

論文審査の結果の要旨

氏名 長崎 正朗

本論文は、生体内のパスウェイを適切にモデル化することを支援し、モデルのシミュレーションとシミュレーション結果の視覚化を行う統合環境の提案を行い、それに基づく実装系(ソフトウェア)に関して報告している。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は、将来的に製薬の開発や患者への投与に応用できると考えられる。

具体的には、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に関して、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を行える統合環境の提案を行い、その実装系の開発を行った結果について報告している。

2章では、本論文のモデル化手法である HFPN/HFPNe に関して詳述している。これらは、視覚的なモデル化と数学的な解析が可能であるペトリネットを、複雑で大規模なバイオパスウェイをより簡潔かつ柔軟にモデル化/シミュレーションができるように拡張したモデル化手法である。HFPN は、hybrid Petri net, functional Petri net, 及び hybrid object net を拡張したもので、従来のペトリネットの良さを継承し、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可能であるとともに、階層化により複雑なシステムも直感的に構成できる。HFPNe では、HFPN で扱える整数、実数に加え、真偽値、文字列、リスト、ペアなどの型の追加、複雑な現象を簡単に1つのプレースで記述できるようオブジェクトの型の追加、それらに伴う汎用エンティティ、汎用プロセスの追加を行っている。これらの拡張を利用し、HFPN や微分方程式ベースの手法では扱いにくい、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、のモデル化/シミュレーションを HFPNe を用いて行い、この手法の有用性を議論している。

3章では、前述の HFPN/HFPNe を用いたモデル化/シミュレーション・ソフトウェアである GON の開発、XML を用いた生体内パスウェイ

のモデル化/シミュレーション記述形式 GONML の提案と開発を行った結果について報告し、他のソフトウェアに対する優位性を議論している。

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 の開発を行った結果について報告し、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している。

5章では、KEGG、BioCyc、BRENDA などの既存の生体内パスウェイ・データベース中からモデル化/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により新たにデータベースを作成し、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 の開発について報告し、その有効性を他のプロジェクトと比較し考察している。

6章においては、本論文で提案する統合環境を総括し展望を述べている。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している。

なお、本論文は宮野悟氏、松野浩嗣、土井淳氏らとの共同研究によるものであるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったものであり、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士(理学)を授与できると認める。