

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：38005

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25730180

研究課題名(和文) 神経系多階層モデリングのためのネットワークインフラストラクチャの開発

研究課題名(英文) Development of network infrastructure for multi-level modeling for neuroscience

研究代表者

浅井 義之 (ASAI, Yoshiyuki)

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・グループリーダー

研究者番号：00415639

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：多階層・多スケールの神経系大規模モデル構築をサポートすることを目的として、本研究では2年間の研究期間に、モデル・データのシェア、モデル構築、シミュレーション実行、ならびにシミュレーション結果の保存、共有とその後の議論といった、一連の研究サイクルを総合的にサポートするためのインフラストラクチャを構築した。データベースに付随機能を加えたオンライン・インフォパブリッシングシステムを<http://physiome.jp/>において公開した。また、神経系モデリングをサポートするためにNeuroMLで記載されたモデルを既存モデルに統合する機能をモデリングプラットフォームPhysioDesignerに追加した。

研究成果の概要(英文)：In this work, during two years, we have developed an “infrastructure” which can provide a total support to every aspect of a research cycle including model building, model/data store and share, executing simulations, and discussions based on those activities. The databases with additional functions to share data utilizing existing SNSs to accurate discussions based on the data in the database are opened at Physiome.jp (<http://physiome.jp/>). Besides to support model building on neuroscience, we expanded a open software platform PhysioDesigner so that it can import models written in NeuroML.

研究分野：多階層生体機能学

キーワード：多階層モデリング インフラストラクチャ 計算神経科学 データベース

1. 研究開始当初の背景

生命現象のシステム論的理解の深化、予測生理学あるいは予測医学への応用を目的としたシステムバイオロジーやシステムフィジオロジー的アプローチの進展に伴い、多階層・多スケールな生理現象のモデリング、ならびにシミュレーションを実行するための基盤技術の重要性が増加している。このような基盤技術には、ウェット・ドライをまたぐグループ間共同開発、モデル・データの共有・再利用の促進、シミュレーション技術が含まれる。

神経科学分野では、モデル開発アプリケーションとして Neuron, Genesis などいわゆる定番ソフトウェアが存在する。これと並行して、モデル開発者が共通開発言語を用いることがモデル共有・再利用に便利であるというアイデアのもと、神経系モデリングのために NineML や NeuroML という XML ベースのモデル記述言語が提案されている。これらの技術に基づいて神経系以外の要素、または細胞内シグナル伝達などをモデルに取り込む試みもなされているが、まだモデリング技術として確立しておらず際だった成果が出ていないのが現状である。

一方、これまで我々は神経系に限定せずに生理現象一般の多階層モデリングを支援するためのモデル構築プラットフォーム PhysioDesigner を開発してきた。ユーザーがグラフィカルに数理モデルを構築するためのインターフェイスを PhysioDesigner が提供する。PhysioDesigner で開発されたモデルは、生理現象に見られる階層構造の記述を得意とする記述言語 PHML により記述される。PhysioDesigner では、シグナル伝達など細胞内現象のモデル記述の de facto standard である SBML をサポートすることで、細胞内モデリングは SBML を使い、細胞・器官等上位レベルのモデリングには PHML を用いるという、これまでにない新しい多階層モデリング技術をすでに確立している。

2. 研究の目的

上述のような背景の元、本研究では PhysioDesigner をベースとして神経系の多階層大規模モデルの構築をサポートするためのインフォストラクチャの構築を目指した。主要な項目は以下の4点である。

(1) SNS との連携を特徴とするチーム開発指向のオンライン・インフォパブリッシングシステムを開発し一般公開する。このシステムは、実験(形態, 時系列)データ, シミュレーション結果ならびに PhysioDesigner を用いて開発したモデルをストアするためのデータベースであるが、議論を活性化するための SNS 連携など特に情報公開に関する機能の充実を特徴とする。

(2) PhysioDesigner と上記パブリッシングシステムが双方向に直接アクセスを可能とするコンポーネントを PhysioDesigner に実装

する。これにより、ユーザーは PhysioDesigner でモデルを作成する作業の最中に、上記パブリッシングシステムからモデル、データを取得しモデルに組み込むことができるとともに、開発したモデルをアップロードすることが可能になる。

(3) 我々が以前に開発したオンラインシミュレーションサービスである Flint K3 と上記パブリッシングシステム、PhysioDesigner を連携できるようにそれぞれを拡張開発する。これにより、モデルシェア・開発から、シミュレーション実行、シミュレーション結果のストア・シェアまでをシームレスにサポートするインフォストラクチャとなる。

(4) PhysioDesigner が NineML や NeuroML といった神経系モデリングに特化したモデル記述言語をサポートするためのプラグインモジュールを開発する。多階層大規模神経系のモデル開発のためのプラットフォームとして PhysioDesigner を用いる。PHML を用いても神経系モデリングは可能であるが、神経系モデリングに特化した言語をサポートすることで、それらに関連する既存のリソースとの連携が可能になり、ユーザーの利便性がより向上することが見込まれる。

3. 研究の方法

オンライン・インフォパブリッシングシステムは、2007年に”*in-silico medicine*” gCOE プログラムにより設立され、現在は我々が管理・維持している Physiome.jp サーバーを基幹フレームワークとして公開することを前提として開発を進めた。これにより、システム公開時のサーバーセットアップにかかる時間とコストを低減できるのみでなく、Physiome.jp の既存利用者の目にいち早く触れることで、当課題で開発する新しいシステムの普及を加速することができる。一方で、システム背後で稼働するデータベースは、開発・管理の面での利便性を向上するために、公開サイトとはことなるデータベースサーバーを構築した。また、このデータベースを実装する際には、フリーソフトウェアとして配布され利用者数も多く安定性で定評のある MySQL を利用することで、システムの質と安定性を低下させることなく開発コストの低減を計った。また、インターフェイスの開発には Python ならびに JavaScript を用いた。当システムと連携機能の強化を進める計画であるモデル開発環境 PhysioDesigner の API が Python で書かれているため、当システムのバックエンドに Python を用いることは PhysioDesigner との連携を含むシステム全体の一貫性を保つために合理的である。

4. 研究成果

当課題で開発したインフォパブリッシングシステム(図1)は PHML モデル, 時系列データ, 形態学的データを保存, 管理するという点においては通常のデータベースである

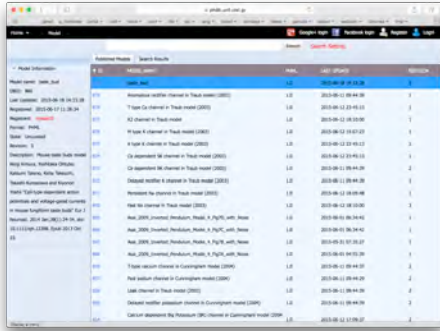


図1 開発システムにおいてモデルのリストを表示する画面のスクリーンショット。

が、さらに外部への情報発信機能を充実させることで、情報を公開（パブリッシュ）するシステムとして位置づけている。Physiome.jp (<http://physiome.jp>) において PH Database と称して公開するに至った。

まず、ユーザーによるデータの詳細な公開設定を行う機能を実装し、公開範囲を調節できるようにした。例えば、登録者のみ閲覧可能、同システム内の特定のユーザーを指定してシェア、誰でも閲覧可能などである。

また、Facebook, Google+ など既存 SNS 上に形成されているユーザーコミュニティ内でディスカッションを行えるように、各データをそれら SNS に送信する機能を実装した（図2）。これらの SNS ではプライベートなグループを作成することができ、多くの研究者がすでにディスカッションの場として利用している。

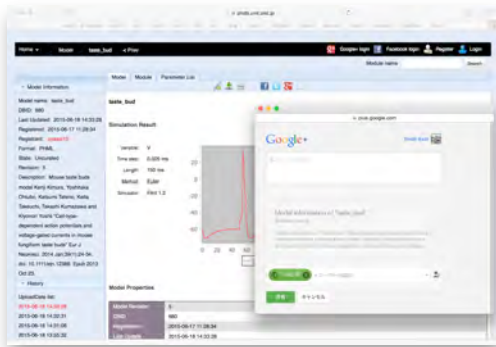


図2 Twitter, Facebook, Google+にモデルをシェアすることで公開することができる。

PHML モデルは生体システムに見られる階層構造（例：細胞，組織，器官など）を明示的に表現することに特徴がある。モデル詳細情報表示画面では、登録されたモデル内部の階層構造をブラウザし、モデルが記述している情報に速やかにアプローチすることができるようにコンポーネントツリー表示機能を実装した（図3）。

さらに、時系列データ，形態データのデー

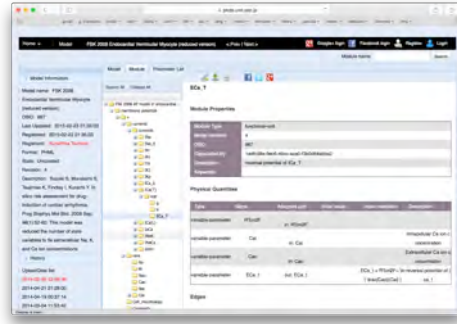


図3 インタラクティブなコンポーネントツリー表示により、モデルの階層構造をブラウザ上で閲覧している様子。

タベースも含むため、モデルがこれらのデータをインテグレートしている場合、PHML モデルのみならず、それらのデータも同時に当システムに登録することで、データベース内においても関連情報は保持されるという、3データベースの連携機能を重視し実装した。モデルをダウンロードするときには自動的に関連データも含めたパッケージとしてダウンロードされる。モデルに関連づけられている場合であっても時系列・形態データのみを独立に参照することも当然可能である（図4）。



図4 インフォパブリッシングシステムにはモデルの他、形態学的データ，時系列データのデータベースが共存し、モデル登録・ダウンロード時に、これらのデータベースが連携して機能する。

情報公開をより汎用的にするための手段として、モデル・データ詳細表示画面を他のウェブサイトにも埋め込む機能を実装した。これにより、オンラインでモデルをパブリッシュする方法のバリエーションが増し、利便性の向上につながる。例えば、ある開発者が自前のウェブデータベースを構築したいが、データベース構築するのは技術や費用面で難しいという場合、当システムにモデル・データを登録し、自前のウェブサイトにもリンクを作成するだけで、モデル・データを公開でき

るようになる。

PhysioDesigner, Flint K3 といったモデル構築やシミュレーションを実行するアプリケーションとの連携を行うために、外部アプリケーションからのリクエストを処理するための API を実装した。

PhysioDesigner による神経系に特化したモデル記述言語のサポートして、本課題では NeuroML で書かれたモデルを直接そのまま PHML 内に埋め込む機能を開発した。埋め込む場合は、PHML で定義される変数と NeuroML 内に定義されている変数とをマッピングするなど、機能的（数学的）にインテグレートするための詳細な設定を定義する必要がある。そのためのインターフェースの開発を行った。

また、パブリッシングシステムとアプリケーションの連携として、当システムに対して直接モデルをアップロード、あるいはダウンロードするための機能をモデリングプラットフォームである PhysioDesigner に実装した（図 5）。また、パブリッシングシステム内のモデルをオンラインシミュレーションサービス Flint K3 (<http://flintk3.org>) から直接取得する機能を実装した。これにより、モデル開発、シミュレーション、シミュレーション結果の管理がシームレスに行われるようになった。

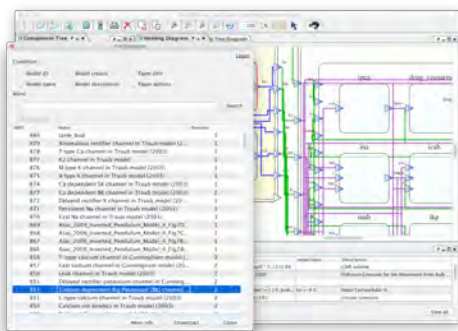


図 5 PhysioDesigner から当課題開発システムにアクセスし、モデルを検索している場面。適当なモデルが見つかった後、ダウンロードしモデル編集へ速やかに移行できる。

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. Yoshiyuki Asai, Takeshi Abe, Hideki Oka, Masao Okita, Kenichi Hagihara, Samik Ghosh, Yukiko Matsuoka, Yoshihisa Kurachi, Taishin Nomura, Hiroaki Kitano. A Versatile Platform for Multilevel Modeling of Physiological Systems: SBML-PHML Hybrid Modeling and Simulation. *Advanced*

Biomedical Engineering, 査読有, 3(0), pp. 50-58. 2014, doi: 10.14326/abe.3.50

2. Samik Ghosh, Yukiko Matsuoka, Yoshiyuki Asai, Kun-Yi Hsin, Hiroaki Kitano. Toward an integrated software platform for systems pharmacology. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 34(9), 査読有, pp.508-526, 2013 October, doi: 10.1002/bdd.1875.
3. Yoshiyuki Asai, "A versatile platform for multilevel modeling of physiological systems", in Kitano, H. (ed.), *Systems Biology: , The Biomedical & Life Sciences Collection*, Henry Stewart Talks Ltd, London (online at <http://hstalks.com/?t=BL1893839-Asai>), 査読無, 2014
4. 浅井義之, 安部武志, 松岡由希子, Samik Ghosh, 北野宏明, Software Platform for Systems Biology / システムバイオロジー研究のためのソフトウェア・プラットフォームの動向, *Drug Delivery System*, 査読無, 29 (5), 2014, 386-396.
5. 浅井義之, 野村泰伸, 北野宏明, Physiome.jp におけるモデルデータベースとモデリング・シミュレーションプラットフォームとの連携 (ミニ特集 国内外バイオデータベースの現状と展望). 計測と制御, 査読無, 53 (5), 2014, 426-431.

〔学会発表〕（計 13 件）

1. Yoshiyuki Asai, Hiroaki Kitano, Alessandro E.P. Villa. A framework for simulation of neural network models driven by experimental spike timing data. The 11th International Neural Coding Workshop, 6 October -10, 2014, Versailles Cedex, France.
2. Yoshiyuki Asai, Takeshi Abe, Li Li, Hideki Oka, Yoshihisa Kurachi, Hiroaki Kitano. Development of multilevel neural network modeling integrating spike train data on PhysioDesigner. INCF Japan Node International Workshop: Advances in Neuroinformatics 2014, September 25, 2014, Wako, Japan
3. Yoshiyuki Asai, Ken Kuwae, Li Li, Hiroaki Kitano, Hiroaki Wagatsuma, Yoko Yamaguchi. Interoperability between multilevel modeling platform PhysioDesigner and databases in Physiome.jp and Dynamic Brain Platform through Garuda platform. *Neuroinformatics 2014*, 25 August - 27,

- 2014, Leiden, Netherlands.
4. Yoshiyuki Asai, Takeshi Abe, Hideki Oka, Masao Okita, Yomohiro Okuyama, Ken-ichi Hagihara, Yoshihisa Kurachi, Hiroaki Kitano. PhysioDesigner and Flint: a platform for multilevel modeling of physiological systems and simulation. V International Conference on Computational Bioengineering (ICCB2013), September 11 - 13, 2013, Leuven, Belgium.
 5. Yoshiyuki Asai, Takeshi Abe, Hideki Oka, Yukiko Matsuoka, Ghosh Samik, Yoshihisa Kurachi, Hiroaki Kitano. Multilevel modeling using SBML and PHML on PhysioDesigner. The 14th International Conference on Systems Biology (ICSB2013), August 30 - September 3, 2013, Copenhagen, Denmark.
 6. Yoshiyuki Asai, Hideki Oka, Li Li, Takeshi Abe, Yoshihisa Kurachi, Hiroaki Kitano. PhysioDesigner for Multilevel Neural System Modeling. Neuroinformatics 2013, Aug 27 - 29, 2013, Stockholm, Sweden.
 7. Yoshiyuki Asai, Takeshi Abe, Hideki Oka, Masao Okita, Yomohiro Okuyama, Ken-ichi Hagihara, Ghosh Samik, Yukiko Matsuoka, Yoshihisa Kurachi, Hiroaki Kitano. A versatile platform for multilevel modeling of physiological systems: Template/instance framework for large-scale modeling and simulation. Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2013 35th Annual International Conference of the IEEE, in conjunction with 52nd Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering (JSMBE), July 3- 7, 2013, Osaka, Japan.
 8. Hideki Oka, Ken-ichiro Iwasaki, Yoshiyuki Asai, Taishin Nomura, Yoko Yamaguchi. Image based realistic EEG/MEG simulation in PhysioDesigner. Neuro2013, June 20-23, 2013, Kyoto, Japan.
 9. 浅井義之 (2015) [ランチョンセミナー] PhysioDesigner による生理機能の多階層モデリング. 第88回日本薬理学会年会. 2015年3月19日(名古屋)
 10. 浅井義之, 安部武志, 李俐, 岡秀樹, 倉智

嘉久, 北野宏明 (2014) PhysioDesigner による多階層生体機能モデリングサポート技術の進展. 第53回日本生体医工学会大会, 2014年5月24-26日(仙台)

11. 浅井義之, 安部武志, 李俐, 岡秀樹, 野村泰伸, 北野宏明 (2014) Physiome.jp のモデルデータベースならびにツール連携の開発. 第53回日本生体医工学会大会, 2014年5月24-26日(仙台)
12. 浅井義之, 安部武志, 北野宏明 (2014) フォジウムを指向した階層的モデリング/シミュレーション基盤. 日本薬剤学会第29年会, 2014年5月20-22日(大宮)
13. Yoshiyuki Asai, Takeshi Abe, Hideki Oka, Masao Okita, Ken-ichi Hagihara, Samik Ghosh, Yukiko Matsuoka, Yoshihisa Kurachi, Taishin Nomura, Hiroaki Kitano (2013) A Versatile Platform for Multilevel Modeling of Physiological Systems: SBML-PHML Hybrid Modeling and Simulation. 生体医工学シンポジウム 2013, Sept. 20 - 21, 2013 (福岡) .

[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 :
 出願年月日 :
 取得年月日 :
 国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

- <http://physiome.jp/phdb/>
- <https://phdb.unit.oist.jp/modeldb/>

6. 研究組織
 (1)研究代表者

浅井 義之 (ASAI, Yoshiyuki)
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・グループリーダー
研究者番号：00415639