

アポトーシスに関するシグナル伝達オントロジーの構築

An Ontology for Signaling System of Apoptosis

山内 千尋^{*1} 松居 辰則^{*2} 小島 一晃^{*2}
Chihiro Yamauchi Tatsunori Matsui Kazuaki Kojima

^{*1}早稲田大学大学院人間科学研究科
Graduate School of Human Sciences, Waseda University

^{*2}早稲田大学人間科学学術院
Faculty of Human Sciences, Waseda University

Computational simulations play an important role in understanding of biological phenomena. To compose such simulations, we must overcome difficulties in acquiring knowledge from the literature on biology and describing it as computational representation. In this study, we show a case of constructing an ontology in the domain of apoptosis driven by signaling systems. We also propose an approach to implement the simulations based on the ontology.

1. はじめに

生物学の分野では膨大な量の知識が蓄積されており、この知識の中から有用なものを引き出し、利用していく事が生命現象の解明につながる。しかし、研究者が長年の経験や直感のみによってこれを活用することは不可能である。生物間の比較を行い、情報間の関係について解明するためには、膨大な量の情報が蓄積でき、必要な情報を素早く検索できるコンピュータが不可欠になってくる。さらに、このデータを利用してシミュレーションを行い、生命現象に関する未知な部分についての予測が可能になれば、それを実験室にフィードバックし、未知であった現象の解明や、これまで以上の正確なデータが得られるなどの新しい発見が期待できる。また、生命現象の解明には、現象における個々の反応のみを解析するのではなく、それら様々な反応間の相互関係を踏まえて現象を理解する必要があり、そのためにもシミュレーションは欠かせない。個々の機能を再現するシミュレーションを統合し、機能間の関係を取り上げられるようにすることで、細胞がシステムとしてどのような動きをしているのかを捉える事が可能になるだろう。しかし、このようなシミュレーション構築にあたっては、文献などに自然言語や図によって記されている生物学的データをどのようにコンピュータ上に表現するかといった点や、定義が曖昧な生物学的な単語や概念として蓄積されている生物学的知識をどのように扱えばよいのかという点が大きな課題となる。本研究では、これらの解決に向けて、計算機で処理できる形で知識を表し、生命をシステムとして理解する事を目指し、オントロジーという技術を用いて生物学的知識の整備を試みた。

2. オントロジーの記述対象

上述の背景から、本研究ではオントロジーの記述対象としてアポトーシス(細胞自殺)を取り上げた。ここでそのアポトーシスについて述べる。

アポトーシスにおいて大きな役割を果たしているのがシグナル伝達という機構である。シグナル伝達とは簡単にいえば、生物が刺激に対して反応する時、刺激の入力と結果としての行動の間で起きているプロセスの事で、シグナル伝達経路とは、外界からの刺激(シグナル)を受け取り、受け取ったものを変

換して行動に表すに至る経過の事を指す[井出 03]。細胞間のシグナル伝達では、情報発信細胞が特定のシグナル分子を生産し、それを標的細胞が検出する。標的細胞には、シグナル分子を特異的に識別して応答する受容タンパクがあり、シグナル変換は標的細胞の受容体タンパクが外部からのシグナルを受け取り、細胞内シグナルに変換して細胞の行動を変えるところから始まる[Alberts 07]。

このような細胞のシグナル伝達は生物の体内の至る所で行われ、これまで明らかとなったものについては、そのしくみが似たようなものであることが分かっている。そのシグナルの伝達経路は完全に独立して働くのではなく、複数の因子・受容体が関わり、複数の経路が相互に影響し合いながら同時進行で動いている。よって、本研究において構築された1つのシグナル伝達オントロジーは、他の場面におけるシグナル伝達の知識を整理する際にも応用が可能であると考えられる。また、システムとしての統合されたシグナル伝達をモデル化し、シミュレーションする事は生命現象の理解に大変重要であり、本研究でのオントロジー構築はその実現に向けて意義があると考えられる。

3. アポトーシスに関するシグナル伝達オントロジー構築の手順

本研究でオントロジーを記述する際に用いたデータは文献から収集し、オントロジーの構築には「法造」^{*1}を用いた。本研究ではアポトーシスに関する様々な因子・動き・部位などについて、それぞれの概念や概念間の関係をオントロジー構築のルールに従って明記した。オントロジーは見出し語に相当する概念クラスと概念間の関係を表す意味リンクから構成される。また、ロール概念を用いる事で、本質が同じ概念を繰り返し定義する事のないようにした。

3.1 概念の定義

アポトーシスのシグナル伝達オントロジーを構築するにあたり、まずアポトーシスを中心とした概念を定義した。「アポトーシス」とは「細胞死」現象の種類の一つであり、「細胞死」とは「生命現象」の一つであるので、上位概念から「生命現象」-「細胞死」-「アポトーシス」というように『is-a』リンクで結んだ。さらに、細胞死という現象のもう一つの種類としてネクローシスが挙げられ、このネクローシスも「細胞死」

連絡先: 山内千尋, 早稲田大学人間科学研究科, 埼玉県所沢市三ヶ島 2-579-15, chr.y@mtlab.human.waseda.ac.jp

*1 大阪大学溝口研究室, 株式会社エネゲート提供

の下位概念に位置し、アポトーシスと並列な概念として扱う事が出来る事から、「細胞死」を上位概念、「ネクローシス」を下位概念として『is-a』リンクで結んだ(図1)。

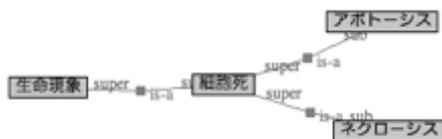


図 1: アポトーシスを中心とした概念定義

アポトーシスに関する部分概念 (part-of) を記述する前に、アポトーシスの上位概念を整備した(図2)。これによって全体の一部としてそれぞれの概念をとらえる事が可能になり、アポトーシスという現象がどこに位置しているかが明確になる。さらに、オントロジー構築過程で新たに記述が必要になった概念の上位概念・下位概念を把握する事で、新たな概念についての理解が容易になり、記述できていない不足している概念が何であるかが分かる。なお、上位概念を構築する際、大阪大学 溝口研究室提供のサンプル soccer_ver.12 と vehicle を参考にした。

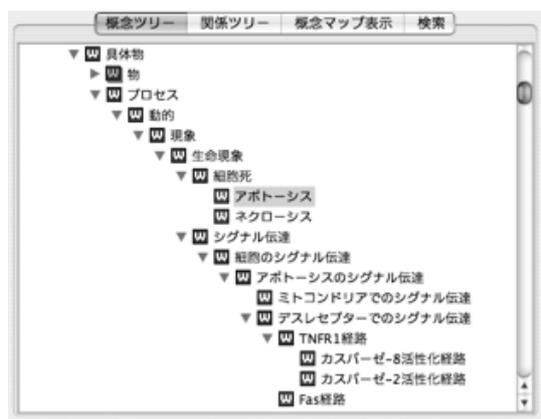


図 2: アポトーシスの上位/下位概念

3.2 スロットの定義

概念定義に続き、作成したノードにスロットを追加して、アポトーシスを構成する要素を記述し、詳細な定義を行った。始めに、アポトーシスに特徴的な要素と、アポトーシスの上位概念である細胞死の構成要素とを区別した。細胞死の構成要素であれば、その特徴は下位概念であるアポトーシス、ネクローシスの両方に継承される事になる。

まず、細胞死を構成する要素について見ていく。細胞死は、「真核細胞で行われ、ある原因によって引き起こされ、速さという属性があって、形態変化を伴う」という性質を持ち、「真核細胞」、「Any」、「速さ」、「形態変化」を構成要素のクラス制約としてオントロジーを記述した。

次に、アポトーシスを構成する要素を記述した。細胞死で記述された要素の「真核細胞」についてはそのまま下位概念に継承され、特殊化の必要がないためアポトーシスの構成要素として新たに記述しない。「原因」、「速さ」、「形態変化」については下位概念に継承されるものの、アポトーシス特有の性質が加

わるため、「継承されたものが特殊化された」という事を表しながらスロットとして記述した。ネクローシスについても同様の方法で記述した(図3)。

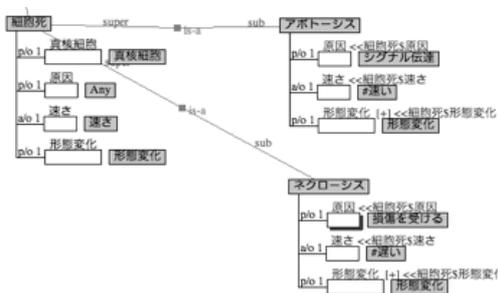


図 3: 要素の継承

3.3 動きの記述

アポトーシスの形態変化スロットを例にして、動きに関する記述について説明する。自然言語表記に拠らないで定義するために、動きは特徴的な状態の組み合わせで捉えた[古崎 06]。これは変化の前と後を意識し、区別して記述するもので、入力 出力という段階に分けて考えた。さらに、動きに登場する「もの」に、「行為主体」や「対象」といった役割を与える事で、動きを「行為主体」、「対象」、「入力」、「出力」といった部分概念の集合体として記述した[古崎 06]。また、変化の前後を意識し、段階1~6に分けて考え、p/oでスロットとして表した(図4)。



図 4: アポトーシスにおける形態変化

それぞれの段階が表す意味は以下の通りである。

- [段階 1] クロマチンが核膜周辺に凝集。
- [段階 2] 核と細胞質が縮小。
- [段階 3] 細胞表面が突き出る。
- [段階 4] 細胞が断片化し、アポトーシス小体になる。
- [段階 5] 細胞とアポトーシス小体の細胞表面が平滑化。
- [段階 6] 近隣細胞とマクロファージがアポトーシス小体を貪食。

この中で、アポトーシス小体と近隣細胞がロールホルダーとして記述されている。これは、両者とも本質は細胞であるが、アポトーシスの形態変化という状況においては、それぞれ「アポトーシス小体」、「近隣細胞」という名前を与えられ、その役割（ロール）を担ったと見なされるからである。

同じく、形態変化が行われる場所が核と細胞であることを p/o を用いて記述した。ロール名の箇所を見ると、この 2 つが特殊化されていることが分かるが、ここでの特殊化は、その構成要素が属するスロットのクラス制約から継承を受け、特殊化されている事を表す。また、スロット間の関係として、時間前後関係という概念を記述した。法造では、すべての物は全体物として扱い、前後関係のように通常は全体概念を想定しない物だけを関係として別の世界（ペイン）に記述し、全体概念世界の物の間の制約として関係を貼付けるといった事ですべての概念世界を表現するという方法をとっている [古崎 06]。この方法を用いて、段階間の順序を表し、全体として形態変化がどのようなステップで進行するのかを明確にするために、それぞれの段階を時間前後関係で結んだ。

オントロジーの構築は以上のように行われ、特殊化によって定義されたクラス制約の中に新たに登場した概念があれば、その概念についても定義し、オントロジーの記述範囲を広げていった。

4. まとめ

本研究のオントロジーを構築により、アポトーシスに関する知識を統一的に記述する事が可能となった。また、オントロジーで概念についてのスロットを定義することで、概念の持つ内容の簡潔な記述が実現できた事に加え、概念間の関係を明記する事により、それぞれの現象や物質、動きの本質や、他の現象とどのように関わり合っているのかなど、文献からでは容易に捉えられなかった部分が明確になった。その結果、取り上げた範囲をその世界の全体として見た際、それぞれの概念を全体の一部として捉え、概念が属している位置を目で見て理解出来るようになった。このようなオントロジーによって、知識が表す内容が明確になり、他の現象を取り上げる際にもそれらの知識の検証・理解が容易になる。特に、同じような反応が多数出現する生命体においては、それまでに構築してきたオントロジーは再利用しやすく、様々な現象に応用できると考えられる。

今回記述の対象としたアポトーシスにはさまざまな因子や機構が存在し、未解明な部分が残されている。本研究のオントロジー利用する事で、アポトーシスに至るまでの細胞の動きを再現すると共に、アポトーシスに関する未知な部分を予測し、複雑な因子間の関係を理解できるようなシミュレーションを構築する事が今後の課題である。同じような反応が多数出現するシグナル伝達においては、アポトーシスのような一部のシグナル伝達のオントロジーとシミュレーションは、他の場面におけるシグナル伝達にも応用できると考えられ、これらを統合した

ものは、統合体・システムとしての生命の理解を促すことになるだろう。

5. シミュレーションへ向けての課題

オントロジーを用いることで、自然言語からの知識を統一的に記述できたが、オントロジーでは数式ではなく、概念間の関係や特性といった定性的な知識を扱っているため、オントロジーをベースとしたシミュレーションは、定量的なデータを基にパラメータを動かす事で再現できるシミュレーションと異なる。生命現象では、個々の生体のばらつきに加え、一般の物理現象と比べてより複雑な要因に支配されているため、定量的な表現には限界があり、定性的な表現でないとモデル化できない場合が多い [小山 89]。実際にこのオントロジーでも定性的なデータを基にして記述がなされており、このような定性的に表現された記述を、どのようにシミュレーションにつなげていくかが今後の大きな課題である。その解決のためには、定性的な思考過程の定式化とモデル化を行って、人工知能システムにおいて定性的な思考を実行可能にする [西田 89] という定性推論の考え方を取り入れながら、シミュレーションの構築を目指していく必要がある。

参考文献

- [井出 03] 井出 利憲: 分子生物学講義中継 part2, 羊土社 (2003).
- [Alberts 07] Bruce Alberts, Dennis Bray, Karen Hopkin, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts and Peter Walte: Essential cell biology second edition, (2007), (邦訳 :Essential 細胞生物学, 中村 桂子・松原 謙一監訳, 南江堂 (2007)).
- [小山 89] 小山 照夫: 医学における定性推論の役割, 人工知能学会誌第 4 巻 第 5 号, (1989).
- [西田 89] 西田 豊明: 特集「定性推論」にあたって, 人工知能学会誌第 4 巻 第 5 号, (1989).
- [溝口 05] 溝口理一郎: オントロジー工学, オーム社, (2005).
- [古崎 06] 溝口理一郎編, 古崎晃司, 來村徳信, 笹島宗彦著: オントロジー構築入門, オーム社, (2006).