

令和 2 年 7 月 2 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K00458

研究課題名(和文) 糖尿病の包括的な知識表現

研究課題名(英文) Holistic knowledge representation of diabetes merits

研究代表者

真栄城 哲也 (Maeshiro, Tetsuya)

筑波大学・図書館情報メディア系・准教授

研究者番号：30361356

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、糖尿病に関する知識とデータを包括的に記述し、分子レベルの現象と深く関係する知識と、身体を全体として捉える知識を統合すること、そして、これらの異なる視点の知識の関係性を定量的に解析し、視点間の相違点や接点の定量的に計測および評価すること、である。これまでは個別に扱われていた分子レベルに基づく知識と身体全体の視点から捉えた知識を新たに提案したモデルを用いて記述した。さらには、要素の記述の積み重ねによるボトムアップの記述と、全体的な記述から要素の記述へと進むトップダウンの記述の接点としての要素を見出し、その共通対象物を中心とした新たな視点に基づく記述を行なった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病に関する知識とデータを包括的に記述し、分子レベルの現象と深く関係する知識と、身体を全体として捉える知識を統合する方法、そして、これらの異なる視点の知識の関係性を定量的に解析し、視点間の相違点や接点の定量的な計測および評価方法を確立した。

研究成果の概要(英文)：This research aims an integrated description of knowledge and data related to diabetes merits, integrating knowledge based on molecular level phenomena and knowledge based on holistic treatment of the body. Furthermore, quantitative analysis of knowledge among different perspectives, and elucidation of similarities of differences, besides the evaluation of connections among different aspects of representation. These knowledge was described using the newly proposed description model, enabling the integration of knowledge treated separately until now. The integration was also executed using the top down and bottom up approach of different descriptions.

研究分野：生命情報

キーワード：糖尿病

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 厚生労働省によると、日本人の20%が生活習慣病の代表である糖尿病を発症している。糖尿病の発症原因は、長期間にわたる代謝調節に関わる遺伝子発現調節の破綻によるものが多いと考えられている。現在、盛んに研究されているのは、糖尿病に関わる遺伝子の調節関係(遺伝子調節ネットワーク)の解明であるが、未解明な事柄が多い。発症のメカニズムが不明であるため、治療は対症療法を用いているのが現状である。

西洋医学の知識と東洋医学の知識を統合的に表現するモデルは見当たらない。本研究が対象とする糖尿病の場合、効果があるとされるツボは18個ある。これらの現象や効果は、現在の医療現場で主流となっている西洋医学の知見とは独立して記述されることが多く、遺伝子の発現関係や生体内分子の相互作用関係に基づく現象が不明確な場合がある。糖尿病に限らず、疾病に関して現時点で明らかになっている関係を包括的に記述できれば、患者の病気への理解と対応、治療法の選択や、記述対象とする疾病に関連する研究に役立つと考えられる。一方、現在の医学知識では説明が困難な現象も多い。例えば、プラシーボ効果のように異なる物質(薬物)を投与して身体に同様の変化をもたらす場合がある一方、「病は気から」や、笑いが免疫と内分泌、そして自律神経に持つ効果、さらには癌の進行ステージのように病気の同じ進行状況でも、患者の状態が異なる場合がある。疾病の包括的な記述によって何が解っているかを明確にできるため、疾病の理解と研究に有用だと思われる。

本研究の関連研究として、生命体をシステム理論の枠組みで捉えるシステム生物学があり、以下の特徴が挙げられる。(i) 遺伝子とその生成物を中心に、単一視点に基づいて記述する。(ii) ある階層の現象は、その下位階層の要素間の相互作用関係によって記述できると仮定している。項目(i)について、本研究は多面的に糖尿病を記述するため、異なる視点に基づいて記述された内容を個別に参照する場合と比較して、視点間に存在する関係性も把握できるため、情報の参照先として有益だと思われる。また、本研究は項目(ii)に関して従来と異なり、要素の階層レベル毎に出現する現象は、下位階層の現象とは異なる原理が働く、と仮定する。例えば、本研究がこれまでに対象とした摂食行動の場合、血糖値やエネルギー源の蓄積量の低下がレプチンとインスリンを介して中枢神経系に伝達され、空腹感を生じさせる。その結果、人は食物を摂取する。これは、分子レベルの記述である。一方、周囲の人の食量が多いために自身もつられて食量が増え、肥満が伝搬するように、食事をするという意思決定のレベルは、分子レベルの記述とは大きく異なる。そのため、分子レベルの記述からは意思決定のレベルの現象を説明できない、と本研究では仮定する。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、異なる複数の視点に基づく記述を統合する生物の表現モデルを構築することである。特に、捉え方が大きく異なる西洋医学と東洋医学の記述を概念の意味関係に基づき統合すること、それに付随して、糖尿病に関して西洋医学と東洋医学の共通部分を検出し、関連性を定量的に計測すること、そして本研究で提案する記述モデルの記述能力の限界を明らかにすることである。

また、本研究の成果として、複数の異なる観点による記述を統合可能な表現モデル、複数の異なる観点による記述の関係の度合いを定量的に計測する方法、そして専門知識を持たない人が実行できる医学と生物学の専門知識を抽出する方法、が挙げられる。

(2) 本研究の意義としては、西洋医学と東洋医学という異なる観点を統合して糖尿病について記述すること、異なる視点に基づく知識の共通部分と、相違の度合いを検出すること、従来の知識表現モデルでは扱えない知識を表現可能なモデルを用いて、生物学および医学の基本的な概念関係を基盤として、異なる階層レベルの現象や観点の記述を統合すること、が挙げられる。

視点から対象物を捉えることは、対象物の理解や新しい発見につながると同時に、多様なバックグラウンドを持つ人達のグループがイノベーションに有用であることが明らかになってきている。

複数の異なる観点に基づく記述を統合可能な表現モデルによって、以下の事柄が可能となる。観点間の違いや共通点の検出、そしてこれらの違いの度合いを定量的に分析する方法、糖尿病以外の様々な生活習慣病を記述するための知見、複数の異なる生物実験手法によって得られるデータを統合する方法への応用、そしてシステム生物学で使用できる新たな記述方法の提供である。

このように、本研究は、特定の観点とそれに基づく特定現象にしか焦点を当てていなかった糖尿病の記述の研究とは根本的に異なり、複数の異なる観点を統合することで、観点の間の相違点に基づく関係性が明らかになり、個々の独立した記述の集合と比較して、より有用な情報を提供することが可能である。

本研究で用いる知識表現モデルは、高階グラフを拡張したハイパーネットワークモデルであり、その有効性は、研究代表者が実施している生物の遺伝子調節ネットワークの表現および楽曲の作曲に関わる意思決定の表現によって確認している。従来の意味ネットワーク、フレーム、ER モデル等は、二項関係しか扱えず、さらには実体と関係の視点が固定される欠点があるが、ハイパーネットワークモデルはこれらの欠点を解消している。

### 3. 研究の方法

以下の項目について研究を遂行した。

- (1) 糖尿病についての東洋医学および西洋医学の知識と関連データ、基本的な概念の収集
- (2) 複数の観点から糖尿病を表現するためのモデルの構築
- (3) 糖尿病についての知識と関連するデータを提案したモデルの表現、関係性や類似性の検出
- (4) 記述した知識の解析。特に、モデルの有効性を確認するための西洋医学と東洋医学の接点の検出、観点の差による共通点を定量的に計測する方法の提案、解析から抽出される共通点の分析

### 4. 研究成果

当初の計画にあるように、糖尿病に関する治療方法、症状および診断方法、現時点で疾病に関係すると考えられている遺伝子についての知識およびデータの収集と、身体全体の視点から捉えた糖尿病の症状への影響についての知識およびデータの収集を行った。また、新たな記述モデルを提案した。

本研究で問題となるのは、遺伝子や分子レベルの現象を中心に捉える記述と、身体全体の記述を統合する方法である。それぞれの記述に直接使用される要素には、共通項目は見当たらないが、共通項目として利用可能と思われる要素を見出し、それに基づいて統合された記述を開始した。一方で、記述モデルについても引き続き検討した。それまでに、従来の記述モデルと比較して、より柔軟な記述が可能となる非階層構造の記述モデルを考案しているが、本研究で対象とする分子レベルと身体レベルの統合には不十分であることが、モデル化を進める過程で判明した。例えば、記述モデルの境界の表現についてモデルを改良した。このことによって、複数の要素を組み合わせや、従来の位置付けでの階層レベルの上下、そして記述の抽象レベルの大小に応じて、従来モデルよりも自由に記述することが可能となった。この境界に関する拡張等によって、本研究のモデルの特徴である、複数の視点を内在でき利用者の要求に応じて適切な視点で表現することができる利点をさらに拡張することができた。

(A) 糖尿病に関する治療方法、症状および診断方法、現時点で疾病に関係すると考えられている遺伝子についての知識およびデータの収集と、(B) 身体全体の視点から捉えた糖尿病の症状への影響についての知識およびデータの収集、を継続的に実施した。これらの記述に用いる表現モデル

は、複数の観点に基づく記述を統合し、かつ新たな視点によって対象を捉えるための基盤となる。複数の視点は、遺伝子や分子レベルの現象を中心に捉える記述と、身体全体の記述のように、記述対象に直結している視点以外に、モデルに組込まれている内容の組み合わせによって生じる、派生的な視点も存在する。実際に利用時には、後者の派生的な視点の方が有用であり、新規の視点を連鎖的に生成することもある。このような要求を満たすために、記述モデルの改良を行なった。特に、リゾームに類似した構造のモデルへの導入と、モデル全体の時系列解析の方法を構築することで、当初計画では予定しなかった system of systems として扱うことが可能となり、1つのシステム内の要素の変動がどのように他のシステムへ波及するか解析方法が見出した。これによって、より自由度の高い異なる粒度および抽象レベルの表現と解析が可能となる。

#### (1) データの収集

(A) 糖尿病に関する治療方法、症状および診断方法、現時点で疾病に関係すると考えられている遺伝子についての知識およびデータの収集と、(B) 身体全体の視点から捉えた糖尿病の症状への影響についての知識およびデータの収集を実施した。糖尿病に関する治療方法、症状および診断方法、現時点で疾病に関係すると考えられている遺伝子についての知識およびデータ、そして身体全体の視点から捉えた糖尿病の症状への影響についての知識およびデータが含まれる。

#### (2) 記述モデル

収集した知識およびデータを記述するためには、記述モデルが必要である。従来の記述モデルは、多視点の記述の統合や多項関係の記述ができないという問題がある。そのため、これらの記述が可能である新たな記述モデルを提案した。本研究で扱う知識やデータは、このハイパーネットワークモデルを用いて記述した。さらには、要素の記述の積重ねによるボトムアップの記述と、全体的な記述から要素の記述へと進むトップダウンの記述の接点としての要素を見出し、その共通対象物を中心とした新たな視点に基づく記述を進めた。また、構築した知識基盤の評価過程で、リゾームに類似した構造のモデルへの導入と、モデル全体の時系列解析の方法を構築することで、当初計画では予定しなかった system of systems として扱うことが可能となり、1つのシステム内の要素の変動がどのように他のシステムへ波及するか解析方法を見出した。機能単位および視点単位でのシステム間の変動についての解析方法の検証を行なった。これは、要素単位での変動ではなく、任意の視点によって規定される要素群単位での影響の解析である。これによって、より自由度の高い異なる粒度および抽象レベルの表現と解析が可能となる。

#### (3) 視点の生成

特に、新規視点の生成が柔軟にできるように要素の表現方法を新たに考案した。このことによって、対象とする現象の境界線の有無、複数の要素を組み合わせや、従来の位置付けでの階層レベルの上下、そして記述の抽象レベルの大小に応じて、従来モデルよりも自由に記述することが可能となった。本研究のモデルの特徴である、複数の視点を内在でき利用者の要求に応じて適切な視点で表現することができる利点をさらに拡張することができた。

#### (4) 視点の統合

要素の記述の積重ねによるボトムアップの記述と、全体的な記述から要素の記述へと進むトップダウンの記述の接点としての要素を見出し、その共通対象物を中心とした新たな視点に基づく記述を実施した。この共通対象物を基盤とすることによって、ボトムアップ的な記述である西洋医学と、トップダウン的な記述である東洋医学のそれぞれの知識の統合のみならず、両者の異なる観点の知識間のつながりや、推論に類似する両者間の概念の関係性についても知見が得られた。

#### (5) ネットワーク解析

1つのシステム内の要素の変動がどのように他のシステムへ波及するか解析方法を見出した。これは、要素単位での変動ではなく、任意の視点によって規定される要素群単位での影響の解析であり、要素群を階層的にグループ化することで変動の影響を様々な粒度で調べることができる。これによって、より自由度の高い異なる粒度および抽象レベルの表現と解析が可能となる。任意に抽出したネットワーク内の要素を起点とし、そこに仮想的な信号を注入するとともにその信号がどのように伝搬し変化するかを空間的および時系列的に追跡し、解析する手法である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 T. Maeshiro, Y. Ozawa, M. Maeshiro	4. 巻 10905
2. 論文標題 A System Description Model to Integrate Multiple Facets with Quantitative Relationships Among Elements	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Interface and the Management of Information: Supporting Learning, Decision-Making and Collaboration	6. 最初と最後の頁 531-540
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 T. Maeshiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Framework Based on Relationship to Describe Non-Hierarchical, Boundaryless and Multi-Perspective Phenomena	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 SICE Journal of Control, Measurement, and System Integration	6. 最初と最後の頁 381-389
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.9746/jcmsi.11.381	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 T. Maeshiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Hypernetwork model to describe human-machine system of systems	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of APWConCSE 2018	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 T Maeshiro, Y Ozawa, M Maeshiro	4. 巻 10274
2. 論文標題 A System Description Model with Fuzzy Boundaries	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Human Interface and the Management of Information: Supporting Learning, Decision-Making and Collaboration	6. 最初と最後の頁 390-402
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 T. Maeshiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Framework based on relationship to describe non-hierarchical, boundaryless and multi-perspective phenomena	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 SICE Journal of Control, Measurement, and System Integration	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 T. Maeshiro, M. Maeshiro	4. 巻 9734
2. 論文標題 A System Description Model Without Hierarchical Structure	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 HIMI 2016	6. 最初と最後の頁 48-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-319-40349-6_6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 T. Maeshiro, Y. Ozawa, M. Maeshiro	4. 巻 11570
2. 論文標題 Designing Doctor-Patient-Machine System of Systems for Personalized Medicine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Interface and the Management of Information: Supporting Learning, Decision-Making and Collaboration	6. 最初と最後の頁 502-513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-22649-7_40	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 T. Maeshiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Human-machine model of decision makings for predictions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of APWConCSE 2019	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 西田侑以, 真榮城 哲也
2. 発表標題 食に関する意思決定における直感と意識
3. 学会等名 SSI 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Maeshiro, M. Maeshiro
2. 発表標題 A System Description Model without Hierarchical Structure
3. 学会等名 HCI International 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 T. Maeshiro
2. 発表標題 Description of multi relationship structure of feeding process
3. 学会等名 2015 10th ASCC (国際学会)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----