

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21700328

研究課題名（和文） 生化学ネットワーク統合解析環境の構築

研究課題名（英文） Implementation of integrated biochemical network simulator

## 研究代表者

舟橋 啓 (FUNAHASHI AKIRA)

慶應義塾大学・理工学部・准教授

研究者番号：70324548

研究成果の概要（和文）：生命現象を司る動作メカニズムの理解には、対象とする生命現象に関わる分子の特定、及びそのダイナミクスを理解する必要がある。一般的にダイナミクスは遺伝子制御、シグナル伝達、代謝等、分子間反応として表現され、ダイナミクスの特性の記述に用いる反応方程式の記述は大別して(1)分子濃度を記述した常微分方程式、(2)分子濃度の空間的分布を記述した偏微分方程式、(3)分子数のゆらぎを考慮した確率モデルに大別される。本研究課題にて、上記(2)及び(3)のシミュレーションを行うシミュレータの実装を行った。

研究成果の概要（英文）：Understanding of the logic and dynamics of gene-regulatory and biochemical networks is a major challenge of systems biology. To facilitate this research topic, we have developed two simulation software packages. The one is a stochastic biochemical network simulator, and the other is a spatial model simulator. The spatial model simulator can solve set of partial differential equations, and thus can simulate reaction-diffusion systems. Our software packages will contribute to provide a computational platform for systems biology.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：生体生命システム情報学

## 1. 研究開始当初の背景

生命現象を司る動作メカニズムの理解には、対象とする生命現象に関わる分子の特定、及びそのダイナミクスを理解する必要がある。一般的にダイナミクスは遺伝子制御、シグナル伝達、代謝等、分子間反応として表現され、ダイナミクスの特性の記述には反応方程式が用いられる。反応方程式の記述は大別して

- (1) 分子濃度を記述した常微分方程式
- (2) 分子濃度の空間的分布を記述した偏微分方程式
- (3) 分子数のゆらぎを考慮した確率モデルに大別される。これら異なる記述方法は適用する生命現象に依存する。例えば、Tysonらは出芽酵母の細胞周期を表した常微分方程式モデルを作成し、野生型および50種類の

変異株が示す表現型の特徴を分子濃度の変動で再現し[1]、IyengarらはMAPK活性化機構の偏微分方程式モデルを作成し、細胞内における分子の位置情報がネットワークモチーフや反応速度と同様に細胞内で重要な役割を担っていることを示した[2]。また、Elowitzらは大腸菌の遺伝子発現におけるゆらぎの影響を実験と確率モデルを利用して調べた[3]。これらの先行事例は対象とする生命現象とその鍵となるメカニズムに応じて適切なダイナミクスの記事、及びそれに適したシミュレーションアルゴリズムが必要であることを示している。

生化学ネットワークの解析を行う場合、解析対象に即した適切なシミュレーションモデルの選択が重要である。しかしながら、シス

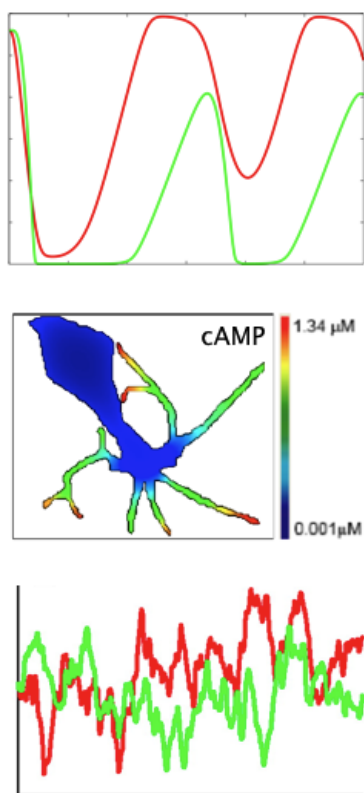


図1 シミュレーション結果例

- (上) 常微分方程式
- (中) 拡散方程式
- (下) 確率モデル

テム生物学の分野で用いられている既存のシミュレータは個々のシミュレーションアルゴリズムの実装にとどまっております[4-6]、上記3種類のシミュレーションアルゴリズムに即したモデルの作成、解析を行える統合環境は存在しない。

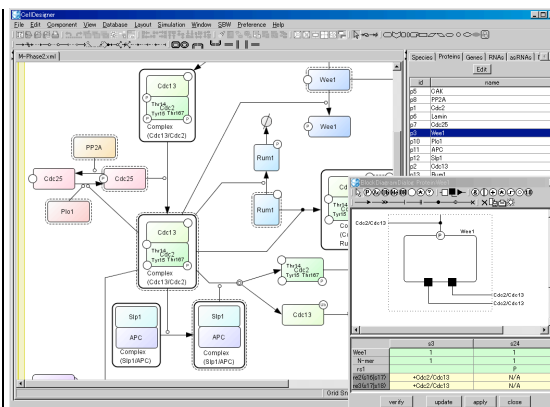


図2 ネットワーク作成ツールCellDesigner。本研究課題提案時のCellDesignerには常微分方程式を解くシミュレータが実装されている

## 2. 研究の目的

### 2.1 生化学ネットワーク統合解析環境の構築

本研究では、既存のシミュレーションツールでは実現されていない、大規模生化学ネットワークに対応した統合解析環境の構築を目指す。申請者は、統合解析環境の構築に成功していない理由は

- (1) シミュレータとスムーズに連動するネットワーク作成ツールの構築が困難であり、更に
- (2) シミュレーションモデルの記事方法が各アルゴリズム間で互換性がない(例:常微分方程式モデルと偏微分方程式モデルではネットワークの記事に互換性がない)

からだと考えている。そこで本研究では(1)を解決するため、申請者らが実装した生化学モデルエディタ CellDesigner をネットワーク作成ツールの基盤として利用する。Nature Biotechnology 誌に掲載された調査結果[7]によると、CellDesigner はシステム生物学の分野にて世界で最も利用されているアプリケーションであり、ネットワーク作成ツールとして対抗するアプリケーションが無いことから最適な選択と考えられる。CellDesigner に個々のシミュレーションエンジンを組み込むことで統合解析環境の構築を行う。(2)についてはシミュレーションモデルの標準的記述言語 SBML(Systems Biology Markup Language)を用いる。現状の SBML は常微分方程式と確率モデルを記述することが可能だが、偏微分方程式のモデルを記述することはできない。本研究では SBML を用いて偏微分方程式を記述するため、空間情報を記述できるよう言語仕様の拡張を行う。

## 2.2 システム生物学におけるソフトウェア基盤の構築

本研究は既存のソフトウェアには無い、新しい統合解析環境の構築を目標としている。本研究課題により、3種の異なるシミュレーションモデルが一つの標準記述言語で記述され、統合解析環境上で動作可能となる。CellDesignerという非常にユーザ数の多い(計28,000ダウンロード)ソフトウェアをベースに統合環境を構築することにより、システム生物学の発展に大きく貢献できる。

## 3. 研究の方法

本研究課題遂行のためのタスクは3点であった。

- (1) シミュレーションエンジンの実装
- (2) ネットワーク作成ツール CellDesigner とシミュレーションエンジンの連動
- (3) シミュレーションモデル記述言語 SBML の偏微分方程式対応

平成21年度に確率モデルシミュレーションエンジンの実装、及びSBMLの偏微分方程式対応のための言語仕様策定を進める。平成22年度以降も言語仕様策定を行い、偏微分方程式のシミュレーションエンジンの実装を行った。

### 3.1 シミュレーションエンジンの実装

シミュレーションエンジンは常微分方程式、偏微分方程式、確率モデルの3種を用意する必要があるが、申請者が実装を進めてきたCellDesignerには既に常微分方程式のシミュレーションエンジンが実装されている(図2)。そのため、本研究課題ではその他2つのシミュレーションエンジンの実装を行う。シミュレーションエンジンの実装が完了次第、順次ベースとなるCellDesignerに組み込んでいく。平成21年度は、確率モデルシミュレーションエンジンを実装する。確率モデルシミュレーションのアルゴリズムはGillespieらによって提案されたNext Reaction Method(NRM)、及びFirst Reaction Method(FRM)が広く使われている。これらのアルゴリズムは厳密に確率過程をシミュレーション可能でありながら、計算時間の短縮を達成するためにアルゴリズム中に様々な工夫がこらされている。本研究課題ではNRM及びFRMの実装を進めた。確率モデルのシミュレーションエンジンは常微分方程式、偏微分方程式を解くシミュレータに比べシンプルであるため、平成21年度中に確率モデルシミュレーションエンジンの実装は完了した。シミュレーションエンジンは処理速度を考慮してC,C++言語でライブラリの形で実装を行った。実装されたエンジ

ンはCellDesignerからライブラリ呼び出しの形で利用する。シミュレーションエンジンをライブラリ形式で実装することで、エンジンの開発が完了次第に迅速にCellDesignerに組み込むことが可能となる。

### 3.2 偏微分方程式に対応したSBML言語仕様策定

偏微分方程式を解くシミュレータを実装するためには、シミュレーションモデルがSBMLで記述されている必要がある。そのため、偏微分方程式のシミュレーションエンジン実装には、上記SBMLが空間情報を取り扱うことが可能になることが必要である。従っ

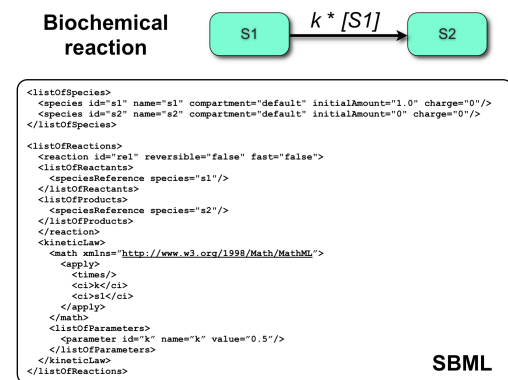


図3 シンプルな生化学反応とそのSBML記述。反応方程式もXMLに則した形式(MathML)でSBML内に記述される。

て偏微分方程式のシミュレーションエンジンは平成22年度以降を予定した。SBMLは生化学反応ネットワーク(シミュレーションモデル)を記述するための言語である(図3)。SBMLはXML(eXtensible Markup Language)の拡張言語として定義されており、XMLをベースにしていることで高い移植性と拡張性をもつ。SBMLはシステム生物学の分野では標準的なモデル記述言語として認知されており、現在230を超えるソフトウェアがSBMLに対応している。既存のSBMLは空間情報を取り扱えないため、次期バージョンのSBMLに空間情報を組み込むべく、SBMLの言語仕様の拡張を検討する。具体的には、SBMLのタグ(XMLの構成単位)に各分子の空間情報(x, y, z)を保存し、分子や反応空間の大きさ、形状を取り扱えるようにした。各分子の空間情報、及び反応空間の大きさ、形状情報を利用すれば常微分方程式と同様に偏微分方程式をSBMLで記述可能となる。

SBMLは国際共同プロジェクトの元で仕様の策定が行われており、仕様の拡張を行うためには慎重に仕様の検討、仕様上の矛盾のチェックを行う必要がある。上記仕様拡張案及び空間モデルシミュレータ実装の成果は国

際学会(COMBINE)にて進捗状況と展望を発表し、国外の研究者からの助言・批判を仰いだ。

### 3.3 偏微分方程式シミュレーションエンジンの実装

平成 22 年度の成果を受け、偏微分方程式シミュレーションエンジンの実装を行った。偏微分方程式を解くシミュレーションアルゴリズムは有限差分法(FDM: Finite Difference Method)を用いた。有限区画法のアルゴリズムをシミュレーションエンジンの核として実装を行う以外にも考慮しなければならない点がある。偏微分方程式を使用したモデルは他の 2 つのモデル(常微分方程式、確率モデル)と異なり空間情報を含むため、シミュレーションエンジン、ネットワーク作成モジュール共に他 2 モデルとは大幅に異なる実装を行う必要がある。このモデル間のギャップを埋めるのがモデル記述言語の SBML である。平成 21 年度に拡張した SBML の仕様を元に、偏微分方程式モデルの記述方法、及びシミュレータでの読み込み、空間モデルへの適応等の実装を行った。

## 4. 研究成果

平成 21 年度は、上記シミュレーションエンジンのうち、確率モデルシミュレーションエンジンの組み込みを進めた。具体的には、カリフォルニア工科大学との共同研究で開発が進められている確率モデルシミュレーションライブラリである SSALib の CellDesigner への組み込みを進めた。SSALib は独自のモデル記述方式を採用しており、CellDesigner とのモデル記述互換性がなかったため、CellDesigner が採用しているモデル記述言語である SBML を介して CellDesigner と SSALib のモデルの受け渡しを行うべく、SSALib の SBML 対応作業を行った。SSALib が SBML で記述されたモデルを読み込むことが可能となったため、CellDesigner で記述したモデルの確率モデルシミュレーションの実行が可能となった。今後は C++ で記述された SSALib を Java から利用すべくライブラリのバインディング部分を実装する予定である。また、空間的分布のシミュレーションを行う偏微分方程式ベースのシミュレーションに対応するため、SBML にて空間モデルの記述が可能となる仕様拡張について調査を進めた。

平成 22 年度は、空間的分布のシミュレーションを行う偏微分方程式ベースのシミュレーションに対応するため、SBML にて空間モデルの記述が可能となる仕様拡張を進めた。国際標準化として進められている空間モデル記述言語の仕様策定と並行し、上記仕様

拡張が行われた SBML をプログラム上から扱えるための API 群を実装し、ライブラリを構築した。これにより、SBML の空間モデル拡張が行われた SBML ファイルをプログラムから扱えるようになった。更に、上記ライブラリを利用して、空間モデルのシミュレーションエンジンの実装を行った。本シミュレーションエンジンは、反応拡散方程式、移流方程式など、分子の空間的な偏りを表現したモデルのシミュレーションを行うことができる。具体的には、偏微分方程式を有限区画法を用いて離散化し、時間積分には 4 次のルンゲ・クッタ法を用いた。

平成 23 年度は、空間モデル記述のために仕様拡張された SBML の取り扱い、及び偏微分方程式ソルバの高速化、及び精度向上に焦点を当て、実装を行った。上記仕様拡張された SBML をシミュレータで利用する際に、昨年度までは独自に実装を行った API 群(ライブラリ)を利用していたが、今年度は標準化されたライブラリである libSBML-5.1 を利用するよう実装を変更した。これにより、標準化の策定に伴う API の変更に対応することが可能となった。また、平成 22 年度の実装では二次元移流拡散反応モデルのシミュレーションは可能であったが、(1)シミュレーション時間が膨大になる、(2)移流シミュレーションの精度、(3)三次元の空間モデルに非対応といった問題点があったため、これらの対応を優先的に行った。(1)シミュレーションの高速化に対しては、反応方程式の数値積分を行う際に抽象構文木(AST: Abstract Syntax Tree)の形式で表された数式を再帰的に評価することで計算を行っていた実装を、逆ポーランド記法を用いて数式の計算を行うよう実装を変更し、プログラミング言語を Java から C++に変更することで約 7 倍の高速化を達成した。また、(2)移流シミュレーションの精度向上に対しては、風上差分法から CIP 法(Cubic-Interpolated Pseudo-particle Method)を用いることにより値の減衰を防ぎ、精度の向上を達成した(図 4)。上記高速化、精度向上と並行して(3)三次元反応拡散モデルのシミュレーションへの対応も行った。平成 23 年度の実装により、空間モデルシミュレータの骨格となる実装はほぼ完了した。

### 達成度:

確率モデルシミュレータ、及び空間モデルシミュレータの実装、及びライブラリ化の実装はほぼ完了しており、また、標準モデル記述言語である SBML の空間モデル対応への仕様拡張は完了している。高速化については検討の余地があるものの、現状の実装は一般的なライブラリとして完成されており、現在実装したライブラリの CellDesigner への組み込

みが進んでいる。

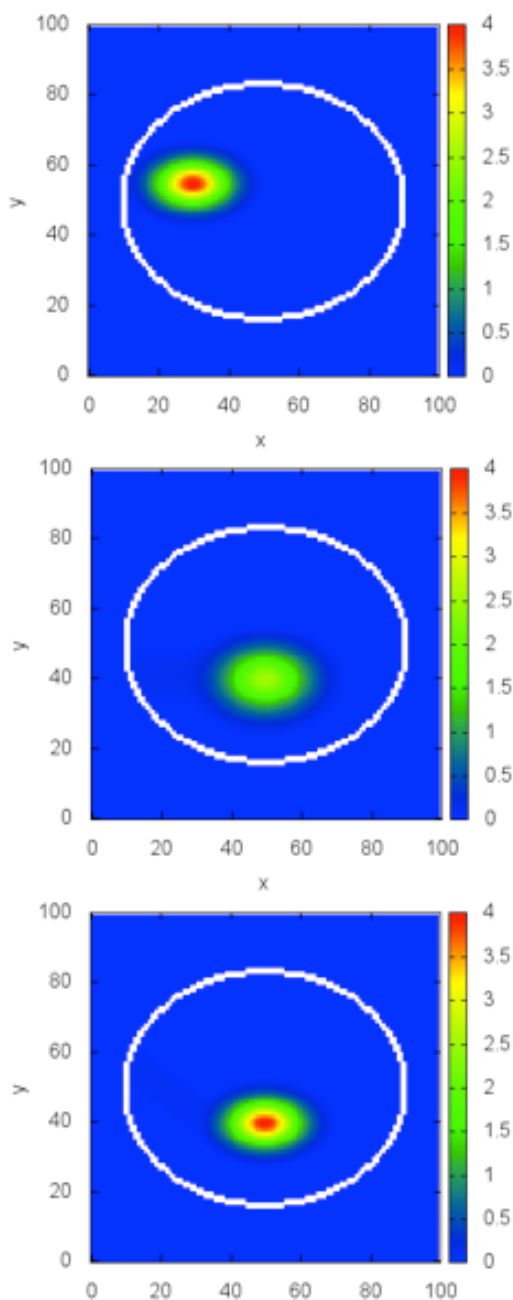


図4 移流シミュレーションの結果

(上)初期状態,

(中)1,000 ステップ後の風上差分法,

(下) 1,000 ステップ後の CIP 法

今後の方針:

空間モデルのシミュレーションは、微分方程式の数値積分という、一般的に比較的高速に実行されると予測されるシミュレーションアルゴリズムにおいても計算時間を要することが明らかになった。本研究課題では実装を行うプログラミング言語の変更、アルゴリ

ズムの改良によって対応したが、高速なハードウェアを利用する等、異なる解法の可能性が示唆された。また、数値計算については三次元の CIP 法、及び陰解法の実装、また膜状での拡散や膜輸送への対応を行うことで、より高精度、汎用的なシミュレーションライブラリになると考えられる。

(引用文献)

- [1] Chen K.C., Csikasz-Nagy A., Gyorffy B., Val J., Novak B., and Tyson J.J., *Mol. Biol. Cell.* 11(1): 369-391, 2000
- [2] Elowitz M.B., Levine A.J., Siggia E.D., and Swain P.S., *Science*, 297(5584): 1183-6, 2002
- [3] Neves S.R., Tsokas P., Sarkar A., Grace E.A., Rangamani P., Taubenfeld S.M., Alberini C.M., Schaff J.C., Blitzer R.D., Moraru I.I. and Iyengar R., *Cell*, 133(4): 666-80, 2008
- [4] Machne R., Finney A., Muller S., Lu J., Widder S., and Flamm C., *Bioinformatics*, 22(11): 1406-7, 2006
- [5] Hoops S., Sahle S., Gauges R., Lee C., Pahle J., Simus N., Singhal M., Xu L., Mendes P., and Kummer U., *Bioinformatics*. 22(24): 3067-74, 2006
- [6] Moraru I.I., Schaff J.C., Slepchenko B.M., Loew L.M., *Ann N Y Acad Sci*, 971: 595-6, 2002
- [7] Klipp E., Liebermeister W., Helbig A., Kowald A., and Schaber J., *Nature Biotechnology* 25(4): 390-1, 2007

#### 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 2 件)

- ① 舟橋 啓、松岡 由希子、上樂 明也、瀧沢 大夢、広井 賀子、Samik Ghosh、菊池 紀広、北野 宏明、細胞シミュレータ CellDesigner の設計と実装、計測と制御、査読有、Vol.49、No.8、2010、pp.531-536
- ② Novere, N. L., Hucka, M., Mi, H., Moodie, S., Schreiber, F., Sorokin, A., Demir, E., Wegner, K., Aladjem, M. I., Wimalaratne, S. M., Bergman, F. T., Gauges, R., Ghazal, P., Kawaji, H., Li, L., Matsuoka, Y., Villegier, A., Boyd, S. E., Calzone, L., Courtot, M., Dogrusoz, U., Freeman, T. C., Funahashi, A., Ghosh, S., Jouraku, A., Kim, S., Kolpakov, F., Luna, A., Sahle, S., Schmidt, E., Watterson, S., Wu, G., Goryanin, I., Kell, D. B., Sander, C., Sauro, H., Snoep, J. L., Kohn, K., and Kitano, H., The Systems Biology Graphical Notation, *Nature Biotechnology*, 査読有, Vol.27, No.8, 2009, pp.734-741

〔学会発表〕(計 15 件)

- ① 舟橋 啓、定量生物に効く数値計算、定量生物学の会第 4 回年会、2012 年 1 月 7 日、名古屋大学野依記念学術交流館
- ② A. Funahashi, An interactive equation based model builder, Garuda 6 (招待講演), 2011 年 9 月 29 日, Luxembourg
- ③ A. Funahashi, An interactive equation based model builder, The Computational Modeling in Biology Network (COMBINE 2011), 2011 年 9 月 4 日, Heidelberg, Germany
- ④ A. Funahashi, Implementation of spatial simulator and its SBML support, The Computational Modeling in Biology Network (COMBINE 2012), 2011 年 9 月 4 日, Heidelberg, Germany
- ⑤ A. Funahashi, CellDesigner: A Process Diagram Editor for Gene-Regulatory and Biochemical Networks, 12<sup>th</sup> International Conference on Systems Biology (ICSB 2011), 2011 年 8 月 28 日, Heidelberg, Germany
- ⑥ A. Funahashi, CellDesigner, FEBS SystemsX Sysbio2010 (招待講演), 2011 年 2 月 27 日, Innsbruck, Austria
- ⑦ A. Funahashi, CellDesigner Plugin, Garuda 4 workshop (招待講演), 2011 年 2 月 23 日, 沖縄科学技術研究基盤整備機構
- ⑧ A. Funahashi, CellDesigner, Garuda 4 workshop (招待講演), 2011 年 2 月 24 日, 沖縄科学技術研究基盤整備機構
- ⑨ A. Funahashi, CellDesigner4.1: A Process Diagram Editor for Gene-Regulatory and Biochemical Networks, 11<sup>th</sup> International Conference on Systems Biology (ICSB 2010), 2010 年 10 月 10 日, Edinburgh, UK
- ⑩ A. Funahashi, CellDesigner Plugin, Garuda One workshop, 2010 年 2 月 23 日, 沖縄科学技術研究基盤整備機構
- ⑪ A. Funahashi, CellDesigner, Garuda One workshop (招待講演), 2010 年 2 月 23 日, 沖縄科学技術研究基盤整備機構
- ⑫ A. Funahashi, CellDesigner, Winter School on Computational Modeling in Biology (招待講演), 2009 年 12 月 17 日, 沖縄科学技術研究基盤整備機構
- ⑬ 舟橋 啓、生化学ネットワーク解析環境 CellDesigner の設計と実装、第 24 回生体・生理工学シンポジウム (招待講演)、2009 年 9 月 25 日、東北大学
- ⑭ A. Funahashi, CellDesigner4.1β, The 14<sup>th</sup> SBML Forum Meeting, 2009 年 9 月 3 日, Stanford, USA
- ⑮ A. Funahashi, CellDesigner4.1: A Process Diagram Editor for Gene-Regulatory and

Biochemical Networks, 10<sup>th</sup> International Conference on Systems Biology (ICSB 2009), 2009 年 08 月 30 日, Stanford, USA

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等  
<http://celldesigner.org/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

舟橋 啓 (FUNAHASHI AKIRA)  
慶應義塾大学・理工学部・准教授  
研究者番号：70324548

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

該当なし