

アポトーシスに関するシグナル伝達オントロジーにおける時間概念の定性的表現

Qualitative Description of Time in 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. Therefore, our study aims to compose a simulation described with an ontology for a biological phenomenon called *apoptosis*. To compose such a simulation, it is necessary to represent concepts of time. In this paper, we illustrate an approach to represent the time concepts based on qualitative description, using the ontology of apoptosis constructed in our previous study.

1. はじめに

現在、ヒトからバクテリアまで、重要な生物の生命の設計図である DNA 配列が次々と決定し、数十億文字以上の膨大な量の配列データが得られつつある。しかし、その配列から何故生物が構成されるのかといった遺伝子の機能については未知の部分が多い。ゲノム情報に限らずとも生物学的知識は膨大であり、これを研究者が長年の経験や直感のみによって活用することは不可能である。生物学的知識を効率的に利用し、生物間の比較を行ったり、情報間の関係について解明したりするためには、膨大な量の情報の蓄積と、必要な情報を素早く検索可能なコンピュータが不可欠になってくる。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できれば、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。そのためにはこれらの知識を体系的・明示的に整理・記述し、コンピュータで扱える形で表現し、シミュレーションへとつなげなければならないが、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、通常物理現象でされるような定量的な表現には限界がある [小山 89]。

一方、我々の日常を考えると、投げたボールの軌跡や落下点を予測する際など、数値によるデータからその予測が行われているのではない。人間は数値などによる細かいデータから状況を判断したり予測したりすることはほとんど行わず、おおまかに状況を理解・把握している。ところが、そのような定性的な思考方法がシミュレーションへ利用されている例は少ない。生命現象のシミュレーションを取り上げる際には、このような数値によらない定性的なデータに基づくシミュレーションの構築を模索していく必要がある。

そこで本研究では、計算機で処理できる形での知識表現と、システムとしての生命理解を目指し、オントロジーによってアポトーシス (細胞自殺) に関する知識を整理するとともに、そのアポトーシスに関するシグナル伝達オントロジーからの実時間によらない、定性的な記述に基づく時間概念の表現方法について考察する。

2. アポトーシスにおけるシグナル伝達

オントロジーの記述対象として、本研究ではアポトーシス (細胞自殺) を取り上げ、さらにその中でも Fas リガンドにより誘導されるアポトーシスのシグナル伝達をシミュレーションの対象とする。なお、本研究でのオントロジー構築にはオントロジーの構築には「法造」*¹を用い、データは文献から収集した。構築したオントロジーについては後述する。

シグナル伝達機構はアポトーシスにおいて大きな役割を果たす。シグナル伝達とは、生物が刺激に対して反応する際、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おり、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、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、シミュレートする事は生命現象の理解に大変重要であり、本研究はその実現に向けて意義があるものと考えている。

3. 時間概念の定性的表現

本研究では、定性推論の手法を用いたシミュレーションの実現を目指している。定性推論とは時間の経過と共に連続的または不連続的に変化する動的な系の挙動について推論する技術の総称で [西田 89]、知識の不完全性を許す事によって、従来自然言語などで表現されて来た広範囲にわたる常識的な知識をコンピュータに取り込み、問題解決に利用出来るようになり [西田 92]、数値の情報が得られない不完全なモデルにも適用が可能となる。定性推論の利点には、与えられた情報が定量的にみても不完全であっても、与えられた問題を解くために十分な情報を含んでいれば制度を落とす事なく解を導出出来、答を求めるのに必要な情報のみで少ない計算量での解の導出が可能で

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

あることが挙げられる [西田 89]. この手法を適用する事により、定性的な生物学的知識に基づいた完全な情報を有していない本研究のオントロジーからのシミュレーション構築が可能であると考えている。

3.1 因果関係による時間前後関係の同定

オントロジーからのシミュレーション構築の際の最大の課題は時間をどのように概念化するかであり、観測された時間によらずに時間の長さを表現するために、因果関係によって時間を整理する事を目指している。これは、因果関係の「原因」と「結果」において「原因」が「結果」となる事象より先に出現する事から、これら因果関係の記述から時間の前後関係を認識できるためである。

因果関係の認識は次のように表現される。先行するイベント e_1 の「結果」(状態 S_1) が次のイベント e_2 を引き起す場合、その瞬間においては e_1 の「結果」 S_1 が「原因」となり e_2 が発生、次の「結果」 S_2 が生じる。この S_2 が次のイベント e_3 を引き起す「原因」となることで次々と因果関係が連鎖し、現象における時間の経過を表す事が可能になる。

本研究のオントロジーにおいては時間の順序を「段階」ごとに行為を分割して表現し、関係概念である「時間前後関係」を用いる事でイベント間の前後関係を明示しているため、以上のような因果関係の認識が容易になっている。

3.2 時区間概念の同定

時区間概念の表現においては、対象とする領域に存在する時区間概念の同定が必要である。具体的には異なる現象と現象をつなぐ時区間や、個々の現象の中のみで扱われる時区間が挙げられる。本研究で取り上げるアポトーシスのシグナル伝達の例では、Fas 誘導のシグナル伝達過程とアポトーシスの形態変化はオントロジーにおいて異なる上位概念に属する現象として記述しており、着目する時間概念も物質の濃度変化による時間と、細胞の形態変化の間に流れる時間であり、それぞれの時区間は概念的に異なる。

また、アポトーシスの実行にあたり、これらの異なる時区間を結ぶの時区間についても捉える必要がある。

以上から、Fas リガンドによるアポトーシス誘導シグナル伝達の時区間はオントロジー内において以下のように分類される。

1. Fas リガンドが Fas と結合 (外乱). Fas 経路スロット内における時間遷移 (物質の濃度変化による). : 同一時区間内での遷移
2. Fas 経路での基質の切断によりアポトーシスが実行のスイッチが入る. : 異なる時区間内での遷移 (Fas 経路スロット-アポトーシス形態変化スロット)
3. アポトーシス形態変化スロット内における時間遷移: 同一時区間内での遷移
4. アポトーシス完了 (平衡状態)

このように分類された時区間は順序づける事によって長さの比較が可能になる。[來村 98] は、時区間の根拠には「区間的」と「順序的」の2つの観点があるとしており、以上のような時区間の捉え方はこれにあてはまる。

4. アポトーシスのシグナル伝達オントロジー

細胞をアポトーシスに誘導する死の受容体である Fas を介する経路に関するオントロジーについて述べる。この領域のオントロジーをシミュレーションの対象とする。

Fas 経路でのアポトーシスの誘導は、前段階の結果が次の段階を引き起こす原因となる連鎖反応であり、時間の順序関係が明確で原因と結果を関係づけた因果関係が捉えやすく、定性的な時間概念の同定に適していると考え、この範囲をシミュレーション対象として選択した。

Fas リガンドとはサイトカインの一種で、Fas リガンドが Fas に結合する事でアポトーシス誘導シグナルの伝達はスタートする。

Fas 経路のオントロジーにおいては時間の順序を「段階」によって行為を分割することで表現し、さらに関係概念である「時間前後関係」を用いる事で、スロット間に時間の順序関係がある事を明示した (図 1)。

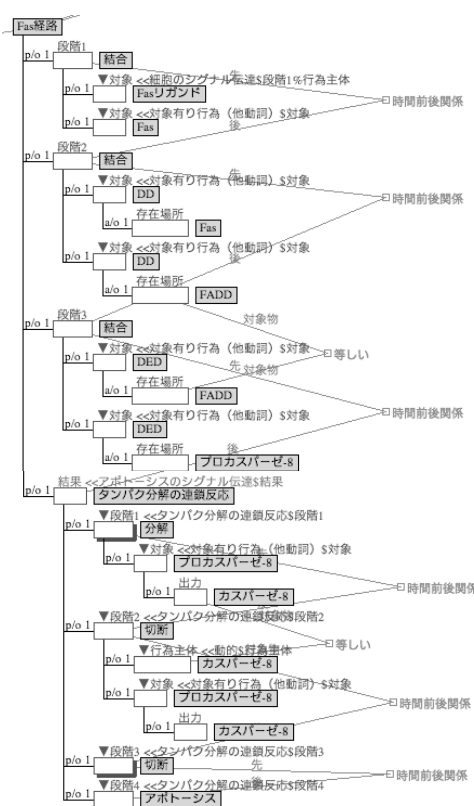


図 1: Fas 経路

Fas 経路では、「タンパク分解の連鎖反応」の「段階 2」においてカスパーゼ-8 が切断され活性化された後アポトーシスに至るまでに 2 つの経路が存在する。これらの経路は「カスパーゼ-3,-7 切断経路」、「Bid 切断経路」として、「Fas 経路」の下位概念に、「タンパク分解の連鎖反応」の「段階 3」を特殊化したものとして定義している (図 2)。

アポトーシスに関するシグナル伝達オントロジーの一部として以上のようなオントロジーを構築したが、これはアポトーシスを引き起こすそれぞれの要素に着目し、その動きを記述したのみであるため、時間概念を定性的に捉えたシミュレーション実現へ向けては不十分である。アポトーシス誘導に関わるカスパーゼやカスパーゼ前駆体の濃度の増減によって分子が活性

化する過程も踏まえたオントロジーを構築しなければならない。濃度変化の増減に着目した時間経過を捉える事で定性値([+],[0],[−])による表現が容易になると考える。

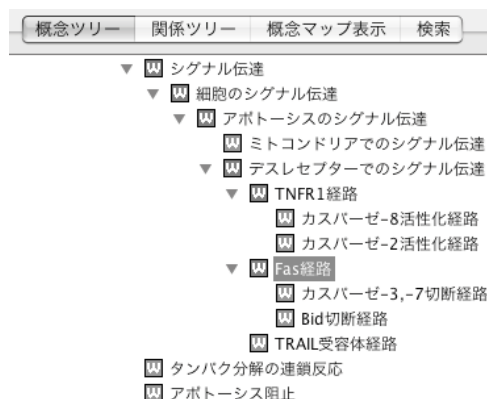


図 2: Fas 経路の周辺概念

5. 生命現象におけるシミュレーションの例

生物学分野ではさまざまなシミュレーションに関する研究が進められているが、ここでは E-CELL プロジェクトと Cell Illustrator*2について取り上げる。

5.1 E-CELL

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する [富田 00] プロジェクトで、代謝反応が数式で表現出来る事から、マイコプラズマ菌をモデルとした架空の自活細胞モデルやヒトの赤血球などをコンピュータ上で再現する事などを試みている。E-CELL システムでは、並列計算に対応可能な数値積分アルゴリズムを実装しており、微分方程式に基づいてシミュレーションが実行される。

5.2 Cell Illustrator

Fas リガンドにより誘導されるアポトーシスのシミュレーションでは、Cell Illustrator によるものが公開されている。Cell Illustrator では、並行システムのネットワークを記述するための数学的な概念である [土井 07]、ペトリネットの概念を拡張したハイブリッドペトリネットをさらに拡張したハイブリッド関数ペトリネット (Hybrid Functional Petri Net With Extension (HFNPNe)) をベースとしている。

以上のように、生物学分野のシミュレーションにおいては常微分方程式や偏微分方程式がアーキテクチャとして主に用いられ、数学的な解析によってモデルの再現が行われている。しかし、これら微分方程式による定量的な解析は個々のばらつきや複雑な要因に支配される生体には適用が不可能な場合が多く存在する。生体現象を考える場合、その多くは明確な形で定量的にモデル化が可能であるというよりは、むしろ因果関係などの定性的なモデルしか構成する事が困難なものである [土井 07]。よって生体現象において、因果関係から時間を捉え、不完全な情報による定性的なデータによるシミュレーションが果たす役割は非常に大きいと期待される。

6. まとめ

生物学の分野は未解明な部分が多く、また数値によるデータが揃っていても、個体差などによるばらつきによってそのデータを利用出来ないなどの制約がある。本研究で構築したオントロジーは定性的な生物学的知識に基づくもので、完全な情報を有していない。しかし、生物学の分野においては、個体差や状況による挙動の変化のために完全なデータを得る事は極めて難しいため、実時間によらない曖昧で限られた定性的なデータからのシミュレーション実現は非常に有効である。ここではその実現へ向け、因果関係やイベントの順序関係、また時区間概念に基づく時間概念の捉え方について取り上げ、シミュレーションの対象となる領域について言及したが、今後対象領域のオントロジーの改良を重ねるとともに、オントロジー内に存在するそれぞれの状態が因果関係の中で果たす役割の明示と、時区間概念の同定へ向け考察を進め、定性的なデータからのシミュレーションを実現したい。さらに、構築したシミュレーションが他の領域のシグナル伝達経路への応用を可能にし、それぞれのシグナル伝達経路を統合できるような汎用性のあるものになるよう考察を進めていきたい。

参考文献

- [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).
- [井出 03] 井出 利憲: 分子生物学講義中継 part2, 羊土社, (2003).
- [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).
- [西田 92] 西田 豊明: 定性推論, 日本ファジィ学会誌, Vol. 4, No. 4, (1992).
- [来村 98] 来村 徳信, 池田 満, 溝口理一郎: 定性推論における時間分解能を規定する因果的時間オントロジー, 人工知能学会全国大会論文集, (1992).
- [富田 00] 富田 勝, 橋本 健太, 高橋 恒一, 松崎 由理, 松嶋 亮, 柚木 克之, 三由 文彦, 齋藤 裕介, 中山 洋一: E-CELL: ゲノム情報に基づく細胞の再構築, 人工知能学会誌, 15 巻, 1 号, (2000).
- [土井 07] 土井 淳, 長崎 正朗, 斉藤 あゆむ, 松野 浩嗣, 宮野 悟: システム生物学がわかる!, 共立出版, (2007).
- [来村 97] 来村 徳信, 笹島 宗彦, 池田 満, 吉川 信治, 小沢 健二, 溝口 理一郎: モデルに基づく問題解決のための流体系と時間のオントロジーの構築と評価, 人工知能学会誌, Vol. 12, No. 1, (1997).
- [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, 来村徳信, 笹島宗彦著: オントロジー構築入門, オーム社, (2006).

*2 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター提供