



2000年9月22日

赤血球細胞のコンピュータシミュレーションで病理解析に成功 慶大SFC E-CELLプロジェクト

要旨

慶應大学環境情報学部の富田勝教授らの研究グループはヒト赤血球細胞をコンピュータ上でシミュレーションするソフトウェアを開発し、先天性酵素欠損症によって起こる赤血球細胞の状態の変化を再現することに成功した。先天性酵素欠損を持つ赤血球細胞は内部の代謝が正常とは異なり、寿命が短い。この代謝の変化を詳細に予測することが可能になり、疾患の判定や新たな治療法の開発に役立つことが期待される。

細胞のコンピュータシミュレーション分野では世界的に有名な慶應義塾大学 湘南藤沢キャンパスの E-CELL プロジェクトが、日本科学技術振興事業団の資金提供を受けて赤血球細胞の主要な代謝反応をコンピュータ内に再現。そのソフトウェアを用いて先天性酵素欠損症を再現するという試みを行った。

このシミュレーションソフトには過去の赤血球の研究で明らかになった酵素反応のデータがプログラムされており、それらの反応をコンピュータ内に精密に再現できる。物質は約100種類あり、これらが関わる反応を約50種類にまとめた。このソフトウェアはこれらの反応によって起こる物質の変化を計算し、細胞の状態の変化を求めている。当初、この赤血球シミュレーションソフトウェアは正常細胞を元に構成されていたが、一部のデータを先天性酵素欠損症の患者数名から得られたものに変更し、これら疾患の再現に成功した。

今回、成功した先天性酵素欠損症は、世界的に最も患者数が多いといわれている G6PDH (グルコース 6-リン酸脱水素酵素) 欠損症。この酵素は、酸素が関係した反応によって作り出される有害な活性酸素を除去するための物質を生産している。この酵素が異常を起こすと、赤血球内部のタンパク質や細胞膜が傷を受けることで赤血球の寿命が非常に短くなる。シミュレーションでは、この寿命の短縮化に至る詳細な細胞内の物質変化が再現できた。現在の技術では、実際の細胞内で全体の代謝回路がどのように変化するか詳細に解析する手法がないために、治療法の開発も進んでいない。迅速な診断法や、症状を改善するための治療法などの開発にこのソフトウェアが利用できると期待されている。

本リースに関するお問い合わせは：

環境情報学部 富田 勝

E-Mail: mt@sfc.keio.ac.jp

URL: <http://www.e-cell.org>

別紙資料】

・英文リース

E-CELL システムのグラフィカルインターフェース他の図説(日・英)

A “virtual red blood cell” is successfully employed in pathological analyses of anaemia

The E-Cell Project, Keio University

Abstract: Professor Masaru Tomita (Faculty of Environmental Information, Keio University) and his research group developed a software that simulates human erythrocytes, and succeeded in modeling the change of metabolisms in erythrocytes caused by congenital enzyme deficiencies. Erythrocytes with congenital enzyme deficiencies have an abnormal metabolism, and its life span is shorter than the normal cell. This success has made it possible to estimate in detail the change of metabolism, and is expected to aid the diagnosis of symptoms and the development of new medical treatments.

Renowned in the field of computer simulation of cells, the "E-Cell Project" of Keio University Shonan Fujisawa Campus modeled the metabolic reactions of erythrocytes in a computer software, aided by funds from Japan Science and Technology Corporation. The project simulated the congenital enzyme deficiencies of erythrocyte with this software.

The data obtained by studies of enzymatic reactions in the past is programmed into the simulation software, and all reaction can be precisely reproduced. There are about 50 reactions caused by about 100 substances in the metabolic pathway. The software calculates the change in the amount of these substances to determine the state of cells. The simulation software originally modeled a normal cell, but parameters are changed to fit the data from patients of congenital enzyme deficiency and the project succeeded to reproduce the symptoms.

The congenital enzyme deficiency modeled in this project is one of the most frequent deficiency, G6PDH (glucose 6-phosphate dehydrogenase) deficiency. This enzyme produces substances that reduce the harmful active oxygen, produced by the aerobic respiration. When this enzyme is in disorder, proteins inside the erythrocytes and the cellular membrane are damaged, and the life span of the cell is greatly shortened. The simulation software reproduced the symptoms with precise change of substances within the cell. Even today there is no technology to observe in detail the whole metabolic pathway, therefore it is difficult to develop medications for this deficiency. This research is expected to aid the development of new diagnosis and medical treatments.

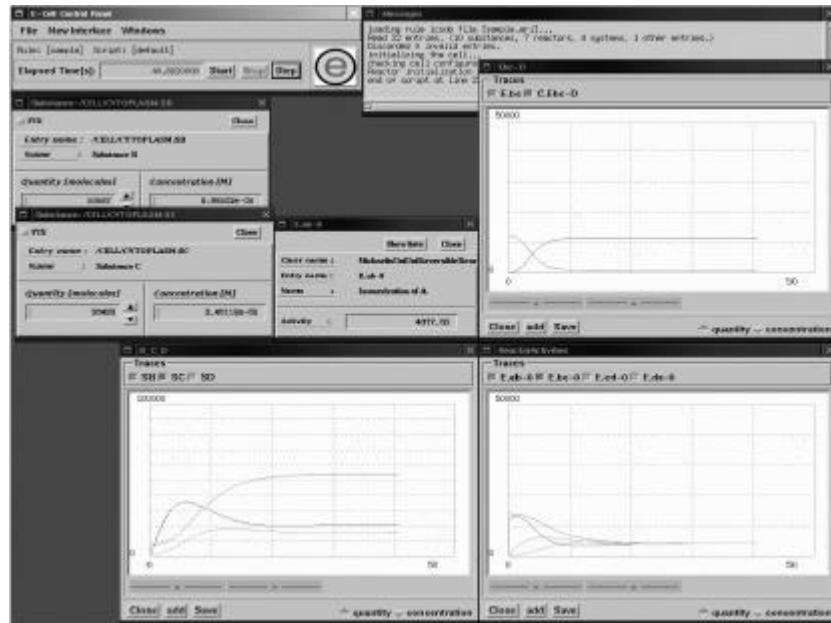


図 1 E-CELL システムのグラフィカルインターフェース

シミュレーションを開始すると全ての酵素反応が並列で実行され、様々な物質や酵素反応の活性の増減が表示される。左上が実行時間(シミュレーション内の時間)や実行をコントロールするコントロールパネル、左中が物質の分子数や濃度を表示する Substance Window、図中央が酵素活性を表示する Reactor Window、左下が時系列で物質量や酵素活性の変化を表示する Tracer となっている。

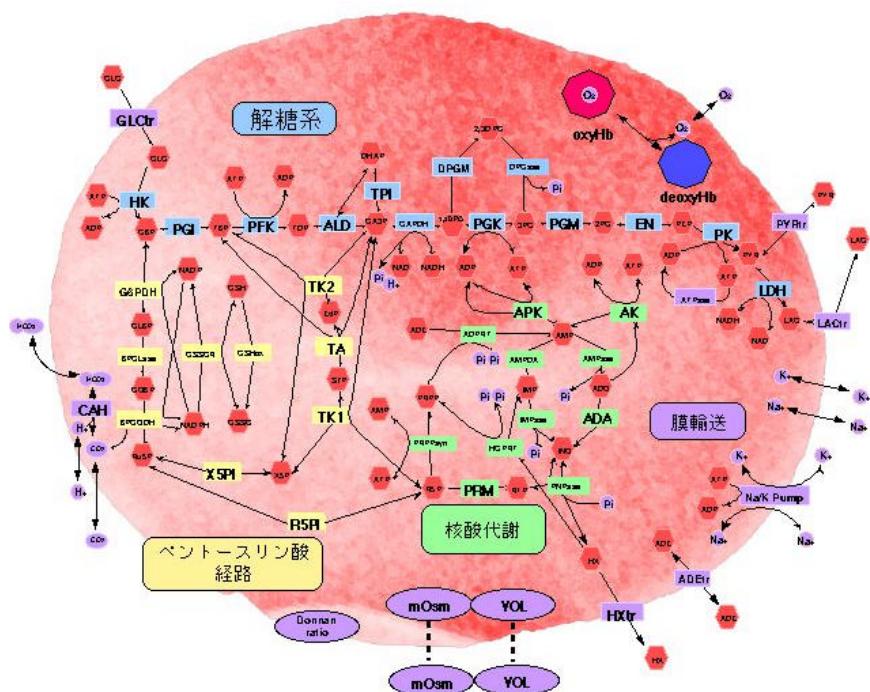


図 2 ヒト赤血球シミュレーションモデルの概要

この赤血球モデルは解糖系、ペントースリン酸経路、核酸代謝経路、膜輸送系、ヘモグロビンから成り立っている。また、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。

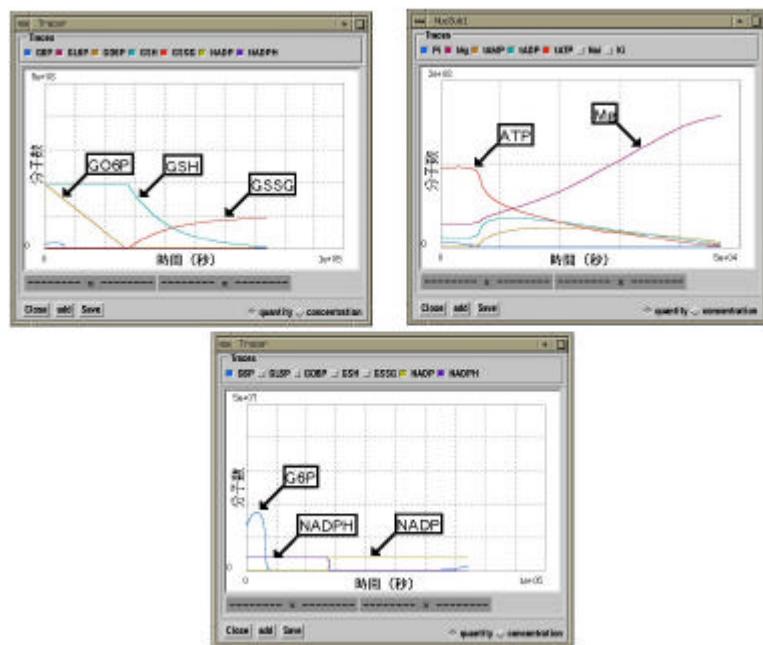


図 3 グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症のシミュレーション

これらのグラフは各物質の変化を示している。活性酸素を無毒化するグルタチオン (GSH) が時間と共に減少していることがわかる。また、細胞内のエネルギー量を示す ATP も時間と共に減少している。

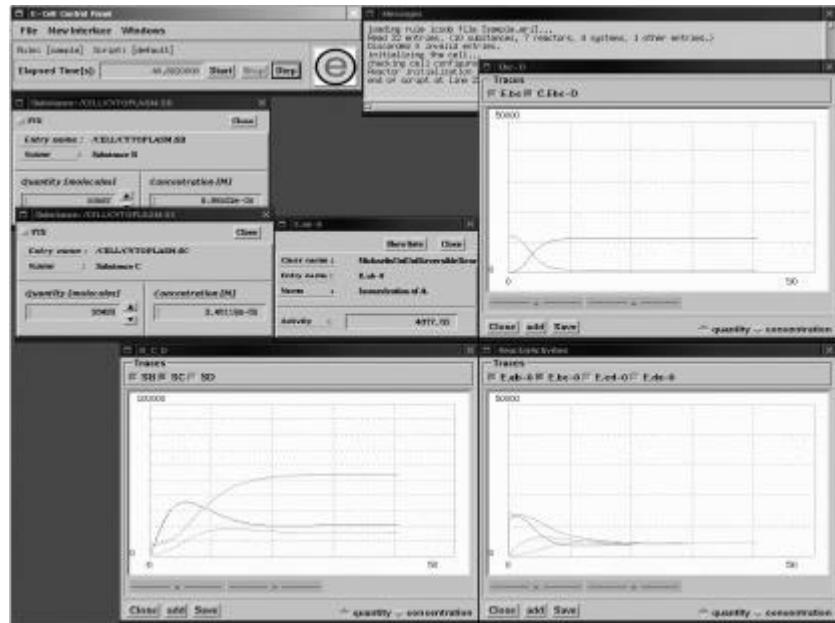


Figure1 The Graphical Interfaces of the E-CELL System

The changes in substances and activities are graphically shown. The control panel in the top left corner controls the elapsed time and the execution of simulation, and panel beneath it is the Substance Window where the number of molecules and the concentrations are shown. The panel in the middle is the Reactor Window where the activities of enzymes are shown, and beneath it is the Tracer Window, where the amount of substances and the activities of enzymes are plotted over time.

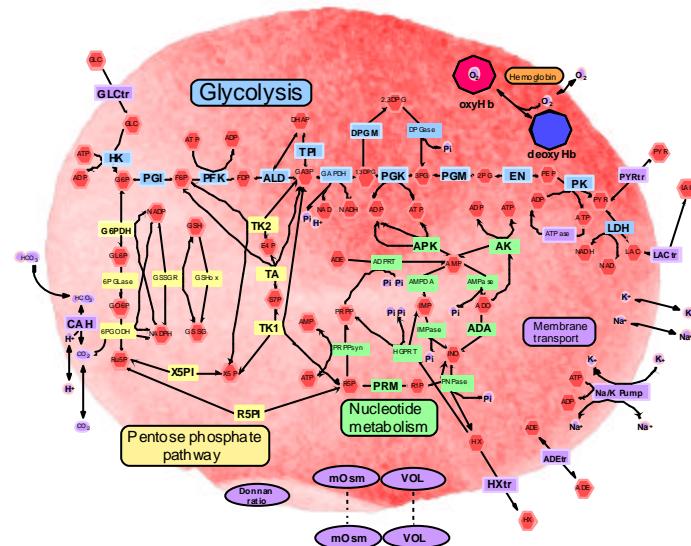


Figure 2 The Human Erythrocyte Simulation

This erythrocyte model consists of glycolysis, pentose phosphate pathway, nucleic acid metabolism, membrane transport system, and oxygen transport system by hemoglobin. The model also realizes the

physical effects such as the changes of the osmotic pressure and pH.

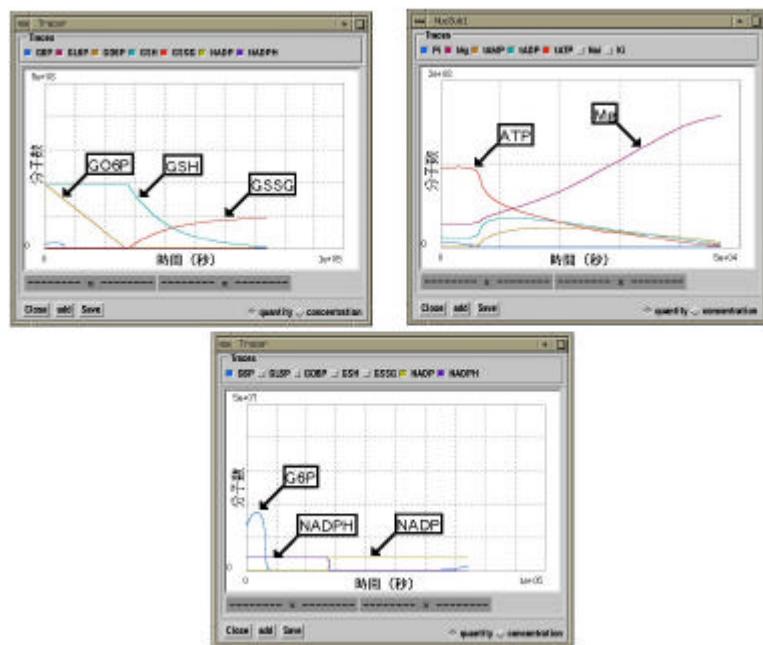


Figure 3 Simulation of Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency

These graphs show the change of Glutathione (GSH) that reduces the active oxygen, and ATP that indicates the amount of energy in the cell, are both decreasing over time.