

アポトーシスに関するシグナル伝達オントロジーに基づく シミュレーション構築

Construction of Simulation based on Ontology in the domain of Apoptosis Signalling

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

^{*1}早稲田大学大学院人間科学研究科 ^{*2}早稲田大学人間科学学術院
Graduate School of Human Sciences, Waseda University Faculty of Human Sciences, Waseda University

Computational simulations play an important role in understanding of biological phenomena. Our study aims to compose a simulation described with an ontology for a biological phenomenon called apoptosis. The composition of the simulation based on qualitative knowledge described the ontology requires human-like qualitative thought. Particularly, it is indispensable to introduce concepts of time for qualitative descriptions in the ontology, because ontologies does not fundamentally have knowledge such as numeral values representing attributes of each instance. To overcome the issue, we adopt qualitative physics to represent the concepts of time. That enables to understand causal relationships and temporal intervals between concepts in a specific context. In this paper, we propose an approach to implement the simulation based on the temporal intervals and causality.

1. はじめに

生物学的分野における膨大な知識の利用には計算機が不可欠である。計算機上に表現された知識からのシミュレーション実現により未知な部分の解明などが期待できる。シミュレーション構築では文献などに自然言語で記された生物学的知識の扱いが課題となる。

課題解決には、知識を体系的・明示的に記述し、人間と計算機間での理解共有を目指すオントロジー技術が適している。現段階ではゲノム情報などの知識共有にオントロジーが用いられているが、それをシミュレーションへ生かす知識利用の方法論は未だ確立されていない。これはオントロジーが定性的な知識に基づく記述である事による。しかしながら生命現象は個々の生体のばらつきに加え、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 [小山 1989]、定性的な知識表現が不可欠と言える。

定性的知識からのシミュレーション構築には定性的な思考方法に基づいた方法論の整備が必要で、数量データを用いないため、時区間概念や物質の濃度増減の扱い方が鍵となる。

オントロジーを利用したシミュレーションには、次のような利点がある。1) 生命現象モデルの明示的記述によりシステムについて明らかにする事ができる。2) オントロジーの再利用により関連する生命現象のモデルが記述可能。3) 個々のオントロジーの統合により大きな枠でのシステム理解が可能。4) オントロジーの統合的記述により相互運用性が生まれる。

また、オントロジーベースのシミュレーションは上記の利点に加え、再利用性を特性として持つ事から他の生物や現象にも応用可能な汎用性を持つと期待できる。

そこで本研究では計算機で処理可能な形での生物学的知識の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に関する知識を整理する。さらに定性的記述に基づく時間概念の表現方法について提案し、オントロジーと時間概念表現に基づいたシミュレーションを構築する。

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。

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 2003]。この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。

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られる。

アポトーシスの実行にはカスパーゼと呼ばれるタンパク質分解酵素が重要な役割を果たしている。ほとんどのアポトーシス誘導シグナルはカスパーゼへの活性化へと伝達されていくが、その経路はデスレセプターを介するものと、ミトコンドリアを介するものに大別される。デスレセプターを介する場合にはアダプター分子を介してカスパーゼ-8,-10 がリクルートされ活性化し、ミトコンドリアを介する場合にはミトコンドリアから遊離したシトクロム c が dATP/ATP とともに Apaf-1 に結合しカスパーゼ-9 を活性化する。活性化したカスパーゼ-8,-9,-10 が下流のカスパーゼ-3,-6,-7 を活性化し、アポトーシスが実行される [秋山 2001]。

3. アポトーシスに関するシグナル伝達オントロジー

本研究でのオントロジーの構築には「法造」*1を用い、文献から収集したデータを利用した。オントロジーは対象領域を説明するのに必要な概念としての「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、ルール概念を用いる事で本質の同じ概念が繰り返し定義されないようにした。以下はシミュレーション対象となる Fas のオントロジーである (図 1)。

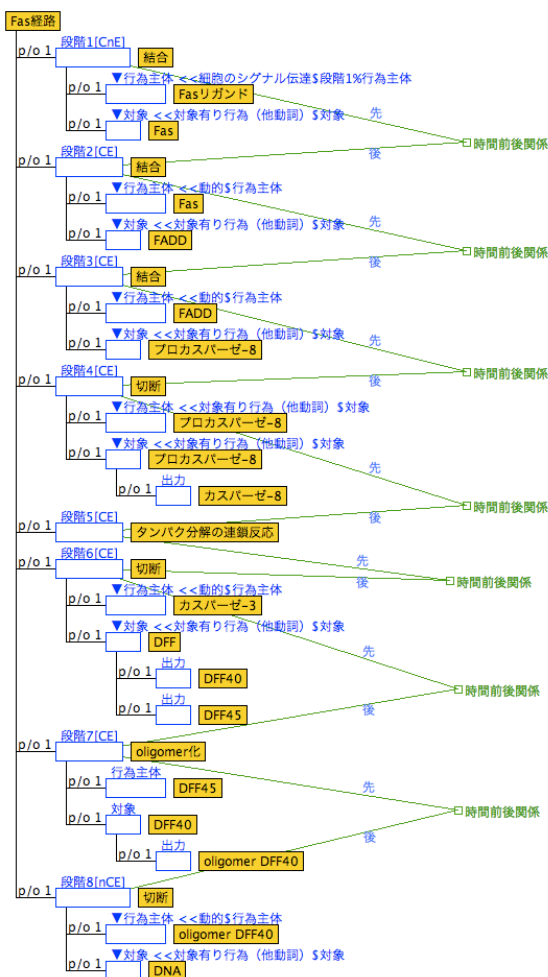


図 1: アポトーシスオントロジー

オントロジーによる知識整備により、知識が表す内容が明確化され、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を再利用しやすく、様々な現象に応用可能と考えられる。本研究でのオントロジーを基に、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や因子間の関係の理解を可能にするシミュレーションの構築が望まれる。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についてのオントロ

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事になる。

4. 時間概念の定性的表現

オントロジーに基づくシミュレーション構築では、オントロジーが具体的な数値によるデータを含まない事から、オントロジー内の定性的な表現を手がかりとした時間長さ・時間推移の把握が行わなければならない。したがって、時間の概念化と観測された時間によらない時間長さの表現方法の確立が必須となる。

そのため、因果関係から時間の流れを整理する。これは人間の定性的な思考による時間の把握が「時間遅れ」に基づく因果関係の理解により行われ、原因である事象が結果である事象より時間的に先行する事から、原因-結果間に何らかの時間区間の存在が認識 [來村 1997] されるためである。本研究ではアポトーシスを対象としているため、アポトーシスのシグナル伝達オントロジーに適用可能な時間区間概念の同定と因果関係の把握を行う。以下にその詳細を述べる。

4.1 階層に基づく時間区間概念

時間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間区間の同定が必須である。具体的には異なる現象と現象をつなぐ時間区間や、個々の現象の中のみで扱われる時間区間が挙げられる。また、人間は物理現象理解の際に、原因と結果となる因果の間に時間を補う作業を行う。陽に観測された時間として現れない瞬間的に決定される現象であっても、人間はそこに「時間」の存在を仮定している (仮想時間)。このような人間の因果理解に基づいた「原因-結果」の間に存在する瞬間的な同時時間区間の同定も行わなければならない。

本研究における時間区間概念の同定では、系を「部品」として捉え、現象を「異なる時間階層に属する1つ以上の動き (イベント:e)」として時間を粒度ごとの階層で表現する事により実現する (図 2)。対象領域内における1つの系を「部品」として捉えると、異なる系と系の間に存在する時間区間を「部品間時間区間」、1つの系の内部に存在する時間区間を「部品内時間区間」と定義できる。さらに個々の現象はいずれかの時間階層に属すると定義されているため、階層ごとの時間区間の長さを順序づける事により、個々の現象の時間の長さも把握が可能となる。

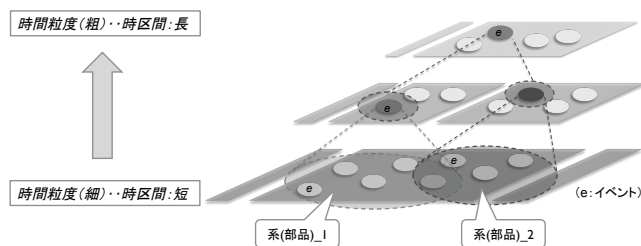


図 2: 階層に基づく時間粒度

本研究のオントロジーでは、系内部における現象の進行を物質の動きの連鎖により表しており、系を構成する部品の最小単位はオントロジー内で表現される物質の1つの動き (動詞) である。よって因果関係は、最小単位である物質の動きを基準として詳細度が決定される。

*1 大阪大学溝口研究室, 株式会社エネゲート提供

以上から、アポトーシスに関するシグナル伝達オントロジー内において以下4種類の時区間が定義される(表1).

時区間の種類	定義
同時時区間 (T1)	人間の因果関係に基づく瞬間的な時区間
局所的部品内時区間 (T2)	最小単位(物質1つの動き)における時区間
部品内時区間 (T3)	1つの系の達成にかかる時区間
部品間時区間 (T4)	系同士の時区間

表 1:時区間概念の種類

4.2 因果関係による時間概念の表現

因果関係の認識に基づいた時間前後関係特定のため、以下の方法を用いる.

4.2.1 因果指定

オントロジー内において因果関係の認識から時間概念を表現するために、対象領域を構成する部品が果たす「原因」や「結果」の因果的役割を因果指定として予め記述する. 因果指定の記述は[來村 1997]を基にしている.

因果指定は以下の3種類のいずれかにあてはまる.

- 「原因になれる—結果になれる」
- 「原因になれる—結果になれる」
- 「原因になれる—結果になれる」

因果指定の種類において「原因になれる—結果になれる」と記述された部品は、系において最初に生じる状態を表す. 一方「原因になれる—結果になれる」は次に起こる現象がない事を表し、領域内で起こる現象における最終的な状態を表す部品に付加される記述である.

4.2.2 クラス制約による因果関係把握

因果関係は上述の因果指定により把握されるが、この時、「原因になれる—結果になれる」状態は系内部に無数に存在し、上記の因果指定のみで因果関係を把握する事は不可能である. そこで、本研究においては因果指定に加えてオントロジー内のクラス制約の対応を因果関係特定に用いる事とした.

オントロジー内において、因果関係にある2つの部品間では、原因となる部品の「対象」と、結果となる部品の「行為主体」のクラス制約に一致が見られる. 図3は本研究におけるオントロジーを抜粋したものである. ここではクラス制約 Fas 同士に一致が見られる.

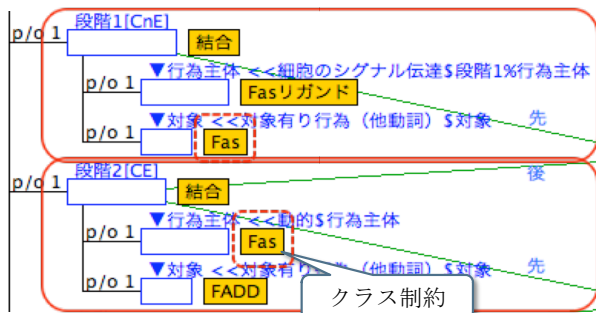


図 3: クラス制約の照合

以上のようにクラス制約同士に一致がある場合、「対象」となるクラス制約を原因、「行為主体」となるクラス制約を結果とする<原因—結果>の因果関係が成り立つ. これらの因果関係が成り立つ組合せは部品内に1組しか存在しないため、クラス制約の照合がなされた時点で因果関係による時間前後関係の同定が可能になる.

5. シミュレーション構築

シミュレーション対象としてアポトーシスのシグナル伝達の一つである Fas 経路を選択した. Fas 経路でのアポトーシス誘導は、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たためである.

シミュレーションはオントロジーの定性的記述に基づき、系を構成する部品間の因果関係と、時間推移に伴う物質濃度の増減変化を定性値 ([+], [-]) で導出するとともに、状態遷移にかかる時区間概念の導出を行うものである(図4).

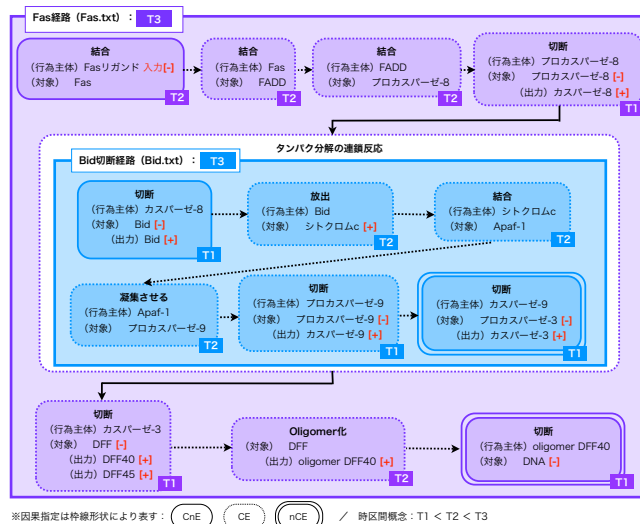


図 4: シミュレーション結果

シミュレーション構築にあたり、オントロジー内には因果理解に基づく因果的性質を「C:Cause」と「E:Effect」、否定を表す「n」により予め与えた. また、物質の濃度変化を増加 [+], 減少 [-], 定常状態 [0] として時間ごとの濃度増減の定性値化を行った. これにより観測された時間や数値データからの記述によらない濃度増減の変化を追う.

さらに、オントロジー内ではクラス制約との対応により濃度増減に関する次の法則が成立することから、これを時間推移に伴う濃度増減変化導出の手がかりとして利用する. 1) ロール概念において「出力」となるクラス制約(物質)はそのスロットにおいて必ず増加 ([+]) する. 2) クラス制約が「切断」となるスロットを持つ、ロール概念が「対象」で定義されたクラス制約(物質)は、そのスロットにおいて必ず減少 ([-]) する. 3) クラス制約が「放出」と定義されたスロットを持つ、ロール概念が「対象」となるクラス制約(物質)は必ず増加 ([+]) する. 本研究のオントロジー内における具体的な物質では以下のようになっている(図5).

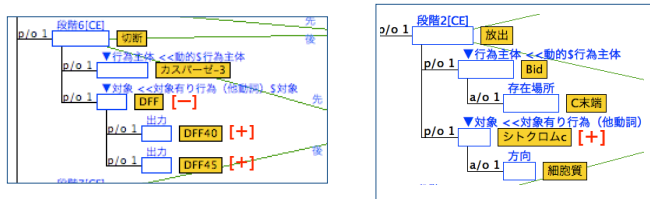


図 5: クラス制約と濃度増減の対応

シミュレーションの処理は主に、1) CE 探索による状態遷移再現, 2) 濃度増減の定性値付加, 3) Time Signal の付加の3点である。Time Signal とは、階層による時区間概念の値を指す。

シミュレーションでは本研究の理論の正当性確認のため、完全なデータに基づくオントロジーによるものと、オントロジーに誤り、もしくはデータの欠損の存在を想定した不完全なオントロジーによるものを行った。完全なデータからのシミュレーション結果は文献から得られているデータと合致し、因果指定・クラス制約対応からの順序関係の生成、及びオントロジーと物質濃度増減の定性値対応に関する本研究の理論が正しい事が証明された。さらに Time Signal の付加により、系にかかる時間の認識が可能となった。一方、不完全なオントロジーに基づくシミュレーションではクラス制約に不一致が生じ、因果関係が成立しない箇所の物質名と CE が未処理である事が出力され、オントロジー内に記述されていない部品がどの部品であるかを示唆する結果となった。

6. 結論

生物現象は個体や環境の相違など複雑な要因に支配されているため一貫した定量データが得られにくく、知識の蓄積は自然言語による事が多い。よって、本研究のような数値を用いない定性的なデータに基づくシミュレーションが非常に有用である。

また、記述されたシグナル伝達の知識は他のシグナル伝達経路にも応用が可能であり、再利用性を特性として持つオントロジーの利用により、個々のシグナル伝達経路を統合してシステムとして動く生命現象の理解が促進されると考えられる。本研究においては人間の思考過程に基づく定性推論からの因果関係と時区間概念の同定によって、オントロジーからの定性的な知識に因果関係と時区間概念の定義を与えられるようになった。

Fas 経路のシミュレーションにおいては、濃度増減の変化、因果関係に基づく状態遷移が再現され、定性的知識を整備したオントロジーに基づくシミュレーションが実現可能である事が示された。さらに、不完全なオントロジーからのシミュレーションで状態遷移の中で本来処理されるべき部品が未処理である事と、その原因となる因果関係が不明な箇所の物質名が導出された。この物質の特定は未解明な箇所や現象についての予測につながると考えられる。

以上を踏まえ、今後の課題として以下の3点が挙げられる。

1. オントロジー拡張による機能に基づく普遍的な概念定義

今回のシミュレーションはアポトーシスにおける Fas 経路という限られた領域を対象として行われた。よって状態遷移の再現は系内部の局所的時区間の処理によるものにとどまり、系と系との関連を見るような広い範囲の

現象を捉えてはいない。よって、機能に基づくシミュレーション構築へ向け、オントロジーを拡張し、機能間に成立する関係の同定を行わなければならない。

2. 時区間概念定義の追加

本研究において定義した時区間概念は、原因～結果への一方向の時区間のみを扱っており、ループ状となるような因果性を含まない。そのため、生命現象で頻繁に出現するフィードバックの概念に対応していない。また、現象に関する推論を行う際には、結果から原因を導出するような、時間を遡る処理が必要になる場合がある。このような実際の時間軸とは逆行する場合の推論方法も取り入れて行く必要があるだろう。

3. 時区間概念からの時間前後関係導出

時区間概念の導出においては、概念を該当する部品に付加するのみにとどまっており、時間前後関係の把握は因果指定とクラス制約の一致による因果関係導出により行った。階層に基づく時区間概念においては短い時区間(下層)の集合が長い時区間を構成し、時間前後関係では下層に存在する短い時区間から生起していくと捉えられる。よって、階層で表現される時区間概念からの時間前後関係導出について考察が必要である。

参考文献

- [小山 1989] 小山 照夫: 医学における定性推論の役割, 人工知能学会誌, Vol. 4, No. 5, pp. 31-33, 1989.
- [西田 2005] 西田 豊明著: 定性推論の諸相, 朝倉書店, 1993.
- [西田 1989] 西田 豊明: 定性推論の基礎, 人工知能学会誌, Vol. 4, No. 5, pp. 34-39, 1989.
- [淵 1989] 淵 一博監修, 溝口 文雄, 古川 康一, 安西 祐一郎 共編: 定性推論, 共立出版, 1989.
- [溝口 2005] 溝口 理一郎著: オントロジー工学, オーム社, 2006.
- [溝口 2006] 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.
- [來村 1997] 來村 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, pp. 132-143, 1997.
- [高井 2003] 高井 貴子, 溝口理一郎, 高木利久: デバイスオントロジーに基づくシグナル伝達パスウェイの統一的記述枠組みの開発, 人工知能学会誌, 20 巻, 6 号, pp.406-416, 2007.
- [井出 2003] 井出 利憲: 分子生物学講義中継 part2, 羊土社, 2003.
- [秋山 2001] 秋山 徹: シグナル伝達わかる, 羊土社, 2001.
- [Matsuno 2003] Matsuno H, Tanaka Y, Aoshima H, Doi A, Matsui M, Miyano S: Biopathways Representation and Simulation on Hybrid Functional Petri Net, In Silico Biology, 3(3), pp. 389-404, 2003.