

特集論文

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

An Integrative Model for Representation of Signaling Pathways on the Basis of Device Ontology

高井 貴子

Takako Takai-Igarashi

東京大学大学院 情報理工学系研究科

Graduate School of Information Science and Technology, University of Tokyo

taka@bi.is.s.u-tokyo.ac.jp, <http://athos.biochem.s.u-tokyo.ac.jp/CSNO/>

溝口 理一郎

Riichiro Mizoguchi

大阪大学 産業科学研究所

The Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University

miz@ei.sanken.osaka-u.ac.jp, <http://www.ei.sanken.osaka-u.ac.jp/>

keywords: device ontology, signaling pathway, metabolic pathway, role concept

Summary

Signaling pathways are causal sequences of chemical reactions that end up by achieving cellular functions. Much information has been accumulated in databases for signaling pathways and ontologies have been built for sharing and reusing the information in community. However, we still have difficulties in consistent representation of signaling pathways. We still fail to have an intrinsic definition of a signaling pathway. We also fail to specify cooperative actions of molecules in dynamical construction of molecular complexes. We have developed Cell Signaling Networks Ontology (CSNO) based on device ontology to address these difficulties. CSNO explicates that "signal" carries two kinds of information such as "identity" and "causality" of a signaling pathway. Identity is coded into "molecular recognition" predetermined in a cell, whereas causality is coded into "activity" processed along a pathway progressively and is essential for two-layered functions of cooperative molecules: to let activities flow (elementary function) and to control the flow of activities (mechanical function). CSNO defines roles of complex formation as dynamical construction of a device that performs a mechanical function generating cooperation in actions of molecules. Based on the definitions of signaling pathways, CSNO provides us with a base of integrative and consistent representation of signaling pathways, inducing a viewpoint in which not molecules but pathways are focused in the knowledge representation.

1. はじめに

生物における機能達成のメカニズムを解明することは、生物学研究の目標のひとつである。生物の機能は、「細胞増殖」や「ホルモン分泌」等の概念で捉えられている。これらの機能の達成メカニズムは、分子間の化学反応の因果連鎖（パスウェイ）として捉えられている。パスウェイを機能概念に矛盾なくマップする枠組みを開発し、それに基づき生物における機能達成のメカニズムを計算機上に再構築しようとする研究が注目されている。

これまで計算機処理の主なる対象であったパスウェイは「代謝」と「シグナル伝達」である。代謝パスウェイは、微生物からヒトに至るすべての生物に保存されたパスウェイであり、生物が生存するために必要となるエネルギーの生成と、生体を構成する成分の合成および分解を担う。シグナル伝達は、生物が環境から受ける刺激に

対応する制御を担う。更に生物が多細胞の場合には、細胞の間で機能が整合するように調節する。シグナル伝達パスウェイは、環境に対してより高度な対応関係を持ち、かつより高度に分化された細胞群から成る高等生物において、より高度に発達している。

本研究で我々は、生物における機能達成メカニズムを計算機上へ再構築することを目指して、その要素技術開発の一環となる、シグナル伝達の知識を対象としたオントロジー（CSNO）を開発した [Takai-Igarashi 04a, Takai-Igarashi 04b]。CSNO はデバイスオントロジーを生物知識に適用した初めての例である。本論文の構成は次の通りである。2章では、パスウェイデータベース開発の現状と、シグナル伝達を対象としたオントロジー開発が必要である理由について説明する。3章では、デバイスオントロジーについて説明するとともに、シグナル伝達パスウェイ表現の問題解決にデバイスオントロジーが合目的であ

る理由を説明する。4章では、CSNOの内容を説明する。5章では、CSNOに基づくシグナル伝達の一貫した表現モデルについて説明する。6章ではGene Ontologyをはじめとする他のオントロジーとCSNOの違いを説明するとともに、今後の開発について考察する。

2. パスウェイデータベース開発の現状と問題点

2.1 パスウェイデータベースおよびオントロジー開発の現状

これまで開発されたパスウェイデータベースを分類するキーワードは、代謝、シグナル伝達、状態変化、分子間相互作用、シミュレーションであると考えられる。代謝とシグナル伝達は、パスウェイが達成する機能である。一方、状態変化、分子間相互作用、シミュレーションは、パスウェイを構成する反応の表現モデルである。状態変化は、ある反応において、反応の前後に観測される反応分子の状態変化を表現するモデルである。分子間相互作用は、ある反応の開始に必要な反応分子間の相互作用を表現するモデルである。シミュレーションは、反応速度論に基づくパラメータの関係を表現するモデルである。既存のパスウェイデータベースは、これらのキーワードの組み合わせで分類できる。EcoCyc[Keseler 05], KEGG[Kanehisa 04]は代謝を対象とし、酵素基質反応における基質の状態変化とそれに対する酵素の作用に注目する、状態変化モデルに基づくデータベースである。シグナル伝達を対象としたデータベースに関しては、反応分子間の相互作用に注目する表現モデルに基づくもの[Bader 03, Ji 03, Koike 03, Mewes 04, Salwinski 04]と、反応分子の状態変化と反応分子間の分子間相互作用を組み合わせた表現モデルに基づくもの[Takai-Igarashi 99, Fukuda 01, van Helden 01, Choi 04, Demir 04, Joshi-Tope 05]がある。シミュレーション研究で用いたデータを検索可能な形で公開するデータリソースも存在する[Hucka 04, Lloyd 04]。これらはシグナル伝達を対象としたシミュレーションモデルに基づくデータベースであると言える。

生体パスウェイを対象としたオントロジー開発も、これらのキーワードを用いて分類できる。代謝パスウェイのオントロジーであるINTERACTION ONTOLOGY[Karp 00]は、代謝パスウェイを表現する状態変化モデルを明示的に定義したオントロジーである。BIND[Bader 03]が提供する分子間相互作用モデルの形式的(ANS.1)な定義は、オントロジーの一種であると言える。SBML[Hucka 04]は、シミュレーションモデルの形式的(XML Schema)定義であり、やはりオントロジーの一種である。パスウェイデータの共有と再利用を促進するコンソーシアム活動(BioPAX)[BioPAX]も興っている。BioPAXで開発された交換フォーマットは、オントロジーの一種である。BioPAXでは、状態変化モデルを対象とした交換フォー

マットを開発し(Level 1, metabolic pathway information), 続いて、分子間相互作用モデルを対象として開発(Level 2, molecular interactions)を進めているという。これらのオントロジーは、既存のデータベースに基づいているモデルとその背景知識を明確化したものであると言える。一方CSNOは、既存のデータ表現における問題点の解決のために、暗黙的な知識を掘り起こし明確化することを目的とする。

2.2 シグナル伝達パスウェイ表現モデルにおける問題点

我々は、実際にシグナル伝達パスウェイデータベースを開発した経験[Takai-Igarashi 99]から、既存の表現モデルには次の問題点があると認識していた。

- (1) シグナル伝達パスウェイに一貫して流れると考えられる「シグナル」について、暗黙的な合意があるのみで、明確な定義がない。
- (2) 反応を一意に記述するモデルがない。
- (3) パスウェイが達成する機能を、パスウェイの構成成分である反応に、一貫して分解する枠組みがない。
- (4) 反応分子が複合体である場合、その漸進的な形成と分解が果たす役割について、定義されていない。そのため、複合体の漸進的な変化を一貫して表現できない。

(1)の問題は、ある連鎖反応について、それがシグナル伝達パスウェイであるのかどうか、判断する基準がないことを意味する。「シグナル」とは一般に、何らかの情報をある物理量の変化を通して担うものである。生物のシグナル伝達パスウェイにおける「シグナル」が、どのような情報をどのような物理量の変化を通して担っているのか、明示化する必要がある。

(2)の問題は、ある反応を状態変化モデルで記述すべきか、分子間相互作用モデルで記述すべきか、判断する基準がないことを意味する。そのため、ある反応の表現がデータベース間で異なり、記述の一貫性に矛盾が生じている。この問題は、すべての反応を分子間相互作用モデルで表現することで解消されるように見える。しかしながら、状態変化モデルで表現された反応を分子間相互作用モデルに書き換える場合、複数の書き換えが可能であり、一意に決めることができない。例えば、酵素Aが複合体BCの成分Bをリン酸化する反応に対して、状態変化モデルは「複合体BCの状態変化」と捉える。一方、分子間相互作用モデルでは、「複合体BCと酵素Aの相互作用」という捉え方と「成分Bと酵素Aの相互作用」という捉え方が可能であり、両者の違いを評価する基準が存在しない。したがってこの問題は、実は、既存の状態変化モデルも分子間相互作用モデルも、シグナル伝達の一貫した表現には十分でないことを示唆している。一貫した表現が可能な、新たな表現モデルが必要であることを示唆している。

(3) の問題は、例えば「分子 A が分子 B をリン酸化する」という反応が、この反応を含むパスウェイにより達成される「細胞増殖を抑制する」という機能に対してどのように貢献しているのか、という問いに対して、明確な回答を与える基準がないことを意味する。

Reactome[Joshi-Toppe 05] では、反応と Gene Ontology[Consortium 04] で定義された機能概念をリンク付けている。このリンクを用いて、反応と機能の相互検索が可能である。しかしながら、このリンクは、反応と機能のそれぞれの外延を意味定義なしに結んだものであり、反応と機能の因果関係を説明するものではない。そのため、機能にリンク付けられた反応を積み重ねても、その機能の達成について説明することができない。

(4) の問題は、複合体が含まれる反応において、反応の主体は複合体全体であるのか、あるいは複合体の構成分子であるのか、判断する基準がないことを意味する。すなわち、複合体の境界を一意に定める基準がない。この問題は、細胞膜や染色体上に形成される、巨大複合体の内部で生じる反応を表現する際に顕然となる。

分子複合体のように複数の部品からなる構造体は、その構造から決まる境界を持つ。既存の生物データベースが格納する分子複合体は、構成分子の分子間相互作用、あるいは構成分子の組み合わせで表現されているが、これらの表現は構造体の構造から決まる境界に基づいている。しかしながらこの種の境界は、シグナル伝達などのあるコンテキストにおいて主体的に作用するオブジェクトの境界とは、一致しないことが多い。なぜなら後者の境界は、コンテキストにおける役割により規定されるからである。4 の問題は、シグナル伝達というコンテキストにおいて主体的に作用する分子複合体の境界が暗黙的であることに起因している。したがって、シグナル伝達における複合体の役割を定義し、それに基づく境界と、構造体としての境界を峻別する表現モデルが必要である。

なお、複合体の形成・分解反応を考慮せずに、シグナル伝達パスウェイを記述する例もある。EcoCyc[Keseler 05] は大腸菌の代謝パスウェイデータベースであるが、大腸菌で観測されるシグナル伝達パスウェイも併せて格納している。EcoCyc では状態変化モデルに基づき、two-component system と呼ばれるシグナル伝達パスウェイを、リン酸化反応の連鎖反応として記述している。しかしながら、一緒に起こる複合体の形成・分解についての記述がない。そのため、シグナル伝達の完全な記述であると言えない。なぜなら、複合体形成・分解反応はシグナル伝達の反応であるとの合意があり、実際に、分子間相互作用モデルで表現されたデータの大部分は、複合体形成・分解反応であるからだ。更に我々は本研究で、複合体形成は、シグナル伝達が「いつ」「どこで」「どの程度」起こるかを支配する、シグナル伝達の本質属性であることを示す。

2・3 代謝パスウェイ表現モデルに対する考察

生体パスウェイの計算機処理は、代謝パスウェイを対象として始まった。先行研究である代謝パスウェイデータベースの開発においては、前述の問題は顕在化しなかった。その理由は、解答が暗黙の合意として存在していたからであると考えられる。それを明示化することは、シグナル伝達の表現モデルにおける問題解決の戦略を考える上で有用である。我々は、代謝パスウェイにおける解答の暗黙の合意を、次のように解析した（以下の 1-4 番号は、シグナル伝達における問題点の 1-4 番号に対応する。）

- (1) 代謝パスウェイを一貫して流れると考えられる代謝パスウェイの本質属性は、酵素反応の基質となる化合物の「化学構造変化」である。
- (2) 反応は、酵素基質反応における基質の状態変化とそれに対する酵素の作用に注目する「状態変化モデル」で一意に表現される。
- (3) 代謝パスウェイにおいては、パスウェイが達成する機能である「化合物の合成および分解」と、連鎖する各反応が達成する「化学構造変化」は、同じ「化学構造」という知識ドメインに属している。そのため、パスウェイの機能を反応に分解して解析することが可能となっている。
- (4) 代謝パスウェイにおいても、酵素は複合体を形成していることが分かっている。しかしながら、その複合体は、代謝パスウェイの過程で形成・分解の変化を受けない。そのため、複合体を考慮せず、構成成分である酵素のみに注目しても、代謝パスウェイの本質属性の表現に影響しない。

(1) は、代謝パスウェイの内包定義となっている。Arita [Arita 04] は、この内包定義を的確に利用して、代謝パスウェイの各々の連鎖反応について、反応物と生産物の化学構造の差分を網羅的に格納したデータベースを構築した。差分の変化を追跡することにより、ある化学構造に対して、その化学構造の合成を達成するパスウェイの検索を可能としている。これは代謝パスウェイの内包定義に基づく推論となっていると考えられる。

2・4 CSNO が定義すべき概念

我々は、1-4 の問題は、シグナル伝達の内包定義がないために生じていると考えた。我々は、代謝パスウェイとの対比を利用しながら解析を進め、シグナル伝達の内包定義を与えるオントロジー (CSNO) を開発した。本研究で我々は、1-4 の問題を次のように解決した。

- (1) 「シグナル」は「パスウェイの因果因子」という情報と「パスウェイの同一性」という情報を担う、という定義を与えた。前者の情報は「活性」を通して、後者の情報は「分子認識」を通して、担われる。
- (2) デバイスオントロジーに基づく表現モデルは、既存の状態変化モデルと分子間相互作用モデルを統合し、かつ反応を一意に表現することを示した。

- (3) 知識表現の視点を、反応分子から、活性の流れに変えることにより、連鎖する反応の積み重ねでパスウェイの機能を説明できるようになった。
- (4) シグナル伝達というコンテキストにおける複合体形成の役割は、シグナル伝達が「いつ」「どこで」「どの程度」起こるかを支配するデバイスの構築であると定義した。

これらの結果の詳細については、4章で説明する。

3. デバイスオントロジー

我々は、溝口らにより開発された拡張デバイスオントロジーを用いた [Kitamura 03]。デバイスオントロジーは、あるコンテキストにおけるプロセスを「デバイスの主体的作用の因果連鎖」に分解するための構造的モデルを提供する。モデルは、プロセスの参加者に対してロールを割り当てる。デバイス (Device) は振る舞い関係において、振る舞い (Behavior) を行う主体 (Agent) の役割を果たす物理的実体物のロールホルダー概念として定義される。この関係において作用を受ける役割を果たす物理的実体物は対象物 (Operand) と呼ばれ、デバイスの入出力時点における状態 (IO-State) を持つ。デバイスはさらに他のデバイスと接続関係と全体-部分関係を持つ。振る舞いは IO-State 間の遷移と定義される。さらに振る舞いは目的論的解釈関係によって、機能 (Function) と結びつけられる。この関係は解釈情報によって制約される。媒体 (Medium) は、対象物が流れることを可能とする役割を果たすものとして定義する。ポート (Port) は、デバイスの表面のうち、媒体が作用する箇所として定義する。ポートの組み合わせが、デバイスのトポロジカルな接続関係を決定する。

デバイスオントロジーは、B0-B3 の 4 種類の振る舞いを同定する。B0 振る舞いと B1 振る舞いは、いずれも対象物の属性値の変化を表す。両者の違いは観測点にある。B0 振る舞いは、特定位置における属性値の変化を表す。B1 振る舞いは、対象物が時間とともにデバイス間を伝わることに注目し、デバイスに入力された時点における値と、出力された時点における値の変化を表す。B2 振る舞いは、対象物の変化ではなくて、デバイスの内部における変化を表す。B3 振る舞いは、対象物に対する作用ではなくて、デバイス間の作用を表す。デバイスオントロジーは、B1 振る舞いに基づいた解釈の体系である。

4. シグナル伝達のデバイスオントロジーに基づく表現

4.1 シグナルとシグナル伝達パスウェイの定義

我々は、デバイスオントロジーを構成するロール概念が、シグナル伝達というコンテキストにおいては、次の実体により担われていると定義した。

- デバイス：分子あるいは分子複合体
- 対象物：活性
- 媒体：化学反応
- ポート：分子/分子複合体の分子認識部位
- B1 振る舞い：活性の属性値変化
- 機能：基盤的機能と組織的機能

デバイスオントロジーに基づき、CSNO はシグナル伝達パスウェイを次のように定義する。

一連の分子/分子複合体により、連続して活性が変換を受ける過程。活性は、化学反応により運ばれて、分子認識部位を通して伝達される。

「シグナル」は「パスウェイの因果因子」という情報と「パスウェイの同一性」という情報を担う。

- (1) パスウェイの因果因子 (causality)：一連のデバイスによって連続して変換を受ける因子。デバイスオントロジーにおける「対象物」ロールに相当し、「活性」を通して担われる。具体的には「どのようにしてパスウェイを構築するか」という情報である。「どのようにして (How)」という情報が、シグナルが担う情報そのもの (What) であることが、シグナル伝達パスウェイの特徴である。我々はこの特徴を「How is What」と名付けた。
- (2) パスウェイの同一性 (identity)：細胞が生体内に組織された時点で、ある刺激に応答するパスウェイであることを、あらかじめ決めている因子。デバイスオントロジーにおける「ポート」ロールに相当し、「分子認識部位」を通して担われる。シグナル伝達パスウェイの主要な構成分子であるタンパク質は、広い分子認識部位を持ち、精確な分子認識を可能としている。

4.2 基盤的機能と組織的機能

パスウェイの因果因子、すなわち「どのようにしてパスウェイを構築するか」という情報は、二層構造を持つ。「どのようにして活性を流すのか」という情報の層と、「いつ、どこで、どの程度、活性を流すか」という情報の層である。これらの情報を流すことが、分子/分子複合体の機能である。前者は、パスウェイの存在の基盤となる機能であるので、基盤的機能 (elementary function) と名付けた。後者は、シグナルの組織的な動きを制御する機能であるので、組織的機能 (mechanical function) と名付けた (表 1, 図 1)。

基盤的機能と組織的機能の違いは、作用の主体となるデバイスにある。基盤的機能が「単独の分子」の作用であるのに対し、組織的機能は「分子複合体」の作用である。前者のデバイスを「基盤的デバイス」、後者のデバイスを「組織的デバイス」と呼ぶ。組織的デバイスでは、構成要素である複数の基盤的デバイスの入力を合わせて

表 1 シグナル伝達パスウェイにおける機能の二層構造

device ontology \ 層	基盤層	組織層
機能	種類を変える	抑制する, 輸送する, オンにする, 増幅する
機能タイプ*1	どのようにして活性を流すか	いつ, どこで, どの程度, 活性を流すのか
デバイス	単独の分子	複合体
対象物	活性	活性
媒体	化学反応	制御的反応の組み合わせ, 制御的反応と生産的反応の組み合わせ
注目する対象物の属性	種類 (e.g., bind activity, ubiquitinate activity)	elasticity, catalytic efficiency, reaction radius, concentration, 局在

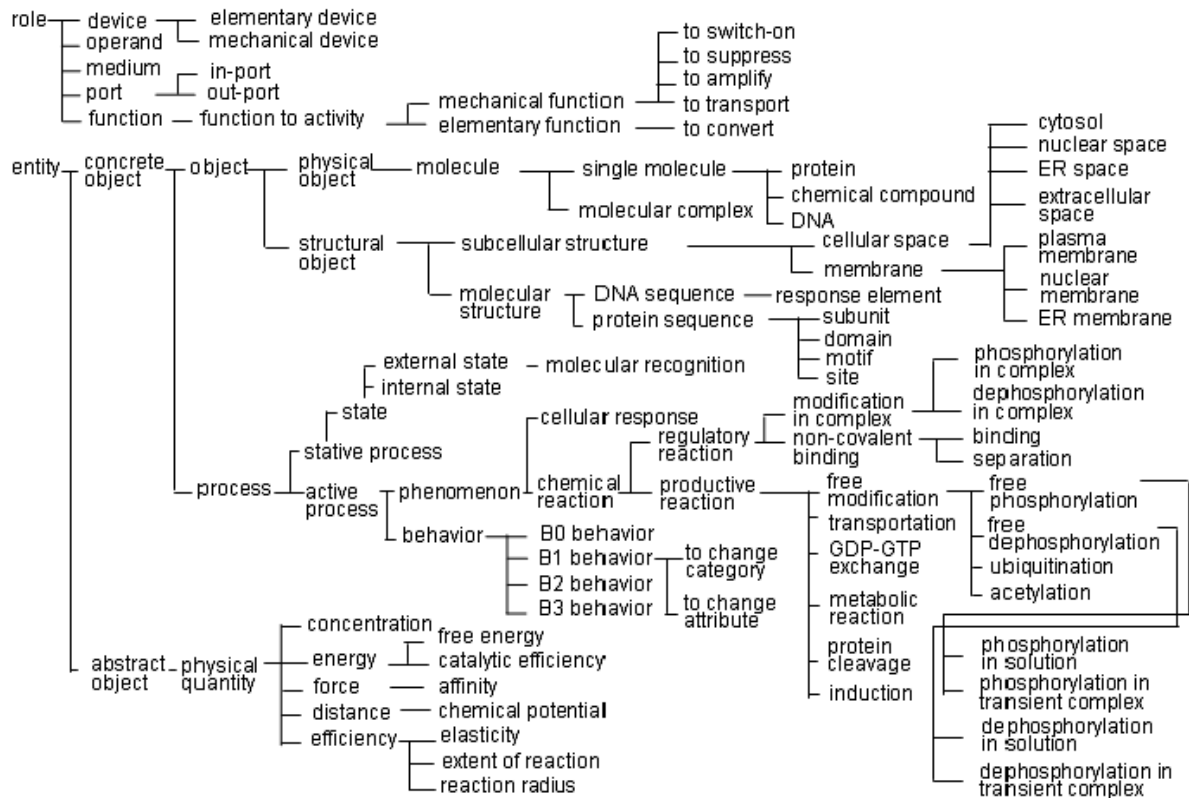


図 1 CSNO の is-a 概念階層 . 上位概念の階層については 4.6 節を参照.

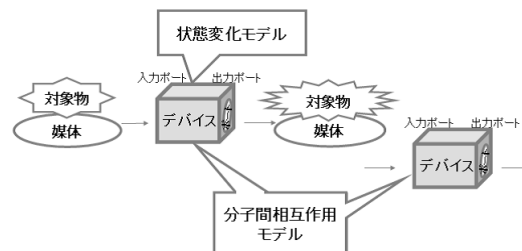


図 2 デバイスオントロジーに基づくシグナル伝達の表現モデルは, 既存の表現モデルの関係を示し統合する . 状態変化モデルはデバイスの B2 振る舞い (内部における動き), 分子間相互作用モデルは B3 振る舞い (デバイス間の作用) であることが分かった .

*1 機能によって達成されるゴールの種類.

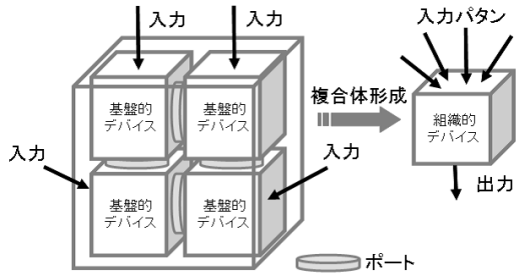


図 3 複合体形成反応は、基盤的デバイスを複数集合させ、組織的デバイスを構築する。組織デバイスをトポロジカルに連結するのは各々の基盤的デバイスのポートである。形成された組織的デバイスでは、各々の基盤的デバイスの入力がパターンとして認識される。

パターンとして認識する(図3)。その結果、入力の累積的效果を認識する高感度な応答と複雑な制御が可能となる [Huang 96]。シグナル伝達パスウェイの特徴は、基盤的デバイスから組織的デバイスを「動的」に形成することである。動的な形成は、細胞内という限られた空間に存在し得る、限られた数の部品(基盤的デバイス)を、複数のパスウェイで共有し再利用することを可能としている。この組織的デバイスの形成が、シグナル伝達というコンテキストにおける分子複合体の役割であると我々は定義する。この役割は、シグナル伝達において主体として作用する分子複合体の境界を明確化する。同じ複合体は、同時に構造体としての境界を持つので、二種類の境界が共存する(図4)。これまで複合体を一貫して表現できなかった問題は、この二種類の境界の混同にあったと考えられる。我々は5章で両者を区別して表現するモデルを示す。

ある入力のパターンを受け取り、それを出力に変換する「マイクロチップ」のようなデバイスが、シグナル伝達パスウェイを構成するという考えが以前より提案されていたが [Alberts 94]、これまで具体的な定義はなかった。本研究で定義する組織的デバイスは、「マイクロチップ」に相当するデバイスの具体的な定義となると考えられる。

4.3 プロセスオントロジー的見方からデバイスオントロジー的見方への転換

一般に現象のモデル化においては、デバイスオントロジー的見方とプロセスオントロジー的見方がある [Mizoguchi 00]。シグナル伝達の表現モデルにおける問題1-4は、シグナル伝達をプロセスオントロジー的に捉えていたことに起因する。プロセスオントロジー的見方では、パスウェイの中で生起する分子の変化に注目する。一方デバイスオントロジー的見方は、パスウェイに対する分子の主眼的な作用に注目する(図5)。もし我々が生物機能に興味を持ち、分子が機能をどう達成するかを理解しようとするのであれば、機能およびパスウェイは分子の作用として記述されなければならない。デバイスオン

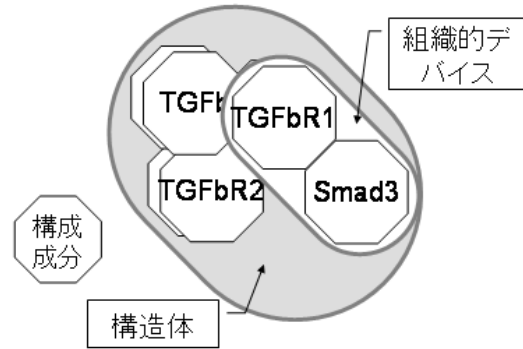


図 4 シグナル伝達というコンテキストにおける分子複合体の二種類の境界を、TGFbeta 受容体複合体を例として示す。背景が白色の楕円は、シグナル伝達において組織的デバイスとして主体的に作用する分子複合体の境界を示す。この例の場合は「増幅する」という組織的機能を達成する組織的デバイスである。背景が灰色の楕円は、構造物としての境界を示す。八角形は複合体の構成成分を示す。この分子複合体は5章で組織的機能のインスタンスの例として挙げられている。図中の略語は5章の例を参照のこと。

ロジーはその枠組みを与える。

これまでのシグナル伝達パスウェイの表現モデルはプロセスオントロジー的であったため、振る舞いについては、B0-B3の4種の振る舞いが区別されないまま格納されていた。デバイスオントロジーの適用は、これらの振る舞いをB1振る舞いに統一する効果を持つ。シグナル伝達の表現で使われるB0-B3振る舞いの典型例と、そのB1振る舞いへの変換を次に示す。

- (A) 「細胞質におけるcAMPの濃度の上昇」は、対象物であるcAMPの濃度の固定点での変化を表現するので、B0振る舞いである。我々はこれを「細胞質中のadenylyl cyclaseの触媒作用により、cAMPが生産される変化」と変換した。
- (B) 「酵素の触媒作用による基質の変化(酵素基質反応)」はB1振る舞いである。これは変換が不要である。
- (C) 「イオンチャンネルを開く」は、デバイスであるイオンチャンネルの内部変化を表現するので、B2振る舞いである。我々はこれを「イオンチャンネルにより、イオンが輸送される変化」と変換した。
- (D) 「分子Aと分子Bの結合」は、互いにデバイスである分子Aと分子Bのデバイス間の作用を表現するので、B3振る舞いである。我々はこれを「分子Aのアロステリック結合作用による、分子Bの活性の変化」と変換した。

CSNOの構築においては、B1振る舞いへの統一が、因果因子の流れを明確化する鍵となっている。対比して代謝パスウェイは「酵素基質反応」により均一に構成されている。酵素基質反応の表現はB1振る舞いである。したがって代謝パスウェイデータベースは、デバイスオントロジーの前提なしに、デバイスオントロジー的見方に基づくモデルを採用していたことが分かる。

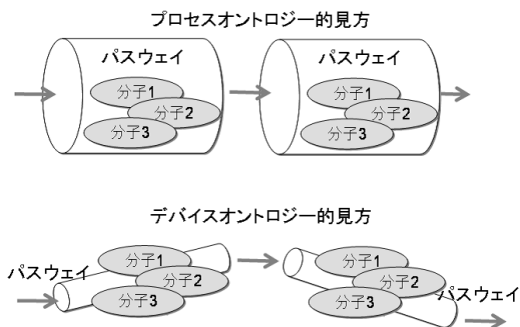


図 5 シグナル伝達パスウェイをプロセスオントロジー的見方で捉えた場合には、パスウェイの参加者である分子の変化や関係が注目される。パスウェイの内部で生起する現象が記述の対象であり、パスウェイそのものはあまり注目されない。一方デバイスオントロジー的見方では、パスウェイに対する分子の主体的な作用が注目される。パスウェイは作用を受ける対象物であると捉えられ、記述の主要な対象となる。

4.4 基盤的機能の定義 [Takai-Igarashi 04b]

どのような生体内パスウェイであれ、化学反応の因果連鎖に他ならない。我々はまず化学反応全般に共通する因果連鎖の支配因子の解析から始め、その結果をシグナル伝達という知識ドメインに適用する方法をとった。化学反応速度論の研究から、連鎖反応の因果関係を支配する物理量は親和力 (affinity) であることが分かっている [Atkins 02]。親和力は力の一種であり、自由エネルギー (free energy) を反応進行度 (extent of reaction) で微分した物理量である。自由エネルギーは、ある反応が自発的に起こるかどうかを定める物理量である。一方、親和力は、自発的に起こり得る複数の反応がある場合に、どの反応が最も起こり易いかを決める物理量である。また反応進行度は、反応の進み具合を規格化した物理量で、距離に相当する。この化学反応速度論の原理にデバイスオントロジーを適用すると、親和力という「対象物」を、反応分子という「デバイス」が変換する、この繰り返しが化学反応の連鎖である、と捉えることができる。

代謝およびシグナル伝達パスウェイというコンテキストにおいては、親和力を決定する実体が異なる。代謝パスウェイにおいては、「化学構造」が親和力を決定する。一方シグナル伝達パスウェイにおいては、「活性」が親和力を決定する。活性とは、ある反応のある反応分子が、その反応の生産性にどの程度作用するかを示す量である。通常、反応の生産性に最も強く作用する反応分子について活性を決める。酵素反応であれば酵素について、複合体形成反応であれば結合分子について、活性は決められる。親和力を決定する実体の違いが、シグナル伝達パスウェイと代謝パスウェイの本質的な違いを明確化する。例えば化学反応式で「ATP = 3',5'-cyclic AMP + diphosphate」と記述される反応がある。この反応が代謝パスウェイに含まれる場合は、「ATP から 3',5'-cyclic AMP への化学構造の変換」と解釈される。この反応がシグナル伝達パスウェイに含まれる場合は、「cyclize 活

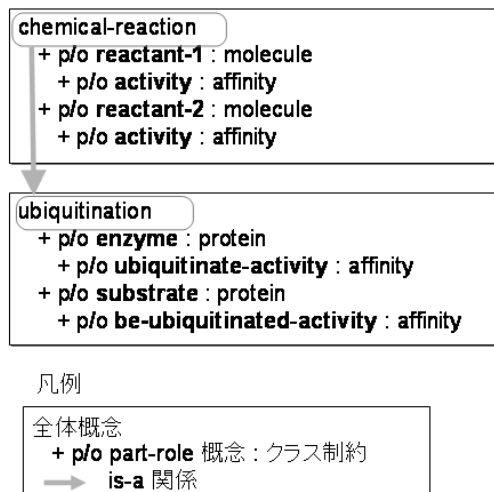


図 6 chemical reaction を全体概念とする part-role 概念として activity が定義されることを、chemical reaction の下位概念である ubiquitination を例として示す。概念の上位下位関係は図 1 を参照。chemical reaction (下位概念は ubiquitination) は reactant (下位概念は enzyme) を part-role 概念として持ち、reactant は activity (下位概念は ubiquitinate-activity) を part-role 概念として持つ。reactant は molecule クラス (下位概念は protein クラス) に、activity は affinity クラスに制約される。

性から (3',5'-cyclic AMP に特異的な) 結合活性への変換」と解釈される。

活性は、反応から導かれる物理量のひとつであるため、その定義は反応に依存する。一般に、部分全体関係に依存して定義されるロールは part-role 概念と呼ばれる [Kozaki 00]。part-role 概念の is-a 階層は、その全体となる概念の is-a 階層の中で定義される。活性 (activity) の is-a 階層は、化学反応 (chemical reaction) の is-a 階層の中で定義される (図 1, 6)。

シグナル伝達における基盤的機能は、この活性の「種類を変える」である (表 1)。活性の種類を変えることが、結果として、後続する反応の活性化を起こす。例えば、アロステリック因子がリン酸化酵素に結合する反応は、「結合活性からリン酸化活性に活性の種類を変える」機能、と表現される。このようにして、反応という現象から、分子のパスウェイに対する主体的作用を、基盤的機能として取り出すことができる。

4.5 組織的機能の定義

デバイスオントロジーに基づく機能の定義は、B1 振る舞いのコンテキストに基づく解釈である。解釈は対象物のどの属性に注目するかを記述することで明示できる [Sasajima 95]。基盤的機能においては活性の種類の変化が注目されるが、組織的機能においては活性の物理化学的属性の変化が注目される。CSNO が定義する 4 種の組織的機能を、各々が注目する属性の違いに基づき説明する (表 1, 図 1)。

- (1) オンにする (to switch-on): 活性の elasticity 属性 [Cornish-Bowden 95, Kholodenko 97] と catalytic efficiency [Atkins 02] 属性の, 同時に起こる上昇が注目される. この変化はいわば「アロステリックタンパク質を構築すると同時に活性化する」という変化である「活性をいつ流すか」を支配する機能である.
- (2) 増幅する (to amplify): 活性の concentration 属性の上昇が注目される「活性をどの程度流すか」を支配する機能である.
- (3) 抑制する (to suppress): 活性の反応速度論的性質を支配する属性である elasticity, catalytic efficiency, reaction radius のうち, 少なくともひとつを減少させる変化, が注目される「活性をどの程度流すか」を支配する機能である.
- (4) 輸送する (to transport): 活性の局在属性の変化が注目される. 細胞の内部は, 複数の領域に膜で区切られており, 各領域は固有の機能を持つ. 膜を通過するためには「輸送する」機能を持つデバイスの作用を受けなければならない「活性をどこへ流すか」を支配する機能である.

CSNO の概念階層が示すように, CSNO における化学反応の分類は, IUBMB [NC-IUBMB 92] あるいは Gene Ontology [Consortium 04] における分類とは異なっている. CSNO では, 化学反応は, それが駆動する組織的機能に基づいて, 生産的反応と制御的反応に大別される (表 1, 図 1).

- 生産的反応 (productive reaction): 反復して起こる反応.
- 制御的反応 (regulatory reaction): 生産的反応を制御する反応で, 反応間に協調関係をもたらす.

「活性をオンにする」と「活性を抑制する」機能は, 一連の制御的反応によって駆動される. 「活性を増幅する」と「活性を移動させる」は, 生産的反応と制御的反応の組み合わせにより駆動される. すなわち制御的反応は, 組織的機能の駆動に必須である. 複合体形成反応は主要な制御的反応である. 従ってこの分類は, 組織的機能に対する複合体形成反応の本質的寄与を示している.

4.6 Is-a 概念階層

オントロジーの骨格は概念の is-a 階層である (図 1). CSNO の is-a 概念階層は, 溝口の上位オントロジー [Mizoguchi 05] と Guarino の上位オントロジー [Guarino 98] を参照している. 最上位概念は, ロール (role) と実在物 (entity) である. ロールの下位分類は, デバイスオントロジーのロール体系に一致する (3 章). 実在物は, 具体物 (concrete object) と抽象物 (abstract object) に分かれる. 抽象物には, 物理量 (physical quantity) が含まれる. 具体物はオブジェクト (object) とプロセス (process) に分かれる. この分類は continuant と occurrent の分類に相当する. オブジェクトには, 物理的オ

ブジェクト (physical object), 細胞と分子の内部構造 (structural object) が含まれる. プロセスは, stative プロセスと active プロセスに分かれる. stative プロセスには状態 (state) が含まれ, active プロセスには化学反応 (chemical reaction), 細胞応答 (cellular response), 振る舞い (behavior) が含まれる. 化学反応の下位分類は従来の分類と一部異なる (4.5 節).

5. オントロジーに基づくシグナル伝達表現の統一

デバイスオントロジーに基づくシグナル伝達の表現モデルは, 既存の状態変化モデルと分子間相互作用モデルの関係を説明する (図 2). 状態変化モデルは「分子/分子複合体の B2 振る舞い」に対応する. 分子間相互作用モデルは「隣り合う分子/分子複合体の B3 振る舞い」に対応する. このように既存のモデルは「分子/分子複合体」に注目していることが分かる. それとは対照的に我々は「活性に対する作用」に注目することにより, 統一した表現モデルを得ることができた. TGF-beta パスウェイを例に取り [Shi 03], 以下に表現モデルとそのインスタンスの例を示す.

我々の表現モデルでは, デバイスオントロジーに基づき, 機能 (function) は, 対象物 (operand), 基盤的デバイス (elementary device) あるいは組織的デバイス (mechanical device), B1 振る舞い (B1 behavior), 注目する対象物の属性 (focused attribute), 媒体 (medium), ポート (port) の組み合わせで表現される. 組織的機能の定義では分子複合体に対する二種類の境界, すなわちシグナル伝達において主体的に作用する役割 (mechanical device) を捉える境界と, 構造体 (structural object) を捉える境界が, 明記される.

```
<<凡例>>
[Legend of definition]
whole-concept : class constraint on the whole-concept
+ p/o part role-concept : class constraint on the part role-concept
[Legend of instance]
whole-concept: instance holding the whole-concept
+ p/o part role-concept : instance holding the role-concept
[Abbreviations]
TGFb, transforming growth factor-beta;
TGFbR, transforming growth factor-beta receptor;
Smad, Mothers against decapentaplegic homolog;
<<基盤的機能>>
[Definition of elementary function]
function : to-convert
+ p/o medium : chemical reaction
+ p/o reactant : molecule
+ p/o port : molecular-structure
+ p/o operand : activity
+ p/o elementary-device : molecule
+ p/o B1-behavior : to-change-category
+ p/o in-state : (category of) activity
+ p/o target-molecule : molecule
+ p/o out-state : (category of) activity
+ p/o target-molecule : molecule
+ p/o target-response : phenomena
[Instance of elementary function]
function : to-convert
+ p/o medium : binding
+ p/o component : "TGFbR1"
+ p/o port : molecular-structure
+ p/o domain : "kinase domain"
+ p/o motif : " GS region "
+ p/o component : "Smad3"
+ p/o port : molecular-structure
```

```

+p/o domain : "MH2 domain"
+p/o operand : activity
+p/o elementary-device : "Smad3"
+p/o B1-behavior : to-change-category
+p/o in-state : bind-activity
+p/o target-molecule : "TGFbR1"
+p/o out-state : be-phosphorylated-activity
+p/o target-molecule : "TGFbR1"
<<組織的機能>>
[Definition of mechanical function]
function : mechanical function
+p/o operand : activity
+p/o B1-behavior : to-change-attribute
+p/o focused-attribute : physical quantity
+p/o focused-attribute : (category of) activity
+p/o focused-port : (in-port | out-port)
+p/o mechanical-device : molecular complex
+p/o medium : chemical reaction
+p/o elementary-device : molecule
+p/o port : molecular structure
+p/o structural-object : molecular-complex
+p/o component : molecule
[Instance of mechanical function]
function : to-amplify
+p/o operand : activity
+p/o B1-behavior : to-change-attribute
+p/o focused-attribute : concentration
+p/o effect : "increase"
+p/o focused-attribute : category-of-activity
+p/o out-state : bind-activity
+p/o focused-port : out-port
+p/o port : molecular-structure
+p/o subunit : "Smad3"
+p/o mechanical-device : molecular-complex
+p/o component : "TGFbR1"
+p/o component : "Smad3"
+p/o medium : binding
+p/o elementary-device : "TGFbR1"
+p/o port : molecular-structure
+p/o site : "phosphorylated Tyr"
+p/o elementary-device : "Smad3"
+p/o port : molecular-structure
+p/o domain : "MH2"
+p/o medium : phosphorylation-in-transient-complex
+p/o elementary-device : "TGFbR1"
+p/o port : molecular-structure
+p/o site : "active center"
+p/o elementary-device : "Smad3"
+p/o port : molecular-structure
+p/o site : "Ser-Thr"
+p/o structural-object : molecular-complex
+p/o component : " TGFb "
+p/o component : " TGFbR1 "
+p/o component : " TGFbR2 "
+p/o component : " Smad3 "

```

6. 関連研究と今後の課題

生物学の進展に伴う知識の急速な集積に対処するために、生物知識を対象としたオントロジーの開発が進められている。それらは「機能」を対象としたものと「生体内の構造」を対象としたものに大別される。「機能」を対象としたオントロジーとしては、真核モデル生物の遺伝子産物の機能を対象とした Gene Ontology [Consortium 04]、免疫系の機能と構造を対象とした IMGT-Ontology [Lefranc 03]、代謝パスウェイにおける反応と機能を定義した INTERACTION Ontology [Karp 00]、医薬品の生体作用を対象とした PharmGKB [Oliver 02]、ゲノムアノテーションに用いる機能概念を対象とした Sequence Ontology [Eilbeck 05] が開発されている。一方、「生体内の構造」を対象としたオントロジーは、anatomical ontology と呼ばれ、生体内の各器官を組織間の関連付けで表現する [Bard 05]。これらのオントロジーは、各々のドメインにおける概念の階層分類を提供し、標準化されたリファレンスとして、概念の計算機処理に重要な貢献している。また Relation Ontology [Smith 05] は、生物医

学分野の機能と構造の定義に必要な上位概念の形式的定義を提示している。

CSNO も機能を対象としたオントロジーである。既存の機能オントロジーとの違いは、オントロジーに基づくモデルにある。CSNO はデバイスオントロジーという明確なモデルに基づいているが、既存の機能オントロジーに基づくモデルは暗黙的である。この違いを Gene Ontology で例示する。MAPKKK cascade はシグナル伝達パスウェイの一種である。Gene Ontology は、「MAPKKK cascade」(GO:0000165) は「シグナル伝達」(GO:0007165) の一種 (is-a 関係) である」と定義する [GeneOntology]。しかしながら、何故 is-a 関係であるのか、ということは暗黙的である。CSNO はシグナル伝達の内包定義に基づき、その理由を次のように与える。「MAPKKK cascade では、連鎖する反応分子において連続的に活性が変換されるので、シグナル伝達である」。

OntoNova [Angele 03] は、化学ドメインにおける化学反応を定義したオントロジーであり、プロセスオントロジーの立場を採用している。OntoNova の開発目的は「化学反応に関する網羅的な知識の検索と演繹」とされている。したがって、分子に注目したプロセスオントロジーの立場を取り、反応に関連する分子の多様な属性を形式的に記述できる F-logic を用いた設計は、適切であると考えられる。

CSNO の検証は、CSNO のインスタンスの妥当性から判断されると考えられる。我々は Web サイトより、CSNO のインスタンスを提供している (<http://athos.biochem.s.u-tokyo.ac.jp/CSNO/>)。より完全な検証は、CSNO に基づくシグナル伝達パスウェイデータベースの構築であり、我々は実際に構築を進めている。

本研究では、シグナル伝達パスウェイの表現の問題を解決することを目指して、先行研究である代謝パスウェイと対比しながら、シグナル伝達パスウェイのオントロジーを開発した。しかしながら、生体内では両パスウェイは相互に影響している。今後の課題は、両パスウェイを主として介在する遺伝子発現制御パスウェイの解析を行いながら、種類の異なるパスウェイの協調作用として細胞の機能を捉える枠組みを開発することである。その研究においては、メタな機能である、開始、停止、阻害、補助、等の定義、また細胞外の構造の定義、が必要となると考えられる。

◇ 参 考 文 献 ◇

- [Alberts 94] Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Watson, J.D.: *Molecular Biology of the Cell*, Garland Publishing. (1994).
- [Angele 03] Angele, J., Moench, E., Oppermann, H., Staab, S., Wenke, D.: *Ontology-Based Query and Answering in Chemistry: OntoNova@Project Halo. Lecture Notes in Computer Science*. Vol.2870, pp.913-928. (2003).
- [Arita 04] Arita, M.: *The metabolic world of Escherichia coli is not small. Proc Natl Acad Sci U S A*. Vol.101, pp.1543-

- 1547.(2004).
- [Atkins 02] Atkins, P.de Paula, J.:Atkins' Physical Chemistry, t. ed., Oxford University Press.(2002).
- [Bader 03] Bader, G.D., Betel, D.Hogue, C.W.V.:BIND: the Biomolecular Interaction Network Database. *Nucleic Acids Research*. Vol.31, pp.248-250.(2003).
- [Bard 05] Bard, J.B.:Anatomics: the intersection of anatomy and bioinformatics. *J Anat*. Vol.206, pp.1-16.(2005).
- [BioPAX] BioPAX:<http://www.biopax.org/>.
- [Choi 04] Choi, C., Crass, T., Kel, A., Kel-Margoulis, O., Krull, M., Pistor, S., Potapov, A., Voss, N.Wingender, E.:Consistent re-modeling of signaling pathways and its implementation in the TRANSPATH database. *Genome Informatics*. Vol.15, pp.244-254.(2004).
- [Consortium 04] Consortium, The Gene Ontology:The Gene Ontology (GO) database and informatics resource. *Nucleic Acids Res*. Vol.32, pp.D258-D261.(2004).
- [Cornish-Bowden 95] Cornish-Bowden, A.:Analysis of Enzyme Kinetic Data, Oxford University Press.(1995).
- [Demir 04] Demir, E., Babur, O., Dogrusoz, U., Gursoy, A., Ayaz, A., Gulesir, G., Nisanci, G.Cetin-Atalay, R.:An ontology for collaborative construction and analysis of cellular pathways. *Bioinformatics*. Vol.20, pp.349-356.(2004).
- [Eilbeck 05] Eilbeck, K., Lewis, S.L., Mungall, C.J., Yandell, M., Stein, L., Durbin, R., and Ashburner, M.: The Sequence Ontology: a tool for the unification of genome annotations. *Genome Biology*. Vol.6, p.R44 (2005)
- [Fukuda 01] Fukuda, K.Takagi, T.:Knowledge representation of signal transduction pathways. *Bioinformatics*. Vol.17, pp.829-837.(2001).
- [GeneOntology] GeneOntology, <http://www.geneontology.org/>.
- [Guarino 98] Guarino, N.:Some Ontological Principles for Designing Upper Level Lexical Resources. *First International Conference on Language Resources and Evaluation*. pp.527-534 (1998).
- [Huang 96] Huang, C.Y.Ferrell, J.E. Jr.:Ultrasensitivity in the mitogen-activated protein kinase cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 93, pp.10078-10083.(1996).
- [Hucka 04] Hucka, M., Finney, A., Bornstein, B.J., Keating, S.M., Shapiro, B.E., Matthews, J., Kovitz, B.L., Schilstra, M.J., Funahashi, A., Doyle, J.D.Kitano, H.:Evolving a Lingua Franca and Associated Software Infrastructure for Computational Systems Biology: The Systems Biology Markup Language (SBML) Project. *Systems Biology*. Vol.1, pp.41-53.(2004).
- [Ji 03] Ji, Z.L., Chen, X., Zhen, C.J., Yao, L.X., Han, L.Y., Yeo, W.K., Chung, P.C., Puy, H.S., Tay, Y.T., Muhammad, A.Chen, Y.Z.:KDBI: Kinetic Data of Bio-molecular Interactions database. *Nucleic Acids Res*. 31, pp.255-257.(2003).
- [Joshi-Tope 05] Joshi-Tope, G., Gillespie, M., Vastrik, I., D'Eustachio, P., Schmidt, E., de Bono, B., Jassal, B., Gopinath, G.R., Wu, G.R., Matthews, L., Lewis, S., Birney, E.Stein, L.:Reactome: a knowledgebase of biological pathways. *Nucleic Acids Res*. Vol.33, pp.D428-432.(2005).
- [Kanehisa 04] Kanehisa, M. , Goto, S. , Kawashima, S., Okuno, Y.Hattori, M.:The KEGG resources for deciphering the genome. *Nucleic Acids Res*. Vol.32, pp.D277-D280.(2004).
- [Karp 00] Karp, P. D.:An ontology for biological function based on molecular interactions. *Bioinformatics*. Vol.16, pp.269-85.(2000).
- [Keseler 05] Keseler, I.M., Collado-Vides, J., Gama-Castro, S., Ingraham, J. , Paley, S., Paulsen, I.T., Peralta-Gil, M.Karp, P.D.:EcoCyc: A comprehensive database resource for *Escherichia coli*. *Nucleic Acids Res*. Vol.33, pp.D334-D337.(2005).
- [Kholodenko 97] Kholodenko, B.N., Hoek, J.B., Westerhoff, H.V.Brown, G.C.:Quantification of information transfer via cellular signal transduction pathways. *FEBS lett*. Vol.414, 430-434.(1997).
- [Kitamura 03] Kitamura, Y.Mizoguchi, R.:Ontology-based description of functional design knowledge and its use in a functional way server. *Expert Systems with Application*. Vol.24, pp.153-166.(2003).
- [Koike 03] Koike, A., Kobayashi, Y., and Takagi, T.:Kinase pathway database: an integrated protein-kinase and NLP-based protein-interaction resource. *Genome Res*. Vol.13, pp.1231-1243.(2003).
- [Kozaki 00] Kozaki, K., Y., Kitamura, M., IkedaMizoguchi, R.: Development of an Environment for Building Ontologies which is based on a Fundamental Consideration of "Relationship" and "Role", *The Sixth Pacific Knowledge Acquisition Workshop (PKAW2000)*, pp.205-221 (2000).
- [Lefranc 03] Lefranc, M. P.:IMGT, the international Immunogenetics database. *Nucleic Acids Res*. Vol.31, pp.307-10.(2003).
- [Lloyd 04] Lloyd, C.M., Halstead, M.D.Nielsen, P.F.:CellML: its future, present and past. *Prog Biochem Mol Biol*. Vol.85, pp.433-450.(2004).
- [Mewes 04] Mewes, H.W., Amid, C., Arnold, R., Frishman, D., Guldener, U., Mannhaupt, G., Munsterkotter, M., Pagel, P., Strack, N., Stumpflen, V., Warfsmann, J.Ruepp, A.:MIPS: analysis and annotation of proteins from whole genomes. *Nucleic Acids Res*. Vol.32, pp.D41-D44.(2004).
- [Mizoguchi 05] 溝口理一郎.:オントロジー工学, 人工知能学会編, オーム社.(2005).
- [Mizoguchi 00] Mizoguchi, R.Kitamura, Y.:Foundation of Knowledge Systematization: Role of Ontological Engineering. Industrial Knowledge Management - A Micro Level Approach. London, Springer-Verlag, pp.17-36.(2000).
- [NC-IUBMB 92] NC-IUBMB (1992) Enzyme Nomenclature. California, Academic Press.
- [Oliver 02] Oliver, D. E., Rubin, D. L., Stuart, J. M., Hewett, M., Klein, T. E.Altman, R. B.:Ontology development for a pharmacogenetics knowledge base. *Pac Symp Biocomput*. pp.65-76.(2002).
- [Salwinski 04] Salwinski, L., Miller, C.S., Smith, A.J., Pettit, F.K., Bowie, J.U.Eisenberg, D.:The Database of Interacting Proteins: 2004 update. *Nucleic Acids Res*. Vol.32, pp.449-451.(2004).
- [Sasajima 95] Sasajima, M., Kitamura, Y, Ikeda, M., and Mizoguchi, R.:FBRL:A Function and Behavior Representation Language. *Proc. of IJCAI'95*. pp.1830-1836 (1995).
- [Shi 03] Shi, Y., and Massague, J.:Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell*. Vol.113, pp.685-700.(2003).
- [Smith 05] Smith, B., Ceusters, W., Klagges, B., Kohler, J., Kumar, A., Lomax, J., Mungall, C., Neuhaus, F., Rector, A.L., and Rosse, C.: Relations in biomedical ontologies. *Genome Biology*. Vol.6, p.R46 (2005).
- [Takai-Igarashi 99] Takai-Igarashi, T.Kaminuma, T.:A pathway finding system for the cell signaling networks database. *In Silico Biol*. Vol.1, pp.129-146.(1999).
- [Takai-Igarashi 04a] Takai-Igarashi, T.Mizoguchi, R.:Cell signaling networks ontology. *In Silico Biol*. Vol.4, pp.81-87.(2004a).
- [Takai-Igarashi 04b] Takai-Igarashi, T.Mizoguchi, R.:Ontological integration of data models for cell signaling pathways. *Genome Informatics*. Vol.15, pp.255-265.(2004b).
- [van Helden 01] van Helden, J., Naim, A., Lemer, C., Mancuso, R., Eldridge, M.Wodak, S.J.:From molecular activities and processes to biological function. *Brief Bioinform*. Vol.2, pp.81-93.(2001).

〔担当委員：津田 宏〕

2004年12月31日 受理

 著 者 紹 介



高井 貴子(正会員)

1988 年お茶の水女子大学理学部化学科卒業。1990 年東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻修士課程修了。同年、国立医薬品食品衛生研究所化学物質情報部厚生技官。2000 年東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター助手。2002 年東京大学大学院情報理工学系研究科コンピュータ科学専攻講師。現在に至る。博士(理学)。パスウェイデータベース、生物オントロジーの研究に従事。日本バイオインフォマティクス学会会員。



溝口 理一郎(正会員)

1972 年大阪大学基礎工学部電気工学科卒業。1977 年同大学院基礎工学研究科博士課程修了。同年、大阪電気通信大学工学部講師、1978 年大阪大学産業科学研究所助手、1987 年同研究所助教授、1990 年同教授。現在に至る。工学博士。パターン認識関数の学習、クラスタ解析、音声の認識・理解、エキスパートシステム、知的 CAI システム、オントロジー工学の研究に従事。1985 年 Pattern Recognition Society 論文賞、1988 年電子情報通信学会論文賞、1996 年人工知能学会創立 10 周年記念論文賞、1999 年 ICCE99 Best paper Award 受賞。Intl. AI in Education (IAIED) Soc. 及び APC of AACE の会長、人工知能学会理事、同学会誌編集委員長、電子情報通信学会論文誌編集委員、教育システム情報学会理事、同学会誌編集委員長を歴任。情報処理学会、日本認知科学会、AAAI, IAIED Soc., APSCE 各会員。現在、人工知能学会副会長。