

平成 22 年 6 月 7 日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2008～2009  
 課題番号：20700265  
 研究課題名（和文） 動的パスウェイへの高機能ペトリネットを用いた視覚的モデル検査手法の開発と適用  
 研究課題名（英文） Visual model checking approach of high level Petri-net and its application to dynamic biological pathway model  
 研究代表者  
 長崎 正朗（NAGASAKI MASAO）  
 東京大学・医科学研究所・助教  
 研究者番号：90396862

## 研究成果の概要（和文）：

高機能ペトリネット(Hybrid Functional Petri net 以下 HFPNe)とその実用に耐えうる実装を行い成果を挙げてきている。本研究では、HFPNe にモデル検査の手法を導入するための定式化を行った。さらに、線虫の細胞分化にかかわるシグナル伝達を含む細胞間の制御モデルのシミュレーションモデルを、HFPNe を用い作成するとともに、そのモデル検査を行い妥当な細胞分化の規則の同定に成功した。また、HFPNe でモデル化されたパスウェイについて動的に変化する部分グラフの遷移構造を抽出する技術開発を行い、概日リズムのパスウェイモデルに適用し有用性を示した。

## 研究成果の概要（英文）：

The pathway modeling and simulation architecture named (Hybrid Functional Petri net: HFPNe) has been developed and implemented. In this research, a model checking concept is introduced to the HFPNe. A simulation model of *C. elegans* cell fate determination is created using HFPNe and the reasonable rule of the cell fate determination is selected by using the model checking approach. Furthermore, an algorithm to extract the active sub-pathways from a given HFPNe model and the trajectory of these sub-pathways is developed. The applicability is demonstrated using the circadian clock simulation model with HFPNe.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：ペトリネット、オントロジー、視覚的デバッグ、モデル検査、OWL、HFPNe、細胞分化

## 1. 研究開始当初の背景

生体内パスウェイのモデル化とシミュレーションは、生命を個々のパーツではなくそれらを組み合わせたシステムとして理解する上で必要不可欠である。そこで長崎はバイオインフォマティクスの立場から生体内パスウェイの計算機内でのモデル化とシミュレーションに適したペトリネットを新規に拡張した高機能ペトリネット理論の開発 (Hybrid Functional Petri net 以下 HFPNe) とその実用に耐えうる実装を行い成果を挙げてきた。

しかし、個々のパーツを組み合わせた全体としてのシステムの挙動を理解するには、単に文献などから個々のパーツに該当する部分を抽出し組み合わせるだけでは、特に近年扱うシステムが膨大になってきており、動的な挙動をより正確に把握する上では限界に達している。一方、野生型においてタンパク質 A が発現すれば一定時間はタンパク質 B が発現しないという規則やある遺伝子の変異体ではタンパク質 A の発現量が半分になるなどの生物に特化したさまざまな生体内パスウェイの動的な情報として利用できる有用な事実が存在する。実際このような事実の取得のために必要な生物実験は、蛋白質の強制発現、遺伝子破壊、活性型あるいは抑制型変異蛋白質の発現、強制リン酸化、移行シグナルドメインの削除、薬剤の投与などの現時点で一般的に使われている手法により、通常さほど時間的・金銭的・技術的なコストをかけずに行うことができる。つまり、このような事実をモデル化しシミュレーションする時点で「容易」にかつ「効率的」に利用できる理論とその解析手法を開発できれば、一般の生物実験を行っている研究室において、パスウェイのモデル化と同時進行的に実験結果をそのモデルに集約することができ、最終的にはさまざまな実験事実を忠実に反映する動的モデルを効率よく構築することができる。

## 2. 研究の目的

(i)一般的な生物系の研究室で実施可能な生物実験によって計測できる様々な事実を「容易」かつ「効率的」に計算機上でのモデル化の時点で制限規則として集約することができる理論の開発と、(ii)その集約された規則に基づき生体内パスウェイの動的な挙動を計算機上で解析する手法を開発することを目的とする。

## 3. 研究の方法

蛋白質の強制発現、遺伝子破壊、活性型あるいは抑制型変異蛋白質の発現、強制リン酸化、移行シグナルドメインの削除、薬剤の投与などの一般的な生物実験によってでてくる、タンパク質の相互作用、局在情報、タンパク質・DNA 相互作用情報のさまざまな計測結果が、どのような生物学的な特性を計測したものであり、どの程度の信頼度に分類され、どのような制限規則として利用できるのかを数学的に定式化し整理する。さらに、この定式化された情報を元にペトリネットのもつ視覚的に表現できるという特徴を最大限に活かしてこれらの事実を簡潔にパスウェイの制限規則として表現できる方式と理論を長崎らが開発した高機能ペトリネット HFPNe を発展させることで推進する。

また、同研究所内の複数の研究室の研究協力のもと行っているシグナル伝達系と遺伝子転写制御のモデル化について、前年度に推進した理論を具体的に適用することでさらに発展させると同時に、ペトリネットの分野において提案されている初等的なペトリネットにのみ適用が可能な到達可能性、活性、有界性、保存性、公平性などのモデルの解析手法を、特に、時相理論やエキスパートシステムなどを利用したモデル検査の手法を組み合わせることで高機能ペトリネット上でも実現するための研究を行う。

## 4. 研究成果

蛋白質の強制発現、遺伝子破壊、活性型あるいは抑制型変異蛋白質の発現、強制リン酸化、移行シグナルドメインの削除、薬剤の投与などの一般的な生物実験によってでてくる、タンパク質の相互作用、局在情報、タンパク質・DNA 相互作用情報のさまざまな計測結果が、どのような生物学的な特性を計測したものであり、どの程度の信頼度に分類され、どのような制限規則として利用できるのかを数学的に定式化し整理することを推進した (①)。

さらに、この定式化された情報を元にペトリネットのもつ視覚的に表現できるという特徴を最大限に活かしてこれらの事実を簡潔にパスウェイの制限規則として表現できる

方式と理論(②)を申請者が開発した高機能ペトリネット HFPNe を発展させることで推進した。

具体的には、まず、線虫の細胞分化の観測データを、①の成果に基づき整理をおこなった。さらに、②に基づき、線虫の細胞分化にかかわるシグナル伝達を含む細胞間の制御モデルを、HFPNe を用いてモデル化した。さらに、そのモデルに対して、速度パラメータにノイズをいれた状態のもとで、動的シミュレーションを繰り返し実行するモンテカルロシミュレーションを基礎理論とするパスウェイ検証を行い、先行研究の、規則ベースのパスウェイモデルにおいて、モデル検査の方式では解析することのできない現象を検証し本研究の有用性を議論した(Li et al 2008)。

また、高機能ペトリネットを用い、オントロジー言語の規格の1つ OWL を用いて動的なパスウェイをモデル化し、そのモデルを Ontology に基づく規則ベースの整合性を検証することができる方式を研究開発を行った(Jeong et al 2008)。

上述の前年度の成果を発展させるとともに、マウスのサーカディアンクロックの系について、その動的な制御関係の構造変化のパターンを追うための方式を Active State Transition Dialog (ASTD) という手法を開発し、数学的に定式化をおこなった。簡単には、ASTD の各ノードはサブネットワークを表しており、これらのノードの接続関係は、これらのサブネットワークの状態の遷移を表す。ASTD では、各サブネットワークはもとのネットワークの HFPNe の部分構造であり、シミュレーションを行うことができる。また、そのサブネットワークを実行した結果と、もとのネットワークを実行した結果は、その時点でのパラメータを与えると同一結果になることを保証しているという数学的に性質のよい特長をもつ。この方式により、(1) 生体内パスウェイで共通して制御を行うサブネットワーク群を抽出し、(2) あるパスウェイモデルについて、各々のサブネットワークの状態がどの程度、実際の制御で利用しているかを持続度・頻度という2つの指標で抽出することができようになった。また、ネットワーク上の発現状態をこの ASTD 上でトレースすることでユーザが興味をもつ生物学的な情報と、ネットワークの構造変化との関係を明快に視覚的に表示した統計的に解析できる枠組みを提案することに成功した。この ASTD を用いることで、我々が開発した高機能ペトリネット HFPNe で作成されたモデルに対して、視覚的に表現可能な構造変化のパターンをモデル検査の対象として組み入れ

ることができるようになった(Li et al 2010)。また、線虫の細胞運命決定のネットワークについて、HFPNe を用いて初めて動的なパスウェイモデルを構築し、Horvitz ら分子生物学者によって観測されている生物学的な事実とより適合する細胞運命の決定のルールをモデル検査の手法を用いて推定を行った。これらの成果は、開発を行っている Cell Illustrator Online (<http://cionline.hgc.jp>) でモデル化・視覚化・解析できるように CSML 形式で実装を行った(Nagasaki et al 2009)。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

1. Li C\*, Nagasaki M\*, Saito A and Miyano S. (\*Equal contributor), Time-dependent structural transformation analysis to high-level Petri net model with active state transition diagram, BMC Systems Biology, 査読あり, 4, 39 (2010).

2. Nagasaki M., Saito A., Jeong E, Li C., Kojima, K, Ikeda, E., Miyano, S, Cell Illustrator 4.0: A computational platform for systems biology, 査読あり, 10, 0002 (2009).

3. Li, C.\*, Nagasaki, M.\*, Ueno, K., Miyano, S. (\*Equal contributor), Simulation-based model checking approach to cell fate specification during Caenorhabditis elegans vulval development by hybrid functional Petri net with extension, BMC Systems Biology, 査読あり, 3, 42 (2009).

4. Jeong E, Nagasaki M, Miyano S., Rule-based reasoning for system dynamics in cell systems, Genome Informatics, 査読あり, 20,25-36 (2008).

5. Nagasaki M, Saito A, Li C, Jeong E, Miyano S., Systematic reconstruction of TRANSPATH data into Cell System Markup Language, BMC Systems Biology, 査読あり, 2, 53 (2008).

[その他]

<http://www.csml.org/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長崎 正朗 (NAGASAKI MASAO)  
東京大学・医科学研究所・助教  
研究者番号：90396862

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし