

機関番号：84304

研究種目：若手B

研究期間：2009～2010

課題番号：21700481

研究課題名（和文） 意味情報を活用した生理学モデル開発の支援手法

研究課題名（英文） A Model Development Support Method using Semantic Information

研究代表者

嶋吉 隆夫 (SHIMAYOSHI Takao)

財団法人京都高度技術研究所・研究部・副主任研究員

研究者番号：60373510

研究成果の概要（和文）：

医療・創薬応用が期待されている細胞の生理的機能動態に関するモデルの開発を促進することは非常に重要である。本研究では、まず、細胞の生理学モデルにおいて参照される語彙集合を定義するための細胞生理学オントロジを設計、構築し、形式的に記述された細胞モデルに対して意味情報を付加する方法を提案した。さらに、モデルに付加された意味情報を活用して新たなモデルの構築を知的に支援する手法を開発した。

研究成果の概要（英文）：

It is of importance to facilitate modeling of cell-physiological dynamical functions for pharmaceutical and clinical applications. In this research, Cell Physiology Ontology was firstly designed and constructed for defining a set of vocabularies of terms referred in cell-physiology models. Next, a method for annotation of semantic metadata to cell models in formal description was proposed. Finally, a model development support method using semantic information annotated on cell models was developed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：細胞・生体機能シミュレーション

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：生体生命情報学，生理学モデル，細胞モデル，オントロジ，アノテーション

1. 研究開始当初の背景

生理学機能の動態を数理的に表現する生理学モデルの構築は、生命の活動機序を定量的に解析し把握するために非常に重要であるとともに、医療および創薬への応用の面でもその可能性が非常に期待されており、生理学モデルの開発を促進することは非常に重要である。生理学モデルの開発および解析にはモデルを用いたシミュレーションが必要不可欠であるが、従来、モデルのシミュレ

タへの実装は主に、モデル開発を行う生理学研究者自身により行われてきた。一方、近年の生命科学技術の発展によって、より詳細かつ精密な生理学モデルの構築を可能にする生命機能に関する詳細なデータが実験、計測により取得可能になった。しかしながら、生命機構の複雑性ゆえに、詳細で精密な生理学モデルの構造は当然複雑にならざるを得ない。例えば、最新の心筋細胞モデルの一つである Kyoto モデル[1]では、そこに含まれる

式の数は数百, 変数の数は一千以上にのぼる. このように複雑な方程式系を生理学研究者らが誤りなく取り扱うことは非常に困難である. そのため, 複雑な生理学モデルの開発を情報工学技術の適用により支援することが求められる.

そもそも生理学モデルを構成する式は, 生理学実験により得られた実験結果が再現できるように経験的に構築された式であり, その背後には生理学的意味が存在する. しかしながら, これまでに開発されてきたモデル開発環境のほとんどは, もっぱらモデルの数式系としての側面のみを扱い, モデルおよび構成式に内在する意味情報は見落とされてきた.

一方, 筆者らはこれまでに, モデル開発時の使用を前提とした細胞モデルおよび実験プロトコルの記述形式系を設計している[2-4]. また, 細胞モデルの構成要素に関するオントロジである細胞モデルオントロジを提案し, モデル記述に対する自動アノテーション手法, アノテーション情報によるモデル構成要素の識別を利用した編集支援手法を開発した[4]. しかしながら, 提案した細胞モデルオントロジは用途を限定した不十分な物であった. また, 開発した編集支援手法では, 単純に同一クラスにアノテーションされている構成要素を同一視するものであり編集支援として機能の限られたものであった. そのため, 生理学モデルおよび構成式が持つ意味情報を活用してモデルの構築作業を知的に支援する手法が必要である.

参考文献

1. Takeuchi, A., Tatsumi, S., Sarai, N., et al: Ionic Mechanisms of Cardiac Cell Swelling Induced by Blocking Na^+/K^+ Pump As Revealed by Experiments and Simulation, *Journal of General Physiology*, **128**(5), 495-507 (2006).
2. 嶋吉隆夫, 天野晃, 松田哲也. 記述言語を用いた細胞生理学実験シミュレーション手法, *生体医工学*, **46**(1), 77-84 (2008).
3. Shimayoshi, T., Amano, A., Matsuda T. A Generic Representation Format of Physiological Experimental Protocols for Computer Simulation using Ontology, *In Proc of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, 382--385, (2007).
4. Shimayoshi, T., Komurasaki, K., Amano, A., et al. A Method to Support Cell Physiological Modelling Using Description Language and Ontology, *IPSJ Transactions on Bioinformatics*, **47**(SIG17), 83--92 (2006).

2. 研究の目的

本研究の目的は, 生理学モデルおよび構成式が持つ意味情報に注目し, 生理学研究者がモデルを構築する作業を支援する手法を開発することである. 本研究では, 筆者の従来研究を発展させることで, 細胞モデルの構成要素に関する知識について高度で豊富な情報が表現可能なオントロジを設計し, それを用いたアノテーションにより細胞モデルおよび実験プロトコル記述に意味情報を付加する方式を提案し, 意味情報を活用して細胞モデルの開発作業を知的に支援する手法を開発することを目的とする.

3. 研究の方法

(1) 細胞生理学オントロジスキーマ

本研究ではまず, 生理学モデルの構成要素に対する意味情報の付記に必要な知識を表現可能なオントロジのスキーマを設計した. これは, 細胞レベルのモデル構成要素である, イオン濃度やイオン電流, 膜電位などの物理量について, その概念的包含関係や, 解剖学的空間配置などの生理学的知識が適切に表現できるスキーマである. また, オントロジの記述形式としては, セマンティックウェブ活動の一環として作成された国際規格であり, オントロジの記述に広く利用されている OWL (Web Ontology Language, <http://www.w3.org/2004/OWL/>)を使用した.

具体的には, まず, 細胞モデルにおいて参照される物理量について, その概念的包含関係を元に概念クラスの系統関係を定義した. また, 物理量の下位クラスは, その特性に対する制限を与えることにより個別に定義されるが, そのために必要となる概念群である, 解剖学的構造, 細胞内コンパートメント, 物質, 化学過程を上位概念クラスとして定義した. また, 概念クラスの定義や, 概念間関係の表現に必要な特性を定義した.

(2) モデルアノテーション方式

次に, 記述形式として XML を用いて記述された細胞モデルおよび実験プロトコルに対して, 前記の細胞生理学オントロジを用いたアノテーションにより意味情報を付加する方式を新たに規定した. 他の研究グループによる関連研究でも, 細胞モデルの記述形式に対する意味情報付加の方法は提案されているが, それらの方法は本研究の利用には適さないものであった. そこで本研究では, 他の XML 関連技術との親和性が高いことを重視して, 独自に意味情報付加形式を設計した.

XML 文書に対してメタデータを付記する形式として RDF (Resource Description Framework, <http://www.w3.org/RDF/>)を用いた RDF/XML があり広く用いられているため, 本研究でもこれを利用する. 提案手法では, 細胞モデルや実験プロトコルを記述した XML

が, RDF/XML の省略記法により記述された XML 文書であるとみなし, アノテーション対象の XML ノードに対して, その子ノードとして RDF を用いてメタデータを記述する. 例えば, モデルに定義された変数に対して, その変数が膜電位を意味するものである (概念「膜電位」のインスタンスである) ことを, 細胞生理学オントロジを参照して記述した XML は以下の通りである.

```
<variable name="Vm">
  <rdf:type rdf:resource="&cpo;cell_membrane_potential"/>
</variable>
```

この方法は, 既存の RDF および OWL 関連ツールと親和性が高い. また, 既にオントロジに定義されている概念を参照するだけでなく, 細胞生理学オントロジに定義される語彙を用いて, 新たな概念を RDF と OWL を用いて XML 中で定義することが可能であり, 柔軟性が高い.

(3) モデル構築作業支援手法

細胞生理学オントロジに表現された生理学知識と, モデルに付加された意味情報を用いて, モデルの構築を知的に支援する手法を開発した. 本手法では, 既存のモデル構成要素を組み合わせる新たなモデルを構築する際に, 意味情報を活用して構築作業を知的に支援するものである.

提案手法により実現される構築支援について以下に説明する. 構築しているモデル (以下, 構築モデル) に対して, 既存のモデル構成要素を追加するとき, 追加するモデル構成要素が参照する物理量を表す変数が構築モデルに存在しない場合, その物理量を表す変数が構築モデルに自動的に追加される. 既にその変数が構築モデル上に存在する場合には, 追加も出る構成要素からの参照関係が自動的に設定される. この際の変数の同一性を判断するときには, 解剖学的階層構造上での配置を考慮して推論により判定する. 例えば, 既に構築モデル上に細胞内カルシウム濃度を表す変数が存在するときに, 内側カル

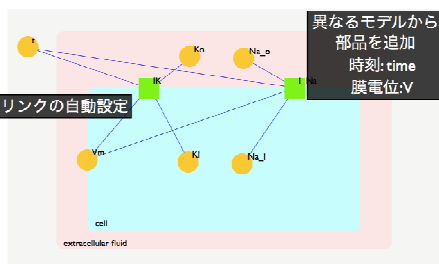


図1 モデル構築作業の支援

シウム濃度を参照するチャンネルを表すモデル構成要素が, 構築モデルの細胞膜上に追加された場合, 参照する変数は細胞内カルシウム濃度であると推論されることで, 適切な参照関係が自動的に設定される (図1).

4. 研究成果

(1) 細胞生理学オントロジの構築・公開

3.1 節に述べた細胞生理学オントロジスキーマに基づいて, 細胞生理学オントロジを構築した. また, 構築したオントロジをウェブサイト (<http://cpo.dynabios.org/>) 上で公開した. 構築したオントロジの一部を図2

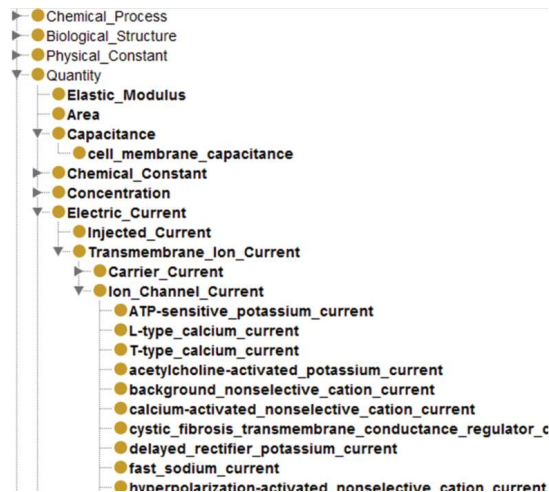


図2 細胞生理学オントロジ

に示す.

現在までに様々な医学生物学関連のオントロジが構築, 公開されている. 最も大規模なものとして, ゲノム情報に関連する生物学的プロセス, 細胞内コンポーネント, 分子機能に関する Gene Ontology (GO, <http://www.geneontology.org/>) があるが, GO では生理学モデルで参照される物理量は扱われない. また, System Biology Ontology (SBO, <http://www.ebi.ac.uk/sbo/main/>) では, システム生物学モデルで用いられる反応物質や反応パラメータ等が扱われるが, SBO ではイオンなどの物質自身や, ミカエリス-メンテン定数などは定義されるものの, 生理学モデルの変数が参照するイオン濃度や電流量といった物理量は扱われない. また, 生物物理に関するオントロジとして Ontology for Physics of Biology (OBO: <http://sig.biostr.washington.edu/projects/biosim/opb-intro.html>) があり物理量もその範囲に含まれるが, 細胞生理学オントロジでは上位概念に相当する「濃度」や「電流」が, OBO では最下位の概念として定義されるので, 個別のイオン濃度やイオン電流を定義するものではない. このように, 本研究で構築, 公開した細胞生

理学オントロジは独自性の高いものである。本オントロジによって、生理学モデルにおいて参照される物理量に直接的に対応する語彙が利用可能になり、細胞モデルに対する意味情報の付加と、それにより可能になる情報獲得にとって非常に有益である。

現在公開している細胞生理学オントロジでは、主に心筋細胞モデルで用いられる語彙を中心に登録されている。今後継続的に、他分野の生理学モデルで必要となる語彙を登録していき、オントロジの語彙を充実していく必要がある。

(2) 意味情報付加インタフェースの開発

3.2 節で述べたモデルアノテーション方式を用いて、細胞モデルのモデル構成要素の形式記述に対して意味情報を付加するためのインタフェースを開発した。このインタフェースは、細胞モデル開発環境 Cybow Modeller (<http://sourceforge.net/projects/cybowmodeller/>)の Component Editor への機能追加として実装した。開発したインタフェースが追加された Cybow Modeller が上記サイトで公開されている。

開発したインタフェースでは、細胞モデルの構成要素で用いられる各変数に対して、GUI により細胞生理学オントロジを用いた意味情報を付加することができる。このインタフェースでは、細胞生理学オントロジに登録された概念を参照するだけでなく、既に登録されている語彙を用いて新たな概念を定義するための機能を備えている (図3)。

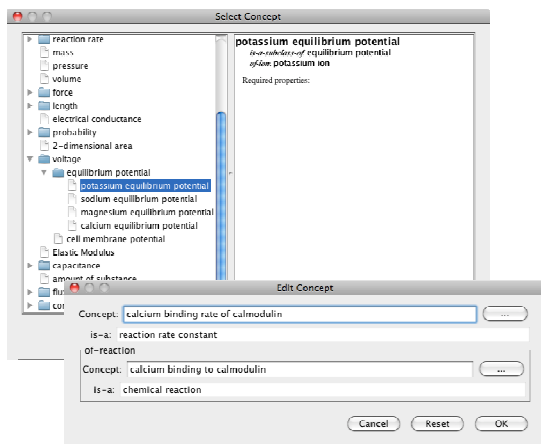


図3 意味情報付加インタフェース

システム生物学分野でのモデル開発環境では、意味情報を付加するための機能を有したものがいくつか存在する。しかし、生理学モデルの開発環境で、意味情報を容易に追加するインタフェースを有したものは現時点

では存在しない。ゆえに、今回開発した意味情報付加インタフェースは新規性の高いものである。これまでは、既に構築し記述されたモデルに対して別途意味情報を付加するという作業が行われることが多かったが、本インタフェースによって、モデル構築時に容易に意味情報を付加することが可能になり、細胞モデルに対する意味情報の付加、吹かされた意味情報の利用を促進するものと考えられる。

(3) モデル構築作業支援手法の実装

3.3 節に述べたモデル構築作業支援手法を実装したソフトウェアを開発した。実装は Cybow Modeller の Model Composer 上で行った。この実装の一部は、Cybow Modeller の実装に取り込まれて公開されている。

本実装では、3.3 節に述べた構築支援機能が、Model Composer におけるモデル構成要素の挿入作業時に自動的に実行される。ただし、自動機能はユーザの確認をもって処理される。

本研究で提案、開発した、意味情報を活用してモデル構築作業の支援を行う手法は、他の研究から先行している、非常に独創性の高いものである。これまでは複雑なモデルを構築するためには煩雑な作業が必要であったが、本提案手法を用いることでモデル構築の作業効率が向上することによって、生理学モデルの開発を促進することが可能だと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

1. 藤井学, 嶋吉隆夫, 陸建銀, 朝倉圭一, 天野晃, 松田哲也. 薬物作用推定を目的とした心筋細胞モデルのパラメタ空間解析. 電子情報通信学会技術研究報告, 110, pp. 93-97, 2010. 査読無
2. Chae Young Cha, Yukiko Himeno, Takao Shimayoshi, Akira Amano, Akihiro Noma. A novel method to quantify contribution of channels and transporters to membrane potential dynamics. *Biophysical Journal*, 97, pp. 3086-3094, 2009. 査読有
3. Takao Shimayoshi, Akira Amano, Tetsuya Matsuda. A method for analysis of simultaneous equations in cell models.

In Proc of 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, pp. 2343-2346, 2009. 査読有

4. 天野晃, 富田幸子, 松岡達, 嶋吉隆夫, 陸健銀, 松田哲也. 低酸素状態再現のために解糖系を導入した心筋細胞モデルの構築. 電子情報通信学会論文誌D, J93-D, pp. 398-408, 2010. 査読有

[学会発表] (計7件)

1. 藤井学, 嶋吉隆夫, 陸建銀, 朝倉圭一, 天野晃, 松田哲也. 薬物作用推定を目的とした心筋細胞モデルのパラメタ空間解析. 電子情報通信学会MBE研究会, 2010/11/19, 宮城県仙台市.
2. 赤路慶朗, 久保田悠太, 嶋吉隆夫, 天野晃, 松田哲也. 心筋組織微小循環シミュレーションを用いた酸素消費分布の評価. 電子情報通信学会MBE研究会, 2010/11/19, 宮城県仙台市.
3. Takao Shimayoshi, Akira Amano, Tetsuya Matsuda. A method for semantic denition of experimental protocols. 11th International Conference on Systems Biology, 2010/10/11, Edinburgh, UK.
4. Takao Shimayoshi. Numerical approach to analyze cellular mechanisms in computational models. BBSRC UK-Japan Collaboration Meeting, 2010/9/6, Oxford, UK.
5. Takao Shimayoshi. Cell Physiology Ontology: An Ontology on Cell Physiology, CellML workshop 2010, 2010/2/25, Auckland, New Zealand.
6. Takao Shimayoshi. Novel Software Tools for Cell Modelling, Cardiac Electro-Mechanical Function: Cell-organ cross-talk revealed via integration of experiments and models, 2009/8/3, Okayama, Japan.
7. Takao Shimayoshi, Akira Amano, Satoshi Matsuoka, Tetsuya Matsuda. Cybow modeller: User-intuitive tools for cell modelling. IUPS2009, 2009/7/29, Kyoto, Japan.

[その他]

ホームページ等

Cell Physiology Ontology,

<http://cpo.dynabios.org/>

(1) 研究代表者

嶋吉 隆夫 (SHIMAYOSHI Takao)

財団法人京都高度技術研究所・研究部・副

主任研究員

研究者番号 : 60373510

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし