

「シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築」

平成 16 年度採択研究代表者

富田 勝

(慶應義塾大学・先端生命科学研究所 所長)

「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」

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、国内外で注目を集めている。システムバイオロジーにおいてはコンピュータシミュレーションが不可欠であり、中心的な役割を果たすことが期待されている。

本研究では、主課題としてシステムバイオロジーのためのモデリング・シミュレーションソフトウェア環境を開発する。これは、新たに開発するソフトウェアフレームワークによって、データベースおよび細胞モデリング、シミュレーションと解析環境の高度な統合化を行い、さらに大規模細胞シミュレーションを可能とする新たなシミュレーションアルゴリズムの開発を伴う、並列計算機による計算の超高速化を行う。

今年度は統合環境ソフトウェアの本格的な開発年度にあたり、統合環境フレームワーク上で動作するモデルエディタの開発、各種プラグインの開発、新規計算アルゴリズムの実装を行った。また、年度末には SMP 並列計算研究用のサーバ（48 コア）を導入し、計算コアエンジンの対応を進めつつある。

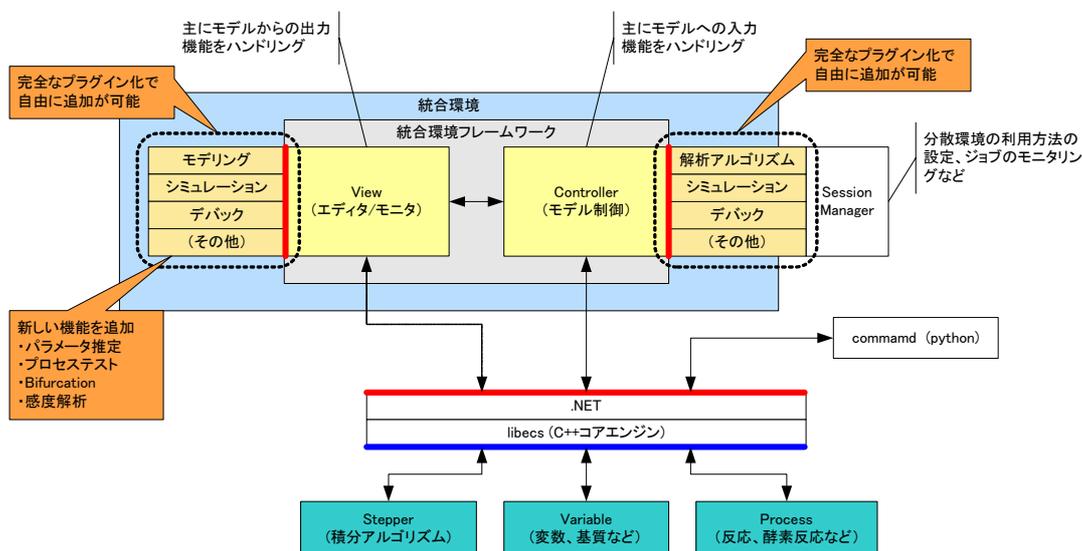
2. 研究実施内容

統合環境ソフトウェアの開発

本研究では、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を構築する。シミュレータのエンジンとして E-Cell の汎用性を確保しつつ、「使いやすさ」を徹底し、モデリング・シミュレーション・解析を一貫した流れで実行できるよう「統一されたルック&フィールド」と「高い操作性」も確保し、実用レベルの完成度を持った統合環境アプリケーションを開発することが本研究の目的である。そこで、本統合環境では、全てのモジュールがお互いをコントロールできる API レベルでの情報共有を行うフレームワークを設計し、plugin の形で任

意のモジュールを組み込める構成とした。フレームワークの下位層では E-Cell の化学反応や数値積分の計算エンジンが動作し、上位層ではユーザとのインターフェースとなるモデルエディタ、解析モジュールなどが動作する。

これまでに、フレームワークの開発、モデルエディタの開発、E-Cell から計算エンジンの移植を完了した。また、実用レベルでの使用を想定して、モデルの整合性をインタラクティブにチェックできるデバッグ機能、大規模なモデル開発にも耐えうるプロジェクト管理機能を現在実装中である。また、代表的な解析アルゴリズムとして、分岐解析、感度解析、パラメータ推定を標準ライブラリとし、並列分散環境下で効率的に動作する機能も実装する。



図：統合環境のアーキテクチャー

【統合環境アプリケーションの使用例】

E-Cell 統合環境アプリケーションは高い拡張性を持ち、独自に作成した plugin を追加することで、E-Cell モデルを利用する新しい解析機能を統合環境に追加することができる。本報告では、このような plugin の一例としてモデルのロバスト性を評価する解析ツールを作成し、E-Cell 統合環境アプリケーション上で解析を行った結果について報告する。

ロバスト性とは、外乱や内乱が加わった際にも元の機能を保持できる、システムが持つ性質のことであるが、例えば、ショウジョウバエの Segment Polarity 遺伝子のパターンや、時計遺伝子の発現周期などは高いロバスト性を持つことが知られている。これらは生物にとって欠かせないシステムであり、そのため環境の変動に対して安定して機能することが

求められているため、このようなロバスト性を獲得したと考えられている。そこで、本ツールでは、対象ネットワークの環境パラメータをランダムに変動させてシミュレーションを行うということを繰り返し、その結果のうち、想定した挙動と一致するものが出現する確率を求めることで対象ネットワークのロバスト性を定量化する。挙動を評価する基準として、モデル内の特定の物質の収束性、範囲、周期性等を利用した。本ツールを用い、特定のモデルに対してロバスト解析を実行することでそのモデルのロバスト性を評価した。また、評価を行うために、ロバスト解析の結果を表示する特有の画面を plugin に組み込んだ。

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。

実証実験として既存設備である IBM pServer650 (Power4 1.4GHz, 8-Way) を用い、より CPU を有効に活用し、大規模なモデルを高速に動作させるための SMP 並列化 (~48way) も視野に入れる。

前年度までに実施した、2次元格子モデルのプログラムについて、SMP 並列処理環境に対応をさせた。次に、異なった形状、大きさの分子を複数の格子にまたがって導入できるように改良を行い、さらに、格子を3次元格子(立方格子)に拡張して実証実験を行った。

これに加え、近年、その発達が著しい、PC用の汎用グラフィックスプロセッサ(GPU)を用い、その特性を生かして効率よく反応拡散シミュレーションを行えるような仕組みを E-Cell コアシステム上に実装する実験を行った。

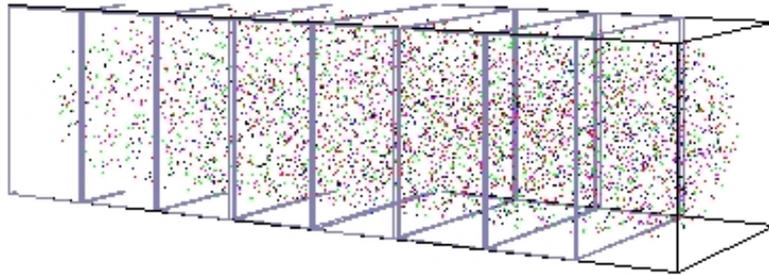


図 : The three-dimensional view of the simulator.

複雑な複合体の形成に関わる反応経路のためのアルゴリズムの開発（シミュレーションエンジンの開発）

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一つに、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。

研究者のグループは、昨年度より米 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。

本年度は、昨年度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、両システムの大幅な改良を行った。具体的には、第一に、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ラーに再設計し、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。第二に、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、それとともなって API を定義した。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。

3. 研究実施体制

(1) 慶應義塾大学グループ

① グループリーダー

富田 勝(慶應義塾大学 教授)

② 研究項目

- ・統合環境ソフトウェアの開発
- ・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
- ・複雑な複合体の形成に関わる反応経路のためのアルゴリズムの開発(シミュレーションエンジンの開発)

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表(原著論文)

- “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* (published online 21 March 2007)
- “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)
- “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)
- “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)
- “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

- “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
- “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)
- “Modeling Hsp70-mediated Protein Folding” Bin, Hu., Mayer, P.M. and Tomita, M. *Biophysical Journal* **91**: 496-507(2006)
- “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)
- “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