

# 第4回システムバイオロジー研究会

日時：平成16年8月27日（金）14:00～  
会場：キャンパスプラザ京都 2Fホール

主催 日本バイオインフォマティクス学会  
共催 京都大学 細胞・生体機能シミュレーションプロジェクト

## Program

- 13:30- 受付開始
- 14:00-14:05 開会アナウンス
- 14:05-15:05  
ヒト心室筋モデルの分岐構造解析（自動能・EAD 発生機序の解析、バイオペースメーカーシステム設計への応用）  
金沢医科大学・生理機能制御学 倉田 康孝 (2)
- 15:05-15:25  
心筋電気刺激における非線形性・非対称性膜電位変化の top-down アプローチによる再現：  
除細動効果判定システムへの応用を目指して  
京都大学・医学研究科 芦原 貴司 (4)
- 15:25-15:35 休憩
- 15:35-16:00  
“A Constructive Approach to Gene Expression Dynamics.”  
T. Ochiai, J.C. Nacher, T. Akutsu  
Bioinformatics Center, Institute for Chemical Research, Kyoto University (5)
- 16:00-16:25  
Propositional Calculus に基づく遺伝子ネットワークモデルの制御  
大阪大学大学院・基礎工学研究科 田中 寛人 (6)
- 16:25-16:50  
大腸菌窒素同化システムのシミュレーションとシステム解析  
九州工業大学・情報工学部生命情報工学科 真崎 浩一 (7)
- 16:50-17:00 休憩
- 17:00-17:20  
応答曲面法に基づく細胞シミュレーションのパラメータ最適化  
京都大学・高等教育研究推進開発センター 酒井 晃二 (8)
- 17:20-17:40  
細胞シミュレーションのパラメータ最適化システムへの Web サービス技術の応用  
京都大学・情報学研究科 比戸 将平 (9)
- 17:40-18:00  
平安京ビューを用いた細胞シミュレーションのパラメータ最適化 GUI  
京都大学・情報学研究科 伊藤 貴之 (10)

## 招待講演

ヒト心室筋モデルの分岐構造解析:自動能・EAD 発生機序の解析、  
バイオペースメーカーシステム設計への応用

倉田康孝、松田裕之、芝本利重（金沢医科大学・生理機能制御学）  
久留一郎（鳥取大学大学院医学研究科・再生医療部門）

## 【目的】

非線形力学・分岐理論にもとづく心筋細胞モデルの分岐構造解析は、自動能・不整脈発生機序の解明やモデルの開発・評価などに有用な手法と考えられる。我々はウサギ洞結節細胞モデルの分岐構造を解析することにより、データ再現性に優れた新しい洞結節モデルを作成し（Am J Physiol Heart Circ Physiol 283: H2074-H2101, 2002）、生理的自動能の発生機序（各イオン電流系の役割）を明らかにした（Am J Physiol Heart Circ Physiol 285: H2804-H2819, 2003）。本研究ではヒト心室筋モデルの分岐構造解析により、QT延長症候群における早期後脱分極（EAD）並びに内向き整流K<sup>+</sup>チャンネル電流（I<sub>K1</sub>）抑制による心室筋自動能（バイオペースメーカー）の発生機序を非線形力学的観点から検討し、さらに分岐理論にもとづくバイオペースメーカーシステム設計（分岐構造制御）の可能性を検証した。

## 【方法】

Priebe-Beuckelmann（Circ Res 82: 1206-1223, 1998）のヒト心室筋モデルを基礎とし、最近のパッチクランプ実験データをもとにL型Ca<sup>2+</sup>チャンネル電流（I<sub>Ca,L</sub>）及び遅延整流K<sup>+</sup>電流（I<sub>K</sub>）動態の数学的定式化を行い、新しいヒト心室筋モデルを作成した。I<sub>Ca,L</sub>コンダクタンス（g<sub>Ca,L</sub>）、I<sub>K</sub>コンダクタンス（g<sub>K</sub>）、あるいはI<sub>Na</sub>非不活性化成分に依存したモデルシステムの平衡点（零電位）安定性とダイナミクスの変化を解析して分岐図を作成し、パラメータ依存性分岐パターンとEAD出現との関連を検討した。また、I<sub>K1</sub>抑制過程及びI<sub>Ca,L</sub>又はI<sub>K</sub>抑制・増強時の分岐構造、脱分極・過分極負荷（通電電流I<sub>bias</sub>負荷）に対する自動能の構造安定性とその過分極誘発内向き電流（I<sub>h</sub>）増強による変化を検討した。

## 【結果】

1. QT延長症候群におけるEADの発生機序：1)I<sub>Ca,L</sub>増強（2～3倍）・I<sub>K</sub>の速い成分（I<sub>Kr</sub>）抑制下でI<sub>K</sub>の遅い成分（I<sub>Ks</sub>）を減少させると、活動電位持続時間（APD）の延長にともなう一過性のEADおよび持続性のEAD（low-voltage oscillation）が出現した。2)I<sub>Na</sub>非不活性化（もしくは遅い不活性化）成分を想定した場合も同様のAPD延長・EADが再現された。3)EADが出現するパラメータ（I<sub>Ks</sub>コンダクタンスg<sub>Ks</sub>）領域は、g<sub>Ca,L</sub>、g<sub>Kr</sub>およびI<sub>Ks</sub>活性化時定数に強く依存し、I<sub>Ca,L</sub>増強、I<sub>Kr</sub>抑制およびI<sub>Ks</sub>活性化遅延により拡大した。4)I<sub>Ks</sub>の遅い活性化ゲート変数（n）をパラメータ（遅いサブシステム）とみなすと、パラメータnの

増加に伴って速いサブシステムの平衡点のホップ分岐（安定平衡点から不安定平衡点への分岐）が生じ、安定リミットサイクル（low-voltage oscillation）が出現した。

**2.  $I_{K1}$ 抑制による自動能(バイオペースメーカー)の発生機序:** 1)  $I_{K1}$ 抑制によりサドル-ノード分岐(安定平衡点の消失)が生じ、不安定平衡点の周りにリミットサイクル(自動能)が発現した。2)  $I_{Ca,L}$ 抑制によりホップ分岐(平衡点安定化)が生じ自動能は消失したが、 $I_K$ 或いは他の電位依存性電流の抑制では消失しなかった。3)  $I_{bias}$ 負荷時の不安定領域は $I_{Ca,L}$ 抑制により消失したが、 $I_K$ や他の電流系の抑制では消失しなかった。

**3. バイオペースメーカーシステムの分岐構造とその電流系修飾による変化:** 1) ヒト心室筋バイオペースメーカーシステムの自動能は $I_{bias}$ 或いは周辺細胞からの過分極負荷により容易に消失した。2) 脱分極負荷時の不安定領域は $I_K$ 増強により拡大したが、過分極負荷時の不安定領域は既存の電流系修飾では拡大しなかった。3)  $I_h$ の導入・増強により、過分極負荷時の自動能消失閾値は増大したが、 $I_h$ の構造安定性強化作用は比較的小さいと考えられた。

### 【総括】

本研究により、1) EADは $I_{Ks}$ の遅い活性化（再分極遅延）に伴う平衡点の不安定化（ホップ分岐）によって生じる一過性のリミットサイクルとみなすことができること、2) ヒト心室筋でも $I_{K1}$ 抑制によりペースメーカー細胞を作成し得る（ $I_{K1}$ 抑制がバイオペースメーカー作成の必要十分条件である）こと、3) 心室筋自動能の発生機序は洞結節自動能と本質的に同じであること、4) 心室筋自動能の脱分極・過分極負荷に対する構造安定性は低く、その強化には $I_K$ 増強及び自動能調節チャンネル（ $I_h$ など）の導入・発現が不可欠であることなどが明らかとなった。これらの成果は、非線形力学・分岐理論にもとづく心筋細胞モデルの分岐構造解析が、自動能・不整脈発生機序及びその制御方法の解明やバイオペースメーカーシステム設計において極めて有用であることを示唆している。

心筋電気刺激における非線形性・非対称性膜電位変化の top-down アプローチによる再現：  
除細動効果判定システムへの応用を目指して

芦原貴司 1,2), Natalia A. Trayanova<sup>2)</sup>

1)京都大学医学研究科,

2)米国 Tulane 大学生体医用工学部

近年、致死性不整脈の研究として大規模な興奮伝播シミュレーションが注目され、心臓ペースメーカーや埋込み型除細動器を想定した心筋への電気刺激シミュレーションにも応用されるようになった。一方、動物実験において心筋刺激強度に対する膜電位変化幅( $\Delta V_m$ )の「非線形性」や陽極・陰極刺激したときの「非対称性膜電位変化」(過分極幅  $\Delta V_m$  と脱分極幅  $\Delta V_m$  を比べると、活動電位プラトー相への刺激では  $\Delta V_m > \Delta V_m$  で、静止膜電位への刺激では  $\Delta V_m < \Delta V_m$ ) が報告されているが、Luo-Rudy dynamic (LRd)モデルに代表される従来の哺乳類心筋活動電位モデルではそれらが再現できなかった。そこで我々は、活動電位モデル構築のもとになったイオン電流が、通常の活動電位変化範囲内(-100~+50 mV)でのみ計測されていたことに原因があると考え、その範囲外で活性化される仮説的な electroporation 電流 [ $I_{ep}$ ] と強度脱分極時外向き電流 [ $I_a$ ] を活動電位モデルに組み込み、バイドメイン仮想心筋において電気刺激シミュレーションを行った。その結果、 $I_{ep}$  と  $I_a$  の両方を組み込んだモデル (aLRd) でのみ、膜電位変化幅の非線形性と非対称性が忠実に再現された。これは、aLRdモデルによる電気刺激シミュレーションが、新しい電氣的除細動器を開発する上で、有用な除細動効果判定システムとなりうることを示唆している。また、この研究を通じ、心臓電気生理シミュレーションシステムの構築には、bottom-upだけでなく top-downによるアプローチも重要だと再認識された。

## A Constructive Approach to Gene Expression Dynamics

T. Ochiai, J.C. Nacher, T. Akutsu

Bioinformatics Center, Institute for Chemical Research, Kyoto University

Recently, experiments on mRNA abundance (gene expression) have revealed that gene expression shows a stationary organization described by a scale-free distribution. Here we propose a constructive approach to gene expression dynamics which restores the scale-free exponent and describes the intermediate state dynamics. This approach requires only one assumption: Markov property.

## Proposition Calculus に基づく遺伝子ネットワークモデルの制御

田中寛人, 中山英生, 潮俊光 (大阪大学大学院・基礎工学研究科)

**Glass** によって提案された連続時間スイッチングネットワークは遺伝子ネットワークモデルの1つであり, 遺伝子の発現・非発現という論理的な変数を含む区分線形システムである.

与えられた連続時間スイッチングネットワークの発現パターン列を変更するために, 人工的に遺伝子を付加した状況を考える. このとき, 付加された遺伝子にどのようにタンパク質間相互作用パラメータを与えれば希望する発現パターン列が発生するかが問題となる.

本発表では **Proposition Calculus** と呼ばれる手法を用いて, この問題を線形計画問題に帰着させる方法について述べる.

## 大腸菌窒素同化システムのシミュレーションとシステム解析

真崎 浩一, 倉田博之 (九州工業大学・情報工学部生命情報工学科)

窒素同化システムは「代謝・蛋白質相互作用・遺伝子発現」と主要な3つの生命反応を含んだ生命システムである。我々は、大腸菌の窒素同化システムのモデリングとシミュレーション、システム解析を行った。

大腸菌はグルタミン合成酵素(GS)によって環境中のアンモニアを取り込み、窒素源としてグルタミン(N)を合成する。ここで窒素同化システムはグルタミン(N)と $\alpha$ ケトグル酸(C)の濃度比(N/C)を測定し、それに伴いGSの活性と発現量を変化させることで細胞内N/Cを一定に制御する。これは外界のアンモニアの濃度変化に対してのストレスレスポンスとして示される。この窒素同化システムをモデリングし、シミュレーションすることで「外界アンモニア濃度の減少に対する応答」「遺伝子ノックアウト実験のシステム挙動」を再現することができた。

これらの応答はGSの活性・不活性や遺伝子発現の変化によって引き起こされるが、GS活性とGS合成はそれぞれ異なったフィードバックにより制御されている。そこでシステムをその機能ごとGS活性制御系とGS合成制御系とに分割し、モジュールごとにシステム解析を行った。これによりシステム全体に対する各フィードバック制御の特徴・働き・そのメカニズムを解析することができた。

GS活性制御系は外界のアンモニア濃度に対して線形的な制御を示したが、GS合成制御系はアンモニア濃度に対してヒステリシスという特徴的な挙動を示した。これはGS合成制御系にポジティブフィードバックが含まれることに起因すると考えられ、アンモニア濃度がある値を下回ると急激な反応を引き起こす。このGS合成制御系が窒素同化システムにおいて重要な要素となっていると考えられる。

## 応答曲面法に基づく細胞シミュレーションのパラメータ最適化

酒井晃二<sup>1</sup> 小山田耕二<sup>1</sup> 伊藤貴之<sup>2</sup> 比戸将平<sup>2</sup> 皿井伸明<sup>3</sup>

- 1) 京都大学高等教育研究開発推進センター
- 2) 京都大学情報学研究科
- 3) 京都大学医学研究科

細胞シミュレーションには、イオン濃度など多くの入力パラメータを必要とする。しかしながら、シミュレーション結果への寄与は、すべてのパラメータが均等に有する場合は少ない。本報告では、細胞シミュレーションにおいて、どのようなパラメータがシミュレーションに大きな寄与を及ぼしているかを算定する方法論を紹介する。

また、パラメータが3種類に絞られた場合の、各パラメータの最適値算出の様子を実験計画法と応答曲面法の組合せによる最適化手法により示す。本報告が紹介する最適化手法は、最適値を領域的、段階的に絞り込むものであり、その絞り込みの様子をパラメータ空間で可視化した結果も併せて紹介する。

## 細胞シミュレーションのパラメータ最適化システムへの Web サービス技術の応用

比戸将平<sup>1</sup> 伊藤貴之<sup>1</sup> 小山田耕二<sup>2</sup> 酒井晃二<sup>2</sup> 皿井伸明<sup>3</sup>

- 1) 京都大学情報学研究科
- 2) 京都大学高等教育研究開発推進センター
- 3) 京都大学医学研究科

計算機シミュレーションは、一連の処理をジョブとして計算機にセットして処理が終わったあとに結果のチェックを行い、新たにジョブを作成して実行するというサイクルで行われることが一般的である。そのためには、特定の計算機上で煩雑な作業を行う必要があり、シミュレーションの専門家でないユーザーには負担が大きい。

一方、Web サーバ上で様々なアプリケーション機能を提供する Web サービス技術は、オープンソースプロジェクトを中心として急速に発展している。その利点は、インターネットに接続できる環境であればどこからでもサービスを利用できることにある。

本報告では、細胞シミュレーションのためのパラメータ最適化システムとユーザーのインタラクティブなシミュレーションサイクルの実現を目的に、Web サービスの標準通信プロトコル SOAP の Java による実装である Axis とサーブレットコンテナの Tomcat という 2 つのオープンソースソフトウェアで構築した Web サービス型シミュレーションプラットフォームについて述べる。

## 平安京ビューを用いた細胞シミュレーションのパラメータ最適化 GUI

伊藤貴之<sup>1</sup> 比戸将平<sup>1</sup> 小山田耕二<sup>2</sup> 酒井晃二<sup>2</sup> 皿井伸明<sup>3</sup>

- 1) 京都大学情報学研究科
- 2) 京都大学高等教育研究開発推進センター
- 3) 京都大学医学研究科

一般的に計算機シミュレーションは、多くの入力パラメータをもつことが多い。計算機シミュレーションの信頼性を高めるためには、実測値に近い解析結果を得られるような入力パラメータを知ることが、非常に重要である場合が多い。本報告では、細胞シミュレーションを題材にして、実測値に近い解析結果を得られるような入力パラメータを対話的に発見する GUI について報告する。本報告が紹介する GUI は「平安京ビュー」という木構造データ視覚化技術を用いて、パラメータの値を変化させながら反復したシミュレーション結果の誤差分布を一覧表示する。この一覧表示をみながら解析者は、対話的にパラメータを選択し、シミュレーションを反復する。この操作によって解析者は対話的に最適なパラメータを発見することができる。