

「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/環境情報学部・教授

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。

今年度は前年度に引き続いて、統合環境ソフトウェアの本格的な開発を実施した。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改良を行い、新たに分散コンピューティングに対応した解析環境、プロジェクト管理機構などの各種プラグインの開発を行った。これに加え、シミュレーションコアエンジンの改良も行い、Moleculizer アルゴリズムに対応した。

統合環境アプリケーションについては今年度までに β バージョンをリリースし、今後は実際にシステムバイオロジー分野での研究者と共同でユーザーテストを行い、より実用的なソフトウェアへとブラッシュアップをしてゆく予定である。

2. 研究実施内容

統合環境 E-Cell IDE の α , β リリース

E-Cell IDE は現在試使用状態であり、今年度の始めより慶應義塾大学先端生命科学研究所を中心とした研究グループでの試使用、ブラッシュアップを目的とした $\alpha 1$ 版のリリースを行った。 α

版よりユーザから挙げた要望事項(9月時点で200件程度)に対して随時改修し、7月に $\alpha 2$ 、8月に $\alpha 2.5$ 、9月に $\alpha 3$ のリリースを行った。年度末までには一般公開用のリリースとして $\beta 1$ のリリースを行い、実際のシステムバイオロジー研究者と共同でユーザーテストを実施している。

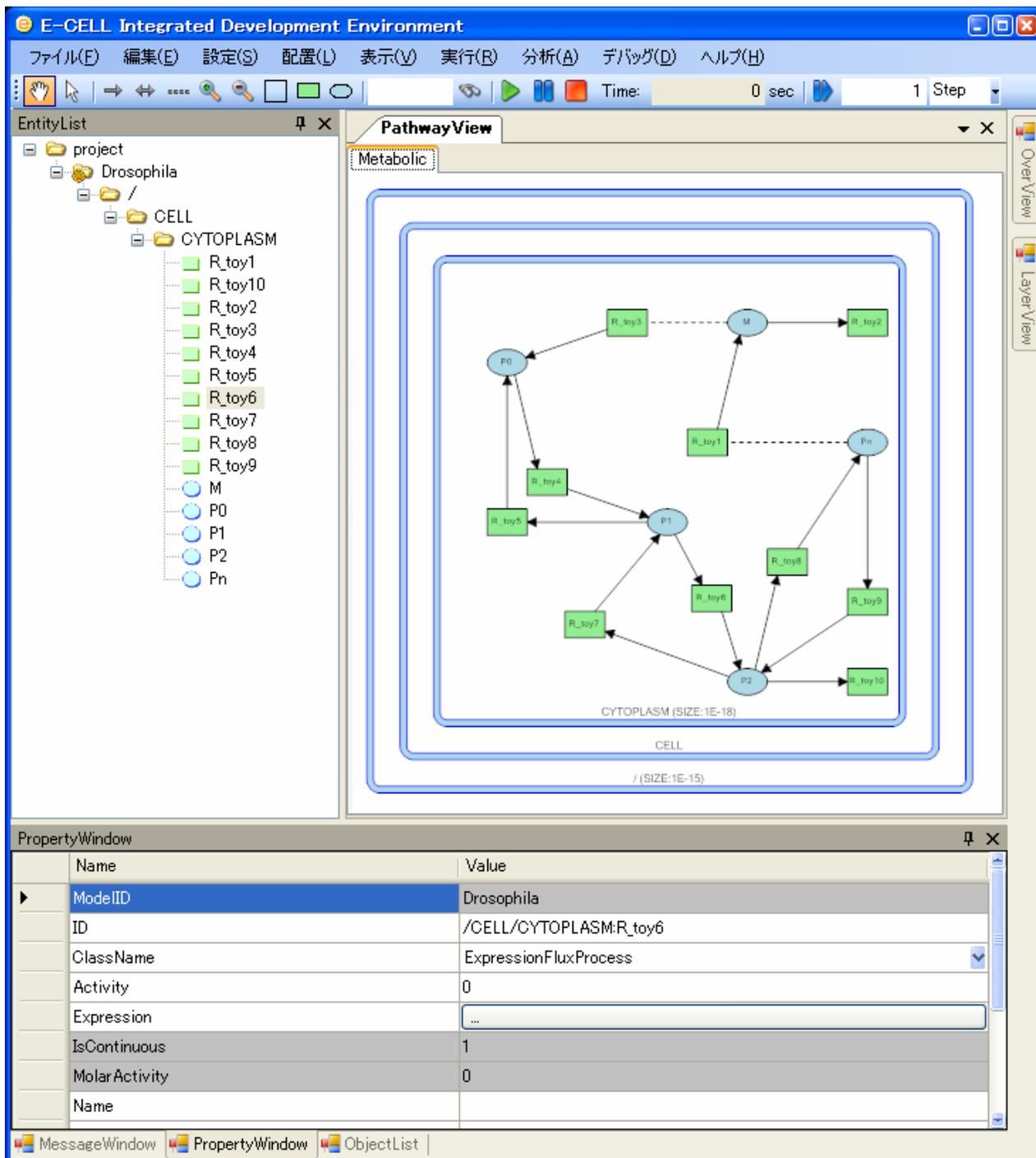


図: E-Cell IDE のスクリーンショット

現在の E-Cell IDE の主にユーザ向けにアピールできる特徴には以下のようなものがある。

- 初心者でも簡単にインストール可能なインストーラーを用意。32/64bit にも対応。
- モデルエディタ/シミュレーションを統合した環境。
- PluginBase を継承して既定のディレクトリに格納しておくことで自動的にロードされる完全なプラグインシステム。
- モデルの静的構造をチェックする静的デバッグ機能。
- 多言語対応アプリケーション(英語, 日本語)。
- 表示ウインドウの移動, 変更が可能なドッキングウインドウシステム。
- プラグインのバージョンを表示, 管理するアドオンシステム。
- 画面操作をスクリプト化して操作の再生を可能にするスクリプト機能。
- グリッドレイアウトを始めネットワーク表示のレイアウト機能の利用。

Moleculizer アルゴリズムに対応したシミュレーションコアエンジンの改良

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。

多様な複合体形成が存在するモデルをルールベースから自動的に構築するアルゴリズムである Moleculizer を本ソフトウェアで利用可能とするために、シミュレーションコアエンジンの改良を行った。具体的には、シミュレーションインスタンスにおいて、物質とその状態を定義するエンティティを動的に生成・破壊する機構を新たに組み込み、Moleculizer のルールから E-Cell がロードできるモデルファイルを生成する機構を開発した。

3. 研究実施体制

(1)「慶應義塾大学」グループ

① 研究者名: 富田 勝(慶應義塾大学 環境情報学部)

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. 研究成果の発表等

(1) 論文発表(原著論文)

In press

- “Simulation of developmental changes in action potential with ventricular cell models” Itoh, H., Naito, Y. and Tomita, M.; *Synthetic and Systems Biology Journal*, (2007/11)

Published

- “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)
- “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)
- “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)
- “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)
- “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)
- “Roles of Hemoglobin Allosterity 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)
- “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)
- “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
- 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.
- “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