

デバイスオントロジーに基づく細胞死に関する不確定要素の記述

Towards an Ontology including Unknown Factors in Programmed Cell Death

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 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 are expected to play an important role in understanding of unknown factors in biological phenomena. Thus, knowledge in biological phenomena is accumulated as qualitative descriptions in natural languages on literature. Construction of ontologies is adapted to translate such literature knowledge into knowledge representation available for computers. Simulations are indispensable in revealing new factors in a phenomenon which haven't been empirically observed yet. Ontologies enable such simulations to verify new factors assumed to be. In this study, we constructed a device ontology in the domain of one type of cell deaths called apoptosis. We proposed an approach to identify relationships among functions according to the device ontology. We also addressed to identify unknown new factors in apoptosis through simulations based on our ontology.

1. はじめに

生物学的分野におけるシミュレーション構築へ向けては文献からの定性的知識に基づくオントロジー整備が適切であり、このようなオントロジーベースのシミュレーションではオントロジーの定性的記述を手がかりとした時間の認識が必須となる。また、生命現象はシステムとして理解する事が求められるが、そのためには存在が発見されていない系や分子の特定が行われなければならない。これは系の動きや個々の反応をオントロジーに統一的に記述する事により可能になると考えられる。

そこで、[山内 10]においてアポトーシス（細胞自殺）に関するシグナル伝達のオントロジーを整備し、時間概念の定性的表現を行った。シグナル伝達とは生物が刺激に対して反応する際のプロセスの事を指し、複数の因子・系の相互作用により達成される。シグナル伝達はアポトーシス以外にも細胞の増殖、分化、運動、極性に関わっており、システムとして生命現象を扱うには不可欠である。本稿では[山内 10]で整備したオントロジーを細胞死全般に拡張し、不確定な概念の記述のためのデバイスオントロジーの適用を試みた。

2. 先行研究

文献 [Matsumo 03] から得られた知識を基にアポトーシスに関するシグナル伝達オントロジー構築した。次にオントロジーの定性的記述に因果的な性質である因果指定 [來村 97] を明示するとともに、オントロジーのクラス制約の対応を捉える事によって、個々の現象が生起する順序を導出した。

因果指定は「C:原因になれる」、「E:結果になれる」の2つのフラグと否定記号「n」の組合せにより記述し、CnE, CE, nCEの組合せのうちのいずれかで与えられる。「CnE:原因になれる—結果になれない」と記述された部品は、系外部の要因によって変化するもので、その系において最初に生じる状態を表す。一方「nCE:原因になれない—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。

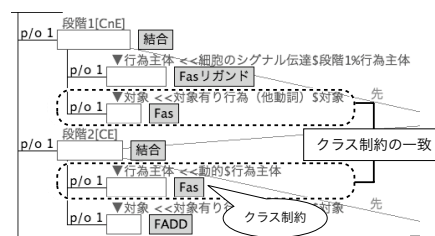


図 1: クラス制約の照合

ここで、「原因になれる—結果になれる」状態を表す CE は系内部に無数に存在し、CE 同士の対応のみでは時間前後関係の特定は不可能である。そこで、因果指定に加えてクラス制約の対応を時間前後関係の特定に用いた。本研究でのオントロジー内においては因果関係にある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」のクラス制約が一致する。図1は本研究におけるオントロジーを抜粋したものである。図中の Fas のようにクラス制約に一致がある場合、「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、クラス制約が一致した時点で因果関係に基づく時間の前後関係が決定し、連鎖が再現される。

3. デバイスオントロジーへの適用

先行研究でのオントロジーは時間の定性的表現を目指し既知のメカニズムを対象としたため、変更し耐えうるオントロジーではない。一方、生命科学において現存する知識は断片的であり、オントロジーは本来そのような不完全な知識に基づいて構築され、新たな知見が加わった際に変更が可能でなければならない。そこで本稿ではオントロジーに汎用性を持たせるため「機能」に着目したデバイスオントロジーで知識を再整備することにした。

連絡先: 山内千尋, 早稲田大学 大学院人間科学研究科, 埼玉県所沢市三ヶ島 2-579-15, chihiro.yamauchi@toki.waseda.jp

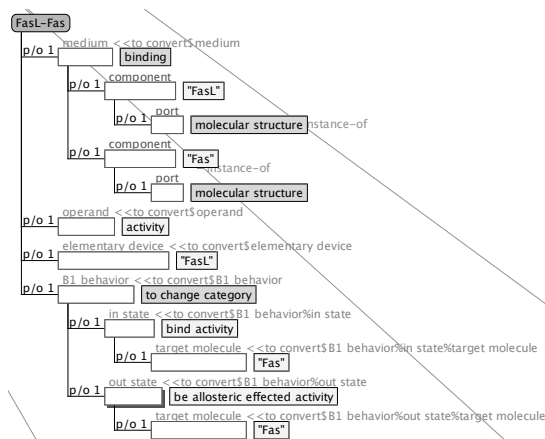


図 2: Fas リガンドと Fas の結合

3.1 Fas 経路におけるデバイスオントロジー

これまでのオントロジーではクラス概念として経路を定義していた。しかしながら実際に生体から観察出来るものは分子の動きであり、分子の動きの連鎖を捉える事で動的に経路を生成する事を目指すべきである。そこで、デバイスオントロジーにおいては、経路や系といった記述は避け、オントロジーを構成する最小単位の部品である生体高分子の動きを独立のインスタンスとした。これにより、系を形成する動き(部品)は1つの系にとどまらず、再利用可能な部品として他の系の形成に携わる事ができる。この時、最小単位の部品は装置と対象物の組合せで捉えられ、反応に関わる分子は装置として作用するものと、媒体として活性を運ぶものの2種類である。また分子が達成する種々の動きは「装置が活性状態を変化させる」という記述に統一した。系の動的な生成については、インスタンス間の因果関係を捉え連鎖を再現する事により実現可能である。

また、生体高分子によるインスタンスを基盤的機能として定義し、その上位の階層として基盤的機能により構成される組織的機能を定義した。組織的機能は系や経路を表し、構成要素である生体高分子の動きと同様、インスタンスとなる。基盤的機能で記述されるのは単独分子の動きであるため、組織的機能はそれら統合した複数分子による動きとなる。

Fas 経路のデバイスオントロジーにおいて上位概念は[高井 05]を参考とした。Fas 経路におけるシグナル伝達は「活性の種類の変化」が次の反応を引き起こす連鎖反応であることから、基盤的機能は”to convert”となり、この下にインスタンスが生成される。Fas 経路における基盤的機能のインスタンスの例として、Fas リガンドの結合を図2に示す。

3.2 デバイスオントロジーにおける因果関係の把握

基盤的機能のインスタンスから系を生成するには、インスタンス間に存在する因果関係の導出から連鎖を再現しなければならない。これには前章で述べた因果指定とクラス制約の対応が適用できる。デバイスオントロジーにおける装置は、主体的に対象物に作用を働きかける役割を持つ。ここで対象物の役割を持つ概念は活性状態となるが、活性状態の変化は媒体が担っている。また、装置となる分子の作用を受けるのは媒体の役割を果たす分子であり、前章における「対象物」に相当する。

図3に示したように、デバイスオントロジーにおける「装置」は前章の「行為主体」に対応し、「媒体」は「対象物」と対応する。このように、装置を行為主体に、媒体を対象物に写像する事によって原因と結果を行為主体と対象物の関係から捉え

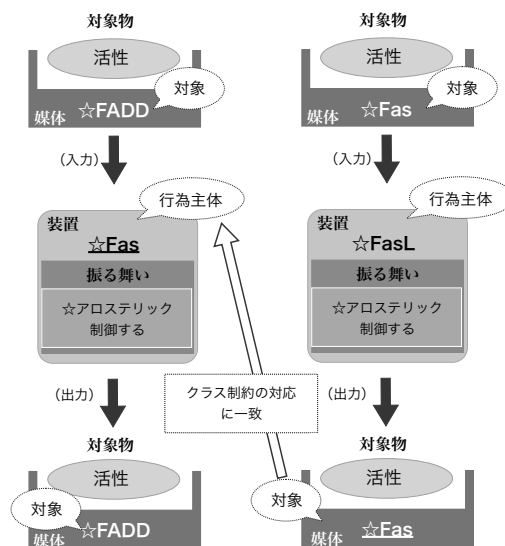


図 3: 因果関係の把握

られ、次に生起する反応が導出可能となる。

4. まとめ

不確定要素を含む細胞死オントロジー構築のためにデバイスオントロジーを適用し、機能を基盤的機能と組織的機能に分類した。組織的機能はインスタンスである基盤的機能の集合とした。また、オントロジー内で反応の主体となる分子と、その働きを受ける分子間に因果指定とクラス制約の対応づけを行い、連鎖を再現した。

今後は他の細胞死に関わる系も取り上げて基盤的機能の記述を増やし、細胞死の分類に対応した組織的機能の記述が必要である。また、構築したデバイスオントロジーでは予め概念を写像する機能がロールとして与えられ、最小単位となる生体高分子反応の構造的なモデルが定義される事から、モデルと現象の対比による不確定要素の存在予測が課題となる。

参考文献

- [來村 97] 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 05] 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, Vol. 30, No. 6, pp. 406-416 (2005)
- [Matsuno 03] Matsuno H, Tanaka Y, Aoshima H, Doi A, Matsui M, Miyano S: Biopathways Representation and Simulation on Hybrid Functional Petri Net, *In Silico Biology*, Vol. 3, No. 3, pp. 389-404 (2003)
- [山内 10] 山内 千尋, 小島 一晃, 松居 辰則: 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, 第24回人工知能学会全国大会論文集, 1B5-2 (2010)