

「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

慶應義塾大学環境情報学部・教授
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

本年度のモデリング・シミュレーション統合環境ソフトウェアの開発においては、実際に使用するユーザーを主役において、その機能の充実を図るだけでなく、ユーザビリティの点でも品質を追求した。具体的には、 β リリースを定期的に繰り返しながら、想定ユーザーの試用を依頼し、そこで挙がってきた問題点、提言等を取り入れ開発を行った。この他、ソフトウェア開発とは平行して進められている、基礎的なシミュレーションアルゴリズムの改良等の成果については、論文発表に向けて成果のまとめを行っている。

2. 研究実施内容

(1) 統合環境アプリケーションの開発

本年度の開発は、基本的に開発済みの機能について定期的な β リリースを繰り返しながら、ユーザサイドとの対話により挙げられた改善要求をもとに、ブラッシュアップを行い、その完成度を上げる体制を取った。以下、時系列での達成状況と、課題について報告する。

β 2 (2008/04/30 リリース)

β 1 から引き続き、主要コンポーネントの開発と、既存機能のブラッシュアップを実施した。主な改善項目として、以下のようなものがある。

- モデルエディタ機能

Pathway 図を論文作成作業等で有利なベクタフォーマットである SVG 形式での出力できるように拡張を行った。

- シミュレーション機能

シミュレーション実行中に、Value の値などにより Variable の色もしくは大きさを変

えて表示することができる「ビューモード」を追加した。これにより、振動や変化を伴う系において、「どこが、いつ」変化したのかを視覚的に追うことができるようになった。

- 解析機能
パラメータ推定、分岐解析、感度解析の実行モジュール、及び実行結果表示 GUI のブラッシュアップを行った。
- デバッグ機能
シミュレーション機能のビューモードを利用して動的デバッグで（予め設定した）しきい値を超えた反応について、表示色が自動的に変化するように拡張を行った。
- ToolLauncher の開発
ユーザが独自のステッパーやプロセスなどのダイナミックモジュール(DM)を作成する上で必要となる、支援ツール ToolLauncher を新規に開発した。これによって従来の E-Cell3 のユーザの移行支援が進むものと考えられる。

β 3 (2008/06/15 リリース)

β 3 では、公開 β テストを運用可能とするため、マニュアル（日本語、英語）の改訂、インストララーの改良を行った。また、統合環境アプリケーションを学会等で配布できるレベルまで機能を充実させるべく、多数のバグフィックスを伴うブラッシュアップを行った。

公開 β プログラムは、β 3 をベースとして、一時、機能追加を延期した上で、ユーザテストによって発見された不具合を徹底的に修正するバグフィックスを行ったものを作成し、URL <http://e-cell.org/ide/> にて公開中である。ユーザのフィードバックの方法として、メールの他、統合環境ソフトウェアの機能として、簡単に入力できる、フィードバックフォームを用意した。

新たに追加した機能として、他のシステムバイオロジー研究用のソフトウェアとの相互互換性確保のための SBML フォーマットの対応（インポートに対応）を行った。このほか、初心者向けの便利機能として、ダイアグラムエディター上で、パスウェイネットワークを構築するだけで、一応シミュレーションができるような仕組みを作成した。

β 3 は、8 月下旬にスウェーデン、ヨーテブルグで開催された、システムバイオロジー分野の国際学会、ICSB2008 において、ソフトウェアデモンストレーション、展示を行った。

RC1 (2008/11/11 リリース)

8 月下旬から開始した公開 β プログラムの結果をふまえながら、引き続き基本的な機能の使い勝手を向上させるべく、機能の追加（解析機能の強化、ビューモードによるシミュレーション過程の録画機能）を含むソフトウェアのブラッシュアップを実施した。継続的な公開 β プログラムの実施と、機能追加を両立させるため、開発用ソースコード

を、**Stable**（公開β向け安定版）と**Trunk**（新機能追加を含む開発版）の2本に分離して開発を行った。

年度当初計画では、この時点でβ3の次のリリースとして、β4をリリースし、この完成度等の状況を見てRC1（リリース候補第1版）に移行する予定であり、11月上旬を判断ポイントとしていた。しかしながら、この時点では、RC1版を字面の通り、リリース候補版としてリリースするほどのソフトウェアの品質を満たしているとの判断は難しく、一旦はRC1としてリリースしたものの、直後に取り下げる結果となった。

この原因としては2つ考えられる。一つは、先だって行った公開βプログラム実施のためにβ3リリース後3ヶ月間、機能追加を延期してソフトウェアの安定化、バグフィックスに専念したため、その後の必要とする機能追加・成熟に時間が著しく不足したことがある。二つ目の理由としては、その後のソースコード管理を**Trunk**版、**Stable**版の2本に分けて管理することにしたことによる管理コストの増大による現場の混乱があり、結果として本来**Stable**に入っているべきコードが**Trunk**に入っている、またその逆のケースもあり、ソフトウェア品質が低下する結果を招いたことである。

β4(2008/12/19リリース)

前述のRC1リリースの失敗をふまえて、早急なソフトウェア開発体制の改善が必要と判断されたため、ソフトウェア開発委託先との打ち合わせを行い、スケジュール厳守と、ソフトウェア品質確保のための体制立て直しを実施した。

開発体制の立て直しを進めることと平行して、現場レベルで可能なリファクタリング、バグフィックス等は継続して行い、RC1から一旦差し戻したバージョンとして、β3に続く連番のβ4をリリースした。

(E-Cell3 ユーザ向け実地テスト1)

β4リリースを利用して、現在E-Cell3を用いて研究を行っているユーザの移行に向けて、どのような課題があるか調査・評価するために、E-Cell3 ユーザである大学学部生3名、大学院（修士過程）1名の協力を得て、実地テストを行った。

結果として、(マニュアル・ドキュメントの不備、複数の改善点が明らかになったものの、基本的な評価としてはポジティブなものが得られた。

β5に向けた開発

12月末のユーザ向け実地テストにおいて得られた改善点についてバグなどを含む重要なものを優先して修正した。

機能拡充の対象として、**SBML** サポート（インポート・エクスポート）、**CPython** によるスクリプティングサポート、**Globus ToolKit** に対応したグリッドへ解析ジョブを投入できるようにする仕組み（セッションマネージャー）を実装した。

この他、本研究課題終了後のソフトウェアのメンテナンス作業を見据えて、必要と考えるドキュメントの整備に着手した。

(2)シミュレーションエンジン・アルゴリズムの開発

E-Cell 3.2 リリース

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。

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 [1]、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[2]、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[3]、Toll 様受容体 (TLR3/4) のモデルを用いた SFR (Signaling Flux Redistribution) の解析[4, 5]などが行われた。

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

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。GPU を用いた計算の高速化については、一定の成果が出たものと判断して、現在論文投稿中である。

SMP 計算機、GPU ボードへ対応させた計算アルゴリズムの改良については、E-Cell3 のソースコードを大きく変更するブランチであり、平行して開発が進められたトランク (本幹) のコードベースとは基本的な部分からの相違が発生している。このため、統合環境ソフトウェア (E-Cell IDE) で使用する E-Cell 3.2 メインブランチへすべてを反映させることにはかなりの困難を伴うことがこれまでに判明した。一般ユーザの使用に耐えるレベルへ向けて、どの部分を取り入れるか、取捨選択を検討する必要がある。

3. 研究実施体制

(1)「慶應義塾大学」グループ

①研究分担グループ長： 富田 勝 (慶應義塾大学 教授)

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、

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表 (原著論文)

1. “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)
2. “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)
3. “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)
4. “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)
5. “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)
6. “Time-resolved metabolomics reveals metabolic modulation in rice foliage” Sato, S., Arita, M., Soga, T., Nishioka, T. and Tomita, M. *BMC Systems Biology* 2:51(2008)

(2) 特許出願

平成 20 年度 国内特許出願件数 : 0 件 (CREST 研究期間累積件数 : 0 件)