

## E-CELL : ゲノム情報に基づく細胞の再構築

慶應義塾大学 環境情報学部 富田 勝

E-CELL Project: Towards computer modeling of the whole cell

Masaru Tomita

Laboratory for Bioinformatics, Keio University

E-CELL Project (<http://www.e-cell.org>) was launched in 1996 at Keio University in order to model and simulate various cellular processes with the ultimate goal of simulating the cell as a whole. E-CELL System, a generic software package we have developed, enables us to model not only metabolic pathways but also other higher-order cellular processes such as protein synthesis and signal transduction. Using the system, we have successfully constructed a virtual cell with 127 genes sufficient for "self-support" (ref. Science 284:5411 p80-81). The gene set was selected from the genome of *Mycoplasma genitalium*, and the metabolisms include transcription, translation, membrane transport, the glycolysis pathway for energy production, and the phospholipid biosynthesis pathway for membrane structure. We are presently constructing the following cell models: (1) human erythrocyte, (2) E. coli signal transduction for chemotaxis, (3) gene expression network in E. coli lactose operon, and (4) human mitochondria.

### はじめに

細胞は数多くの代謝反応が絡み合った複雑な系であることは言うまでもないが、ひとつひとつの代謝反応（酵素反応、蛋白のDNA結合、複合体形成、膜輸送、遺伝子の転写翻訳など）はコンピュータ上でモデル化することがさほど困難ではない。よって、細胞内の全代謝反応をリストアップして、それぞれをモデル化して並列に実行すれば、細胞内の複雑な活動をシミュレートできることになる。もっとも細胞内の全代謝反応を網羅的にリストアップすることなど到底不可能だと考えられてきた。しかし最近の「ゲノム解析」の成果をもってすれば決して不可能ではなくなった。現在すでに30種を超える生物の全ゲノム配列が同定されており、そのすべての遺伝子機能が解明されるのも時間の問題である。何千何万という遺伝子機能の統合体が全体としてどのように振る舞うのかを考える時、人間の頭脳で理解することはできず、コンピュータシミュレーションが唯一理解の手段となるであろう。

### E-CELL プロジェクト

「E-CELLプロジェクト」は細胞内の代謝をまるごとシミュレーションすることを目的として、慶應大学湘南藤沢キャンパスにおいて1996年に発足した。まず、細胞シミュレーションのための汎用のソフトウェア「E-Cellシステム」を開発し、1997年にはこのソフトを用い、マイコプラズマ菌 (*Mycoplasma genitalium*) をモデルにした「バーチャル細胞」を完成させた。マイコプラズマ菌のゲノムは既知の生物の中で最も短く（58万塩基対）、500足らずの遺伝子しか持っていない。我々はこの遺伝子セットの中から、自己維持のために最低限必要な127個の遺伝子を選び出し、それらの遺伝子機能をすべてモデル化することによって「バーチャル細胞」を構築したのである（図1）。

この細胞は、遺伝子発現のための転写機構（RNAポリメラーゼなど）および翻訳機構（リボソーム等）を持ち、各遺伝子からそれぞれ蛋白質を合成する。蛋白質は時間とともに自然分解するようにモデル化してあるので、蛋白質を作り続けないと細胞は死んでしまう。蛋白質を合成し続けるためにはエネルギー（ATP）が必要であるので、膜外からグルコースを取り込んでそれを解糖系によって分解しATPを生産する。また、細胞膜も時間とともに自然分解するので、細胞膜生成のためのリン脂質合成系をもち、脂肪酸とグリセロールを取り込んでホスホチ

ジルグリセロールを合成しこれが細胞膜となる。

E-CELL システムを用いてこのバーチャル細胞のシミュレーションを始めるとこれらの酵素反応がすべて並列（実際には疑似並列）に実行され、「代謝活動」を始める。グラフィックインターフェースを通じて、細胞内のさまざまな物質の増減を観察したり操作することができる。たとえば細胞外のグルコースの量をゼロにすると、細胞はATPが生産できなくなって飢えはじめる。その際直ちにグルコースを補給すれば復活するが、補給が遅すぎるともはやグルコースを取り込むことさえできなくなって、やがて死んでしまう。

## 赤血球モデル

1999年にはE-CELLシステムを用いてヒトの赤血球細胞のシミュレーションも完成させた（図2）。このモデルは解糖系、ペントースリン酸経路、核酸代謝経路、膜輸送系などの細胞内代謝システムのみならず、浸透圧による体積の変化や、pH による活性変化などの物理的作用も表現している。このモデルを用いてグルコース-6-リン酸脱水素酵素の先天的欠損症のシミュレーションを行い、酸化ストレスによって貧血に至る細胞内の逐次的状況が再現されるなど、興味深い結果を得ることが出来た。

## ネットワークの活用について

本プロジェクトでネットワークを活用するのは以下の場合である。

- (1) E-CELLシステムを遠隔で使用する場合。
- (2) E-CELLシステムを用いてモデルを構築する際に必要となる生物学データをKEGGなどのパブリックのデータベースからアップロードする場合。
- (3) 研究協力者などとデータの交換をする場合。

## まとめ及び今後の予定

将来、免疫細胞やがん細胞などをコンピュータ上に構築できれば、創薬や医療のための様々な仮想実験が可能になる。シミュレーション結果から得られた予測は、実際の実験系の効率を著しく向上させることができ、それが創薬産業などに与える経済的インパクトは大きい。また、実際の実験結果はE-CELLモデルにもフィードバックされ、モデルが改良される。このことを繰り返せば、実験結果とより適合したモデルが出来上がってゆく。このようにコンピュータを駆使した「In Silico Biology」が21世紀の生命科学の中心になるのではないだろうか。

図1 : E-CELL システムを用いて構築した「バーチャル自活細胞」

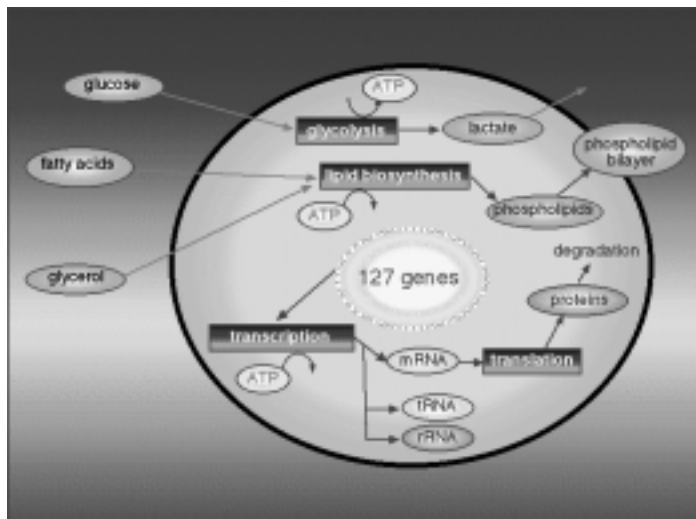
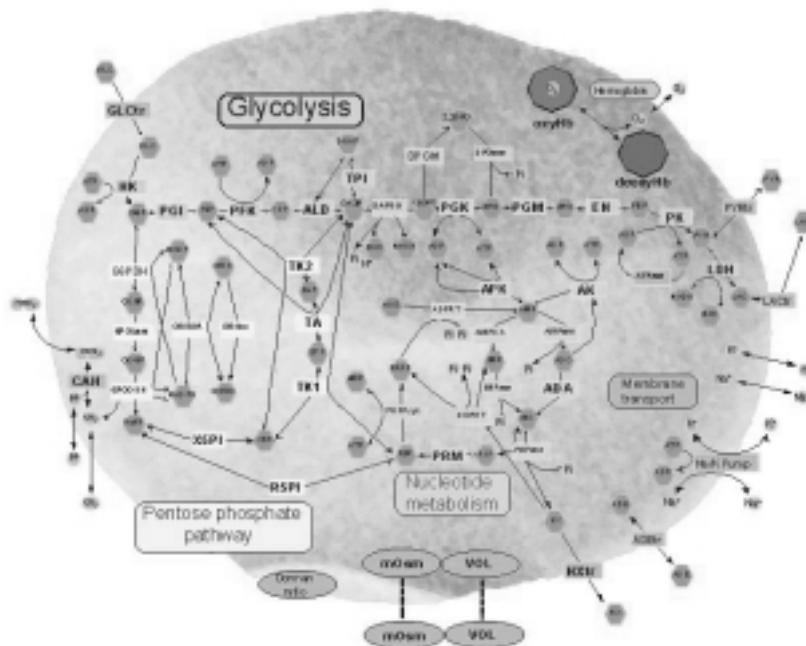


図2 : E-CELL システムを用いて構築したヒト赤血球モデル



## 平成 12 年度研究開発実施体制

慶応義塾大学 〒251-8520 神奈川県藤沢市遠藤 5 3 2 2

富田勝 環境情報学部教授

TEL:0466-47-5111 内線 3230, FAX:03-3440-7281, Email: mt@sfc.keio.ac.jp

本研究開発の総括。基盤ソフトの開発、整備。自活細胞モデル、赤血球モデル、大腸菌化走性モデルの構築

中山洋一 環境情報学部助手

TEL:0466-47-5111, 内線 3221, FAX:0466-47-5099,

Email:nakayam@sfc.keio.ac.jp

赤血球モデル、大腸菌化走性モデルの構築

内藤泰宏 環境情報学部助手

TEL:0466-47-5111 内線 3221, FAX:0466-47-5099

赤血球モデル、大腸菌化走性モデルの構築

石川直太 SFC 研究所 研究員

TEL:0466-47-5111 内線 3229, FAX:0466-47-5099, Email: naota@sfc.keio.ac.jp

基盤ソフトの開発

## 北陸先端科学技術大学院大学

小長谷明彦 知識科学研究科教授 〒923-1292 石川県能美郡辰口町旭台 1-1

TEL:0761-51-1745, FAX:0761-51-1149, Email: kona@jaist.ac.jp

E-CELL を用いた生殖細胞モデルの構築

**広島大学** 〒739-8527 広島県東広島市鏡山1-4-1

大竹久夫 先端物質科学研究科教授

TEL: 0824-24-7871, FAX: 0824-22-3758

Email: hohtake@ue.ipc.hiroshima-u.ac.jp

E-CELLを用いた大腸菌ストレスレスポンスモデルの構築

滝口昇 先端物質科学研究科助手

TEL: 0824-24-7871, FAX: 0824-22-3758

Email: tacky@ipc.hiroshima-u.ac.jp

E-CELLを用いた大腸菌ストレスレスポンスモデルの構築

中本麻紀子 先端物質科学研究科

Email: mn@ipc.hiroshima-u.ac.jp

E-CELLを用いた大腸菌ストレスレスポンスモデルの構築

**九州工業大学** 〒820-8502 福岡県飯塚市大字川津680-4

清水 和幸 教授

TEL: 0948-29-7817, FAX: 0948-29-7801

Email: shimi@bse.kyutech.ac.jp

E-CELLを用いた代謝速度パラメータ自動学習に関する研究

富永大介 情報工学研究科博士課程2年

Email: dc9702@bse.kyutech.ac.jp

E-CELLを用いた代謝速度パラメータ自動学習に関する研究

田中康司 情報工学研究科博士課程1年

Email: okahon@bse.kyutech.ac.jp

E-CELLを用いた代謝速度パラメータ自動学習に関する研究

岡本正宏 九州大学農学部教授(研究協力者)

Email: okahon@bse.kyutech.ac.jp

E-CELLを用いた代謝速度パラメータ自動学習に関する研究

**三重大学** 〒514-8506 三重県津市上浜町1515

亀岡孝治 生物資源学部 教授

TEL: 059-231-9596, FAX: 059-231-9591

Email: kameoka@bio.mie-u.ac.jp

E-CELLを用いた代謝経路速度論検証に関する研究

橋本篤 生物資源学部 助教授

TEL: 059-231-9503, FAX: 059-231-9591

Email: hashimoto@bio.mie-u.ac.jp

E-CELLを用いた代謝経路速度論検証に関する研究