

## E-Cell IDE: システムバイオロジーのための モデリング・シミュレーション統合環境

櫻田 剛史<sup>1</sup>, 小泉 守義<sup>1,2</sup>, 野原 祥夫<sup>3</sup>, 岡田 千尋<sup>3</sup>, 松崎由理<sup>4</sup>, 富田 勝<sup>1</sup>  
1. 慶應義塾大学先端生命科学研究所, 2. 科学技術振興機構,  
3. 三菱スペース・ソフトウェア関西事業部, 4. 東京工業大学

### 概要

細胞のモデリングとシミュレーションは、細胞の動的で複雑な振る舞いを理解するためのシステムバイオロジーの新しい方法論として注目されている。

我々の研究チームでは、細胞内部の現象を効率よく、正確にシミュレーションすることを目的として、新しいモデリング・シミュレーション統合環境である、E-Cell IDEを開発した。本ソフトウェアによって、システムバイオロジー分野において、初心者からプロフェッショナル研究者までの実用に耐えられる、本格的なモデリング・シミュレーション環境が提供される。

### E-Cell IDE: An Integrated modeling and simulation environment for systems-biology

Takeshi Sakurada<sup>1</sup>, Moriyoshi Koizumi<sup>1,2</sup>, Sachio Nohara<sup>3</sup>, Chihiro Okada<sup>3</sup>,  
Yuri Matsuzaki<sup>4</sup>, Masaru Tomita<sup>1</sup>

1. Keio University, Institute for Advanced Biosciences, 2. Japan Science and Technology Agency (JST), 3. Mitsubishi Space Software Co., Ltd., 4. Tokyo Institute of Technology

### Abstract

Cell modeling and simulation are important methodologies of systems biology for understanding the dynamic and complex behavior of the cell. The objective of this project is to develop a software, called E-Cell IDE, which enable researchers to model and simulate cell behavior through the state-of-the-art approaches from both software and knowledge engineering. E-Cell IDE is a convenient platform for wider audiences, from beginners to experts of systems biology filed.

### 開発背景と目的

#### システムバイオロジーにおけるモデリングとシミュレーションの位置付け

生物や細胞をシステムとして捉えてその全体のしくみや振る舞いを理解するシステムバイオロジーの研究において、シミュレーションは中心的

な技術である。これは、数理モデル化された生命現象の多くは非線形の式を含むため、系の挙動を詳しく解析するためには数値解を近似的に求める必要があるからである。

細胞内で起きている生命現象を分子レベルで説明するために数理モデルを構築する場合、必要とされる方法論は多岐にわたる。マクロな量とし

での濃度を扱えばよい代謝反応については常微分方程式で表現が可能であるが、遺伝子発現や、シグナル伝達など非常に少数の分子が反応系に大きく影響を与える場合には、確率論での取り扱いが必要であり、物質の局在が重要なケースでは偏微分である拡散方程式も必要となる。

このような多様な手法を用いて構築される数理モデルを組み合わせるシミュレーションし、目的とする細胞の生命現象を解析することを目的として、研究者らのグループではマルチタイムスケール・マルチアルゴリズム法を実装した E-Cell3 を開発した[1]。

### 実用的なモデリング・シミュレーション環境の開発

細胞モデリングは、細胞内の多様な生理現象を対象とするため、そのシミュレーション実行時間に比して、モデリングの工程が他分野のシミュレーション研究とは異なり、目的に応じてのチューニングなど、かなりの時間的コストが必要である。このことは、本質的な細胞のシステムの複雑性と、そのモデリングにおいてある程度の抽象化をせざるを得ない、コンピュータリソース面での制限に起因するものであって、この分野の成功は如何に目的に則ったモデリングを効率よく行うか、ということにある。

E-Cell3 は C++で記述された数値計算コアエンジンとそれをラップする Python 言語スクリプト環境によるフロントエンドによって構成されている。これにより、柔軟なモデリング、シミュレーションが可能な汎用システムを構築する当初の目的は達成できたものの、一方で対象となるユーザが自分でアルゴリズム開発も行えるユーザであり、シミュレーションを専門とする研究者に限定されがちであった。しかし、システムバイオロジーの主要な目的の一つである生命現象の理解と制御には、シミュレーション研究者だけでは不十分で、ウェット実験を行う実験生物学者との緊密なコラボレーションが必要である。

E-Cell IDE は E-Cell3 開発において不十分のまま終わったモデリング・解析環境について、シミュレーション研究を専門に行う研究者だけでなく、必ずしも PC スキルに長けていない実験生物学者に対してもモデルの構築、シミュレーション

ン、解析作業が容易に行えるようにする目的[2]で開発された実用的なモデリング・シミュレーション統合環境である (図 1)。

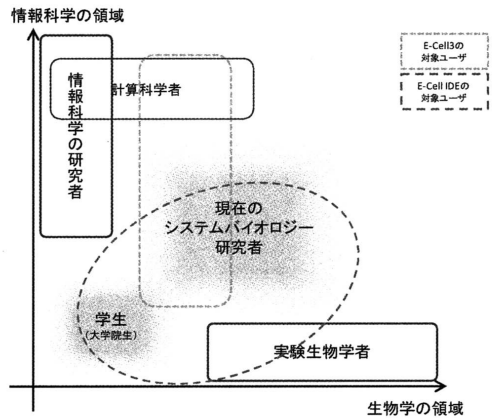


図 1 E-Cell IDE の対象とするユーザー層

### ソフトウェアアーキテクチャー

E-Cell IDE のアーキテクチャーは、シミュレーションエンジン、データ管理モジュール、プラグイン化された GUI モジュールという三層構造で構成されている (図 2)。シミュレーションエンジンには、E-Cell3 の数値計算コアモジュールをそのまま使用しており、これを .NET Framework のマネージドコードでラップして他のモジュールからのアクセスを可能としている。

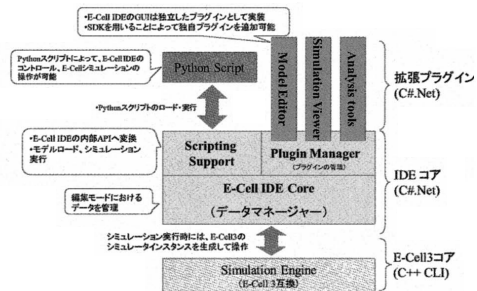


図 2 E-Cell IDE のアーキテクチャー概要

GUI 部分を完全にプラグイン化したことにより、モデルエディタ、シミュレーション、解析の各モジュールは共通のプラグインフレームワークの中で実装されており、シミュレーションエン

ジンや IDE コア部分とは独立してプラグインの換装や新規プラグインの追加が可能である。E-Cell IDE のコアとなる EcellLib ライブラリは、プラグインの鋳型となるクラス (PluginBase) を持ち、プラグインからモデルデータの操作、シミュレーションエンジンの制御を行うための手段が提供されている。ユーザは E-Cell IDE SDK を利用することによって、新たな機能を IDE に追加する独自にプラグインの作成を行う事ができる。

E-Cell IDE は E-Cell3 と共通のシミュレーションエンジンを用いているため、数年来の実績を

積んだ数値計算モジュールを用いることができ、継続的なメンテナンスが続けられている E-Cell3 側でのバージョンアップに対しても速やかなモジュールの入れ替え等の対応が可能となる。

## 特徴とする機能

E-Cell IDE の機能のうち、特徴として挙げられるものについて、以下に概要を説明する(表 1, ※は実装・テスト中のものを含む)

表 1 E-Cell IDE の特徴とする機能一覧

<p><b>プロジェクトエクスプローラー</b></p> <p>ツリー構造で、プロジェクト全体を管理</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・モデル構造の操作</li> <li>・ダイナミックモジュールの操作 (動的にロード可能なプログラムライブラリ)</li> <li>・ログアーカイブ操作</li> <li>・プロジェクト管理機能 (リビジョン管理)</li> </ul>	<p><b>モデルデバッガ</b></p> <p><b>静的デバッグ:</b></p> <p>シミュレーション実行前に判るミスを検出 (孤立エンティティを自動的に検出するなど)</p> <p><b>動的デバッグ※</b></p> <p>モデルの動的な挙動をチェックして判る問題の検出 (質量保存則のチェックなど)</p>
<p><b>ダイアグラムエディター</b></p> <p>パスウェイを描くことによるモデリング方法</p> <p>E-Cell3 でのモデルオントロジーを踏襲 (細胞内の物質、反応を表すエンティティのノード間をエッジで接続してモデルを構築)</p>	<p><b>解析ツール(プラグイン)</b></p> <p>常用の解析機能をあらかじめ提供 (GUI で操作)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ロバスト解析</li> <li>・パラメータ推定</li> <li>・感受性解析</li> <li>・分岐解析</li> </ul>
<p><b>スプレッドシートモード</b></p> <p>モデルの全要素を表形式で一覧表示・操作 (※) (ツリー構造、ダイアグラム描画とは違った表示により、モデル全体の見通しをつけることを支援する)</p>	<p><b>ビューモード</b></p> <p>シミュレーション中の動的な変化を、アニメーション等の視覚効果に変換し、ダイアグラムエディター上に重ねて表示 (表示の時間変化は.avi 形式で出力可能)</p>
<p><b>SBML サポート※</b></p> <p>SBML Level2 で記述されたモデルのインポート・エクスポートを実現 (SBML export については E-Cell IDE のモデルのうち、SBML Level2 で表現可能な部分について変換・出力が可能)</p>	<p><b>グリッドサポート※</b></p> <p>解析ツールと連携して動作</p> <p>Globus Toolkit 経由で、多数の解析ジョブをクラスター(SGE/Linux)に送り、結果を収集して解析を実施</p>
<p><b>スクリプトサポート※</b></p> <p>Python(CPython or IronPython)による IDE 全体のコントロールが可能</p> <p>ユーザベースでの解析プログラムの記述が可能 (E-Cell3 と同等の機能)</p>	<p><b>E-Cell3 由来の計算アルゴリズムモジュール群</b></p> <p>常微分方程式(ODE), 微分代数方程式(DAE)</p> <p>確率論モデルで使用: Gillespie, Tauleap</p> <p>代謝工学で使用: GMA, S-System など</p>

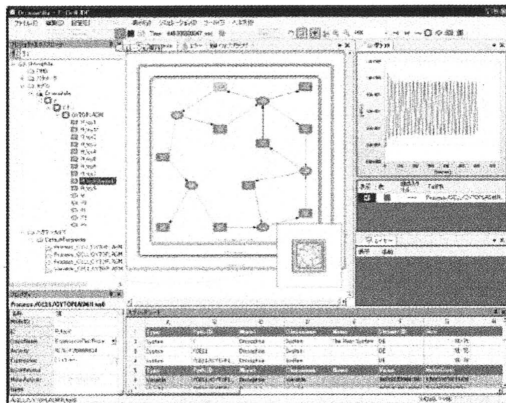


図 3 開発中の E-Cell IDE スクリーンショット

## 今後の展望

(現在の開発ステータス)

E-Cell IDE は現在、公開  $\beta$  プログラムを配布中である[6]。定期的な  $\beta$  リリースを繰り返しながら、ユーザサイドとの対話により挙げられた改善要求をもとに、ブラッシュアップを行い、その完成度を向上させながら今後数ヶ月以内にリリース候補版へと移行する予定である。

(Future work)

E-Cell IDE はシステムバイオロジー研究のためのプラットフォームであるが、重要なのは、その上で構築され研究に使われるモデルであり、プラットフォームはモデリング、シミュレーションと解析を効率よく行うための手段である。開発の基本方針として、主要な機能要件についてただ単に実装するにとどまらず、ユーザビリティの追求を継続的、徹底的に実施することとしている。

また、今後のシステムバイオロジー研究において重要と考えられる実験生物学者とのコラボレーションの際には、構築済みのシミュレーションモデルを使ってのシミュレーション(*in silico*)実験、解析等を行うことが主要な目的となると考えられる。このため、E-Cell IDE 本体の開発もさることながら、その上で動作するアプリケーションとしてのシミュレーションモデル[3-5]を充実させることが、システムバイオロジー研究の実用化に向けての重要なポイントとなると考えられる。

## 参考文献

- 1) Takahashi, K., Kaizu, K., Hu, B., and Tomita, M.: A multi-algorithm, multi-timescale method for cell simulation, *Bioinformatics*, Vol.20, No.4, pp.538-546 (2004).
- 2) 櫻田剛史, 松崎由理, 小泉守義, 富田勝: システムバイオロジーのためのモデリング・シミュレーション環境, *情報処理*, Vol.48, No.10, pp.23-29 (2007)
- 3) Kinoshita, A., *et al.*: Roles of hemoglobin Allosteric in hypoxia-induced metabolic alterations in erythrocytes: simulation and its verification by metabolome analysis., *Journal of Biological Chemistry*, Vol.282, pp.10731-107341 (2007)
- 4) Itoh, H., *et al.*: Simulation of developmental changes in action potentials with ventricular cell models., *Systems and Synthetic Biology*, Vol.1, pp.11-23 (2007)
- 5) Ohno H, Naito Y, Nakajima H, Tomita M.: Construction of a biological tissue model based on a single-cell model: a computer simulation of metabolic heterogeneity in the liver lobule., *Artificial life*, Vol.14, No.1, pp.3-28 (2008)
- 6) E-Cell IDE 公開  $\beta$  プログラム配布サイト, <http://e-cell.org/ide/>

## 謝辞

本研究は、科学技術振興機構戦略的創造推進事業 (JST CREST) 研究領域「シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築」の下、実施されています。