



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ゲノム医科学と温泉医学を橋渡しするためのコンピュータ上の知識構造 : 温泉医学におけるトランスレーショナルリサーチ
Author(s)	中谷, 純; Nakaya, Jun; 大塚, 吉則 他
Citation	日本温泉気候物理医学会雑誌, 67(4), 244-256
Issue Date	2004-08-01
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/44177
Type	journal article
File Information	NOKB67-4_244-256.pdf



ゲノム医科学と温泉医学を橋渡しするための コンピュータ上の知識構造

—温泉医学におけるトランスレーショナルリサーチ—

中谷 純¹⁾、大塚吉則²⁾、佐々木浩二³⁾、阿岸祐幸⁴⁾

1) 東京大学医科学研究所

2) 北海道大学保健管理センター

3) アドイン研究所株式会社

4) 健康保養地医学研究所

In Silico Knowledge Structure for Bridging Genome Medical Science and Balneology

Jun NAKAYA¹⁾, Yoshinori OHTSUKA²⁾, Koji SASAKI³⁾, Yuko AGISHI⁴⁾

1) Institute of Medical Science, University of Tokyo

2) Health Administration Center, Hokkaido University

3) AdIn co., Ltd.

4) Research Institute for Health Resort Medicine

Summary

In post-genome era, the greatest challenge of post-genome research is how we can apply genomic outcome to practical field like clinical medicine through discovering effective findings from its complex and meta-molecular network. From the viewpoint of reducing health care cost, preventive medicine that can avoid diseases should be essential target. Balneology that contains preventive medicine in part through unspecified bio-modulation effect should be a principal field of genome science based application. Balneology has expectations to be applied to practical clinical field or health promotion through translational research to modern medicine or health science. This translational research needs establishment of bridging knowledge and its bi-directional migration as the essence of translation. Integration of in silico knowledge among balneology, modern medicine, and genomic science is the fundamental basis of this translation. Single knowledge architecture that has anatomically hierarchical structure, logical conceptual unit and its supportive evidences makes integration logically seamless and establishes smooth translation. This paper reports knowledge architecture in balneologic translational research and its prototype.

Key words : in silico, knowledge, translational research, balneology, disease prevention, health, life style disease, thermal aqua therapy

I 緒言

米国NIH (National Institute of Health) ロードマップ¹⁾によれば、ポストゲノム時代においては、ゲノム科学の知見を整理統合し、その複雑な相互関係を見出し、いかに臨床医学へ応用できるかが最大の課題であり、医療費削減の観点からみると、疾病を回避する予防医学がその本質的なターゲットである。温泉医学は非特異性変調作用を通じた予防医学的分野も包含する総合医学であり、将来、ゲノム医科学の知見が応用されていくことが期待される有力な臨床分野の一つである。一方、トランスレーショナルリサーチは、ヒトの疾病克服のためゲノム医科学などの基礎医学と臨床医学、あるいは医学と他の学問分野との間で双方向に知識の橋渡しをして実際の臨床現場に役立てるための学際横断的実証応用研究である。橋渡しされる本質である知識をコンピュータ上で表現することで、インターネット時代における爆発的情報量

を的確に利用し、効率的かつ戦略的な橋渡し研究を行うことができる。われわれは、温泉医学とゲノム医学を中心とした現代医学の間でコンピュータ上の知識に立脚したトランスレーショナルリサーチを始めた。本論文では、トランスレーショナルリサーチにおいて核となるコンピュータ上の知識の基本構造、知識の枠組み、それを利用するシステムの基本指針を温泉医学において提案し、一部試作したので報告する。

II 方法

1. 知識表現

知識を橋渡し可能なものとするために、温泉医学知識、現代医学知識を単一の枠組みで整理し直してコンピュータ上の電子知識として表現することを考えた。そのために、知識をマクロからミクロにいたる解剖学的構造に準拠して、分類整理した (Fig.1)。温泉医学の場合は、特に環境に関する知識が重要となるため、

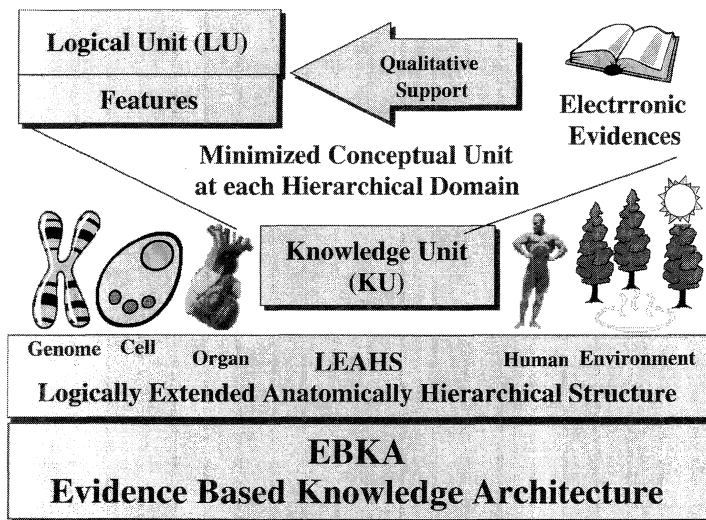


Fig.1 Evidence based knowledge architecture for translational research (EBKA).

EBKA has a Logically Extended Anatomically Hierarchical Structure (LEAHS) as an unified backbone of whole knowledge.

This structure bridges genome, human, and environment logically.

At each hierarchy (organ is an example) we define knowledge unit. A knowledge unit is a set of a logical unit and electronic evidences. A logical unit is a minimized conceptual unit at each hierarchical domain and is described with its features. Each feature has its supportive evidence.

環境に関する知識を生物種より上位の階層に位置するマクロな構造として整理した。知識は論理的概念単位 (Logical Unit) およびその証拠 (Evidence) をセットとした知識単位 (Knowledge Unit) により表現した。論理的概念単位は、その概念の特徴群 (Features) により表現する。概念特徴群は各階層及び特徴グループにおいて第3正規形まで正規化し、重複を最低限に抑えた。証拠は、知識の質を評価する基準根拠として、証拠へのリンクを知識単位に格納した。証拠の質の評価基準は、EBM (Evidence Based

Medicine)²⁾におけるEvidenceの質のクラス分けを基本とし、電子媒体を評価できるように、本、インパクトファクター、サイテーションインデックスなどを考慮した。知識の収集は、安定的な知識から構成した知識スケルトン構造にインターネットなどの電子媒体から抽出した知識単位を埋め込むことで行った。臨床知識単位は、解剖学的階層構造 (LEAHS, Fig.1) と病気の知識記述スケルトンフォーマット (Fig.2) を作成し、それによって記述した。

2. シングルアーキテクチャー

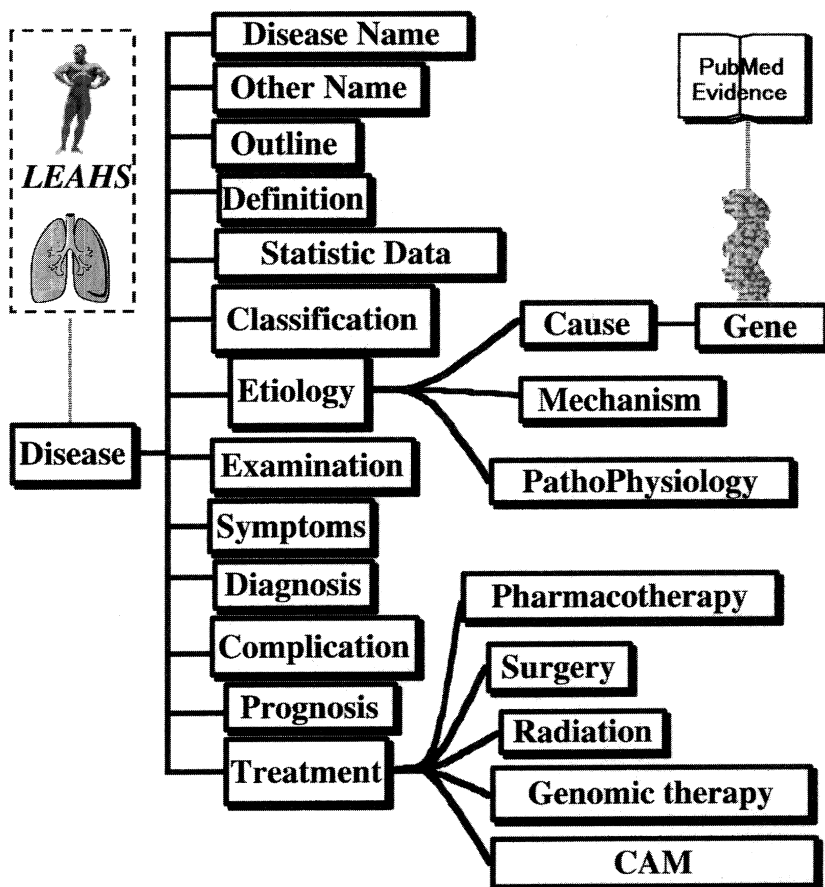


Fig.2 An example of knowledge representation skeleton for disease.

Disease skeleton has features like disease name, other name, etc.

Each knowledge unit of disease is composed to Logically Extended Anatomically Hierarchical Structure (LEAHS) and has links to evidence for each feature. By applying disease knowledge to this skeleton, we can normalize and standardize disease knowledge.

知識は、マクロからミクロに到るつなぎ目のない解剖学的階層構造というシングルアーキテクチャー(統一された基本的考え)に従って整理格納した(Fig.1)。この場合、人(Human)は生物種の一種として位置するが、生物は環境とのインターアクションが欠かせなく、生物種の上位に環境(Environment)に関する知識インデックスを加えた。温泉そのものおよび周囲の自然環境についての知識は、この環境階層に記述されることとなる。我々は、一つの概念を記述する特徴群とその各特徴に対する証拠群(Evidence)をセットにしたものを一つの知識単位と定義し、この知識単位を、前述の解剖学的階層構造の中に埋め込んだ。証拠は、基本的に電子文献へのリファレンスである。特徴は、同じ階層レベルおよび特徴グループ内において正規化され、重複をできるだけ避け最適化した。正規化は第3正規形で行った。

病気の知識単位は、現代医学と温泉医学共通のスケルトン構造を用いて表現した(Fig.2)。病気の中の治療-CAM(Complimentary and Alternative Medicine)療法に、温泉治療手法が系統的に整理される。

加えて、分子生物学的知見は、Entity、と、Relationという形でまとめている(Fig.3)。Entity、Relationは、それぞれ特徴群により、その内容を表現記述される。Entityの中に、生物種(Type)、部位(Location)という特徴を設け、解剖学的階層構造の中に、Entityをリンク配置できるようにした。部位は基本的に生成部位を代表とするが、生成部位のわからないものについては、その存在部位を持って代用した。また、Relationは、解剖学的階層構造のテーブルとは別のテーブルで管理することとした。Relationの中には、関係の種類(Type)、関係の程度(Degree)、方向性(Direction)、要素(Elements)という特徴が定義される。これらの特徴は、theory of Feiman Physics elementary process³⁾に基づいて選定した。こ

れにより、温泉医学を分子生物学的知見と関連付けることが可能となる。

3. 知識収集

知識収集は、あらかじめ決定した知識スケルトン構造に従って、知識単位を配置する形で行った。知識スケルトン構造は、マクロおよびミクロに到るまでの解剖学的階層構造をベースとして正規化し構造的重複を最小限に抑えた雛形構造である。解剖学的階層構造は、生物学者にとって理解しやすい知識構造であり、また、将来的に変更が少ないと予想される構造である。知識スケルトン構造は、ある程度確定的で安定的な知識と考えられ、複数の本に共通的に書かれている知識を元に作成した。この知識スケルトン構造に、論文などから抽出した知識単位を知識構造の中に埋め込んでいった。論文から抽出される知識概念は医学会の中で安定的にコンセンサスを得ていると言いきれない知識概念も含んでおり、変化する可能性のある、ある程度不安定な知識概念として捉えることができ、特に証拠の質の評価が重要である。知識抽出の元となる知識ソースは電子化されている媒体(論文、論説、委員会報告など)を当初の対象とし、Public DB(PubMed、PDBJ、PIR、Swiss prot、PCB、国立医薬品食品衛生研究所標的DB、医学中央雑誌など)⁴⁾からデータマイニングツール(米国Cellomics社のCell Space、Pathway Assistなど)を一部利用しながら行う⁵⁾。

4. 証拠(Evidence)

証拠(Evidence)は、証拠質評価テーブルを用いてその質を評価した(Table 1)。これは、EBM Cochran計画²⁾でのクラス分けをもとにして、本による証拠の支持、インパクトファクター、サイテーションインデックスによる分類、などを加えて、電子媒体による証拠の質の評価を可能とするテーブルとしたものである。証拠の質の評価については、その評価基準自体が揺れ動くものであるため、知識単位の中に格納す

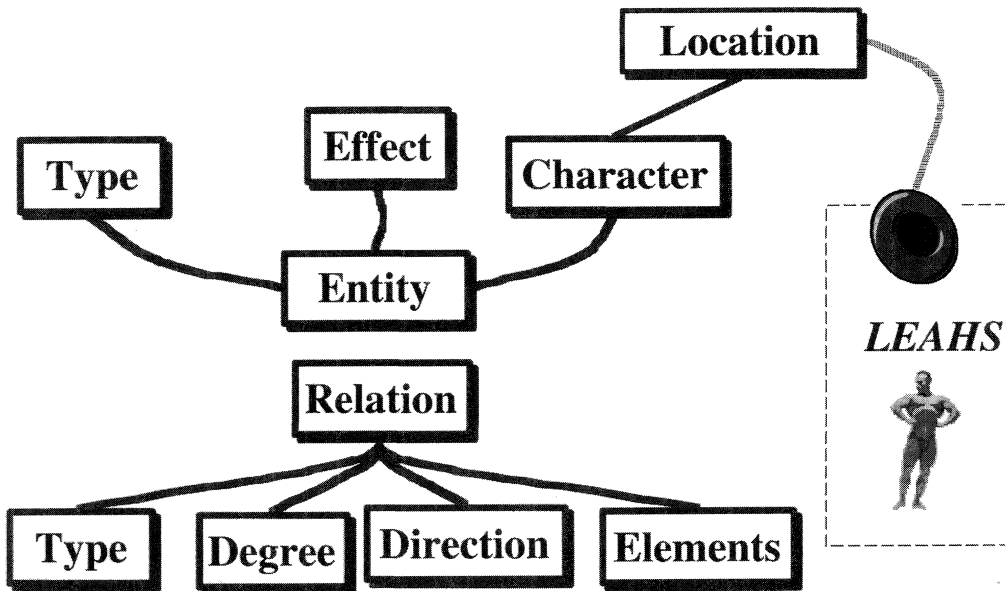


Fig.3 An example of skeleton for molecular findings.
 Molecular findings are represented with entity and relation. Entity skeleton has features of type, effect, and its character. Relation skeleton has features of type, degree, direction, and elements. Each entity is composed to logically extended anatomically hierarchical structure (LEAHS) with feature of "Location" in "Character".
 Relation will be defined within a hierarchical domain.

Table 1 Quality classification table of evidences.

Quality	Major class	Sub-major class	Minor class	Sub-minor class
High	Book	Many-sided Universality	Number of supports	Impact Factor and Citation Index
	Paper	Randomized Controlled Trial (RCT)	Multiple support	
			Meta-analysis over multiple RCT's (conclusions may differ)	
			Single RCT conclusion	
		Non-Randomized Controlled Trial (non-RCT)	Comparative studies, correlation studies etc.	
		Quasi-experimental studies	Cohort studies, case-controlled studies, etc	
Case series, case report, etc	Number of supports			
Low	WEB site	Opinions from experienced experts	Comments of committee, etc	

This table is based on EBM cochrane collaboration design, and we add books and sub-minor class to evaluate electrical media. In this table, highest quality evidence has many sided universality in many books.

る証拠は文献へのリンクのみとし、評価自体はこのテーブルを用いて行った。

5. 定量化

各特徴を定量化することで、数値的な概念比較が可能となる。また、定量化により、多次元多層空間内における概念の空間的位置が重要な意味を持つようになる。特徴群により表現される概念は、多次元多層空間内である範囲を占めるが、特徴を定量化すると、この存在範囲は概念の全体知識の中における位置を示すことになる。また、概念どうしの近さは、空間的な距離により代用表現され、それは特徴軸ごとの距離を計算し積分した総合距離で表現できる。

定量化は、各特徴軸内において、言語表現された特徴に対する合致関数を定義することで行う。合致関数は、各特徴軸上でその位置を定義され、特徴軸上の入力状態値に対する合致度を関数として定義したものである (Fig.4)。合致度は、ある状態値がその概念特徴に適合してい

る度合いを示す値で、0から1の範囲内で変動する。特徴軸上の言語表現された概念範囲は、特徴軸上の全ての言語を序列順に並べたテーブルにより定義する。この特徴軸を、最大値と最小値を用いて以下のような式で無次元化する。無次元化された特徴軸は、0から1の間の値を取ることになり、軸同士の比較を可能にする。

$$\text{無次元量} = (\text{Max値} - \text{ある値}) / (\text{Max値} - \text{Min値})$$

このようにして得られた正規無次元化多次元多層特徴空間知識は、ある事象が既存概念のどの特徴にどの程度マッチしているかを、その空間距離と合致関数を利用することにより、数値表現することを可能とする。

III 試作とその結果

試作は、現代医学を基にして作成した電子知識⁶⁾に、温泉医学に関する本から集めた知識を当てはめ行った。解剖学的階層構造を作成し、その中に、温泉医学分野における文献から抽出

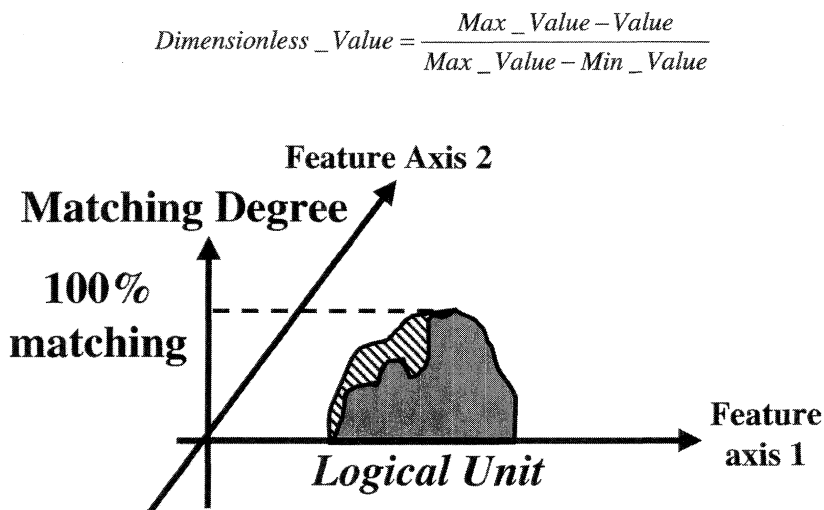


Fig.4 Quantification of knowledge unit using dimensionless value.

Each feature of a logical unit has matching function. Matching degree is degree of fitting to a feature of a logical unit and has value between 0 and 100 %.

A situation is evaluated its matching degree to a having knowledge with matching degree.

Each feature is canceled its dimension with using max value and mini value on this equation. Summation of matching degree on features make total matching evaluation possible.

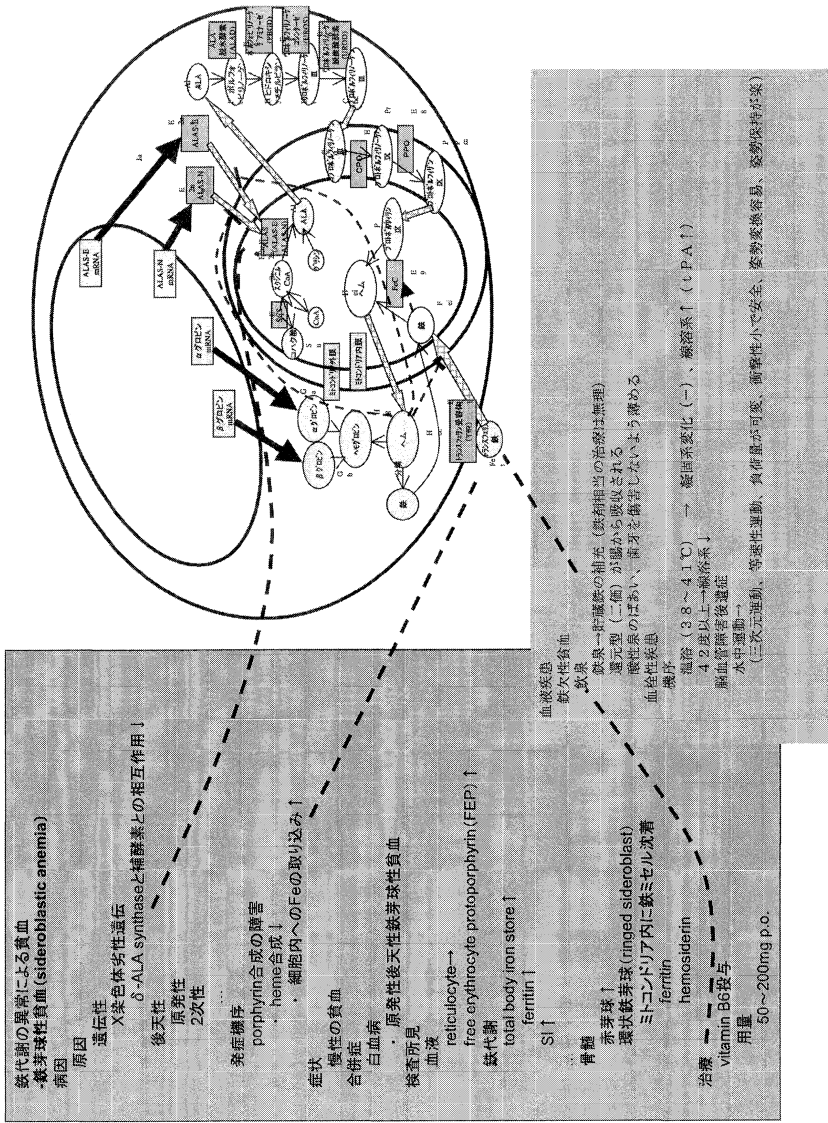


Fig.5 Conceptual relation of modern medicine, balneology, and genomic science. Through theme of Sideroblastic anemia, multi disciplinary knowledge are integrated. These knowledge are bridged with single backbone LEAHS.

した知識を当てはめて、統合知識を作成した。ゲノムに関する知識は、基本的な内容をデータマイニングツールを使って収集した。また、プロトタイプソフトウェアを作成しコンピュータ上で簡単な操作を行えるようにした。

試作した知識における近代医学と温泉医学、ゲノム科学との概念的な関係を示す (Fig.5)。知識内容は、日本語で記述されている。これらの知識は、統一的な骨組みである解剖学的階層構造で橋渡しされる。

EBKAシステム (Evidence Based Knowledge Architecture System) により表示される画面

の一部を示す (Fig.6)。この例は、鉄欠乏性貧血 (IDA) の例である。貧血は赤血球の病気であり、IDAは貧血の一種である。この例では、IDAは細胞質の階層に定義されている。解剖学的な経路は、ウインドーの左に示されている。細胞質のIDAをクリックするとIDAの説明が真中のウインドーに示される。IDAの特徴は、アウトラインプロセッサのような形で示される。発症機構の項をダブルクリックすると、その説明が広がり示される。

温泉治療の項目をクリックすると、その説明が示される。さらに、酸性泉をクリックすると

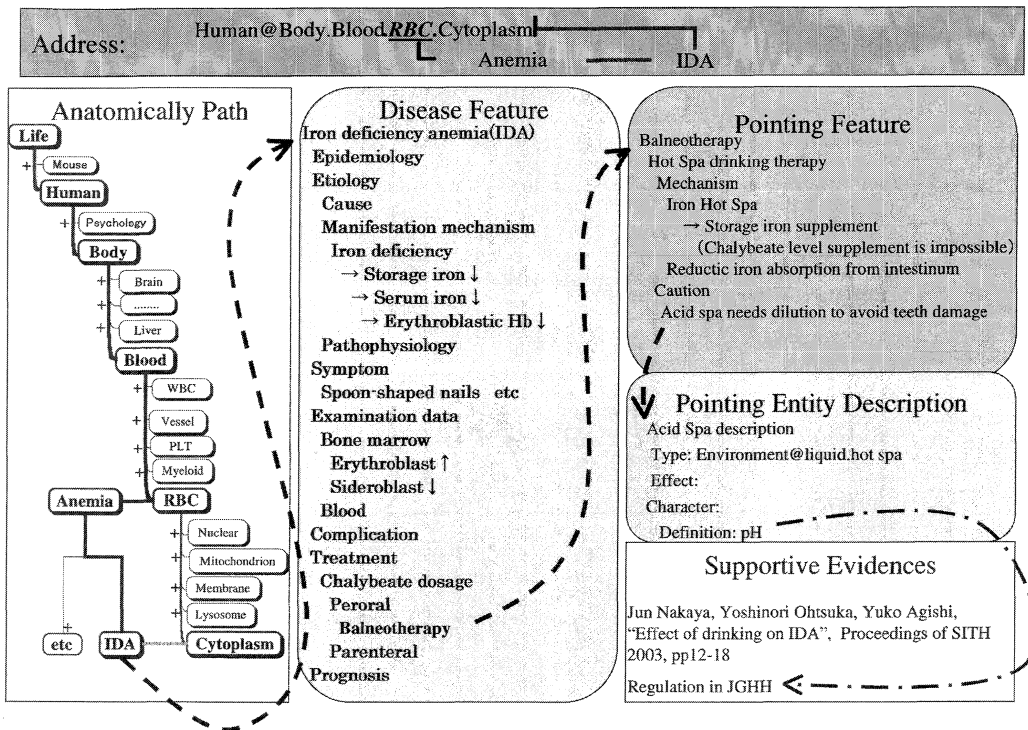


Fig.6 A sample window of EBKA system.

Concerning about Iron deficiency anemia (IDA).

In this case IDA is defined at cytoplasm hierarchy. Anatomically path is shown in left. Clicking Cytoplasmic IDA pop up features of IDA as center. Features of IDA are described as outline processor. Double clicking of Manifestation mechanism make widening and opening its explanation.

Clicking Balneotherapy of treatment opens its detailed explanation. Clicking acid spa opens its explanation. Evidences for clicked entities are shown in right below. Red color shows evidence of red clicked term. Blue one show evidence of blue clicked term.

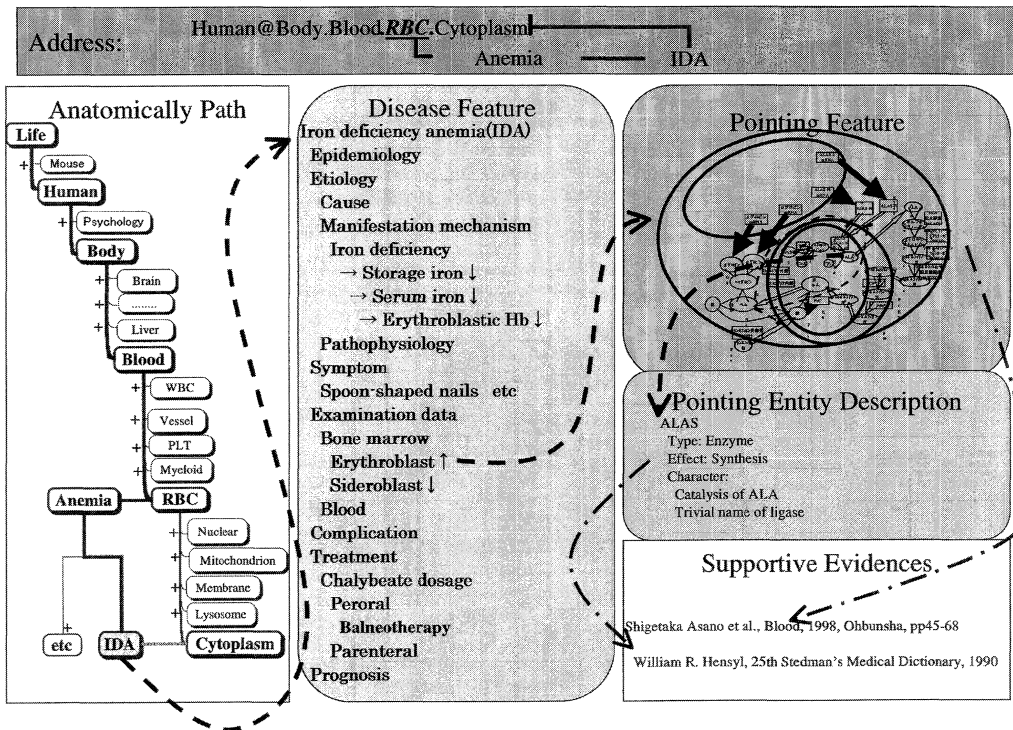


Fig.7 A sample window for molecular findings.

In this case molecular model of erythroblast is shown in right upper window . Clicking ALAS in erythroblast model, you can see explanation of ALAS in format according to skeleton of entity as type, effect, character. Evidence of character " trivial name of ligase" is shown in right lower window, "William et cetra".

その説明が示される。クリックされたエンティティーに対する証拠は、右下に示される。証拠は、エンティティーと同色で示される。

同じIDAに関する知識の中に示される分子生物学的知見を表示した画面の例を示す (Fig. 7)。この例では、右上の小ウィンドーに赤芽球の分子モデルを見ることができる。赤芽球の分子モデルの中のALAS (δ -AminoLevulinic Acid Synthetase) をクリックすることにより、ALASの説明をスケルトンに沿ってみることができる。スケルトンは、タイプ、エフェクト、キャラクターという項目を持っている。右下のウィンドーでは、「慣用名」というキャラクターの証拠を見ることができる。

IV 考察

未来における温泉医療のイメージを示す (Fig.8)。臨床的目的は、QOL、臨床的効率、臨床的安全性をあげることである。究極的には、それは、疾病予防を意味する。疾病予防のためには、未来において起こる臨床イベントを予測し危険な状況を回避する必要がある。未来を予測しうる根拠となるものは知識のみであり、的確な知識ベースを作ることは疾病予防の基本的方策である。

多次元な入力情報を解析して予測を的確に行うためには、多くの正しい知識が必要となる。状況予測を行うためには、元となる知識の質とその評価方法が重要な問題である。医学におい

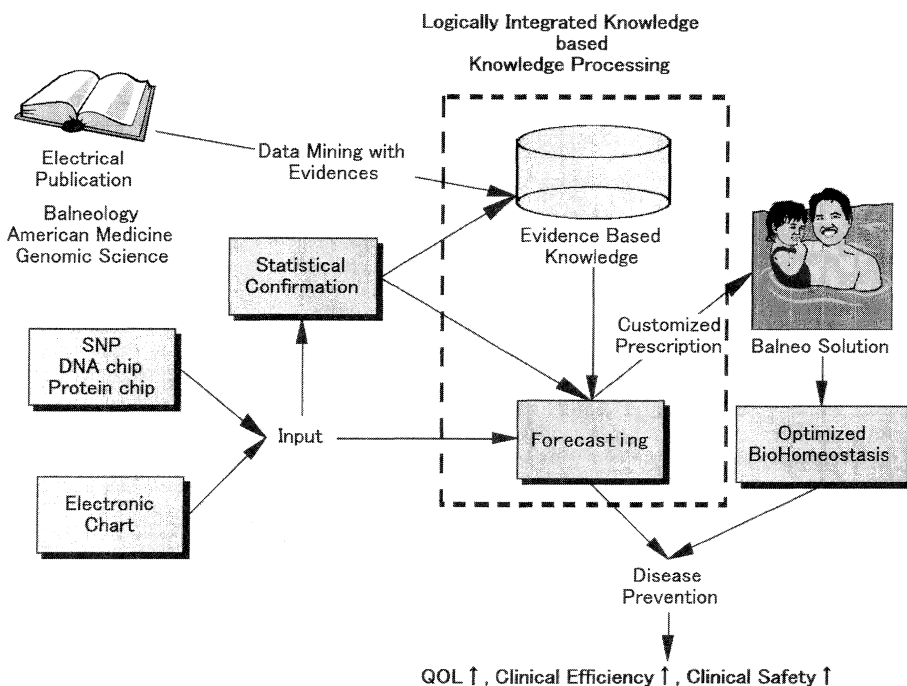


Fig.8 Future Image of Balneotherapy.

Clinically our goal is to improve Quality Of Life, clinical efficiency, and clinical safety. Ultimately it means disease prevention.

For disease prevention, we need to forecast future event and to avoid critical situation. And it will need customization, optimization, or personalization of balneotherapy. And all of these must stand on scientific reasoning.

Forecasting situation needs certified knowledge that is evidence based knowledge. This certification is based on certified Publications like papers.

Bio-statistical confirmation of data is important to form knowledge or judge input data.

Integrated Genomic technology like SNPs, DNA chips, Protein chips will be important for personalized medicine as integrated scientific input or scanning.

Near future charts must be computerized to use them as computer input.

All of these future therapy are based on integrated multi-disciplinary knowledge of genomic science, clinical medicine, and balneology. And integration must be done logically.

て知識の質を評価する手法としてEBMが存在する。EBMは、医学の世界において世界的標準となりつつあり、現代においては、EBMに立脚して知識が選り分けられるべきである。

また、よりの確な温泉医療を提供するためには、マस्पロダクションではなく、温泉医療の個別化、最適化、個人化が必須となる。統合されたゲノム技術であるSNPs (Single Nucleotide Polymorphisms)、DNAチップ、プロ

テインチップは、個別化医療において科学的入力あるいは科学的スクリーニングとして重要である。また、予測の精度を上げるためには、入力の種類を多くする必要がある。この点でも、統合化されたゲノム技術であるSNPsなどは、情報を増やすための科学的な入力手法として期待できる。

生物統計学によるデータの評価と保証は、知識を形成する上でも入力データを判断する上で

も重要である。

近未来においては、カルテはコンピュータの入力のひとつとして利用できる必要があるため電子化されているべきである。

これらの未来における治療は、論理的に統合化された多学際的知識の上に立脚し始めて成立するものである。

トランスレーショナルリサーチは、ヒトの疾病克服のため基礎医学と臨床医学、医学と他分野との間で双方向に知識の橋渡しをし実際の臨床現場に役立てるための学際横断的実証応用研究である。このトランスレーショナルリサーチは新しい診断治療法などを現代医学に導入するための橋渡し研究であり、癌研究の分野で研究が行われているが、最近ではゲノム医学の分野で研究が始まっている。今回、われわれは、このトランスレーショナルリサーチで研究開発されている情報学的新医学知見導入手法を温泉医学分野に適用し、温泉医学を現代医学へ橋渡しするための研究を始めた。今回は、トランスレーショナルリサーチにおいて核となる知識の基本構造を決定し、知識を扱う枠組みをコンピュータ上で作り上げた。

単一のアーキテクチャーを用いてコンピュータ上の統合電子知識として表現することで、温泉医学と現代医学との概念的統合が可能となる。また、両者間の双方向の知識移行がスムーズに行え、治療の選択肢を広げQOL (Quality of Life) をあげることができるだけでなく戦略的な医学研究も可能となる。また、知識の特徴のひとつとして証拠を加え、証拠の根拠と質を明確にすることで、玉石混淆の温泉医学において氾濫する情報を整理することができ、EBMを温泉医学の現実の臨床の場で実効性のあるものとすることができる。

科学的診断治療の根拠としてEBMが叫ばれているが、本研究は、EBMを具体的にどのようにして温泉医学の中で実現するかという問いに対する一つの解答とも言える。EBMにおいては、

Evidenceの質が重要である。その質をクラス分けする方法についても、EBMの中で述べられている。温泉医学においては、アメリカ医学が全盛となる以前よりその知見が各国で蓄積されており、それらの貴重な知見を再利用することにより、より科学的な根拠を見出すことも可能と思われる。温泉医学へのEBMの適用については、ドイツ医学界においてK. L. Resch教授らがその必要性を唱えている⁷⁾。

本研究は、温泉医学と現代医学、温泉医学とゲノム研究の橋渡しを目的としているが、ゲノム医学と現代医学においては、トランスレーショナルリサーチが既に始まっている。ここで橋渡しされる本質は知識であり、それをコンピュータ上の電子知識として扱うことで基礎医学と臨床医学の間の双方向の知識移行がスムーズに行えるだけでなく戦略的な医学研究も可能となる。コンピュータの急激な進化を背景に新たな展開が可能となってきたため、ゲノムトランスレーショナルリサーチについては、1995年以降、急激に研究がスタートしてきている。NIHにおいては、トランスレーショナルリサーチを基礎医学と臨床医学の間の相互の知識移行研究と位置づけ、その橋渡しを行いうる電子知識の重要性を強調している。こういった知識の電子化とコンピュータの利用は、医学生物学分野で世界的に始まりつつある研究であり、日本国内においては、京都大学医学部附属病院探索医療センターが活動をはじめている⁸⁾。

電子知識の医学への応用については、Stanford大学SMI (Stanford Medical Informatics) によるオントロジー辞書を利用した知識の電子化プロジェクト (PROTEGE) がある⁹⁾。SMIは、これらをベースにProtocol based careのためのEONというシステムを開発している¹⁰⁾。最近では、GO (Genetic Ontology) という概念で、遺伝子に関するオントロジー辞書が作られている¹¹⁾。しかし、オントロジー辞書を利用した知的トランスレーショナルリサーチシステムにつ

いての研究開発はまだ行われていない。

インターネット上の電子知識を集めてくる方法には、データマイニングやテキストマイニングがある。これらについては、Ariadne Genomics Inc. やCell Spaceがすでに製品を発売している。今回、これらの製品を研究の一部で試験的に使用した。また、インターネット上の多量の情報を処理する情報学的手法としてデータグリッド¹²⁾などがあり、ゲノム医学研究へ応用されようとしている。電子知識を処理して予測を行う方法には、エキスパートシステム、ファジイ推論、ニューラルネットワークなどがある。分子モデリングの立場から生物学的な状態を予測する手法として、分子モデリング、パスウェイモデル、GON¹³⁾、バーチャルリアリティなどがある。他に、臨床データを解析する方法として、生物統計学をベースとしたクリニカルインフォマティクスがある¹⁴⁾。本研究で述べる特徴量を定量化する手法として、イメージ処理で用いられる定量化プロセスがある¹⁵⁾。

今回は、温泉医学分野における知識の抽出を、電子媒体だけでなく出版物からも行った。しかし、自動化手法を導入するためには、電子媒体の存在は不可欠であり、早急な世界的データベースの構築が望まれる。

V 結論

1. 解剖学的階層構造に従い、概念特徴を元に知識情報を整理することにより、ゲノム医学と臨床医学、温泉医学などが単一のアーキテクチャーで整理することができることを示した
2. 概念特徴と証拠へのリンクをセットで格納することにより、その知識成分の確からしさの質を評価することができ、温泉医学でEBMを実効性のあるものとする。
3. ゲノムトランスレーショナルリサーチインフォマティクス手法を用いて、温泉医学に現代医学と同等の科学的根拠を与える手法を提唱した。

4. 解剖学的階層構造と概念特徴の整理により実現される単一アーキテクチャーは、臨床とゲノム医学、現代医学と温泉医学で切れ目のない知識構造を実現し、この切れ目のない知識構造により、両者のスムーズなトランスレーションが可能となることを示した。

謝辞

知識工学に関する指導をいただいたStanford大学Edward Feigenbaum先生、東京大学名誉教授 大須賀節夫先生に深謝する。

正規化：正規化とは、データ項目の集まりを、データ項目そのものの意味や内容を分析して、正確に定義することにより分解・統合し、重複や不足のないデータ構造にしていく過程をいい、一事実一箇所 (1 fact in 1 place) になるようにすることで、データの冗長性の排除、データの整合性の保持を図ることができる情報整理手法の一つである。

参考文献

- 1) Zerhouni E : The NIH Roadmap. Science 2003; 302 : 63-72.
- 2) White PJ : Evidence-based medicine for consumers: a role for the Cochrane Collaboration. J Med Libr Assoc 2002; 90 : 218-222.
- 3) Richard Feynmann : The Character of Physical Law, The M.I.T. Press, Cambridge, 1965.
- 4) Nakamura H, Ito N, Kusunoki M : Development of PDBj: Advanced database for protein structures. Tanpakushitsu Kakusan Koso 2002; 47 : 1097-10101.
- 5) Giuliano KA, Kapur R, Wang J, et al.: Cellular screening of lead compounds in the post-genomic era: An integrated approach to knowledge building from the cellome. In : Integrated drug discovery technologies, Mei H-Y, Czarnik AW (eds), Marcel Dekker, New York, 2002; p352-374.
- 6) Nakaya J : Integrated Medical Knowledge, AdIn

- Research Publishers, Tokyo, 1999.
- 7) Resch KL : Evidence Based Balneology. In : Health Resort Medicine in 2nd Millennium, Bender T, Pratzel HG (eds), ISMH Verlag, Budapest, 2004; p25.
 - 8) 福島雅典 : 臨床試験の課題と探索医療の挑戦 . ファイザーフォーラム No.72 (21 世紀の保健医療を考える), ファイザー製薬株式会社, Tokyo, 2003.
 - 9) Musen MA, Eriksson H, Gennari JH, et al.: PROTEGE-II: a suite of tools for development of intelligent systems from reusable components. Proc Annu Symp Comput Appl Med Care 1994; 1065.
 - 10) Musen MA : Domain ontologies in software engineering: use of Protege with the EON architecture. Methods Inf Med 1998; 37 : 540-550.
 - 11) Iwei Y, Karp PD, Noy NF, et al.: Knowledge Acquisition, Consistency Checking and Concurrency Control in Gene Ontology. Bioinformatics 2003; 19 : 241-248.
 - 12) The Grid: Blueprint for a new Computing Infrastructure, Foster I, Kesselman C (eds), Morgan Kaufmann Publishers, San Francisco, 1999.
 - 13) Matsuno H, Doi A, Hirata Y, et al.: XML documentation of biopathways and their simulations in Genomic Object Net. Genome Inform Ser Workshop Genome Inform 2001; 12 : 54-62.
 - 14) Arikawa S : Reasoning. In : AI handbook, Shimura M, Fukumura A(eds), Japan AI Society, Ohmsha, Tokyo, 1990; p21-66.
 - 15) Spiessens B, Lesaffre E, Verbeke G, et al.: An overview of group sequential methods in longitudinal clinical trials. Stat Methods Med Res 2000; 9 : 497-515.