

## 細胞生理学モデルの構築支援を目的とした 既存要素モデルのオントロジー対応化手法

嶋 吉 隆 夫<sup>†</sup> 小 紫 和 宏<sup>††</sup> 天 野 晃<sup>††</sup>  
岩 下 武 史<sup>†††</sup> 松 田 哲 也<sup>††</sup> 金 澤 正 憲<sup>†††</sup>

生命現象の解明のためには、細胞機能要素のモデルを統合した細胞生理学モデルの構築が重要である。我々が開発している細胞モデル構造編集ツールが持つ編集支援機能を利用するためには、既存モデルをオントロジーに対応づける必要がある。そこで、我々は細胞生理学モデルをオントロジーに対応させる一手法を提案する。本手法では、字句解析およびモデル構造の解析を用いて、モデル中の機能要素および変数のオントロジーエントリへの対応を推定する。提案手法を用いた実験結果は提案手法が有効であることを示している。さらに、オントロジー対応化したモデルと細胞モデル構造編集ツールを用いて実験を行い、効率よく複雑なモデルを構築することが可能であることを示した。

### An Ontology Annotation Method of Cell Electrophysiological Models

TAKAO SHIMAYOSHI,<sup>†</sup> KAZUHIRO KOMURASAKI,<sup>††</sup> AKIRA AMANO,<sup>††</sup>  
TAKESHI IWASHITA,<sup>†††</sup> TETSUYA MATSUDA<sup>††</sup>  
and MASANORI KANAZAWA<sup>†††</sup>

The importance of whole cell electrophysiological models to support the understanding of biological mechanisms is increasing rapidly. Due to the complexity of the biological systems, comprehensive cell models, which are composed of many sub-models, get complicated. Therefore, the construction and the modification of these models are very difficult. To solve this problem, we have been developing a graphical editor of cell model structure. The editor has intelligent assistant function for manipulation of model structures using markup languages together with an ontology for cell physiological models. However, to use this function, model files must contain the ontology ID. Here, we propose an ontology annotation method of CellML files. The experimental results proved that the method is effective for the modification of electrophysiological models.

#### 1. はじめに

生命現象の解明のためには、生命活動の基本単位である細胞の持つ機能を理解することが必要であり、細胞の機能を精密にモデル化することは非常に重要である。近年、生理学、特に細胞電気生理学分野において、細胞機能の動態を計算可能な包括的細胞生理学モデルの開発が進んでいる<sup>1)~4)</sup>。高機能な細胞モデルは多くの要素から構成され、そのモデル構造は非常に複雑である。その複雑なモデル構造の変更をプログラムコー

ド上で行うことは、情報技術に必ずしも長けていないモデル研究者にとって非常に困難な作業である。これまでに、モデル編集ソフトウェア<sup>5),6)</sup>がいくつか公開されているが、それらの多くは生理学研究者が複雑なモデル構造を編集するためには、十分な機能およびインタフェースを持っていなかった。そこで我々は、生理学研究者にとって利便性の高い細胞モデル構造編集ツールを開発している<sup>7)</sup>。本ツールは細胞生理学モデルオントロジーを用いた知的編集支援機能を実現しているが、支援機能を利用するためには、既存の細胞生理学モデルをあらかじめオントロジーに対応づけておく必要がある。

そこで、我々は細胞生理学モデルをオントロジーに対応させる手法を提案する。本報告では、記述言語を用いて記載された既存モデルに対して、モデル要素とオントロジーとの対応を推定する手法について述べ、提案手法の実験結果について述べる。また、オントロ

<sup>†</sup> 財団法人京都高度技術研究所

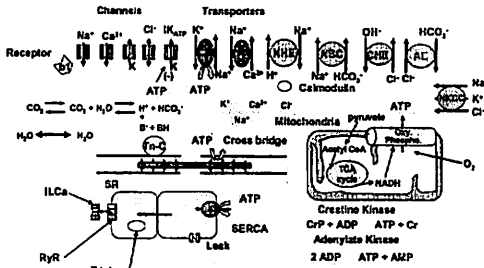
ASTEM Research Institute of Kyoto

<sup>††</sup> 京都大学情報学研究科

Graduate School of Informatics, Kyoto University

<sup>†††</sup> 京都大学学術情報メディアセンタ

Academic Center for Computing and Media Studies,  
Kyoto University



<http://www.biosim.med.kyoto-u.ac.jp/research/>より

図1 Kyoto Model 構成図

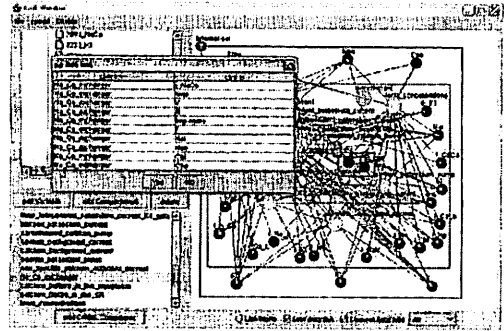


図2 編集ツール実行画面

ジ一対応化した細胞生理学モデルを用いたモデル構造編集の知的支援に関する実験結果も報告する。

## 2. 細胞生理学モデル

電気生理学現象などの細胞の経時的挙動を計算する細胞生理学モデルは、連立常微分方程式として定式化される。細胞全体の機能は、複数の部分機能の相互作用として構成されるが、各部分機能を実現する構成要素を本稿では機能要素と呼ぶ。機能要素とは、抽象化された細胞の部分機能や膜タンパクの機能などであり、個々の機能要素モデルも連立常微分方程式として表現される。各機能要素については、その挙動を再現するための様々なモデルが提案されており、現在も開発が進められている。また、各機能要素は、その機能を表す名称、機能を実現する生理学実体を表す名称など、歴史的経緯から複数の名称が使用され、異なる生理学モデルでは同じ機能要素に対して別の名称が用いられることも多い。

細胞の複数機能を扱う包括的細胞モデルは、複数の機能要素の組み合わせとして構成される。例えば、包括的細胞モデルの一つである Kyoto Model は、数十の機能要素から構成される(図1)。各機能要素モデルは共通の変数を参照、更新することで連結される。この複数の機能要素モデルで共通して用いられる変数を本稿では大域変数と呼ぶ。また、単一の機能要素モデル内だけで用いられる変数を局所変数と呼ぶ。

一般的に、包括的細胞モデルは以下の手順により開発・拡張が行われる。まず、既存の機能要素モデルを細胞モデルに取り込み、それに合わせて細胞モデルを編集する。次いで、シミュレーションによりモデルの挙動を検証し、その結果に応じて、機能要素モデルの修正や交換などの調整を行う。この作業を繰り返すことで細胞モデルは開発される。このとき、機能要素モデルを挿入・交換する場合には、追加される機能要素モデルが参照する大域変数について、細胞モデルに不足する変数を追加するとともに、大域変数と機能要素との参照関係を設定する必要がある。

## 3. 細胞モデル構造編集支援

### 3.1 細胞モデル構造編集ツール

我々が開発している細胞モデル構造編集ツールは、複数の機能要素モデルを組み合わせることで細胞モデルを開発する作業に対応したものであり、グラフィカルユーザインタフェースによりモデル構造の編集が可能である。ここで、本編集ツールが扱うモデル構造とは、機能要素と大域変数の参照関係についてのグラフ構造と、モデルの直感的理解に重要な解剖学的階層構造とを併せたものを表す。図2に編集ツールの実行画面を示す。

モデル構造の編集作業として、既存の生理学モデルから機能要素モデルを取り込み、モデル構造内に追加することが可能である。また、モデル構造への大域変数の追加や、機能要素と大域変数間の参照関係の設定が可能である。また、モデル構造の保存、読み出しには、機能要素モデルの修正や交換が容易に行えるモデル構造記述言語として著者らが提案する PMSML<sup>8)</sup> が使用される。

### 3.2 機能要素モデル記述言語

本細胞モデル構造編集ツールにおける既存モデルの取り込み処理では、Cueler らにより提案されている XML ベースの細胞生理学モデル記述言語 CellML<sup>9)</sup> で記述された細胞モデルを対象とする。CellML は細胞生理学モデリング分野で普及している記述言語であり、同分野の多くのソフトウェアで対応されているとともに、CellML によるモデルアーカイブの構築が進んでいる。

CellML では、モデルの定義に加え、モデルの書誌情報などのメタ情報が記述されるが、ここではモデル定義情報の記述方法について概説する(図3)。CellML では、一つの機能要素モデルの定義が component 要素として記述される。component 要素は、要素の名称を表す識別子として name 属性を持つ。機能要素モデルで使用される変数は、component 要素の子要

```

<?xml version="1.0" encoding="iso-8859-1"?>
<model name="sample" cmeta:id="sample" xmlns="http://www.cellml.org/cellml/1.0#" xmlns:cellml="http://www.cellml.org/cellml/1.0#" xmlns:cmeta="http://www.cellml.org/metadata/1.0#">
...
  <!-- Definition of a component-->
  <component name="sodium_channel">
    <!-- Definition of variables -->
    <variable name="i_Na" public_interface="out" units="micro \
A_per_cm2" />
    <variable name="g_Na" initial_value="120.0" units="milliS \
_per_cm2" />
    <variable name="E_Na" units="millivolt" />
    <variable name="time" public_interface="in" private_inter \
face="out" units="millisecond" />
    <variable name="V" public_interface="in" private_interfac \
e="out" units="millivolt" />
    <variable name="E_R" public_interface="in" units="millivo \
lt" />
    <!-- Definition of mathematical equations -->
    <math xmlns="http://www.w3.org/1998/Math/MathML">
      <apply id="E_Na_calculation"><eq />
        <ci> E_Na </ci>
        <apply><plus />
          <ci> E_R </ci>
          <cn cellml:units="millivolt"> 115.0 </cn>
        </apply>
      </apply>
    </math>
    ...
  <connection>
    <map_components component_1="sodium_channel" component_2=" \
environment" />
    <map_variables variable_1="time" variable_2="time" />
  </connection>
  ...

```

図3 CellML ファイル例

素として variable 要素で定義される。variable 要素は、変数名を表す name 属性、変数の単位を表す unit 属性を持つ。また、他の機能要素モデルでも用いられる変数は、public\_interface 属性が指定される。public\_interface 属性の値として、機能要素内で他の機能要素から値が読み込まれる変数は“in”、逆に値が書き出される変数は“out”が指定される。機能要素モデルの数式定義は、component 要素の子要素として math 要素で定義され、その形式は MathML が使用される。public\_interface に指定された変数間の参照関係は、component 要素とは独立して、connection 要素として定義される。一つの connection 要素では、一对の component 要素の変数間の参照関係が定義され、片方の機能要素中に public\_interface 属性の値が“in”である変数と、他方の機能要素中に public\_interface 属性の値が“out”である変数とに参照関係が設定される。

### 3.3 知的編集支援機能

細胞モデル構造の手動編集には煩雑な作業を必要とする。このため、機能要素に対して間違っただけの変数との参照を設定するなどの、編集誤りを起こしやすい。また、複雑なモデル構造は要素数が多く、依存関係が複雑であるため、その編集は困難であり、目的とする機能要素や変数が容易に判別できないといった問題がある。

そこで、本細胞モデル構造編集ツールでは、CellML の定義内容とオントロジーを用いてモデル構造の編集を支援する方法を実現している。編集支援機能として、

機能要素モデル追加時における必要大域変数の追加、機能要素と大域変数間の参照関係設定といった定型編集作業の自動化、機能要素の階層上での配置場所の制限、特定の大域変数に深く関連する機能要素の抽出表示が実現されている。

支援機能に用いるオントロジーであるが、すでに構築されている生物学分野のオントロジー<sup>10)</sup>は今回の用途には適していないため、我々が提案する細胞生理学モデルのためのオントロジーを使用する。このオントロジーには、モデル要素の識別情報、解剖学的階層構造上の配置情報および、機能要素の依存変数に関する情報が記載される。なお、オントロジーに登録される対象は、生理学モデルで一般的に利用される生理学的意味を持った機能要素あるいは大域変数とする。オントロジーの各エントリは一つの機能要素あるいは大域変数についての情報を保持する。各エントリには、識別番号、標準名称、標準単位、解剖学的階層構造における上位要素の識別番号、および名称に関するキーワードが定義される。また、エントリが機能要素であった場合、その機能要素が一般的に依存する大域変数の識別番号が定義される。例えば、「細胞内カルシウム濃度依存性チャンネル」に対する「細胞内カルシウム濃度」等である。

また、前述の通り、生理学的に同一の機能要素に対して異なる名称が用いられることが多く、CellML ファイルに含まれる component 要素、variable 要素の識別子はモデル間で統一されていない。そこで、CellML ファイル中の各要素をオントロジーのエントリに対応させるために、あらかじめ CellML ファイル中の各要素に対して、オントロジーエントリの識別番号を cpmo:id 属性を用いて付加しておく方法を採用する。ただし、識別番号付加の対象要素はオントロジーの記載対象となる要素のみとし、モデルの数値計算上の必要性のみから存在する等のモデル特有の機能要素や大域変数は対象としない。また、variable 要素については、大域変数、つまり public\_interface 属性を持つものだけを対象とする。

編集支援機能は以下の手法で実現される。ある機能要素モデルがモデル構造に挿入された場合、参照関係が設定されるべき変数は、CellML ファイル記述上の public\_interface 属性が指定された変数である。オントロジーを用いることで、該当する変数と、細胞モデル構造上の大域変数との対応が判別可能である。このとき、細胞モデル構造上に該当変数が存在しない場合は該当変数が追加され、その後、参照関係が設定される。また、機能要素の配置場所は、オントロジーに定義された解剖学的階層構造に関する情報に基づいて制限される。さらに、注目する大域変数に対して、オントロジーに該当大域変数への依存が定義されている機能要素を抽出することで、注目大域変数に深く関係する機能要素を選択表示することが可能である。

```

/* calculation of scores of each element for all entries */
for( ci ∈ Ec ) {
  for( oj ∈ O ) {
    s(ci, oj) = calculate_score(ci, oj);
  }
}

/* setting of initial candidates */
C = Ec
for( ci ∈ Ec ) {
  Ocand(ci) = O;
}

do {
  fixed = false;

  /* calculation of certainties for all elements */
  for( ci ∈ C ) {
    rci = s(ci, ob1(ci)) / s(ci, ob2(ci));
  }

  /* fix of the estimated entry for elements */
  for( sort ci by rci ) {
    if( rci > threshold ) {
      fixed_entry[ ci ] = ob1(ci);
      C = C - ci;
      for( ck ∈ C ) {
        Ocand(ck) = Ocand(ck) - ob1(ci);
      }
      fixed = true;
    }
  }
} while( fixed );

```

図4 対応エントリー推定アルゴリズム

## 4. 既存要素モデルのオントロジー対応化手法

4.1 CellML 要素のオントロジーエントリー推定  
前節の編集支援機能を利用するためには、あらかじめ CellML ファイル中の component 要素, variable 要素に対してオントロジーエントリーとの対応関係を付記しておく必要がある。そこで, CellML ファイル中の各要素とオントロジーエントリーとの対応関係を推定する手法を提案する。本手法では, 各要素の対応エントリーは要素名称等の字句解析および CellML ファイルのモデル構造の解析を用いて推定する。

対象となる CellML ファイルに含まれる全 component 要素の集合を  $E_c = c_1, c_2, \dots, c_n$ , 全 variable 要素の集合を  $E_v = v_1, v_2, \dots, v_m$  とする。オントロジーに含まれる全エントリーの集合を  $O = o_1, o_2, \dots, o_k$  とする。このとき, 以下のアルゴリズムに従って, まず, 各 component 要素のオントロジーエントリー推定処理を行う (図4)。

- (1)  $E_c$  の各要素  $c_i$  について,  $O$  の全要素  $o_j$  に対するスコアを
 
$$s(c_i, o_j) = f_{score_c}(c_i, o_j)$$
 として計算する。
- (2) 推定を行う component 要素の集合  $C$  を全コンポーネント要素  $E_c$  とする。
- (3) component 要素  $c_i$  に対応するオントロジーエントリーの候補集合  $O_{cand}(c_i)$  を全オントロ

ジーエントリー  $O$  とする。

- (4)  $C$  の全要素  $c_i$  について, スコア  $s(c_i, o_j)$  をソートし, 第1位のスコアを与えるオントロジーエントリー候補を  $o_{b1}(c_i)$ , 第2位を  $o_{b2}(c_i)$  とする。
- (5)  $C$  の全要素  $c_i$  について, 推定確度
 
$$r(c_i) = s(c_i, o_{b1}(c_i)) / s(c_i, o_{b2}(c_i))$$
 を計算する。
- (6)  $C$  の全要素に対して,  $r(c_i)$  順に,  $r(c_i)$  が閾値以上だった場合,  $o_{b1}(c_i)$  を  $c_i$  に対応するエントリーとして確定する。そのとき,  $C$  から  $c_i$  を削除するとともに,  $C$  の全要素  $c_k$  に対するエントリー候補  $O_{cand}(c_k)$  から  $o_{b1}(c_i)$  を削除する。
- (7) 前ステップで,  $C$  の全要素に対して  $r(c_i)$  が閾値を超えない場合は終了する。そうでない場合は, ステップ4に戻る。

次に上記と同様の手続きを全 variable 要素に対して行う。なお, スコアの計算には  $f_{score_v}$  を用いる。

ここで,  $f_{score_c}$  は, 以下の式で計算される。

$$f_{score_c}(e_i, o_j) = w_{cn} \cdot f_{keyword}(e_i, o_j) + w_{cd} \cdot f_{keyword}(e_i, o_{d_j})$$

ここで,  $o_{d_j}$  は, エントリー  $o_j$  が依存する変数として登録されたエントリーであり,  $w_{cn}, w_{cd}$  は定数である。 $f_{keyword}(e, o)$  は, 要素  $e$  の名称とエントリー  $o$  に登録されているキーワードから計算される関数であり, 要素  $e$  の名称に含まれるキーワード中の単語数と, 要素  $e$  の単語数の比率から計算される。

同様に  $f_{score_v}$  は以下に定義される。

$$f_{score_v}(e_i, o_j) = w_{vn} \cdot f_{keyword}(e_i, o_j) + w_{vu} \cdot f_{unit}(e_i, o_j) + w_{vi} \cdot f_{include}(e_i, e_{o_j})$$

ここで,  $e_{o_j}$  はエントリー  $o_j$  に依存すると定義されている要素であり,  $w_{vn}, w_{vu}, w_{vi}$  は定数である。 $f_{unit}$  は要素  $e_i$  の単位から接頭語を除いたものとエントリー  $o_j$  の標準単位が一致する場合に1, 一致しない場合に0の値を持つ関数であり,  $f_{include}$  は要素  $e_{o_j}$  が要素  $e_i$  を含む場合に1, 含まない場合に0の値をとる関数である。

## 4.2 実装

一般の CellML ファイルを入力として, 提案推定手法を用いて推定したオントロジーエントリーの識別番号を付加し出力するソフトウェアを実装した。本ソフトウェアでは, まず, 入力 CellML ファイル中の component 要素に対して推定が行われ, 推定結果がユーザに提示される。ここで, ユーザは結果に誤りがあれば対話的に修正を行うことが出来る。次いで, ユーザ訂正後の component 要素対応結果を用いて variable 要素の推定を行い, 結果をユーザに提示する。ここでもユーザが対話的に結果を修正することが出来る。最終的に, 確定されたエントリー対応結果を付加した

表 1 CellML オントロジー対応実験結果

	Targets	Correct estimations	Valid estimations
LRd	15	13 (87%)	15 (100%)
Kyoto	24	18 (75%)	21 (88%)
Jafri	14	12 (86%)	14 (100%)
ten Tusscher	13	12 (92%)	13 (100%)

(b) Estimations for Variables

	Targets	Correct estimations	Valid estimations
LRd	35	27 (77%)	33 (94%)
Kyoto	50	38 (76%)	48 (96%)
Jafri	27	24 (89%)	27 (100%)
ten Tusscher	24	21 (88%)	22 (92%)

CellML ファイルが出力される。

## 5. 実験

### 5.1 CellML オントロジー対応実験

4.2 節で述べた実装を用いて、CellML ファイルの component 要素および variable 要素に対してオントロジーエントリを推定した実験を行った。結果を表 1 に示す。この実験では、一般的な心筋細胞モデルである LRd モデル<sup>\*1</sup>、Kyoto モデル<sup>\*2</sup>、Jafri モデル<sup>\*3</sup>、ten Tusscher モデル<sup>\*4</sup> について記述した CellML ファイルを対象に、LRd および Kyoto モデルのみから構築されたオントロジーを用いて推定を行った。また、variable 要素の推定は、全ての component 要素が正しくオントロジーと対応付けられた状態で行った。なお、正解 (correct estimation) とは正しいエントリが推定処理により確定されたことを意味し、適解 (valid estimation) とは正しいエントリに対するスコア値が最大のスコア値であったことを意味する。なお、同一のスコア値を持つエントリが複数であった場合も含まれる。

実験の結果では、いずれのモデルについても適解率は 8 割以上あり、オントロジー作成に利用した LRd モデル、Kyoto モデルと、それ以外のモデルとの評価結果に顕著な差は見られない。これは、提案手法を用いることで、既存モデルから構築したオントロジーを元に、新たな CellML ファイルにオントロジーエントリを正しく対応させることが可能であることを示している。一方、Kyoto モデルに対する推定では、三つ

表 2 ユーザ操作回数実験結果

Task	Assisted	Non-assisted
A	5	13
B	11	17
C	10	16

の component 要素に対して推定誤りが発生した。これらの component 要素では、例えば非選択的陽イオン電流 (non-selective cation current) を表す要素が “background\_NSC\_current” という名称であるというように、その名称に省略された語句を含んでいた。このような場合、その要素を機械的に正しく判定することは非常に困難である。また、誤推定された variable 要素はオントロジーに登録されていない component 要素に属しているか、あるいは、Ca 電流の Na 成分などといったように、名称のキーワードマッチングだけでは区別が出来ない要素であった。前者の誤りはオントロジーの充実により解決可能である。一方、後者の誤りを解決するためには現在の推定アルゴリズムについて基本的な見直しが必要だが、現状の適解率は十分に実用的であると言える。

### 5.2 編集支援実験

提案手法を用いてオントロジー対応化した CellML ファイルに対して、編集支援機能を用いた場合と用いなかった場合について、必要なユーザ操作の回数について比較実験を行った。実験結果を表 2 に示すこの実験では、全てのタスクは、LRd モデルのモデル構造に対する編集として行った。タスク A および B はそれぞれ内向き整流 K 電流および Na チャネルを Kyoto モデルのものに交換する作業を対象とした。また、タスク C では、LRd モデルに対して Kyoto モデルの T 型 Ca チャネルを追加する作業を対象とした。

いずれの実験結果においても、ユーザ操作回数に 1/3 以上の削減が見られた。この結果は、オントロジーを用いた編集支援機能が有効なものであることを表している。一方で、実験ではモデル特有以外の不足変数は支援機能により自動的に追加されたが、3.3 節で述べたようにモデル特有の大域変数はオントロジーに登録されないため、手動でモデル構造に追加する必要がある。このため、追加される機能要素モデルがモデル固有の変数を多く含むタスク B および C では、支援機能を用いた場合も比較的多くの操作回数が必要だった。

## 6. おわりに

本報告では細胞生理学モデルを生理学オントロジーに対応させる一手法について述べた。我々が開発している細胞モデル構造編集ツールは CellML の定義内容とオントロジーを用いたモデル構造編集支援機能を実現しているが、それを利用するためにはあらかじめ CellML ファイルをオントロジー対応化してある必要がある。そこで、本手法では、字句解析およびモデ

<sup>\*1</sup> [http://www.cellml.org/examples/models/LR\\_II\\_model.1994.xml](http://www.cellml.org/examples/models/LR_II_model.1994.xml)

<sup>\*2</sup> <http://www.cellml.org/examples/models/matsuoka.ventricular.cell.model.2003.xml>

<sup>\*3</sup> [http://www.cellml.org/examples/models/jafri\\_rice\\_winslow\\_model.1998.xml](http://www.cellml.org/examples/models/jafri_rice_winslow_model.1998.xml)

<sup>\*4</sup> [http://www.cellml.org/examples/models/ten\\_tusscher\\_model.2004.xml](http://www.cellml.org/examples/models/ten_tusscher_model.2004.xml)

ル構造の解析を用いて、CellML ファイル中の機能要素および大域変数のオントロジーエントリへの対応を推定する。本手法を実装したソフトウェアを用いて CellML ファイルのオントロジーエントリを推定した実験を行い、提案手法の有効性を示した。さらに、オントロジー対応化した細胞生理学モデルを用いたモデル構造編集の知的支援に関する実験結果についても報告した。提案手法と細胞モデル構造編集ツールを用いることで、効率よく複雑な包括的細胞モデルを構築することが可能である。提案オントロジーを充実させることにより、より広範囲なモデルに対応させることが出来ると考えられる。

謝辞 本研究は、文部科学省リーディングプロジェクト「細胞・生体機能シミュレーションプロジェクト」の助成を受けて実施された。

### 参 考 文 献

- 1) Luo, C.-h. and Rudy, Y.: A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes, *Circulation Research*, Vol. 74, No. 6, pp. 1071-1096 (1994).
- 2) Jafri, M.S., Rice, J.J. and Winslow, R.L.: Cardiac  $Ca^{2+}$  Dynamics: The Roles of Ryanodine Receptor Adaptation and Sarcoplasmic Reticulum Load, *Biophysical Journal*, Vol. 74, No. 3, pp. 1149-1168 (1998).
- 3) Matsuoka, S., Sarai, N., S., K., Ono, K. and Noma, A.: Role of individual ionic current systems in ventricular cells hypothesized by a model study, *Jpn J Physiol*, Vol. 53, No. 2, pp. 105-123 (2003).
- 4) Tusscher, ten K.H., Noble, D., Noble, P.J. and Panfilov, A.V.: A model for human ventricular tissue, *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 286, No. 4, pp. 1573-1589 (2004).
- 5) Loew, L.M. and Schaff, J.C.: The Virtual Cell: a software environment for computational cell biology, *Trends in biotechnology*, Vol. 19, No. 10, pp. 401-406 (2001).
- 6) Garny, A., Kohl, P. and Noble, D.: Cellular Open Resource (COR): a public CellML based environment for modelling biological function, *International Journal of Bifurcation and Chaos*, Vol. 13, No. 12, pp. 3579-3590 (2003).
- 7) 小紫和宏, 嶋吉隆夫, 天野晃, 岩下武史, 松田哲也, 金澤正憲: オントロジーを用いた細胞生理学モデルの構築支援, 電子情報通信学会技術研究報告, 第 105 巻, pp. 57-60 (2005).
- 8) 嶋吉隆夫, 天野晃, 松田哲也: 細胞生理学シミュレーションのための記述言語型の設計, 電子情報通信学会技術研究報告, 第 105 巻, pp. 53-56 (2005).
- 9) Cuellar, A. A., Lloyd, C. M., Nielsen, P. F., Bullivant, D. P., Nickerson, D. P. and Hunter, P. J.: An Overview of CellML 1.1, a Biological Model Description Language, *SIMULATION*, Vol. 79, No. 12, pp. 740-747 (2003).
- 10) Ashburner, M., Ball, C. A., Blake, J. A., Botstein, D., Butler, H., Cherry, J. M., Davis, A. P., Dolinski, K., Dwight, S. S., Eppig, J. T., Harris, M. A., Hill, D. P., Issel-Tarver, L., Kasarskis, A., Lewis, S., Matese, J. C., Richardson, J. E., Ringwald, M., Rubin, G. M. and Sherlock, G.: Gene Ontology: tool for the unification of biology, *Nature Genetics*, Vol. 25, pp. 25-29 (2000).