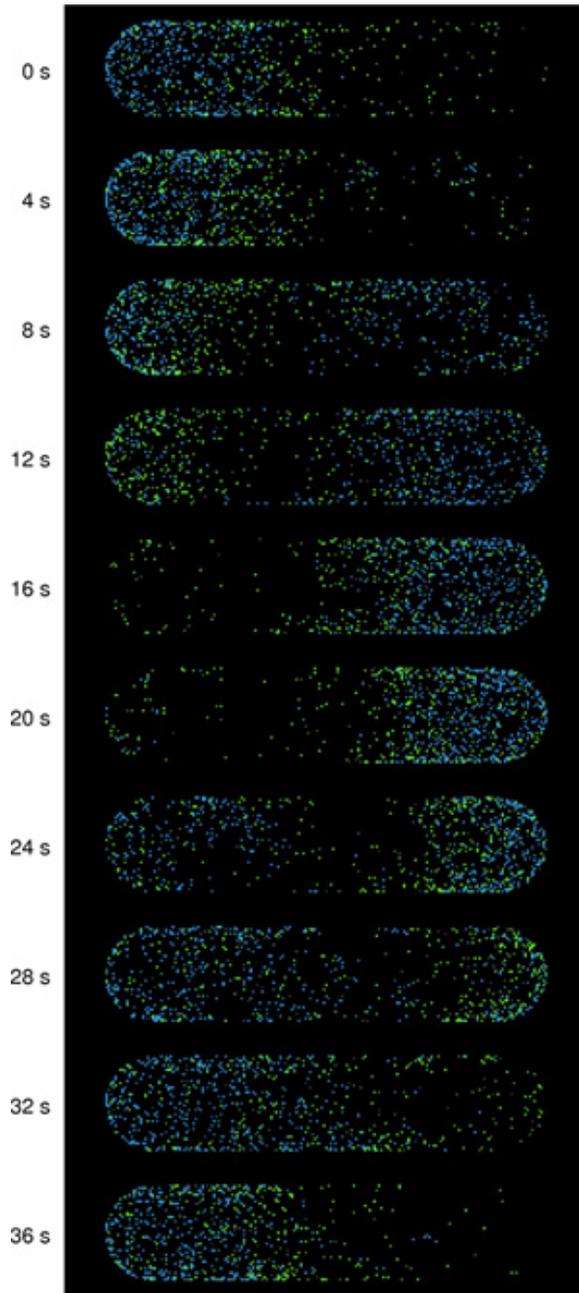


図 48 MinD、MinEタンパク質の振動のシミュレーション（青:膜上のMinDATP、
緑:MinE.MinDATP）

4. 2. 4 シミュレーション結果の3次元可視化に関する研究 (E-Cell 3D)

シミュレーション結果の見せ方に関する研究として、シミュレーションモデルを3次元のエッジとノードで表現して、シミュレーションした結果である物質量の時間変化をアニメーションCGで表現する試みを行った。この研究の目的は次の2つである。

- ・一般向けにシステムバイオロジー研究を分かりやすくプロモーションするためのデモンストレー

なモデリング・シミュレーション統合環境を目指すが故に、現時点で汎用的に使える技術について、広いユーザ層に対して提供することを主目的とした。この意味では、今回開発した要素技術を研究期間中に E-Cell IDE に成果をフィードバックして統合することは非常に困難であった。

しかし、いずれの要素技術の成果についても、より時間をかければ汎用的に使えるようにすることは可能であり、将来的な E-Cell IDE の発展の中で重要な機能の一部として取り込まれてゆくことが期待されると考えている。

4.3 研究のまとめーシステムバイオロジーの実用化に向けて

2000年頃より急速に盛り上がったシステムバイオロジーの研究の拡大が始まって現在までに10年ほどが経過した。当初は小規模なシステム、モデルに関する理論的な研究が中心であったが、この2、3年の変化を見ると、より大規模なシステムについて、理論に基づく議論だけでなく、実際の実験計測したデータを基として議論を行う、データドリブン型の研究が中心となってきている。

本研究課題の成果として、実用的なレベルでの統合環境ソフトウェアである、E-Cell IDE を開発した。これは、従来のソフトウェアでは実現できなかった、ウェットラボの生物学者であってもシミュレーションモデルを取り扱える、高い操作性と拡張性を実現し、それと同時にシミュレーション科学においても、柔軟で精度の高いシミュレーションアルゴリズムを実装した、これまでにない実用的なソフトウェアである。

この実用的な統合環境ソフトウェアをモデリング・シミュレーションの基盤として、ますます大規模化し、データドリブン化するシステムバイオロジー研究において、ウェット、ドライの研究者の融合研究が進展することが大いに期待される。

§5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 3 件、国際(欧文)誌 38 件)

<16 年度> (国内 0 件、国際 4 件)

1. “Sustained MAPK activation is dependent on continual NGF receptor regeneration” Qiu, D., Mao, L., Kikuchi, S. and Tomita, M.; *Development, Growth & Differentiation* 46:5 393-403(2004)
2. “A multi-algorithm, multi-timescale method for cell simulation” Takahashi, K., Kaizu, K., Bin, H., Tomita, M.; *Bioinformatics* 20(4): 538-546 (2004)
3. “Toward large-scale modeling of the microbial cell for computer simulation” Ishii, N., Robert, M. Nakayama, Y., Kanai, A. and Tomita, M.; *Journal of Biotechnology* 113:1-3, 281-294 (2004)
4. “A general computational model of mitochondrial metabolism in a whole organelle scale” Yugi, K. and Tomita, M.; *Bioinformatics* 20 1795-1796 (2004)

<17 年度> (国内 0 件、国際 7 件)

5. “Parameter estimation for stiff equations of biosystems using radial basis function networks” Matsubara, Y., Kikuchi, K., Sugimoto, M. and Tomita, M. *BMC Bioinformatics*(2006/03/9)
6. “GEM System: automatic prototyping of cell-wide metabolic pathway models from genomes”, Arakawa, K., Yamada, Y., Shinoda, K., Nakayama, Y., and Tomita, M. *BMC Bioinformatics*(2006 Mar)
7. “Amicroarray data-based semi-kinetic method for predicting quantitative dynamics of genetic networks” Yugi, K., Nakayama, Y., Kojima, S., Kitayama, T. and Tomita, M.; *BMC Bioinformatics* 6: 299(2005 Dec)

8. Hybrid dynamic/static method for large-scale simulation of metabolism” Yugi, K., Nakayama, Y., Kinoshita, A. and Tomita, M.; *Theoretical Biology and Medical Modeling* **2**: 42(2005)
9. “Dynamic simulation of red blood cell and its application to pathological analysis of a pathological condition” Nakayama, Y., Kinoshita, A. and Tomita, M.; *Theoretical Biology and Medical Modeling* **2**: 18(2005)
10. “Space in systems biology of signaling pathways – towards intracellular molecular crowding *in silico*” Takahashi, K., Arjunan, S. N. V. and Tomita, M.; *FEBS Letter* **579**: 1783-1788(2005)
11. “Reverse engineering of biochemical equations from time-course data by means of genetic programming” Sugimoto, M., Kikuchi, S. and Tomita, M.; *Biosystems* **80**(2): 155-164(2005)

<18年度> (国内 0件、国際 10件)

12. “Multiple high throughput analyses monitor the response of E. coli to perturbations” Ishii, N., Nakahigashi, K., Baba, T., Robert, M., Soga, T., Kanai, A., Hirasawa, T., Naba, M., Hirai, K., Hoque, A., Yee, Ho, Pei., Kakazu, Y., Sugawara, K., Igarashi, S., Harada, S., Masuda, T., Sugiyama, N., Togashi, T., Hasegawa, M., Takai, T., Yugi, K., Arakawa, K., Iwata, N., Toya, Y., Nakayama, Y., Nishioka, T., Shimizu, K., Mori, H. and Tomita, M. *Science*(2007/03/23)
13. “Roles of hemoglobin allostery in hypoxia-induced metabolic alterations in erythrocytes: simulation and its verification by metabolome analysis” Kinoshita, A., Tsukada, K., Soga, T., Hishiki, T., Ueno, Y., Nakayama, Y., Tomita, M. and Suematsu, M. *Journal of Biological Chemistry*(2007/2/9)
14. “Simulation study of methemoglobin reduction in erythrocytes. Differential contributions of two pathways to the tolerance of oxidative stress” Kinoshita, A., Nakayama, Y., Kitayama, T. and Tomita, M. *FEBS Journal* (2006/12/19)
15. “Simulation of developmental changes in action potentials with ventricular cell models” Itoh, H., Naito, Y. and Tomita, M. *Systems and Synthetic Biology* **1**: 11-23(2007)
16. “Dynamic simulation of an in vitro multi-enzyme system” Ishii, N., Suga, Y., Hagiya, A., Watanabe, H., Mori, H., Yoshino, M., and Tomita, M. *FEBS Letters* **581**: 413-420(2007)2月
17. “The Hsp70 chaperone system maintains high concentrations of active proteins and suppresses ATP consumption during heat shock” Hu, B. and Tomita, M. *Systems and Synthetic Biology* **1**: 47-58(2007)3月
18. “A mathematical model for the kai-protein-based chemical oscillator and clock gene expression rhythms in cyanobacteria” Miyoshi, F., Nakayama, Y., Kaizu, K., Iwasaki, H. and Tomita, M. *Journal of Biological Rhythms* **22**:69-80 (2006)
19. “Modeling Hsp70-mediated Protein Folding” Bin, Hu., Mayer, P.M. and Tomita, M. *Biophysical Journal* **91**: 496-507(2006)
20. “A simplified method for power-law modelling of metabolic pathways from time-course data and steady-state flux profiles” Kitayama, T., Kinoshita, A., Sugimoto, M., Nakayama, Y. and Tomita, M. *Theoretical Biology and Medical Modelling* **3**: 24(2006)
21. “Parameter estimation for stiff equations of biosystems using radial basis function networks” Matsubara, Y., Kikuchi, K., Sugimoto, M. and Tomita, M. *BMC Bioinformatics* **7**: 230 (2006) 4月

<19年度> (国内 3件、国際8件)

22. "Simulation of developmental changes in action potential with ventricular cell models" Itoh, H., Naito, Y. and Tomita, M.; *Synthetic and Systems Biology Journal*, (2005/11)
23. "Comparative Study of Circadian Oscillatory Network Models of Drosophila" Ogawa, Y., Arakawa, K., Kaizu, K., Miyoshi, F., Nakayama, Y. and Tomita, M. *Artif Life* **14**; 29-48(2008)
24. "Construction of a Biological Tissue Model Based on a Single-Cell Model: A Computer Simulation of Metabolic Heterogeneity in the Liver Lobule" Ohno, H., Naito, Y., Nakajima, H. and Tomita, M. *Artif Life* **14**; 3-28(2008)
25. "Robust effects of Tsr-CheBp and CheA-CheYp affinity in bacterial chemotaxis" Matsuzaki, Y., Kikuchi, S. and Tomita, M. *Artificial intelligence in medicine* **41**: 145-150(2007)
26. "Simulation study of methemoglobin reduction in erythrocytes. Differential contributions of two pathways to the tolerance of oxidative stress" Kinoshita, A., Nakayama, Y., Kitayama, T. and Tomita, M. *FEBS Journal* **274**, 1449-1458 (2007)
27. "Multiple high throughput analyses monitor the response of E. coli to perturbations" Ishii, N., Nakahigashi, K., Baba, T., Robert, M., Soga, T., Kanai, A., Hirasawa, T., Naba, M., Hirai, K., Hoque, A., Yee, Ho, Pei., Kakazu, Y., Sugawara, K., Igarashi, S., Harada, S., Masuda, T., Sugiyama, N., Togashi, T., Hasegawa, M., Takai, Y., Yugi, K., Arakawa, K., Iwata, N., Toya, Y., Nakayama, Y., Nishioka, T., Shimizu, K., Mori, H. and Tomita, M. *Science* **316**, 593-597 (2007)
28. "Roles of Hemoglobin Allosterism in Hypoxia-induced Metabolic Alterations in Erythrocytes: SIMULATION AND ITS VERIFICATION BY METABOLOME ANALYSIS" Kinoshita, A., Tsukada, K., Soga, T., Hishiki, T., Ueno, Y., Nakayama, Y., Tomita, M. and Suematsu, M. *Journal of Biological Chemistry* **282**: 10731-10734(2007)
29. "Simulation of developmental changes in action potentials with ventricular cell models" Itoh, H., Naito, Y. and Tomita, M. *Systems and Synthetic Biology* **1**: 11-23(2007)
30. "CheA-CheYpの親和性と大腸菌化学走性における順応誤差の解析" 松崎由理, 菊地進一, 富田 勝 情報処理学会論文誌:数理モデル化と応用 **48**, 91-97, 2007
31. 松崎由理, 菊地進一, 富田勝 CheA-CheYの親和性と大腸菌化学走性における安定性の解析情報処理学会論文誌(TOM), **47**(14), 91-97, 2007.
32. "システムバイオロジーのためのモデリング・シミュレーション環境" 櫻田剛史, 松崎由理, 小泉守義, 富田 勝 情報処理 **48**, 1089-1095, 2007

<20年度> (国内 0件、国際5件)

33. "Algebraic Method for the Analysis of Signaling Crosstalk" Matsubara, Y., Kikuchi, S., Sugimoto, M., Oka, K. and Tomita, M. *Artif Life* **14**; 81-94(2008)
34. "Comparative Study of Circadian Oscillatory Network Models of Drosophila" Ogawa, Y., Arakawa, K., Kaizu, K., Miyoshi, F., Nakayama, Y. and Tomita, M. *Artif Life* **14**; 29-48(2008)
(ア) ショウジョウバエ概日リズム (体内時計) の様々なモデルを E-CELL システムに実装し、シミュレーションしてその振る舞いを比較した。
35. "Construction of a Biological Tissue Model Based on a Single-Cell Model: A Computer Simulation of Metabolic Heterogeneity in the Liver Lobule" Ohno, H., Naito, Y., Nakajima, H. and Tomita, M. *Artif Life* **14**; 3-28(2008)
36. "Predicting novel features of toll-like receptor 3 signaling in macrophages." Helmy, M., Gohda, J., Inoue, J., Tomita, M. Tsuchiya, M. and Selvarajoo, K. *PLoS ONE*. **4**:e4661(2009)
37. "Signaling Flux Redistribution at Toll-like Receptor Pathway Junctions" Selvarajoo,

K., Takabe, Y., Gohda, J., Helmy, M., Akira, S., Tomita, M., Tsuchiya, M., Inoue, J. and Matsuo, K. *Plos one* 3:e3430(2008)

<21年度> (国内 0件、国際4件)

38. "A lattice-based method for volume and surface reaction-diffusion reproduces the MinE ring by cooperative activation of MinD" Arjunan, S. N. V., and Tomita, M. *Systems and Synthetic Biology* (2009.8)
39. "In silico modeling and metabolome analysis of long-stored erythrocytes to improve blood storage methods" Nishino, T., Yachie, A. K., A., Soga, T., Suematsu, T., and Tomita, M. *Journal of Biotechnology* (2009.8) [Epub ahead of print]
40. "Modeling reaction-diffusion of molecules on surface and in volume spaces with the E-Cell System" Arjunan, S. N. V., and Tomita, M. *International Journal of Computer Science and Information Security*. Vol. 3, No. 1. (2009.7.31)
41. "Quantitative Metabolome Profiling of Colon and Stomach Cancer Microenvironment by Capillary Electrophoresis Time-of-Flight Mass Spectrometry" Hirayama, A., Kami, K., Sugimoto, M., Sugawara, M., Toki, N., Onozuka, H., Kinoshita, T., Saito, N., Ochiai, A., Tomita, M., Esumi, H. and Soga, T. *Cancer Res* 69:4918-

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

<16年度>

1. Distributed Cell Biology Simulations with E-Cell System; Masahiro Sugimoto, Kouichi Takahashi, Tomoya Kitayama, Daiki Ito and Masaru Tomita; Lecture Notes in Computer Science, Springer-Verlag, DOI: 10.1007/b106923_3370/2005 PP20-31 (2005)

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 10件、国際会議 18件)

<18年度> (国内1件、国際1件)

1. Metabolomics2006
Masaru Tomita,
"Integrative Multi-Omics Analysis of Bacterial Metabolism"
Harvard Medical School Boston, USA, June 24-29, 2006
2. 理研シンポジウム 「高度好熱菌丸ごと一匹プロジェクト 第5回連携研究会」
The 5th Annual Meeting of Structural-Biological Whole Cell Project of *Thermus thermophilus* HB
富田 勝
「Multi-omics 解析による大腸菌のシステム生物学」
播磨科学公園都市 兵庫県： 2006年8月11～13日

<19年度> (国内 4件、国際 11件)

3. Systems Biology Workshop - 2007
"Metabolome analysis and cell simulation"
Masaru Tomita
2007,5,29 Melbourne, Australia
4. The Steering Committee of the 2nd Annual Summit on Systems Biology
"Multi-omics analysis and data-driven systems biology, E cell"
Masaru Tomita
2007,6,5 Richmond, USA

5. 3rd Metabolomics Society Annual Conference
“Large-scale multi-omics analyses for E. coli systems biology”
Masaru Tomita
2007,6,12 Manchester, UK
 6. International Society for Computational Biology, Special Interest Group on Biosimulation
“Multi-omics data-driven systems biology”
Masaru Tomita
2007,10,5 Long Beach, USA
 7. The 7th International Workshop on Advanced Genomics
“Metabolome Science and Systems Biology”
Masaru Tomita
2007,11,27 Tokyo, JAPAN
 8. The 10th International Conference on Molecular Systems Biology (ICMSB 2008)
“Metabolomics and its applications to integrative systems biology”
Masaru Tomita
2008,2,27 Manila, Philippines
 9. Genomes to Systems conference 2008
“Multi-omics analysis and integrative Systems Biology”
Masaru Tomita
2008,3,19 Manchester, UK
(国内)
 10. 第26回消化器病態生理勉強会
富田 勝
「メタボローム解析とシステムバイオロジーの医療への応用」
新宿、2007, 8, 4
 11. KAST 財団法人神奈川科学技術アカデミー 平成19年度教育講座
富田 勝
「メタボローム科学の発展とシステムバイオロジー」
溝の口、2007, 11, 15
 12. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会
富田 勝
「メタボロームとシステムズバイオロジーの医療への応用」
品川、2007, 11, 20
 13. 第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会合同大会
富田 勝
「メタボローム解析と統合システムバイオロジー」
横浜、 2007, 12, 13
- 共同講演
(国際)
14. (Poster)
The Human Proteome Organization 6th Annual World Congress
“Phase Transfer Surfactant-aided Protein Digestion for Membrane Proteomics”
Masuda, T., Igarashi, Y., Tomita, M. and Ishihama, Y.
2007,10,9 Seoul, Korea
 15. (Poster)
The 2007 Annual Conference of Japanese Society for Bioinformatics
“Impact of Alternative Transcription Initiation and Alternative Splicing on the Human Protein-Protein Interaction Network”Kratz, A., Saito, R., Krishnan,

- A., Yanagawa, H., Miyamoto-Sato, E. and Tomita, M. 2007,12,17-21, Odaiba, Japan
16. (Poster)
The 2007 Annual Conference of Japanese Society for Bioinformatics
“Comparative Analysis of RNA Editing Sites in Plant Mitochondrial Genomes”
Kikuchi, T., Matsui, M., Hattori, M., Saito, R. and Tomita, M. 2007,12,17-21, Odaiba, Japan
17. Japan-Taiwan Young Researchers Conference on Computational and Systems Biology
“Computational and Experimental Analysis of Negative Feedback Regulation within MicroRNA Processing Pathway”
Watanabe, Y., Yachie, N., Tomita, M. and Kanai, A. 2008,3,10 Hsinchu, Taiwan

<20年度> (国内 2件、国際 3件)

18. JBIC 第9期第1回通常総会
富田 勝
「メタボローム解析とシステム生物学」
東京、2008.6.12
19. 第7回ライフサーベイヤシンポジウム
富田 勝
「メタボローム解析と細胞シミュレーション」
東京、2009.1.29
20. The Second q-bio Conference on Cellular Information Processing Metabolomics and Systems Biology "
Masaru Tomita
2008,8,8 Santa Fe, U.S.A.
21. The 13th International Biotechnology Symposium (IBS) and Exhibition
Masaru Tomita
2008,10,16 the Dalian World Expo Center 大連@遼寧省
22. International Launch Conference *Frontiers in Multi-Scale Systems Biology*
Masaru Tomita
2008,10,19 Georgian Terrace Hotel, Atlanta, GA

<21年度> (国内 3件、国際 3件)

23. Albany 2009, The 16th Conversation
“Metabolome analysis and systems biology”
Masaru Tomita
2009,6,18 Albany, U.S.A.
24. Foundations OF Systems Biology In Engineering
Metabolomics and Systems Biology”
Masaru Tomita
2009,8,10 Denver, U.S.A.
25. The 10th International Conference on Systems Biology
“Metabolomes and data-driven systems biology”
Masaru Tomita
2009,9,3 San Francisco, U.S.A.
26. JST さきがけ「構造機能と計測分析」第10回領域会議
富田 勝
「マルチオミクス統合システムバイオロジーとその応用」
鶴岡、2009.5.25
27. 第9回日本抗加齢医学会総会

富田 勝

「メタボロームとシステムバイオロジーの抗加齢医学への応用」

東京、2009. 5. 28

28. 伊藤忠商事三金連絡会

富田 勝

「最先端のバイオテクノロジーと医療・環境・食品・鉱業分野への応用」

東京、2009. 7. 10

① 口頭発表 (国内会議 2 件、国際会議 1 件)

<17 年度> (国内 0 件、国際 1 件)

1. ISMB 米国・デトロイト (平成 17 年 6 月 25 日-29 日)

“Metabolomics of red blood cell and its computer simulation”(invited)

Ayako Kinoshita, Yoichi Nakayama, Makoto Suematsu Masaru Tomita

<18 年度> (国内 1 件、国際 0 件)

2. “メタボロームとシステムズバイオロジー”, 富田 勝, 第1回メタボロームシンポジウム「メタボロミクスが拓く生命科学の未来」, 鶴岡市, 山形県, 平成18年11月10日 - 11日

<20 年度> (国内 1 件、国際 0 件)

3. 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会の合同大会: 平成20年12月9日-12日: 兵庫県 神戸

「哺乳類概日振動ネットワークにおける遺伝子発現位相差の生成機構」

小川雪乃, 小池宣也, 曾我朋義, 富田勝, 程肇

② ポスター発表 (国内会議 20 件、国際会議 33 件)

<16 年度> (国内 8 件、国際 4 件)

【国内学会】

◆第 27 回日本分子生物学会 2004, 2004 年 12 月 8 日 (水) - 11 日 (土) 神戸国際展示場他 (冒頭の英数字はポスター番号)

1. 3PB-011 “マイクロアレイデータを利用した大規模遺伝子ネットワークシミュレーション法” ○柚木克之、児島始言、北山朝也、中山洋一、富田勝
2. 3PB-012 “Simulation of yeast gene expression network using MASK method” ○児島始言、柚木克之、中山洋一、富田勝
3. 3PB-013 “細胞シミュレーションを用いたシアノバクテリア概日振動発生メカニズムの解析” ○三由文彦、中山洋一、海津一成、富田勝
4. 3PB-019 “ゲノム情報に基づいた大規模動的代謝パスウェイモデルの自動生成” ○荒川和晴、中山洋一、富田勝

◆GIW2004 2004 年 12 月 13 日 (月) - 15 日 (水) パシフィコ横浜 (冒頭の英数字はポスター番号)

5. P016 "An Analysis Tool Library for Biochemical Modeling on E-Cell System Version 3" Kazunari Kaizu, Fumihiko Miyoshi, Yoichi Nakayama, Masaru Tomita
6. P017 "Development of Integrated Modeling Environment for E-Cell3 System" Gabor Bereczki, Kouichi Takahashi, Takeshi Sakurada, Ng Yan Hong, Masaru Tomita
7. P018 "Development of E-Cell kinetic model interoperability environment" Tatsuya Ishida, Takeshi Sakurada, Tomoya Kitayama, Masaru Tomita

8. P019 "Development of Distributed Cell Simulations Middleware with E-Cell System" Masahiro Sugimoto, Kouichi Takahashi, Daniel, Muhammad Nurazhar Bin Taher, Lu Yaomin, Novia Siswanto Be, Tracy Wong, Ng Yan Hong, Masaru Tomita

【国外学会】

- ◆[ICSB] 9-13 October 2004, Hidelberg, Germany (冒頭の英数字はポスター番号)
9. 3.27 "Multi-algorithm simulation of E.coli heat shock response using E-CELL version3" B.Hu., K.Takahashi., M.Tomita
10. 3.29 "Systems analysis of the cyanobacteria circadian rhythm using E-cell dynamic simulator" F.Miyoshi., Y.Nakayama., K.Kaizu., M.Tomita
11. 3.36 "E-Cell3: A multi-algorithm, parallel software platform for systems biology" K.Takahashi., T.Sakurada., K.Kaizu., S.Arjunan., M.Sugimoto., T.Ishida., T.Kitayama., K. Maruoka., D.Ito., M.Tomita
- ◆Engineering and Physical Sciences Research Council (EPSRC), United Kingdom, 19-23 March 2005.
12. "Mesoscale Simulation Approaches in Systems Biology: Recent Advances and Future Directions"., Arjunan Satya Nanda Vel.

<17年度> (国内7件、国際3件)

【国内学会】

- ◆分子生物学会 福岡 (平成17年12月7日~10日)
13. “遺伝子制御シミュレーションを用いた酵母代謝制御モデルの開発” ○中山 敦子, 柚木 克之, 中山 洋一, 富田 勝 (慶大・先端生命研)
14. “マイクロアレイ・データを用いた半速度論法(MASK法)による酵母遺伝子発現の大規模動態予測” ○柚木 克之¹, 児島 始言¹, 上島 優一郎¹, 鈴野 志保¹, 中山 洋一^{1,2}, 富田 勝^{1,2} (¹慶大・先端生命研, ²同・政策メディア・バイオインフォマティクスプログラム)
15. “数理モデルを用いたシアノバクテリア概日リズム経路の解析” ○三由 文彦¹, 中山 洋一¹, 岩崎 秀雄², 海津 一成¹, 富田 勝¹ (¹慶大・先端生命研, ²早大・理工)
16. “ショウジョウバエ概日時計の2重発現制御ループを再現したモデルの開発とシミュレーションによる特性解析” ○小川 雪乃^{1,2}, 海津 一成^{1,3}, 三由 文彦^{1,3}, 中山 洋一^{1,2}, 富田 勝^{1,2} (¹慶大・先端生命研, ²同・環境情報, ³同・政策メディア・バイオインフォマティクスプログラム)
17. “各種データベースを利用した大規模代謝シミュレーションモデルの自動生成” ○荒川 和晴^{1,2}, 小川 雪乃^{1,3}, 中山 洋一^{1,3}, 富田 勝^{1,3} (¹慶應義塾大学先端生命科学研究所, ²同・政策・メディア研究科 バイオインフォマティクスプログラム, ³同・環境情報学部)
18. “時系列メタボロームデータを用いた代謝 S-system モデル構築手法の開発” ○北山 朝也, 木下 綾子, 中山 洋一, 富田 勝 (慶大・先端生命研)
19. “赤血球代謝における低酸素応答のシミュレーション解析” ○木下 綾子¹, 西野 泰子¹, 中山 洋一¹, 末松 誠², 曾我 朋義¹, 富田 勝¹ (¹慶大・先端生命, ²慶大・医・生化学)

【国際学会】

- ◆ISMB 米国・デトロイト (平成17年6月25日~29日)
20. “Database driven approach for automatic construction of dynamic models of cell-wide metabolic pathways” Kazuharu Arakawa (Institute for Advanced Biosciences, Keio University); Yukino Ogawa (Institute for Advanced Biosciences, Keio University); Yoichi Nakayama (Institute for Advanced Biosciences, Keio University); Masaru Tomita (Institute for Advanced Biosciences, Keio University)

◆ICSB 米国・ボストン (平成 17 年 10 月 19 日～24 日)

21. "Metabolomics and computer simulation of red blood cell in hypoxia" Ayako Kinoshita Yoichi Nakayama Makoto Suematsu Tomoyoshi Soga Masaru Tomita
22. "Modeling Chaperone-aided Protein Folding in E.coli" Hu Bin, Matthias P.M, Masaru Tomita

<18 年度> (国内 0 件、国際 16 件)

◆ISMB Fortaleza, Brazil, August 6-10, 2006

23. "GEM System version 2 for the analysis of metabolic pathways"
24. Kazuharu Arakawa (Institute for Advanced Biosciences, Keio University, and Japan Society for the Promotion of Science); Nobuaki Kono (Institute for Advanced Biosciences, Keio University); Satoshi Tamaki (Institute for Advanced Biosciences, Keio University); Hiromi Yoshida (Institute for Advanced Biosciences, Keio University); Masaru Tomita (Institute for Advanced Biosciences, Keio University);

◆国際生科学・分子生物学会 京都 (平成 18 年 6 月 18 日～23 日)

25. "Modeling the Hsp70-mediated protein folding in E.coli" Bin HU¹, Matthias P Mayer², Masaru Tomita¹ (¹Institute for Advanced Biosciences, Keio University, ²ZMBH, University of Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Germany)
26. "Database driven approach for automatic construction of dynamic models of cell-wide metabolic pathways" Kazuharu Arakawa, Yukino Ogawa, Yoichi Nakayama, Masaru Tomita (Inst. Adv. Biosci., Keio Univ., Japan)
27. "Dynamic modeling of Escherichia coli central carbon metabolism based on multi-omics data" Nobuyoshi Ishii¹, Tomoya Baba², Tomoyoshi Soga^{1,6}, Akio Kanai¹, Kenji Nakahigashi¹, Takashi Togashi¹, Takashi Hirasawa¹, Miki Naba¹, Kenta Hirai¹, Aminul Hoque¹, Yuji Kakazu¹, Kaori Sugawara¹, Saori Igarashi¹, Satoshi Harada¹, Takeshi Masuda¹, Naoyuki Sugiyama⁶, Martin Robert¹, Katsuyuki Yugi¹, Kazuharu Arakawa¹, Nayuta Iwata¹, Yoshihiro Toya¹, Yoichi Nakayama¹, Akiko Hagiya¹, Masataka Yoshino^{1,5}, Takaaki Nishioka^{1,3}, Kazuyuki Shimizu^{1,4}, Hirotada Mori^{1,2}, Masaru Tomita^{1,6} (¹Inst. Adv. Biosci., Keio Univ., ²Bio., Nara Inst. of Sci. & Tech., ³Grad. Sch. Agri. Sci., Kyoto Univ., ⁴Comp. Sci. & Sys. Eng., Kyushu Inst. of Tech., ⁵Biochem., Aichi Med. Univ., ⁶Human Metabolome Tech., Inc.)
28. "A mathematical model of heterogeneous ammonia metabolism in liver lobule." Yasuhiro Naito^{1,2,3}, Hiroshi Ohno^{2,3}, Hiromu Nakajima⁴, Masaru Tomita^{1,2,3} (¹Dept. Environmental Info., Keio Univ., Fujisawa, Japan, ²Inst. Adv. Biosci., Keio Univ., Tsuruoka, Japan, ³Bioinfo. Program, Grad. Sch. Media & Governance, Keio Univ., Fujisawa, Japan, ⁴Dept. Clin. Lab., Osaka Med. Ctr. for Cancer & Cardiovasc. Dis., Osaka, Japan)
29. "Hypoxic response of human red blood cell metabolism assessed by metabolomics and simulation" Ayako Kinoshita¹, Taiko Nishino¹, Makoto Suematsu², Yoichi Nakayama¹, Tomoyoshi Soga¹, Masaru Tomita¹ (¹Inst. Adv. Biosci., Keio Univ., Fujisawa, Japan, ²Dept. Biochem. and Integrative Medical Biol. Sch.Med., Keio Univ.)
30. "Simulation of developmental changes in action potentials with ventricular cell models" Hitomi Itoh^{1,2}, Yasuhiro Naito^{1,2,3}, Masaru Tomita^{1,2,3} (¹Institute for Advanced Biosciences, Keio University, ²Bioinformatics Program, Graduate School of Media and Governance, Keio University, ³Department of Environmental Information, Keio University)
31. "Modeling and Functional Analysis of the Expression Regulation Mechanism underlying the Drosophila Circadian Clock" Yukino Ogawa, Kazunari Kaizu, Fumihiko Miyoshi, Yoichi Nakayama, Masaru Tomita (Institute for Advanced Biosciences, Keio University)

◆ICSB Yokohama, October9-13,2006

32. “A 3D pole-to-pole oscillation model of MinD spiral formation on growing Escherichia coli membrane” Satya Nanda Vel Arjunan, Masaru Tomita
33. “Hypoxic response of human red blood cell metabolism assessed by metabolomics and simulation” Ayako Kinoshita, Makoto Suematsu, Yoichi Nakayama, Tomoyoshi Soga, Masaru Tomita
34. “In silico analysis of the causes of heterogeneous gene expressions in liver ammonia metabolism” Yasuhiro Naito, Hiroshi Ono, Hiromu Nakajima, Masaru Tomita
35. “Dynamic modeling of Escherichia coli central carbon metabolism based on multi-omics data” Nobuyoshi Ishii, Tomoya Baba, Tomoyoshi Soga, Akio Kanai, Kenji Nakahigashi, Martin Robert, Takashi Togashi, Takashi Hirasawa, Miki Naba, Kenta Hirai, Aminul Hoque, Kakazu Yuji, Kaori Sugawara, Saori Igarashi, Satoshi Harada, Takeshi Masuda, Naoyuki Sugiyama, Katsuyuki Yugi, Kazuharu Arakawa, Nayuta Iwata, Yoshihiro Toya, Tsuyoshi Iwasaki, Yoichi Nakayama, Akiko Hagiya, Masataka Yoshino, Takaaki Nishioka, Kazuyuki Shimizu, Hirotada Mori, Masaru Tomita
36. “Modeling and simulation of cardiomyocyte development” Hitomi Itoh, Yasuhiro Naito, Masaru Tomita
37. “3D Monte Carlo stochastic simulation of bacterial division site placement on a graphics processing unit is significantly faster than conventional CPU implementation” Satya Arjunan, Anton Kratz, Masaru Tomita
38. “Analysis of CheA-CheYp affinity and adaptation error in bacterial chemotaxis” Yuri Matsuzaki, Shinichi Kikuchi, Masaru Tomita

<19年度> (国内 0件、国際 2件)

◆ISMB/ECCB2007 : 21July-26, Wien, Austria,

39. “E-Cell 3D: 3-dimensional visualization of cellular simulation results”
Nozomu Yachie (Institute for Advanced Biosciences, Keio University, Bioinformatics Program, Graduate School of Media and Governance); Masaru Tomita (Institute for Advanced Biosciences, Keio University, Department of Environmental Information);

◆GIW2007 : 3Dec~5Dec.2007,Singapore

40. In Silico Model Predicts the Existence of Novel Pathways in Activating Transcription Factor AP-1 in TNF-alpha Signaling K. Hayashi, M. Helmy, H. A. Magdi, M. Tomita, M. Tsuchiya and K. Selvarajoo

<20年度> (国内 5件、国際 5件)

◆第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会の合同大会 : 平成20年12月9日-12日 : 兵庫県 神戸

41. 肝アンモニア代謝のエネルギー論のシミュレーションによる検討
内藤泰宏, 中島弘, 富田勝
42. ヒト赤血球代謝シミュレーションとメタボローム技術によるMAP 保存赤血球代謝の予測と解析
西野泰子, 谷内江綾子, 末松誠, 富田勝
43. システム生物学的アプローチによる新規TNF- α シグナル伝達経路の予測
林謙太郎, ヘルミモハメド, 富田勝, 土屋まさ, セルバラジュクマール
44. 哺乳類概日振動ネットワークにおける遺伝子発現位相差の生成機構
小川雪乃, 小池宣也, 曾我朋義, 富田勝, 程肇

◆第3回メタボロームシンポジウム~メタボロミクスが解き明かす生命のシステム : 2008年10月30日(木)~11月1日(土) : 山形県 鶴岡市

45. “Simulation and Metabolome Analysis of Human Red Blood Cells during Storage at 4°C”

Taiko Nishino, Ayako Yachie-Kinoshita, Akiyoshi Hirayama, Tomoyoshi Soga, Makoto Suematsu, and Masaru Tomita

◆The 9th International Conference on Systems Biology(ICSB2008), 22Aug-28Aug, Gothenburg, Sweden

46. “Evaluation of artificial biological pacemaker induced via suppression of K2.1 channels: A simulation study”

Takeuchi Maria, Sano Hitomi, Kumamoto Hiromi, Naito Yasuhiro, and Tomita Masaru

47. “Novel feedback mechanisms that generate a phase difference in mammalian circadian transcriptional oscillatory network”

Ogawa Yukino, Komamura-Kohno Yuki, Koike Nobuya, Soga Tomoyoshi, Tomita Masaru, and Tei Hajime

48. “Simulation and metabolome analysis of human red blood cells during storage in MAP medium at 4°C”

Nishino Taiko, Yachie-Kinoshita Ayako, Suematsu Makoto, and Tomita Masaru

49. “Systems biology approach reveals novel TNF-alpha signaling crosstalk”

Hayashi Kentaro, Helmy Mohamed, Tomita Masaru, Tsuchiya Masa, and Selvarajoo Kumar

50. “Dynamic simulations of the Toll-like receptor 3 pathway”

Mohamed Helmy, Jin Gohda, Jun-ichiro Inoue, Masaru Tomita, Masa Tsuchiya, and Kumar Selvarajoo

<21年度> (国内 0件、国際 3件)

◆The 10th International Conference on Systems Biology, August 30-September 4, Stanford, California

51. Systematic study of metabolism in long-stored erythrocyte using mathematical model and metabolome analysis

Taiko Nishino, Ayako Yachie-Kinoshita, Akiyoshi Hirayama, Tomoyoshi Soga, Makoto Suematsu, Masaru Tomita

52. E-Cell IDE: An Integrated modeling and simulation environment for systems-biology

Takeshi Sakurada, Moriyoshi Koizumi, Sachio Nohara, Chihiro Okada, Yuri Matsuzaki, Masaru Tomita

◆国際 IUPS2009: 27July-1Aug, Kyoto, Japan

53. FUNCTIONAL STABILITY OF ARTIFICIAL

BIOLOGICAL PACEMAKERS :A SIMULATIONSTUDY

Maria Takeuchi, Aoi Miyabe, Yasuhiro Naito, Masaru Tomita

(4)知財出願

①国内出願 (0件)

②海外出願 (0件)

③その他の知的財産権

モデリング・シミュレーション統合環境 E-Cell IDE、およびシミュレーションエンジン E-Cell version3.2 についてのプログラム著作権を主に慶應義塾大学において保持している。(但し、両ソフトウェアは GPL ライセンスによりリリースしているため、ソフトウ

エアの使用、ソースコード取得については無償で解放されている)

(5)受賞・報道等

①マスコミ(新聞・TV等)報道

- ・日刊工業新聞「細胞の代謝応答 慶大が計算機で予測」平成19年2月14日
- ・日経産業新聞「赤血球の酸素搬送を再現」平成19年2月16日

(6)成果展開事例

①実用化に向けての展開

- ・開発したプログラム「E-Cell IDE」について、プロジェクト Web サイト(URL;
<http://www.e-cell.org/ide/>)にて公開中。

②社会還元的な展開活動

- ・本研究成果を含めた細胞シミュレーションに関する情報を、インターネット
(URL;<http://www.e-cell.org>)で公開し、一般に情報提供している。

§ 6 研究期間中の主な活動（ワークショップ・シンポジウム等）

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2006年1月7日	E-Cell project steering committee board meeting	慶應義塾大学 先端生命科学 研究所	10人	国際共同開発プロジェクトであるE-Cell Projectについて、今後の運営方針などを議論する場として Steering committeeを立ち上げるに当たっての初回ミーティング。
2007年1月24・25日	E-Cell4 開発者ワークショップ	慶應義塾大学 湘南藤沢キャンパス	10人	E-Cell開発者が集まり現状把握と新バージョンについて仕様を策定
2007年5月26日	E-Cell IDE ワークショップ	慶應義塾大学 湘南藤沢キャンパス	20人	E-Cell IDE α1 をインストール、試用して意見交換を行うと共に、主にユーザビリティ改善と機能拡張の要望、今後の開発計画について議論を交す。
2007年8月7日	E-Cell IDE ワークショップ	慶應義塾大学 先端生命科学 研究所	9人	鶴岡を拠点とする研究者に対して IDE ソフトウェアの革新性について演示するとともに、実際の研究における有用性について議論を行った。

※今年度予定

2010年2月（予定）

E-Cell ワークショップ

慶應義塾大学湘南藤沢キャンパス

20人（予定）

E-Cell IDE 1.0 リリースをインストールして行うミニチュートリアルの開催

最新の E-Cell 研究に関する発表・議論

§7 結び

本プロジェクトでシミュレーションソフトウェアを開発する目的は、様々な生命代謝をコンピュータ上に再現し、そのしくみとふるまいを理解し生命科学に貢献することである。本プロジェクト期間中に本ソフトウェアを使って、24 時間周期の概日リズムのシミュレーションや、1 秒周期で拍動する心筋細胞のシミュレーション、低酸素状態における赤血球細胞のエネルギー代謝のシミュレーションなど様々なシミュレーションモデルを作成した。シミュレーションモデルを構築・実証するためには代謝物の一斉計測技術（メタボローム解析）が不可欠である。シミュレーションソフトウェア開発と同時にメタボローム解析技術の研究も並行しておこなってきた。メタボローム解析によって、赤血球細胞は低酸素環境において解糖系によるエネルギー代謝が活性化し、それはヘモグロビンが膜蛋白質に結合することと深く関与していることがわかった。この成果は細胞シミュレーションとメタボローム解析を組み合わせる生物学的知見を発見した世界で初めての論文となった (Kinoshita et al. J. Biol. Chem)。この経験を生かして今後は様々な代謝解析に本プロジェクトの成果を応用していきたい。