

生物をシステムとして理解するーシステムバイオロジーへの招待

Introduction to Systems Biology ; System-Level Understanding of Living Organisms

石井 一夫
Ishii Kazuo

伊川 浩司
Ikawa Hiroshi

ヒトゲノム配列解析終了後、DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析、MALDI-TOF MS によるタンパク質解析（プロテオミクス）などのように、生体成分を量的にも質的にも網羅的に大量に解析することが可能となった。このような大量のデータから、有用な情報を引き出し、その情報をいかに解釈して、生物への理解を深めていくかということは、非常に重要となってくる。このための、ひとつのアプローチとして注目されているのがシステムバイオロジーである。本稿では、生物をシステムとして理解するーシステムバイオロジーについて、現状を報告する。

Systems biology is the study of a living organism, viewed as an integrated and interacting network of genes, proteins and other biochemical metabolites which give rise to life. In this paper, systems biology ; system-level understanding of biological systems will be presented and discussed.

キーワード：ヒトゲノム配列解析，システムバイオロジー，モデリング，シミュレーション

1 システムバイオロジー

1.1 システムバイオロジーとは
システムバイオロジー (Systems Biology) という言葉が、ここ数年の先進的な生物学の分野で使われるようになった。システムバイオロジーとは、生物を総体として捉える、つまりシステムレベルでの生命の理解に焦点をあてた研究分野であり、ヒトゲノ

ム解読以降、特に注目されるようになった生物情報科学（バイオインフォマティクス）の中でもっとも先進的な分野である^{1), 2)}。その研究手法は、各研究者の考えるシステムバイオロジーの概念とともに多岐にわたるが、概ね、生物現象のモデルを構築し、コンピュータ上でシミュレーションを行いその妥当性を検証する、といった手法を採ることが多い。

1.2 システムバイオロジー誕生の背景

ヒトゲノム解読完了という出来事は、生物学に革命的な変革をもたらしている。その中でもっと

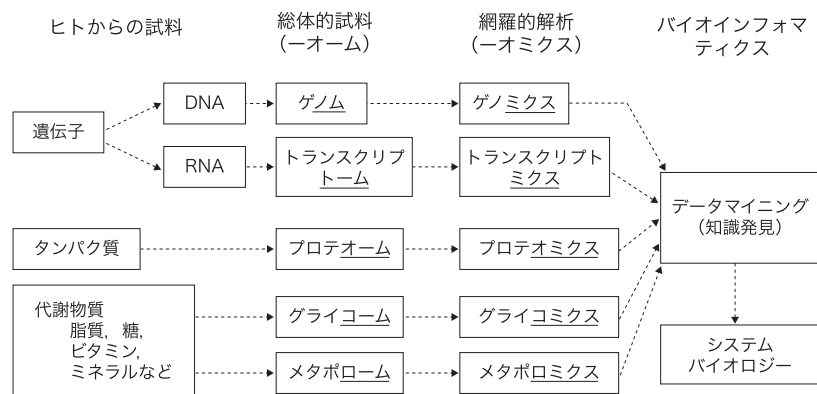


図1 ヒトゲノム配列解析終了後の医療における生体物質の大量解析とシステムバイオロジー

も顕著な特徴は、遺伝子の発現やタンパク質の相互作用といった生物の情報が大量に得られるようになった点であろう（図1）。DNA マイクロアレイや、プロテオミクス、SNP 解析など、ヒトゲノム配列解析の成果を、臨床的成果に結びつけるべく、国家レベルの巨大プロジェクトが数多く稼動し、その中には、汎用技術として日常的な臨床検査に応用されつつあるものもある。³⁾

このような大量の生物学的データからいかに有用な情報を引き出し、実際に応用していくかという点で、データマイニングは重要な手法の一つである。また、このように得られたデータから、生

物のシステムを再構築してモデリングを行い、生物の挙動をシミュレーションして既知の生物学的知見と比較することで、そのモデルの正しさを検証することができる。このモデルをもとに、各種の生物現象を解析し、理解するといったことが行われつつあり、これら一連のプロセスを体系化したものが、システムバイオロジーといわれるものである。(図1)

1.3 システムバイオロジーの行程

図2に示したように、従来の生物学では、① 仮説を立て、② それに基づいて実験のデザインを行い、③ その実験結果に基づいて、④ 仮説を検証する、ということが行われている。一方、システムバイオロジーでは、① データをもとにモデルを作成、② モデルを、プログラミング言語で記述、③ コンピュータ上でシミュレーション、④ モデルの正しさを検証、評価する。いわば、網羅的解析の大量データに支えられた *in silico* (計算機上の) の実験であり、従来の生物学研究ではなかった手法である。従来の生物学をリアルな生物学と考えると、システムバイオロジーはバーチャルな生物学と考えることができる。また、リアルな生物学も含んだ包括的な生物学全体をシステムバイオロジーととらえる向きもある。

システムバイオロジーの過程そのものは生物学に特徴的なものではなく、他のシステム工学的な

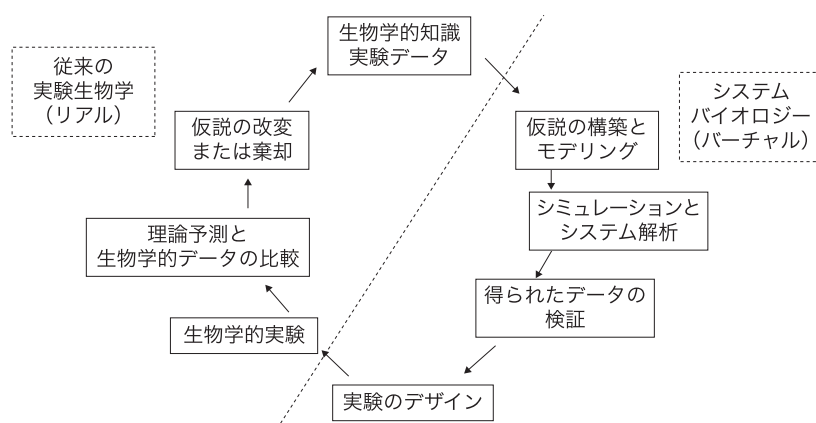


図2 従来の生物学とシステムバイオロジーの関係

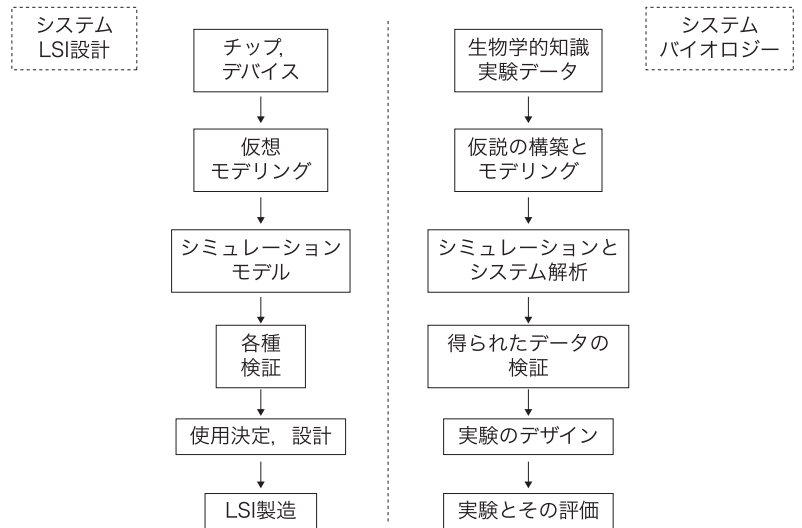


図3 システムバイオロジーとシステム LSI 設計との類似性

法を生物学に導入してきたものと考えることができる。たとえば、システム LSI の設計においても、類似のステップを経て開発が行われている。(図3)

2 生物システムの特徴とそのロバストネス (頑健性)

ここで生物をシステムとして理解する場合に留意すべきことから考えてみる。生物は、多数の部品から構成される複雑系のシステムである。また、そのシステムそのものは外からの刺激などに対して、非常に安定でかつ頑健なシステムであり、① フィードバック制御、② 冗長性、③ モジュラーデザインの活用といった特徴を持っている。

(1) フィードバック制御

フィードバック制御は、自動制御方式のひとつで、出力の信号を入力側に送り返して適切な目標値または基準値になるように出力を制御するものである。たとえば生物の体の中では、血中ホルモンの濃度がそのホルモンの分泌を調節したり、最終代謝産物が代謝初期に働く酵素の活性を調節したりすることで、生体の生理機能の恒常性が保たれている。

(2) 冗長性

生物は多くの場合、ひとつの機能を複数のタンパク質で担当している。たとえば、MAP キナーゼという酵素系は、Raf/Mos, MEKK1/

MLK3, ASK1/TAK1 といった複数の系列が並列して存在しており、これらが複雑にクロストークしている。ひとつの系が壊れても、他の系が相補的に働いて、フォルトトレラントシステムとして機能するようになっている。

(3) デザインパターンの存在

タンパク質はアミノ酸が直鎖状につながったものであるが、でたらめなつながり方をしているのではなく、いくつかの基本的モジュール構造を組み合わせさせて機能構造を形成している。

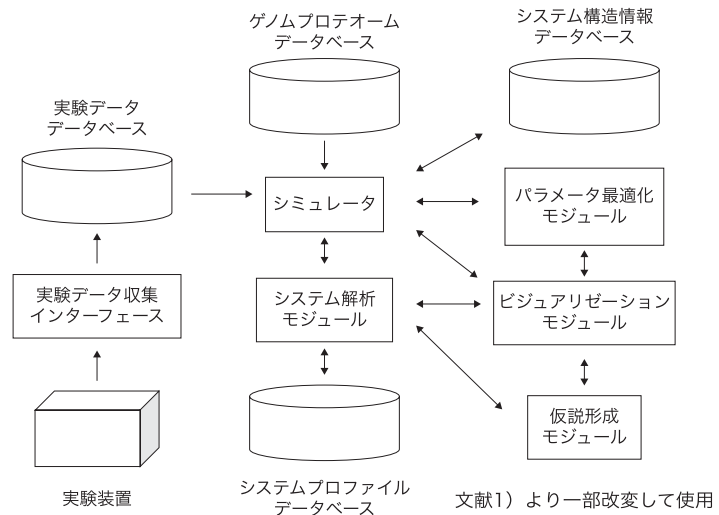


図5 SBW: システムバイオロジーワークベンチの概念

3 システムバイオロジーに必要とされるスキルとソフトウェアツール

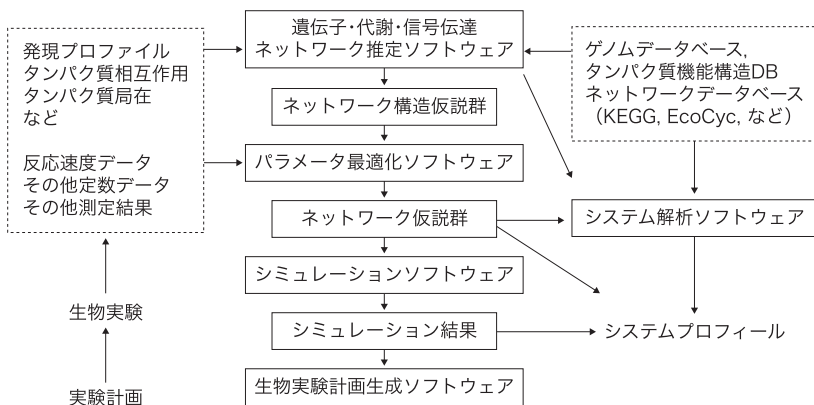
システムバイオロジーでは、生化学や分子生物学など生物学の基本的な知識、技術のほか、ネットワーク、データベース、プログラミングといった情報科学のスキルが必要とされる。特に、オブジェクト指向の考え方を理解することは、モデル作成上有用である。このため、Java, C++, Object Pascal など、オブジェクト指向プログラミング言語や、データを記述するためのXML (Extensible Markup Language: 拡張可能なマークアップ言語) などマークアップ言語 (HTML のようにタグなどを用いてデータの構造などを明記するための人工言語の 1 種) を知っているとう理解しやすい。このような技術を利用してシステムバイオロジーでは、各種データ収集、

データベースシステム、遺伝子・代謝・シグナル伝達 (パスウェイ) 推定システム、各種パラメータ推定システム、シミュレータなどを駆使する。(図 4)

4 システムバイオロジーモデル表現系とワークベンチ

これらのソフトウェア群で、データやモデルの定義を相互に利用可能にするためには標準のモデル定義が必要になってくる。この分野で、ユニークで先駆的な研究をおこなってきた北野宏明らのグループは、XML を基にした SBML (Systems Biology Mark-up Language) を提案、開発している。また、SBML をサポートする総合環境、SBW (Systems Biology Workbench) などの開発も行われている。(図 5)

ここで、Java などオブジェクト指向言語で出てくるクラスとインスタンスの概念は、生物という遺伝子とタンパク質の対比で考えると理解しやすい。例えば、クラスは概念的な設計図であり、それが具体化されたものがインスタンスである。生物では、遺伝子は生命の設計図であり、それが発現され機能するものがタンパク質である。そこで、たとえば、図 6 に示すように、生命の設計図ともいえ



文献1) より一部改変して使用

図4 システムバイオロジーで使われるソフトウェアシステム

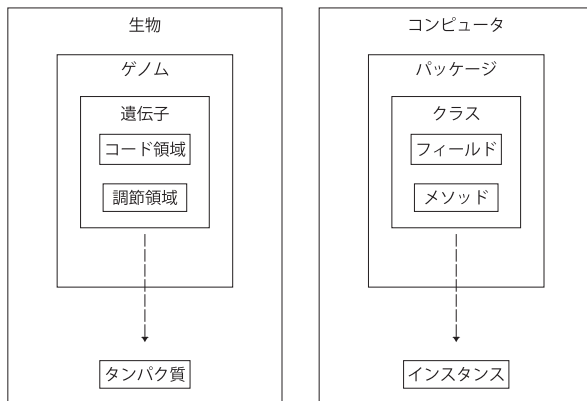


図6 生物とオブジェクト指向

る遺伝子を，クラスに対応すると考え，遺伝子から発現されたタンパク質を，インスタンスに対応すると考えることができる。これはひとつの例に過ぎないが，生物のいろいろな事象を，オブジェクト指向によるモデルで考え，オブジェクト指向言語で記述することが可能である。実際，オブジェクト指向を利用したUML (Unified Modeling Language) というモデリング言語によりモデリングを行い，XML というマークアップ言語で記述するようにしたものがSBMLである。これにより複数のシミュレータで，モデルを走らせることを可能にするというものである。

また，実際に解析者が，SBML を駆使して，各種シミュレーション解析を行うことを可能にするためのワークベンチ SBW が開発されている。ワークベンチはプラグインにより，各シミュレータや，追加機能を連結するようになっている。実際，SBML を用いて，E-CELL, Gepasi, StochSim, DBSolve, Virtual Cell といった生物シミュレーションプロジェクトが稼動している。

5 システムバイオロジーの応用

システムバイオロジーによるシミュレーションは，オーダーメイド医療（個別化医療）に利用できる可能性がある。つまり，臨床データから情報収集し，データベースのデータと総合，治療効果をシミュレーション，最適化することで，予後診断，治療方針の決定が可能になる。また，タンパク質と薬物の相互作用のシミュレーション，ドラッグターゲット（薬物の標的タンパク質）の

in silico スクリーニング，ADME（吸収，分布，代謝，排泄）プロセスのモデル化などによりドラッグデザインなどへも応用が可能である。そのほか，農業，食品，水産業など各種バイオプロセスのシミュレーションによる工程の最適化などにも応用が可能と考えられる。

6 さいごに

生命をシステムとして理解しようとするシステムバイオロジーについて，モデリングによるシミュレーションに関することを中心に述べてきた。従来，バイオテクノロジーの基盤となる生物学では，生物を線形的な単純な系を抽出して理解しようとする考え方が主流であった。しかし，生物そのものは本来多数の部品から成る複雑系のシステムとして理解しなければ，本質的な理解とはならない。たとえば，糖尿病や，高血圧，癌，アレルギー性疾患といった生活習慣病の克服にしても，多くの複数の要因を考慮しなければならない。システムバイオロジーは，そのような複雑系のシステムを理解することを可能にする非常に有効な手段であり，今後の重要性はさらに高まっていくものと考えられる。

<引用文献>

- 1) 北野宏明編：システムバイオロジーの展開，シュエプリンガーフェアラク東京，2001
- 2) 北野宏明：システムバイオロジー，秀潤社，2001
- 3) 石井一夫：図解よくわかるデータマイニング，日刊工業新聞社，2004

石井 一夫 (いしい かずお)
技術士(生物工学部門)，博士(医学)

東京理科大学 DDS 研究センター



伊川 浩司 (いかわ ひろし)
修習技術者(生物工学部門)

三菱スペース・ソフトウェア(株) 専任

