

# 細胞死に関する不確定要素を含むオントロジー記述方法の提案 Proposal of an Ontology including Unknown Factors in Programed Cell Death

山内 千尋<sup>†</sup>  
Chihiro Yamauchi

小島 一晃<sup>‡</sup>  
Kazuaki Kojima

松居 辰則<sup>‡</sup>  
Tatsunori Matsui

## 1. はじめに

生命現象の分子機構解明には、種々の反応を統合システムとして現象を理解しなければならない。これを電子顕微鏡による詳細な観察や実験的な操作から達成する事は困難であり、計算機による大規模な情報処理とシミュレーションが重要なタスクとなる。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事から [小山 89], 知識は自然言語や図を用いて蓄積される。そのため、シミュレーション構築の際にはこのような定性的なデータを計算機上への表現する枠組みが必要となり、その枠組みは人間と計算機間での理解共有を目指すオントロジー技術によって提供される。オントロジーを生物学的分野に適用した研究例としてはゲノム情報などの知識管理が挙げられるが、オントロジーで整理された知識が定性的記述である事から、これを直接シミュレーションに活かす方法は未だ確立されておらず、その方法論の確立が急務とされる。

また、システムとしての生命現象理解には、存在が発見されていない系や分子の特定が必須である。これら未解明の要素は、生体内において唐突に出現するものではなく、他の系や分子と密接な関係にある事が予測されるが、シミュレーションはこれらの未知な要素の存在を他の概念との関係から予測し、系を動的に生成するものである事が求められる。これは、オントロジー構築の際に系の動きや個々の反応を統一的に記述する事により可能になると考えられる。

以上のような背景を踏まえ、本研究では細胞死を対象としたオントロジーについて述べる。細胞死の一種であるアポトーシス (細胞自殺) に関しては、Fas 経路などの一部の現象について知見が多く存在するため、特に Fas 経路について詳細にオントロジーに記述した。

## 2. 本研究の目的・方法

本研究では生物学的知識のオントロジーに基づくシミュレーション構築を目指し、まずアポトーシスに関する知識をオントロジーによって整備した。知識は文献から収集し、種々の因子・動き・部位などについて、それぞれの概念や概念間の関係をオントロジー構築のルールに従って明記した。次に、オントロジーに基づくシミュレーションのための定性的な時間概念の表現方法を考察した。ここでは Fas と呼ばれる経路において因果関係の理解とオントロジー記述との法則性にに基づき状態遷移を表現した。

また、記述範囲を広げて種々の分子機構を捉え、未知な要素を扱えるようにするには、機能との対応から分子

や活性変化などを記述しなければならない。これを達成するため、アポトーシスに関するオントロジーをデバイスオントロジーの枠組みに変換した。また、系を動的に生成するシミュレーション実現のために、機能を組織的階層と基盤的階層の2種に分類し、個々の反応は基盤的機能として定義した。

## 3. 細胞死研究の現状

細胞死の分類は長年に渡り、視覚的に認識が容易な能動的細胞死 (プログラム細胞死) としてのアポトーシスと、ネクローシス (壊死) の2種類とされてきた。しかしながら、アポトーシスとプログラム細胞死を同義とする定義を誤りとし、プログラム細胞死の多様性を示唆する研究結果が近年報告されている。現在では、プログラム細胞死としてのタイプ1細胞死 (アポトーシス) とタイプ2細胞死 (オートファジーを伴う細胞死)、およびネクローシスの3つの分類が一般的な認識であるが、新たにタイプ3細胞死の存在も示唆されている。

タイプ3細胞死の例としては星野らによって発見された TRIAD (transcriptional repression-induced atypical cell death) が挙げられる [Hoshino 06]。TRIAD が起きる際にはこの箇所に特徴的なタンパク質である YAPdeltaC が発現する。YAPdeltaC は細胞死を促す分子として知られる YAP の C 末端が欠けたものである。他にも、細胞内小胞の形成を伴う非アポトーシス性細胞死は報告されているが、詳細な分子機構あるいはタイプ2細胞死との関連については明らかとなっていない。

このように、タイプ3のような非アポトーシス性細胞死に関しては特徴は明らかとなっているものの、依然として実行・制御因子は未解明で、遺伝子改変マウスの開発も遅れている。よって新たな手法による分子機構の解明が望まれており、オントロジーによるシミュレーションが果たす意義は大きいと考える。

## 4. アポトーシスのシグナル伝達オントロジー

オントロジーに基づくシミュレーション構築へ向け、筆者らはアポトーシスに関するシグナル伝達に関する知識をオントロジーにより整備し、定性的記述に基づく時間概念の表現方法について提案した [山内 10]。ここでは、そこで構築したオントロジーについて述べる。

アポトーシス (細胞自殺) に関するシグナル伝達オントロジーでは、特に Fas リガンドにより誘導されるアポトーシスのシグナル伝達 (Fas 経路) に焦点を当て、詳細な記述を行った。シグナル伝達とは、細胞に対する刺激の入力と結果としての細胞応答の間で起きているプロセスの事を指し、細胞外で生産されたシグナルが細胞内の標的分子に到達し、反応がスタートする。Fas 経路を対象としたのは、分子機構が既に解明済みである事に加え、アポトーシス誘導が前段階の結果が次の段階を引き起こす原因となる連鎖反応であるためである。本研究で

<sup>†</sup>早稲田大学 大学院人間科学研究科

<sup>‡</sup>早稲田大学 人間科学学術院

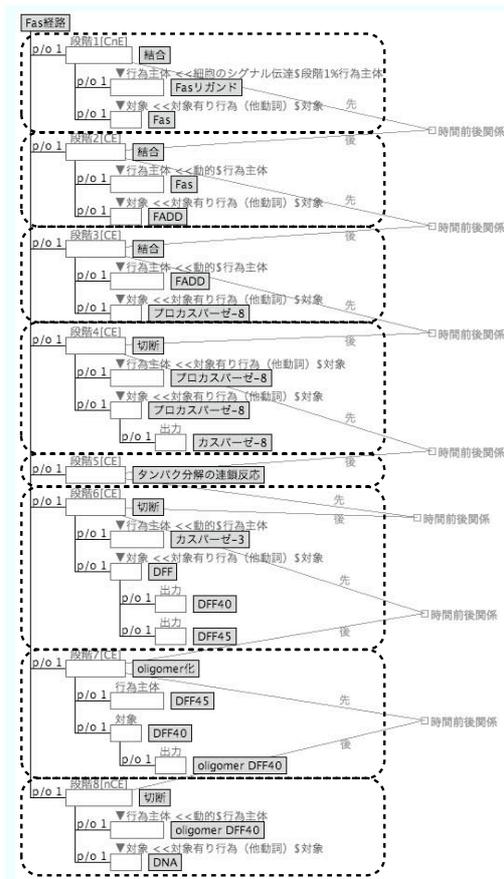


図1: アポトーシスオントロジー

のオントロジーは文献からの自然言語による知識を利用しており、定量的な現象の進行速度などは含まれていない。しかしながら、Fas経路が連鎖反応によって進行する事から、定量的な情報が与えられなくても時間の順序関係が明確で因果関係が捉えやすく、時間概念の把握にも適しているといえる。

Fasリガンドにより誘導されるアポトーシスは、タンパク質であるFasリガンドとFas(受容体)の結合が刺激となりスタートし、アポトーシスの生起を表す指標はDNAの断片化である。このようなFas経路は図1のように定義した。関係概念として「時間前後関係」が定義されているが、オントロジーの記述を基に因果関係を捉え系を生成する際には、後述する因果指定とクラス制約同士の対応を用いる。これは、オントロジー内において時間前後関係が明らかではない場合も存在するためである。なお、本研究でのオントロジーの構築には「法造」\*を用い、文献から収集したデータを基に記述を行った。

以上、オントロジーによる記述の結果、アポトーシスに関する知識を明示的かつ統一的に表現出来た。また、個々の概念間の関係など、文献からでは容易に捉えられなかった部分が明確に示された。

\*大阪大学溝口研究室, 株式会社エネゲート提供

## 5. 因果関係の把握方法

前章で述べたように、本研究でのオントロジーは定量的な記述を含んでおらず、シミュレーションの際に必須となる時間の長さや時間推移の把握はオントロジー内の定性的な記述を手がかりして行わなければならない。そこで、本研究では時間の推移を観測された時間に依存しない人間の因果関係の認識によって整理する事とした。因果関係の「原因」と「結果」においては「原因」が「結果」となる事象より先に出現する事から時間の前後関係が認識可能である。

なお、生物学において現象は、分子、化合物、細胞などによる種々のイベントは粒度ごとに階層として表現できる。アポトーシスに関するシグナル伝達を対象とする本研究においては、シグナル伝達に含まれるイベントを3つの階層で分類した。最下層のイベントをタンパク質などの生体高分子の反応によるもの、中間層を最下層のイベントの連鎖反応、そして最上位の階層をシグナル伝達経路の大域的なイベントとした。因果関係の理解による時間推移把握の際には、最下層の生体高分子反応の連鎖によって系内部の現象の進行を表現し、オントロジーを構成する部品となる最小の単位は生体高分子の1つの動きとする。よって因果関係は生体高分子の反応間におけるものである。

### 5.1 因果指定

因果関係の認識に基づく時間前後関係特定のため、本研究では「因果指定」を用いた。対象領域を構成する部品間に存在する固有な因果関係を示すものが因果指定であり、構築するオントロジーにはこれらの因果的な性質を予め明示した。因果指定の記述は[來村 97]を基にしている。

因果指定はオントロジー内においては2つのフラグ「Cause: C」及び「Effect: E」、それぞれのフラグに因果指定になれない事を示す否定記号として「n」を付加し、これらの組合せにより記述した。これらは生体高分子の反応付加される。2つのフラグの意味は「C:原因になれる」、「E:結果になれる」である。因果指定はCnE, CE, nCEの組合せのうちいずれかで与えられる。「CnE:原因になれるー結果になれない」と記述された部品は、系外部の要因によって変化するもので、その系において最初に生じる状態を表す。一方「nCE:原因になれないー結果になれる」は次に起こる現象がない事を表し、領域内で起こる現象における最終的な状態を表す部品に付加される。なお、「原因」と「結果」は対となる概念であり、一方が他方を参照することにより定義される。このような因果関係は、因果連鎖が系内部の部品のみを参照して行われた際に明確となる。よって、因果指定は特定の系内部における因果関係の把握のために利用する。

### 5.2 クラス制約による因果関係把握

前節において、因果関係は因果指定により特定されるとした。しかしながら「原因になれるー結果になれる」状態を表すCEは系内部に無数に存在し、CE同士の対応のみでは因果関係を特定する事は不可能である。そこで、因果指定に加えてクラス制約の対応を因果関係の特定に用いた。

オントロジー内において、因果関係にある2つの部品間では、原因となる部品の「対象」と、結果となる部品

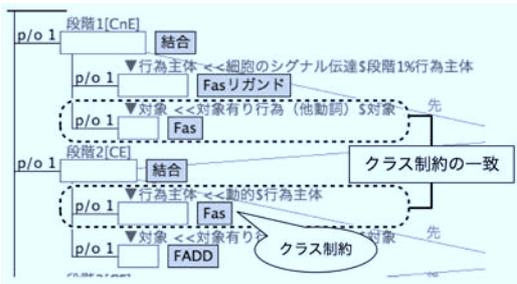


図2: クラス制約の照合

の「行為主体」のクラス制約に一致が見られる。図2は本研究におけるオントロジーを抜粋したものである。図2のFasのようにクラス制約に一致がある場合、「対象」となるクラス制約を原因、「行為主体」となるクラス制約を結果とする<原因-結果>の因果関係が成り立つ。これらの因果関係が成り立つ組合せは部品内に1組しか存在しないため、クラス制約が一致した時点で因果関係に基づく時間前後関係が決定する。

以上のように、時間遷移の把握は因果関係に基づく因果指定、及びオントロジー内のクラス制約の照合により行われる。これにより、観測された時間データによらずとも時間前後関係の認識が可能になる。

## 6. デバイスオントロジーによる記述

細胞死が起きるメカニズムを知るには、既知の現象が起きている箇所が存在す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。

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。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。そこで、ここでは前章までに述べたFas経路のオントロジーをデバイスオントロジーでの枠組みに変換し、不確定要素特定へ向けた因果関係の把握について述べる。

### 6.1 デバイスオントロジー概要

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」に着目し構築される。デバイスオントロジーでは、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[來村 02]。対象物は、装



図3: デバイスオントロジー概略図

置からの働きかけにより、属性を変化させる。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(図2)。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変化を表す)・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(主体内部の時間的変化を表す)・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。

### 6.2 生物学的分野への適用例

本研究では[高井 05]を参考にデバイスオントロジーの構築を試みた。[高井 05]では、生物の機能が複数の反応の連鎖で達成される事から、機能を達成するための連鎖反応と遺伝子との関連の解析が重要であると、生体内で起こる連鎖反応の一種であるシグナル伝達における機能とパスウェイ(細胞機能のメカニズムを定性的に表現した知識)をデバイスオントロジーの枠組みに当てはめ、機能オントロジーの構築を行った。

[高井 05]では、前節で述べた装置(Device)、導管(Conduit)、対象物(Object)、媒体(Medium)、振る舞い(Behavior)、機能(Function)が機能概念として定義されている。ロール概念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(Object)と呼ばれ、装置の入出力時点における状態(IO-State)を持つ。装置はさらに他の装置と接続関係と全体-部分概念を持つ[高井 05]。

振る舞いはIO-State間の遷移と定義され、振る舞いは機能(Function)と結びつけられる。導管(Conduit)は装置を特殊化したもので、「通す」という振る舞いのみを行っているとして定義される。また、媒体(Medium)概念は媒体関係において他の物を運ぶ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ている[高井 05]。

さらに機能は、単独分子の作用である基盤的機能と、分子複合体の作用である組織的機能に分けられる。組織的デバイスの構成要素は基盤的デバイスとなる。

デバイスオントロジーでは振る舞いの概念を以下の4種類に分類されるが、これらは前節に倣いB1的振る舞いに変換され記述される。

- B0的振る舞い：対象物の特定の位置における異なる時間体における属性値の変化(細胞質中のobject濃度が上昇)
- B1的振る舞い：同一とみなせるものなどが装置に

入力された時点における値と出力される時点における値の変化 (リン酸化する)

- B2 的振る舞い：入出力の時点ではなく、装置の内部での対象物の変化や装置自体の動作 (チャネルの通り道が開く)
- B3 的振る舞い：同じレベルの主体の作用 (結合する)

このように機能概念をオントロジーで整理した事により、シグナル伝達において装置間を流れる概念が同定され、生物学の分野において明確な合意のなかった「シグナル」について定義する事が可能となっている。結果、シグナルを「デバイスオントロジーの枠組みの中で、媒体によって運ばれ装置の作用で変化を受けながら装置の間を流れる対象物」と定義している。

## 7. 不確定要素のためのデバイスオントロジー

[高井 05] においては、機能達成のメカニズムをオントロジーによって記述する事を目指しており、不明確な要素の存在や、個々の概念間の関係を探る事を目的とはしていない。それらは B1 的振る舞いにおける因果関係及び個々の基本概念の果たす機能を明らかにする事によって特定が可能になるものと予想される。存在が不確定な要素であってもそれらが達成する機能が推測できれば、「特定の機能概念に属する可能性のある概念要素」としてオントロジー内に記述する事が可能であると考えられる。

そのため、本研究では前章のデバイスオントロジーを参考とし、個々の概念が果たす機能という統一された視点から知識を整備するとともに、事実記述のみにとどまらない不確定要素を含むオントロジー構築を目指す。

### 7.1 機能階層の定義

図 1 でも示したようにこれまでに構築したオントロジーでは経路をクラス概念として定義し、その部分概念として物質の遷移を記述していた。しかしながら、経路という概念は人間の認識に基づくものであり、実際に生体の中に境界が存在するものではない。また、メカニズムが未知の場合にはこのような経路も不明であり、「経路」という枠を予め与えておくのは適切ではない。我々が生体を眺めて観察出来るものは現象と分子の動きであるため、本来ならば分子の動きの連鎖を捉える事で動的に経路を生成する事を目指すべきである。

そこで、デバイスオントロジーの構築においては、経路や系といった枠組みの記述は避ける事とし、オントロジーを構成する最小単位の部品である生体高分子の動きはそれぞれ独立したインスタンスとして記述した。このようにすることで、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。

この時、最小単位となる部品は図 4 で示した装置と対象物の組合せで捉えられ、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 種類の分子が反応に関わる事となる。3 章でのオントロジー構築では、分子が達成する種々の動きを「結合」や「切断」などとして直接記述し、連鎖を表現していたが、デバイスオントロジーにおいては「装置が活性を変化させる」という記述に統



図 4: デバイスオントロジーにおける基本単位

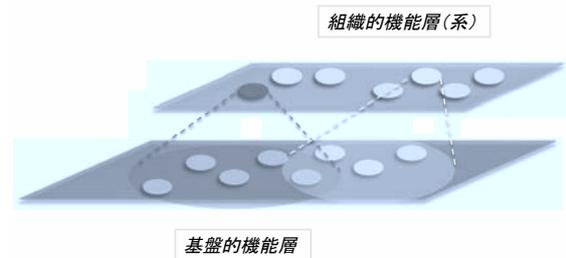


図 5: 基盤的機能・組織的機能の階層

一した。このように部品の粒度を揃えておく事により、他の反応との比較によって不確定要素の特定が可能になると考えられる。

系の動的な生成は、インスタンス間の因果関係を捉え、連鎖を再現する事により実現可能となる。また、これら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、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。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 (図 5)。なお、基盤的機能で記述されるのは単独分子の動きであり、組織的機能はそれら統合したものであるため複数分子による動きが記述される (図 6)。

### 7.2 Fas 経路におけるデバイスオントロジー

先述のオントロジーと同様に、Fas 経路を対象としてデバイスオントロジーを構築した (図 7)。上位概念は [高井 05] を参考とした。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、基盤的機能は「to convert」となり、この下にインスタンスが生成される。

Fas 経路に関わる生体高分子反応のインスタンスの例として、Fas リガンドの結合と、次の反応 Fas と FADD の結合のオントロジーを取り上げる (図 8・9)。

Fas リガンドと Fas の結合箇所 (図 8) では、Fas リガンドが振る舞いを行う主体となる事から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、これが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。

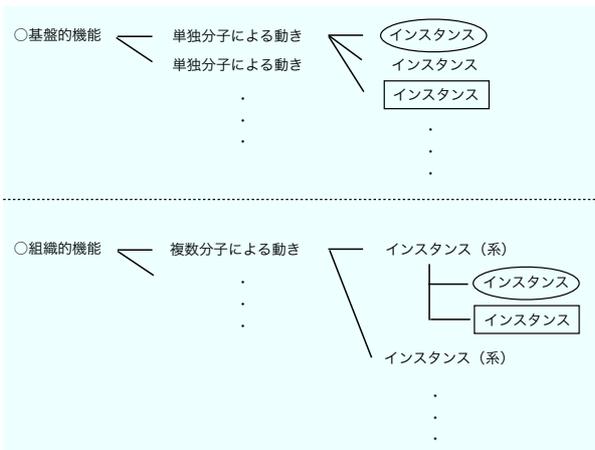


図 6: 各機能でのインスタンスの関係

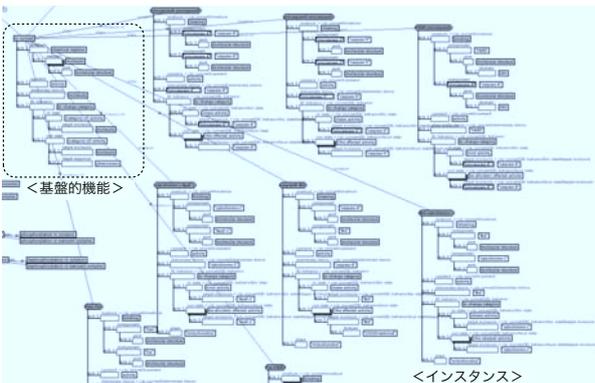


図 7: Fas 経路における基盤的機能・インスタンス

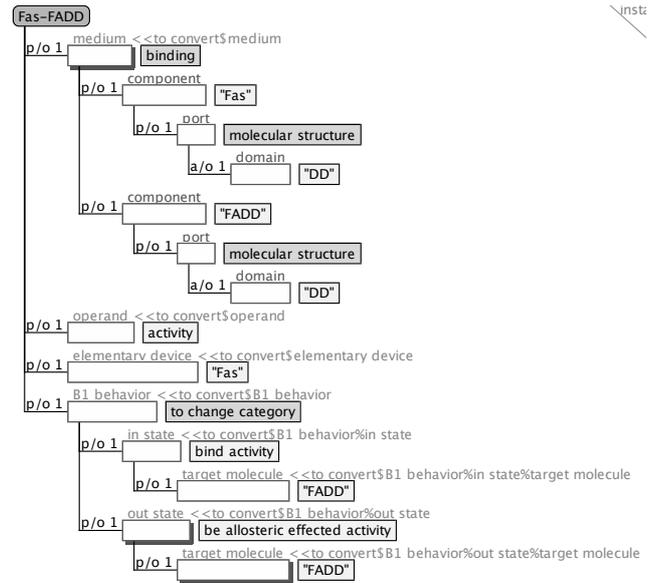


図 9: Fas と FADD の結合

Fas と FADD の結合箇所においても (図 9), Fas リガンドと Fas の結合の際と同様に, Fas が振る舞いを行う主体となる事から装置の役割を果たす. 媒体のコンポーネントとなるのは, Fas および FADD である. 対象物としては活性が定義される. 装置の振る舞いによって FADD はアロステリック制御される. よって, ルールは, 基盤的デバイス・「Fas」/対象物・活性/媒体・「結合」/ポート・分子認識部位 (領域は Fas の DD, FADD の DD) /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.

### 7.3 デバイスオントロジーにおける因果関係の把握

基盤的機能におけるインスタンス記述から系を生成するには, インスタンス間に存在する因果関係を把握し, 連鎖を再現する事が必須となる. これは, 5章で述べた因果関係の把握方法の適用により可能になる. デバイスオントロジーにおける装置は, 主体的に対象物に作用を働きかける役割を持つ. デバイスオントロジーにおいて対象物の役割を持つ概念は活性となるが, 活性の変化は媒体が担っているものである. また, 装置となる分子の作用を受けるのは媒体の役割を果たす分子であり, この分子が 5.2 における「対象物」に相当する, 図 10 で前節で構築したオントロジーの概要を記すとともに, その中でのクラス制約の対応について説明する.

まず, オントロジー記述において, Fas リガンドと Fas の結合では, 媒体である Fas により対象物である活性が装置である Fas リガンドに運ばれ, アロステリック制御するという装置の振る舞いを受けた Fas が出力される. 出力された Fas は「アロステリック制御された」Fas となり状態変化している. 次の Fas と FADD の結合では, 出力された Fas が装置となり, 新たな媒体として FADD が活性を運ぶ反応となっている.

ここで, 図中に吹き出しとして示したように, デバイ

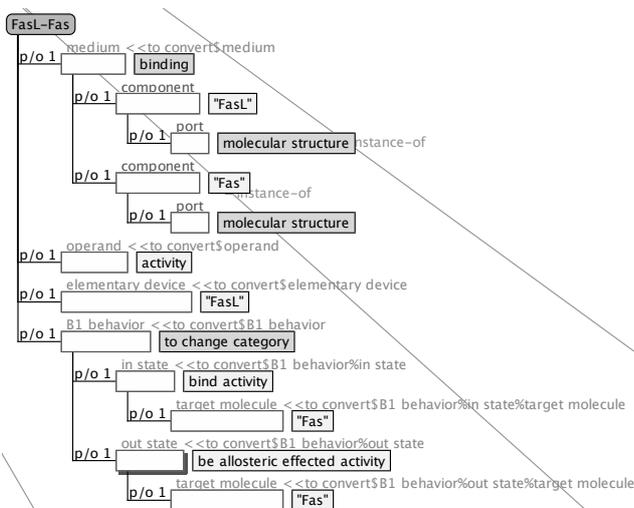


図 8: Fas リガンドと Fas の結合

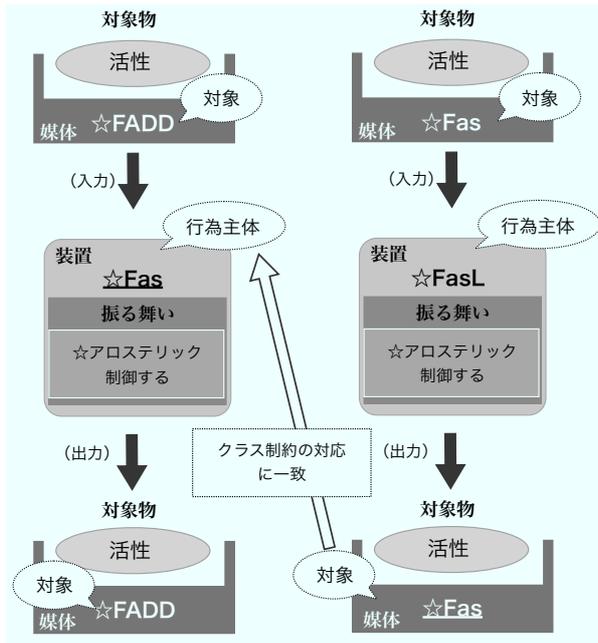


図 10: オントロジー (図 8・9) 概念図

スオントロジーにおける「装置」は先述した 5.2 の「行為主体」に対応し、「媒体」は同様に「対象物」と対応している。このように、装置を行為主体に、媒体を対象物に写像する事により、原因と結果を行為主体と対象物の関係から捉え、次に生起する反応を予測するクラス制約による因果関係の把握が適用可能となる。

## 8. まとめ

細胞死研究においては、細胞死の分類や分子機構、関わるタンパク質分子について未解明な部分が多く残されているが、このような不明瞭な概念を含むオントロジーの記述方法として「機能」に着目したデバイスオントロジーの適用を試みた。デバイスオントロジー記述にあたっては、系を動的に生成する事を目指し、個々の反応をインスタンスとして記述した。その際、機能を基盤的機能と組織的機能に分け、基盤的機能である単独分子の動きをインスタンス化して扱い、インスタンスの統合により、複数分子で構成される組織的機能が実現されるとした。このようにすることで、経路、もしくは系といった人間の認識に基づく概念の記述を避ける事ができるとともに、基盤的機能に属する単独分子の動き（部品）の再利用から、動的に系を作り出す事が可能であると考えられる。また、オントロジーから系を把握するにあたっては、反応の際に主体となって働く分子と、その動きを受ける対象となる分子にそれぞれ原因と結果の因果関係を持たせた。さらに反応間でそれらクラス制約の対応を見る事により、時間の前後関係を特定、連鎖を再現した。構築したデバイスオントロジーでは予め概念を写像する機能がロールとして与えられ、最小単位となる生体高分子反応の構造的なモデルが定義されているため、不確定な要素についてもこのモデルに当てはめる事によってその存在の記述が可能と考えられる。

今後は、Fas 経路以外の細胞死に関わる系も取り上げ、基盤的機能の記述をさらに増やすとともに、細胞死の分類と対応させた組織的機能の記述が必要である。さらに、存在が不明確なタンパク質分子の特定には、関連する分子の構造や、それらに関わる様々な反応を手がかりとした絞り込み方法の確立が求められ、タンパク質分子の構造や分類などの詳細な記述も含めたオントロジーの拡張が課題となる。

## 参考文献

- [小山 89] 小山 照夫: 医学における定性推論の役割, 人工知能学会誌, Vol. 4, No. 5, pp. 31-33 (1989)
- [來村 97] 來村 徳信, 笹島 宗彦, 池田 満, 吉川 信治, 小沢 健二, 溝口 理一郎: モデルに基づく問題解決のための流体系と時間のオントロジーの構築と評価, 人工知能学会誌, Vol. 12, No. 1, pp. 132-143 (1997)
- [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 02] 來村 徳信, 笹井 俊信, 吉川 真理子, 高橋 賢, 古崎 晃司, 溝口 理一郎: オントロジーに基づく機能的知識の体系的記述とその機能構造設計支援における利用, 人工知能学会誌, Vol. 17, No. 1, pp. 73-84 (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)
- [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)
- [山内 10] 山内 千尋, 小島 一晃, 松居 辰則: アポトーシスに関するシグナル伝達オントロジーに基づくシミュレーション構築, 第 24 回人工知能学会全国大会論文集, 1B5-2 (2010)