

3

システム生物学

— ウェットバイオロジーと計算機科学の接点 —

岡 浩太郎

慶應義塾大学工学部生命情報学科
oka@bio.keio.ac.jp

細胞・組織レベルの生命現象を理解するための直接的なアプローチは、実際にウェットバイオロジーの実験を行うことである。しかしながら、多種多様なパラメータにより制御されている生命現象を完全に記載するような実験方法は、いまだ十分整備されてはいない。最近になって、複数の細胞内シグナル伝達過程を可視化する技術や、任意のタイミングで細胞に擾乱を与えるような種々の実験方法が開発されるようになった。このような実験により得られたデータと、細胞動態を支配する物理化学的な基礎方程式から、生細胞の機能を計算機でシミュレートしようとする試みが進んできている。本稿では、細胞・組織レベルのシステム生物学への試みとして、ウェットバイオロジー（細胞機能可視化技術）と計算機科学（シミュレーション）との接点について紹介する。

生命のダイナミクスをシステムとして理解する方法

システム生物学におけるウェットバイオロジーと計算機科学との関係はどちらかがどちらかを包含するというのではなく、互いに相補的なものである（図-1）。システム生物学は「システムレベルでの生命の理解を目指す生物学の1分野である」と考えれば、遺伝子発現、タンパク質相互作用、代謝ネットワーク、細胞アーキテクチャ、シグナルトランスダクション、細胞内および細胞間の相互作用、臓器レベルでの機能解析、個体・個体間の相互作用など、課題になるものは多い。また生理現象全体の理解を目標に掲げたフィジオームプロジェクトも進行している。この新しい生物学研究を考える際には、計算機科学との接点という視点は必須であると思うが、「計算機を用いた生命現象シミュレーション」がシステム生物学ではないし、単にマイクロアレイを用いた研究をシステム生物学と呼ぶのも誤りであると思われる。

システムとして生命現象を理解することは大きく次のようなステップを踏むものと思う。まずは生命というシステムを構成する部品についての知識、次にその部品が集まることによりどのようなシステムとしての挙動が起こるのかについての知識、またこれらの知識を利用して、システムの挙動が初期・境界条件の違いでどのように変化するかというダイナミクスの予測、そしてあるタス

クを行うために生命システムを再構成すること、これらがすべて満たされたときに、我々はシステムとして理解できたと考えるのではないかと思う。

以上のような話を生物学者にすると、「そんなことは昔からやっている」と怒られることがある（特にシステム生物学という言葉に過剰反応して、攻撃的になるケースがまま見られる）。確かに以上に述べた理解のステップは細胞生物学者が顕微鏡を覗いて細胞の構築を調べたり、また生化学者がタンパク質を精製して試験管内で他のタンパク質との相互作用を調べたり、生理学者が未知のタンパク質機能を調べるために、アフリカツメガエルの卵母細胞にイオンチャネルを発現させ、電極を使ってそのメカニズムを調べることにそうは変わらない。それでは従来の生物学のアプローチと何が違うのか？

生命科学の目的の1つは、生命現象を普遍的に理解することである。また生命科学の研究方法が近年大きく進歩し、特に分子生物学的な方法とタンパク質工学における大規模かつ網羅的な研究方法が広く用いられるようになってきている。そのような研究においては分子生物学、計算機科学、制御工学、新規な実験・計測技術の開発が必須である。そのため、たとえば大量の実験データを取得した際にそれを整理・統合する必要がある。またそのようなデータを後に高速に検索し、また解析するためのツールも必要となるであろう。そのようなツールを提供しようというのもシステム生物学研究の目標の1つになる。また得られた結果を解析するだけではなく、その

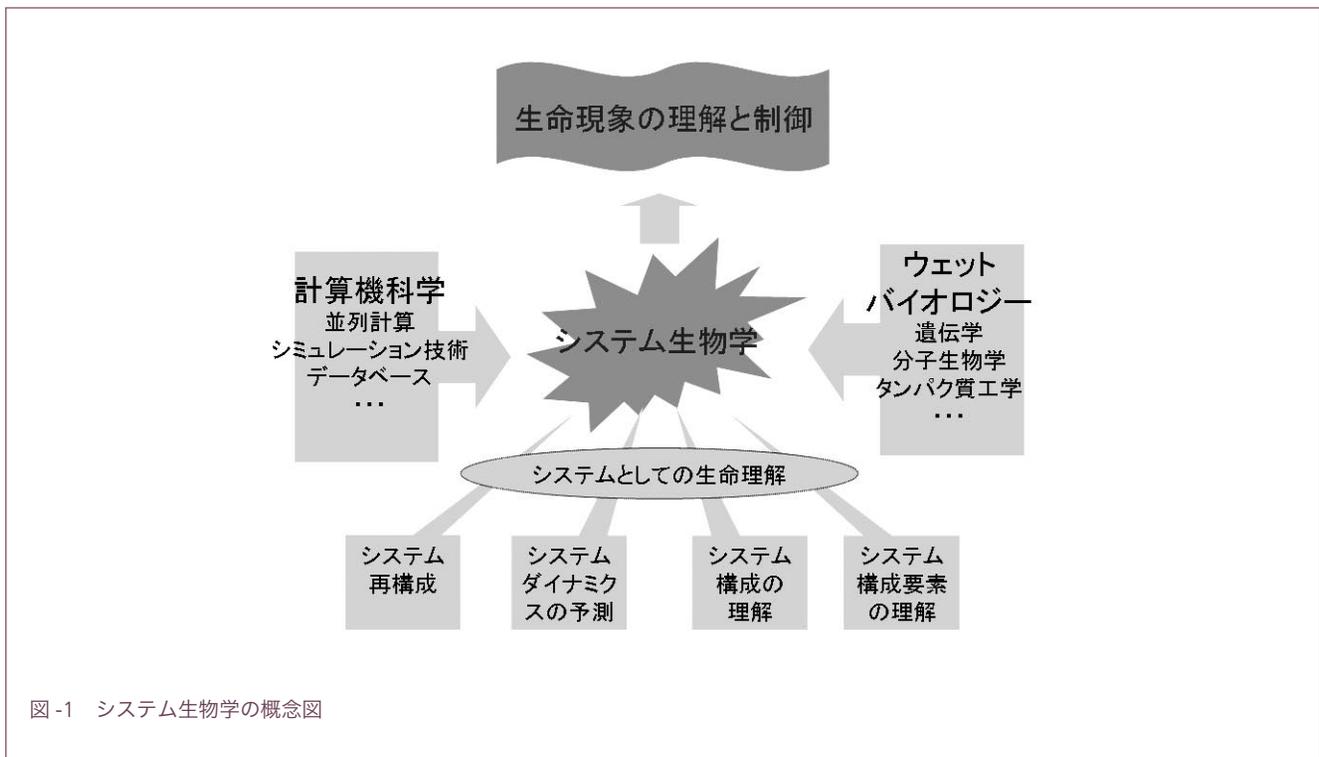


図-1 システム生物学の概念図

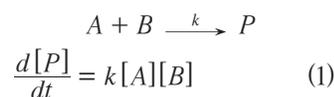
現象を支配する物理化学的な基礎方程式を組み合わせることにより、集中または分布定数系の計算機シミュレーションを行い、実験結果との整合性を調べることができる。この場合、シミュレーションの結果と実験結果が異なることは歓迎すべきことであり、新規な生理現象、代謝経路などの発見につながる可能性がある。また新規な実験条件に対して結果の予想を行うことにより、実験に要する労力を大きく軽減させることも期待される。

細胞動態を支配する物理化学的な基礎方程式と計算機シミュレーション

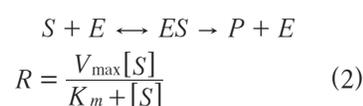
それではより限定した問題として、たとえば細胞の代謝または情報処理過程について計算機シミュレーションを行う場合を考えてみよう。そのような場合に解くべき方程式にはいろいろなものがあるが、いずれにせよ物理化学的な背景を持つものがほとんどである。ここではそのような方程式のいくつかについて具体的に説明する。

● 反応速度式

細胞内で生じる代謝反応は基本的には酵素を触媒とする反応式で記載することが可能である。たとえば以下のような酵素反応を数式で表現すれば式(1)となる。



この式は酵素反応速度式と呼ばれる微分方程式であり、 $[P]$, $[A]$, $[B]$ はそれぞれ生産物と原料(2種類)の濃度に対応しており、また k は反応速度定数で反応の進みや速さを規定している。そのためこのシミュレーションの結果を実験と比較するためには時々刻々と着目する物質濃度を追跡する必要がある。またこの常微分方程式に定常状態近似を仮定したものが、生化学で有名なMichaelis-Mentenの式と呼ばれる関係であり、(2)のように表現される。



ここで S , E , P はそれぞれ酵素反応の基質、酵素、生成物に対応し、括弧つきはその濃度を示している、 R は酵素反応速度となる。この式中、 K_m 値(Michaelis-Menten定数)と V_{\max} (酵素反応の最大速度)がこの酵素反応を決めるパラメータとなり、実験で自ら決定するか、文献調査またはデータベースにアクセスすることにより入手する必要がある。

●物質輸送にかかわる輸送方程式

物質輸送にかかわる方程式としては、電気化学ポテンシャル勾配（電位勾配と濃度勾配の和）を物質が下る方向に移動するようなものと、たとえばアデノシン三リン酸の加水分解に伴うエネルギーの放出を利用した、勾配に逆らうように輸送されるものがある。前者の典型的な例は拡散による物質輸送で、通常細胞内での輸送現象を考える場合には一番基本的なものである。このような現象を説明する方程式は(3)のように書き下すことができ、 c は着目している物質の濃度である。この方程式の性質を決めるパラメータ D を拡散定数とよぶ。

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \nabla^2 c \quad (3)$$

この式は時間（左辺）と空間（右辺）に関する偏微分方程式になっているため、実際に実験でこのシミュレーションの解との比較検討を行うためには時空間的な計測が必要となり、たとえば後述するようなバイオイメージング技術を利用することを今後考慮してゆく必要がある。

具体的な問題への適用

さてここで示したような基礎方程式を利用して具体的な問題に適用した例として、現在私たちのグループが行っている「血管まわりのガス輸送プロセスの解析」について説明しよう。このモデルはプリミティブなものであるが、当該分野の例題としては適当なものと思われる。

●血管周りのガス輸送研究の背景

微小血管は生体組織の隅々まで張り巡らされており、その主要な役割は酸素と二酸化炭素のガス交換を、ヘモグロビンを含む赤血球により効率よく行うことである。血流は常に一定ではなく、たとえば脳の特定部位において神経細胞が賦活された場合には、その部位で興奮電位生成に伴って血流量の増加が見られる（最近はやりのファンクショナルMRIによる脳機能イメージングはこの血流増加を計測しているものと考えられている）。そのため微小血管での血流調節メカニズムの解明は基礎医学、臨床の双方で重要なテーマである。

また着目すべきガス分子も酸素、二酸化炭素以外に一酸化窒素（NO）がある。NOは血流増加に伴い、血管内側（血流にさらされている部分）を一層で覆っている血管内皮細胞から放出される。このNOは血管を構成している平滑筋に直接作用し、平滑筋を弛緩させ、その結果血管を拡張し、血流量を増加することが種々の生理実験

から知られてきている。また生成したNOは反応性に富み、酸化されやすいために酸素、活性酸素種と結合することにより、速やかに除去される。

●問題の定式化

以上のような微小血管とその周りのガス輸送現象を調べるために、我々は次のようなコンセプトでシミュレーションを行っている（図-2）。

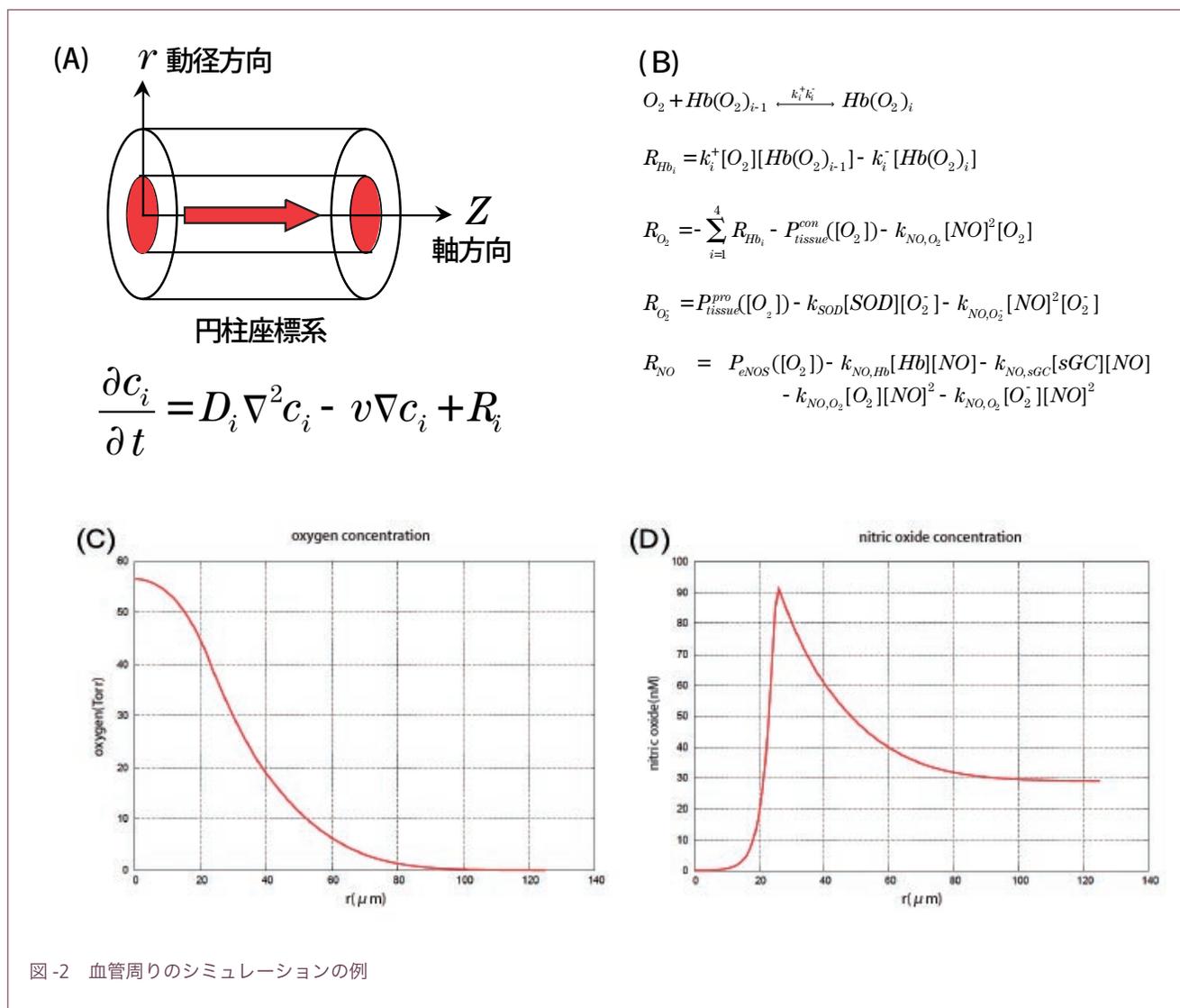
- (1) 血管は回転対象の直円管を想定し、ガス分布は半径方向と流れ方向について調べる。
- (2) 半径方向に、管軸中心から赤血球層、血漿層、内皮細胞層、平滑筋層、実質細胞層の5つのコンパートメントに分割し、それぞれに特有の役割（たとえば赤血球層にはヘモグロビンが存在し、ガス交換がなされるが、血漿層には赤血球はアクセスできないとか、内皮細胞層からNOが放出されるなど）を割り当てる。
- (3) このモデルを支配する方程式は次の図-2 (A)にあるような反応・拡散方程式を考える。この方程式は時間と空間にかかわる拡散方程式で記載されている。また右辺最終項にある R_i は化学反応に対応する物質の生成と消滅に対応する。この部分には、たとえばNOの場合には内皮細胞での生成と酸素、活性酸素種（スーパーオキシド等）やグアニール酸シクラーゼに対する結合（平滑筋細胞に存在し、この酵素のNOによる活性化が最終的には平滑筋の弛緩を引き起こす）などのそれぞれのガス状分子に特有の性質が付与される（図-2 (B)）。またシミュレーションは上流大動脈からの血流量（すなわちヘモグロビン供給量）と酸素濃度を初期条件とし、たとえば虚血によりヘモグロビン濃度が著しく低下した場合のガス分子の血管軸方向と半径方向の分布を計算する。

なおシミュレーションに必要なパラメータはすべて文献値によった。

●計算機シミュレーションの一例

酸素、NO、活性酸素種濃度の定常状態での分布は図-2 (C)、(D)のようになる。半径方向に酸素濃度低下が観察され、これは酸素のそれぞれの細胞による消費と血管中のヘモグロビンからの酸素遊離と拡散による。また血管壁（20 μ m）に存在する内皮細胞から放出されたNOは血管内では急速に濃度低下し、また血管壁外側ではよりゆっくりと低下していることが分かる。血管内での急速なNO濃度の低下はヘモグロビンによる吸収を示唆している。

このような微小血管周りのガス濃度シミュレーションは脳虚血に代表されるような生理現象を理解するのに



用いられるほかに、たとえば人工酸素運搬体などの赤血球代替物の性能や設計を行うことにも利用できるものと考えられる。また個々のコンパートメントにおける代謝プロセスをさらに詳細にする方向にシミュレーションを拡張できる。特に内皮細胞のカルシウム濃度増大がNO放出を促すメカニズムをシミュレーションに導入したり、また赤血球の代謝モデルにたとえばE-CELLと呼ばれる代謝シミュレータを利用することなどを現在検討している。

細胞動態を調べるための最新の可視化技術

ここでは細胞・組織レベルでのシステム生物学を進めるために必要な技術としての可視化(イメージング)技術について説明する。

●可視化技術の必要性

細胞レベルでの生理現象シミュレーションを検証する

方法として、たとえば細胞内の中間代謝物濃度を質量分析計、キャピラリー電気泳動法などを利用して調べる代謝工学的な網羅的計測技術が開発されてきている(メタボローム)。いまだ単一細胞レベルでの計測には利用できていないものの、ある時刻における全代謝物濃度が計測できる強力な手法である。しかしながら時々刻々と変化するダイナミクスを調べるとなると、たとえ複数の培養細胞を用意して特定の刺激をいれた後のダイナミクスを逐次細胞をサンプリングして調べるにしても大変であり、空間的な細胞応答も調べたいという要求も強いものと考えられる。またタンパク質リン酸化などを調べた際に、リン酸化タンパク質が細胞質から核へ移行するタイミングを調べることなどには、やはり可視化技術を用いなければ分からないことも多い。

●可視化技術の実際

細胞内での代謝物、情報伝達物質を可視化する方法には蛍光マーカーを用いるのが一般的であるが次のような方法が広く用いられてきている。

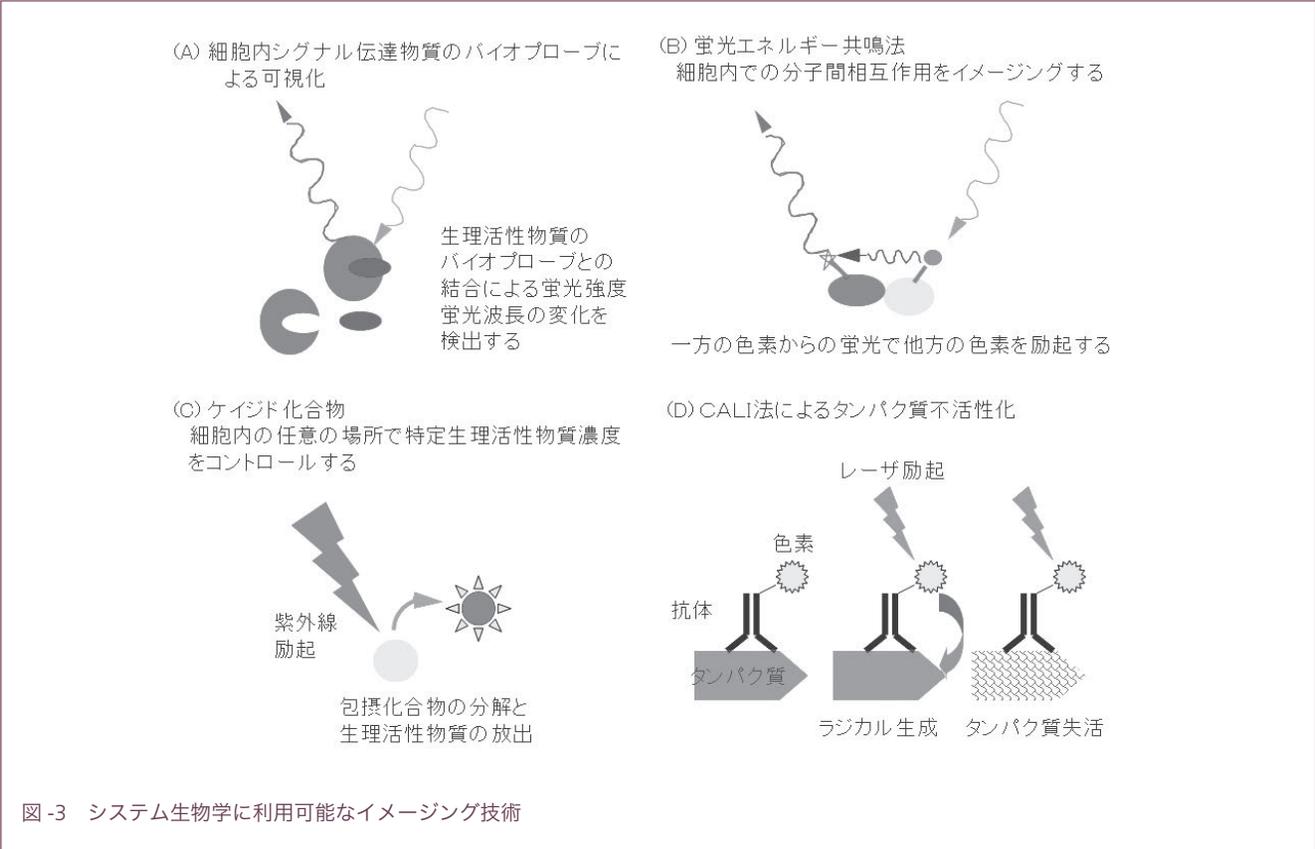


図-3 システム生物学に利用可能なイメージング技術

(1) 固定標本を用いて細胞内局在を調べる方法

この方法は、時間を考慮しないで細胞内のどこに何があるのかを明らかにする方法である。たとえば特定の細胞での遺伝子発現を *in situ hybridization* で調べることや、抗体を用いて特定タンパク質の細胞内局在を調べるなどがこれにあたる。この場合でもこのあとで述べる蛍光イメージング法による可視化方法が利用されており、特に共焦点レーザー顕微鏡を用いれば、多少厚い組織中でも細胞下レベルでの局在を検討することが可能となる。

(2) 生細胞で細胞内情報伝達過程のダイナミクスを調べる方法

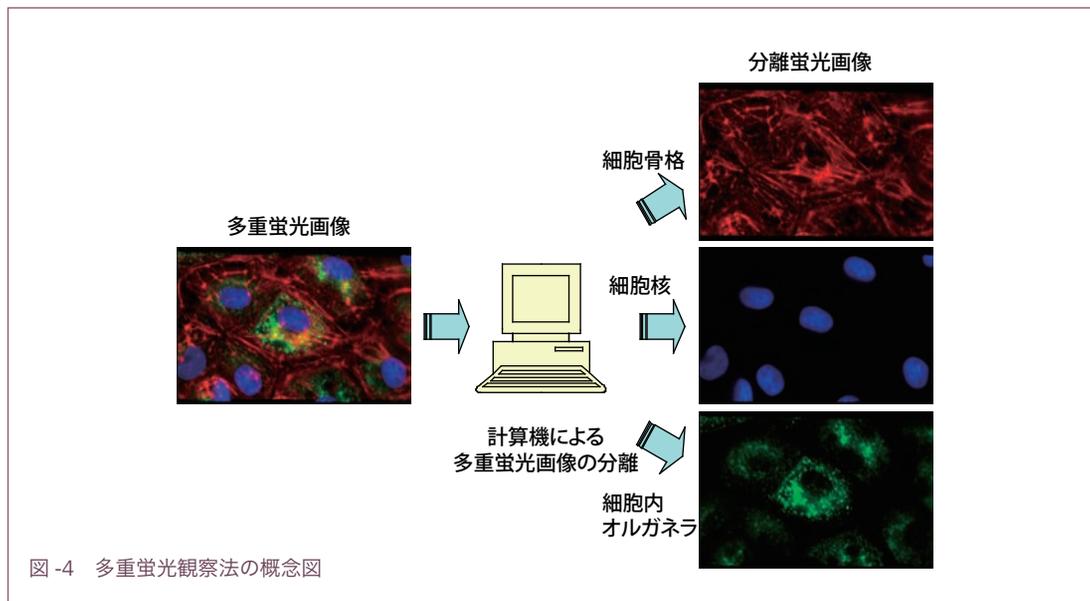
このような研究には、蛍光プローブを用いた可視化技術が広く用いられてきている(図-3(A))。細胞内での情報伝達過程のダイナミクスを調べる仕事が爆発的に進展した背景には、細胞内カルシウム濃度計測の1980年代後半での成功に負うところが大きく、これはカルシウムイオンに選択的に結合し蛍光強度変化する蛍光プローブの開発と高感度CCDカメラによる蛍光イメージング技術の利用による。これにより細胞内でのカルシウム濃度の振動現象、細胞内を伝播するカルシウム波の発見などが行われ、細胞、細胞集団、組織レベルで時空間的なダイナミクスを調べる事が広く行われるようになってきた。このような蛍光プローブの開発は現在も盛んに行われてきており、たとえば細胞内Ca, Na, K, Cl, Mg, H(こ

れはpHを計測することになる)など種々のものの計測が可能となってきた。また最近では先ほど血管のシミュレーションで話題になった酸素、NOのほかに活性酸素種の可視化方法も考案されてきている。

また低分子有機蛍光物質によるプローブのほかに、最近よく利用されてきているのが蛍光タンパク質を利用した可視化技術である。オワンクラゲの蛍光タンパク質として見出されたGreen Fluorescent Protein(以下GFP)と可視化したいタンパク質との融合タンパク質を細胞内に発現させることで、タンパク質動態を追跡する仕事が多く研究室で行われてきている。安定した蛍光ラベル方法の確立は可視化を行う上で必須であり、それまで創意と工夫に頼っていたタンパク質のラベル化がGFP融合タンパク質で可能になったことは当該研究分野に大きなインパクトを与えている。

(3) タンパク質間相互作用を細胞内で調べる方法

単一タンパク質だけでなく、タンパク質間相互作用を調べることはバイオインフォマティクスおよびシステム生物学研究を行うためにも重要であり、たとえば酵母を用いたtwo-hybrid法が*in vitro*(細胞の外の試験管内でという意味)利用されてきている。しかしながら実際に細胞内で*in vitro*で観察された相互作用が行われているのかを知りたい場合には、異なる2種類のGFPを用いた蛍光タンパク質によるラベリング法が利用されている。



この相互作用解析には Fluorescent Resonance Energy Transfer (FRET, 蛍光エネルギー共鳴法と呼ばれる) 技術が用いられる (図-3 (B)). FRETは簡単に述べると蛍光タンパク質Aの蛍光波長と蛍光タンパク質Bの吸収波長に重なりがある場合、もしタンパク質Aとタンパク質Bの距離が10 nm程度と近い場合にはタンパク質Aを励起することによりタンパク質Bからの蛍光を観察することができる。このタンパク質間のエネルギー移動はそのタンパク質間距離の6乗に反比例することが知られていることから、相互作用しているタンパク質を蛍光により検出する有効な方法と考えられている。つまり適当な蛍光タンパク質のペアによりラベリングをすることで、細胞内のどこで、どのタンパク質同士が、いつ相互作用をしているのかを知ることができる有効な方法になり得る。また細胞内でのタンパク質分子の相互作用を蛍光相関法により調べる研究も行われてきている。

またこのFRETを利用する方法は、細胞内での種々のイオン、タンパク質リン酸化、酵素反応のその場観察にも用いられてきている。たとえばカルシウムイオンと結合することにより構造変化することが知られているタンパク質のサブユニットに対してこのFRETを用いることにより、遺伝子導入が可能なカルシウムセンサを作製したという報告や、加水分解酵素のターゲット部位を挟むようにFRETペアを構成するGFPを配置し、加水分解酵素が活性化されるのをFRETの減少により計測することも行われてきている。またこのような計測を行うために、異なる励起・蛍光波長を有する新規な蛍光タンパク質の探索と遺伝子改変による光学特性の向上(量子収率をあげるなど)が分子細胞生物学の分野では盛んに行われている。

●計測方法の進展

細胞内での情報伝達物質濃度の時空間的な応答を計測する方法に関し、最近特に研究が進んできている蛍光イメージング技術に関して説明する。

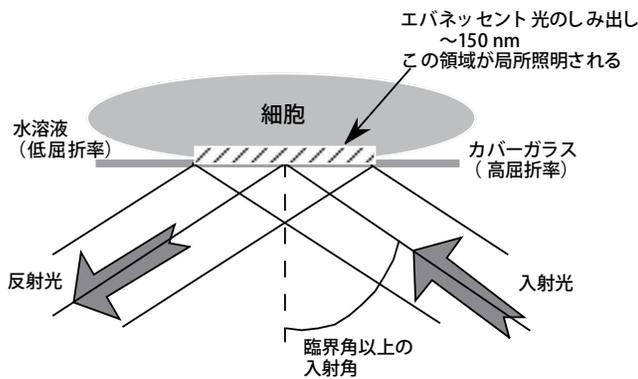
(1) 多重蛍光観察

生物試料に複数の蛍光プローブを導入し、細胞内での情報伝達過程を追跡する方法は前述のように急速に進展しつつある。その場合どれくらいの情報を同時に(これは観察したい生理現象を比較して十分速くという意味で用いており、完璧な同時性を求めているわけではない)取得が可能であるのかという問題である。これに対する制約は細胞内に導入できるプローブの数ではなく、蛍光計測装置の性能によるところが大である。最近種々のスペクトル分離技術(励起・蛍光フィルタの高速チェンジャやプリズムやグレーティングにより複数蛍光を分離して計測するためのレーザ顕微鏡や分光顕微鏡と高感度CCDカメラとの組合せ)が開発されてきている。しかしながら本質的な問題ははまだ解決されていない。

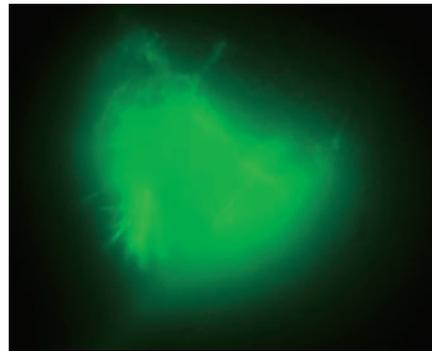
同時蛍光観察は対象とする蛍光プローブの吸収スペクトルと蛍光スペクトルにより主に制約される。吸収スペクトルに重なりが大きく、また蛍光スペクトルが十分に離れているのであれば一波長で染色試料を励起し、得られた蛍光を適当な光学フィルタで波長分解すれば異なる2種類の蛍光プローブからの異なる情報(たとえば細胞内カルシウムとpHなど)を単一細胞の異なる部位から取得することが可能である。しかしながら通常蛍光スペクトルは重なりが大きく、単純にこれを光学フィルタにより分離することは技術的に難しい。

光学的に分離することが難しいのであれば計測装置で無理をせずに、混合された蛍光画像をむしろ積極的に取

(A) 全反射顕微鏡の概念図



(B) 通常の蛍光観察像



(C) 全反射顕微鏡像

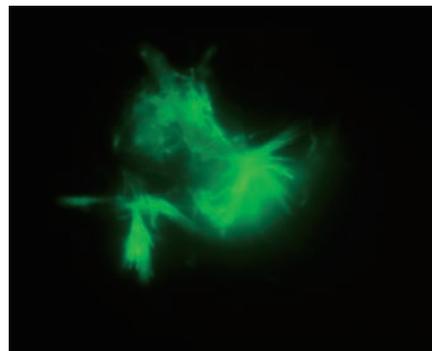


図-5 全反射顕微鏡の原理と観察像
(B), (C) は PC12 細胞に GFP によりアクチンフィラメントをラベルした像

得し、計算機を用いた後処理によりシグナルを分離することを考える方が得策である(図-4)。そこで蛍光観察装置に複数の励起波長を選択し、複数の蛍光画像を同時取得し、取得画像に対して先見的な情報(たとえば個々の蛍光プローブの吸収・蛍光スペクトルなど)を利用して画像処理を行い、複数の生理情報を取得することが行われ始めている。このような画像処理には多変量解析やニューラルネットワークなどのアルゴリズムが利用でき、また画像処理自身は並列計算に向いていることから、PCクラスタマシンによる高速演算も可能となる。また特定用途向けに書き換え可能なハードウェアを用いた画像取得後の後処理用ハードウェア開発も今後視点に入れてゆく必要がある。

(2) 全反射顕微鏡による細胞膜近傍の状態観察

全反射顕微鏡とは臨界角以上の角度で蛍光分子を励起する蛍光顕微鏡のことを言う(図-5(A))。臨界角を超えているということは、入射光は完全にガラス表面で反射されるため、蛍光分子を励起することはできないように考えられるが、実はこの全反射条件で入射光はガラス面から反対にわずかに漏れ出している。このときこの漏れ

出した入射光を励起光として蛍光分子を励起する方法が考案されている。この方法のメリットは光が漏れ出している範囲が裏面のガラス表面から100 nm程度であるという点である。そのため、たとえばガラス表面に接している細胞の細胞膜とその直下領域にある蛍光分子だけを選択的に励起することが可能である。また通常の蛍光観察の際に問題となる焦点面以外の蛍光分子からバックグラウンド蛍光をぎりぎりまで落とすことができ、SNのよい蛍光画像の取得が可能となる(図-5(B), (C))。

この全反射顕微鏡を利用すると、細胞膜での定量的な種々の生理反応を計測することが可能となる。たとえば細胞骨格系を蛍光標識タンパク質により可視化し、細胞変形に伴う細胞骨格動態について定量的な観察が可能となる。たとえばアクチンタンパク質は球状のG-アクチンが重合することにより繊維状のF-アクチンとなって細胞形態や細胞運動を制御しているが、この重合・脱重合過程を生きた細胞の中で直接観察できる。これにより、重合・脱重合に関する動力学モデルを構築することができ、また実際にこのモデルが妥当であるかを定量的に調べることも可能となる。また蛍光ラベリングする際に、ラベルする蛍光タンパク質の濃度を低くして、細胞

骨格タンパク質の1%程度を蛍光標識する(つまりまばらに蛍光標識されたキメラ骨格を作る)と、細胞骨格タンパク質の細胞内移動と重合・脱重合過程を同時に調べることが可能となる(この方法は蛍光スペクトル法と呼ばれている)。

(3)光制御による観察系への擾乱方法

以上述べた(1)、(2)の方法は、細胞からの情報取得にかかわるものである。しかしながら計算機を用いたシミュレーションを展開する際には、細胞の情報伝達経路に擾乱を与えるような実験を行いたい場合がある。たとえば細胞内セカンドメッセンジャの1つであるカルシウムの濃度を細胞局所で変化させた際に、細胞内での種々の情報伝達過程はどのように変わるのだろうか？

そのような現象を実験レベルで行うことが可能なのはケイジド化合物の光解除法である(図-3(C))。この方法は生理活性物質(たとえば細胞内セカンドメッセンジャなど)を保護基で修飾して不活性化しておき、これをマイクロインジェクション法などで細胞内に導入する。この保護基は特定波長の紫外線で切り離すことが可能であるため、多重蛍光イメージングを行っている最中に紫外線レーザーを局所照射することにより、任意のタイミングで任意の場所に生理活性物質を生成できる。これにより、観測系に擾乱を与えた際の細胞応答を調べることができ、あたかもシミュレーションのパラメータを任意時刻で変化させることに対応した実験を行うことが可能となる。

また同様に任意の時刻で細胞に擾乱を加える方法として、細胞の任意タンパク質機能を任意の時刻に不活性化する方法も知られている(図-3(D))。この方法はChromophore-assisted laser inactivation (CALI)と呼ばれる。これは目標とするタンパク質の非活性部位を認識する抗体を作製し、その抗体をたとえばマラカイトグリーンに代表されるような色素で標識する。この標識抗体を細胞内に導入すると、この抗体は目標タンパク質に結合するものの、活性部位は認識しないため、そのタンパク質機能は損なわない。しかしながらマラカイトグリーンの吸収波長に対応した光を照射すると、色素から活性酸素種が生成し、近傍にある標的タンパク質機能を阻害する。この方法もケイジド化合物による方法と同様に、任意のタイミングで任意のタンパク質を破壊することが可能となる。そのため、計算機シミュレーションによる細胞情報伝達過程の追跡を実験サイドから支援する強力な方法となる。現在タンパク質に色素を導入する方法としては、GFP融合タンパク質の利用が始められている。

細胞レベルのシステム生物学に向けて —まとめと展望—

以上駆け足でシステム生物学、細胞レベルのシミュレーション、それを支配する基礎方程式、細胞レベルのシステム生物学を進展させるための種々の実験技術についてまとめてきた。細胞レベルで計算機モデルを構成する場合に問題となるのは、定量的なモデリングに必要な種々のパラメータが必ずしもすべて提供されているわけではないことである。そのため、たとえば細胞膜でのイオンチャネルのダイナミクスをモデルに組み込みたい場合には、腕のいい電気生理学者と共同研究が必要となる。この時、Hodgkin-Huxley方程式に代表されるような、すでに方程式の形が明示されているものに関してでさえも、そのパラメータを決定するにはかなりの時間を要するはずである。最近になってイオンチャネル計測のためのパッチクランプ実験を自動で機械に行わせる試みもなされているが、未知のパラメータを決定するためのツール作りもシステム生物学の大きな方向性と思われる。また多重蛍光観察データの画像処理など、実験屋が現場で悩んでいる問題に関し、計算機科学サイドから支援をするようなことも、生物学と計算機科学の距離を縮める大きなきっかけになるものと思うが、通常双方はどんな問題を抱えているのかについての認識さえもないのが現状であろう。

また計算機科学と生命研究の双方に明るい人材の育成も急務である。著者の勤める慶應義塾大学理工学部では文部科学省科学技術振興調整費「システム生物学者育成プログラム」により、学部、大学院修士・博士レベル、ポストドクレベルでのシステム生物学者の育成を行っている。あと1年を残すのみとなってはいるが、当該分野にインパクトのある仕事が養成対象者から出始めている。これらの人材が核となり、より一層この分野を広げてもらえることを強く望んでいる。

参考文献

- <まずシステム生物学に関して広範に扱っている標準的なテキストをあげる>
- 1) 北野宏明：システムバイオロジー 生命をシステムとして理解する。秀潤社(2001)。
 - 2) 高木利久、富田 勝編：ゲノム情報生物学、中山書店(2000)。
<本解説で扱ったシステム生物学とイメージングについては次の文献も参考にされたい>
 - 3) 岡浩太郎：機能応答性蛍光プローブの開発とバイオイメージングへの応用—システム生物学のためのバイオイメージング技術、慶應医学、Vol.81, No.2, pp.79-84 (2004)。
<慶應義塾大学でのシステム生物学へのアプローチとしては次の文献に詳しい>
 - 4) 岡浩太郎：システムバイオロジー—研究者育成プログラムの紹介、慶應義塾大学理工学部、蛋白質核酸酵素、Vol.48, No.7, pp.829-830(2003)。
(平成17年1月30日受付)