

デバイスオントロジーを用いた 不確定要素を含む細胞死オントロジー構築 —機能の階層的分類による分子挙動および系の記述—

Construction of a Cell Death Ontology based on a Device Ontology that Allows Include Unknown Factors -Description of molecule behaviors and systems based on hierarchical classification of Functions-

山内 千尋^{1*} 小島 一晃² 松居 辰則²
Chihiro Yamauchi¹ Kazuaki Kojima² Tatsunori Matsui²

¹ 早稲田大学 大学院人間科学研究科

¹ Graduate School of Human Sciences, Waseda University

² 早稲田大学人間科学学術院

² Faculty of Human Sciences, Waseda University

Abstract: Computational simulations are expected to play an important role in understanding of unspecified factors in biological phenomena. To implement computational simulations in biology, therefore, construction, 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. We also discussed a method to identify unknown molecules by comparing their structures.

1 はじめに

生命現象理解の為には、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。

この技術を生物学的分野へ生かし、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他の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を行なうため分子挙動と系の表現方法について述べる。

*連絡先：早稲田大学 大学院人間科学研究科
〒359-1164 埼玉県所沢市三ヶ島 2-579-15
E-mail: chihiro.yamauchi@toki.waseda.jp

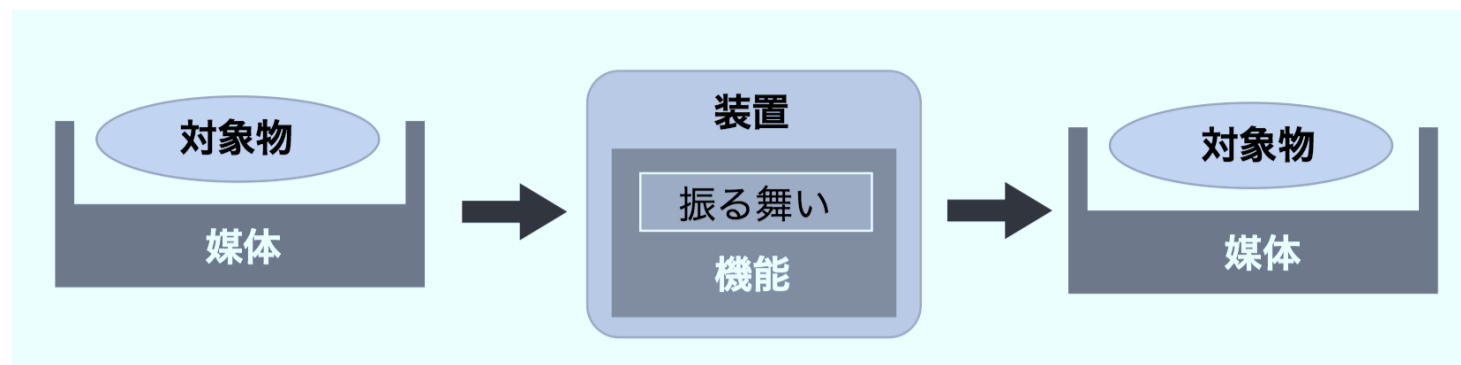


図 1: デバイスオントロジーにおける基本単位

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。[Hoshino 06]でも示されているように、細胞死に関わる不確定要素は既知のタンパク質分子と関連するものである事が予測されるが、同様の分子であっても、環境や存在する細胞に依存して異なる挙動を示す場合も多い。また、分子の挙動は現象や機能などのよりマクロな階層との関連から捉えられるようになる必要があるが、これは人間の思考で行われるような因果関係を用いた認識によって可能となる。このような認識のためには、対象を捉える視点を明確にした上で統一的に知識を記述しなければならない。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 [來村 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 (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」ものとして認識され、装置からの働きかけにより、属性を変化させる (1). 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 [來村 02]。オントロジー内においては、対象物の入力時における状態と出力時における状態の記述により反応の前後の状態が表現される。振る舞いは、B0 的振る舞い (主体の作用による対象物の時間的变化を表す)・B1 的振る舞い (主体の作用による対象物の時間的・位置的变化を表す)・B2 的振る舞い (主体内部の時間的变化を表す)・B3 的振る舞い (同じレベルの主体への作用) の 4 種類が考えられるが、デバイスオントロジーにおいては、これらを B1 的振る舞いに統一する。これにより、主体 (装置) の作用と、それを受けた対象物の入出力の状態が明示化される。

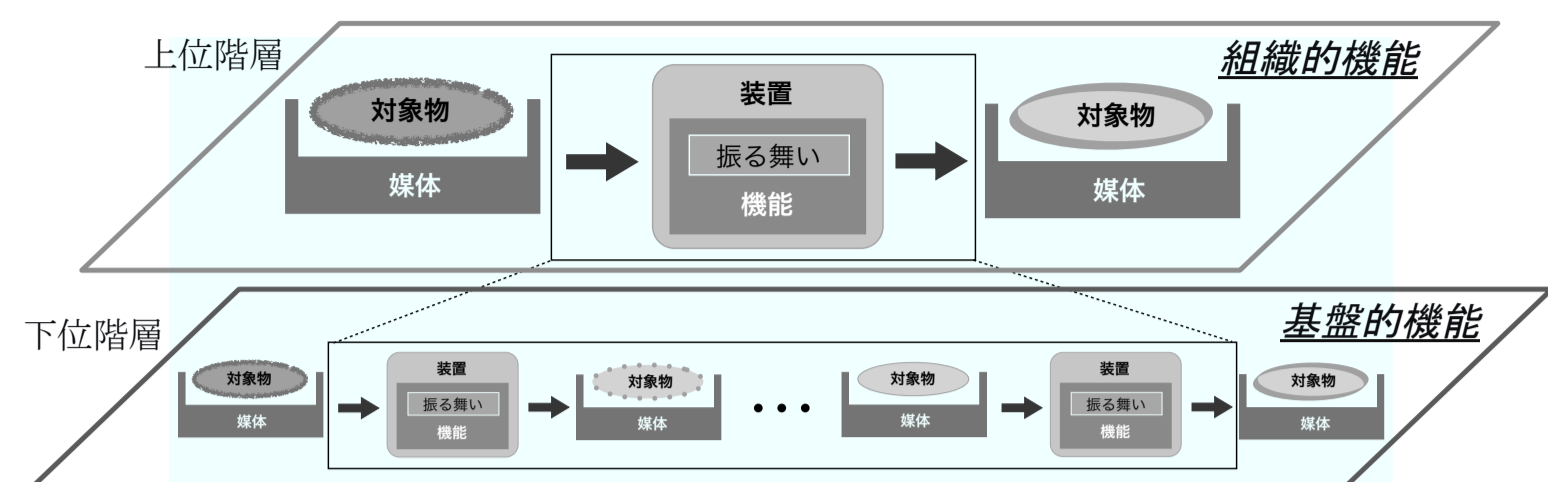


図 2: デバイスオントロジーにおける機能階層

3 機能の分類

本研究においては、デバイスオントロジー構築の際に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で定義した。系は、生体高分子によるインスタンス間で因果関係を捉え、連鎖を再現する事により動的に生成できるものであるとする。

このような生体高分子によるインスタンスと、それにより構成され系として把握されるインスタンスを階層的に分類するため、生体高分子の層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 (図 2)。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 (図 3)。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。

以下の節から実際に記述した基盤的機能と組織的機能について述べる。

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 4)。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、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 4 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

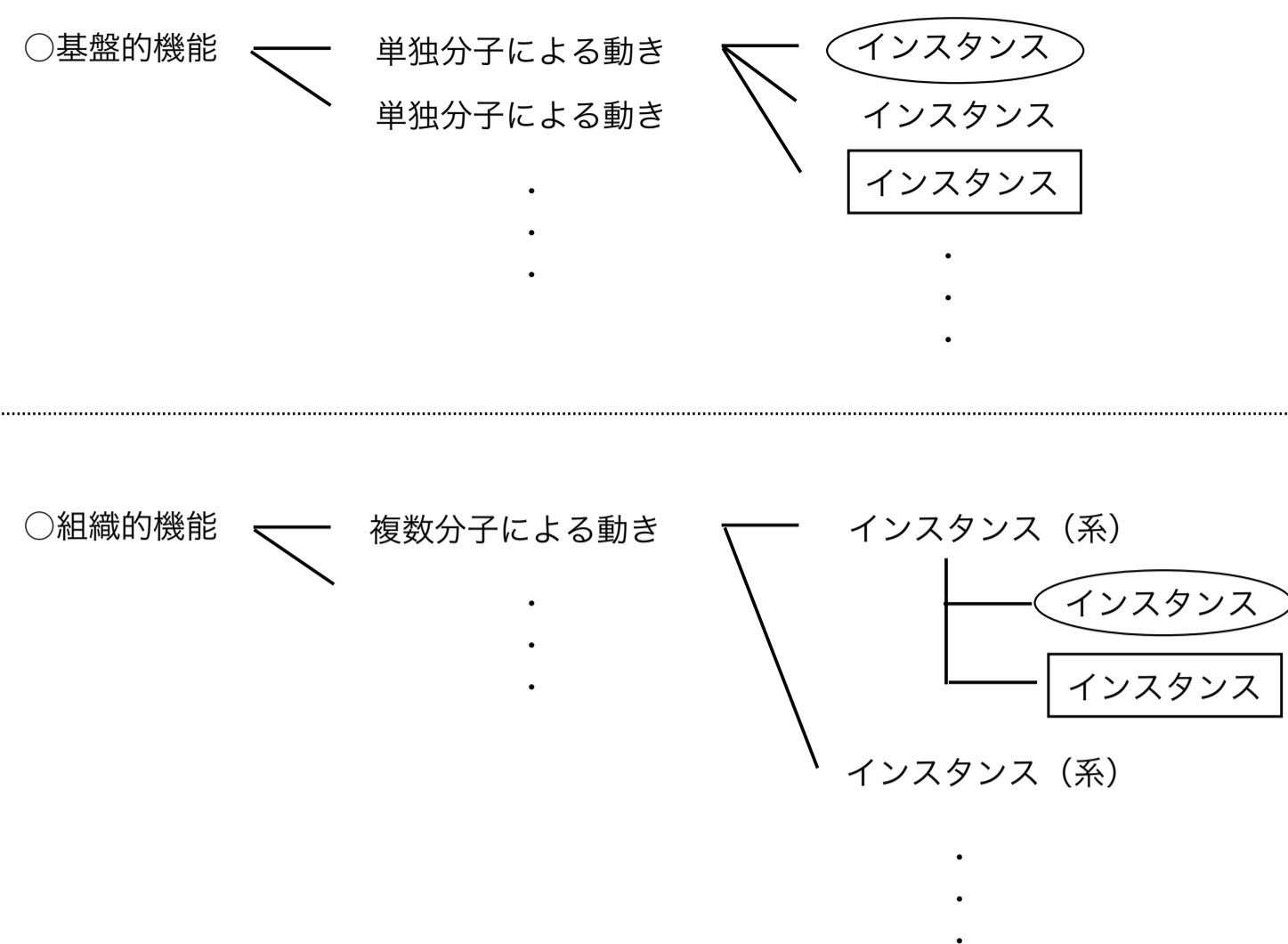


図 3: 各機能でのインスタンスの関係

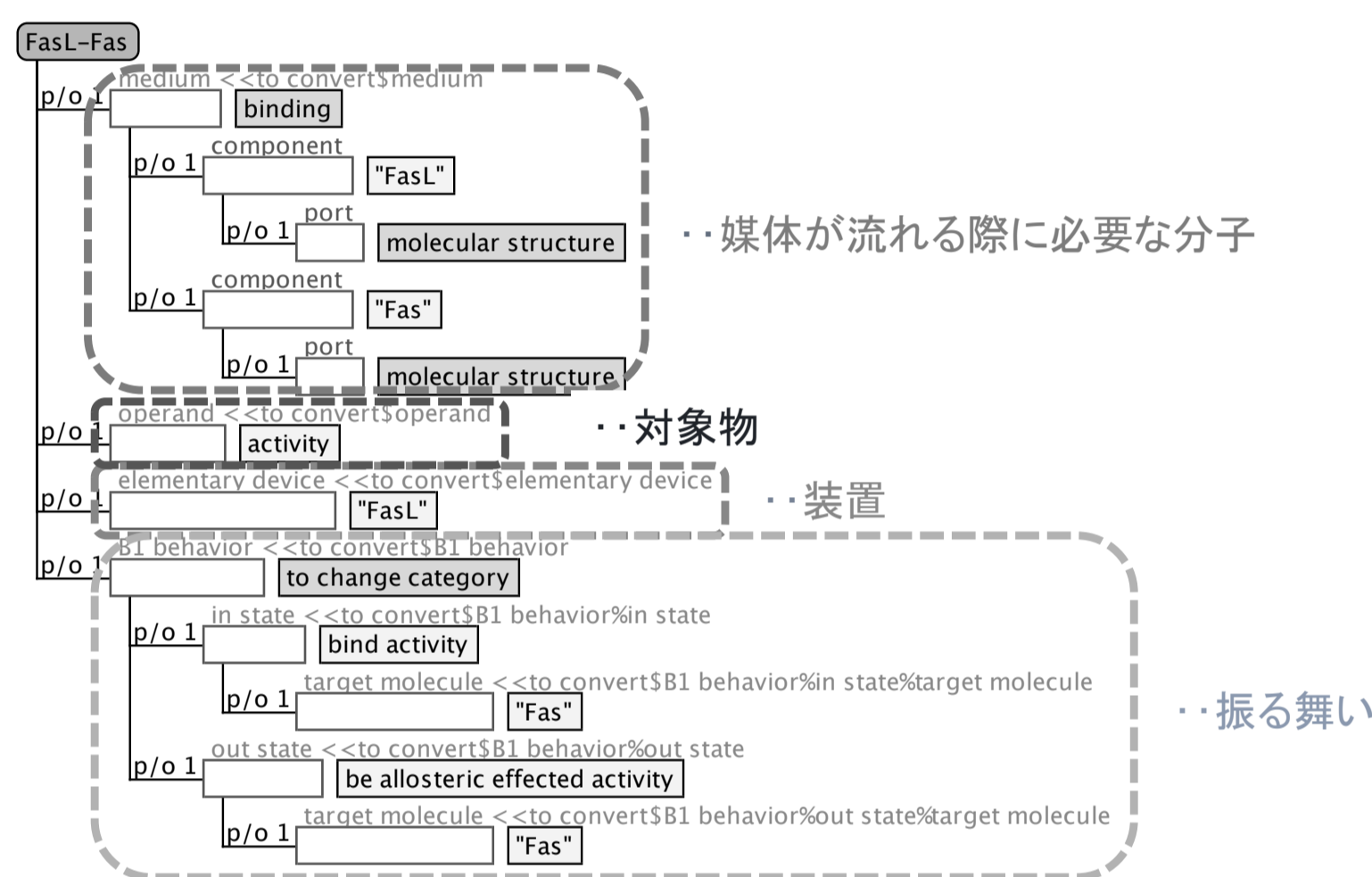


図 4: Fas リガンドと Fas の結合における基盤的機能

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 経路の反応が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』を上位概念として組織的機能を定義した。図 5 は組織的機能のインスタンス例である。

組織的機能が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の役割を担っていた FasL, FADD, Fas, cytochrome C, Apaf 1, caspase 8, caspase 9, Bid を、組織的機能が持つ基盤的デバイスとして記述した。また、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・カスパーゼ 3 の状態変化 が割り当てられる。

4 分子構造の記述

前章までにおいて、デバイスオントロジーにより生体高分子の動きと、それにより構成される系を記述した。ここでは、各分子に装置などの役割を与え、活性の変化を捉えるにとどまっておらず、構造の面から分子の時間的変化を捉えるモデルとはなっていない。しかしながら、未知の分子を予測するシミュレーションに適用出来るモデルには、デバイスオントロジーにおいて分子が果たす役割からその分子の正体を探り当てる事ができるようにするとともに、分子構造の変化を客観的かつ詳細に記述し、構造面から分子同士を比較して特徴の類似点などを特定する事が必要となる。

そこで、各概念に役割が与えられ領域に依存する基盤的機能や組織的機能のデバイスオントロジーとは別に、領域に依存しない独立した方法による分子構造の記述が求められる。この場合、デバイスオントロジーによる分子の記述と、領域に独立の分子構造の記述の

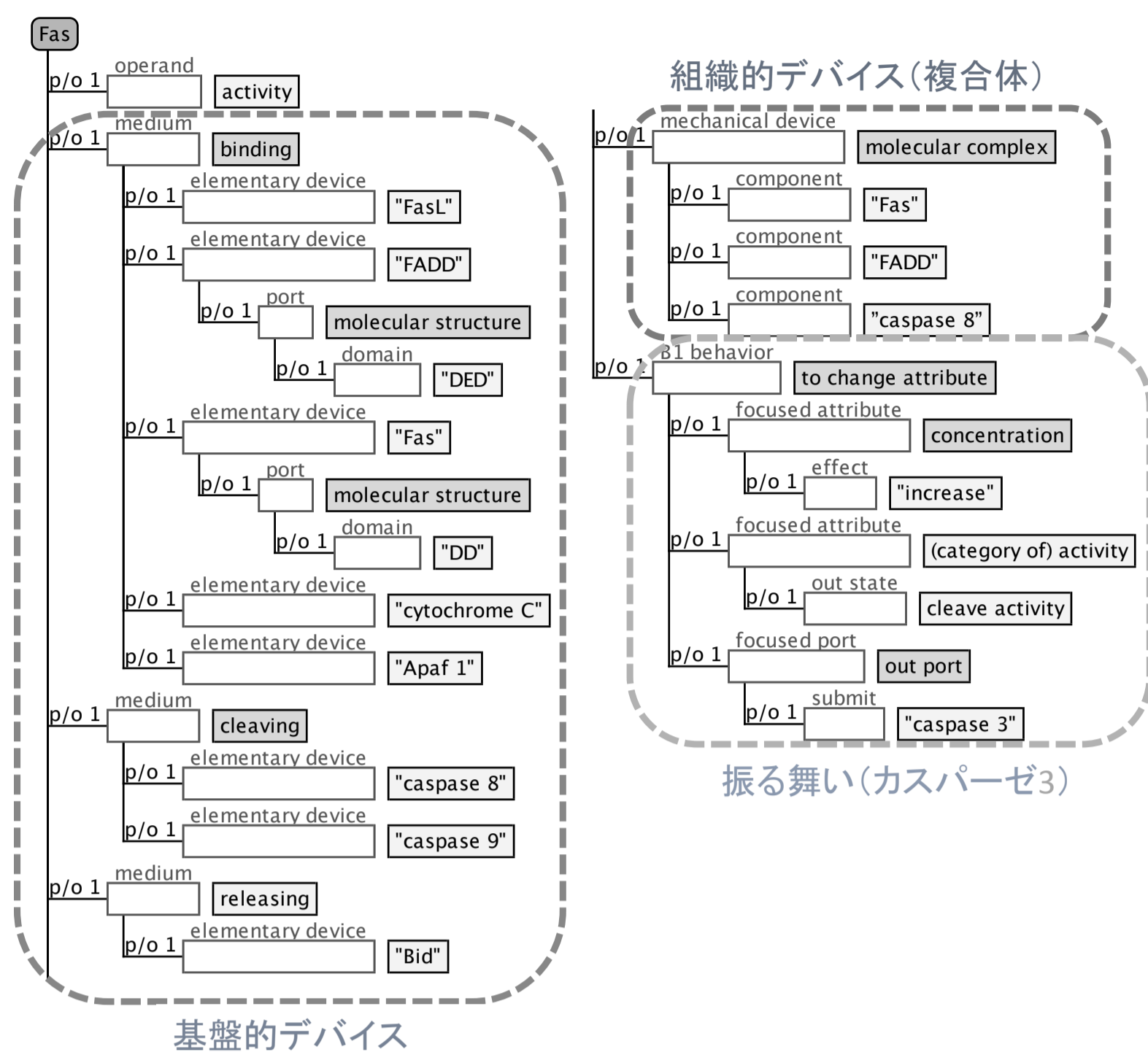


図 5: Fas 経路における組織的機能

対応を明確にし、精度の高いシミュレーションとしないなければならない。また、分子はその構造を変化させる事で様々な現象を引き起こすが、同様の分子構造の変化であっても状況によって生起する結果は異なる。したがって、1つの分子構造の変化が複数の機能を達成し、異なる結果を導けるような選択肢を含む記述が望まれる。

この解決には、[笹島 96] による FBRL の適用が考えられる。[笹島 96] には、FBRL モデルでは、振る舞いと機能の違いを特徴づけるために、機能モデルを振る舞いモデルにその解釈情報を付加したものと記述する方針をとり、目標のもとで解釈行為を説明するための視点、すなわち FT を同定するとある。この方法により、領域に独立で客観的な振る舞いを解釈するための視点 (FT) を分子構造の変化の記述に対して付加し、分子構造の変化が達成する機能を特定する。構築したデバイスオントロジーは各概念が果たす機能を役割として記述しているため、この FBRL の適用により振る舞いである分子構造の変化との対応が可能となる。

5 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、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。その際、基盤的機能は単独分子が活性を変化させる機能のみに注目していたのに対し、組織的機能においては複

合体を組織的デバイスとして定義するとともに、組織的機能の達成の指標となる物質に着目し、その物質が結果的にどのような状態になるのかを明示した。

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。分子の果たす役割や挙動が未知の場合には、構造面からも分子同士を比較し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。これには、各概念が役割を担い、領域に依存する記述であるデバイスオントロジーとは別に、領域に依存しない独立した方法によって分子構造を表現する必要がある。このようにデバイスオントロジーによる分子の記述と、領域に独立の分子構造の記述を行い、その対応を明確とする事で、分子の挙動、および役割を予測出来るシミュレーションが実現出来ると考えられる。

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)
- [來村 10] 來村 徳信, 笹島 宗彦, 溝口 理一郎: 目的志向プロセスのオントロジー的共通性に基づいた人工物機能とモバイルユーザ行動のモデリングとその応用, 人工知能学会誌, Vol. 25, No. 4, pp. 526-536 (2010)
- [笹島 96] 笹島 宗彦, 來村 徳信, 池田 満, 溝口 理一郎: 機能と振る舞いのオントロジーに基づく機能モデル表現言語 FBRL の開発, 人工知能学会誌, Vol. 11, No. 3, pp. 420-431 (1996)
- [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)
In Silico Biology, Vol. 3, No. 3, pp. 389-404 (2003)
- [Hoshino 06] Hoshino M, Qi ML, Yoshimura N, Miyashita T, Tagawa K, Wada Y, Enokido Y, Marubuchi S, Harjes P, Arai N, Oyanagi K, Blandino G, Sudol M, Rich T, Kanazawa I, Wanker EE, Saitoe M, Okazawa H: Transcriptional repression induces a slowly progressive atypical neuronal death associated with changes of YAP isoforms and p73, *The Journal of Cell Biology*, Vol. 72, No. 4, pp. 589-604 (2006)