

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：38005

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2010～2014

課題番号：22136003

研究課題名(和文)国際標準モデル表現言語に基づく次世代細胞シミュレーション基盤研究

研究課題名(英文)Continued development of a comprehensive computational platform for Systems Biology

## 研究代表者

北野 宏明(Kitano, Hiroaki)

沖縄科学技術大学院大学・統合オープンシステムユニット・教授

研究者番号：80500256

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 87,300,000円

研究成果の概要(和文)：プロジェクト全体にわたるソフトウェアプラットフォームの研究開発が当グループのミッションである。一定の水準に達している細胞レベルのモデル化を基盤に、多階層生体モデルを実現する記述言語(PHML)とソフトウェア(PhysioDesigner)、シミュレーションエンジン(Flint)を開発した。同時に、細胞内の分子ネットワークの各々の分子に対する候補化合物との高精度ドッキングシミュレーションを機械学習を利用し実現した。さらに国際的コミュニティを組織し、Garuda Platformの標準規約を設定し、正式版のリリースを達成した。これらの成果は国内外の製薬企業などにも利用され国際的普及が進んでいる。

研究成果の概要(英文)：Development of the project-wide software platform is the mission of the group. Based on cellular level modeling that is relatively well established, we have expanded our platform to be able to create multi-scale physiological model for drug effect predictions. PhysioDesigner modeling software, PHML description language, and Flint simulation core have been developed and widely distributed. In parallel, we have delved into molecular interactions for broad-coverage high precision docking simulation using machine learning and parallel execution of multiple docking strategies. Furthermore, Garuda alliance was formed and the official version of Garuda Platform was released, and now widely used by pharmaceutical companies. Combined together, we have accomplished our initial commitment of platform development, and we consider it is very successful.

研究分野：システムバイオロジ

キーワード：シグナル伝達 ゲノム 情報工学 シミュレーション工学 循環器

## 1. 研究開始当初の背景

本研究は、細胞レベルと生体レベルの階層を連結させ生体機能を計算的に理解し、その応答を予測することを可能とする技術の研究開発を目的とする。工学の分野では、コンピュータシミュレーションは、広く利用され、多くの工学システムの設計や動作理解に無くてはならない存在となっている。しかしながら、生物分野では、コンピュータシミュレーションの応用は未だに限定的である。これには幾つかの理由がある。まずは対象となるシステム、例えば、細胞や臓器、さらには生体全体が、極めて複雑なシステムであり、未だにその正確な構成が理解されていないという点がある。また、モデルの構築ならびにモデルの検証には、精度の高い網羅的実測データが必要となるが、近年になるまで、このようなデータは測定されてこず、未だに、データの網羅度や精度に関して課題が残っていることなどがある。

しかしながら、たとえ不完全なものであれ、一定の精度が達成できるならば、細胞や生体の計算機モデルの構築は、創薬、バイオテクノロジー、予防・治療戦略の検討などに極めて大きなインパクトを与えうる。

ここで我々が提案し、研究として遂行しようと言うアプローチは、計算モデルは常に不完全であるということ为前提として、漸次その精度を向上させるオープンなプラットフォームを開発し、研究者コミュニティの協力により、最終的には、高精度な細胞並びに生体モデルを公共財として構築しようと言うものである。

## 2. 研究の目的

生体の計算モデルの作成は、未だに困難な課題であるが、中長期的には、どうしても実用化させる必要のある基幹技術である。本研究は、細胞レベルと生体レベルの階層を連結させ生体機能を計算的に理解し、その応答を予測することを可能とする技術の研究開発を目的とする。研究代表者が中心となって開発した国際標準規格である SBML と SBGN を基盤に、細胞内モデルの次世代プラットフォームの研究を行うとともに、それを、複数細胞間、生体レベルへの拡張を可能とするソフトウェア基盤の研究と関連する国際規格の制定に関する研究を行う。

ミッションとして以下の3つを挙げる。

- (1) 広くコミュニティ全体の知識を集約するプラットフォームの研究開発
- (2) これのプラットフォームと密に連動し階層性を有する生体システム(特に、細胞と生体レベルの連係)を記述しシミュレーションや解析を可能とするソフトウェア体系の研究開発
- (3) 複数のモデルモジュールの構成を動的に再構成させながら計算や解析を進めることができる機能の研究開発。今回は、複数のドッキングシミュレーションソフトウェアを動的に評価して、従来より精度の高いドッキングシミュレーションシステムを、人工知能技術を利用して実現する手法の開発を目指す。

## 3. 研究の方法

一連のソフトウェア基盤と国際標準化を実現するために、迅速な開発サイクルの実現と国際的な情報発信が重要となる。開発の中心を、(1)多階層生体モデルを構築できるソフトウェア(PhysioDesigner)、記述言語(PHML)、これらを実行するシミュレーション・システム(FLINT)、(2)高精度ドッキングシミュレーションシステム、(3)多様なソフトウェアやデータを統合的に扱えるプラットフォーム(Garuda Platform)の開発、という3点に集約し開発を進めた。

特に、国際的な普及という観点から、OIST で、ワークショップなどを開催し、この分野の主要な研究者によるコミュニティの形成を行った。その結果、国内外の数十の研究者が、プラットフォームに準拠するソフトウェアを開発するに至るなど、大きな流れになりつつある。

## 4. 研究成果

研究領域発足時点では、主に細胞レベルでのモデル記述やシミュレーションなどの技術は、一定レベルの標準化とそれを利用するツール群が開発されていた。これらは、モデル記述言語 SBML (Systems Biology Markup Language) とモデル構築シミュレーションソフトウェア CellDesigner などである。それに対して、本研究の結果、生体全体へと拡張したモデルの構築を可能とする多階層生体モデル記述言語 PHML (Physiological Hierarchy Markup Language) とこれに準拠したモデル開発ソフトウェア PhysioDesigner・シミュレータ Flint を開発した。そして CellDesigner と PhysioDesigner の連動、つまり細胞内レベルは SBML で、組織・臓器など生理機能レベルは PHML で記述することで、それぞれの長所を活かしたモデル化を可能にした。これにより、サブ細胞レベルから細胞・組織・臓器レベルまでの多階層のシステムバイオロジー分野に対応したオープンプラットフォームが構築された(倉智・北野)。平成 24 年 1 月に PhysioDesigner Version 1.0a を公開後も、さまざまな機能の追加・不具合の修正・改良を加えながらアップデートが繰返され、平成 27 年 3 月 31 日には Version 1.2 を公開した。これまでに世界 50 カ国からおおよそ 1,600 件のダウンロードがなされている。加えて、シミュレーションデータを可視化するためのツール (PhyioVisualizer) や、各種データベース (PH Database) を用意し、モデリング (PhysioDesigner・PH Database)、シミュレーション (Flint)、可視化 (PhyioVisualizer) という一連の作業をシームレスにサポートする基盤システムを構築し、一般公開するに至っている。

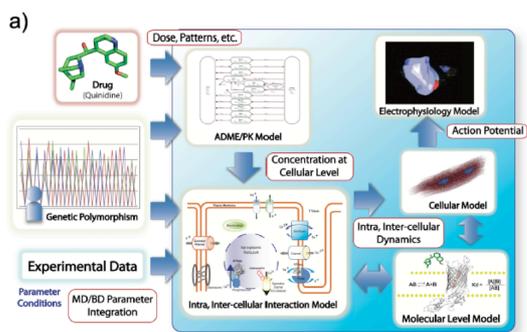


図1:構築された多階層モデルの概念図

同時に、計算モデルを分子レベルへと連動させる試みの一つとして、人工知能技術を利用した高精度ドッキングシミュレーションシステムを構築し、さらに分子間相互作用ネットワーク上の分子に対して、網羅的に創薬候補可能物とのドッキング・シミュレーションを行うシステムを構築した。これは、複数の異なった手法のドッキングシミュレーションソフトウェアを同時並行に実行し、候補化合物とターゲットタンパク質の各々の組み合わせにおいて、どのドッキングシミュレーションソフトウェアの結果が最も信頼できるかを予測する手法である。この予測は、事前に機械学習を行って可能にしている。

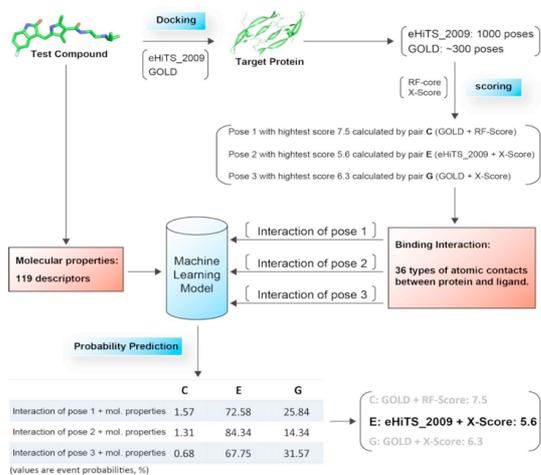


図2:機械学習を利用したドッキングシミュレーションの構成図

また、生体機能のシミュレーションにおいて形態学的情報を考慮することは重要であるが、これをシステムティックにサポートするために、PhysioDesigner上で数理モデルに形態モデルを統合する機能の開発を進めた(公募班・岡)。新たなシミュレーション技法の研究開発が進んだことにより、従来、生体機能シミュレーションにおいて困難であった問題点を克服するに至っている。

加えて、スーパーコンピュータ「京」上で動作するFlint S、そしてクラウド上にシミュレーションサーバーを稼働し、ウェブブラウザ上でユーザーイ

ンターフェイスを提供するFlint K3シミュレーションサービスの開発といったハイパフォーマンスな計算機リソースを利用するための技術開発も並行して行っており、FlintをベースとしてFlint K3は<http://flintk3.org>においてすでに公開され実用されている。シミュレーションツールの多様化についても十分に達成できた。

当新領域において開発したソフトウェアを含め、これまで多くの学術用ソフトウェアが開発されている。それにも関わらず、ソフトウェア間連携にはこれまで注意がむけられておらず、ユーザーが複数のソフトウェアを使用する際に不便が生じていた。北野はこの問題を解決するためにGarudaアライアンスを設立し(<http://www.garuda-alliance.org>)、各ソフトウェアにおける改良を最小限にとどめながら、それらのソフトウェアをシームレスに連携させるGaruda platformを開発した。この取り組みに、国内外の大学・研究機関が参加を表明しており、すでにおよそ80個のソフトウェアをGaruda platformに対応させることができた。Garuda対応ソフトウェアを集中管理する仕組みとしてGaruda Gatewayを公開した(<http://gateway.garuda-alliance.org>)。これらのソフトウェアがフリーソフトウェアとして一般に公開されたことは当該分野の発展への寄与の観点から意義は大きい。このプラットフォームの世界標準化に向けた活動も北野・倉智らを中心に既に行なっている。例えば、Flint K3は全オーストラリアの研究者に公開されているNeCTAR research cloud上に導入されている他、理研NIJGが運営するINCF Japan-node Simulation platform上にPhysioDesignerとFlintが導入されている。また、国内外の製薬企業、化粧品メーカーなどからPhysioDesigner/FlintやGaruda platformに関する問い合わせが多く寄せられており、これらの企業に導入したり、あるいはそれらに対してチュートリアルを開催している。教育における活用も広まりを見せており、例えば、大阪大学、九州工業大学などで導入されている。さらに、シンガポールのA\*STARとは、Garuda PlatformをA\*STAR Computing Resource Centerに設置されるスーパーコンピュータ上に実装し、広範なユーザにサービスを展開する計画が始まっている。また、Garuda Platformに準拠し、セキュリティ強化を行った企業向けのシステムがSBX Technologies Inc.より販売され、国内外の製薬企業、化粧品企業などに導入されるなど、事業化も進展している。

Garuda Platformの、オープン・イノベーションを可能とする共通基盤としての重要に対する認識は浸透しつつあり、医療情報を統合する基盤としてのフィージビリティスタディーが、文部科学省のイノベーション・ハブ・プログラムの一環としておこなわれることになるなど、大きな展開がまさに起きている状況である。

## Garuda Terminal



Turn-Key System with Enterprise Version of Garuda Platform

図 3 : GARUDA TERMINAL

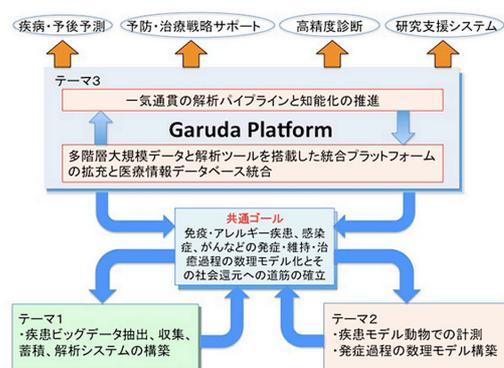


図 4 : イノベーションハブの構想

このように、本領域を強力に推進する一連の基盤ソフトウェアの開発と研究環境の共通インフラの整備は当初の計画以上の成果をあげた。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 36 件)

1. Marti-Solano M, Birney E, Bril A, Della Pasqua O, Kitano H, Mons B, Xenarios I, Sanz F., Integrative knowledge management to enhance pharmaceutical R&D. Nature Review Drug Discovery 13, 239 (2014) doi:10.1038/nrd4290 (査読あり)
2. Hsin KY, Ghosh S, Kitano H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology. PLoS One 8 (12):e83922. (2013) doi:10.1371/journal.pone.0083922 (査読あり)
3. Hase T, Ghosh S, Yamanaka R, Kitano H. Harnessing Diversity towards the Reconstructing of Large Scale Gene Regulatory Networks. PLoS Comput Biol 9(11): e1003361. (2013) (査読あり)
4. Yamashita F, Sasa Y, Yoshida S, Hisaka A, Asai Y, Kitano H, Hashida M, Suzuki H.

Modeling of Rifampicin-Induced CYP3A4 Activation Dynamics for the Prediction of Clinical Drug-Drug Interactions from In Vitro Data. PLoS One. 2013 Sep 24;8(9):e70330.doi:10.1371/journal.pone.0070330 (査読あり)

5. Hiroaki Kitano, Samik Ghosh & Yukiko Matsuoka. Social engineering for virtual 'big science' in systems biology. Nature Chemical Biology. 7, 323–326 (2011) doi:10.1038/nchembio.574. Published online 17 May 2011 (査読あり)
6. Samik Ghosh, Yukiko Matsuoka, Yoshiyuki Asai, Kun-Yi Hsin and Hiroaki Kitano. Software for systems biology: from tools to integrated platforms. Nature Reviews Genetics. Published online Nov. 3, 2011. 12(12), 821-832, Dec. 2011. (査読あり)
7. Ghosh, S., Matsuoka, Y., Kitano, H., Connecting the dots: role of standardization and technology sharing in biological simulation, Drug Discov Today, Oct 8, 2010. [Epub ahead of print] PMID: 20934535 (査読あり)

[学会発表] (計 50 件)

1. Kitano, H. Garuda Platform: An integrated software solution for data-driven medical sciences. World Health Summit 2014, Federal Foreign Office, Berlin, Germany, Oct. 20, 2014. (invited keynote)
2. Kitano, H. Systems Drug Design and Software Platform for drug efficacy and adverse effects prediction. FDA Workshop: Systems Pharmacology for the Prediction of Tyrosine Kinase Inhibitor non-QT Cardiotoxicity, FDA White Oak Campus, Silver Spring, USA, Feb. 28, 2013. (invited)
3. Kitano, H. VPH in industrial research. VPH 2012, Savoy Place, London, UK, Sep. 20, 2012. (invited keynote)

[図書] (計 10 件)

1. 北野宏明. Dr.北野のゼロから始めるシステムバイオロジー. 東京, 羊土社, ISBN 978-4-7581-2054-8, Mar. 2015. (191 pages)
2. Kitano, H. The Grand Challenge of Systems Biomedicine. World Health Summit Yearbook 2013: 38-41. (2014).
3. Matsuoka, Y., A. Funahashi, S. Ghosh and H. Kitano. Modeling and Simulation Using CellDesigner. Transcription Factor Regulatory Networks. Methods in Molecular Biology. e. a. Etsuko Miyamoto-Sato, Springer: 121-145. (2014).

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: ソーシャルネットワークインターフェイスを

使用した汎用シミュレーションシステム  
発明者:浅井義之、安部武志、北野宏明、置田真生、サミック・ゴーシュ、松岡由紀子  
権利者:学校法人沖縄科学技術大学院大学学園、特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構  
種類:特許  
番号:特願 2014-560177  
出願年月日:2014/12/15  
国内外の別:国内 (US 出願より国内出願へ移行)  
海外出願の有無:有

○取得状況(計5件)

名称:ネットワークモデル統合装置、ネットワークモデル統合システム、ネットワークモデル統合方法、および、プログラム (\*特願 2010-224308 の分割出願)  
発明者:北野宏明、松岡由紀子、サミック・ゴーシュ  
権利者:学校法人沖縄科学技術大学院大学学園、特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構  
種類:特許  
番号:特許第 5639237 号  
出願年月日:2013/07/31  
取得年月日:2014/10/31  
国内外の別:国内  
海外出願の有無:無

名称:データ通信システム、データ解析装置、データ通信方法、および、プログラム  
発明者:北野宏明、サミック・ゴーシュ、松岡由紀子  
権利者:特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構、株式会社 SBX、学校法人沖縄科学技術大学院大学学園  
種類:特許  
番号:特開 2014-95931  
出願年月日:2012/11/07  
取得年月日:2014/05/22  
国内外の別:国内  
海外出願の有無:有

名称:相互作用予測装置、相互作用予測方法、および、プログラム  
発明者:北野宏明、Kun-Yi Hsin、サミック・ゴーシュ  
権利者:学校法人沖縄科学技術大学院大学学園、特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構  
種類:特許  
番号:特開 2013-255467  
出願年月日:2012/06/13  
取得年月日:2013/12/26  
国内外の別:国内  
海外出願の有無:有

名称:ネットワークモデル統合装置、ネットワーク

モデル統合システム、ネットワークモデル統合方法、および、プログラム  
発明者:北野宏明、松岡由紀子、サミック・ゴーシュ  
権利者:学校法人沖縄科学技術大学院大学学園、特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構  
種類:特許  
番号:特許 5336453 号  
出願年月日:2010/10/01  
取得年月日:2013/08/09  
国内外の別:国内  
海外出願の有無:有

名称:細胞選択装置、細胞選択方法、および、プログラム  
発明者:北野宏明  
権利者:独立行政法人沖縄科学技術研究基盤整備機構、特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構  
種類:特許  
番号:特許 4717149 号  
出願年月日:2010/06/07  
取得年月日:2011/04/08  
国内外の別:国内  
海外出願の有無:有

[その他]

ホームページ等

1. HD-Physiology Project  
<http://hd-physiology.jp>
2. PhysioDesigner  
<http://www.physiodesigner.org>
3. Flint  
<https://flintk3.unit.oist.jp>

6. 研究組織

(1)研究代表者

北野 宏明 (KITANO, Hiroaki)  
沖縄科学技術大学院大学・教授  
研究者番号: 80500256

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

松岡由紀子 (MATSUOKA, Yukiko)  
システムバイオロジー研究機構・シニアリサーチャー

ゴーシュ・サミック (GHOSH Samik)  
システムバイオロジー研究機構・シニアリサーチャー