

4

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
環境櫻田 剛史¹ 松崎 由理¹ 小泉 守義² 富田 勝³¹ 慶應義塾大学 先端生命科学研究所 ² 慶應義塾大学 先端生命科学研究所／(独) 科学技術振興機構 ³ 慶應義塾大学 先端生命科学研究所／慶應義塾大学 環境情報学部

生物や細胞をシステムとしてとらえてその全体の仕組みや振る舞いを理解する新しい学問分野は、システムバイオロジーと呼ばれ、国内外で注目を集めている。システムバイオロジーにおいてはコンピュータシミュレーションが不可欠であり、中心的な役割を果たすことが期待されている。本稿では、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の開発について解説する。

システムバイオロジーとシミュレーション科学

ヒトゲノム配列解読完了の宣言が2003年にされたのはまだ記憶に新しいが、生物学は今や、膨大な情報によって構成される、情報処理技術が必要不可欠な学問の1つとして変貌している。ゲノムデータベースをはじめとする、生物情報を取り扱う情報科学の一領域として発展したバイオインフォマティクス(生命情報科学)は、ゲノムだけではなく、そこから転写されたRNAについての、トランスクリプトーム、翻訳されたタンパク質について、プロテオーム、代謝物の網羅的解析である、メタボロームの解析などにますますその活躍の場を広げつつある。

このような情報処理技術を必要とする大量の生物情報は、高速にDNA塩基配列を決定することを可能にしたキャピラリーDNAシーケンサや、一度に多数の遺伝子発現状態の解析が行えるDNAマイクロアレイなど、工学上のブレークスルーや実験技術の発達によってもたらされたものである。

生物情報の網羅的解析、いわゆるomicsデータの蓄積を続けることによって、生物、とりわけ細胞内の構成要素をより詳しく知ることができるが、ある時点での、個々の要素がどのような部品であるかについての性質を調べることはできても、それだけでは細胞の複雑な生命

現象を理解することは難しい。

生物や細胞をシステムとしてとらえてその全体の仕組みや振る舞いを理解する新しい学問分野は「システムバイオロジー」と呼ばれ、国内外で注目を集めている。システムバイオロジーにおいてはコンピュータシミュレーションが不可欠であり、中心的な役割を果たすことが期待されている。

システムバイオロジーとソフトウェアの発展

システムバイオロジーは、Wienerによって提唱された、サイバネティクスの研究を源流に持ち、工学分野において発展した制御工学、応用化学分野での代謝制御工学の成果を取り入れて発展してきたと考えられる。

理論的な研究、解析の時代を経て、20世紀終盤の急速なコンピュータの性能向上の過程で、さまざまな解析、シミュレーション目的のソフトウェアが開発されてきた。当時はまだまだ小規模な代謝ネットワーク解析が研究対象とされてきたが、MendesによるGepasi¹⁾、SauroによるSCAMP(Jarnac)²⁾などはその代表例である。

E-Cell Project —全細胞シミュレーションを目指した技術開発プロジェクト—

筆者らのグループでは、1995年に最小のゲノムセットを持つと考えられている生物、マイコプラズマ(*Mycoplasma genitalium*)の塩基配列が米TIGR研究所に

よって決定されたことに注目し、細胞内で起きている生命活動をコンピュータモデルとして再現し、シミュレーションすることを研究目的として、細胞シミュレータ E-Cell の開発を始めた。

手始めに、マイコプラズマの機能既知である遺伝子から生存に必須と考えられる 127 個の遺伝子を選び出し、グルコースを消費して、細胞内のエネルギー通貨とも言える ATP (アデノシン 3 リン酸) を生産し、これを利用して DNA から RNA への転写、タンパク質への翻訳と分解を行う、仮想の自活細胞モデル (Self sustaining cell model: SSC モデル) を 1997 年に完成させた³⁾。これは、酵素反応や膜輸送などの化学反応をルールとして個々に定義してモデルを構成し、シミュレーションすることによって、ユーザは物質濃度の増減や特定の反応の速度などを観察することができるほか、シミュレーションの途中で GUI から任意の物質濃度を人為的に増減させることもできた。この SSC モデル自体は、実際の生物のサブセット的ないわばおもちゃのシミュレーションであったが、そのようなシンプルなモデルでも、あたかも生物が見せるような複雑な生化学反応のネットワークを形成することが観察された。

より実用的なモデリング対象への取り組み

次の段階として、実験データに基づいたより詳細なモデルを用いた研究プロジェクトが行われてきた。実際の生命現象を説明することのできる詳細なモデルでさまざまなシミュレーション実験を行うことにより、複雑な生命現象を統合的に解析し、その中にある因果関係の抽出を試みている。これらは、分子生物学分野での理論的研究における萌芽的プロジェクトである。

まず核がない赤血球や、ミトコンドリアのような比較的小規模なモデルを用いた解析が行われた。次いで、神経細胞のシグナル伝達や周期を持つ現象の解析としてショウジョウバエ概日時計モデル、バクテリアのモデル生物である大腸菌の遺伝子発現、シグナル伝達、エネルギー代謝などの系についてのモデル研究も行われている。さらに、医学寄りの対象として、電気生理学的な概念を用いて構築された心筋細胞モデルの解析や、アンモニア代謝を行う細胞モデルを複数連結して、肝臓における代謝区域化を考察対象としたモデルも構築された。これらのパイロットプロジェクトのうちいくつかは、実験分野との共同研究に発展し、糖尿病診断支援システムや血液モデルなど、医療への展開を視野に入れた研究も始められている。

注目する生命現象の解析に必要な精密さを保ったモデルを扱う一方で、既存のデータベースや既知の前提条件

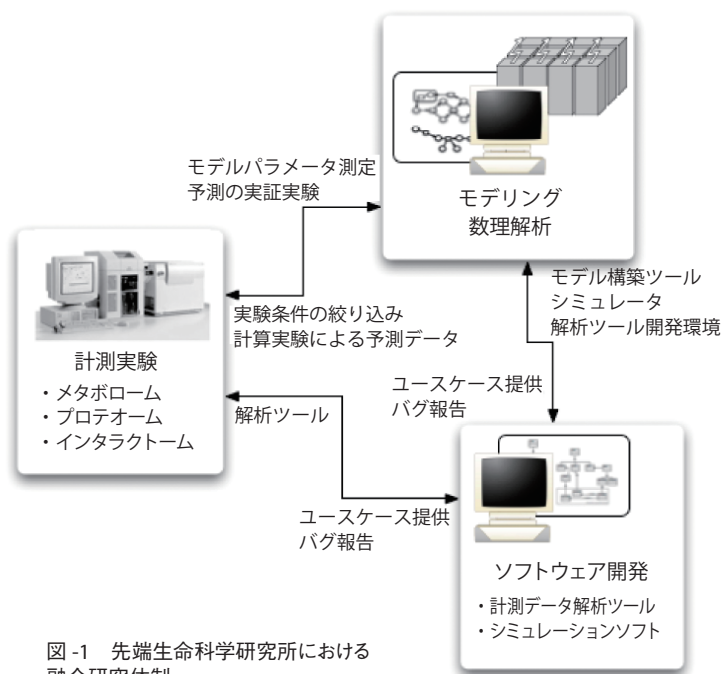


図-1 先端生命科学研究所における融合研究体制

を用いて大規模なモデルを構築する手法の研究も行われている。これまでに、ゲノム情報と公開データベースを組み合わせることで大規模なモデルを構築する Genome-based Modeling (GEM) システム⁴⁾、静的モデルと動的モデルを組み合わせることによってモデリングに必要な情報を削減するハイブリッドモデリング、マイクロアレイデータと反応速度論式を組み合わせることによって大規模な遺伝子発現モデルを構築する手法 (MicroArray data-based Semi-Kinetic method, MASK 法)⁵⁾などが開発されている。

先端生命科学研究所での融合研究

2001 年に慶應義塾大学は、山形県鶴岡市に最先端のバイオテクノロジーを用い、生体や微生物の細胞活動を網羅的に計測・分析するための実験施設を備えた、先端生命科学研究所 (IAB) を開設した。代謝物量の一斉測定技術であるメタボロームの測定機器を中心とするこれらの実験技術⁶⁾により、シミュレーション実験で得た仮説について、実験データを用いて検証することも可能となっている。IAB では、いわゆるウェットなラボと、モデリング・数理解析を行う研究者が連携することで、たとえば既知の物質間における相互作用に関する知見と、実験データをもとに生命現象のモデルを構築し、シミュレーション結果をウェットの実験により確認し、モデルの結果と実験結果が異なっていたら仮説を再検討してモデルを修正して再度シミュレーション実験を行うといった研究サイクルも可能である (図-1)。

次 世 代 統 合 シ ミ ュ レ ー シ ョ ン 技 術

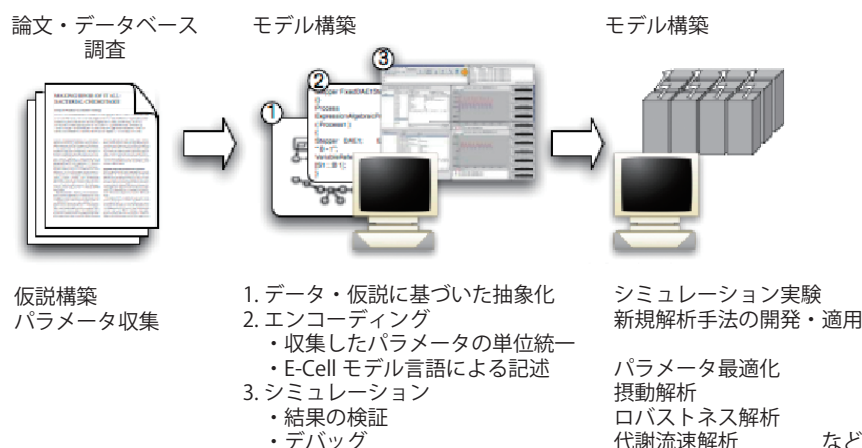


図-2 細胞モデリング研究のスキーム

融合的研究の一例として、赤血球の代謝モデルを用いた低酸素応答の解析が挙げられる。まず、低酸素時の赤血球の代謝状態を再現するためには、解糖系の中流に位置する3つの酵素 (PFK, ALD, GAPDH) とヘモグロビンが、Band III と呼ばれる膜タンパクの同一部位に結合する機構をモデルに組み込む必要があることが、メタボロームデータとの比較により確かめられた⁷⁾。さらに、モデルの解析によって、この機構が血球の低酸素応答において果たす役割が予測され、計測実験で実証された。このほかにも、メタボローム技術とシミュレーション技術を組み合わせて細胞規模のモデルを構築するための手法も検討されている。

E-Cell Simulation Environment

E-Cell Simulation Environment (E-Cell SE) とは 1996 年より慶應義塾大学において開発が進められている、汎用細胞シミュレーション環境である⁸⁾。その特徴は以下のようなものである。

オブジェクト指向モデリングにより実現されるインタラクティブシミュレーション：細胞を構成する物質の相互作用および状態を、オブジェクトモデルに基づいてモデリングし、擬似並列的に細胞内現象をシミュレーションすることが可能である。この特徴により、ユーザはシミュレーションの実行中、任意に特定の物質の数量、濃度を変化させたり、反応速度を支配するパラメータを変更したりといったインタラクティブシミュレーションを可能にする。このことは、実際の細胞モデルを用いたシミュレーション実験 (*in silico* 実験) において重要な役割を果たしている。

マルチタイムスケール・マルチアルゴリズムシミュレーション機構の実現：一般的な物理シミュレーションと比較したときの細胞シミュレーションの特徴として、その抽象化のレベルが多様であり、使用する数式、計算方法に多数の選択肢があることが挙げられる。たとえば、一般に酵素反応は短時間に非常に多数の分子を処理するため、濃度変化の式でモデリングには足りるが、シグナル伝達や遺伝子発現などの現象は数個～数 100 個程度の少数の分子が系に大きな影響を与える。

このような、多様な様式を統合したシミュレーションを実現するために、E-Cell SE では、離散的な事象における数値の変化を適切に補間して連続的に扱うことができるアルゴリズムを開発し、連続系と連続的な事象との同一モデル内での共存を可能としている。

クロスプラットフォームを前提とした開発：E-Cell SE ではプラットフォームに依存する部分を極力排除し、さまざまなビルド環境でコンパイルが行えるよう、可能な限り C++ 標準に準拠するようにコーディングされている。これにより、ラップトップ PC から HPC 環境まで幅広い実行環境をサポートすることに成功した。

実用的なモデリング・シミュレーション環境の必要性

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(図-2)。

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

次 世 代 統 合 シ ミ ュ レ ー シ ョ ン 技 術

あって、この分野の成功はいかに目的にそったモデリングを効率よく行うか、ということにある。

モデリング・シミュレーション統合環境とは

システムバイオロジーと細胞シミュレーションの研究は発展途上であり、モデリングの対象や条件はさまざまである。そのような多様な目的に対応できる、定番といえるようなモデリング手法は今のところ存在しない。

実際、新たなシミュレーションのための計算アルゴリズムの開発を並行して行っている現状を考えると、当分の間のモデリングは、プログラミングとそのデバッグとしての要素も多分に含むと考えられる。

このようなことから、ユーザであるシミュレーション研究者による、モジュールの開発などのカスタマイズが可能な自由度の高い拡張性を持ち合わせつつ、効率の良いモデリングとシミュレーションを可能にする、実用的な統合環境が求められている。

一方で、生化学・分子生物学の伝統あるラボの研究者のような、シミュレーションをはじめとする計算科学になじみが薄い、いわゆるウェットな実験研究者との協力による融合研究が不可欠である以上、直感的かつ実用的なモデリングとシミュレーション環境を、一般的な生物学者まで幅広く提供する必要がある。

細胞モデル解析・デバッグ統合環境

システムバイオロジー研究においてシミュレーション結果の解析は重要である。シミュレーション結果が実際の実験データと異なる場合、それはモデルのバグであるか、もしくはモデルのベースになっている生物学の知見にない反応、物質に起因するものと推定される。これを見極めるための有効なツールが解析である。また、代謝物などの時系列的な濃度変化だけでは見えない、細胞のシステムに潜む動的特性を理解可能な形で抽出する手法としても解析ツールの実装は必要不可欠である。

具体的には、質量保存則などモデルの構造上の不整合を検出する静的デバッグ、解析モジュールとして通常用いられている、パラメータ推定、感度解析、分岐解析の実装などが考えられる。

グリッド技術を活用したサーバ・クライアント型の解析環境

細胞モデルを用いた実際の仮想実験では、設定条件を微小に変化させ、非常に多数のパターンでシミュレーションを行う。その次に、得られた結果を解析してさらに次の実験条件を調整し、シミュレーションを繰り返すといったユースケースが考えられる。このような粒度の比

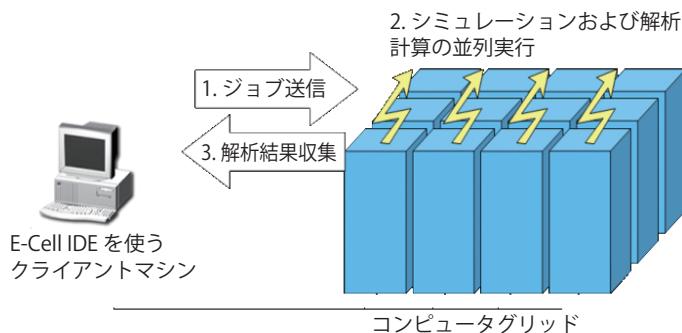


図-3 バックエンドの計算グリッドへジョブを投入

較的大きいシミュレーションの繰り返しは、ジョブレベルでの並列化が有効であり、計算グリッドなどの疎結合分散型計算機環境下での処理が適している(図-3)。

並列計算環境を利用して実行できるミドルウェアの持つべき特徴としては、(1) ユーザは計算環境(共有メモリ型、クラスタマシン、計算グリッド)を意識することなく利用できる、(2) 並列化プログラミングなどの詳細な知識を必要とせず、解析アルゴリズムの開発・改良に注力できる、(3) ユーザがまったく新たな解析アルゴリズムを追加できるよう、ミドルウェアそのものの改変を容易にするためのAPIを提供できる、の3点である。

データベース駆動型モデリング環境

現在でも大腸菌モデルなど大規模なものは存在するが、今後さらに大規模かつ精密なモデリングが求められるようになることは確実である。それは、数千の物質、反応などの要素が複雑なネットワークを構成するものになる。

また、前述したシミュレーション実験の設定条件と結果も保存するようになれば、これまでのようにデータを、単純なファイル、フォルダで保存して取り扱うことは困難であり、それ自体がモデリングを支援し得る、モデリングツールと統合された強力な知識ベースが必要になる。

また、大規模なモデリングは、通常複数人で構成された研究チームによって遂行されるものであり、分担した部分モデルの統合やバージョン管理などを可能とする、レポジトリシステムも必要である。

オープンソース形式によるソフトウェア開発体制

これまで述べたように、本プロジェクトで開発するソフトウェアプラットフォームはかなりの規模である。これは、研究者個人レベルでも開発を進めることができた、1つの方程式に基づいた数値計算プログラムとは本質的に異なり、高度なソフトウェア工学の知識とプログラミング技術、そしてマンパワーが必要である。

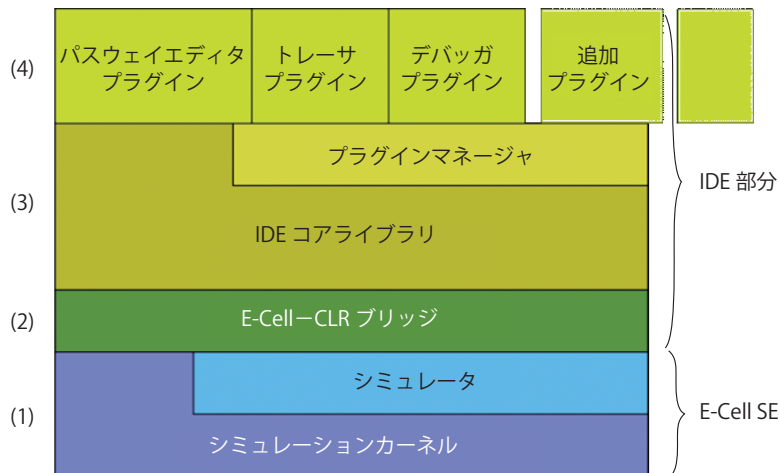


図-4 E-Cell IDE のアーキテクチャ

ところで、科学研究のためのソフトウェアは、その専門性ゆえに市場が非常に小さい。近年、注目を浴びているオープンソースライセンスに基づいた、コミュニティベースのソフトウェアの開発は、特にこのような研究に使うニッチな用途ソフトウェアの開発に適していると筆者らは考えている。本プロジェクトで開発したソフトウェアは基本的にソースコードを公開しており、世界中の誰もがその成果を利用して研究を進めることができる。

細胞モデリング・シミュレーション統合開発環境

前章で示したような機能要件を実現する中心的なソフトウェアプラットフォームとして、本研究では E-Cell IDE の開発を行っている。ここでは、それぞれのソフトウェアのアーキテクチャを概説する。

E-Cell Integrated Design Environment

E-Cell Integrated Design Environment (E-Cell IDE) は Microsoft Windows 上で動作する GUI アプリケーションであり、E-Cell SE をシミュレーションエンジンとして、モデリング環境および総合的なシミュレーション・解析環境をユーザに提供するためのソフトウェアプラットフォームである。

E-Cell IDE の主要な機能は大きく分けて以下の4つである。

- ・プロジェクト管理機能
- ・パスウェイエディタ
- ・解析・デバッグ機能
- ・グリッドコンピューティングサポート

E-Cell IDE のアーキテクチャ

E-Cell IDE の構築にあたって、実行基盤としては .NET Framework を、プログラミング言語としては C# を採用した。これらのアーキテクチャを基盤として選定したのは、以下の理由による。

- ・類例のほとんどない、実験的なソフトウェアであり、開発および試験のサイクルを反復することが開発当初から想定されたため、開発効率が高く、開発工数をできるだけ少なくできる開発環境が要求された。
- ・システムバイオロジーを専門とする研究者だけではなく、多くのユーザに利用されることを想定していたため、アプリケーションは一般によく利用されている OS 上で最適な動作を示すことが期待された。
- ・ユーザがアプリケーションを容易にカスタマイズできるように、何らかのスクリプト言語のサポートが検討され、.NET Framework の構築に用いられている共通言語基盤 (CLI) は、IronPython など、さまざまなスクリプト言語を当初よりサポートしており、要件を十分に満たすものと判断された。

現時点では Windows 上の動作のみ確認しているが、クロスプラットフォームで動作する CLI の実装および .NET Framework 互換のライブラリである、Mono などを利用し、Linux や Mac OS X を含むさまざまなプラットフォームへの移植も進行中である。

E-Cell IDE のアーキテクチャ構成を図-4に示す。E-Cell IDE は大きく分けて2つのコンポーネントにより構成されている。1つは E-Cell SE のシミュレーションカーネルで、もう1つは IDE のユーザインタフェースを構成するフロントエンドである。各層の役割は以下の通りである。

(1) シミュレーションカーネルおよびシミュレータ

E-Cell SE の提供する libecs および libemc と呼ばれるコンポーネントから構成される。これらのコンポーネントは、モデルの管理、およびシミュレーションの実行に関与する。この部分ではできるだけ高速にシミュレーションを実行できるように C++ で記述されている。

(2) E-Cell-CLR ブリッジ

E-Cell のシミュレーションカーネルと CLR (Common Language Runtime) との接着を行うためのライブラリ、Managed C++ により記述されている。

(3) IDE コアライブラリ

IDE の動作に不可欠な機能を実装するランタイムライブラリである。これは、次のコンポーネントの集合体である。

- シミュレーションモデルマネージャ

IDE 上で構築されたモデルの情報を管理する。シミュレーション実行時にモデルの情報をシミュレーションカーネルに渡し、シミュレーションカーネルからの値の取得を行う。

- プラグインマネージャ

プラグインの管理を行う。

(4) プラグイン

IDE の提供する個々の機能は、各々プラグインと呼ばれる独立したコンポーネントとして提供されている。このため、ユーザはアプリケーションの再インストールを行わずに不要な機能を削除し、新たな機能を追加することができる。現状では次のようなプラグインが標準で添付されている。

- * パスウェイエディタプラグイン
- * メッセージプラグイン
- * 検索プラグイン
- * 静的デバッグプラグイン
- * トレーサプラグイン
- * プロパティ編集プラグイン
- * エンティティリストプラグイン
- * レイアウトプラグイン
- * ロバスト解析プラグイン

細胞シミュレーションのための要素技術の開発

E-Cell IDE は、そのシミュレーションエンジンとして E-Cell SE を使用しているが、これもいまだ必要十分なものとはいえず、改良の余地がある。本研究では、シミュレーションエンジンにかかわる研究も実施している。以下にその具体的内容を述べる。

シミュレーションアルゴリズムモジュール群の開発

これまでに開発したマルチアルゴリズム手法に対応した、細胞シミュレーションに求められる確率論アルゴリズムの研究、開発を行っている。具体的には、Gillespie, Tauleap, Langevin アルゴリズムの改良・実装を行い、これらのアルゴリズムをモデルの性質に応じて適切なものに自動的に切り替える機構を開発した。さらに、シミュレーションモデル中のオブジェクトの生成と消去を可能にすることによって、モデリング環境とのよりシームレスな統合を可能にしようとしている。

これにより、ユーザは本システムを用いることによって、最先端のシミュレーションアルゴリズムをプログラミングなしに自在に使えるようになる。

Moleculizer

生化学反応経路のモデリングとシミュレーションを行う際に考慮しなければならない重要な問題の 1 つに、複雑な複合体形成経路がある。たとえば、メチル化部位を複数持つ細胞膜レセプター分子や、MAPK 経路などでよく現れる足場タンパク (scaffold proteins) をモデリングの対象として含む際、それぞれの複合体分子の修飾部位や結合部位の状態の組合せ、およびそれらの部位間の相互作用により、結合／乖離反応経路の組合せ論的な爆発が起こる場合がよく見られる。

本研究では、米 The Molecular Sciences Institute (tMSI) の協力を得て、この複合体形成経路の効率的なモデリング／シミュレーション法 (Moleculizer)⁹⁾ の E-Cell SE 上での実装に取り組んでいる。この最終的な目標は、tMSI で開発された上述のような問題を効率的に扱えるシミュレーションアルゴリズムを E-Cell SE のオブジェクトモデルに適合する形式で再構成することである。このアルゴリズムは、複合体形成などのイベントをトリガーとして動的にパスウェイ経路を生成することで組合せ論的な爆発により起こる問題を最小化することができる。

共有メモリ型計算機に対応したマクロレベルでの物質拡散アルゴリズムの開発

前述した分散型並列計算機環境への対応は、その目的が比較的粒度の粗い個々のシミュレーション実験を対象としたものである。

一方で、1 個のモデルが大規模になるにつれてそのシミュレーション計算の高速化は必然的に求められるはずである。とりわけ、3 次元空間的な位置情報を織り込んだシミュレーションには膨大なメモリと計算パワーが必要である。

細粒度の並列化、すなわちモデルの分割とその同時シ

ミュレーション計算が必要になるのは確実であり、そのために、細粒度のタスク並列化を考慮した密結合型超並列、共有メモリ型 (SMP) の計算機環境への対応を行う。

具体的には、Gillespie など確率論アルゴリズムの SMP 並列化、マルチスレッド対応を適用例として、シミュレーションエンジンの高速化、アルゴリズムの開発を行う。

期待される成果と展望

本研究において期待される成果として、初めて本格的な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が開発される。これは、モデル構築用の GUI 環境、解析・デバッグ統合環境、データベース統合環境を備え、細胞モデリングの効率を飛躍的に向上させる。さらに、大規模並列計算機を用いることによって、マルチアルゴリズム、マルチスケール、マルチフィジクスの大規模モデルの実用的な時間でのシミュレーション実験を可能にすることが期待される。

バイオテクノロジー、創薬研究

すでにシミュレーションの歴史が長い、多くの工学分野においては、たとえば電子デバイスと回路シミュレーション、また、機械設計における CAD と構造解析シミュレーションなどが実用的に行われている。本研究の成果として、現在は実験者の多大な労力と費用がかかっている創薬研究において、薬剤ターゲット物質のシミュレーションベースでの探索が可能となると見込まれる。また、バイオテクノロジーにおいても、大腸菌などの微生物に、目的の機能を持たせるためにはどのように改変すればよいか、という点において、具体的かつ、有益な情報をシミュレーションの結果から得ることができるはずである。

生物学へ対するシミュレーション技術の普及

導入部分で述べたように、現在の生物学はゲノムやプロテオームを始めとして情報の爆発に直面している。1つの解決法として統合データベースの整備があるが、実際の生物のシステムをコンピュータ上に擬した細胞モデルは、データベース以上に生物学者に有益な対象の理解を与え、さらなる研究発展のためのツールとして供することができるはずである。これに加えて、使いやすいソフトウェアを提供する副次的な効果として、大学でのシステムバイオロジーにおける教育用のツールとしても

活用が期待される。

謝辞 本研究は、(独)科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業 (CREST) “シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築” によって実施されている。シミュレーションモデルの研究、実験・測定技術の開発については、科学研究費補助金 (生命システム情報領域) および、山形研究費の助成を受けて実施されている。

参考文献

- 1) Mendes, P.: GEPASI: A Software Package for Modeling the Dynamics, Steady States and Control of Biochemical and Other Systems, Comput. Applic. Biosci., 9, pp.563-571 (1993).
- 2) Sauro, H. M.: SCAMP: A General-purpose Simulator and Metabolic Control Analysis Program, CABIOS, 9, 4, pp.441-450 (1993).
- 3) Tomita, M., et al.: E-CELL : Software Environment for Whole Cell Simulation, Genome Inform Ser Workshop Genome Inform, 8, pp.147-155 (1997).
- 4) Arakawa, K., et al.: GEM System : Automatic Prototyping of Cell-wide Metabolic Pathway Models from Genomes, BMC Bioinformatics, 7, 168 (2006).
- 5) Yugi, K., et al.: A Microarray Data-based Semi-kinetic Method for Predicting Quantitative Dynamics of Genetic Networks, BMC Bioinformatics, 6, 299 (2005).
- 6) Ishii, N., Nakahigashi, K., Baba, T., Robert, M., Soga, T. and Kanai, A., et al.: Multiple High-Throughput Analyses Monitor the Response of E. Coli to Perturbations, Science, (316) 5824, pp.593-597 (2007).
- 7) Kinoshita, A., et al.: Roles of Hemoglobin Allosteric in Hypoxia-induced Metabolic Alterations in Erythrocytes : Simulation and its Verification by Metabolome Analysis, J Biol Chem, 282, pp.10731-10741 (2007).
- 8) Takahashi, K.: Multi-algorithm, Multi-timescale Cell Biology Simulations, Ph.D. Thesis Keio University (2004).
- 9) Lok, L. and Brent, R.: Automatic Generation of Cellular Reaction Networks with Molecuizer 1.0, Nature Biotechnology, 23, pp.131-136 (2005).

(平成 19 年 9 月 3 日受付)

櫻田 剛史 sakurada@sfc.keio.ac.jp

慶應義塾大学先端生命化学研究所研究員。2001 年埼玉大学理学部卒業。2003 年慶應義塾大学政策・メディア研究科修士課程修了。2006 年同博士課程単位取得退学。2004 年より同大研究員。専門は、システム生物学、バイオインフォマティクス。

松崎 由理 yuri@sfc.keio.ac.jp

2006 年慶應義塾大学政策・メディア研究科博士 (学術)。現在同大研究員として細胞シミュレーション・細胞内シグナル伝達系の研究に従事。

小泉 守義 mozo@sfc.keio.ac.jp

2005 年に早稲田大学を卒業後、さまざまなソフトウェアの設計および構築業務に従事。現在は技術員として JST に勤務し、E-Cell IDE 開発の技術面でのコーディネートを行っている。

富田 勝 (正会員) mt@sfc.keio.ac.jp

慶應義塾大学先端生命科学研究所所長、環境情報学部教授。1981 年慶應義塾大学工学部卒業。1985 年カーネギーメロン大学博士課程修了 (情報科学)。同大助教授、準教授。その後工学博士 (電気工学)、医学博士 (分子生物学) を取得。専門はシステム生物学、バイオインフォマティクス。