

論文内容の要旨

論文題目

A PLATFORM FOR BIOPATHWAY MODELING/SIMULATION AND RECREATING BIOPATHWAY DATABASES TOWARDS SIMULATION

(生体内パスウェイのシミュレーションソフトウェア開発と、シミュレーションにむけての生体内パスウェイデータベースの再構築)

氏名

長崎 正朗

ゲノム解析の研究が進み、生体内におけるパスウェイ情報処理がバイオインフォマティクスで最重要研究課題の1つとなってきている。生体内におけるパスウェイ情報を正確に処理することで適切な製薬の開発/患者への投与が将来的に期待できるなど、生化学的な観点から人類への恩恵が大きいといえる。

そこで本論文では、生物、医学系の研究者が、複雑な生体内パスウェイを簡単かつ柔軟に、(1) 既存のパスウェイデータの情報の適切な取り込み、(2) モデル作成、(3) モデルのシミュレーション、(4) シミュレーションの高度な可視化、が行える統合環境の重要性を提案し、それらの実装系((1) BPE, BPEOS [4, 2], (2/3) GON, GONML [3, 5], (4) Visualizer [5])の開発を行った。

さらに、(1) モデル化と(2) シミュレーションのアーキテクチャとして、視覚的にモデル化ができさらに数学的な解析ができるペトリネットを選定し、既存のペトリネットを用いてさまざまなバイオパスウェイをモデル化、シミュレーションする中で到達した、よりバイオパスウェイを取り扱いやすい独自のアーキテクチャ HFPN [1]/HFPNe を提案している。また、これらアーキテクチャ、ソフトウェアを他の既存のアーキテクチャ、ソフトウェアと比較することでこれら統合環境の有用性を示す。

2章では、HFPN/HFPNe を詳述する。HFPN は、hybrid Petri net, functional Petri net, 及び hybrid object net を拡張したもので、従来の Petri net の良さを継承し、離散量と連続量の両方を同時扱うことができ、その制御もほぼ任意にできるようにしており、階層化により複雑なシステムも直感的に構成できるようにしている。HFPN は、連続的なイベント/離散的なイベントに対して関数を適用できるためさまざまな反応系を柔軟にモデリングできる。また、同ペトリネットは、階層化ができるため複雑な反応系を整理して作成できる。HFPNe では、HFPN で扱える整数型、実数に加えさらに、(1) 真偽値、文字列などの基本型の追加、(2) 1つのスペースで複数の値

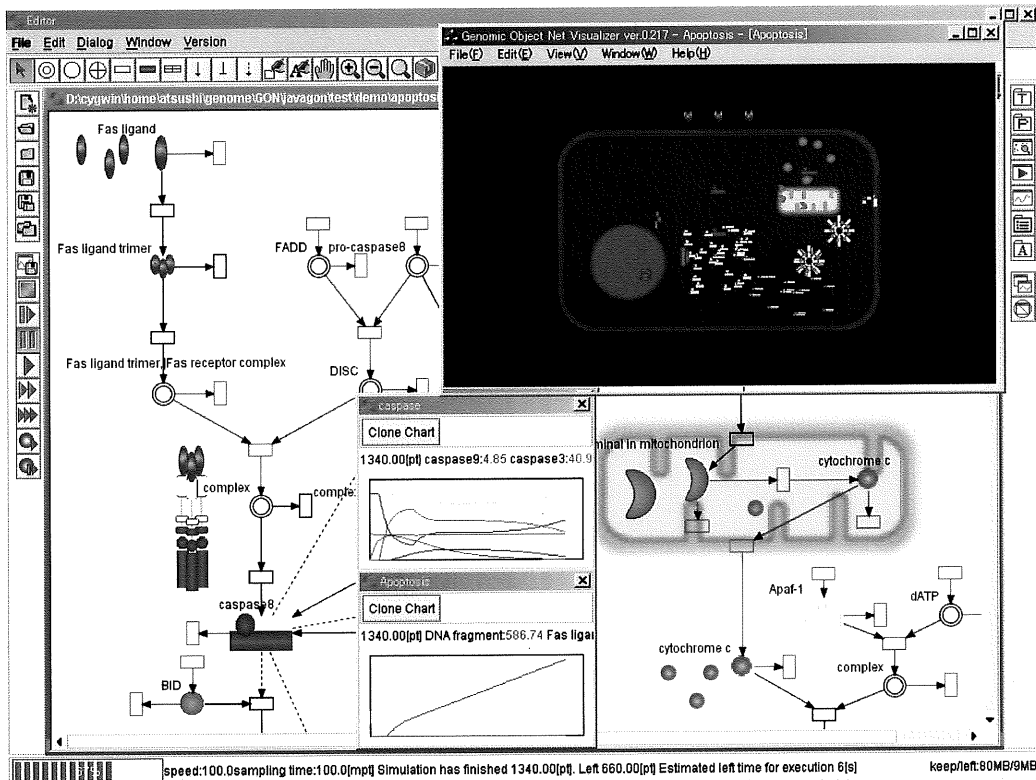


図 1: *Fas* リガンドによって引き起されるアポトーシスのシグナル伝達経路を GON 上で記述しシミュレーションしている例. GON のシミュレーションを同時に右上の Visualizer 上でアニメーションしている.

が扱えるよう、リスト、ペアなどの型の追加、(3) 複雑な現象を簡単に 1 つのスペースで記述できるようオブジェクトの型の追加、とそれらに伴う (4) 汎用エンティティ、汎用プロセスの追加とそれに伴うシミュレーションプロセスの改良、を行っている。これらの拡張を利用し、HFPN や微分方程式ベースのアーキテクチャでは扱いにくい、7 つの生体内の現象、(1) 原核生物の転写と翻訳、(2) 真核生物の転写と翻訳、(3) 選択的スプライシング、(4) フレームシフト、(5) 多糖類の生化学反応、(6) 多数の部位が修飾されるタンパク質 *p53*、(7) 遺伝病ハンティントン病、のモデリング/シミュレーションを HFPNe を用いて行い、このアーキテクチャの有用性を議論する。また、HFPNe を最新の類似する高階ペトリネット、Objective Coloured Petri nets, Reference Nets と比較し、HFPNe のパスウェイモデリングにおける有用性、他のこれらのペトリネットの特徴を考察する。

3 章では、前述の HFPN/HFPNe を用い、モデリング/シミュレーションソフトウェア、GON の開発と XML を用いた生体内パスウェイモデリング/シミュレーション記述形式 GONML の提案/開発を行い、他のソフトウェア (Cell Designer, E-Cell, Virtual Cell, Gepasi, PathwayPrism)/記述形式 (SBML, CellML) の特徴を述べ、さらにこれらのソフトウェア/記述形式に対する

GON/GONML の優位性を議論する。

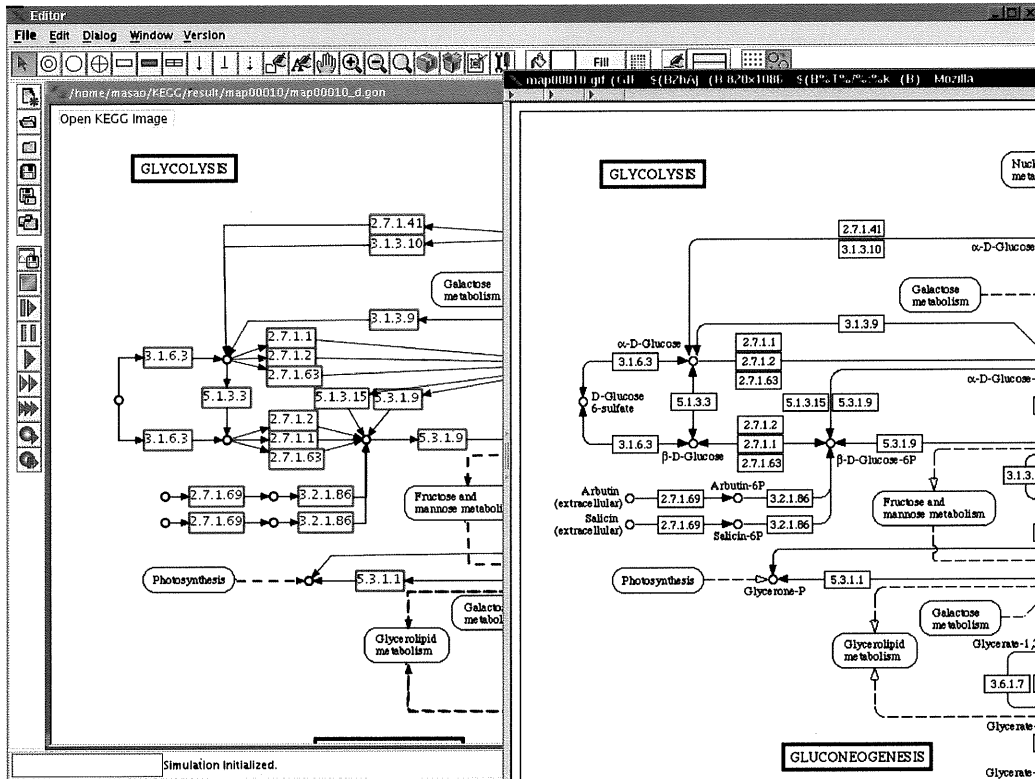
一方シミュレーションの把握と解析がバイオパスウェイの動的な現象を把握する上で需要である、しかし、他のバイオパスウェイモデリング/シミュレーションソフトウェアと同様、GONにおいても、2次元のプロットグラフによる視覚化ツールしか備わっていない。そこで、4章では、3章で述べたGONなどを用いた生体内シミュレーションの結果をより簡単かつ柔軟に視覚表現できる生体内パスウェイアニメーションの提案と、その実装系である生体内パスウェイアニメーションソフトウェア、Visualizerの開発を行い、実際に基本的な生体内の現象、転写/翻訳/抑制/発現/結合/分解などの生体反応をVisualizerで視覚的に表現しその有用性を示す。

さらに、5章では、KEGG, BioCyc, BRENDAなどの既存の生体内パスウェイデータベース中でモデリング/シミュレーションに必要な情報を適切に取捨選択することで新たにデータベースを作成し、そのデータベースを用いて必要なパスウェイを簡単かつ柔軟にモデリング/シミュレーションできるGONMLの形式に変換するシステムの提案と実装系、BPE, そのオンラインシステム、BPEOSの開発を行いその有効性を他のプロジェクト、BioPAX, KEGG-SBMLと比較し考察する。

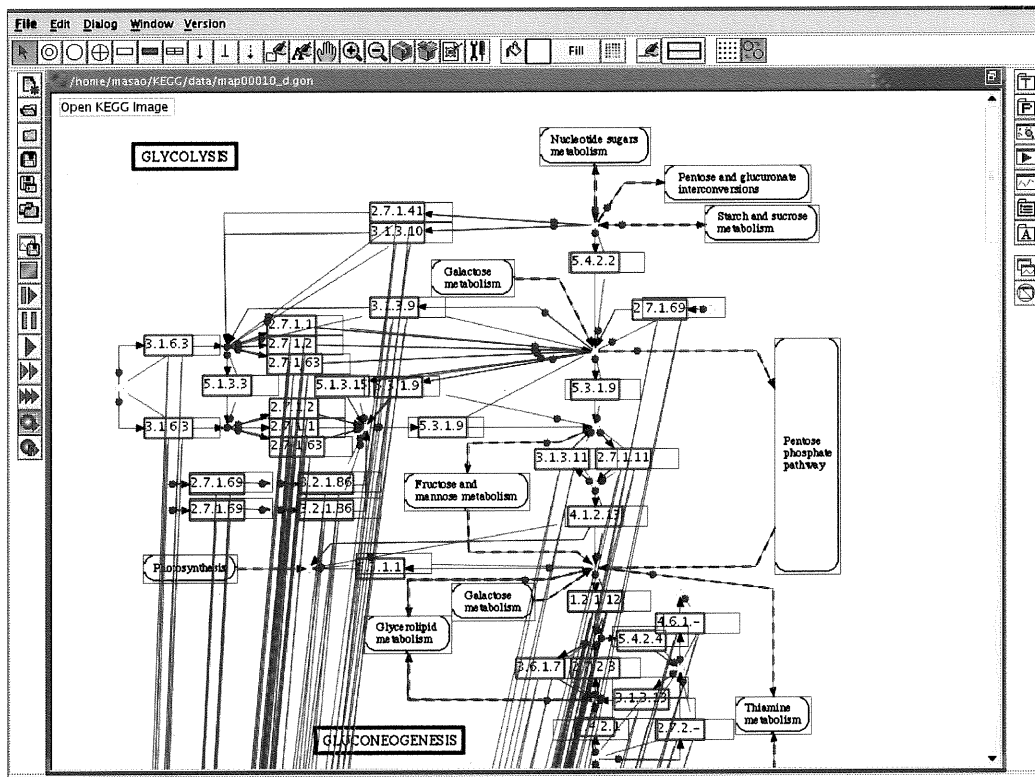
6章においては、本論文で提案する統合環境を構成するソフトウェア(GON, GONML, Visualizer, BPE, BPEOS)とそのアーキテクチャ(HFPN/HFPNe)を総括し、展望を述べる。さらに、分子生物学の研究室で実際にこの統合環境を用いることで新規に分子生物学の分野において有用な知見を発見した例を挙げ、本論文で提案する統合環境が分子生物学の生物実験を伴う研究で有効であることを例証する。

参考文献

- [1] H. Matsuno, A. Doi, M. Nagasaki, and S. Miyano. Hybrid Petri net representation of gene regulatory network. In *Pacific Symposium on Biocomputing 2000*, Vol. 5, pp. 341–352. World Scientific, 2000.
- [2] M. Nagasaki, A. Doi, H. Matsuno, and S. Miyano. Recreating biopathway databases towards simulation. In *Computational Methods in Systems Biology*, Vol. 2602 of *Lecture Notes in Computer Science*, pp. 191–192. Springer-Verlag, 2003.
- [3] M. Nagasaki, A. Doi, H. Matsuno, and S. Miyano. Genomic Object Net: a platform for modeling and simulating biopathways. *Applied Bioinformatics*, Vol. 2, No. 4, 2004. In Press.
- [4] M. Nagasaki, A. Doi, H. Matsuno, and S. Miyano. Integrating biopathway databases for large-scale modeling and simulation. In *The Second Asia-Pacific Bioinformatics Conference (APBC2004)*, Vol. 29 of *Conferences in Research and Practice in Information Technology*. Australian Computer Society, 2004. In Press.
- [5] 長崎正朗, 土井淳, 松野浩嗣, 宮野悟. バイオパスウェイモデリングとシミュレーションを実現するためのシステム—Genomic Object Net—. 人工知能学会, Vol. 18, pp. 12–20, 2003.



(a)



(b)

図 2: (a) KEGG のパスウェイデータベースの中の Glycolysis/Gluconeogenesis 代謝系の図 (右)。同図内の反応を BioPACS-KEGG を用いてシミュレーションできるように変換し、GON 上に表示した図 (左)。(b) (a) をさらに GON 上でシミュレーションしている図。