

WAKO

Infomatic World

実験生物学者・
実験化学者のための
IT活用誌

2008

June No. 12

目 次

システム生物学の勧め

第1回 システム生物学のルーツからそのアウトブレイク前夜まで 2

東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター
教授 宮野 悟、助教 長崎 正朗、技術職員 斉藤 あゆむ

“Cell Illustrator” を使ってみよう

(1) パスウェイを描く 4

東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター
教授 宮野 悟、助教 長崎 正朗、技術職員 斉藤 あゆむ

生命システムのモデル作りとシミュレーション

～セルイラストレータを使ってみよう～ 8

山口大学 理学部 附属生命パスウェイ解析センター 教授 松野 浩嗣

第3回 “和光&富士通” 計算化学セミナー開催記

『パスウェイ解析ツールのご紹介』～創薬コンセプト設計手法の最前線～ 11

パスウェイ描画解析ソフト“Cell Illustrator【セルイラストレータ】” 7

「Infomatic World」創刊一周年記念

“Cell Illustrator【セルイラストレータ】” IT スキルアップ応援キャンペーン 10

システム生物学の勧め

第1回 システム生物学のルーツからそのアウトブレイク前夜まで

東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター

教授 宮野 悟、助教 長崎 正朗、技術職員 斉藤 あゆむ

1. はじめに一祇園精舎の鐘の声 諸行無常の響きあり 沙羅双樹の花の色

細胞内から生体内、さらにはそれらが外部環境とのインタラクションで織り成している様々な「動的」プロセスが生物の活動を生み出しているということは、生命科学の研究に関わっている者にはあまりにも明らかな事実です。しかし、分子生物学等の教科書や論文には、様々な分子デバイス群がどのようにリンクしているかを微に入り細に入り描いた静的な絵として記載し、それにテキストナレーションを付けて、なんとかその動的プロセスを発想させようとしています。そこで表現されているものは高々「因果」の連鎖ぐらいです。向かうべき方向と表現しているもの間には大きな乖離があります。このどうしようもない乖離状況の中で、いわゆる分子生物学が華々しく展開し、個々の遺伝子やタンパク質の機能が次々に解明され、フェノタイプを予測するには、その原因となっている遺伝子をつきとめればよいという研究パラダイムが全盛を極めました。そして、現在の生命科学のスーパースターが生まれ、ゲノム研究のようなシステムティックな生命科学研究と連動して、生命システムを構成する個々の部品やコンパートメントについての知識が爆発的に増大しました。

こうした背景の中で、システム生物学のアウトブレイクは世界中で起きていますが、実は、システム生物学の着想はずっと以前から存在していました。

米国の生理学者 Walter B. Cannon は、1932年に「ホメオスタシス」(homeostasis) という概念を定義し、生命システムの重要な性質を明確に捉えています。これは、生体の内部や外部の複数の因子の変化に対応して制御が行われ、生体の状態が一定に保たれるという性質ですが、これがシステム生物学の学術的なルーツでしょう。当時は、ゲノムもわかっておらず、生体内でどのような遺伝子が、そのシステムの登場人物として働いて、こうした性質を作り出しているかはもちろんわかっていなかったわけです。また、制御工学などのシステムの科学もまだ萌芽期の状態でした。

日本では、ヒトゲノム計画の始まる10年前の1980年ごろ、当時の九州大学農学部で、遺伝子制御のネットワークを微分方程式系でとらえ、今のコンピュータに比べると論外といえるほど遅い大型計算機センターのコンピュータを使ってそのシステムの解析を行っていました。まさにパイオニア的なシステム生物学の研究の歴史が我が国にあるわけです。

その後、20世紀の終わりごろから、これまでの研究パラダイムにそって研究を続けることにより、複雑な生命システムの理解へ近づくことができると考えるには無理がありそうだということも、次第に認識されるようになってきました。そしてシステム生物学という新たな学問領域ができたかの

ように騒がれた時期もありましたが、これは地下を流れていた本流が表に現れる時期がきたと考えるのが自然でしょう。そして、ゲノム研究が生命科学の基礎を作ったように、システム生物学が生命科学の本流をなしていくことに疑いの余地はないように思われます(文献1)。

携帯電話が人間社会を変えつつあるように、システム生物学のソフトウェアツールにより生命科学のやり方が変わっていくと思われます。コンピュータを使って、パスウェイなどの生命システムのモデル化を簡単に行うことができ、それに個々の実験データを融合させることで独自のモデルが構築でき、今までは頭の中で考えるしかなかったことをコンピュータによるシミュレーションや推論により生命システムの挙動を予測したり、仮説の事前実験が可能となるのです。

Cell Illustrator は、こうした期待に応えるために開発されたシステム生物学のためのソフトウェアツールです。本連載では、システム生物学のトピックや動向とあわせて、この Cell Illustrator の具体的な機能を解説していきます。

2. Cell Illustrator の歴史

1999年12月に、生命システムに関する情報を整理・記述して簡単にシステムのモデル化とシミュレーションが実現できるようなインシリコ統合ソフトウェア環境の開発を開始しました。プロトタイプとして Genomic Object Net というソフトウェアを開発し(文献2)、これが、現在、セルイラストレータ(Cell Illustrator)として商用化されています。当時、E-Cellのような先駆的なソフトウェアはあったものの、ソフトウェアのGUIが充実しておらず、微分方程式に落としにくいスタイルが中心で、微分方程式系に落としにくいところはC++でプログラムを書くといったやり方でした。そのため、これは情報科学の技術的な訓練を受けていない人にとっては扱いが難しいと思われました。そこで、実験室でデータを取っている人自身の手でモデルを作ることができ、シミュレーションでき、モデルと知識・データの融合がスムーズに行えるソフトウェアを開発することを目標にして、研究を始めました。

1995年に、SPICEという電子回路の設計ツールを使って、λファージの溶原化・溶菌経路の遺伝子制御のスイッチメカニズムのシミュレーションを行ったという報告がありました(文献3)。一方、情報科学の分野には、ペトリネット(Petri net)とよばれる並行システムの制御に用いられている技術があり、この技術を生命システムのモデル化とシミュレーションに使えるかと考えました。しかし、通常のペトリネットは離散的な事象を扱うため、微分方程式のような連続的なものは扱えませんでした。そこで文献を調べてみると、この

開発を始めた前年の 1998 年に、ハイブリッドペトリネットという概念が定義され、連続的な事象と離散的な事象を同時に扱えるというフレームワークと、そのアイデアを実装したツールが公開されていました（文献 4）。このハイブリッドペトリネットをアーキテクチャとして、実際に入ファージの遺伝子制御ネットワークや代謝系のシミュレーションモデルを作ってみると、直感的にパスウェイの動的モデルを構築することができ、このペトリネットの概念は、パスウェイのメカニズムと親和性があることがわかったのです（図 1、文献 5）。

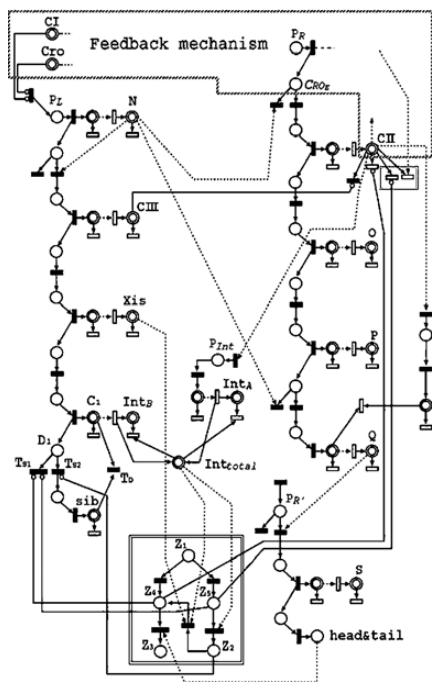


図 1 ハイブリッドペトリネットによって細胞内反応システムのシミュレーションを行う方法を世界で始めて提案し、入ファージの遺伝子制御機構をモデル化することができた。

そこで、このペトリネットの機能を生命科学研究の現場にあうように拡張した Hybrid Petri Net with extension というアーキテクチャを開発し（文献 6）、それに基づいて Genomic Object Net というソフトウェアを開発しました。これをさらに改良してできたものが Cell Illustrator で、その利用法については文献 7 の教科書に詳しく述べています。

様々な生物のゲノム情報が出揃い、生命システムの部品（タンパク質や RNA などの分子）が明らかになっています。そして、トランスクリプトームやプロテオームなどの解析が

ハイスループットでできるようになり、どんな分子が、いつ、どこで、どれだけ発現しているかを観測することが可能になっています。また、これまでの分子生物学の研究成果が整理され、遺伝子制御やシグナル伝達の経路、代謝の経路などのパスウェイに関する知識が、BIOBASE、Ingenuity Pathway Database、KEGG、BioCyc などのパスウェイデータベースに蓄積され、充実した形で利用できるようになってきました。そして、これらの部品がどのように連携・作用して動的なネットワークを構成し、システムとしての多様な機能を作り出しているかというところに興味の対象が広がり、それが到達可能な範囲になってきています。そこでは、コンピュータを利用して、複雑な生命システムの理解を助けるための様々なソフトウェアツールやデータベースの利用技術が必要になっており、Cell Illustrator もそのツールの一つとして重要なものになっています（図 2）。

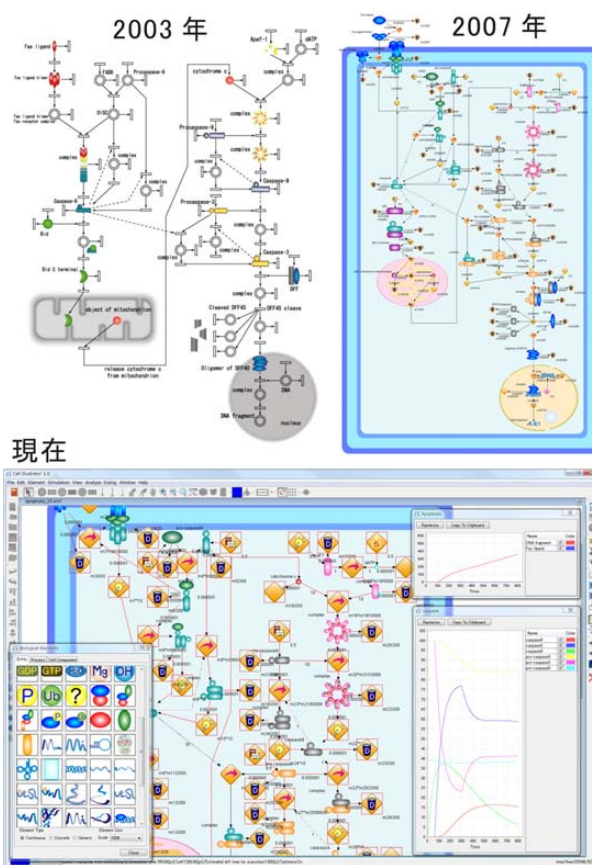



図 2 Cell Illustrator で描いた Fas リガンドに誘導されるアポトーシスのモデル。下の図ではシミュレーションを行っている。



参考文献

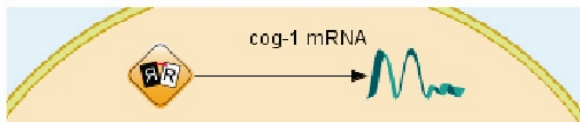
1. Cassman, M., Arkin, A., Doyle, F., Katagiri, F., Lauffenburger, D., Stokes, C. Systems Biology : International Research and Development. Springer, 2007.
2. Nagasaki, M., Doi, A., Matsuno, H., Miyano, S. Genomic Object Net : I. a platform for modeling and simulating biopathways. Applied Bioinformatics. 2(3) : 181-184, 2003.
3. McAdams, H.H., Shapiro, L. Circuit simulation of genetic networks. Science 269 : 650-656, 1995.
4. Alla, H. and David, R., Continuous and hybrid Petri nets, J. Circuits, Systems, and Computers, 8 : 159-188, 1998.
5. Matsuno, H., Doi, A., Nagasaki, M., Miyano, S. Hybrid Petri net representation of gene regulatory network. Pacific Symposium on Biocomputing. 5 : 341-352, 2000.
6. Nagasaki, M., Doi, A., Matsuno, H., Miyano, S. Computational modeling of biological processes with Petri net based architecture. In "Bioinformatics Technologies" (Y.P. Chen, ed.). Springer Press. 179-243, 2005.
7. 土井淳・長崎正朗・斉藤あゆむ・松野浩嗣・宮野悟. 「システム生物学がわかる！—セルイラストレータを使ってみよう—, 共立出版, 2007.




CI では、モデルはこれらのエレメントを矢印のコネクタで接続することで作成されます。エンティティとプロセスは必ず交互にコネクタで接続する必要があり、エンティティとエンティティ、プロセスとプロセスは接続できない決まりになっています。コネクタについては、登場ごとに説明します。

手始めに2つのタンパク質、*cog-1*と*die-1*が発現する部分をモデル化します。右ツールバーのをクリックし Biological Elements ダイアログ (BE ダイアログ) を表示します。BE ダイアログには、キャンパスに配置できるエレメントが並び、3つのタブによって、エンティティ、プロセス、GC と分けられています。これらのエレメントをBEダイアログからキャンバスヘドラッグ&ドロップして配置します。


4. *cog-1* の発現の表現

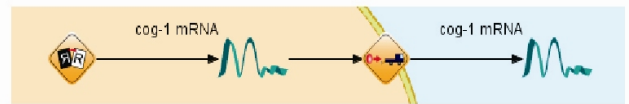
cog-1 の遺伝子が転写され *cog-1* mRNA が生成される反応は以下のように描きます。“transcription”のプロセスと“mRNA”のエンティティの絵柄をそれぞれ BEダイアログから探し、ドラッグ&ドロップでキャンパスに置きます (色違いでも可)。なお、プロセスはBEダイアログの下部の Element Size にて Scale を 75% に設定しています。プロセスとエンティティをつなぐ矢印がコネクタです。コネクタの接続の操作は、上ツールバーで現在のツールを変更する必要があります。コネクタには3種類ありますが、プロセスからエンティティへ接続できるコネクタはプロセスコネクタのみです。ここでも、Process Connector (プロセスコネクタ) ↓ を選択しました。CI を起動したときには現在のツールはエレメント選択モード  になっていますので、コネクタの描画が完了したら、 に戻しておくことが無難です。





これだけで、転写  という「こと」が起こり、mRNA  という「もの」ができるモデルを作成できました。なお、転写は核の中で起こる反応ということを考えて、これらのエレメントは核の絵の中に配置しています。エンティティの左上のテキストは、人の目が見るためのエンティティの名前 (通常、生物学的な名前) です。キャンパスに置いたときに「e1」などとなっています。テキスト部分をダブルクリックして編集ができます。ここでは mRNA に「*cog-1* mRNA」と入力しました。(表示されているテキストの量が多すぎる場合は、右ツールバーの  アイコンの View Settings ダイアログで表示する情報を調整できます。)

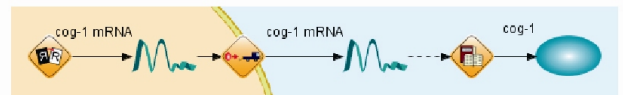
エンティティをはじめ、すべての用意されているエレメントは高機能アイコン編集アプリケーション CI SVG Editor (編集するエレメントを右クリック → [Edit Image]) でさまざまな編集作業を行うことができます。ここでは単純に色の変更のために使用しています。


続いて、*cog-1* mRNA が *cog-1* タンパク質に翻訳される現象を追加します。まず、翻訳の前に mRNA を核の外に移動させる必要があるため、核膜の付近に置いたプロセス“nuclear export”  を挟み下のよう描きます。



上の図で、“nuclear export”プロセスの絵は先ほどの CI SVG Editor を用いて回転させています。核外の *cog-1* mRNA は核内の *cog-1* mRNA と同一の絵のため、コピー&ペースト、あるいは、右クリック → [Duplicate] で手間をかけずに複製できます。

細胞質に出た *cog-1* mRNA から翻訳の“translation”プロセス  に接続し、さらに *cog-1* タンパク質のエンティティ  を接続します (下図の *cog-1* タンパク質は色を変更済)。

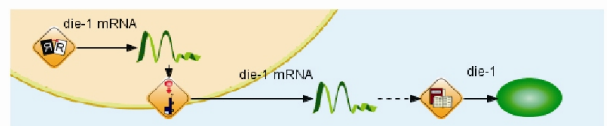


mRNA と“translation”プロセスの接続に用いるコネクタは初めて使用する Association Connector (補助コネクタ)  となります。補助コネクタは、接続元の物質があることで接続先の現象が促進される場合に使用します。別の役割として、補助コネクタは、接続元の物質が接続先のプロセスを通じて、その先に移動・変化することがない場合に使用します。プロセスコネクタ ↓ は、逆に、接続しているプロセスで物質の移動・変化を伴う場合に使用しています。翻訳の場合、mRNA がなければ翻訳が起こらないため「mRNA の存在が翻訳を促進している」ということができます。さらに、翻訳は新規にタンパク質を合成するもので、その過程で mRNA は消費されず、mRNA は翻訳によって移動・変化しません。このような区別によって、ここでは補助コネクタを使用しています。

以上で、*cog-1* 遺伝子がタンパク質として発現するまでのモデルが完成しました。



5. *die-1* の発現の表現

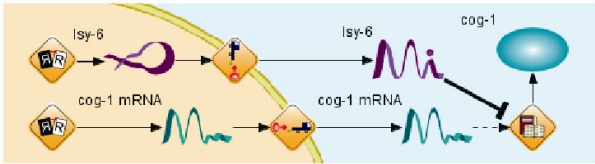
もう一方の *die-1* については、*cog-1* を描いた部分をコピー&ペーストしてから名前や色を変更することで楽に作成できます。






これで *cog-1* と *die-1* の発現のモデルが完成しました。

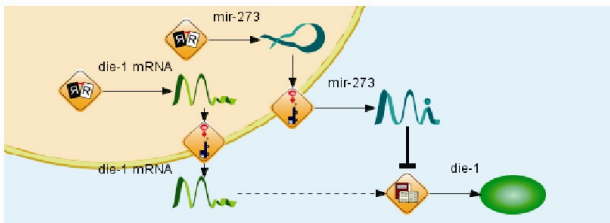
6. マイクロ RNA (*Isy-6* と *mir-273*) を描く

Isy-6 の場合は、核の中で転写され、成熟しながら核の外へ移動し、結果的に *cog-1* の翻訳を負に制御します。そこでこのことを前述の *cog-1* の翻訳の絵に *Isy-6* を描き足すと、下のようになります。マイクロ RNA (miRNA) はその細かな生い立ち、たとえば、pri-miRNA の存在や RISC loading complex (RLC) を形成する部分などの詳細を記述することもできますが、ここでは本質をとらえるため、pre-miRNA  と成熟 miRNA  のみでモデルに記述します。



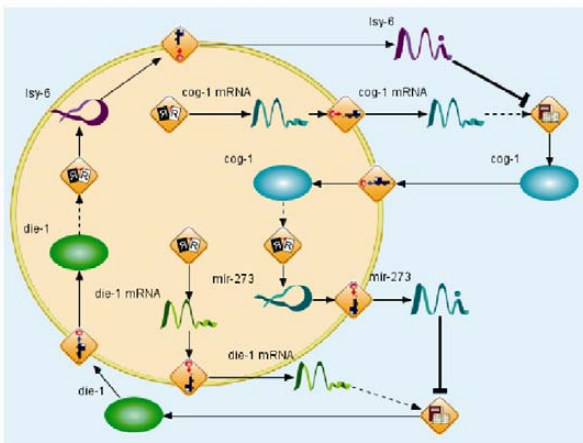
注意すべき場所は、成熟した miRNA Isy-6 エンティティ  から cog-1 の翻訳プロセス  に接続された Inhibitory Connector (抑止コネクタ)  です。抑止コネクタは、促進コネクタと同様に物質の移動を伴うことなく、また促進コネクタと反対に、その物質の存在が接続している現象（プロセス）を抑制する場合に使用します。一般に miRNA は翻訳を抑制することから、miRNA のエンティティから対象の翻訳プロセスに抑止コネクタで接続することで miRNA の機能的振る舞いを表現できます。

以上と同様に、もう一方の miRNA *mir-273* が関わる制御も以下のように表現できます。



7. DNFL の形成

この ASE 細胞のモデルは *Isy-6—cog-1—mir-273—die-1* (—*Isy-6*) の Double Negative Feedback Loop (DNFL) を含むところが特徴的でした。既に DNFL を構成する役者がほとんど揃っていますので、ここまで 2 つに分かれていたパスウェイを接続します。cog-1 が *mir-273* の、die-1 が *Isy-6*





の活性を高める詳細な理由は不明ですが、下のモデルでは、cog-1 と die-1 が核に入り *mir-273* と *Isy-6* それぞれの転写を直接促進しているように表現しています。

cog-1 と die-1 の 2 つのタンパク質が核内に入るプロセスには“nuclear import”の絵を使用しています。核内の cog-1 から *mir-273* の転写へ補助コネクタを、同様に核内の die-1 から *Isy-6* の転写へも補助コネクタを接続します。

8. そのほかの制御関係の追加

さて、ここまででまだ描いていない制御関係は以下のものです。

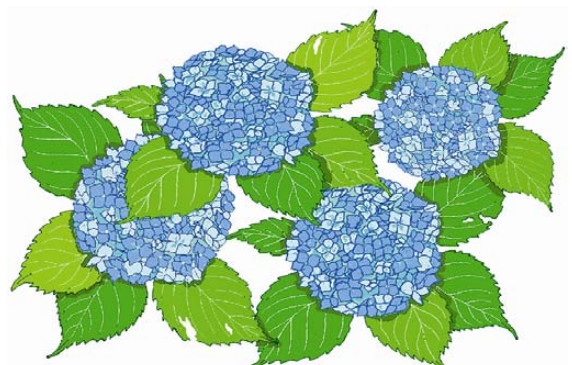
- cog-1 は cog-1 自身の発現を促進する
- cog-1 は die-1 の他への制御を阻害する
- Isy-2 は Isy-6 の活性を促進する
- die-1 は *lim-6*、*gcy-6*、*gcy-7* の発現を促進し、*hen-1* の発現を抑制する
- *lim-6* は *flp-4*、*flp-20* の発現を促進し、*gcy-5*、*gcy-22* の発現を抑制すると同時に、Isy-6 の転写と die-1 の発現を促進する

これらをすべて描くと冒頭の図 2 のようになります。ここで追加したタンパク質については転写を省いています。また、Isy-2 は初めから細胞質に存在しているものとし、Isy-6 の転写の促進のプロセスは制御関係ごとに配置しました。以上で、図 1 の制御関係を CI のパスウェイに描くことができました。モデルは左ツールバーの Save Current Canvas  や  のボタンでファイルに保存できます。

Isy-2 はこのパスウェイの最も上流の存在になっています。次回は Isy-2 の量で ASE 細胞が ASEL になるか ASER になるかの調節ができるように、今回描いた「絵」のモデルから「シミュレーションできる」モデルを作っていきます。

参考文献

- Johnston, R.J. Jr., Hobert, O. A novel *C. elegans* zinc finger transcription factor, Isy-2, required for the cell type-specific expression of the Isy-6 microRNA. *Development* 132 (24) : 5451-5460, 2005.



パスウェイ描画解析ソフト “Cell Illustrator 【セルイラストレータ】”

セルイラストレータは、生命をシステムとして理解するというゲノム解読後の生命科学の新たなチャレンジの実現を目指し、東京大学とジーエヌアイが共同開発したパスウェイ描画解析ソフトウェアです。

【機能概要】

● 簡単かつ直感的に生物パスウェイの描画ができる。

生命システムを構成するパスウェイ（代謝経路、遺伝子制御ネットワーク、シグナル伝達経路、細胞間の制御反応など）を描くために必要なアイコンを 350 個以上備えており、これらをドラッグアンドドロップし、コネクタで繋いでいくことで簡単にパスウェイを作成できます。さらに自分でオリジナルのアイコンを作成することもできます。また、これらアイコンには生物学の用語（オントロジー）情報が入っており、情報の整理・共有・再利用に便利です。

● 作成したパスウェイはただちにシミュレーションができる。

作成したパスウェイは、再生ボタンを押せばすぐに簡単なシミュレーションが可能です。仮説の生成・検証をする、遺伝子をノックアウトした影響を予測する、予備実験をするといったことを簡単な操作で実現できます。さらに、数式を入力することで複雑なシミュレーションもできます。

● 遺伝子ネットワークの探索と解析ができる。

マイクロアレイ解析で得られた遺伝子ネットワークを表示、特定の経路を検索、サブネットワークの作成などができます。この機能は、実際にジーエヌアイの遺伝子ネットワーク解析に用いられています。

【特長】

- 最新の CSML フォーマットの入出力形式 CSML3.0 に対応
- あらゆる OS 環境（Windows、Mac OS X、Unix、Linux）に対応
- 350 個以上のオントロジーと関連付けられた、ベクター形式（SVG）の洗練されたアイコン
- 他のパスウェイモデル（SBML、CellML 形式）をインポート可能
- BIOBASE 社の TRANSFAC（遺伝子制御データベース）、TRANSPATH（パスウェイデータベース）に含まれる、ヒト・マウス・ラットの 10 万以上の生体内反応をインポート可能（オプション）
- 作成したパスウェイは直ちにシミュレーションが可能

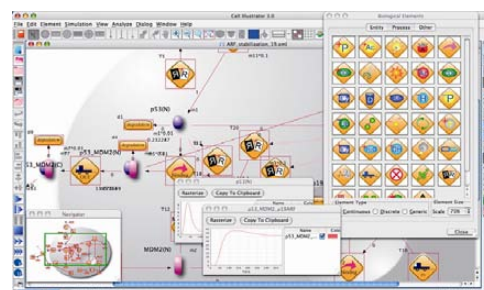


図 1. ネットワーク描画例

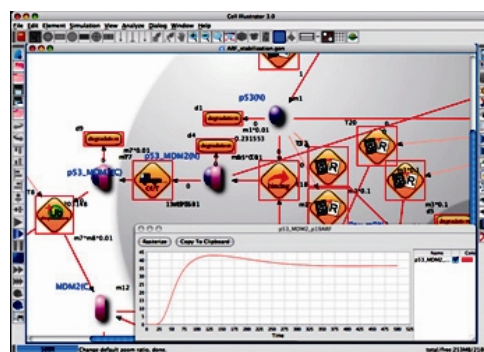


図 2. シミュレーション画面例

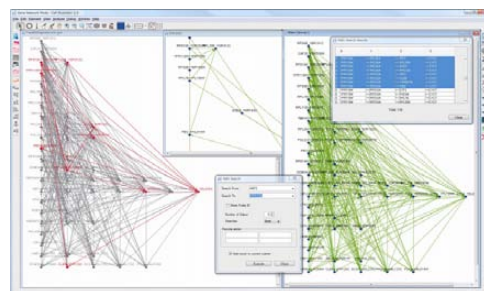


図 3. 遺伝子ネットワーク表示例

コードNo.	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格(円)*	備考
306-33381	GS-CIPC01J	Cell Illustrator Professional Corporate Edition セルイラストレータ プロフェッショナル コーポレート版	1セット	600,000	プロフェッショナル・ユーザー向け
303-33391	GS-CISC01J	Cell Illustrator Standard Corporate Edition セルイラストレータ スタンダード コーポレート版	1セット	200,000	一般ユーザー向け
306-33401	GS-CIPA01J	Cell Illustrator Professional Academic Edition セルイラストレータ プロフェッショナル アカデミック版	1セット	150,000	教育機関のプロフェッショナル・ユーザー向け
303-33411	GS-CISA01J	Cell Illustrator Standard Academic Edition セルイラストレータ スタンダード アカデミック版	1セット	50,000	教育機関の一般ユーザー向け
300-33421	GS-CISS01J	Cell Illustrator Standard Student Edition セルイラストレータ スタンダード 学生版	1セット	12,000	学生向け
307-33431	GS-CICA01J	Cell Illustrator Classroom Single Pack セルイラストレータ クラスルーム 1ライセンス	1セット	50,000	教育機関向けパック製品
304-33441	GS-CICA10J	Cell Illustrator Classroom 10 License Pack セルイラストレータ クラスルーム 10ライセンス	1セット	250,000	教育機関向けパック製品
301-33451	GS-CICA50J	Cell Illustrator Standard Student Edition セルイラストレータ クラスルーム 50ライセンス	1セット	1,250,000	教育機関向けパック製品

*：年間のライセンス料となります。

※詳細は、ジーエヌアイのホームページ(www.cellillustrator.com/jp/home)をご覧ください。

生命システムのモデル作りとシミュレーション

～セルイラストレータを使ってみよう～

山口大学 理学部 附属生命パスウェイ解析センター 教授 松野 浩嗣

1. 誰でも使えるセルイラストレータ

システム生物学…。最近流行のこの言葉を、細胞の研究者であれば誰でも一度は耳にしたことがあるのではないだろうか。

遺伝子発現制御やタンパク質相互作用など、細胞内の活動要素の働きが多く分かってきた。しかし、要素の情報がいくら蓄積されても細胞全体の働きを理解したことにはならない。これらの活動要素がどの時点で作り出され、他の部品とどのように関係しあい、どのように使われているのかという、システムとしての情報が分かって、初めて細胞全体の働きが理解できたと言える。

システム生物学は、このための方法論を提供する。いや、実際にはその方法論はまだ確立しておらず、システム生物学はその方法論を研究する学問と言った方が正しいだろう。その研究の多くは、微分方程式や確率、制御理論など、数学ベースの道具を使って行われている。そのため、大半の生物学者にとって、システム生物学はまだ遠い存在のものに感じられているようである。

セルイラストレータは、そんな生物学者をぐっとシステム生物学に近づけるソフトウェアである。その理由を述べよう。まず、上で書いたような数学の道具を必要としない。次に、子供でも使える、お絵かきソフト並のユーザーインターフェイスを備えている。パラメータの変更も、クリック一発で行

える。つまり、普通にパソコンが使える生物学者なら、誰でもすぐに使いこなすことができるのである。

セルイラストレータは次のように使う。分子生物学の本には、遺伝子やタンパク質の活性、抑制関係を矢印で表した図が書いてある。まず、この図をセルイラストレータのドローイング機能を使って書き写す。次に、遺伝子の発現量やタンパク質の発現量など、既知の分子濃度の時間経過を手がかりにし、シミュレーションを実行しながら、トライアンドエラーで反応速度を決めていく。難しそうに思えるかもしれないが、セルイラストレータのユーザーインターフェイスはとても使いやすく設計されているので、スムーズにこの作業が行える。こうして、自分の研究に使えるシミュレーションモデルができあがる。

私の研究室では、5年以上前からセルイラストレータを使っているが、配属されたものの4年生でも少しばかりのトレーニングですぐにセルイラストレータを使うことができるようになった。これは、他の同種の細胞シミュレーションソフトにはとても真似のできない特長である。

2. シミュレーションモデルの作り方

図1を見て欲しい。分子生物学の研究者には、この図は生物学のテキストや論文に出ている絵そのままに見えるだろう。実はこの図はセルイラストレータで書いたアポトーシスのシグナル伝達経路のモデルであり、そのままシミュレーション実行できる。実際、この図の右側の2つの小さなウィンドウに、シグナル伝達経路にあるタンパク質の濃度変化のシミュレーション結果が描かれている。

シミュレーションなので、もちろんパソコン内部では数値計算を実行している。しかし、この図のどこにも複雑な式やプログラムは見あたらない。それはこの図では、式はわざと表示しないように隠しているからである。これも、プレゼンテーションに必要な要素だけを選んで表示できる、というセルイラストレータの機能の一つである。

「きっと複雑な式が隠されているのでは？」と思う読者もいるかもしれない。でも、そんなことはない。使っている式は、 $0.5 \times m$ や $0.3 \times m \times n$ 程度の簡単なものだけである。図2を使ってこのことを説明しよう。

図2は、体内時計遺伝子のPerとCryがそれぞれ転写・翻訳されて、複合体PER/CRYができあがるプロセスを描いている。mRNA、タンパク質、複合体を表している部品は形を見ればすぐに分かるだろう。PerのmRNAやタンパク質は青色で、Cry

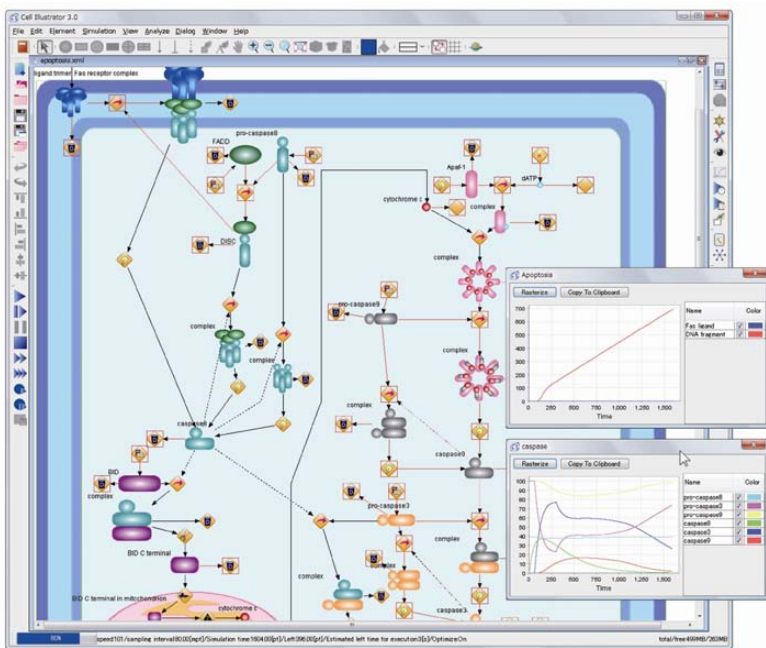


図1. セルイラストレータ 3.0 で実行中の Fas により誘導されるアポトーシスシグナル伝達経路のモデル。赤い矢印が反応が起きている部分である。右側に位置している2つの小窓のうち、上の小窓の赤いグラフは時間経過とともにDNAフラグメントが進行していることを示している。下の小窓は、経路上にあるカスパーゼやカスパーゼ前駆体の濃度変化である。波形の変化は、経路上の上位から下位にシグナルが伝達していく様子を示している。

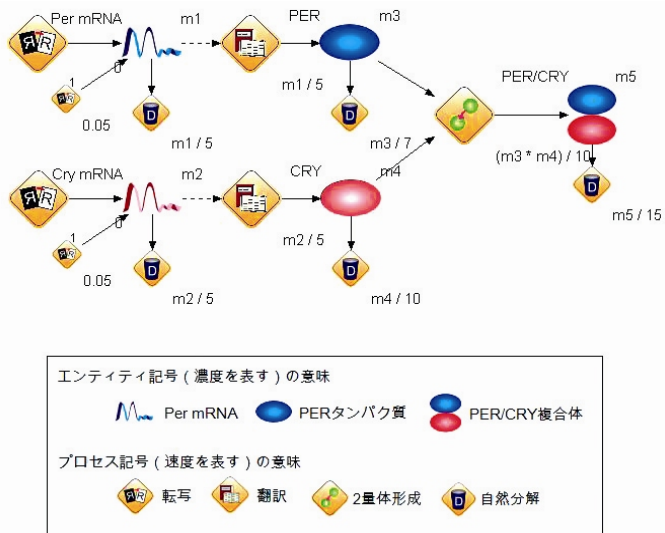


図2. 2つの時計遺伝子 Per と Cry がそれぞれ転写・翻訳され、複合体を形成していく過程を描いたモデル。エンティティの変数 m は、mRNA やタンパク質の濃度を表す (例: m_1 は Per mRNA の濃度)。プロセスの式 m/Δ (m は分子数、 Δ は、転写、翻訳、2量体形成、自然分解の速度を表す (例: $m_2/5$ は、CRY の翻訳速度))。

のそれらは赤色で書いてある。 m_1, m_2, m_3, m_4, m_5 はこれらの物質の濃度を表す変数である。例えば、 m_1 は Per mRNA の濃度であり、 m_5 は PER/CRY 複合体の濃度である。これらの部品はエンティティと呼ばれる。

さて、問題の式であるが、これは黄色のひし形の部品に割り当てられている。このひし形の部品をプロセスという。例えば、図中の $m_1/5$ (m_1 割る 5) は PER タンパク質ができる際の翻訳速度を表す式である。 m_1 は Per mRNA の濃度であるから、Per mRNA の濃度に依存した速度が、PER タンパク質の生成速度として設定されていることになる。この設定は、生物学者の感覚とも合致しているだろう。もしこの速度を速くしたければ、ここを $m_1/3$ などと変更すればよい。また、 $(m_3 * m_4) / 10$ は PER タンパク質 (濃度 m_3) と CRY タンパク質 (濃度 m_4) の複合体を生成する速度を表している。

これでお分かり頂けたと思うが、セルイラストレータを使ったシミュレーションモデルの作成はとても簡単で、

- ・ mRNA やタンパク質の部品を表すエンティティを配置する (m_1, m_2 などの変数はセルイラストレータが勝手に決めてくれる)、
- ・ 各エンティティをプロセスで接続し、各プロセスに反応速度を表す簡単な式を割り当てる。

という作業を繰り返すだけである。

「プロセスに割り当てる式が簡単なのは分かった。でも、 $m_1/5$ の分母の 5 はどうやって決めたの？」そんな声が聞こえて来そうであるが、実はこれはトライアンドエラーで決めている。つまり、“欲しい結果” がグラフとして現れるまで、この分母を変更してはシミュレーションを実行する。“欲しい結果” が出たかどうかは、生物学者が自分の知識や経験に基づいて判断する。図1のアポトーシスのシグナル伝達経路モデルも情報科学の研究者が作ったものではなく、山口大学の生化学の研究室で作成されたものである。

式の設定を全てのプロセスについてやらないといけないので、大変な作業に思えるだろう。しかし、セルイラストレ

ータのユーザインターフェイスを使えば、ストレスなしにこの作業を行うことができる。クリック一発で式の変更ができ、すぐにシミュレーション実行ができるからである。

図2は体内時計の遺伝子機構の一部であるので、この機構の全体のシミュレーションモデルに興味がある読者は、文献 [1] に詳しい説明が書いてあるので、この本をお読み頂きたい。この本には、EGF シグナル伝達経路や解糖経路の作り方についても分かり易く説明してある。

3. セルイラストレータの利用例

私の研究室では、セルイラストレータとその前身のソフトウェアを使って、下に挙げるような多くのシミュレーションモデルを作ってきた。

- 1) λ ファージ遺伝子スイッチ機構
- 2) ショウジョウバエの時計遺伝子機構
- 3) マウスの時計遺伝子機構
- 4) がん遺伝子 (p53, MDM2, p19ARF) の制御関係
- 5) Fas 誘導によるアポトーシスシグナル伝達経路
- 6) ショウジョウバエの Notch シグナル伝達経路
- 7) lac オペロンと解糖経路
- 8) アフリカツメガエルの細胞分裂機構
- 9) 分裂酵母の細胞周期機構

このうち、1), 2), 3), 4), 5), 6), 7) については、[2] のウェブサイトからシミュレーションモデルをダウンロードすることができる。

我々の研究グループ以外でも世界中でセルイラストレータは使われている。その代表的なものを3例紹介しよう。

フランス・ジェノポールの Troncale ら [3] は、IL-6 を活性化する正のフィードバックとして働く自己分泌ループを予測し、このループを含むモデルをセルイラストレータを用いて作成した。シミュレーションによって、このフィードバックループによって生産される sIL-6 は、造血幹細胞の運命を決める後成的な修飾には関与していないことを示した。

シンガポール国立大学の Koh ら [4] は、Akt を含むシグナル伝達経路と MAPK を含むシグナル伝達経路のシミュレーションモデルをセルイラストレータを使って作り、PDK1 という酵素に注目して、前立腺癌におけるこれら2つの経路のクロストークの働きについてシミュレーションを行った。その結果、PDK1 をノックアウトして Akt 活性を減少させると、MAPK 経路の働きに大きく影響するという現象を見いだした。

カナダ・モントリオールのエコールポリテクニクの Hardy ら [5] は、興奮性シナプスの長期増強を題材に取り上げ、シナプスの現象モデルと CaMKII 制御経路の分子モデルの異なるレベルのシミュレーションをセルイラストレータで行った。(文献 [5] では、Genomic Object Net (GON) でシミュレーション実行したと書かれているが、GON はセルイラストレータの前名称である。) この論文では、セルイラストレータが分子レベルから表現レベルまで広い階層にわたるシミュレーションが可能であることとともに、微分方程式で書かれたモデルも容易にセルイラストレータでシミュレーションできることを示している。

この他、現在進行中の仕事であるが、2007年2月に私の研究室に滞在した英国ニューキャッスル大学の研究者による、がん転移に関するシグナル伝達経路をセルイラストレータを用いてモデル化した例がある。

参考文献

1. 土井淳、長崎正朗、斉藤あゆむ、松野浩嗣、宮野悟;システム生物学がわかる!、共立出版、2007.
2. <http://genome.ib.sci.yamaguchi-u.ac.jp/~gon/>
3. S. Troncale, F. Tahi, D. Campard, J. P. Vannier, and J. Guespin, Modeling and simulation with hybrid functional Petri nets of the role of interleukin-6 in human early haematopoiesis, Pacific Symp. Biocomput. 11 : 427-438, 2006. 4.
4. G. Koh, H. F. C. Teong, M.-V. Clement, D. Hsu, P. S. Thiagarajan, A decompositional approach to parameter estimation in pathway modeling:a case study of the Akt and MAPK pathways and their crosstalk, Bioinformatics, 22(14) : e271-e280, 2006.
5. S. Hardy and P. N. Robillard, Phenomenological and molecular-level Petri net modeling and simulation of long-term potentiation, BioSystems, 82 : 26-38, 2005.

Infomatic World 創刊一周年記念

パスウェイ描画解析ソフト

**CI “Cell Illustrator [セルイラストレータ]”
ITスキルアップ応援キャンペーン**

平成20年10月末まで

30% Off!!

- “Cell Illustrator” 製品を、いきなり、おトクな、「年間継続ライセンス」価格で提供!!
- さらに、新刊書「システム生物学がわかる!」(共立出版)を一冊プレゼント!!

★キャンペーン対象商品 価格体系

コードNo.	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格(円)	備考
306-33381	GS-CIPC01J	Cell Illustrator Professional Corporate Edition セルイラストレータ プロフェッショナル コーポレート版	1セット	600,000	プロフェッショナル・ユーザー向け
303-33391	GS-CISC01J	Cell Illustrator Standard Corporate Edition セルイラストレータ スタンダード コーポレート版	1セット	200,000	一般ユーザー向け
306-33401	GS-CIPA01J	Cell Illustrator Professional Academic Edition セルイラストレータ プロフェッショナル アカデミック版	1セット	150,000	教育機関のプロフェッショナル・ユーザー向け
303-33411	GS-CISA01J	Cell Illustrator Standard Academic Edition セルイラストレータ スタンダード アカデミック版	1セット	50,000	教育機関の一般ユーザー向け

**★継続ライセンス 価格体系 ⇒ 初回購入時から、
年間継続ライセンス価格を適用します**

コードNo.	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格(円)	備考
307-33551	GS-CIPC01JS	Cell Illustrator Professional Corporate Edition Subscription License セルイラストレータ プロフェッショナル コーポレート版 継続ライセンス	1セット	420,000	プロフェッショナル・ユーザー向け
301-33571	GS-CISC01JS	Cell Illustrator Standard Corporate Edition Subscription License セルイラストレータ スタンダード コーポレート版 継続ライセンス	1セット	140,000	一般ユーザー向け
300-33541	GS-CIPA01JS	Cell Illustrator Professional Academic Edition Subscription License セルイラストレータ プロフェッショナル アカデミック版 継続ライセンス	1セット	105,000	教育機関のプロフェッショナル・ユーザー向け
304-33561	GS-CISA01JS	Cell Illustrator Standard Academic Edition Subscription License セルイラストレータ スタンダード アカデミック版 継続ライセンス	1セット	35,000	教育機関の一般ユーザー向け

※価格はすべて希望納入価格であり、消費税等は含まれておりません

★プレゼント書籍

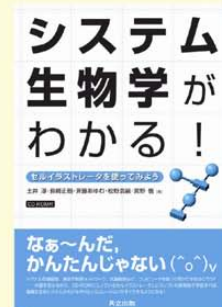
「システム生物学がわかる!」

～セルイラストレータを使ってみよう～

土井 淳・長崎正朗・斉藤あゆむ・松野浩嗣・宮野 悟著 3,675円(税込)(共立出版)

【おもな内容】

- 第1章 序論
- 第2章 パスウェイのデータベース
- 第3章 パスウェイシミュレーションソフトウェア
- 第4章 セルイラストレータをはじめよう
- 第5章 パスウェイ表現とシミュレーション
- 第6章 いろいろなパスウェイ
- CD-ROM セルイラストレータ (Cell Illustrator) 簡易版



第3回 “和光&富士通” 計算化学セミナー開催記

『パスウェイ解析ツールのご紹介』～創薬コンセプト設計手法の最前線～

各種生物のゲノム情報が出揃い、タンパク質やRNAなどの生命システムを構成する部品のリストが、明らかになってきました。それに伴い、研究者の興味の対象は、個々の遺伝子のローカルな機能に留まらず、これらの部品がどのように連携して作用し、動的なネットワークを構成してシステムとしての多様な機能を創造しているのか、というところまで広がってきています。

一方、正常-疾患などの複数の実験データを活用して、その有意変動部品群からパスウェイを構築し、独創的な創薬コンセプトを設計することも可能となってきました。

去る2月28日(木)、富士通(株)様のご協力を得まして、最新のパスウェイ解析ツールと独創的創薬コンセプト設計手法のご紹介セミナーを開催いたしました。

- | | |
|--|-------------|
| 1. 「Cell Illustrator」(パスウェイ描画解析ソフトウェア) | [(株)ジーエヌアイ] |
| 2. 「P2P Inspector」(動的パスウェイ解析ソフトウェア) | [富士通(株)] |

- ・開会挨拶 和光純薬工業(株) 学術部
- ・「セルイラストレータではじめるシステム生物学～生命をシステムとして理解するために～」
東京大学 医科学研究所ヒトゲノム解析センター 教授 宮野 悟 氏
- ・体験コーナー「Cell Illustrator」をさわってみよう!! (コーヒーブレイク)
- ・「富士通バイオテキストマイニング技術と動的パスウェイ解析」
富士通(株) バイオ IT 事業開発本部 バイオケミカルプロジェクト室 木下 修平 氏
- ・「P2P Inspector™によるクロスオミックス」
富士通(株) バイオ IT 事業開発本部 バイオケミカルプロジェクト室 土井 健太郎 氏
- ・お楽しみ抽選会
- ・閉会挨拶 富士通(株) バイオ IT 事業開発本部

☆セルイラストレータではじめるシステム生物学 —生命をシステムとして理解するために—

複雑な生命システムを理解するには、これまでの分子生物学的方法論だけでは無理がありそうということが認識されはじめています。そして、コンピュータを使って生命システムのモデル化・シミュレーションと実験データとを融合させるシステムズバイオロジーという新たな法論が登場してきました。

演者らのグループは、1999年ごろより、生命システムに関する情報を整理・記述して簡単に生命システムのモデル化とシミュレーションが実現できるようなイン・シリコ統合ソフトウェア環境を開発してきました。これが、セルイラストレータ(Cell Illustrator)です。



本講演では、以下の項目に沿って、セルイラストレータの機能を紹介しました。

- 1) システムズバイオロジーの世界動向
- 2) セルイラストレータ開発の動機とその歴史
- 3) 生命システムの知識化・電子化、そしてシミュレーション
- 4) パスウェイデータベースとの融合
- 5) シミュレーションモデルと実験データの融合へ向けて

【講師紹介】

東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 教授 宮野 悟 氏

1979年九州大学理学研究科修士課程数学専攻修了。理学博士。同大学理学部助手、フンボルト財団研究員、旧西ドイツPaderborn大学情報科学科助手、九州大学理学部教授などを経て、1996年より現職。

IBM科学賞、坂井記念特別賞などを受賞。日本バイオインフォマティクス学会会長、International Society for Computational Biology 理事、The Association for Asian Societies for Bioinformatics 初代会長などを歴任。PLoS Computational Biology、Bioinformatics などのエディターを務める。

☆「富士通テキストマイニング技術と動的パスウェイ解析」

従来のパスウェイ解析では、キュレーターという専門家が、実際に文献を読み、そこから分子間の相互作用情報を抽出することで特定の生体内現象に即したパスウェイを構築してきました。このような構築方法をキュレーションと呼びます。

キュレーションは、有効な構築方法の一つですが、キュレーターという人的資源を用いた手段ゆえに、特定の生体内現象にマッピングされる分子の選定へのバイアスや、マッピングされるべき分子が欠損する可能性が生じます。



そこで P2P Inspector は、テキストマイニング技術による 400 万件もの相互作用情報と、そこに付随する医学情報に関するデータベースを搭載し、高網羅・高精度な統計解析を行うことで、前述したバイアスや欠損を回避します。その結果、より効果的な既存化合物の適用拡大や新規標的探索、副作用候補情報の抽出を可能にします。このような柔軟なパスウェイ解析を「動的パスウェイ解析」と呼びます。

本講演では、キュレーションツールでなし得ない動的パスウェイ解析と、それを支えるテキストマイニング技術について紹介しました。

【講師紹介】

富士通(株) バイオ IT 事業開発本部 バイオケミカルプロジェクト室 木下 修平 氏

☆「P2P Inspector™によるクロスオミックス」

近年における実験技術の飛躍的な進歩により、代謝産物や代謝酵素、それら酵素群の発現を制御する遺伝子など、さまざまな物質の検出が可能になっています。検出された物質は解析の対象となり、代謝産物の解析はメタボロミクス、酵素や制御タンパク質などの解析はプロテオミクス、転写や発現などの制御遺伝子に関する解析はゲノミクスもしくはトランスクリプトミクスなどと呼ばれます。



このように、多様なオミックスデータが入手可能な状況において、メタボロミクス～プロテオミクス～ゲノミクス/トランスクリプトミクスを統合的に扱うことにより、より効果的な「創薬コンセプトの設計」や「化合物の安全性研究」が可能になります。弊社では、このようにオミックスを統合的に扱うことをクロスオミックスと呼んでいます。

本講演では、オミックスデータを P2P Inspector の入力とした具体的なデモを交えて、クロスオミックスのコンセプトとその有効性を紹介しました。

【講師紹介】

富士通(株) バイオ IT 事業開発本部 バイオケミカルプロジェクト室 土井 健太郎 氏



☆スライド集はこちら <http://www.wako-chem.co.jp/siyaku/info/soft/article/ci.htm>

本文に収載しております試薬は試験・研究の目的にのみ使用されるもので、「医療品」、「食品」、「家庭用品」などとして使用できません。価格はすべて希望納入価格であり、消費税等が含まれておりません。

和光純薬工業株式会社

本社 ☎540-8605 大阪市中央区道修町三丁目1番2号 ☎(06) 6203-1788 (試薬学術部)
支店 ☎103-0023 東京都中央区日本橋本町四丁目5番13号 ☎(03) 3270-8243 (試薬学術部)

●九州営業所 ☎(092) 622-1005 (代) ●横浜営業所 ☎(045) 476-2061 (代)
●東海営業所 ☎(052) 772-0788 (代) ●筑波営業所 ☎(029) 858-2278 (代)
●東北営業所 ☎(022) 222-3072 (代) ●北海道営業所 ☎(011) 271-0285 (代)
●中国営業所 ☎(082) 285-6381 (代)

フリーダイヤル 0120-052-099 フリーファックス 0120-052-806

■ご意見・お問い合わせ、本誌のDM新規登録・変更等については、

E-mail : org@wako-chem.co.jp まで

Wako Chemicals USA, Inc.

<http://www.wakousa.com>

●Head Office (Richmond, VA)

Tel: 1-804-714-1920

●Los Angeles Sales Office

Tel: 1-949-679-1700

●Boston Sales Office

Tel: 1-617-354-6773

Wako Chemicals GmbH

European Office

<http://www.wako-chemicals.de>

Tel: 49-2131-311-0

URL : <http://www.wako-chem.co.jp>