

バイオインフォマティクスと生理学 生体情報の計測，解析，解釈の視点から

東北大学大学院情報科学研究科 システム情報科学専攻 生体情報学分野
山本 光璋，中尾 光之

最近，“ポストゲノム”とか“バイオインフォマティクス”といった言葉が様々な文脈で語られるようになってきた．筆者は，バイオインフォマティクス^{*}は単なるゲノム解析の手法の学問ではなく，後述するように“情報”という言葉の重層的な意味からしても，統合生物学をも包摂した広範な学問領域であるとするのが自然であると考えている．この小文ではそのことについて一会員として意見を述べてみたい．

1. “バイオインフォマティクス”の勃興

2000年の6月に，Human Genome Projectの第一次終結宣言がなされた．もはやポストゲノムの時代に入ったといわれ，塩基配列データベースから遺伝子すなわち機能物質としての蛋白質を発掘する作業が大規模に開始されている．これは遺伝子診断などの医学的目的の他に，新しい薬剤の開発，農作物の品種改良，食品生産，などの工業目的があるからであるとされる．こうした目的を達成するために情報理論や暗号解析，パターンマッチングなどの記号論的手法を導入した“バイオインフォマティクス”が重要であるとにわかに言われ始めた．1998年に発行されたTrend Guide to Bioinformaticsによれば，膨大なDNA塩基配列とその他の生物学的データを開拓するために，生物学と数学・計算機科学とが融合して生まれた新しいサイエンス，それをバイオインフォマティクスと呼んでいるようである．そこには，データ

ベース検索，配列アラインメント，遺伝子同定，機能的ゲノミクス，蛋白質分類，分子系統学などのキーワードに象徴される広範な分野が含まれている[1]．

2. 高次の意味情報を扱うバイオインフォマティクスの重要性

最初に情報の定義に関わることを述べておく．広義の情報は記号情報（symbolic information）と意味情報（semantic information）の2つの側面からとらえられる．記号情報とは文字系列のような単なる表象の情報であり，シャノンの情報理論の対象になっている．そこでは記号系列の意味内容には感知せず，記号の出現を単に確率事象としてとらえている．ゲノムにおける塩基配列も単なる記号の系列とみなすことができるので，確率過程や情報理論，暗号理論などの手法がゲノム解析に使われているわけである．

一方，意味情報とは，意味体系を担う構造を背景にしてとらえられる情報である．ゲノム中の遺伝子の塩基配列は，それが蛋白質の機能情報を担っているという意味で，意味情報でもある．そしてそれは，細胞や組織，器官，個体の機能の意味情報，さらには，個体と環境との相互作用の意味情報へと広がっている．以上のことから，バイオインフォマティクスにも，単なる記号情報的側面とその意味内容に関わる意味情報的側面の二つの面があることを認識しなければならない．

このような「情報」の重層性を考えるとき，現在の“バイオインフォマティクス”では情報の記号論的な側面が強調され過ぎているように思われ

^{*}バイオインフォマティクスの日本語訳については，一定のコンセンサスはまだないが，Nature no.6757（1999）の日本語目次欄では生体情報学としている．

る。確かにゲノムの塩基配列から遺伝子部分を同定し、蛋白質を分類し、データベースを構築していく作業が、ポストゲノム科学の最初のステップとしては重要なプロセスであることには違いない。しかしその先には、遺伝子、蛋白質、細胞、組織、器官、個体に階層化されたシステムの間相互作用、さらには個体と環境との間の相互作用の、高次の意味情報が連なっていることを認識しなければならない。要するに、高次の階層で従来営々と積み重ねられてきた医学・生物学の知識をも取り込んだ形でバイオインフォマティクスを構築していかなければならないと思われる。

3. ニューロインフォマティクスとフィジオームの目的

このような我々の問題意識は、ゲノムデータ解析における“バイオインフォマティクス”を包摂したニューロインフォマティクスやフィジオームという概念の提唱者によっても共有されている。

ニューロインフォマティクスは、脳研究におけるそれぞれの専門分野で情報の爆発が起こっている状況下において、遺伝子から行動に至る個別の知識をデータベース化し、脳機能の統合的見解を各研究者が共有しようというもので、NIHによってHuman brain projectとして昨年正式に発足し、web siteが公開されている[2]。このweb siteからさらに、George Mason大学のJames L. Olds氏のweb siteを見てみると、学習やメモリの研究におけるニューロインフォマティクスの利点が、次の4つの言葉で明確に述べられている[3]。

- (1) 検証可能な仮説の提唱
- (2) 実験データの一貫性の検証
- (3) 新しい現象のモデル化
- (4) 超複雑な多重階層性の検討

このように脳の高次機能まで考慮したニューロインフォマティクスにおいては、モデル化を通じた実験データの高次の解釈にまで踏み込んでいることが特徴となっている。

一方、フィジオームはもともと医用生体工学の分野においてNIHのバックアップを受けて提唱された概念であり、そこでは、有機体のノーマル

な機能状態の生理学的ダイナミクスを個体全体の立場から定量的・統合的に捉えようとしている。ゲノム科学が遺伝子に注目しているのに対し、フィジオームは生体システムの各階層の機能に注目している[4,5]。

こうしてみると、ニューロインフォマティクスもフィジオームも本質的に、生体機能を統合的に解釈することをその主目的としていることは明白であり、それはまさに、統合生物学を標榜する生理学そのものの目的とも重なりあう[6]。それでは、機能の統合的解釈を目指すバイオインフォマティクスは具体的にはどのように実践されるのであろうか。

4. バイオインフォマティクスにおける生体情報の計測・解析・解釈について

バイオインフォマティクスとは、理想的には、各研究者自らが各階層の生体情報を計測し、解析し、解釈するプロセスを、数学や物理学、計算機科学と生物学を融合して実践することであると思う。筆者らは、以前からこの「計測・解析・解釈」を基幹とするバイオインフォマティクスを実践してきた。これは今後の統合生物学的研究のプロトタイプとなるのではないかとと思われるので、その基本戦略と成果について紹介させていただく。

生体情報の「計測」とは、ヒトや動物から時間軸上の一次データを得るプロセスである。すなわちダイナミクス計測のことである。細胞レベルの電気生理学的計測はもとより、分子レベルの生化学的計測、さらには遺伝子の発現プロセスの実時間計測も視野に入れなければならない。また、睡眠・覚醒という生体のグローバルな“意識”や行動の計測を基礎に、脳の感覚、運動、連合、学習、記憶過程の計測や、脳が内外環境に働きかける行動計測も含まれる。脳の外環境への働きかけの行動計測とは一義的には筋肉活動の計測ということであり、また、脳の内環境への働きかけのそれは、ホルモン系や自律神経系の動態計測という意味である。統合生物学がめざしているwhole bodyとしての生体機能の解明においては、これらの計測は可能な限り同時並列になされることが理想的で

ある。

次に、生体情報の「解析」とは、生体情報の時空間ダイナミクスを明らかにするために、一次データに数理的処理を施し、一次データからは直接的には見えない情報を抽出するプロセスである。画像解析や時系列解析のプロセスと言ってよい。このプロセスでは、数学や物理学の手法、たとえば、確率過程論、非線形動力学、統計力学などの導入が重要となる。

計測と解析の先にあるものは、生体情報の「解釈」のプロセスであり、バイオインフォマティクスの核心部分である。解釈とは計測と解析の結果得られる時空間ダイナミクスの解釈という意味であり、具体的には、メカニズムを説明する物理モデルや数理モデルの創生を意味する。良いモデルは生理的・病理的状态の予測や個体レベルの行動のデザインに結びつけることができる。従来の生理学では、生体のサブシステムに関して何らかの作業仮説を立て、その検証実験を逐次的に行うという常套手段が取られてきた。そのため、機能の解釈を階層をまたがって行うことは困難であった。しかし、統合生物学では、遺伝子や細胞レベルから行動レベルまでの広範囲にわたる生理学を統合しなければならない。その際、同時進行している各階層の現象を統合して解釈するためにモデル化の手法が必須であることは想像に難くない。

筆者らは、細胞レベルや器官レベルの情報計測と解析を行い、臓器の振る舞いや個体の行動を予測したりデザインしたりすることができるような数理的、物理的統合モデルを構築してきている。まだ研究途上にあり確立されたものではないが、統合モデルの有用性を示す例としていくつか紹介させていただく。詳細についてはweb siteを参考にさせていただきたい[13]。

(1) 脳単一ニューロン活動ダイナミクスを説明する相互結合型ニューラルネットワークモデル[7, 8]

脳の安定化機構に関わるアミン系やコリン系の大域的役割に関する仮説、レム睡眠の解釈に関する仮説などがあらたに生まれた。

(2) 体温調節系の枠組みの中に組み込んだ睡眠

覚醒のシステムモデル[9, 10]

「ねむけ」の2相性パターンや、断眠時の「ねむけ」の上昇と体温下降のダイナミクスがモデル上で再現されるとともに、温浴や運動による体温上昇後の「ねむけ」の予測や、理想的な夜勤スケジュールのデザインなどが可能になった。

(3) 「ノンレム睡眠 レム睡眠 覚醒」リズムを説明するニューラルネットワークモデル[11]

「ノンレム睡眠 レム睡眠 覚醒」リズムのニューロンレベルでの脳幹機構の理解が進んだことに加え、ヒトの単相性睡眠と動物の多相性睡眠がモデルのパラメータを変えるだけで再現することがわかった。

(4) 心拍1/fゆらぎを説明する心臓血管系数理モデル[12]

心臓血管系が示す経験則としての心拍1/fゆらぎのメカニズムが単に血圧の制御規範に「寛容性」を持たせることによって説明された。

5. 結 び

以上、バイオインフォマティクスは単なる手法の学問ではなく、意味情報を求める目的指向の学問であること、そしてそれは、統合生物学やフィジオームが目指しているゴールと重畳していることについて説明したつもりである。生理学のゴールは生体機能のメカニズムすなわち因果律の解明にあることを我々は先人から教えられてきた。しかし、遺伝子情報から個体行動を組み上げようとする統合生物学においては、単一入力、単一出力のシステム論ではなく、多状態、多入力、多出力系のネットワークシステムモデルの構築が重要であり、そのダイナミクスが、遺伝子情報と個体行動を結びつける鍵を握っているということを強調したい。このような基本理念に根ざした統合生物学的生理学は、ポストゲノム科学の時代に医学の中心的存在として、健康医学や臨床医学の両者に対して先見的な情報を発信し続けることができるであろう。

文 献

1. Boguski MS: Bioinformatics—a new era. In: Trend

- guide to Bioinformatics, Trend Supplement 1998, Elsevier, pp 1, 1998.
- 2 . <http://www.nimh.nih.gov/neuroinformatics/index.cfm>
 - 3 . <http://www.krasnow.gmu.edu/olds>
 - 4 . 梶谷文彦：展開「医学生物学の新しい機能原理：フィジオーム」研究を推進する意義，日本ME学会誌，BME 14 (8) : 5-10, 2000.
 - 5 . <http://www.physiome.org>
 - 6 . <http://www.jsst.or.jp/psj/psj/kenren.html> 生理学研究連絡委員会報告 生理学の動向と展望「生命への統合」平成9年6月20日 日本学会会議 生理学研究連絡委員会
 - 7 . Yamamoto M, Nakao M, Mizutani Y, Takahashi T, Watanabe K, Arai H, Sasaki N : Pharmacological and model-based interpretation of neuronal dynamics transitions during sleep-waking cycle. *Methods of Information In Medicine* 33 : 125-128, 1994.
 - 8 . Nakao M & Yamamoto M : Hypothesis on REM sleep from the viewpoint of neuronal dynamics, In : *Rapid Eye Movement Sleep*, Ed. Mallick B & Inoue S, Narosa Publishing House, New Delhi, pp 402-419, 1999.
 - 9 . Nakao M, McGinty D, Szymusiak R, Yamamoto M : A Thermoregulatory Model of Sleep Control. *Jpn J Physiol* 45 : 291-309, 1995.
 - 10 . Nakao M, Nishiyama H, McGinty D, Szymusiak R, Yamamoto M : Model-based interpretation of biphasic daily pattern of sleepiness. *Biol Cybern* 81 : 403-414, 1999.
 - 11 . Nakao M, Fujimori H, Katayama N, Nakamura K, Yamamoto M : A neural network model of REM-NREM cycles. *Sleep Research Online* 1999 ; 2 (Suppl 1) : 262, presented at 3rd Congress of World Federation of Sleep Research Societies.
 - 12 . Nakao M, Takizawa T, Nakamura K, Katayama N, Yamamoto M : An optimal control of 1/f fluctuations in heart rate variability, *IEEE Eng. Med. & Biol. Magazine*, in press
 - 13 . <http://www.yamamoto.ecei.tohoku.ac.jp/bioinformatics/>