

フィジオーム・システムバイオロジーのための オープンプラットフォーム *insilicoML* & *insilicoIDE*

浅井 義之*

研究ノート

Open platform *insilicoML* & *insilicoIDE* for Physiome and Systems Biology

Key Words : Physiome and Systems Biology, *insilicoML*, Multilevel modeling

1. はじめに

生命科学・生体医工学を中心とする学際融合研究の世界では、生体の生理的・病理的情報を *in silico* (計算機内) で定量的に統合する研究が進みつつある。この統合生命科学研究は、フィジオームおよびシステムバイオロジーと呼ばれている。これは従来の医学から予測に基づく医学へのパラダイムシフトにつながるものである。この新しい流れの中で、これまでに得られている膨大な生理学的知識をデータベース化し再利用するための枠組みの構築が緊急に必要とされている。大阪大学臨床医工学融合研究教育センターにおけるグローバルCOEプログラム(拠点リーダー:野村泰伸教授)では、予測医学基盤としての「*in silico medicine*」実現のための国際的研究・人材育成拠点を形成することを目的として、医歯情報学融合分野における研究・教育が推進されている。本稿では、このグローバルCOEプログラムにおいてフィジオーム・システムバイオロジーを推進するための基盤技術として開発が進められている、*insilicoML* ならびに *insilicoIDE* について紹介する [1]。

2. *insilicoML* の概要

insilicoML (ISML) [2] はXMLをベースとする生体生理機能モデルの記述言語である。ISMLではイオンレベルから個体レベルまで様々なレベルにおける

生理機能の数理モデルを記述するために必要となる情報を管理するためのタグの仕様を定義している。ISMLでは、モデリング対象の物理的、論理的、あるいは機能的意味にしたがって、そのモデリング対象を陽に構造化し記述する点が特徴的である。

このようなモデル記述フォーマットを提案する意義はいくつか考えられる。(1) モデルをデータベース化し管理することでモデルの再利用が容易になる。モデルは通常、C言語などのプログラム言語で書かれる。異なる言語間でモデルを再利用するには変換に手間がかかるが、ISMLで記述されていれば融合はたやすい。また、ISMLはモデルをモジュールに分割して記述できるようにデザインされた言語であるため(後述)、モジュール単位でモデルの一部を取出し、再利用することができる。(2) モデル自体とモデルをどう扱うかというアルゴリズムを分離して管理できる。タグ付けにより十分な情報を記述しておくことで、必要な形式、例えばシミュレーションを行う場合はC言語に、ドキュメントを作成する場合はLaTeX形式に変換することができる。大規模シミュレーションを行うために並列計算を行う場合も、モデル自体に変更を加える必要はなく、コンバーターあるいはシミュレーターが並列計算をサポートしていれば、どのモデルであってもISMLで書かれていれば並列計算シミュレーションを実行できる [3]。(3) ISMLでは、あるモデルの一部として再利用されたモデルのルーツを辿るための情報が保持される。これを利用することで、データベースに多数のモデル(大量の知識)が集約された後に、モデル内部の構造、およびモデル間の関係(構造)の中に新たな知識・価値が発見されると期待できる。これは各要素を語彙として見たときに、語彙間の体系的な関係、つまりオントロジー、の(半自動的)



*Yoshiyuki ASAI

1975年10月生
大阪大学大学院・基礎工学研究科
(2003年)
現在、大阪大学 臨床医工学融合研究教育センター 特任准教授(常勤)
博士工学 生体医工学
TEL: 06-6850-6531
FAX: 06-6850-6530
E-mail: asai@bpe.es.osaka-u.ac.jp

構築とも関係する興味深い課題である。

類似の目的のモデル記述言語として、SBML[4]、CellML[5] などがある。ISMLはCellMLと相互変換が可能である[6]。ただし、ISMLはCellMLにはない記述項目を含んでいるため、ISMLからCellMLへの変換には情報の減少が伴うことがある。SBMLとも協働してモデルを構築できる枠組みを開発中である。

3. *insilico*MLの仕様

モデルを構成する基本要素はmoduleと呼ばれる。複数のmoduleのセットをひとまとめにして、上位の概念を表す単一のmoduleとみなすことができる。例えば、神経細胞1つをmoduleとしたときに、複数の神経細胞moduleから構成される神経回路をまた1つのmoduleとして定義することができる。この再帰的なmoduleの定義により、ISMLでは生体に見られる階層構造を陽に表現できる。

個々のmoduleは、その内部にパラメータや、常・偏微分方程式やIf-Thenルールなどのダイナミクスをもつ動変数を数値や数式を用いて定義することで、定量的に特徴付けられる。これらをphysical-quantityと呼ぶ。また、Physical-quantityには時系列データや形態学的データを割り当てることも可能である。これらのデータは動作解析の可視化、電気的興奮の伝播する媒体（空間）、運動方程式の拘束条件、などといった用途に用いられる。

ISMLではモデルはmoduleの集合として表現されるため、module間の関係を定義することが重要である。Module間の関係はedgeでmoduleをリンクすることにより明示的に定義される。Edgeには3種類ある。物理的構造関係を表すstructuralタイプ、論理的構造関係を表すlogicalタイプ、そして機能的な関係を示すfunctionalタイプである。Structural、logicalタイプのedgeを用いてモデルの構造や階層性を定義する（例：細胞膜（module）は、リン脂質（module）とチャネルタンパク（modules）から構成されている（structural edge））。また、あるmoduleの状態変化が他のmoduleの状態に影響を与える（ギャップ結合を介した電流のやりとりがあ

るなど）ときには、functional edgeを用いて記述する。Functional edgeはあるmoduleの出力portと他のmoduleの入力portを連絡し、physical-quantity情報の伝達経路を定義する。physical-quantityを用いることで定量的にどのような影響を及ぼすかを数式を用いて詳細に記述できる（図1）。

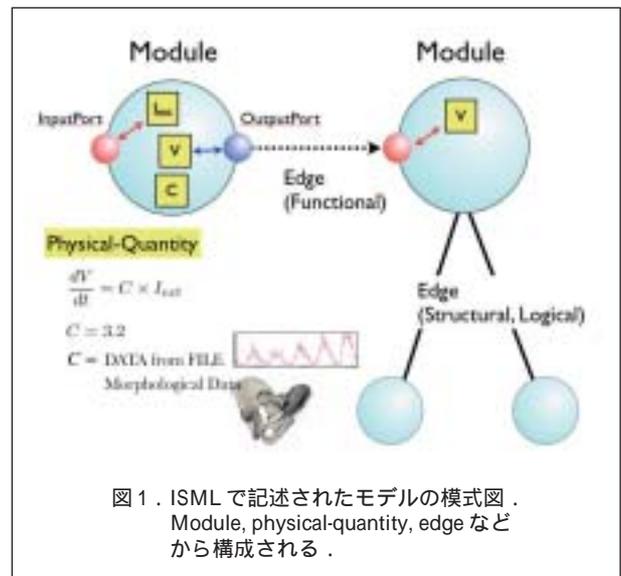


図1. ISMLで記述されたモデルの模式図。Module, physical-quantity, edgeなどから構成される。

ISMLで書かれたモデルはmoduleとedgeにより構造化されているため、一部を他のモデルで置換する、追加するなど再利用が容易である。さらにISMLでは、複数のmoduleからなるmodule群を1つに束ねることで、サブモデル単位での取り換えを可能としている。これをカプセル化と呼んでいる。

ISMLには上述の他にも、モデルが発表された論文、ISMLモデルの作成者、キーワード、概要などのメタインフォメーションや、モデルで使用される物理単位を記述できる（すべてのphysical-quantityに対して単位を定義し、無単位の場合はdimensionlessを明示する）。また、エージェントベースモデルの構築などに必要となる、テンプレート/インスタンス、コントローラといった要素を定義するセクションもある。エージェントベースシミュレーションでは、シミュレーション中に動的にオブジェクトの生成と破壊を行う必要がある（イオンの流入出など）、そのような制御のルールならびにオブジェクトの性質を定義する必要がある。

4. *insilicoIDE*

上述の通り ISML は XML ベースのテキストフォーマットであるため、テキストエディタで編集可能であるとはいえ、やはりグラフィカルに *module*、*edge* などを編集できる統合開発環境が必要である。それが *insilicoIDE* (ISIDE) である [7]。例えば、*structural* や *functional* タイプの *edge* は、マウスで *module* 間をドラッグすることで結線できる。また ISIDE はシミュレーションとその結果の可視化を行うことができる。

GUI による操作は直感的で便利であるが、大規模モデルの構築には不向きである。このため、最新リリースでは、スクリプト言語の Python で書かれた API を用意することで、スクリプト処理 (for loop などの構文が利用できる) によるモデル構築を可能とした。繰り返し操作などを半自動化することにより、大規模モデルの構築がフレキシブルかつ容易に行える。

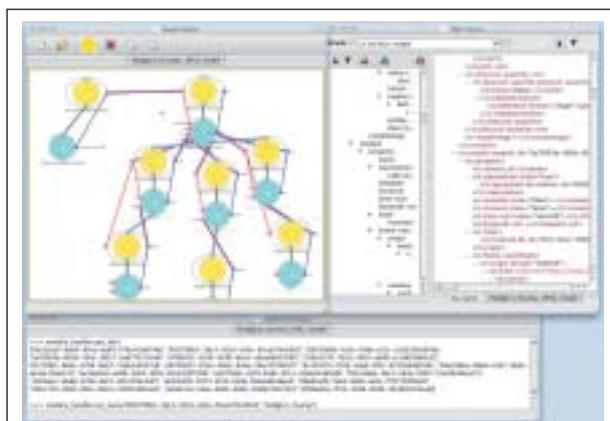


図2. *insilicoIDE*1.0 の操作画面。左上は GUI によるモデル構築画面、右は ISML ビューワー。下は python API を用いたモデル操作コンソール。

5. おわりに

大阪大学臨床医工学融合研究教育センターにおけるグローバル COE プログラムで開発中の生体生理機

能のマルチレベルモデル構築をサポートするオープンプラットフォーム *insilicoML* ならびに *insilicoIDE* を紹介した。本文では触れなかったが、構築したモデルを再利用可能な形で管理し蓄積するためのモデルデータベース、ならびにモデルに用いるためのデータを蓄積する Timeseries DB と Morphology DB も構築し整備している。ISML, ISIDE, ならびにデータベース (ISDB) の開発により、モデル開発、モデルの再利用が好循環に進み、フィジオーム研究の促進につながることを期待している。<http://www.physiome.jp> にてこれらのプラットフォームを公開している。

6. 参考文献

- 1) 野村泰伸, フィジオームプロジェクトの課題, 電気学会論文誌 C. Vol.127, No.10, pp.1491-1497, 2007
- 2) Y. Asai et al. Specifications of *insilicoML* 1.0: A Multilevel Biophysical Model Description Language. *Journal of Physiological Science*. 58:7, pp.447-458, 2008
- 3) E. Heien et al. Optimization Techniques for Parallel Biophysical Simulations Generated by *insilicoIDE*. *IPJS Transactions on Advanced Computing Systems Journal*, 2:pp.131-143, 2009
- 4) <http://www.sbml.org/>
- 5) <http://www.cellml.org/>
- 6) Y.Suzuki et al. A Platform for in silico Modeling of Physiological Systems II. *CellML Compatibility and Other Extended Capabilities*. *Proceedings of the 30th Annual International IEEE EMBS*. pp.573-576, 2008
- 7) T.Kawazu et al. A Platform for in Silico Modeling of Physiological Systems. *Proceedings of the 29th Annual International IEEE EMBS*, pp.1394-1397, 2007