

3. 研究開発課題名 E-CELL:ゲノム情報に基づく細胞の再構築

3.1 代表研究者 慶應義塾大学 環境情報学部 教授 富田 勝

3.2 概要

細胞シミュレーションとは網羅的な細胞の実験解析から得られる膨大なデータや、これまでに蓄積されてきたデータをもとに、細胞の素過程をコンピュータ内で統合し、広範囲な細胞のプロセスを再現することでこれを解析しようというものである。現状はデータの不足やシミュレーション手法の限界により、限られた状態の細胞を表現するにとどまっているが、近い将来、実験科学における天気予報のような存在となる可能性を秘めている。

本研究課題では汎用細胞シミュレーション環境 E-CELL の開発に取り組んできた。このE-CELL システムは細胞内の全プロセスを再現する目的で開発され、反応速度式をベースとしたシミュレーションモデルのみならず、あらゆる形態のシミュレーション表現を行うことができる柔軟な構成となっている。E-CELL システムの仕組みは、簡単に言うと反応器 (reactor) と呼ばれるプログラム化された反応速度式が、E-CELL システムを介して物質 (substance)の量を操作するというものである。主なインターフェースとしては、Reactor の動作状況 (活性やパラメータなど) を表示する Reactor Window や、物質量の表示および操作を行うSubstance Window がある。この他にも、Tracer と呼ばれる、グラフ機能もついており、Substance の量や Reactor の活性を視覚化して容易に変化を確認することができる。

このE-CELLシステムを用いてヒト赤血球細胞をはじめとする様々な細胞モデルの構築を試みた。

3.3 研究開発実施内容

(1) E-CELL基盤ソフトの保守改良、(2) E-CELLを用いた様々な細胞モデルの構築、(3) E-CELLの応用可能性の探索、を行った。

(1) については外部に配布できうるバージョンを完成させ、オープンソースとして <http://www.e-cell.org>からの公開に引き続き、三井情報開発 (株) と共同でE-CELL 2 (Windows版)を完成させ、11月に公開する予定である。(2) については赤血球モデルを公開するべく最終調整を行った。(3) は共同研究機関、および業務委託先で引き続き様々な試みを行った。

また、E-CELLのために代謝データを網羅的に解析する可能性についても模索した。

それぞれについては以下に詳細を述べる。

<ヒト赤血球細胞シミュレーション>

慶應義塾大学 代表 富田 勝

ヒト赤血球シミュレーションモデルを構築し、それを用いて先天性酵素欠損症のシミュレーションを行った。ターゲットをグルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) のみに絞ってきたが、酸化型グルタチオンによる律速酵素の阻害を実装し、溶血に至るまでの逐次的な物質の増減に関して、正確に再現できるように調節した。しかし、溶血に至るまでの時間に関しては実際の約1/4となっていた。この原因を探っていく過程で、G6PDを含むペントースリン酸経路が生成する還元力の受容体である還元型グルタチオンが、全く別の経路で生合成されていることがわかった。更に、酸化型グルタチオンに関してはATPを用いて能動的に排出されていることも判明し、この2つのシス

テムが G6PD 欠損症の主要な病態である、還元型グルタチオンの減少と酸化型グルタチオンの増加、また、これに伴う各酵素の酸化による失活をある程度、抑えていると推測された。そこでこれらの代謝をモデルに組み込み、溶血に至るまでの時間がほぼ実際の欠損症細胞と同じになるべく調整を加えた。

E-CELL の赤血球モデルをWEBから公表するための、パッケージングやドキュメンテーションなども行った。

〈E-CELL 基盤ソフトウェアの改良〉

慶應義塾大学 代表 富田 勝

細胞シミュレーションのための汎用のソフトウェアE-CELL開発・改良し、以下のように公表した。

E-CELL 1 : 2000年夏に <http://www.e-cell.org> から公表した。

E-CELL 2 : E-CELL 1 をより安定させ、WINDOWSで作動するようにした。上記WEBページからダウンロードできるだけでなく、CDにも焼いて学会などで配布する予定。そのためのドキュメンテーションやパッケージングも行った。

〈E-CELL を用いた代謝経路速度論検証に関する研究〉

三重大学 代表 亀岡 孝治

三重大学生物情報工学研究室においては、E-Cell の parameter-tuning に供し得る解糖系酵素反応の速度論的データを取得するため、赤外分光 (FT-IR/ATR) 法による解糖系酵素反応の計測系の開発を試み、解糖系全体の代謝速度に大きく寄与する反応系として、ホスホグルコースイソメラーゼによるグルコース-6-リン酸 (G6P) からフルクトース-6-リン酸 (F6P) への異性化反応に着目した。平成 11 年度までの研究では、検量線のために測定した G6P/F6P 混合溶液の吸収スペクトルと酵素反応時のスペクトルとの間に不整合が見られたため、標準的なレゾルシノール呈色法によって測定した絶対濃度との一致は良くなかった。そのため、平成 12 年度は、基質である G6P と生成物である F6P、および G6P/F6P 混合溶液の赤外分光特性について研究した。Tris-HCl 緩衝液中の G6P, F6P スペクトルを用いて計算した吸光度差スペクトルの特徴は、酵素反応液スペクトルの時間変化と同様な傾向であり、これらのスペクトルは定性的に類似していた。しかしながら、吸光度差スペクトルは、きわめて複雑な波形を有しているため、このスペクトルの分光学的知見に基づいた定量的な解析が必要となった。そこで、平成 13 年度は、基質である G6P、生成物である F6P、酵素、反応場として用いた Tris-HCl 緩衝液間の赤外スペクトルに及ぼす相互作用について検討した。これにより、FT-IR/ATR 法を援用し、かつ反応場の pH の影響を考慮した新たな糖リン酸の定量法を提示することができた。この定量法の確立は、E-Cell システムで用いる酵素反応パラメータを実験データに基づいて算出する可能性を示唆しているものと考えられる。

〈大腸菌ヒートショック応答のモデリング〉

広島大学 代表 大竹 久夫

微生物に限らず、全ての生物は外界からの刺激に対して応答する。特にその刺激がストレスとなる場合には、そのストレスを解消する方向に働く。我々はこのストレス応答現象を E-CELL 上で表現することを目的とし、まず大腸菌のヒートショック応答についてモデル化とシミュレー

ションを行った。

外界の温度が上昇することにより、細胞内のタンパク質が熱変性を起こし始めるため、細胞がこの変性したタンパク質の量の変化により外界の温度上昇を検知していると仮定することで、変性タンパク質の量の変化を起点とするヒートショック応答モデルを構築した。モデル中のパラメータのうち文献値が手に入るものはそれらを用いたが、それ以外のは常識的な範囲の値を与えてシミュレーションを行った。変性タンパク質を一時的に増加、すなわち外界の温度を一時的に上昇させてシミュレーションを行った結果、 $\sigma 32$ 因子の濃度が上昇しヒートショックタンパク質の発現量が増加することにより、変性タンパク質の量が減少し修復する様子が確認された。また、モデルのパラメータを変更することで内部の各物質の挙動は変化した、最終的な変性タンパク質の修復は行われ、この応答機構にいくらかのロバスト性を有していることが示唆された。さらに実際の生体内で未だ不確定な部分が含まれるようなモデルにおいて、定性的なシミュレーション手法を取り入れることで、不確定な部分のモデルから生じる不整合を解決する方策について取り組んだ。

〈E-CELL を用いた代謝速度パラメータの自動学習〉

九州工業大学 代表 岡本 正宏

現在開発中の E-CELL (ゲノム情報に基づく細胞の再構築) では、細胞内の代謝経路のダイナミクスを計算するモジュールが組み込まれているが、反応経路の定義、および速度パラメータ (キネティックパラメータ) の取得が自動化されていない。ユーザが G U I を用いて反応経路を定義したり、クリックابلマップで定義した代謝マップより抽出した反応経路の非線形連立微分方程式が自動導出されるようなアルゴリズムを開発し、E-CELL システムに組み入れる。

(1) 有効な G U I を用いて、お絵描きのような感覚で、マウスクリックのみで階層性のある大規模な代謝経路ネットワーク構造を手軽に作成、修正できるアルゴリズムを開発した。(2) さらに、1 で作成したモデルから、状態変数に関する大次元非線形連立微分方程式が自動生成されるアルゴリズムを開発した。(3) 1 で作成したモデルをテキスト形式でローカルディスクに保存し、次回ロードして、修正、シミュレーションができるシステムを開発した。(4) 反応系の構築はクライアントマシンで行い、数値計算はサーバで行い、結果をブラウザ上に可視化、あるいは、数値データを電子メールでユーザに送るといった、クライアント・サーバシステムを開発した。(5) 酵素反応系の定常状態近似式を予め準備しておき、ユーザがそれらを組み合わせて大きな反応系を構築できるようにした。(6) 速度パラメータの推定ができるよう、非線形数値最適化モジュールを作成した。数値最適化手法には、修正 Powell 法を採用している。これにより、ユーザは観測できる反応種のタイムコースデータを入力することで、未知パラメータの値を推定することができる。この手法は、そのまま E-CELL にも組み込んでいる。(6) 以上の機能が使える W e b ベースなシミュレータをインターネット上に公開し、マニュアルの整備を行った。本シミュレータ (BEST-KIT 中の MassAction++) の URL は、<http://helios.brs.kyutech.ac.jp/~bestkit/> である。

(7) 現在、E-CELL システムとの相互乗り入れができるよう、それぞれのシミュレータで作成したスキームを相手のシステムでそのまま組み入れる変換モジュール (xml を使用) を設計中である。

次に、実験により、システムを構成する化学反応種の経時変化 (タイムコース) が測定された場合、その現象を説明する速度パラメータを推測することをパラメータフィッティングと呼ぶが、その数が膨大になった場合、従来の共役勾配法では、予測は不可能である。遺伝的アルゴリ

ズムを主体とする生物の進化をモデルにした最適化アルゴリズムを構築し、その推測能力を検証する。

多数の実数パラメータの推定を目的としたアルゴリズムを構築した。そのアルゴリズムではパラメータの最適化法に遺伝的アルゴリズム (Genetic Algorithm, GA) を用いている。

遺伝的アルゴリズムとは生物の進化を模倣した最適化手法で、最適化対象を一つの個体として表現し、その個体を複数生成した後、交叉、増殖、突然変異などの遺伝的操作を加えて世代交代を繰り返すことによって、最終的に、より進化した個体を解とする最適化手法である。我々が提案したアルゴリズムの概要は以下の通りである。(1) 実際の実験で観測されたタイムコースデータ (要素数 n) を用意し、生成する個体数 (P)、最大世代交代数 (G_{max}) などの最適化に必要なパラメータを決定する。(2) 乱数により、指定された数だけ個体が生成される。各個体のパラメータは符号無し整数型による実数により表現される。(3) 各個体を評価する。微分方程式を解き、与えられたタイムコースデータと近い挙動を示す個体ほど、より高い評価値が与えられる。(4) 交叉、突然変異などの遺伝的操作を各個体に加える。交叉において選ばれる個体はランキング戦略に基づいてその選択確率を決定する。この方法では評価値に基づいて個体を順位付けし、その順位に応じた選択確率を個体に割り振る方法である。また突然変異においては、最初に決定した突然変異率に基づき、パラメータを正規分布乱数により変更する。(5) 一番進化した個体がある一定の条件を満たしていれば最適化を終了する。もし満たしていなければ満たすまで (4) の操作を繰り返す。

次にこのアルゴリズムを並列化する事を想定し、島モデル GA というアルゴリズムを用いて試行を行った。これは最適化の初期段階で複数の島を生成し、各島ごとに我々が提案したアルゴリズムを行う方法である。そのアルゴリズムは以下の通りである。(1) 最適化の初期段階に P 個の個体を持つ島を L 個生成する。(2) 各島では、我々が提案したアルゴリズムを独立して行う。(3) 各島では、指定した評価値 (f_l) をもつ個体が発生した時点で最適化を終了する。(4) (3) で得られた L 個の個体を初期値として再び最適化を行う。

このとき ($P-L$) 個の個体は乱数により生成する。(5) 指定した評価値 f_2 ($f_2 > f_l$) 以上の評価値を持つ個体が発生した時点で最適化を終了する。

現在、PVMという並列計算用ソフトウェアを用い、32個のCPU上で実際に並列計算を行うアルゴリズムを開発中である。

3.4 題目別実施内容

(1) ヒト赤血球細胞シミュレーション (慶應義塾大学 富田 勝)

E-CELLをシステムを改良し、赤血球モデルをはじめとする各種モデルの開発を行った。

(a) 総括、基盤ソフトの開発、整備。自活細胞モデル、赤血球モデル、大腸菌化走性モデルの構築 (富田 勝)

E-CELLの基盤ソフトウェア開発チームと各種モデリングチーム (赤血球や大腸菌化学走性など) をまとめ、研究プランの立案やプロジェクトの遂行の総括を行った。

(b) 赤血球モデル、神経細胞モデルの構築 (中山 洋一)

赤血球の主要回路をシミュレーションモデル化し、酵素欠損症として最も患者数の多いG6PDH欠損症の再現を試みた。その結果、この疾患の症状緩和にグルタチオン生合成系が深く関与している可能性を示すことができた。また、シミュレーションモデルでは割愛されること

の多い浸透圧による細胞体積の変化を実装したところ、細胞内代謝活動が安定化する作用があることがわかった。これにより、従来のシミュレーションでは見過されがちだった物理的な作用もシミュレーション内で再現する必要性があることがわかった。

また、神経の発達に伴って起こる軸索の伸長とシナプス形成のシミュレーションモデルの構築を行った。このモデルは実際のデータを反映できるよう、空間表現を取り入れた形とした。

(c) 赤血球モデル、心筋細胞モデルの構築（内藤 泰宏）

（赤血球モデルのリアクターの作成、改変に関わった。）

赤血球モデルで得た、大規模な代謝経路モデリングの知識を活かし、心筋細胞モデルの構築を行った。心筋細胞の14のイオンチャネルに関するパッチクランプ実験のデータから、心筋細胞の自立的活動電位の形成を再現した。そのために、以下の研究項目を行った。

○膜電位、イオン電流などの電気生理学的知識を表現するために、E-CELLシステムを拡張した。

○イオンチャネルの数値モデルをE-CELL上で構築するための汎用リアクターを作成した。

○心筋細胞に存在する14のイオンチャネルすべてを含む105元連立微分方程式からなる心筋細胞モデルを構築した。

心筋細胞モデルの構築については、京都大学大学院医学研究科・野間昭典教授と共同して行った。

(d) 遺伝子発現モデルの構築（三由 文彦）

シアノバクテリアなどの概日リズム（24時間周期体内時計）をE-CELLシステムを用いてモデル化することを試みた。（三由 文彦）

(e) 細胞代謝モデルの構築（松崎 由理、柚木 克之）

バクテリアの化学走性（誘引物質の濃度勾配を遡って泳いでいく性質）のシグナル伝達寄稿を、E-CELLシステムを用いてモデル化することを試みた。（松崎 由理）

ミトコンドリアのエネルギー代謝を、E-CELLシステムを用いて定量的にモデル化することを試みた。（柚木 克之）

(f) 細胞代謝実験補助（佐藤 朝子）

コンピュータモデルを検証するための実験系を確立するための準備を行った。実験機器は慶大鶴岡キャンパスの先端生命科学研究所に設置した。

(g) 細胞代謝実験アドバイス（萩原 正敏）

概日リズムなどの細胞のコンピュータモデルを実験の実験で確かめるための技術基盤を開発することを試みた。

(2) E-CELL基盤ソフトウェアの改良

E-CELLシステムを改良しWindows版を製作し、CDとWEBで公開した。

(a) 総括、基盤ソフトの開発、整備。自活細胞モデル、赤血球モデル、大腸菌化走性モデルの構

築（富田 勝）

ヒト赤血球細胞シミュレーション開発チームと各種モデリングチーム（赤血球や大腸菌化学走性など）をまとめ、研究プランの立案やプロジェクトの遂行の総括を行った。

(b) 基盤ソフトの開発（高橋 恒一）

E-CELLシミュレーションシステムのシミュレーションエンジンやGUIなどの改良をデザインした。

(c) 遺伝子発現モデルの構築（橋本 健太）

E-CELLシステムを用いて遺伝子発現制御をモデル化するための汎用の手法の開発を試みた。

(d) 物理シミュレーション技術の細胞への応用（清水 友益）

分子ひとつひとつの動態を確率的に表す手法をE-CELLのシミュレーションで共存できるような方法の開発を試みた。

(e) 物理シミュレーション技術の細胞への応用（佐藤 哲也）

膜構成分子であるリン脂質が自己組織化して細胞膜を形成するさまをE-CELLシステムに組み込むための基礎研究。物理学的視点からのアドバイスを行った。

(f) シミュレーション技術の細胞への応用（中村 浩章）

バクテリアの鞭毛モーターの分子動力学モデルをE-CELLに組み込むための基礎研究を行った。

(g) 物理シミュレーション技術の細胞への応用（藤原 進）

膜構成分子であるリン脂質が自己組織化して細胞膜を形成するさまをE-CELLシステムに組み込むための基礎技術開発を行った。

(3) E-CELLを用いた大腸菌ストレスレスポンスモデルの構築（広島大学 大竹久夫）

ストレスレス応答現象をE-CELL上で表現することを目的とし、大腸菌のヒートショック応答についてモデル化とシミュレーションを行った結果、温度上昇によって生じた変性タンパク質が修復されることが確認された。モデルのパラメータを変更することで内部の各物質の挙動は変化した、最終的な変性タンパク質の修復は行われ、この応答機構にいくらかのロバスト性を有していることが示唆された。また、VESTにおける定性的なシナリオである機能ルールを元に、結果を定量的に必要な部分と定性的で十分な部分とに切り分けた。

(a) 大腸菌のヒートショック応答モデルの構築（滝口）

- ・E-CELL上で大腸菌ヒートショック応答のモデル構築を行った。
- ・構築したモデルによるシミュレーションを行った。

(b) 定量的および定性的シミュレーションの比較（大竹・滝口）

- ・E-CELLでの定量的シミュレーションとVESTの定性的シミュレーションとの比較を行った。
- ・モデルを構築する際に、定量的に記述する必要が有る部分と定性的で十分な部分とに切り分ける作業を行った。

(4) E-CELL を用いた代謝経路速度論検証に関する研究（三重大学 亀岡 孝治）

- (a) E-Cellのparameter-tuningに供し得る解糖系酵素反応の速度論的データを取得するため、赤外分光（FT-IR/ATR）法による解糖系酵素反応の計測系の開発を試みた。（亀岡孝治）
- (b) 解糖系全体の代謝速度に大きく寄与する反応系として、ホスホグルコースイソメラーゼによるグルコース-6-リン酸（G6P）からフルクトース-6-リン酸（F6P）への異性化反応実験を行った。（橋本篤）
- (c) 基質であるG6Pと生成物であるF6P，およびG6P/F6P混合溶液の赤外分光特性について研究した。（亀岡孝治）
- (d) 基質であるG6P，生成物であるF6P，酵素，反応場として用いたTris-HCl緩衝液間の赤外スペクトルに及ぼす相互作用について検討した。（亀岡孝治）
- (e) FT-IR/ATR法を援用し，かつ反応場のpHの影響を考慮した新たな糖リン酸の定量法を提示した。（橋本篤）

(5) E-CELLを用いた生殖細胞モデルの構築（北陸先端科学技術大学院大学 小長谷 明彦）

生殖細胞モデル構築の一環として、細胞増殖の要である細胞周期のモデル化とシミュレーションを行った。本モデルでは、細胞周期のM期における制御モデルに注目し、サイクリング阻害タンパクであるラミン（lamin）が細胞周期の変動に与える影響についてモデル化およびシミュレーションを行った。また、プロテアーゼが認識するユビキチンの個数と分解速度の関係についてモデル化し、ユビキチンの個数の増加に伴い、細胞周期が遅くなることを確認した。

(6) E-CELL を用いた代謝速度パラメータ自動学習に関する研究（九州工業大学 清水和幸）

細胞内の代謝経路のダイナミクスを計算するモジュールが組み込まれているが、反応経路の定義、および速度パラメータ（キネティックパラメータ）の取得が自動化されていない。ユーザがGUIを用いて反応経路を定義したり、クリックブルマップで定義した代謝マップより抽出した反応経路の非線形連立微分方程式が自動導出されるようなアルゴリズムを開発し、E-CELL システムに組み入れる。また、シミュレータをWebを会して利用するためのクライアント・サーバシステムを構築する。

- (a) 遺伝的アルゴリズムを用いた多次元非線形数値最適化手法の開発（清水和幸、富永大介）
 - ・ 各反応種の濃度の経時変化（タイムコース）を説明する多数の速度パラメータ値の推定を進化アルゴリズムの1つである遺伝的アルゴリズムを用いて開発し、その推定能力を検証した。また、この最適化モジュールをE-CELLに組み入れた。

- (b) 多次元非線形連立微分方程式の高速、高精度な数値計算手法の開発(岡本正宏)
 - ・ 酵素反応系はスティフな(堅い)微分方程式であるため、多次元連立微分方程式を安定かつ高速に数値計算を行うための手法開発を行い、100 次元以上の計に適用して、有用性を検証した。
- (c) シミュレータを Web を通して稼働させるためのクライアント・サーバシステムの開発(岡本正宏)
 - ・ 反応系の構築はクライアントマシンで行い、数値計算はサーバで行い、結果をブラウザ上に可視化、あるいは、数値データを電子メールでユーザに送るといった、クライアント・サーバシステムを開発した。

3.5 全体の総括と今後の課題

このような細胞シミュレーション研究は今後ますます盛んになると思われるが、現在におけるもっとも大きな壁は、定量的データの不足である。遺伝子の機能がわかっていても、それらの働きの定量的なデータは少ない。また、細胞内のさまざまな物質の濃度についてもほとんど調べられることがなかった。赤血球のように細胞内代謝が網羅的に調べられているケースは極めて例外的である。これからはメタボローム(metabolome)、すなわち細胞内代謝の定量的データの網羅的解析が重要になるだろう。慶應大学は平成 13 年 4 月より鶴岡市(山形県)に先端生命科学研究所(<http://www.bioinfo.sfc.keio.ac.jp/IAB>)を新設した。今後は細胞モデリングのための「メタボローム+シミュレーション」という新しいタイプの研究プロジェクトを行って、本研究課題の成果を発展させていきたい。

3.6 研究開発実施体制

(1) ヒト赤血球細胞シミュレーション

- A. 参加研究者氏名、所属、役職、研究開発項目(事業団が雇用・派遣した研究者等を含む)
 - ・ 富田勝 慶應義塾大学 環境情報学部教授 本研究開発の総括。基盤ソフトの開発、整備。自活細胞モデル、赤血球モデル、大腸菌化走性モデルの構築
 - ・ 中山洋一 慶應義塾大学環境情報学部専任講師 赤血球モデル、神経細胞モデルの構築
 - ・ 内藤泰宏 慶應義塾大学環境情報学部専任講師 赤血球モデル、心筋細胞モデルの構築
 - ・ 三由 文彦 慶應義塾大学政策・メディア研究科 博士過程 1 年 遺伝子発現モデルの構築
 - ・ 松崎 由理 慶應義塾大学政策・メディア研究科 博士過程 2 年 細胞代謝モデルの構築
 - ・ 柚木 克之 慶應義塾大学政策・メディア研究科 博士過程 1 年 細胞代謝モデルの構築
 - ・ 佐藤 朝子 慶應義塾大学 S F C 研究所員 細胞代謝実験補助
 - ・ 萩原 正敏 慶應義塾大学 S F C 研究所員 細胞代謝実験アドバイス

(2) E - C E L L 基盤ソフトウェアの改良

- A. 参加研究者氏名、所属、役職、研究開発項目(事業団が雇用・派遣した研究者等を含む)
 - ・ 富田勝 慶應義塾大学 環境情報学部教授 本研究開発の総括。基盤ソフトの開発、整備。自活細胞モデル、赤血球モデル、大腸菌化走性モデルの構築
 - ・ 高橋 恒一 慶應義塾大学政策・メディア研究科 博士過程 2 年 基盤ソフトの開発

- ・ 橋本健太 慶應義塾大学政策・メディア研究科 博士過程3年 遺伝子発現モデルの構築
- ・ 清水 友益 慶應義塾大学SFC研究所員 物理シミュレーション技術の細胞への応用
- ・ 佐藤 哲也 SFCプロジェクト教授 物理シミュレーション技術の細胞への応用
- ・ 中村 浩章 SFCプロジェクト講師 物理シミュレーション技術の細胞への応用
- ・ 藤原 進 SFCプロジェクト講師 物理シミュレーション技術の細胞への応用

(3)E-CELL を用いた生殖細胞モデルの構築

- A. 参加研究者氏名、所属、役職、研究開発項目（事業団が雇用・派遣した研究者等を含む）
- ・ 北陸先端科学技術大学院大学 小長谷 明彦

(4)E-CELL を用いた大腸菌ストレスレスポンスモデルの構築

- A. 参加研究者氏名、所属、役職、研究開発項目（事業団が雇用・派遣した研究者等を含む）
- ・ 大竹 久夫 広島大学 先端物質科学研究科教授 大腸菌のヒートショック応答モデルの構築 量的および定性的シミュレーションの比較
 - ・ 滝口 昇 広島大学 先端物質科学研究科教授 量的および定性的シミュレーションの比較

(5)E-CELL を用いた代謝速度パラメータ自動学習に関する研究

- A. 参加研究者氏名、所属、役職、研究開発項目（事業団が雇用・派遣した研究者等を含む）
- ・ 清水和幸 九州工業大学 教授 遺伝的アルゴリズムを用いた多次元非線形数値最適化手法の開発
 - ・ 富永大介 九州工業大学情報工学研究科博士課程2年 遺伝的アルゴリズムを用いた多次元非線形数値最適化手法の開発
 - ・ 田中康司 九州工業大学情報工学研究科博士課程1年 多次元非線形連立微分方程式の高速、高精度な数値計算手法の開発
 - ・ 岡本正宏 九州農業大学教授 多次元非線形連立微分方程式の高速、高精度な数値計算手法の開発

(6)E-CELL を用いた代謝経路速度論検証に関する研究

- A. 参加研究者氏名、所属、役職、研究開発項目（事業団が雇用・派遣した研究者等を含む）
- ・ 亀岡 孝治 三重大学生物資源学部 教授
 - ・ 橋本篤 三重大学 生物資源学部 助教授

3.7 本事業により得られた研究成果

(1)外部発表 別添 (1)

(2)成果プログラム等

プログラム名称、機能概要(150字程度)、使用言語(データベースの場合は使用環境)、サイズ(ステップ数または、モジュールサイズ。データベースの場合は、データ数)、備考(プログラム

中に市販のライブラリやフリーソフト等、今回の研究で作成していない部分が含まれる場合はその名前。また、公開に当たっての問題があれば記述して下さい。)

(3) 特許出願記録

平成 14 年 2 月 22 日出願 発明の名称：細胞シミュレーションにおける端数処理システム

(4) 新聞記事、雑誌記事、テレビ報道等

(5) 受賞等

なし

(6) ワークショップ等(主催分)

開催日：2001 年 7 月 20 日

名称：I SMB2001 サテライトミーティング

内容：プログラムを添付

参加人数：80 名

場所：コペンハーゲン

別添 1

(a) 原著論文

発表年	論文タイトル	掲載雑誌名 巻・号・ページ	著者名	整理番号
2001/6/1	Sugar Metabolic Analysis of Suspensions of Plant Cells Using an FT-IR/ATR Method	Biotechnology Progress, 17(3), 560-564, 2001	Atsushi Hashimoto Kenichi Nakanishi Yoshitaka Motonaga Takaharu Kameoka	13/10 b 3 発 05
2000	細菌細胞の人工モデル	バイオミメティクス ハンドブック・ pp1116-1123	大竹久夫、滝 口昇	12/10 b 3 発 01
2000	生命体ソフトウェアの 開発	DNA チップ応用技 術・pp30-40	大竹久夫、滝 口昇	12/10 b 3 発 02
2001	生命体ソフトウェア	Computer Today ・ No. 104 ・ pp16-22	大竹久夫	13/10 b 3 発 06
2001	バーチャル大腸菌の基 本設計	シミュレーション・ Vol. 2 ・ No. 2 ・ pp133-138	大竹久夫、滝 口昇	13/10 b 3 発 07

2000	Efficient Numerical Optimization Algorithm Based on Genetic Algorithm for Inverse Problem	Proc. of Genetic and Evolutionary Computation Conference (GECCO 2000), pp. 252 - 258	D. Tominaga, N. Koga, M. Okamoto	12/10B-3 発 02
2000	S-system による遺伝子の相互作用推定	ゲノム情報科学 (富田、高木編、中山書店), pp. 165 - 188	岡本正宏	12/10B-3 発 03
2001	Development of a System for the Inference of Large Scale Genetic Networks	Pacific Symp. on Biocomputing 2001 (PSB2001), pp. 446 - 458	M. Maki, D. Tominaga, M. Okamoto, S. Watanabe, Y. Eguchi	13/10B-3 発 08
1999	<u>"Whole cell simulation: A grand challenge of the 21st century"</u>	<i>Trends in Biotechnology</i> , 19:6, 205-210, 2001	Tomita, M. :	11/10B-3 発 01
1999	<u>"Correlation between Shine-Dalgarno sequence conservation and codon usage of bacterial genes"</u>	<i>Journal of Molecular Evolution</i> , 52:2, 164-170, 2001	Sakai, H., Imamura, C., Osada, Y., Saito, R., Washio, T. and Tomita, M. :	11/10B-3 発 02
1999	<u>"Computer analyses of archaeobacterial genomes suggest that they employ both eucaryotic and eubacterial mechanisms in translation initiation"</u>	<i>Gene</i> , Vol.238, Sep. 30, 79-83, 1999	Saito, R. and Tomita, M. :	11/10B-3 発 03
1999	<u>"Analysis of base-pairing potentials between 16S rRNA and 5' UTR for translation initiation in various prokaryotes"</u>	<i>Bioinformatics</i> , Volume 15, August 7, 578-581, 1999	Osada, Y., Saito, R. and Tomita, M. :	11/10B-3 発 04
1999	<u>"ApA Dinucleotide Periodicity in Procaryote, Eucaryote and Organelle Genomes"</u>	<i>Journal of Molecular Evolution</i> , Volume 49, 182-192, 1999	Tomita, M., Wada, M. and Kawashima, Y. :	11/10B-3 発 05

1999	"E-CELL: Software environment for whole cell simulation"	<i>Bioinformatics</i> , Volume 15, Number 1, 72-84 (1999) [Full Text (html)] [Full Text (ps.gz)]	Tomita, M., Hashimoto, K., Takahashi, K., Shimizu, T., Matsuzaki, Y., Miyoshi, F., Saito, K., Tanida, S., Yugi, K., Venter, J.C.:	11/10B-3 発 06
1999	"Comparative study of overlapping genes in the genomes of <i>Mycoplasma genitalium</i> and <i>Mycoplasma pneumoniae</i> "	<i>Nucleic Acids Research</i> , Volume 27, Number 8, 1847-1853, 1999.	Fukuda, Y., Washio, T. and Tomita, M.:	11/10B-3 発 07
1999	"On negative selection against ATG triplets near start codons in eucaryotic and procaryotic genomes"	<i>Journal of Molecular Evolution</i> , Volume 48, Number 2, 213-217, 1999.	Saito, R. and Tomita, M.:	11/10B-3 発 08
1999	"Sequence patterns observed in 5' flanking regions of primate Alu elements."	<i>Ann N Y Acad Sci</i> , , 1999 May 18;870:369-74	Toda Y, Saito R, Tomita M.:	11/10B-3 発 09
2000	"Computer analysis of potential stem structures of rRNA operons in various procaryote genomes"	<i>Gene</i> , 259 1-2 pp. 217-222, 2000	Rintaro Saito, Yousuke Ozawa, Naoki Kuzuno and Masaru Tomita:	12/10B-2 発 04
2000	"Casual Analysis of CpG Suppression in the <i>Mycoplasma Genome</i> "	<i>Microbial and Comparative Genomics</i> , Volume 5, 51-58, 2000	Goto M, Washio T, Tomita M.:	12/10B-2 発 05
2000	"Proposition of cortical connectivity between 30 cytoarchitectural areas of human cerebral cortex"	<i>Neurocomputing</i> , 32-33, pp749-755, 2000	Fukuda, R., Hara, J., Shankle, W. R., and Tomita, M.:	12/10B-2 発 06

2000	<u>"Characteristic Sequence Pattern in the 5-to 20-bp Upstream Region of Primate Alu Elements"</u>	<u>Journal of Molecular Evolution</u> , Volume 50, 232-237, 2000	Toda Y, Saito R, Tomita M.:	12/10B-2 発 07
2001	<u>"Functional annotation of a full-length mouse cDNA collection"</u>	<i>Nature</i> , 409, 685 - 690 (2001)	Kawai, J., Saito, R., Kochiwa, H., Suzuki, R., Tomita, M., Washio, T., Hayashizaki, Y., and many others:	13/10B-2 発 03
2001	<u>細胞周期のシミュレーションについて</u>	シミュレーション vol. 20, no. 2, pp. 27-30 (2001)	小長谷 明彦	13/10B-3 発 04

(b) 口頭・ポスター発表

発表年月日 開催場所	発表タイトル	学会等の名称 (予稿集名、掲載ページ)	発表者	整理番号
2000/7/1	分光法を利用した代謝経路酵素反応に関する速度論的研究	第1回バイオシミュレーション研究会 (藤沢市慶應義塾大学)	中西健一 橋本篤 亀岡孝治	12/10B-2 発 08
2000/8/1	中赤外分光法を利用したイネ培養細胞の糖代謝計測	平成 12 年度日本生物工学会大会 (札幌市北海道大学)	山中淳 Faizun Nahar 中西健一 橋本篤 亀岡孝治	12/10B-2 発 09
2000/8/1	分光法を利用した解糖系酵素反応に関する速度論的研究	平成 12 年度日本生物工学会大会 (札幌市北海道大学)	中西健一 橋本篤 亀岡孝治	12/10B-2 発 10
2001/4/2	赤外分光法を利用した解糖系酵素反応挙動の把握	化学工学会第 66 年会 (東広島市広島大学)	橋本篤 中西健一 元永佳孝 亀岡孝治	13/10B-2 発 16

2001/4/4	中赤外分光法を利用した懸濁植物細胞の動的糖代謝挙動に関する研究	化学工学会第 66 年会 (東広島市広島大学)	橋本篤 中西健一 山中淳 Faizun Nahar 亀岡孝治	12/10B-2 発 17
1999. 3. 27 名古屋工業大学	バーチャル大腸菌の構築	化学工学会第 64 年会 (化学工学会第 64 年会研究発表講演要旨集 CD-ROM)	滝口昇	11/10B-2 発 13
1999. 5. 26 中央大学 駿河台記念館	バーチャル大腸菌の構築とセルフファクトリーデザイン	日本計算工学会講演会 (計算工学会講演会論文集第 4 巻 第 2 号 pp777-778)	滝口昇	11/10B-2 発 14
1999. 9. 30 関西大学	生物情報を統合する手段としてのバーチャル大腸菌の構築	日本生物工学会大会 (日本生物工学会大会講演要旨集 p264)	中本麻記子	11/10B-2 発 15
2000. 7. 15 慶応大学	大腸菌熱ショック応答の定性的および定量的モデリング	バイオシミュレーション研究会	滝口昇	12/10B-2 発 11
1999. 11. 15 Phuket, Thailand	Virtual E. coli system: a novel software package for knowledge-based simulation of the whole-cell behavior of Escherichia coli.	The 5th Asia-Pacific Biochemical Engineering Conference 1999 (APBioChEC '99 CD-ROM)	Noboru Takiguchi	11/10B-2 発 16
2000/11/14	Efficient Numerical Optimization Algorithm Based on Genetic Algorithm for Inverse Problem	Proc. of the 1 st Intl. Conf. on Systems Biology, pp.130 - 135 (2000).	M. Okamoto, D. Tominaga, N. Koga, Y. Maki	12/10B-2 発 12
2000/11/14	BEST-KIT: Development of Biochemical Engineering System Analyzing Tool-KIT	Proc. of the 1 st Intl. Conf. on Systems Biology, pp.124 - 129 (2000).	K. Sakuraba, M. Mori, K. Tanaka, J. Yoshimura, M. Okamoto	12/10B-2 発 13
2001/7/25	分散並列型進化アルゴリズムを用いた遺伝子間相互作用推定システムの設計・開発	情報計算法学生物学会 2001 年大会 (CBI 2001), pp. 139 - 141 (2001)	古賀信人、富永大介、亀山幸代、上田尚学、岡本正宏	13/10B-2 発 01

2001/7/25	Web をベースにした生体内非線形反応システム解析用シミュレータ (BEST-KIT) の最適化モジュールの設計・開発	情報計算化学生物学会 2001 年大会 (CBI 2001), pp. 245 - 247 (2001)	吉村 淳、櫻庭健司、田中康司、岡本正宏	13/10B-2 発 02
1999/12/14-15 恵比寿 G I W	Generic Gene Expression System for Modeling Complex Gene Regulation Network Using E-CELL System	G I W	Kenta Hashimoto, Fumihiko Miyoshi, Sae Seno, Masaru Tomita	11/10B-2 発 17
1999/12/14-15 恵比寿 G I W	Parameter Estimation Mechanism of E-CELL Simulation Environment	G I W	Masaru Tomita	11/10B-2 発 18
1999/12/14-15 恵比寿 G I W	Pathological Analyses of Enzyme Deficiency in Human Erythrocyte Using E-CELL System	G I W	Masayuki Okayama, Motohiro Yoneda, Yusuke Saito, Kouichi Takahashi, Masaru Tomita	11/10B-2 発 19
1999/12/14-15 恵比寿 G I W	Towards Kinetic Modeling of DNA Replication Using the E-CELL System	G I W	Katsuyuki Yugi, Yuko Kanai, Masaru Tomita	11/10B-2 発 20
1999/12/14-15 恵比寿 G I W	Computer Simulation of Human Erythrocyte Using the E-CELL System	G I W	富田勝、橋本健太、高橋恒一、松崎由理、松島亮、柚木克之、三由文彦、斎藤裕介、中野寿子、Thomas S. Shimizu, 中山 洋一	11/10B-2 発 21 11/10B-2 発 22
1999/12/14-15 恵比寿 G I W	Mathematical Analysis of Metabolic Networks Using the E-CELL Simulation of Environment	G I W	Masayuki Okayama, Motohiro Yoneda, Yusuke Saito, Kouichi Takahashi, Masaru Tomita	11/10B-2 発 23
1999/12/14-15 恵比寿 G I W	Kinetic Modelling Energy Metabolism in Mitochondria	G I W	Katsuyuki Yugi, Yuko Kanai, Masaru Tomita	11/10B-2 発 24

1999/12/7-10	細胞機能全体像のコンピュータシミュレーション: E-CELLプロジェクトの経過報告と将来展望		富田勝、橋本健太、高橋恒一、松崎由理、松島亮、柚木克之、三由文彦、斎藤裕介、中野寿子、Thomas S. Shimizu, 中山洋一	11/10B-2 発 25
	ヒト赤血球細胞シミュレーションによる先天的遺伝疾患の解析		中山洋一、松島亮、木下綾子、田中大訓、野口なつ美、富田勝	11/10B-2 発 26
	ミトコンドリアにおける主要反応経路の反応速度論的モデル構築		柚木克之、金井優子、富田勝	11/10B-2 発 27
	大腸菌の化学走性における受容体の複合体形成および鞭毛モーター回転方向制御のシミュレーション		松崎由理、石田貴士、富田勝	11/10B-2 発 28
	ラムダファージ溶菌サイクル、大腸菌 lac オペロン、及び、ara オペロンの遺伝子発現制御システムのシミュレーション		橋本健太、三由文彦、妹尾紗恵、富田勝	11/10B-2 発 29
	E-CELL system を用いた細胞代謝の数理解析		高橋恒一、斎藤裕介、米田元洋、岡山真之、岩田具治、相川智彦、富田勝	11/10B-2 発 30
	Multivariate Time Series Analysis of Metabolic Networks using E-CELL Simulation Environment	第 2 2 回日本分子生物学会年会	Motohiro Yoneda, Yusuke Saito, Masayuki Okayama, Kouichi Takahashi, Masaru Tomita	11/10B-2 発 31
1999/11/18-	Computer Simulation of the Cell: E-CELL Project Progress Report	21The International Symposium on Frontiers of Time Series Modeling	Masaru Tomita	11/10B-2 発 32

1999/9/7-93rd	Computer Simulation of Human erythrocyte Using the E-CELL Simulation System	Annual Conference on Computational Genomics,	Yoichi Nakayama, Ryo Matsushima, Hisako Nakano, Akiko Kawase, Kouichi Takahashi and Masaru Tomita	11/10B-2 発 33
1999	The E-CELL Simulation System: Software Environment for Whole Cell Simulation	CSHL workshop on Computational Biology	Kouichi Takahashi, Kenta Hashimoto, Yusuke Saito, Tom Shimizu	11/10B-2 発 34
2000	The E-CELL project: towards integrative simulation of cellular processes	The Fourth Annual International Conference on Computational Molecular Biology vol.18 No.1, 2000	Tomita, Hashimoto, Takahashi, Matsuzaki, Matsushima, Yugi, Miyoshi, Nakano, Saito, Shimizu, Nakayama	12/10B-2 発 13
2000/8/19	E-CELL System を用いたミトコンドリアのエネルギー代謝統合モデルの構築	平成 12 年度日本生物工学会大会	柚木 克之、富田 勝	12/10B-2 発 14
2000 年 12 月 18-19 日	Computational Analysis of the Strand Bias of the Chi Sequences and Other Oligonucleotides in Bacterial Genomes	GIW 2000, The Eleventh Workshop on Genome Informatics	kazuharu Arakawa, Reina Uno, Yoichi Nakayama, Masaru Tomita	12/10B-3 発 15
2000/12/18 - 19	Correlation between Sequence Conservation of 5' UTR and Codon Usage Bias	GIW 2000 The Eleventh Workshop on Genome Informatics	Hiroaki Sakai, Yusuke Ohkuma, Masaru Tomita, et al	12/10B-3 発 16
2000/12/18 - 19	Quantitative Modeling of Mitochondrial Energy Metabolism Using E-Cell Simulation Environment	GIW 2000 The Eleventh Workshop on Genome Informatics	Katsuyuki Yugi, Masaru Tomita	12/10B-3 発 17
2000/12/18 - 19	Computer Modeling of Photosynthesis Using the E-Cell System	GIW 2000 The Eleventh Workshop on Genome Informatics	Emily Wang, Yoichi Nakayama, Masaru Tomita	12/10B-3 発 18

2000/12/18 - 19	Computer Simulation of Enzyme Deficiency in Human Erythrocyte Using the E-Cell System	GIW 2000 The Eleventh Workshop on Genome Informatics	Yoichi Nakayama, Ayako Kinoshita, Masaru Tomita	12/10B-3 発 19
2000/12/13 - 16	Correlation between sequence conservation of 5' UTR and codon usage bias	第 23 回日本分子生物学会年会	Yusuke Ohkuma, Chiaki Imamura, Akira Sinagawa, Masayoshi Itoh, Kazuhiro Shibata, Piero Carninci, Hideaki Konno, Jun kawai, Yoshifumi Fukunishi, Yoshihide Hayashizaki, Masaru Tomita	12/10B-3 発 20
12 年 12 月 13 - 16 日	遺伝子開始部位近辺における希少コドン使用頻度解析	第 23 回日本分子生物学会年会	大野 浩, 坂井 寛章, 富田 勝	12/10B-3 発 21
平成 12 年 12 月 13 - 16 日	真核生物の翻訳終結部位におけるコンセンサスパターンの抽出	第 23 回日本分子生物学会年会	小澤 陽介, 花岡 悟史, 坂井 寛章, 斎藤 輪太郎, 品川 朗, 伊藤 昌可, 柴田 一浩, Piero Carninci, 今野 英明, 河合 純, 福西 快文, 林崎 良英, 富田 勝	12/10B-3 発 22
2000/12/13 - 16	ミトコンドリアにおけるエネルギー代謝の反応速度論的モデル構築	第 23 回日本分子生物学会年会	柚木克之, 富田 勝	12/10B-3 発 23

2000/12/13 - 16	Sequence Analysis of alternative splicing patterns in the mouse cDNA clones	第 23 回日本分子生物学会年会	Hiromi Kochiwa, Ryosuke Suzuki, Takanori Washio, Akira Shinagawa, Masayoshi Itoh, Kazuhiro Shibata, Piero Carninci, Hideaki Connno, Jun Kawai, Yoshifumi Fukunishi, Yoshihide Hayashizaki, Masaru Tomita	12/10B-3 発 24
2000/12/13 - 16	オーバーラップ遺伝子の構造とゲノムの進化的距離との関係	第 23 回日本分子生物学会年会	福田 陽子, 鷺尾 尊規, 中山 洋一, 富田 勝	12/10B-3 発 25
2000/12/13 - 16	バクテリアゲノムにおける χ 配列と遺伝子発現量の相関に関する解析	第 23 回日本分子生物学会年会	鵜野 れいな, 最上 丈仁, 中山 洋一, 荒川 和晴, 富田 勝	12/10B-3 発 26
2000/12/13 - 16	バクテリアゲノムにおける χ 配列および G-rich オリゴ配列の方向性に関する解析	第 23 回日本分子生物学会年会	荒川 和晴, 鵜野 れいな, 中山 洋一, 富田 勝	12/10B-3 発 27
2000/12/13 - 16	E-CELL System を用いた遺伝子発現系汎用モデルの構築	第 23 回日本分子生物学会年会	橋本 健太, 妹尾 紗恵, 富田 勝	12/10B-3 発 28
2000/12/13 - 16	G6PD 欠損症における酸化ストレスが及ぼす影響のシミュレーション解析	第 23 回日本分子生物学会年会	木下 綾子, 中山 洋一, 富田 勝	12/10B-3 発 29
2000/12/13 - 16	確立論的じょうげんいよる概日リズムのモデルを用いた経路予測	第 23 回日本分子生物学会年会	三由 文彦, 中山 洋一, 富田 勝	12/10B-3 発 27
2000/12/13 - 16	赤血球細胞シミュレーションにおける体積の変化の代謝全体への影響	第 23 回日本分子生物学会年会	中山 洋一, 喜田 光洋, 富田 勝	12/10B-3 発 28
2000/12/13 - 16	全細胞シミュレーター E-CELL による膵 β 細胞解糖系のモデリング	第 23 回日本分子生物学会年会	内藤 泰宏, 中島 弘, 富田 勝	12/10B-3 発 29

2000/10/6-9	ゲノム情報に基づく細胞の再構築に向けて	第 72 回日生化学会大会	富田 勝	12/10B-3 発 30
2000/8/17-18	E-cell : 全細胞シミュレーションのためのソフトウェア環境	The Bioinformatics Open Source conference (BOSC)	高橋 恒一	12/10B-3 発 31
2000/7/15	E-CELL シミュレーションの環境の現状とその目指すもの	日本バイオインフォマティクス学会 第 1 回バイオシミュレーション研究会	高橋 恒一, 斎藤 裕介, 石川 直太, 岩田 具治, 米田 元洋, 相川 智彦, 岡山 真之, 中山 洋一, 富田 勝	12/10B-3 発 32
2000/7/27	細胞のコンピュータシミュレーション: E-CELL プロジェクトの経過報告と将来展望	CBI ミレニアムシンポジウム	富田 勝, 橋本 健太, 高橋 恒一, 松崎 由理, 柚木 克之, 三由 文彦, 斎藤 裕介, 中山 洋一	12/10B-3 発 33
2000	The E-CELL project: towards integrative simulation of cellular processes	The Fourth Annual International Conference on Computational Molecular Biology vol.18 No.1, 2000	Tomita, Hashimoto, Takahashi, Matsuzaki, Matsushima, Yugi, Miyoshi, Nakano, Saito, Shimizu, Nakayama	12/10B-3 発 34
2000/8/19	E-CELL System を用いたミトコンドリアのエネルギー代謝統合モデルの構築	平成 12 年度日本生物工学会大会	柚木 克之、富田 勝	12/10B-3 発 35
2000 年 12 月 18-19 日	Computational Analysis of the Strand Bias of the Chi Sequences and Other Oligonucleotides in Bacterial Genomes	GIW 2000, The Eleventh Workshop on Genome Informatics	kazuharu Arakawa, Reina Uno, Yoichi Nakayama, Masaru Tomita	12/10B-3 発 36
2000/12/18 - 19	Correlation between Sequence Conservation of 5' UTR and Codon Usage Bias	GIW 2000 The Eleventh Workshop on Genome Informatics	Hiroaki Sakai, Yusuke Ohkuma, Masaru Tomita, et al	12/10B-3 発 37

2000/12/18 – 19	Quantitative Modeling of Mitochondrial Energy Metabolism Using E-Cell Simulation Environment	GIW 2000 The Eleventh Workshop on Genome Informatics	Katsuyuki Yugi, Masaru Tomita	12/10B-3 発 38
2000/12/18 – 19	Computer Modeling of Photosynthesis Using the E-Cell System	GIW 2000 The Eleventh Workshop on Genome Informatics	Emily Wang, Yoichi Nakayama, Masaru Tomita	12/10B-3 発 39
2000/12/18 – 19	Computer Simulation of Enzyme Deficiency in Human Erythrocyte Using the E-Cell System	GIW 2000 The Eleventh Workshop on Genome Informatics	Yoichi Nakayama, Ayako Kinoshita, Masaru Tomita	12/10B-3 発 40