

不確定要素を含む細胞死オントロジー構築へ向けた組織的機能定義

Definition of Mechanical Functions towards Construction of a Cell Death Ontology that allows include Unknown Factors

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 unspecified 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 focusing on functions enable such simulations to verify new factors assumed to be. In this study, we classified functions hierarchically to build an ontology for a signal transduction of programmed cell death. We then constructed an ontology about molecule behaviors and systems in apoptosis, which is one type of programmed cell deaths, based on these hierarchical functions.

1. はじめに

生命現象理解の為に、反応間の相互関係を明らかにし、システムとしての生命を把握する必要があり、シミュレーションは欠かせない。しかしながら生命現象は個々の生体のばらつきに加えて一般の物理現象と比べてより複雑な要因に支配され、定量的な表現に限界がある。そのためシミュレーション構築には、定性的なデータを計算機上への表現するため、オントロジー技術の適用が考えられる。オントロジーによって記述された知識をシミュレーションに活かし新たな知見を得ようとするには、未知ではあるが存在が予測されている曖昧な概念や概念間の関係をオントロジー記述の中に含ませる必要がある。これにより、不明確な概念を存在が既に証明されている概念との関わりから明らかにする探索的手法に基づくシミュレーションの構築が実現されると考えられる。

そこで本研究では、不確定な概念の記述へ向け、機能に着目したデバイスオントロジーを適用する。特にアポトーシスに関するシグナル伝達の知識を整理し、アポトーシスから細胞死一般へと対象を拡張した場合の記述へ向けた提案を行う。

2. デバイスオントロジーへの適用

細胞死が起きるメカニズムを知るには、現象に関わるタンパク質分子の同定が必要となる。そのためには分子の挙動を現象や機能などのよりマクロな階層との関連から捉える必要があり、知識は対象を捉える視点を明確にした上で統一的に記述されていなければならない。この解決のため本研究では機能という統一的な視点を提供するデバイスオントロジーによりアポトーシスに関する知識を整理した。

デバイスオントロジーは対象領域を捉える際の視点提供のための「機能」に着目し構築され、所望の出力を得るために中心的な役割を果たす動作主となるべき「何か」(Agent と呼ぶ)とそれに処理される「何か」(Object と呼ぶ)が存在する[来村 02]。基本概念には、対象とする世界においてそれらが果たす役割(ロール)が与えられる。役割には、装置(Device)・対象物(Object)・導管(Conduit)・媒体(Medium)・振る舞い

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

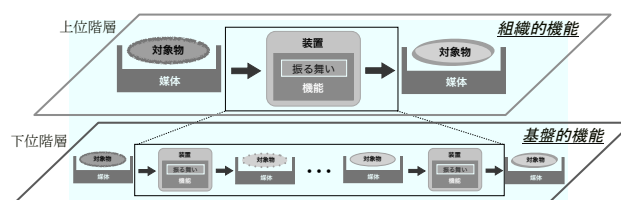


図 1: デバイスオントロジーにおける機能階層

(Behavior) があり、個々の基本概念は、いずれかの機能概念に属する。対象物は、装置の間を「流れる」ものを認識され、装置は対象物に対して「働きかける(作用する)」という役割を果たす[来村 02]。振る舞いは、主体の作用によって対象物が時間的・位置的变化する様子が表現される。

本研究ではデバイスオントロジー構築の際、経路や系といった枠組みの記述を予め与える事は避け、オントロジーを構成する最小単位の部品として生体高分子の動きを独立したインスタンスとした。インスタンスで記述する事により、系を形成するそれぞれの動き(部品)は1つの系にとどまらず、使い回しが可能な部品として他の系の形成に携わることができる。

3. 機能の分類

上述のように本研究では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、上位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(図1)。基盤的機能と組織的機能は「全体-部分」の関係にあり、部分機能である基盤的機能に対して、組織的機能は全体機能となる。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。また、基盤的機能で記述されるのは単独分子の動きであり、組織的機能では複数分子による動きが記述される。

3.1 基盤的機能

アポトーシスのシグナル伝達の一つである Fas 経路について基盤的機能を記述した(図2)。上位概念は[高井 05]を参考としている。Fas 経路におけるシグナル伝達は「活性の種類

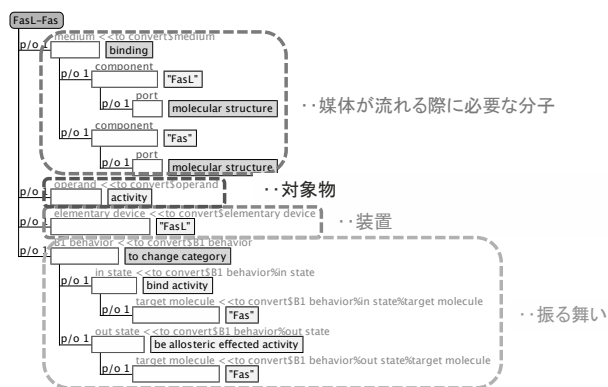


図 2: Fas リガンドと Fas の結合における基盤的機能

変化」が次の反応を引き起こす連鎖反応であることから、上位概念は”to convert”となり、この下にインスタンスが生成される。図 2 に示した Fas リガンドと Fas の結合箇所では、Fas リガンドが振る舞いを行う主体となり装置の役割を果たす。媒体は対象物が流れる際に必要な分子がコンポーネントとして定義されるため、Fas リガンドおよび Fas が対応する。作用を受けて反応の前後において属性が変化するものが活性であり、対象物として定義される。振る舞いは活性の属性値の変化であり、この変化を受けて Fas はアロステリック制御される。よって、ロールは、基盤的デバイス・Fas リガンド/対象物・活性/媒体・結合/ポート・分子認識部位/B1 振る舞い・活性の属性値変化（アロステリック制御）と割り当てられる。

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。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。また、基盤的機能において対象である活性を変化させる媒体として上記で示した結合の他に、切断および放出を定義した。

3.2 組織的機能

基盤的機能では「活性の種類の変化」のみに注目していたのに対し、組織的機能は複合体により達成され、複雑な機能が表現される。[高井 05] は組織層の機能を「活性をいつ流すか」に注目した『オンにする』、「活性をどの程度流すか」に注目した『増幅する』、『抑制する』、「活性をどこへ流すか」に注目した『輸送する』の 4 種類としている。本研究ではこれを参考とし、Fas 経路の反応はカスパーゼの活性化が連鎖的に増幅するものである事から『増幅する』の下位概念として組織的機能を定義した。図 3 は組織的機能のインスタンスの例である。

組織的機能が部分である基盤的機能により構成される事から、基盤的機能において装置となった概念を基盤的デバイスとして記述した。アポトーシスの誘導刺激であるカスパーゼの活性化は、基盤的デバイス同士が複合体 DISC となる事により促されるため、複合体 DISC を形成する Fas, FADD, caspase 8 が主体的に活性を変化させる装置であるとして組織的デバイスと定義した。また、組織的機能のゴールがカスパーゼ 3 の活性化であることから、カスパーゼ 3 に注目し、Fas の組織的機能においてカスパーゼ 3 の濃度が上昇する事、それが切断によって行なわれる事を記述した。以上から、主要なロールは、組織的デバイス・DISC/対象物・活性/媒体・結合・切断・放出/基盤的機能・Fas リガンド・FADD・Fas・シトクロム c・Apaf 1・カスパーゼ 8・カスパーゼ 9・Bid/B1 振る舞い・カ

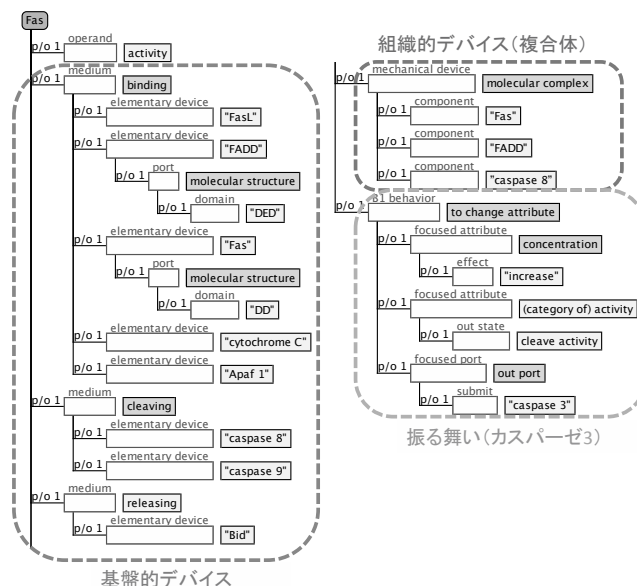


図 3: Fas 経路における組織的機能

スパーゼ 3 の状態変化 が割り当てられる。

4. まとめ

生物学的分野における不確定な概念の記述へ向けてデバイスオントロジーによって分子の挙動を機能として捉え、機能を基盤的機能と組織的機能に分類した上で、アポトーシスに関する知識を統一的に整備した。

しかしながら、ここまでのオントロジーは各分子の挙動に焦点を当てたものであるため、他の分子との構造的な比較が行なえるまでには至っていない。分子の果たす役割が未知の場合には、構造の比較によってそれを明らかにしなければならず、オントロジーに分子構造の記述を加えていく必要がある。特に、アポトーシスにおいて重要な役割を果たすカスパーゼファミリーの構造記述により、アポトーシス実行機構において不確定要素として存在するカスパーゼ 13,14 について明確となるようなオントロジーを目指す。また、通常であれば生起しないが、条件を満たした際に起こりうる「可能性」としての現象の記述や、因果関係をもとに基盤的機能と組織的機能を結び、組織的機能を動的に再現する方法の構築も課題となる。

参考文献

[來村 02] 來村 徳信, 溝口 理一郎: オントロジー工学に基づく機能的知識体系化の枠組み, 人工知能学会誌, Vol. 17, No. 1, pp. 61-72 (2002)

[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)