

領域略称名：多階層生体機能学
領域番号：4203

平成27年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「統合的多階層生体機能学領域の確立とその応用」

(領域設定期間)

平成22年度～平成26年度

平成27年6月

領域代表者 (大阪大学・大学院医学系研究科・教授・倉智 嘉久)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	10
2. 研究領域の設定目的の達成度	12
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	15
4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況	16
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	18
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	23
7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	30
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	33
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	37
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	39
11. 総括班評価者による評価	40

研究組織

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00	22136001 統合的多階層生体機能学領域の確立とその応用	平成22年度～平成26年度	倉智 嘉久	大阪大学・大学院医学系研究科・教授	14
A01計	22136002 次世代多階層生体機能シミュレーション基盤構築と実証研究	平成22年度～平成26年度	倉智 嘉久	大阪大学・大学院医学系研究科・教授	5
A01計	22136003 国際標準モデル表現言語に基づく次世代細胞シミュレーション基盤研究	平成22年度～平成26年度	北野 宏明	沖縄科学技術大学院大学・オープンバイオロジーユニット・教授	1
A01計	22136004 細胞モデルに基づく臓器モデル記述系と並列実行系に関する研究	平成22年度～平成26年度	天野 晃	立命館大学・生命科学部・教授	3
A01計	22136005 分子階層でのシミュレーション基盤技術研究	平成22年度～平成26年度	木下 賢吾	東北大学・大学院情報科学研究科・教授	1
A01計	22136006 生体システム特性の原理的理解に向けた有機化学合成法の研究	平成22年度～平成26年度	張 功幸	大阪大学・大学院薬学研究科・准教授	2
A02計	22136007 心臓イオンチャネルの遺伝子異常と機能破綻の分子基盤	平成22年度～平成26年度	蒔田 直昌	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授	4
A02計	22136008 適応性心リモデリングとその破綻による不整脈発生機転の統合的解明	平成22年度～平成26年度	井上 隆司	福岡大学・医学部・教授	4
A02計	22136009 心筋細胞シグナルパスウェイ制御機構と神経性調節の統合的解明	平成22年度～平成26年度	石川 義弘	横浜市立大学・大学院医学研究科・教授	3

A02 計	22136010 心臓興奮伝播ダイナミクスとその破綻による致死性不整脈発生机構の統合的解明	平成22年度～ 平成26年度	本庄 晴朗	名古屋大学・環境医学研究所・准教授	4
A02 計	22136011 多階層データに基づく心臓電気現象の統合的機能シミュレーション	平成22年度～ 平成26年度	中沢 一雄	国立循環器病研究センター・研究所・室長	11
A03 計	22136012 小分子-生体システム相互作用の分子階層における統合的解析	平成22年度～ 平成22年度	奥野 恭史	京都大学・大学院薬学研究科・教授	2
A03 計	22136013 核内受容体を介した生体システム状態変動の細胞階層における解析	平成22年度～ 平成26年度	影近 弘之	東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授	3
A03 計	22136014 小分子生体内挙動を制御する因子の組織・臓器階層における網羅的解析	平成22年度～ 平成22年度	大槻 純男	東北大学・大学院薬学研究科・准教授	3
A03 計	22136015 臓器間協関で統合される生体システムによる小分子挙動制御の解析	平成22年度～ 平成26年度	鈴木 洋史	東京大学・医学部附属病院・教授	3
A03 計	22136101 小分子生体内挙動を制御する因子の組織・臓器階層における網羅的解析	平成23年度～ 平成26年度	楠原 洋之	東京大学・大学院薬学系研究科・教授	3
A03 計	22136102 小分子-生体システム相互作用の分子階層における統合的解析	平成23年度～ 平成26年度	山下 富義	京都大学・大学院薬学研究科・准教授	5
計画研究 計 17 件					
A01 公	23136504 生体イメージングによる反応速度論的パラメーターの高感度計測	平成23年度～ 平成24年度	青木 一洋	京都大学・大学院医学研究科・特定准教授	1

A01 公	23136512 再構築系による平滑筋組織ペースメーカーモデル細胞の作製とシミュレーション	平成23年度～ 平成24年度	今泉 祐治	名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授	2
A01 公	23136513 超高速生化学ネットワークシミュレーションの基盤構築	平成23年度～ 平成24年度	舟橋 啓	慶應義塾大学・理工学部・准教授	3
A01 公	25136706 反応速度論的パラメーター測定のためのイメージング基盤技術構築	平成25年度～ 平成26年度	青木 一洋	京都大学・大学院医学研究科・特定准教授	1
A01 公	25136711 多階層生体機能を解明する汎用シミュレータのヘテロ計算による高速化	平成25年度～ 平成26年度	萩原 兼一	大阪大学・大学院情報科学研究科・教授	1
A01 公	25136717 カルシウムクロック機構の再構築と平滑筋組織ペースメーカーシミュレーション	平成25年度～ 平成26年度	今泉 祐治	名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授	3
A01 公	25136725 PhysioDeigner の PDE 開発	平成25年度～ 平成26年度	岡 秀樹	東海大学・医学部・客員教授	1
A02 公	23136501 マウス心臓自動能の生後発達に関する生理学実験とシミュレーション研究	平成23年度～ 平成24年度	尾野 恭一	秋田大学・大学院医学系研究科・教授	2
A02 公	23136503 性ホルモン非ゲノム作用における心筋膜ラフト局在化シグナルの定量的解析	平成23年度～ 平成24年度	黒川 洵子	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授	4
A02 公	23136505 心臓における生体ストレス分子 TRP チャネルの役割	平成23年度～ 平成24年度	沼田 朋大	京都大学・地球環境学堂・助教	1

A02 公	23136506 TRIC-A 欠損による心臓機能破綻の解明	平成23年度～ 平成24年度	山崎 大樹	京都大学・生理化学研究ユニット・講師	2
A02 公	23136514 心臓組織ライブイメージングを利用した動物モデルの不整脈発生メカニズムの包括的解析	平成23年度～ 平成24年度	呉林 なごみ	順天堂大学・医学部・准教授	4
A02 公	23136515 心筋線維化における興奮収縮連関の多階層形態機能解析	平成23年度～ 平成24年度	栗原 敏	東京慈恵会医科大学・医学部・教授	4
A02 公	23136516 拍動循環培養システムを用いた心チューブの構築と機能解析	平成23年度～ 平成24年度	南沢 享	東京慈恵会医科大学・大学院医学系研究科・教授	1
A02 公	23136517 PIP2による輸送体活性制御とその破綻による心不全機序の統合的解明	平成23年度～ 平成24年度	喜多 紗斗美	福岡大学・医学部・講師	2
A02 公	23136518 ストイキオメトリーの多様性を考慮に入れた新しい心筋カリウムチャンネルモデルの確立	平成23年度～ 平成24年度	中條 浩一	自然科学研究機構・生理学研究所・助教	2
A02 公	23136519 心筋の電氣的興奮活動における貫壁性ばらつきを増大と破綻	平成23年度～ 平成24年度	相庭 武司	独立行政法人国立循環器病研究センター心臓血管内科・不整脈科・医長	1
A02 公	25136701 正常及び異常心臓自動能に関する生理実験とシミュレーション研究	平成25年度～ 平成26年度	尾野 恭一	秋田大学・大学院医学系研究科・教授	1
A02 公	25136702 PLN/SERCA2a レギュラトームによる心収縮調節機構の解明	平成25年度～ 平成26年度	小川 治夫	東京大学・分子細胞生物学研究所・准教授	1
A02 公	25136703 性ホルモンシグナルの細胞内局在化を考慮し	平成25年度～ 平成26年度	黒川 洵子	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授	7

	た男女別不整脈モデルの構築				
A02 公	25136705 心筋イオンチャネル病のリスク層別化と臨床管理におけるシミュレーションの応用	平成25年度～ 平成26年度	伊藤 英樹	滋賀医科大学・呼吸循環器内科・学内講師	1
A02 公	25136707 ミトコンドリアによる心自動能制御メカニズムの多階層解析	平成25年度～ 平成26年度	竹内 綾子	福井大学・医学部・特命助教	1
A02 公	25136708 心臓における不整脈基質 TRPM2 チャンネルの役割	平成25年度～ 平成26年度	沼田 朋大	福岡大学・医学部・講師	1
A02 公	25136709 心臓エネルギー代謝の頑健性とその破綻のメカニズムの統合的説明	平成25年度～ 平成26年度	塩井 哲雄	京都女子大学・家政学部・教授	4
A02 公	25136718 興奮伝導・不整脈発生における心筋組織の細胞間不均一性の関与	平成25年度～ 平成26年度	呉林 なごみ	順天堂大学・医学部・准教授	5
A02 公	25136719 心筋線維化における興奮収縮連関の細胞間相互作用形態機能解析	平成25年度～ 平成26年度	草刈 洋一郎	東京慈恵会医科大学・医学部・講師	5
A02 公	25136720 分岐理論に基づくヒト固有心筋自動能の発生機序並びに合理的制御法の説明	平成25年度～ 平成26年度	倉田 康孝	金沢医科大学・医学部・特任教授	1
A02 公	25136721 G蛋白活性調節因子による心臓興奮の制御とその破綻	平成25年度～ 平成26年度	佐藤 元彦	愛知医科大学・医学部・教授	1
A02 公	25136722 心筋形質膜－ミトコンドリアの Na ⁺ , Ca ²⁺ 輸送連関の in vivo モデル解析	平成25年度～ 平成26年度	喜多 紗斗美	福岡大学・医学部・講師	3

A02 公	25136724 ストイキオメトリーの 違いを考慮した KCNQ1 チャンネル活性 化機構の光生理学的解 析	平成25年度～ 平成26年度	中條 浩一	大阪医科大学・医学部・准教授	2
A02 公	25136727 QT延長症候群における 遺伝子変異部位別チャ ネル機能異常と不整脈 基盤・予後との関係	平成25年度～ 平成26年度	相庭 武司	独立行政法人国立循環器病研究セン ター心臓血管内科・不整脈科・医長	1
A03 公	23136507 腎排泄型カチオン性小 分子の多階層的生体挙 動制御解析	平成23年度～ 平成24年度	桂 敏也	京都大学・医学部附属病院薬剤部・ 准教授	2
A03 公	23136508 ナノ DDS 医薬の安全性 予測／評価システムの 構築	平成23年度～ 平成24年度	吉岡 靖雄	大阪大学・大学院薬学研究科・准教 授	1
A03 公	23136509 人工膜小胞への再構成 とプロテオミクスによ る尿酸輸送機能単位 の定量的発現機能解析	平成23年度～ 平成24年度	永森 收志	大阪大学・大学院医学系研究科・助 教	1
A03 公	23136510 血球細胞の活性酸素産 生における多階層制 御:分子構造変化からホ メオスタシスへ	平成23年度～ 平成24年度	藤原 祐一郎	大阪大学・大学院医学系研究科・准 教授	3
A03 公	23136511 骨細胞と腎臓／腸管を 結ぶ無機リン酸イオン 調節の分子制御機序解 明	平成23年度～ 平成24年度	辰巳 佐和子	徳島大学・大学院ヘルスバイオサイ エンス研究部・助教	1
A03 公	25136704 実験・計算科学による内 耳臓器内カリウムイオ ン循環の機能解析	平成25年度～ 平成26年度	任 書晃	新潟大学・大学院医歯学総合研究 科・助教	1
A03 公	25136710 多階層解析による薬剤 性心筋・骨格筋障害の支	平成25年度～ 平成26年度	松原 和夫	京都大学・大学院医学研究科・教授	3

	配因子特定と予防法の開発				
A03 公	25136712 ナノマテリアルの細胞内 ADME に関する数理モデルの構築	平成 25 年度～ 平成 26 年度	吉岡 靖雄	大阪大学・微生物病研究所・特任准教授	4
A03 公	25136713 血球細胞のプロトンチャネルによる生体防御システム	平成 25 年度～ 平成 26 年度	藤原 祐一郎	大阪大学・大学院医学系研究科・准教授	3
A03 公	25136714 輸送体間相互作用と発現変動の網羅的解析による輸送機能クロストークの予測基盤の構築	平成 25 年度～ 平成 26 年度	永森 收志	大阪大学・大学院医学系研究科・准教授	1
A03 公	25136715 無機リン酸イオン調節の多階層的制御機序解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	辰巳 佐和子	徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・助教	1
A03 公	25136716 生体リズムの階層性を基盤にした薬物移送リズムとリズム調整因子の探索	平成 25 年度～ 平成 26 年度	大戸 茂弘	九州大学・大学院薬学研究院・教授	3
A03 公	25136723 Na イオン恒常性と浸透圧維持の多階層調節システム	平成 25 年度～ 平成 26 年度	檜山 武史	基礎生物学研究所・助教	1
公募研究 計 44 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

研究領域名:統合的多階層生体機能学領域の確立とその応用

研究期間:平成22年～26年度、領域略称名:多階層生体機能学、英語領域略称名:HD Physiology

領域代表者:大阪大学・大学院医学系研究科・教授・倉智嘉久

研究経費:平成22年度255,200,000円、平成23年度:239,300,000円、平成24年度:233,300,000円
平成25年度:256,200,000円、平成26年度:245,700,000円

1.1 学術的背景

ヒトゲノムの解読が終了し、主要な蛋白質の機能が詳細に理解されてきた今日においても、その病態の理解や治療戦略の開発が困難な疾患が多く残されている。これには、多くの場合、対象となる疾患と関連する生理的な機能がどのように発揮されているのかという問いに対して明快で論理的な解答が得られていないという問題が根本に存在する。その主因として、生体は分子レベルから、細胞、組織、臓器といった多階層性を有する、複雑で巨大なシステムである点が挙げられる(図1)。つまり、生体のシステムがどのように機能しているのか、またそれが病態では如何に破綻しているのかの理解が十分ではない。これを理解するには、個々の階層レベルにおける機能の理解を深めるとともに、構成要素間・階層間の相互作用を研究し、個々の階層間を統合する論理を見出していく必要がある。しかし、そのような生体機能の多階層性を取り扱う学術体系は未だ十分に確立していない。

そこで本領域は、「生命の多階層性」を分子機能と生体機能を結ぶ「かぎ」ととらえ、生命システムの振る舞いを規定する相互作用を探求する新しい学問『多階層生体機能学』の確立を目指す。階層間の相互作用の理解が進めば、生理的機能を多階層において高精度に表現することが出来るはずである。多様な時空間スケールで機能している生体システムの解析には、データを一元化できる統合的な数理モデルとそれを解析するシステム科学のアプローチが非常に有効である。「多階層生体機能学」のための適切な新しい方法論と基盤技術の研究を行う。

また具体的な課題として、「心臓の電気現象」と「小分子の生体内挙動」の多階層性を取り上げ、この2つの問題に集中する。これらの課題には、不完全であったとしても、様々なコンテキストで得られたデータを統合し、不整脈や薬物動態という事象の理解に挑戦し続けてきた歴史がある。これらの課題を通して再現性と定量化に優れた実験方法が確立すれば、その応用によって、より一般的な課題に対しても統合的な理解が大きく進むはずである。そして、治療方法の決定や患者への説明、創薬の効率化に必ず役立つ。

次世代システムバイオロジープラットフォームの構築が、方法基盤として本領域では必須であるとともに、その科学的妥当性や臨床的実用性の検証に実証研究も必要である。この目的達成に、以下の研究項目 A01・A02・A03 の構成で研究を行なう。研究項目 X00(総括班)は領域の運営と得られた研究成果の体系化を担う。

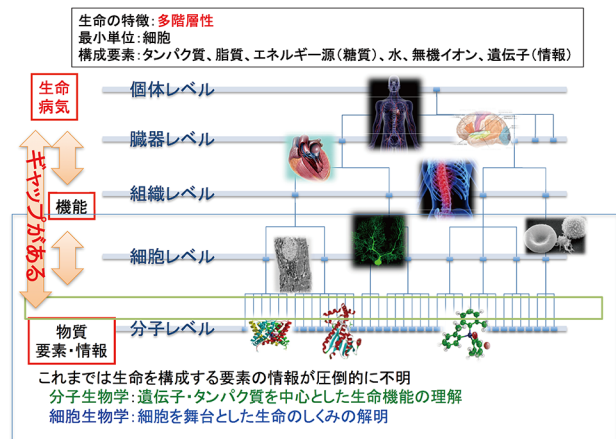


図1. 生命のもつ多階層性

1.2 研究領域の到達目標

本領域の最終目標は、生命の多階層性を中心命題とし学際的研究を強力に推進し、非常に複雑な生体システムを統合的に理解する『多階層生体機能学』を確立すること、に定めている。統合的生命科学分野は、いまだ真の意味で学術の域に成熟していない。要素の情報を詰め込む技術を開発するだけでは不十分である。多階層性を有した生体機能を理解するには、分子・細胞の深い理解に根ざした実験科学的アプローチとその生体工学的モデル化、そして、大量の情報の扱いに長け、システム特性の評価・可視化が可能な情報科学的アプローチを有機的に結合させ、新しい科学分野を創生していく必要がある。これが、我々が「多階層生体機能学」としている学術分野である。これは、本研究種目の対象となる「既存の学術分野の枠に納まらない振興・融合領域の創成を目指すもの」に該当し、共同研究の推進や研究者の育成を通じて我が国の学術水準を向上させる目的を持っている。我々は、1) 本分野のための適切な新しい方法論・システム基盤の確立、2) 具体的な主題設定でのその応用検証、を行う。これにより、多階層生体機能学の原理の発見を図るとともに、将来の「予測医学」への展開を目指す。本プロジェクト終了時点では、本領域のためのシステムバイオロジープラットフォームを広く公開し、この分野の発展の基盤を提供することを到達目標としている。

1.3 本領域研究の具体的課題

本研究領域の目標実現の為、以下の三つの項目を設定し(図2)、具体的な課題を設定している。

研究項目 A01「統合的多階層生体機能学推進のための基盤システム構築」では、北野(研究項目 A01 代表)がこれまでに推進してきた『システムバイオロジーによる遺伝子・細胞レベルでのシグナル伝達パスウェイネットワーク解析』と倉智(領域代表者)が推進してきた『フィジオーム・システムバイオロジーによる予測医学基盤システム』に関する開発研究を、領域としてさらに調和・融合・発展させる。そして、生体の構造と機能に基づく数理モデリング、シミュレーション研究を行うための革新的な次世代の『システムバイオロジーオープンプラットフォーム』を構築することが主たる課題である。またこれと平行して、生体機能のシミュレーション技法の研究、シミュレーションツールの研究開発、そしてそれらの連携を可能にする研究を行う。

研究項目 A02「心臓興奮の頑健性と破綻の多階層システムバイオロジー研究」では、単一臓器の多階層垂直統合によって初めて理解可能となる機能を研究する。対象となる臓器は心臓である。心臓は、ヒトであれば100年近くにわたり興奮性・拍動を維持する。その頑健性(ロバストネス)は生命維持に必須であり、心筋細胞のイオンチャネルやトランスポーター、受容体や細胞内シグナルパスウェイ関連分子などのダイナミックな相互作用を基盤とした心筋細胞の活動電位のリズムカルな発生とその心臓組織内での興奮伝播が基本である。疾病や遺伝子異常によるこの頑健性の破綻は、致死的不整脈発生の原因となる。分子・細胞・組織・臓器の各階層における実験研究に基づく心臓電気活動の数理モデルをプラットフォーム上に作製し、それらを繋ぐ多階層システムとしての心臓電気活動のロバストネスとダイナミクスの動作原理とその破綻としての病態のシステムの理解を目指す。

研究項目 A03「小分子生体内挙動の多階層システムバイオロジー研究」では、多臓器間の相互作用により発現する生体機能を研究する。具体的には、血中の小分子濃度の恒常性の維持に集中する。体内での生合成過程がなく、複雑性の低い小分子として、薬物の体内動態の研究からスタートし、各臓器の膜輸送分子や代謝酵素のネットワークとして、生体の多臓器機能協調のシステムの理解を目指す。

領域推進に向けてベストな布陣となった三つの研究項目 A01・A02・A03 を相互に補完・発展的に機能させ、「統合的多階層生体機能学領域の確立と応用」に向けたあらゆる手立てを企画・実践するのが研究項目 X00 総括班である。総括班は領域の成果の体系化と公開、領域外からの批評への対応も行なう。

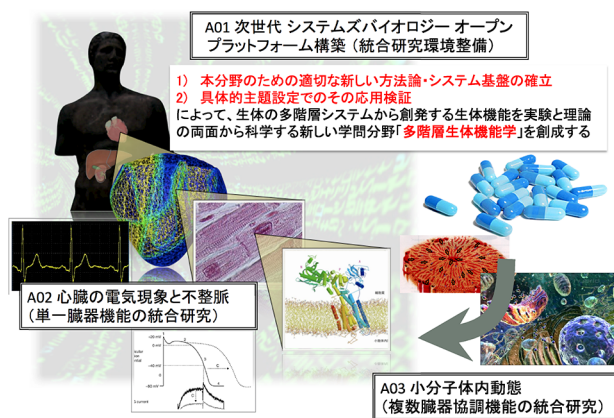


図2. 本領域を構成する3つの研究項目

1.4 本領域が「我が国の学術水準の向上・強化」に繋がる点

我が国では、医学・薬学・生命科学研究者による実験科学の成果を数理理論体系化できる研究、つまり理論が分かる wet 研究者や、数理・工学・情報系研究者による理論研究を実験科学的に実証する研究、すなわち実験を理解した dry 研究者といった融合領域で活躍する研究者は、純粋な wet 研究者、dry 研究者に比べて極端に少ない。この要因として、これらの融合領域研究に携わるには、数理工学的技術と医・薬・生物学的専門知識をともに必要とするだけでなく、我が国における工学・情報系と医・薬学系の研究者の連携の在り方等にも課題がある。一方、米国の筆頭とする諸外国の現状は大きく異なり、融合領域での研究者人口は過去にない急速な増大をみせている。特に、米国、ヨーロッパはもとより、近年はアジア・オセアニア地域でも活性化が見られるフィジオーム・システムズバイオロジー分野は、動物実験や臨床研究のみでは機序解明が困難な問題に対する有効なアプローチの一つとして生体機能シミュレーションが推進される方向にあり、欧米の製薬企業、FDA(米国食品医薬品局)、NIH(米国国立衛生研究所)、NSF(米国国立科学財団)なども積極的にシミュレーション研究を採用する動きがある。我が国でも、難病の病態解明を通じた治療法の開発、薬の効果の評価など、革新的な未来医療の実現に向け、国策として生体機能シミュレーション技術の高度化に取り組む必要がある。しかしながら、それを底上げするような基礎研究への支援、および組織的な取り組みの推進という面は充分ではない。

我が国には本来、フィジオーム・システムズバイオロジー分野で十分に活躍できるハード・ソフトそれぞれの技術的バックグラウンドがある。本領域研究の発足によって、工学・情報系と医・薬学系の研究者間の障壁が取り払われ、学术界のみならず産業界においても活躍できる優れた人材が数多く輩出されることが、我が国の学術水準の向上・強化に直結する。これは日本だけでなく外国に対する貢献の意味でも極めて重要である。

2. 研究領域の設定目的の達成度（3ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

本新学術領域「多階層生体機能学」は、「還元的な生命科学」から「統合的生命科学」へのパラダイムシフトを逸早く積極的に実践すべく推進されたものであり、本研究分野で先導的な役割を果たした。領域の発足時の到達目標である、1) タンパク質・細胞・組織・臓器・臓器相互作用の生理・生化・生物物理・解剖学的情報を全て扱える革新的な次世代システムバイオロジーオープンプラットフォームの構築、2) 心臓電気現象の頑健性およびその破綻としての病態のシステム的理解、3) 血流によって繋がれた多臓器間の相互作用によって生まれる体内小分子の恒常性維持機構のシステム的理解の全てが達成された。我々の研究成果が関連研究者に波及し、内外の動向が「多階層生体機能学」の概念、必要性を益々支持する方向へ向かっている。さらに加えれば、本領域が推進する「次世代システムバイオロジープラットフォーム構築」は国際的な枠組みに発展した。

2.1 研究項目 A01：統合的多階層生体機能学推進のための基盤システム構築

研究領域発足時点でシステムバイオロジー分野の世界標準となっていたモデル記述言語SBML (Systems Biology Markup Language) とモデル構築シミュレーションソフトウェアCellDesignerによってサブ細胞・細胞レベルの情報を扱うことはできていた。そこで新たに多階層生理システムのモデル記述のための言語PHML (Physiological Hierarchy Markup Language) とこれに準拠したモデル開発ソフトウェアPhysioDesigner・シミュレータFlintを開発した。そしてCellDesignerとPhysioDesignerの連動、つまり細胞内レベルはSBMLで、組織・臓器など生理機能レベルはPHMLで記述することで、それぞれの長所を活かしたモデル化を可能にした。これにより、サブ細胞レベルから細胞・組織・臓器レベルまでの多階層のシステムバイオロジー分野に対応したオープンプラットフォームが構築された(倉智・北野)。平成24年1月にPhysioDesigner Version 1.0 α を公開後も、さまざまな機能の追加・不具合の修正・改良を加えながらアップデートが繰返され、平成27年3月31日にはVersion 1.2を公開した。これまでに世界50カ国からおよそ1,600件のダウンロードがなされている。加えて、シミュレーションデータを可視化するためのツール(PhysioVisualizer)や、各種データベース(PH Database)を用意し、モデリング(PhysioDesigner・PH Database)、シミュレーション(Flint)、可視化(PhysioVisualizer)という一連の作業をシームレスにサポートする基盤システムを構築し、一般公開するに至っている。

サブ細胞レベルよりも詳細な遺伝子・蛋白質レベル(分子レベル)として、分子動力学(MD)法によるシミュレーションを用いてチャンネル蛋白質のイオン透過率を定量的に計算する手法、およびその結果を情報科学的に解析する新しい手法(状態遷移グラフ解析)を提案した(木下)。また、生体機能のシミュレーションにおいて形態学的情報を考慮することは重要であるが、これをシステムティックにサポートするために、PhysioDesigner上で数理モデルに形態モデルを統合する機能の開発を進めた(公募班・岡)。新たなシミュレーション技法の研究開発が進んだことにより、従来、生体機能シミュレーションにおいて困難であった問題点を克服するに至っている。

モデルサイズが巨大化する傾向にある中、シミュレーションの高速化技術の開発は必須である。巨大な多階層数理モデルの高速シミュレーションのための実行コード自動生成技術(天野)、GPUを用いたFlintの高速化技術(公募班・萩原)、GPUを用いたSBMLモデルの高速シミュレーション技術(公募班・舟橋)の研究開発成果をオープンプラットフォームに反映させた。加えて、スーパーコンピューター「京」上で動作するFlint S、そしてクラウド上にシミュレーションサーバーを稼働し、ウェブブラウザ上でユーザーインターフェイスを提供するFlint K3シミュレーションサービスの開発といったハイパフォーマンスな計算機リソースを利用するための技術開発も並行して行っており、FlintをベースとしてFlint K3は <http://flintk3.org> においてすでに公開され実用されている。シミュレーションツールの多様化についても十分に達成できた。

他方、研究項目 A01 は領域の研究環境の整備という面も併せ持っている。オープンプラットフォームを利用したモデル研究で予測された標的分子の効果を検証する実証研究へと繋げるため、新たな有機化合物ツールの設計・合成に関する研究を行い、100種類以上の薬物を領域内の研究班に提供した(張)。また高感度 FRET バイオセンサーの系統的作成方法を開発し、生細胞内における酵素反応パラメータの定量的測定を可能にした。さらに、蛍光相関分光法 FCS、蛍光相互相関分光法 FCCS を用いた生細胞内での解離定数を測定する手法を新たに開発し、領域内の研究班に提供した(公募班:青木)。特に FRET バイオセンサーは、領域外研究者から多数問い合わせがあり、大変な反響をよんでいる。モデルの実証研究のため多因子再構成系モデル細胞の作成手法を開発した(公募班:今泉)。細胞を用いた不整脈治療薬のスクリーニングシステムも開発した(倉智/今泉)。以上の様に、領域研究の推進のための新たな実験ツールの提供・手法の開発の点からも目的を十分に達成できた。

本領域において開発したソフトウェアを含め、これまで多くの学術用ソフトウェアが開発されている。一方、ソフトウェア間連携にはこれまで注意がむけられておらず、ユーザーが複数のソフトウェアを使用する際に不便が生じていた。北野はこの問題を解決するためにGarudaアライアンスを設立し(<http://www.garuda-alliance.org>)、各ソフトウェアにおける改良を最小限にとどめながら、それらのソフトウェアをシームレスに連携させるGaruda platformを開発した。この取り組みに、国内外の大学・研究機関が参加を表明しており、すでにおよそ約80個のソフトウェアをGaruda platformに対応させることができた。Garuda対応ソフトウェアを集中管理する仕組みとしてGaruda Gatewayを公開した(<http://gateway.garuda-alliance.org>)。これらのソフトウェアがフリーソフトウェアとして一般に公開されたことは当

該分野の発展への寄与の観点から意義は大きい。このプラットフォームの世界標準化に向けた活動も北野・倉智らを中心に既に行なっている。例えば、オーストラリアの全研究者に公開されているNeCTAR research cloud上に前述のFlint K3が導入された他、理研NIJCが運営するINCF Japan-node Simulation platform上にPhysioDesignerとFlintが導入された。また、国内外の製薬企業、化粧品メーカーなどからPhysioDesigner/FlintやGaruda platformに関する問い合わせが多く寄せられている。Garuda Platformに準拠し、セキュリティ強化を行った企業向けのシステムがSBX Technologies Inc.より販売され、国内外の製薬企業、化粧品企業などに導入され、それらに対してチュートリアルを開催するなど、事業化も進展している。教育における活用も広まりを見せており、例えば、大阪大学、九州工業大学などで導入されている。さらに、シンガポールでは、A*STAR Computing Resource Centerに設置されるスーパーコンピュータ上にGaruda Platformを実装し、広範なユーザーにサービスを提供する計画が始まっている。

Garuda Platformの、オープンイノベーションを可能とする共通基盤としての重要性に対する認識は浸透しつつあり、医療情報を統合する基盤としてのフィジビリティスタディーが、文部科学省のイノベーション・ハブ・プログラムの一環としておこなわれることになるなど、大きな展開がまさに起きている状況である。

このように、本領域を強力に推進する一連の基盤ソフトウェアの開発と研究環境の共通インフラの整備は当初の計画以上の成果をあげた。

2.2 研究項目 A02、研究項目 A03：プラットフォームの具体的課題への応用検証

プラットフォームの具体的課題への応用検証として、研究項目 A02 は単一臓器機能として心臓の電気現象の頑健性とダイナミクス、及びその破綻としての不整脈をミドルアウトのアプローチから理解することを目標とした。心臓の電気現象に限らず、還元的生命科学成果を統合する多階層のシステム論理の欠如が統合的生命科学の大きな課題である。分子-細胞階層間で既に認知されているように、機能を定義するには機能分子の細胞内分布と細胞微細構造といった空間・形態を考慮しなければならない。本研究項目では、この「形態・構造-機能相関」の考え方を、組織・臓器階層まで拡張することを数々のモデル研究から提案した。例えば、興奮伝導の頑健性維持における洞房結節やプルキンエ線維網がもつ電気的不均質性の役割、心房細動時の心室拍動制御やそれに対する抗不整脈薬の作用に対する房室結節の分岐構造の意義、心臓冷却による心室除細動時の心室格差の存在意義や、コネキシン 40(Cx40)変異によるプルキンエ不整脈発生へのプルキンエ線維網の非対称性の役割の解明などは、心臓組織を構成する細胞形態や構造に改めて着目した結果、達成できた研究である。元来、形態・構造情報を切り捨てたモデルの単純な積み重ねでは理解できなかった心臓電気現象の頑健性とその破綻としての不整脈の理解を進める新しい階層間のシステム論理を提案できた(倉智・中沢)。更に、A03 山下班との共同で、倉智らの心筋細胞活動電位数理モデルに基づいた全心室興奮伝播モデルと血中薬物動態モデルをドッキングさせ、抗不整脈による抗不整脈作用の3Dシミュレーションに成功した。モデル研究と並行して、不整脈の遺伝性基盤や、心リモデリング、神経性の制御、薬物作用による不整脈制御へのより詳細な理解を押し進める wet 研究が実施され、それらの実験データに基づいたモデルの構築、システム解析が CellDesigner および PhysioDesigner を利用して行われた(蒔田・井上・石川・本荘・中沢)。具体的には、GWAS やエクソーム解析により、進行性心臓伝導障害、Brugada 症候群、洞不全症候群、QT 延長・短縮症候群等に関して新たな遺伝子変異が同定され、その不整脈基質としての重要性が 2D-sheet・3D-slab の組織レベルのシミュレーションによって証明された(蒔田・中沢)。ストレス応答分子 TRPM4 が心房や心室の不整脈性興奮 (EAD) の新たな基質となることや、その家族性遺伝子変異による内因性 PIP₂ 制御の破綻が不整脈の持続に密接に関与していることが、FRET 法などを用いた定量的測定結果に基づいたシミュレーションによって明らかとなった(井上)。また、Ca 抑制型・非抑制性アデニル酸シクラーゼアイソフォームを組み込んだ心筋細胞モデルの構築に成功し、cAMP シグナリングと Ca ダイナミクスのクロストークによって cAMP 濃度の周期的振動が発生する機序が明らかになった(石川)。最後に、超高速・高精細光学マッピングによって得られた心筋興奮伝播ダイナミクスの解析結果を中沢班の組織シミュレーションに反映させ、心不全、心房細動、完全房室ブロック、急性心虚血等の種々の病態心臓における不整脈基質形成の機序や、IKs 阻害薬、ギャップ結合機能促進薬、bebridil、amiodarone 等、臨床的に頻用されている抗不整脈による細動・頻拍に対する薬物作用機序の解明が進んだ(本荘・中沢)。公募研究は計画研究の方向性に沿った研究を実施し、モデル化に必要なデータの収集やモデル研究から示唆された新たなアイデアの実証研究に寄与している。このように各階層で新たに得られたデータがモデルの開発・改良によって数理的に記述され、研究項目 A01 の開発したプラットフォーム上で統合された。生体機能を定義するには「形態・構造-機能相関」を考慮する必要があり、それが生体システムの頑健性に貢献しているという考え方は先に述べたが、そのシステムの破綻といえる不整脈の発生は、分子機能の異常だけでなく、「形態・構造-機能相関」の異常と考えられるものが多く存在した。還元的生命科学アプローチによる理解には限界があり、「多階層生体機能学」の研究領域の必要性を明示した。

wet と dry の融合研究から、新しい不整脈基質形成の機序やこれを改善する為の薬物標的や戦略について知見を得ることができ、ヒトでの臨床応用の段階に入っているものもある。また 2013 年ごろから、ICH(日米 EU 医薬品規制調和国際会議)では治療薬候補の心臓安全性予測に関するガイドライン(S7B, E14)の改訂が予告されている。本領域の研究者が日本のアカデミアを代表し国際的な議論に参加している。研究項目 A02 の成果が新薬開発への貢献というかたちで社会導入され始めている例といえる。このように、当初の計画を超える進展がみられた。

一方、多臓器機能協調による小分子体内動態のシステムバイオロジーを実施する研究項目 A03 においても、著しい進展が見られた。生体内挙動を記述する数理モデルの構築という側面では、主に薬物分子をモデルとして用

いて検討が進められた。特に消化管における小分子吸収過程に関して、経時的な消化管細胞内分子濃度推移を簡便に記述できる数理モデルは存在しなかったが、小分子が消化管管腔内で溶解し、拡散しながら移動していく過程を、位置関数及び分散関数を用いて記述する新規手法 Translocation Model が構築され(鈴木)、実験的な測定が十分に可能な範囲のパラメータから精度良く消化管吸収過程を予測することが可能となった。構築されたモデルは PhysioDesigner に実装されており、消化管細胞内の代謝酵素や膜輸送担体などの分子機能、および転写調節を介したこれら分子活性の変動までを、自由にモデルに組み込むことが可能である(山下・鈴木)。さらに肝臓における代謝・胆汁排泄過程および腎臓における尿排泄過程を加えて全身循環モデルとすることで、小分子の生体内挙動を精度良く予測するモデルへが構築された(山下・鈴木・樋坂・楠原)。また、薬物動態の数理モデル化研究を進めた一連の研究においては、実臨床における種々の問題に対する対応を意識したモデル化研究も展開され、例えば、透析導入患者における投与量設計を支援するため、透析導入時の体内動態を精度良く予測する推定手法の構築(鈴木)や、母乳を介した小児への薬物暴露を推定するため、薬物の乳汁以降の予測モデルも構築された(鈴木・楠原)。また、薬物間相互作用を包括的に予測するためのモデル化手法も本領域内で大幅拡充され、臨床薬剤師向けのブックレットに纏められて活用が開始されただけでなく、厚生労働省における薬物間相互作用ガイドラインの策定過程にも、領域研究者らが全面的に参画し、内容が反映されることとなった(鈴木・楠原・樋坂・前田)。さらに、薬物分子の挙動記述を目指した一連の研究は、A01 北野および倉智からの技術的サポートを得て新たな方向へ発展し、癌薬物療法で広く用いられるキナーゼ阻害薬に関して、その副作用発現メカニズムのシステマ的理解を達成するための研究に繋がり、米国医薬食品局(FDA)と本新学術領域が連携を開始する際のきっかけとなった。内因性小分子の生体内挙動研究への発展という側面では、コレステロールや脂溶性ビタミンなどの高脂溶性物質および痛風リスク因子である尿酸などに関して、消化管での吸収・排泄や胆汁中への排泄・再吸収過程を担う膜輸送分子の実体が解明され(鈴木)、さらにそれら因子の転写調節を研究する技術基盤などが構築された(影近)。また無機塩類に関しては、リン酸・カルシウムなどの消化管吸収・骨代謝出納・尿中排泄などを介した制御に関わる種々の分子実体が解明され(鈴木・辰巳)、カリウムやナトリウムなどのイオン類の体液濃度調節機構なども明らかにされた(檜山)。加えて、体内時計による小分子動態制御システムの変動に関する研究も進展し、薬物の毒性発現などの日内変動に理論的な根拠が与えられた(大戸)。

これらの研究は、研究項目A01で整備された基盤ソフトウェアの開発と研究環境の共通インフラを活用したものである。領域形成によって、当該分野における学際的な研究は疑うこと無く活性化された。そして、上述するような成果が挙げられた。研究項目A02、A03の目的は全て達成され、その効果は期待以上のものであったと考えている。

2.3 研究項目 X00 (総括班) : 多階層生体機能学領域の確立

① 総括班が主導する領域研究班の大部分が連携するプロジェクト

領域発足当初から総括班が中心となって、薬物の投与からヒト体内動態、そして心臓への影響を連動させて解析出来る、いわゆる ADME/T のシステム開発を行なってきた。すなわち、A01 の開発する研究プラットフォームの上で、A02 が実施する心臓電気現象の統合研究の成果と A03 が実施する薬物動態の統合研究の成果を有機的に連携させる。この領域一大プロジェクトは研究期間に実現した。臨床応用への可能性の期待し、モデルの精緻化やシミュレーション精度と速度の向上をおこなった。このモデルは PH Database に公開されている。

② 国際的な枠組みへの発展

本領域の英語でのプロジェクト名を『HD (high-definition) Physiology Project』として、国際生理学連合 IUPS との連携に留まらず、米国食品医薬品局(FDA)や欧州 Virtual Physiological Human (VPH) プロジェクトなどとも連携を図っている。米国 FDA との連携は計画段階では想定していなかったが、当プロジェクトに興味を持った FDA 側の申し入れで行われ、抗がん剤などの承認過程で利用される心毒性計算機予測システムを構築することが長期的な目標である。現在、北野(A01 代表)、倉智(領域代表)、鈴木(A03 代表)が中心となり研究を進め、当プロジェクトで開発されたソフトウェア基盤を提供することになっている。

当該分野の重要性がますます増加し、関連する国際雑誌の創刊が続いた。中でも Nature をはじめ権威ある雑誌を数多く発刊する Nature Publishing Group (NPG) が当該分野に大きな関心を寄せ、本領域の北野との交渉により、Systems Biology Institute と NPG の共同で“npj Systems Biology and Applications”の創刊を決めた。初代 Editor-in-chief を北野が務める。引き続き、当該分野の世界的な発展にイニシアティブを持つてのぞめる。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1ページ程度）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

本新学術領域の研究を推進する上で大きな問題点は生じなかった。

以下には、平成23年度からの最先端・次世代研究開発支援プログラム(以後、最先端プログラム)の実施に伴い、研究項目A03の計画研究組織において、奥野恭史と大槻純男が代表を務める計画研究を山下富義と楠原洋之を代表とする組織にそれぞれ変更したことの妥当性と効果について説明する。

次世代システムバイオロジープラットフォームの構築を行いながら、実証研究を実施する、という目的には、研究項目A01・A02・A03の構成が必然的である。研究項目A03は、「小分子の生体内挙動の多階層性」を研究するために、分子から臓器の各階層で十分な実績と研究遂行能力のある、計画当初としてはベストと思われる計画研究代表者による研究組織を形成した。領域としては、研究者の自由な発想から来るボトムアップの研究活動は、科学の発展に必要不可欠であり、その活動を尊重するという観点から、最先端プログラムへの応募自体を制限することは適切でないと考えていた。この判断は結果的に、複数の研究代表者が最先端プログラムに採用されるという事態を招いたが、優秀なメンバーを集めたことの裏返しでもありやむを得ない。一方で、研究代表者が最先端プログラムへ応募することを把握した段階で採択される可能性も考慮し、緊急のバックアップ・プランを想定し、対応の準備を行っていた。事態を受けて、想定していたバックアップ・プランを起動させることで、問題なく継続性を維持して研究を進めた。

変更後に代表をお願いした山下富義は、奥野恭史とは独立に小分子と各種タンパク質との相互作用予測技術を開発しており、分子階層の研究のバックアップ・プランに考えていた。特に山下は、薬物代謝酵素の発現制御に関わる分子ネットワークに関する研究を実施している他、平成15-19年度に実施された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京都大学拠点「異分野融合による分子実体に基づく生物物理学的シミュレータの開発」(研究代表者・野間昭典)では、消化管での水や電解質の移動を表現する生理学モデルと薬物吸収動態モデルを連成させるバイオシミュレータを開発し(特許公開WO2006/057268、シミュレーション装置およびプログラム、発明者:野間昭典・山下富義・竹内綾子・寺島啓介、出願者:国立大学法人京都大学・大日本住友製薬株式会社、国際出願日:2005年11月24日、国際公開日:2006年6月1日)、またさらにA01-2北野らが開発したCellDesigner/SBMLを用いて薬物動態モデルを記述した経験も有する研究者であり、研究期間の中期以降、領域として統一プラットフォーム上に薬物動態モデルを搭載する過程において、何らかの形で協力を仰ごうと考えていた研究者であった。さらに奥野の共同研究者である新島聡には、引き続き分担者として本計画研究を遂行して頂いた。山下と新島が組むことにより、分子階層の研究は汎用性が高まったと言える。また奥野には連携研究者として研究をサポートして頂いた。

一方、楠原洋之は、全身のネットワークモデルを構築できる研究者として、今回公募研究課題として応募があり、採択が決定していた。研究項目A03の中心課題に対して解決力を供給できる研究者が領域に加入し、より一層の研究推進を見込める人員配備が実現したところであった。楠原も、山下同様、領域がバックアップ・プランとして考えていた有力研究者の一人であり、今回の事態を受け、公募研究から計画研究代表への移行をお願いした。大槻純男の有するタンパク質定量技術は、組織・臓器階層における薬物動態を記述する生体システムの構築のために重要な技術であるが、大槻チームの構築した定量技術を、肝代謝酵素に発展的に応用した実績を有する樋坂章博に分担研究者として参加して頂く。樋坂は肝臓の拡散モデルの構築など、薬物動態の数理的解析に大きな実績を有する研究者であり、鈴木チームの連携研究者として数理モデル構築をサポートしてきた。平成23年度より、そのタンパク質定量技術を軸として楠原チームに加わることで、数理モデルの構築だけでなく、ウェット実験の必要な課題にも取り組むこととなる。楠原と樋坂を連携させることでタンパク質量の定量計測をもとにした全身のネットワークモデルの構築が可能になり、大槻チームの後継班として問題なく計画を遂行できる体制となる。

従来計画では、A03項目の各班の成果を体内動態記述モデルへ統合する際、A03-4の鈴木チームが、全面的に介入して全体をスーパーバイズする予定であった。実際に領域がスタートし、領域全体における難関課題の抽出が進んだ結果、鈴木チーム(A03-4)にかかる負担がかなり高くなる可能性が見えてきていた。つまり、今回の組織変更後の布陣は、奥野・大槻両チームが果たすべきであった役割を十分に果たしつつも、鈴木チームに負荷がかかり過ぎる恐れがあった部分を、計画研究組織内で分担できるようになり、より力強い組織となった。当初の領域計画を着実に遂行しながら、研究計画を補完し、プロジェクトを強力に推進することが可能となった。これはこの組織変更による正の影響であると言える。

一方、予見される領域への負の影響の最も大きなものは、平成23年4月から本組織変更の承認が得られるまでの期間の研究の遅れであった(この期間は山下チーム、楠原チーム共に予算執行ができない)。そこで、この影響をできるだけ小さくするために、まずはバックアップ・プランの迅速な起動を行い、新代表との打ち合わせや領域全体会議(平成23年6月19日、20日開催)への招集などを行った。その中で、領域の計画や課題の共有、領域内の共同研究体制の具現化と事前準備を進め、新代表が審査後、速やかに研究を開始できるよう、事前準備に万全を期した。

4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ程度）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

4.1 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況

当領域発足時に、『5年間という限られた期間、予算の中でどこまでの研究成果が期待できるのか。』という意見があり、『本研究領域の研究成果を十分に生み出すためには、研究領域としての目標設定をより明確にしていくことが重要である。その意味でも、研究領域として対象を広げず、心臓とドラッグデリバリーの問題に集中する必要がある。』との指摘を受けた。そのため本新学術領域研究は、領域発足直後の平成22年度の第一回領域全体会議において、本領域研究の目標を、『5年以内に心臓/循環器系の電気現象の分子から生体レベルまでの垂直統合モデルと、全身薬物動態の分子レベルモデルを統合した、創薬ならびに臨床への応用が期待できる統合モデルの構築と解析を可能にするプラットフォームを実現する』と、明確に設定した。この到達目標は第一回公開キックオフシンポジウムにおいて関連分野研究者と議論した上で、最終的にコミットメントした。更に目標達成までのマイルストーンを設定し、最終年度まで8回開催の領域全体会議ではその都度、領域全体の研究進展状況を調査し、必要なアクションの企画・実施を迅速におこなってきた。平成23年度および25年度より公募研究が加わった際にも、直後に領域全体会議を行い、領域の研究目的と到達目標を班員への確に伝達し、浸透させることに努めた。

また、『各計画研究が wet と dry の研究成果を上手く統合していくことが重要であり、さらにその枠組み中に公募研究がどのように取り込んでいくのか工夫が必要である。』との指摘を受けている。これを受け、各研究計画班では、直ちに実験(wet)科学と計算・理論(dry)科学研究の融合研究を促進する組織編成を行った。領域発足後はさらにその組織を盤石とするため、融合領域研究に携わる研究者の育成にも努めた。例えば、若手を中心に、dry研究室、wet研究室間の研究者交流(計画研究代表者の研究室が受け入れ先となる)をサポートし、最先端の実験成果や実験手法の共有を推進した。これが領域内共同研究に繋がり、またそこで新たなスキルを身につけた研究者は派遣元の研究班でも学際的研究推進の中心的なメンバーとして力を発揮した。研究者交流は個人で研究を実施する公募班においても適用して推進した。また、公募研究の多くは wet 研究者であるが、最適な領域内 dry 研究者との共同研究推進のためのマッチング、ソフトウェア利用のチュートリアルの開催、研究者間の意見交換ができるように領域全体会議や公開シンポジウムなどの機会を設け、公募研究を本領域に取り込む工夫を継続した。

さらに、『定量的測定とシミュレーションをつなぐ合成生物学的な研究が重要ではないか。』という意見を頂いた。公募研究の制度を最大限活用し、細胞内微細環境を精製膜に再構成する技術や複数の遺伝子を安定導入した細胞の集団を作成する技術(公募今泉・小川・永森など)、細胞を任意の層状に重ね合わせる組織工学技術(公募南沢)など、多階層生体機能学で鍵をにぎる実証研究に威力を発揮すると考えられるユニークな技術シーズを領域に導入した。実際、公募研究班と計画研究班の実験技術を中心とした共同研究も活発に行われた。従って、計画研究で欠けている部分は補充できたと考えている。

多階層システムのモデル研究の本格化に伴い、シミュレーションの計算量は増大し、これは研究を推進する上での障害になりうる。計算精度を保持したまま、計算量を抑制し計算スピードを向上させることが対策として考えられる。本領域ではタスクフォースを結成し、計算量削減のための議論を継続的に実施した。新しい計算アルゴリズムを積極的に取り入れた。また公募研究の制度を活用し、並列化による高速シミュレータの開発を実施した(舟橋)。また、計算機資源の確保を本領域の予算で行った他、京コンピュータの利用も申請し、実際に使用することで京コンピュータ対応の Flint も開発できた。さらに、大規模計算を提供するハイパフォーマンスコンピューティングセンターに、我々のソフトウェアの導入を働きかけており、海外の幾つかのセンターが導入を表明している。

4.2 中間評価で指摘を受けた事項への対応状況

総合所見として、『本研究領域は、生体現象を構成する各階層の相互作用を各種データの一元化による数理モデル構築と、システム科学的解析技法の開発を基盤として解明し、その統合から「多階層生体機能学」の確立を目指すものである。次世代の「システムバイオロジープラットフォーム」の開発を中心とした基盤システム構築が進んでおり、米国 FDA との連携も開始されるなど、プラットフォームの国際標準化に向けた普及活動が本格化している。』とコメントされた。さらに着目点毎の所見として、研究の進展状況に関しては、『「システムバイオロジープラットフォーム」の研究開発が進み、主要ソフトウェア群の正式版が既に公開されており、今後の世界標準化に向けた取組の基盤ができたといえる。』、また『実験科学と計算・理論科学の融合研究を促進する組織づくりと研究者交流が進んでいると判断できる。』、研究成果に関しても『心臓電気現象に関する多階層統合モデル研究においては、従来の生命科学の還元的アプローチの限界を乗り越えた研究が具体的に実施されている。また、小分子体内動態についても新規ソフトウェアにより、従来の知見を越えた成果が得られつつある。』と着実な研究の進展が中間評価で認められた。

そのため、中間評価後も当初の計画に沿った形で計画研究と公募研究を推進した。特に、各班のこれまでの独創的な成果をさらに発展させるべく、有機的な連携をより高める領域運営をおこなった。プラットフォーム研究開発に関しては、国内外の研究グループを取り込む形で研究を進展させ着実に世界標準への準備が整った。

一方で、総合所見として、『今後は、本研究領域で取り上げられている心臓や薬物動態以外の研究者にも波及するような汎用性のある成果の発信を期待したい。』、及び今後の研究領域の推進方策としては、『多階層統合モデルの最終的な到達点をどこに設定するかが大きなポイントとなると思われるが、今後、手法の汎用性、拡張

性の検証と具体的成果を通じ、心臓や薬物動態以外の研究者にも多階層を統合するアプローチの有効性を広く示すことが期待される。』との指摘を受けた。これに対しては、以下の流れによって着実に本領域研究で確立されたアプローチを心臓・薬物動態以外の領域にも普及させ、その汎用性や有効性の検証を推し進めていく予定である。

まず本領域の最終到達点に関しては、前述したように、発足時に、『研究領域として対象を広げず、心臓とドラッグデリバリーの問題に集中する必要がある。』との指摘を受けており、それを受けて「5年以内に心臓/循環器系の電気現象の分子から生体レベルまでの垂直統合モデルと、全身薬物動態の分子レベルモデルを統合した、創薬ならびに臨床への応用が期待できる統合モデル(本領域のフラッグシップモデル)の構築と解析を可能にするプラットフォームを実現する」を5年間の期間での具体的到達点に設定した。中間評価までのあらゆる機会でのこの領域の到達目標を説明し、領域外研究者との議論の場にあげてきた。中間評価後も、本領域のこの到達点は堅持することを班員で確認した。

また領域年次計画では第四年度より、心臓の電気現象と小分子体内動態の2つの異なる研究分野の成果を体系化することで多階層生体機能システムに関する一般性の議論を始めるとしていた。これまでに、研究項目A02の心臓の電気現象の研究から、同一細胞、または異種細胞間の連絡の機能的構造が、組織を構築している形態学的構造に投射されることが、細胞と組織の階層を繋ぐシステム論理であることを見出し、心臓という生体システムがもつ特徴的な構造(形態)の機能的存在意義を示すことに成功した。この成果は既に研究項目A03における小腸の吸収・代謝シミュレーション研究に対しても波及しており、薬物が小腸内を進む過程(形態情報)をモデルに組み込むことで生理的な現象が初めて再現された。研究項目A01の研究者は、研究項目A02とA03の研究者と密に連携を取り、構造データを取り扱えるようにすることで、当該領域の研究プラットフォームを生物の形態・構造と機能の相補性を研究できるように昇華させようとした。今後は本領域の研究アプローチや機能統合のための新たなコンセプトの検証研究を本格化させ、その過程で挙げた先導的な研究成果を心臓や薬物動態以外の生命科学研究者にもしっかりと示していくことで、汎用性のあるシステム理論としての「多階層生体機能学」の概念の普及に努めた。

更に本領域で開発するシミュレータ開発環境および種々のシミュレータが様々な研究テーマに適用され、それによって成果があがることは多階層生体機能学の豊穡さを高めることに繋がる。そのために、領域外の研究者に本領域で整備したプラットフォームの積極的利用を促すことが不可欠であり、研究項目A02・A03の研究者の協力のもと、モデルのリポジトリを充実させた。また研究項目A01のソフトウェア開発者によってチュートリアルを計23回実施し、領域の方法論に関する総説や書籍を出版した。

また、『若手ワークショップ』を活発化して、多階層生体機能学の今後を支えるキーパーソンを育成していくことを期待したい。』との指摘を受けた。そこで、これまでも若手グループの取りまとめ役として総括班の活動に積極的に関与していた山下富義(A03計画研究 山下班代表)を若手研究推進担当の総括班の分担者とし、楠原(A03計画研究 楠原班代表)、古谷、津元(A01計画研究 倉智班分担)、仲矢(A02計画研究 井上班分担)、本間(A03計画研究 鈴木班連携)等、これまでも領域活動に実務者として関わってきた若手研究者がそれをサポートする体制を築いた。彼らを中心に、領域全体会議・研究報告会とは別に、年一回の若手ワークショップ(WS)の開催やその他の若手研究推進活動を実施した。若手WSは、若手主体の議論の場を提供するだけでなく、会のアレンジ、運営を若手に任せることで、多階層生体機能学の今後を支える研究能力と組織牽引力を身に付けた研究者の養成を図った。その成果に関しては、後の10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況で説明する。

さらに、『研究項目A02とA03の間の直接的な連携が明確ではないように見受けられるため、今後さらに異分野連携による共同研究を具体的に展開していくことが望まれる。』と指摘を受けた。本領域では既に研究項目間の共同研究が精力的に実施されており、そのことは中間評価の「研究の進展状況」、「研究成果」、「研究組織」の項目で高く評価されている。単一臓器機能の統合研究と複数臓器協調機能の統合研究を代表して設定された研究項目A02とA03が連携することによって、多階層生体機能システムに関する一般性や特異性の議論が可能になった。また、心臓に作用を持った薬物の体内動態とその影響の予測に関する項目間共同研究を総括班主導で実施し、不整脈の薬物治療や薬物誘発性不整脈に関する理解が進んだ。薬物の投与からのヒト体内動態、心臓機能への影響を連動させて解析するチャレンジが、本分野の基盤技術における問題点の抽出に極めて効果的であった。さらに各計画班は異なった専門性を有しているため研究技術の導入のための連携も進めた。領域全体会議・研究成果報告会などの機会を最大限活用して、指摘されたA02とA03間のみならず、さらなる領域研究者の連携の可能性を図った。A02の心臓研究者が作成した遺伝子改変マウスが脂質代謝の異常を呈し、その専門家であるA03の研究者との共同研究に発展したケースや(主要な論文業績リスト⁴¹)、逆にA03で作成した病態モデルマウスの心機能をA02の研究者が研究するような共同研究が生まれている。

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）〔研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する〕

（3 ページ程度）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

以下に、本研究分野の先導的な役割を果たしている主な研究成果を研究項目毎に述べる。説明に対応する論文業績は、6. 研究成果の公表状況/6.1 主な論文等一覧（23-27 ページ）の通し番号を文末、右肩に付した。

5.1 研究項目 A01「統合的多階層生体機能学推進のための基盤システム構築」

研究項目 A01 では、「階層」化された「生体システム」を科学的に検証する手法に関して研究を実施し、プロジェクト全体にわたるソフトウェアプラットフォームの研究開発が進められた。研究分野の発展のためこのプラットフォームはオープンにすることを決めており、既に主要ソフトウェア群の正式版の公開を行ったことが最大の成果である。

共通の研究(シミュレーション)環境整備としての多階層統合ソフトウェアプラットフォームの開発

多階層生体システムを研究するためのソフトウェアプラットフォームは、モデルの構築、データベース検索、シミュレーションが統合的に実施可能な設計であるべきである。本領域では、次世代の Markup Language と一連の基盤ソフトウェア群を開発し、共通のシミュレーション研究環境のインフラを整えた^{1,7,8}。分子・細胞レベルのシステムバイオロジー分野の世界標準言語 SBML (Systems Biology Markup Language) とモデル構築シミュレーションソフトウェア CellDesigner (北野)、形態や構造といった多階層システムのモデル化に必須の要素を包含するモデル記述言語 PHML (Physiological Hierarchy Markup Language)、これに準拠するモデル構築アプリケーション PhysioDesigner、ならびにモデルシミュレーションを実行する Flint を新たに開発・公開した(倉智・北野・岡・萩原)¹。平成 24 年 1 月に PhysioDesigner の正式版が一般公開され、現在は ver1.2 までがウェブサイト (<http://www.physiodesigner.org/>) からオープンリソースとして公開し、一般ユーザーも利用出来る体制を整えた。

世界的にこれまでに多くの研究費がシステムバイオロジーの分野に投入されてきたが、各グループが独自規格でソフトウェア開発を進めた結果、折角得られた成果が他グループで活用できない、プロジェクト終了後活用されないという問題があった。当プロジェクト以外で開発されたソフトウェアも包含してソフトウェア間の相互運用性を向上させるための標準規格 (The Garuda alliance: <http://www.garuda-alliance.org/>) を整備し、これらの一群のソフトウェアをシームレスに連携させる機能を装備した Garuda プラットフォーム(図 3)へと発展させた(北野)^{9,10}。これは、システムバイオロジー分野におけるソフトウェア・ツール開発研究の大きな転機となった。

天野、萩原、岡、舟橋班により、MPI、OpenMP、CUDA (GPU) による 3 つの拡張実装を切り替えて、自動的に並列計算によるハイパフォーマンスシミュレーションを実行する環境を構築できた^{13,14,78,80, 他}。

計画班の木下は、チャンネル蛋白質のイオン透過率を分子レベルのシミュレーションを用いて定量的に計算する手法の開発を行った。長時間 MD (分子動力学法) で計算を行い、その結果を情報科学的に解析する新しい手法 (状態遷移グラフ解析) を開発した²⁰。さらに、高精度にイオン透過率を計算するには、精度の高い蛋白質の構造モデル構築が必要であり、そのため高精度モデリング手法の開発を行った¹⁷⁻¹⁸。その成果は、hERG チャンネル(倉智⁴、蒔田、黒川班の研究対象、創薬で重要な分子)、VSOP (藤原班の研究対象¹²⁰⁻¹²²、近年同定された重要な膜蛋白質、プロトンチャンネル)等の興味深い研究対象に応用された。分子階層での機能の些細な違いが上の階層へ及ぼす影響を評価するために、粗視化モデルによる長時間のシミュレーションも領域内の共同研究として実施された。

モデル研究で示唆された新たなメカニズムの実証研究には新たな実験ツールや実験手法の導入が求められる。計画研究の張班は、様々な標的低分子の供給に即座に対応すべく、ワンポット合成法、多成分連結反応、新規規格構築法、共通中間体を介する合成法の新規開発を達成した^{21-25, 他}。それらの成果を早速活用し、領域内研究班の実験ツールとして必要な低分子化合物群として 100 種類以上の化合物を供給した。また本研究により創出された有機合成法は、創薬研究の有機合成プロセスに応用可能であり、新薬開発において誘導体合成のプロセスに要する時間の大幅な短縮、それに伴うコストの大幅削減に貢献することが期待される。さらに、新たな医薬シーズになり得る化合物を発掘することにも成功し(特許出願済み)、今後の創薬展開が期待できる。

公募班の青木は、生細胞内における酵素反応パラメータの定量的測定法開発のため、高感度 FRET バイオセンサーの系統的作成方法を開発した。FRET バイオセンサーの構造の最適化と効率的設計法に関する特許を取得している^{75, Komatsu N, Aoki K et al Mol Biol Cell 2011, 他}。また、分子間相互作用を定量化するために、蛍光相関分光法 FCS、



図 3. Garuda プラットフォームワークフロー例

蛍光相互相関分光法 FCCS を用いて、生細胞内で解離定数を測定する手法を開発した⁷⁴。今泉らは、モデルの実証研究のため多因子再構成系モデル細胞の作成手法を開発した^{76, Yamamura H JPET2012,他}。細胞を用いた不整脈治療薬のスクリーニングシステムも開発した^{Fujii M J Biomol Screen 2012}。

5.2 研究項目 A02「心臓興奮の頑健性と破綻の多階層システムバイオロジー研究」

研究項目 A02 は単一臓器機能のミドルアウトアプローチ研究である。心臓興奮の頑健性と破綻を多階層システムとして理解を目指す。本領域では、不整脈と関連する遺伝子異常、リモデリング、神経性制御、そして興奮伝播の問題について研究を行った。その結果、不整脈の機構およびその制御を異なる階層の相互作用で規定することができるようになった。

① 心臓の興奮現象のミドルアウトアプローチの実践

【不整脈と関連する遺伝子異常とその心臓電気活動への影響】

(1) 先天性 QT 延長症候群の致死的な遺伝性心室性不整脈(LQT1-3, Brugada 症候群)がイオンチャネル(KCNQ1, KCNH2, SCN5A 等)の遺伝子変異によって引き起こされるが臨床電気生理学的表現型に違いが見受けられる^{26-30,32, 99,100, 他}。この違いは、心室壁内での貫壁性心筋活動電位再分極時間の差(TDR)への影響に差異があることによって、良く説明できることを動物実験モデルとシミュレーションで示した(中沢、相庭)^{52, Makimoto H Intern Med 2011, Aiba T Heart Rhythm 2011,他}。これと関連して、KCNQ1 と KCNE1 が相互作用する部位をアミノ酸レベルで同定しチャネルゲーティングキネティクスを制御する仕組みを明らかにした(中條)^{97, 98,他}。

(2) 致死性不整脈患者で特定の遺伝子異常が判明する場合は一部に過ぎず、イオンチャネル変異が心筋症などの基質的心疾患を合併するなど、イオンチャネル病には従来の研究手法では十分に説明できない病態が少なくない。計画班の蒔田は、世界 13 カ国の国際共同研究枠組みを利用し、Brugada 症候群(BrS)の全ゲノム関連解析を行い、3 つの感受性コモン多型(SCN5A, SCN10A, HEY2)を同定した。これらの多型は単独では影響力は低いですが、3 つが共存するとオッズ比が 21 以上に上昇することを解明した。これまで BrS などの多くの致死性不整脈は単一遺伝子性致死性不整脈と考えられてきたが、その病因に多因子疾患的要因が関与することを証明した画期的な発見である³⁰。

さらに蒔田らは、遺伝子変異によるチャネルへの影響、活動電位への影響、心臓不整脈発生への影響までを一貫通貫的に研究し、進行性心臓伝導障害(PCCD)の病態を解明した^{31,他}。公募研究として参画した伊藤も同様のアプローチを取り、筋緊張性ジストロフィー症の突然死に関与する心伝導障害を臨床あるいは実験データをもとにコンピュータシミュレーションを利用して検討し、loss of function 型の機能を有する胎児型ナトリウムチャネルが発現し続けることが心伝導障害、突然死に関与していることが明らかになった。

【心リモデリングとその破綻のメカニズム】

心臓に代謝的・機械的なストレスが持続的にかかる、構造的・電氣的リモデリングが生じ、分子から組織に亘る複雑な不整脈の基質形成が起こる。家族性 DCM マウスを用いた解析により、致死危険率が大きく異なる複数の段階があり、これには複数のカリウムチャネルの発現の段階的抑制が関与することが示された。心電図の QRS 延長と心筋組織における細胞内 Ca^{2+} シグナルおよび膜電位シグナルイメージング解析の所見から、伝導遅延も推測された(呉林、栗原)⁹⁰。この DCM 病態の進行はアンジオテンシン受容体拮抗薬により顕著に抑制されるという重要な成果を得た(呉林)。線維化を起こした肥大心筋(Fibrosis)では、介在板近傍に線維化が認められ、細胞間のイオン伝達蛋白であるコネキシン 43 の明らかな減少を認めた(栗原・草刈)。このことは、細胞間の情報伝達が減弱し、機能的合胞体としての統一性のある収縮が出来にくい状況にあることを示している。心臓の飢餓ストレスに対する応答のマルチオミックス解析を実施し、細胞内代謝経路のモデル化に必要な基礎情報を取得した(塩井)。さらに、TRIC, TRPM4 が不整脈基質となり得ることが新たに明らかになった(井上、山崎)。また公募班の沼田は、心臓において虚血再灌流時の酸化ストレス発生時に活性化すると考えられている TRPM2 が心臓に発現する EFHC1 や CD38 と結合し、TRPM2 の活性を調節することを見出した^{85, Katano M Cell Calcium 2012,他}。これらの結果は、さまざまな構造的・電氣的リモデリングによる心臓興奮異常の分子メカニズムを明らかとしたのみならず、更にそれを定量化した数理モデルを構築に繋がり、新しい不整脈機序の探索や抗不整脈作用のある新規化合物の in silico スクリーニングに対する有用なツールを提供した。

【心臓のリズム形成とその神経性制御】

cAMP シグナルと Ca^{2+} シグナルのクロストークに対しシステム的理解を得た(石川・佐藤)³⁸。また、心臓型 adenylyl cyclase (AC5) の抑制に心房細動誘発予防効果がある事を見出した(石川)。この薬物療法の特許を取得し、臨床試験を行っている。公募班の黒川らは、心筋のホルモン感受性 phosphodiesterase (PDE) が PDE2 サブタイプであること、またこの PDE2 はラフト画分に局在して、cAMP による L 型 Ca^{2+} チャネルの制御を調節していることを明らかにした(黒川)。黒川の成果はある種の不整脈の性差(女性が多い)^{Kurokawa J Biol Pharmacol Bull 2012,他}を説明する機構であると考えられる。

公募研究の竹内は、細胞の連続した電子顕微鏡像の三次元立体構築、生理学的実験、数理モデル化・シミュレーション解析を有機的に組み合わせ、心臓の洞房結節細胞の自動能制御にミトコンドリア Ca^{2+} 輸送体の寄与は殆ど無いと示し、同細胞の自動能発生メカニズムの「膜クロック仮説」「 Ca^{2+} クロック仮説」論争に新たな視点を投じた

105,106。心筋細胞のミトコンドリア Ca^{2+} 輸送体は心機能の神経性制御に関わっていると考えられた(喜多)^{95,96}, Gotoh Y *BBCRC* 2015,他。心筋細胞内 Ca 制御機構に関しては、小川が SERCA2a 活性制御を構造的に理解することを目指し^{101,102}、本研究期間にフォスホランパン(PLN)/SERCA2a 複合体の in vitro 再構成に成功した解析した。結晶化による構造決定に必須の成果である。

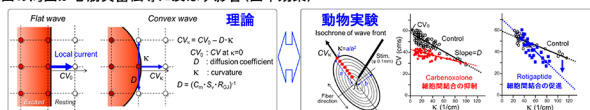
肺静脈心筋細胞はノルアドレナリン刺激により自動能を獲得し、これが不整脈の原因となると考えられている。公募研究の尾野らは領域内共同研究によって、肺静脈心筋細胞の膜モデルとシグナルパスウェイモデルを統合し、実験・シミュレーション両面からの解析によって、ノルアドレナリン刺激で誘発される細胞内 Ca^{2+} シグナルのサイクルが、膜電位の周期的な脱分極を生み出す機構を提案した(尾野)^{81,82}。発展的に、洞房結節自動能が生後発達し心拍数が増加する研究が PhysioDesigner を用いて展開されている。

【心筋組織内・全心臓内興奮伝播と破綻のメカニズム】

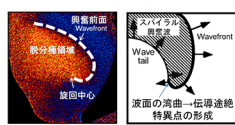
計画研究の本荘らは、実験動物心臓の興奮伝播ダイナミクスを定量的に解析するため、世界最高水準の時空間分解能を有する心筋活動電位光学マッピングシステムを開発した。このシステムを用いて、細胞間電気結合が興奮伝播と渦巻型興奮旋回のダイナミクスに及ぼす影響について解析し、電気結合の強度が興奮波前面の曲率を決定し、結果として興奮旋回(スパイラルリエントリー)の発生・維持に重要な役割を果たすことを動物実験で示した。計画研究の中沢班と連携し、シミュレーションを用いてイオンチャネルやギャップ結合機能の役割について理論的に

考察した(本荘・中沢)(図4)⁴³⁻⁴⁷。病態心における心臓興奮伝播の破綻と不整脈発生にも、実験と理論の両面からアプローチし、持続性心房細動では心房櫛状筋の辺縁に局在する3次元 rotor (I型フィラメント scroll) が不整脈の持続に重要な役割を果たすことを明らかにし、伸展活性化チャネルの心筋壁厚に依存する開口が興奮性を制御し rotor の解剖学的構造へのアンカーリング(局在)をもたらすことを示した⁴⁵。他にも、ヒト慢性心房細動の数学モデルの構築と詳細な計算機シミュレーションから、線維芽細胞一分裂電位仮説と称した心房分裂電位(CFAE)のメカニズムを解明し、CFAE 標的アブレーション(心筋焼灼)の臨床有用性に理論的根拠を示した(中沢)⁵⁰。

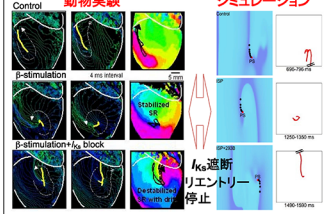
波面の湾曲が心筋興奮伝導に及ぼす影響(曲率効果)



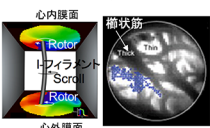
波面の湾曲による興奮伝導途絶
スパイラルリエントリー(Rotor)形成による不整脈発生



Rotor旋回中心の不安定化による不整脈の停止



持続性心房細動における3次元Rotor
I-フィラメント Scroll: 心房櫛状筋にアンカーリング



Rotorの局在(シミュレーション)
フィラメントダイナミクスと
伸展活性化チャネル開口による
興奮性低下

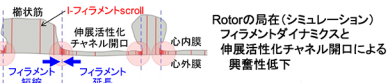


図4. 心筋興奮伝播に関する実験と理論の融合研究(本荘・中沢)

② 細胞と組織階層を繋ぐシステム論理の提案

本領域の研究から、(1)細胞間での連絡の構造が興奮伝導の代償機構に関与し、(2)房室結節での解剖学的構造が興奮伝導異常に対する保護機構に関与し、(3)心筋組織構造が不整脈発生の防止機構に関与するということが理論的に示された^{2,5,52,他}。つまり、分子と細胞を繋ぐ機能分子の細胞内局在と細胞内微細構造、細胞と組織・臓器を繋ぐ多種類の細胞からなる組織構築構造は、心臓の電気現象の頑健性と密接に関連している。これは、細胞と組織の階層を繋ぐシステム論理であり、生物の形態、構造と機能の相補性の一端を示したと言える。

公募研究の南沢はラット胎仔から採取した大動脈血管平滑筋細胞を順次積層化し、7層まで細胞生存性を保ったまま、重層化することを可能にした。この再構築系を用いて、血管弾性線維形成に影響を与える要素の検討を行い、重層化した平滑筋細胞では細胞分化がより亢進しており、血管弾性線維の形成が有意に促進していることが判明した。細胞と組織階層を繋ぐシステム論理の実証研究のために、南沢らの研究のような細胞から生体組織再構成(tissue engineering)技術が有効である。

③ 各研究班の自由な着想による研究成果(特記事項)

特記事項として、不整脈基質形成の機序やこれを改善する為の薬物標的・戦略について新しい知見を得ることができた。すなわち、(1)Gap junction 開口促進薬(rotigaptide)による房室伝導障害治療(蒔田・本荘・中沢)、(2)Adenylyl cyclase 5型選択的阻害薬(vidarabine)による心房細動治療(石川)、(3)Facilitation作用を備えたhERGチャネル阻害薬の心室頻拍治療(倉智)、(4)TRPM4選択的阻害薬(9-phenanthrol)によるTRPM4発現増加に伴う心房性及び心室性不整脈治療(井上)、など期待がもたれる。(2)は数理モデルでのシミュレーション研究による薬効評価と細胞・動物を用いた実験科学的な薬効評価(実証研究)により効果が認められたためヒトでの検討に入っている(石川)。

一方、本領域活動中に薬物の催不整脈予測に関しても新たな局面を迎えた。公募研究の黒川はヒトiPS細胞由来心筋を薬物の催不整脈予測に利用するために成熟化技術を開発し、特許を出願および開示した(黒川)。さらにこの技術を逸早く実用化するためin silicoツールの開発に着手した。また、本領域で薬物誘発性不整脈の研究を実施した古谷(A01計画倉智班分担)・黒川・芦原(A02計画の中沢班分担)は、日本のアカデミアを代表して、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)ガイドライン改訂に関連する国際的議論に参加し、薬物の心毒性を統合的に評価するin silico基盤のフィージビリティスタディーが始まっている。

5.3 研究項目 A03「小分子生体内挙動の多階層システムバイオロジー研究」

研究項目 A03 では多臓器協調により創発する生体機能のシステムバイオロジー研究を実施し、小分子体内動態の統合的理解を目指した。小分子の血中濃度制御機構(責任臓器、組織、蛋白質など)を理解し、その挙動を予測できる統合的多臓器機能連関モデルをプラットフォーム上での構築し、解析した。臓器モジュールを血液で繋ぎ、薬物移送の生理学的モデルを PhysioDesigner 上に構築し、その高次階層の機能に重要であるキー反応過程を下位の階層(組織・細胞・分子)から同定した。その上で、試験管で行った吸収(鈴木)、排泄(楠原、桂)、代謝(鈴木、楠原、影近)の定量データに基づきモデルを多階層・精緻化することで、薬物相互作用が起こり、効果が干渉しあう複雑な系であってもヒト体内で観察される薬物動態を再現することが可能になった(山下、鈴木)。小分子動態においても臓器や組織の形態、例えば小腸の形態と小腸内薬物分布、吸収代謝に関わる分子の細胞内分布を考慮したモデルを作成することで、生理的な機能を初めて再現できることが理解された。

① 多臓器間協調による複雑なヒト *in vivo* 薬物体内動態の初めての記述

【薬物移送・変換ネットワーク機能の多階層モデル化】

個体は血流で連結された多臓器システムであるため、血中小分子濃度推移の記述と予測は、各臓器における小分子挙動を理解するための最も重要な基盤となる。特に、*in vitro* の検討から得られる情報を基に精度良く予測すること、および薬物間相互作用や疾患に伴う機能変性が生じた際には、その影響を予測へと組み込むことが出来る、フレキシビリティの高い数理モデルを構築することに成功した。

鈴木らは小分子化合物が消化管上部から下部へと移動する過程を実測したデータを利用し、消化管の生理的な構造・機能を反映する消化管モデルである translocation model を構築した⁶⁸。本モデルを用いて、薬物の吸収過程における消化管細胞内の薬物濃度推移が正確に推定可能となったことで、「小腸には肝臓の1/100程度の代謝酵素しか発現していないにも関わらず小腸と肝臓では同程度の解毒が行われる」という生体防御系のパラドックスが、シミュレーションによって正確に説明され、理解することが可能となった。このモデルも組み込んだ全身循環モデルは、*in vitro* の情報から個体レベルにおける血中濃度推移を精度良く予測できることが確認され、製薬企業における医薬品開発の成功確率の向上に貢献する。また、*in vitro* 実験で求められた体外排泄システム、異物解毒システム蛋白発現量の絶対定量法を確立したことで、さらに予測可能な化合物の幅を広げることが可能となっている(桂・松原・楠原)^{63-67,114,115,129,130,他}。さらに吉岡により、非晶質ナノシリカを用いて、粒子サイズや表面電荷による、血中蛋白質への結合、組織移行、細胞内への取り込み経路への影響が明らかにされている^{116,117}。

個体レベルでの薬物間相互作用の包括的な予測システムは、臨床向けのブックレットに纏められて活用されており、厚生労働省における薬物間相互作用ガイドラインにも、その内容が反映されている。

【薬物移送・変換ネットワーク機能を変動させる情報伝達・転写制御ネットワークのモデル化】

既知の相互作用情報の収集のためのテキストマイニングシステムを開発した(山下)。その上で、機械学習法に基づく化合物-蛋白質間相互作用予測法を用いて、31種類の核内受容体および、約10万化合物間の既知相互作用情報をもとに核内受容体のリガンド予測を網羅的に行ない、影近班は、*in silico* から相互作用が予測された化合物を実際に合成した⁵⁷。さらに、合成した化合物と転写因子の結合を検出するシステムを構築し^{Hirano T *Org Biomol Chem* 2010, Cui H *Biochem Pharmacol* 2011}、*in silico* モデルの有用性を実証することに成功した。移送・変換蛋白質を制御する転写因子とそのリガンドの分子間相互作用の *in silico* 予測(奥野・山下)^{78,Nijima S *J Chem Inf Model* 2012, Yabuuchi H *Mol Syst Biol* 2011,他}から、薬物による異物解毒システム蛋白、薬物トランスポーター発現量の変化(楠原)を追跡する数理モデルを構築した。

相互作用する複数の薬物の体内動態は複雑な現象である。システム中のキー反応過程を推定する方法論として cluster newton 法を開発し現象を説明する複数解を得ることができることを示した(楠原)⁶⁶。本方法論は、薬物動態学のみならず、システムバイオロジー等モデルを利用する研究領域への幅広い活用が期待される。

山下・鈴木は、転写因子とリガンドの結合性から、転写因子リガンド存在下における CYP 分子の発現パターンを細胞レベル、組織レベル、個体レベルで予測・多階層化することに成功を修め、この変動も薬物動態の PHML モデルに組み込むことにより、統一プラットフォームでの解析を可能とした(図5)。公募研究の大家は、体内時計システムによる薬剤トランスポーター(OCT2)の発現変動が体外排泄システムの摂動によって、抗癌薬(シスプラチン)誘発性の腎障害の投薬時刻による差異を説明した(大戸)¹³²。

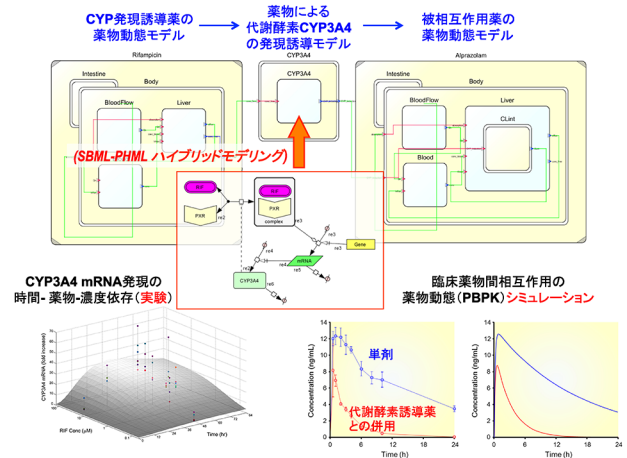


図5. 薬物間相互作用の数理モデル(山下・鈴木)

② 細胞と組織階層を繋ぐシステム論理の提案

小腸での薬物代謝の例にあるように、消化管を構成する細胞機能の不均一性を考慮しないモデルでは再現されなかった現象は、組織の形態(細胞の配置)や組織内の分子の不均一な分布に基づく論理をモデルに組み込む

ことによって初めて理解することができた。分子集積による機能創発の仮説は永森によって実証された。管腔側膜ドメインの尿酸輸送を担うトランスポーター群は集積することで、その近接効果により基質のやり取りを介した機能共役が効率化され、尿酸輸送の機能単位を形成していると考えられたが、永森は、トランスポーターを同一の人工膜小胞プロテオリポソームに分子複合体として再構成し、輸送体分子の機能共役の検出に成功した^{119,他}。

③ 各研究班の自由な着想による研究成果(特記事項)

骨細胞は、生体において成熟破骨細胞の形成を直接接触を介して制御すると共に、SOST 分泌を介した制御も行っており、骨組織におけるリン/カルシウム出納を制御する中心的な役割を果たしている(鈴木)。また、個体レベルで骨細胞へアポトーシスを誘導した場合、副甲状腺ホルモンレベルの大きな変動と、それに伴う尿管管再吸収の低下を介して、リンの尿排泄が大幅に上昇することも明らかとされている(辰巳)^{123-125,他}。これらの成果は、骨と腎臓を結ぶリン代謝系の解明、および生体内での無機リン酸イオンの恒常性維持機構の解明に重要であると考えられた。聴覚に必須の内リンパ液高カリウムイオン濃度・高電位形成の機構に関して、自身で取得した実験に基づいた数理モデルが構築され、カリウムチャネルを標的とする薬物や遺伝性のイオン輸送体機能異常が難聴を来すメカニズムが理論的に示された(任)^{3,127,128,他}。体液のナトリウムイオン恒常性・浸透圧維持の機構に関しても、脳内のナトリウムセンサーの同定と、神経細胞ネットワークレベルのシステム的理解もなされた(檜山)^{133,134}。

電位依存性 H⁺チャネル(VSOP)の細胞内領域での結晶構造解析、ノックアウトマウス好中球を用いた解析から、電位依存性 H⁺チャネルが活性酸素を作る酵素の分泌量を制御していることを見いだした(藤原)^{Okochi Y J Leukoc Biol 2015}。さらに電位依存性 H⁺チャネルの細胞内 2 量体化領域、および、膜貫通領域の結晶構造解析に成功した。分子構造基盤をもとにした電気生理学的機能解析、蛋白質化学的解析を行い、2 量体化機構、温度感知機構、酸化還元機構、細胞外亜鉛結合機構について明らかにした。電位依存性 H⁺チャネル分子そのものに免疫応答を制御しうる構造基盤が備わっていることを明らかにした¹²⁰⁻¹²²。

鈴木らは、移送担体 ABCG2 が痛風発症因子であることを同定したが(Sci Transl Med 1: 5ra11 (2009))、ABCG2 が尿酸の消化管からの排出を担うことを明らかとし、痛風発症の新規機構を提唱した(鈴木)⁷¹。この成果から、消化管における尿酸の排泄・吸収過程が痛風治療の新しいターゲットとして期待された。また、血液凝固系の制御や骨代謝の活性化、血管壁石灰化の抑制など多彩な生理機能を有する脂溶性ビタミンであるビタミン K に関して、ビタミン K1 の消化管吸収の大部分が NPC1L1 依存性であることを明らかとした。脂質異常症治療薬のエゼチミブはビタミン K の吸収不全を介した肝臓中ビタミン K 濃度の低下をきたし、これがワルファリンの薬物間相互作用の原因であることも明らかとした(鈴木)⁶⁹ さらに、分子標的薬による心毒性発症が治療上および薬物開発上大きな問題となっている。本領域独自の解析により、sunitinib の発症に関係する蛋白質として PHKG1 を同定し、その治療法を提唱し臨床研究を開始している(鈴木)。

5.4 研究項目 X00「統合的多階層生体機能学領域の確立とその応用」

① 総括班主導プロジェクト

薬物の投与からヒト体内動態、そして心臓への影響を連動させて解析出来る、いわゆる ADME/T の解析ができるシステムを開発した(図 6)。これは、A02 班が実施する心臓電気現象の統合研究の成果と A03 班が実施する薬物動態の統合研究の成果を A01 班の開発する研究プラットフォーム上で有機的に連携させた領域のフラグシップモデルである。このフラグシップモデルの精緻化やシミュレーション精度・速度の向上に向けた改良がおこなわれた。

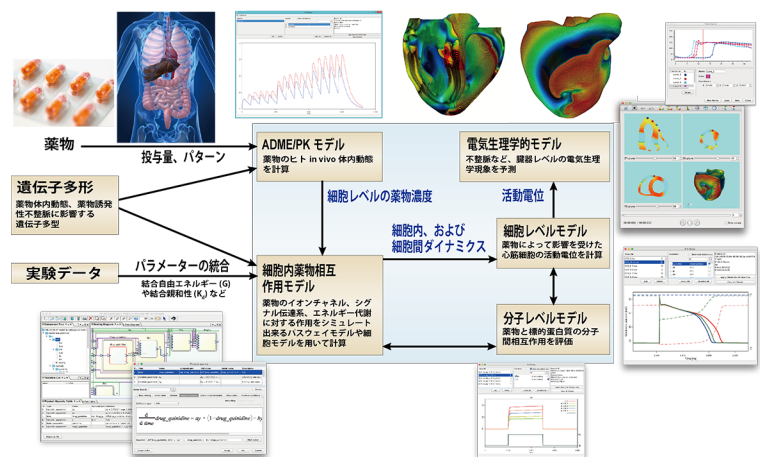


図 6. 薬物投与による心臓機能への影響を同一プラットフォームで解析することが出来るようになった

② 国際展開

本領域は、FDA 側の申し入れにより、当領域で開発したソフトウェア platform を主体とした抗がん剤などの承認過程に利用できる心毒性計算機予測システムの構築の議論を行っている。当該領域の成果が、医薬品開発に必須の薬物毒性試験システムの国際標準となるものと期待される。

Nature Publishing Group は、Systems Biology Institute とのパートナーシップにより、“npj Systems Biology and Application” の創刊を決めた。初代 Editor-in-Chief に北野が就任した。

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ程度）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。また、別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。

平成26年度終了時点で、原著論文 **774 編**（その内、計画研究班より **502 編**）、書籍 **115 冊**（**38 冊**）、学会発表 **1,676 回**（**1,059 回**）を発表している。学会発表の内、招待講演は **387 回**（**305 回**）を数える。また、領域全体会議・研究報告会を **10 回**、シンポジウム・研究会は国際シンポジウムを含む **97 回** 開催し、研究成果を積極的に公表している。

6.1 主な論文等一覧

発表論文の抜粋を記載する。全て査読有り。著者名が多数にわたる場合は、主な著者を数名記入し以下を省略する（著者の総数と申請者が掲載されている順番を記入。例…総数 10 名で3番目の場合→3/10）。

①「計画研究による主な発表論文」（各班の代表的論文5編程度を記載）

計画研究 A01-1: 研究代表者 倉智嘉久

1. Asai Y, Abe T, Oka H, Okita M, Hagihara K, Ghosh S, Matsuoka Y, Kurachi Y, Nomura T, Kitano H. Versatile Platform for Multilevel Modeling of Physiological Systems: SBML-PHML Hybrid Modeling and Simulation. *Advanced Biomedical Engineering* 3: 50-58, 2014.
2. ◎ *Tsumoto K, Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa K, *Kurachi Y. Ischemia-related subcellular redistribution of sodium channels enhances the proarrhythmic effect of class I antiarrhythmic drugs: a simulation study. *PLoS One* 9(10): e109271, 2014.
3. ◎ Nin E, *Hibino H, Murakami S, Suzuki T, Hisa Y, *Kurachi Y. A computational model of a circulation current that controls electrochemical properties in the mammalian cochlea. *Proc Natl Acad Sci USA* 109(23): 9191-9196, 2012.
4. ◎ *Furutani K, Yamakawa Y, Inanobe A, Iwata M, Ohno Y, *Kurachi Y. A mechanism underlying compound-induced voltage shift in the current activation of hERG by antiarrhythmic agents. *Biochem Biophys Res Commun* 415(1): 141-146, 2011.
5. ◎ *Tsumoto K, Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa K, *Kurachi Y. Roles of subcellular Na⁺ channel distributions in the mechanism of cardiac conduction. *Biophys J* 100(3): 554-563, 2011.

計画研究 A01-2: 研究代表者 北野宏明

6. ◎ Hase T, *Ghosh S, Yamanaka R, *Kitano H. Harnessing Diversity towards the Reconstructing of Large Scale Gene Regulatory Networks. *PLoS Comput Biol* 9(11): e1003361, 2013.
7. ◎ *Ghosh S, Matsuoka Y, Asai Y, Hsin KY, *Kitano H. Toward an integrated software platform for systems pharmacology. *Biopharm Drug Dispos* 34(9):508-26, 2013.
8. *Ghosh S, Matsuoka Y, Asai Y, Hsin KY, *Kitano H. Software for systems biology: from tools to integrated platforms. *Nat Rev Genet* 12(12): 821-832, 2011.
9. ◎ *Kitano H, Ghosh S, Matsuoka Y. Social engineering for virtual "big science" in systems biology. *Nat Chem Biol* 7(6): 323-326, 2011.
10. ◎ Ghosh S, Matsuoka Y, *Kitano H. Connecting the dots: role of standardization and technology sharing in biological simulation. *Drug Discov Today* 15(23/24): 1024-1031, 2010.

計画研究 A01-3: 研究代表者 天野 晃

11. ◎ Asakura K, Cha C, Yamaoka H, Horikawa Y, Memida H, Powell T, Amano A, *Noma A. EAD and DAD mechanisms analyzed by developing a new human ventricular cell model. *Prog Biophys Mol Biol* 116(1):11-24, 2014.
12. ◎ 細木ゆかり, 小池千恵子, 竹田有加里, 天野晃. 杆体・錐体視細胞光応答機構初期過程モデルによる視物質一トランスデューション間シグナル増幅現象の再現. 生体医工学, Vol. 52, No. 3, pp.145-155, 2014.
13. プンザラン フロレンシオ ラステイ, 山下義陽, 川端真成, 嶋吉隆夫, 桑原寛明, 國枝義敏, 天野晃. 形式的に記述された PDE 解法スキームに基づく分布定数系生体機能モデルシミュレーションコード生成システム. 生体医工学, Vol. 50, No. 6, pp.666-674, 2013.
14. *Punzalan FR, Yamashita Y, Soejima N, Kawabata M, Shimayoshi T, Kuwabara H, Kunieda Y, Amano A. A CellML Simulation Compiler and Code Generator Using ODE Solving Schemes. *Source Code Biol Med* 7:11, 2012.
15. ◎ Cha CY, Santos E, Amano A, Shimayoshi T, *Noma A. Time-dependent changes in membrane excitability during glucose-induced bursting activity in pancreatic β cells. *J Gen Physiol* 138(1):39-47, 2011.

計画研究 A01-4: 研究代表者 木下賢吾

16. Okamura Y, Aoki Y, Obayashi T, Tadaka S, Ito S, Narise T, *Kinoshita K. COXPRESdb in 2015: coexpression database for animal species by DNA-microarray and RNAseq-based expression data with multiple quality assessment systems. *Nucleic Acids Res* 43 (D1): D82-D86, 2014.
17. ◎ Lensink MF (1/58), Kinoshita K (31/58), *Wodak SJ (58/58). Blind prediction of interfacial water positions in CAPRI. *Proteins* 82(4):620-32, 2014.
18. Kasahara K, *Kinoshita K. GIANT: pattern analysis of molecular interactions in 3D structures of protein-small ligand complexes. *BMC Bioinformatics* 15(12), 2014.
19. *Obayashi T, Okamura Y, Ito S, Tadaka S, Aoki Y, Shirota M, Kinoshita K. ATTED-II in 2014: Evaluation of Gene Coexpression in Agriculturally Important Plants. *Plant Cell Physiol* 55(1): e6, 2014.
20. Kasahara K, Shirota M, *Kinoshita K. Ion concentration-dependent ion conduction mechanism of a voltage-sensitive potassium channel. *PLoS One* 8(2): e56342, 2013.

計画研究 A01-5: 研究代表者 張 功幸

21. Akabane-Nakata M, *Obika S, *Hari Y. Synthesis of oligonucleotides containing N,N-disubstituted 3-deazacytosine nucleobases by post-elongation modification and their triplex-forming ability with double-stranded DNA. *Org Biomol Chem* 12: 9011-9015, 2014.
22. *Hari Y, Morikawa T, Osawa T, *Obika S. Synthesis and properties of 2'-O,4'-C-ethyleneoxy bridged 5-methyluridine. *Org Lett* 15:3702-3705, 2013.
23. *Hari Y, Akabane M, *Obika S. 2',4'-BNA bearing a chiral guanidinopyrrolidine-containing nucleobase with potent ability to recognize the CG base pair in parallel-motif DNA triplex. *Chem Commun* 49: 7421-7423, 2013.
24. *Kojima N, Nishijima S, Tsuge K, *Tanaka T. Asymmetric alkynylation of aldehydes with propiolates without high reagent loading and any additives. *Org Biomol Chem* 9: 4425-4428, 2011.
25. Mori K, *Kodama T, *Obika S. Design, synthesis and properties of boat-shaped glucopyranosyl nucleic acid. *Org Lett* 13: 6050-6053, 2011.

計画研究 A02-1: 研究代表者 蒔田直昌

26. © Harrell DT (1/14), Ashihara T (2/14), Ishikawa T (3/14), Maemura K (9/14), *Makita N (14/14). Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome. *Int J Cardiol* 190:393-402, 2015.
27. Ishikawa T, Jou CJ, Nogami A, Kowase S, Arrington CB, Barnett SM, Harrell DT, Arimura T, Tsuji Y, Kimura A, *Makita N. Novel mutation in the α -myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 8:400-8, 2015.
28. *Makita N (1/39), Ishikawa T (9/39), Aiba T (10/39), Tsuji Y (21/39), Shimizu W (35/39), *George AL Jr (39/39). Novel calmodulin mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circ Cardiovasc Genet* 7:466-74, 2014.
29. *Nakano Y (1/33), Aiba T (26/33), Shimizu W (27/33), Makita N (32/33), Kihara Y (33/33). A nonsynonymous polymorphism in semaphorin 3A as a risk factor for human unexplained cardiac arrest with documented ventricular fibrillation. *PLoS Genet* 9:e1003364, 2013.
30. *Bezzina CR (1/63), Makita N (31/63), Shimizu W (33/63), Aiba T (34/63), Redon R (63/63). Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nat Genet* 45:1044-1049, 2013.
31. *Makita N (1/21), Shimizu W (7/22), Delmar M (22/22). A connexin40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type I. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5:163-72, 2012.
32. Egashira T (1/29), Kurokawa J (20/29), Makita N (22/29), Aiba T (23/29), Shimizu W (24/29), Kamiya K (26/29), Kodama I (27/29), *Fukuda K (29/29). Disease characterization using LQTS-specific induced pluripotent stem cells. *Cardiovasc Res* 95:419-29, 2012.

計画研究 A02-2: 研究代表者 井上隆司

33. © Itsuki K, Imai Y, Hase H, Okamura Y, Inoue R, *Mori M. PLC-mediated PI(4, 5)P2 hydrolysis regulates activation and inactivation of TRPC6/7 channels. *J Gen Physiol* 143(2): 183-201, 2014.
34. © *Iribe G, Kaneko T, Yamaguchi Y, Naruse K. Load dependency in force-length relations in isolated single cardiomyocytes. *Prog Biophys Mol Biol* 115: 103-14, 2014.
35. Shi J, Geshi N, Takahashi S, Kiyonaka S, Ichikawa J, Hu Y, Mori Y, Ito Y, *Inoue R. Molecular determinants for cardiovascular TRPC6 channel regulation by Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase II. *J Physiol* 591(11), 2851-2866, 2013.
36. Nakaya M (1/18), *Kurose H (18/18). GRK6 deficiency in mice causes autoimmune disease due to impaired apoptotic cell clearance. *Nat Commun* 4, 1532, 2013.
37. Nishioka K (1/13), Nakaya M (7/13), Kita S (9/13), Inoue R (12/13), *Kurose H (13/13). Cilostazol Suppresses Angiotensin II-Induced Vasoconstriction via Protein Kinase A-Mediated Phosphorylation of the Transient Receptor Potential Canonical 6 Channel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:2278-2286, 2011.

計画研究 A02-3: 研究代表者 石川義弘

38. © Kamide T (1/17), *Okumura S (2/17), Sato M (14/17), Furutani K (15/17), Kitano H (16/17), *Ishikawa Y (17/17). Oscillation of cAMP and Ca^{2+} in cardiac myocytes: a systems biology approach. *J Physiol Sci* 65(2): 195-200, 2015.
39. Okumura S (1/28), Fujita T (2/28), Sato M (23/28), Adachi-Akahane S (26/28), *Ishikawa Y (28/28). Epac1-dependent phospholamban phosphorylation mediates the cardiac response to stresses. *J Clin Invest* 124(6): 2785-801, 2014.
40. Yokoyama U, Minamisawa S, Shioda A, Ishiwata R, Jin MH, Masuda M, Asou T, Sugimoto Y, Aoki H, Nakamura T, *Ishikawa Y. Prostaglandin E2 Inhibits Elastogenesis in the Ductus Arteriosus via EP4 Signaling. *Circulation* 129(4): 487-496, 2014.
41. Ito M, Yamanashi Y, Toyoda Y, Izumi-Nakaseko H, Oda S, Sugiyama A, Kuroda M, Suzuki H, Takada T, *Adachi-Akahane S. Disruption of Stard10 gene alters the PPAR α -mediated bile acid homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 1831(2): 459-468, 2013.
42. Sato M (1/10), Okumura S (7/10), *Ishikawa Y (10/10). Identification of transcription factor E3 (TFE3) as a receptor-independent activator of Gal16: Gene regulation by nuclear Ga subunit and its activator. *J Biol Chem* 286(20): 17766-17776, 2011.

計画研究 A02-4: 研究代表者 本莊晴朗

43. © Inada S, Zhang H, Tellez JO, Shibata N, Nakazawa K, Kamiya K, Kodama I, Mitsui K, Dobrzynski H, Boyett MR, *Honjo H. Importance of gradients in membrane properties and electrical coupling in sinoatrial node pacing. *PLoS One* 9: e94565, 2014.
44. *Ueda N, Yamamoto M, Honjo H, Kodama I, Kamiya K. The role of gap junctions in stretch-induced atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 104: 364-370, 2014.
45. Yamazaki M, Mironov S, Taravant C, Brec J, Vaquero LM, Bandaru K, Avula UM, Honjo H, Kodama I, Berenfeld O, *Kalifa J. Heterogeneous atrial wall thickness and stretch promote scroll waves anchoring during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 94: 48-57, 2012.
46. © Kato S (1/13), *Honjo H (2/13), Sakuma I (8/13), Nakazawa K (10/13), Ashihara T (11/13), Kodama I (12/13), Kamiya K (13/13). Pharmacological blockade of IKs destabilizes spiral-wave reentry under β -adrenergic stimulation in favor of its early termination. *J Pharmacol Sci* 119: 52-63, 2012.
47. © Yamazaki M, *Honjo H, Ashihara T, Harada M, Sakuma I, Nakazawa K, Trayanova N, Horie M, Kalifa J, Jalife J, Kamiya K, Kodama I. Regional cooling facilitates termination of spiral-wave reentry through unpinning of rotors in rabbit hearts. *Heart Rhythm* 9: 107-114, 2012.

計画研究 A02-5: 研究代表者 中沢一雄

48. 小山裕己, 五十嵐健夫, 井尻敬, 稲田慎, 黒寄健一, 白石公, *中沢一雄. 三次元心臓モデルのリアルタイム形状変形を実現するマルチタッチインタラクションシステムの技術開発. 医療情報学 34(5): 221-232, 2014.
49. © *Ijiri T, Ashihara T, Umetani N, Igarashi T, Haraguchi R, Yokota H, Nakazawa K. A Kinematic Approach for Efficient and Robust Simulation of the Cardiac Beating Motion. *PLoS ONE* 7(5): e36706, 2012.
50. © *Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa K, Namba T, Ikeda T, Nakazawa Y, Ozawa T, Ito M, Horie M, Trayanova NA. The Role of Fibroblasts in Complex Fractionated Electrograms During Persistent/Permanent Atrial Fibrillation Implications for Electrogram-Based Catheter Ablation. *Circ Res* 110, 275-284, 2012.
51. *Ikeda T, Miwa Y, Abe A, Nakazawa K. Usefulness of heart rate turbulence for predicting cardiac events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol* 44, 669-672, 2011.
52. © *Haraguchi R, Ashihara T, Namba T, Tsumoto K, Murakami S, Kurachi Y, Ikeda T, Nakazawa K. Transmural Dispersion of Repolarization Determines Scroll Wave Behavior during Ventricular Tachyarrhythmias: A Simulation Study. *Circ J* 75(1), 80-88, 2011.

計画研究 A03-1: 研究代表者 奥野恭史・山下富義

53. Babazada H, *Yamashita E, Yanamoto S, Hashida M. Self-assembling lipid modified glycol-split heparin nanoparticles suppress lipopolysaccharide-induced inflammation through TLR4-NF- κ B signaling. *J Control Release* 194: 332-340, 2014.
54. *Yamashita E, Sasa Y, Yoshida S, Hisaka A, Asai Y, Kitano H, Hashida M, Suzuki H. Modeling of rifampicin-induced CYP3A4 activation dynamics for the prediction of clinical drug-drug interactions from in vitro data. *PLoS ONE* 8(9): e70330, 2013.
55. Yoshida S, *Yamashita E, Ose A, Maeda K, Sugiyama Y, Hashida M. Automated extraction of information on chemical-P-glycoprotein interactions from the literature. *J Chem Inf Model* 53(10): 2506-2506, 2013.
56. *Yamashita E, Fujita A, Zhang X, Sasa Y, Mihara K, Hashida M. Computer-based evolutionary search of nonlinear conversion function for establishing in vitro-in vivo correlation (IVIVC) of oral drug formulations. *Drug Metab Pharmacokin* 27(3): 280-285, 2012.
57. Yoshida S, *Yamashita E, Itoh T, Hashida M. Structure-activity relationship modeling for predicting interactions with pregnane X receptor by recursive partitioning. *Drug Metab Pharmacokin* 27(5): 506-512, 2012.

計画研究 A03-2: 研究代表者 影近弘之

58. © Fujii S (1/8), *Kagechika H (8/8). Systematic synthesis and anti-inflammatory activity of ω -carboxylated menaquinone derivatives - Investigations on identified and putative vitamin K₂ metabolites. *Bioorg Med Chem* 23: 2344-2352, 2015.
59. © Ma F, Liu SY, Razani B, Arora N, Li B, Kagechika H, Tontonoz P, Nunez V, Ricote M, Cheng G. Retinoid X receptor attenuates host antiviral response by suppressing type I interferon. *Nat Commun* 5: 5494, 2014.
60. Fujii S, Ohta K, Goto T, Oda A, Masuno H, Endo Y, *Kagechika H. Development of androgen receptor ligands by application of ten-vertex para-carborane as a novel hydrophobic core structure. *Med Chem Commun* 3: 680-684, 2012.
61. Fujii S (1/13), Hirano T (10/13), *Kagechika H (13/13). Boron Cluster-based Development of Potent Non-Secosteroidal Vitamin D Receptor Ligands: Direct Observation of Hydrophobic Interaction between Protein Surface and Carborane. *J Am Chem Soc* 133: 20933-20941, 2011.
62. © Huang JK (1/13), Kagechika H (7/13), *Franklin RJM (13/13). Retinoid X receptor gamma signaling accelerates CNS remyelination. *Nat Neurosci*

計画研究 A03-3: 研究代表者 大槻純男・楠原洋之

63. ◎ Kato K, Moriama C, Ito N, Zhang X, Hachiuma K, Hagima N, Iwata K, Yamaguchi J, Maeda K, Ito K, Suzuki H, Sugiyama Y, *Kusuhara H. Involvement of organic cation transporters in the clearance and milk secretion of thiamine in mice. *Pharm Res* 32(7):2192-204, 2015.
64. Nakada T (1/12), Matsubara K (6/12), *Kusuhara H (12/12). Evaluation of the potency of telaprevir and its metabolites as inhibitors of renal organic cation transporters, a potential mechanism for the elevation of serum creatinine. *Drug Metab Pharmacokin* 29 (3): 266-71, 2014.
65. Kato K (1/14), Yonezawa A (7/14), Katsura T (8/14), Kusuhara H (13/14), *Sugiyama Y (14/14). Investigation of endogenous compounds for assessing the drug interactions in the urinary excretion involving multidrug and toxin extrusion proteins. *Pharm Res* 31 (1): 136-47, 2014.
66. ◎ Yoshida K, Maeda K, Kusuhara H, *Konagaya A. Estimation of feasible solution space using Cluster Newton Method: application to pharmacokinetic analysis of irinotecan with physiologically-based pharmacokinetic models. *BMC Syst Biol* 7 Suppl 3:S3, 2013.
67. Kusuhara H (1/11), *Sugiyama Y (11/11). Effect of coadministration of single and multiple doses of rifampicin on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers in healthy subjects. *Drug Metab Dispos* 41(1):206-13, 2013.

計画研究 A03-4: 研究代表者 鈴木洋史

68. ◎ Ando H, *Hisaka A, Suzuki H. A new physiologically based pharmacokinetic model for the prediction of gastrointestinal drug absorption: translocation model. *Drug Metab Dispos* 43: 590-602, 2015.
69. *Takada T, Yamanashi Y, Konishi K, Yamamoto T, Toyoda Y, Masuo Y, Yamamoto H, *Suzuki H. NPC1L1 is a key regulator of intestinal vitamin K absorption and a modulator of warfarin therapy. *Sci Transl Med* 7: 275ra23, 2015.
70. ◎ Shirota K, Kaneko M, Sasaki M, Minato K, Fujikata A, Ohta S, *Hisaka A, Suzuki H. Analysis of the disposition of a novel p38 MAPK inhibitor, AKP-001, and its metabolites in rats with a simple physiologically based pharmacokinetic model. *Drug Metab Dispos* 43(2):217-26, 2015.
71. *Ichida K (1/24), Takada T (3/24), Suzuki H (24/24). Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun* 3:764, 2012.
72. ◎ Kariya Y, Honma M, *Suzuki H. Systems-based understanding of pharmacological responses with combinations of multidisciplinary methodologies. *Biopharm Drug Dispos* 28(9), e70330, 2013.
73. Yamanashi Y, *Takada T, Yoshikado T, Shoda JI, Suzuki H. NPC2 regulates biliary cholesterol secretion via stimulation of ABCG5/G8-mediated cholesterol transport. *Gastroenterology* 140(5):1664-1674, 2011.

②「公募研究における主な発表論文」(各班の代表的論文2編程度を記載)

公募研究 A01: 研究代表者 青木一洋

74. Sadaie W, Harada Y, Matsuda M, *Aoki K. Quantitative in vivo fluorescence cross-correlation analyses highlight the importance of competitive effect in the regulation of protein-protein interactions. *Mol Cell Biol* 34(17): 3272-90, 2014.
75. Miura H, Matsuda M, *Aoki K. Development of a FRET biosensor with high specificity for Akt. *Cell Struct Funct* 39(1): 9-20, 2014.

公募研究 A01: 研究代表者 今泉祐治

76. Yamamura H, Cole WC, Kita S, Hotta S, Murata H, Suzuki Y, Ohya S, Iwamoto T, *Imaizumi Y. Overactive bladder mediated by accelerated Ca²⁺ influx mode of Na⁺-Ca²⁺ exchanger in smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 305(3):299-308, 2013.
77. ◎ Suzuki Y, Yamamura H, Ohya S, *Imaizumi Y. Caveolin-1 facilitates the direct coupling between large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ (BK_{Ca}) and Cav1.2 Ca²⁺ channels and their clustering to regulate membrane excitability in vascular myocytes. *J Biol Chem* 288(51):36750-61, 2013.

公募研究 A01: 研究代表者 舟橋 啓

78. ◎ Sumiyoshi K, Hirata K, Hiroi N, *Funahashi A. Acceleration of discrete stochastic biochemical simulation using GPGPU. *Front Physiol* 6(42), 2015.
79. ◎ Takizawa H, Nakamura K, Tabira A, Chikahara Y, Matsui T, Hiroi N, *Funahashi A. LibSBMLSim: a reference implementation of fully functional SBML simulator. *Bioinformatics* 29 (11):1474-1476, 2013.

公募研究 A01: 研究代表者 萩原兼一

80. ◎ *Okuyama T, *Okita M, Abe T, Asai Y, Kitano H, Nomura T, Hagihara K. Accelerating ODE-based Simulation of General and Heterogeneous Biophysical Models using a GPU. *IEEE Trans Parallel Distrib Syst* 25(8):1966-1975, 2014.

公募研究 A02: 研究代表者 尾野恭一

81. Okamoto Y, Kawamura K, Nakamura Y, *Ono K. Pathological impact of hyperpolarization-activated chloride current peculiar to rat pulmonary vein cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 66:53-62, 2014.
82. Adachi T, Shibata S, Okamoto Y, Sato S, Fujisawa S, Ohba T, *Ono K. The mechanism of increased postnatal heart rate and sinoatrial node pacemaker activity in mice. *J Physiol Sci* 63(2):133-146, 2013.

公募研究 A02: 研究代表者 黒川洵子

83. *Okada J, Yoshinaga T, Kurokawa J, Washio T, Furukawa T, Sawada K, Sugiura S, Hisada T. Screening system for drug-induced arrhythmogenic risk combining patch clamp and a heart simulator. *Science Advances* 1, e1400142, 2015.
84. ◎ *Hayakawa T, Kunihiro T, Ando T, Kobayashi S, Matsui E, Yada H, Kanda Y, Kurokawa J, Furukawa T. Image-based evaluation of contraction-relaxation kinetics of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: correlation and complementarity with extracellular electrophysiology. *J Mol Cell Cardiol* 77: 178-191, 2014.

公募研究 A02: 研究代表者 沼田朋大

85. Numata T, Sato K, Christmann J, Marx R, Mori Y, *Okada Y, *Wehner F. The ΔC splice-variant of TRPM2 is the hypertonicity-induced cation channel (HICC) in HeLa cells, and the ecto-enzyme CD38 mediates its activation. *J Physiol* 590: 1121-1138, 2012.
86. Takahashi N (1/16), Numata T (4/16), *Mori Y (16/16). TRPA1 underlies a sensing mechanism for O(2). *Nat Chem Biol* 7: 701-711, 2011.

公募研究 A02: 研究代表者 山崎大樹

87. Tao S, Yamazaki D, Komazaki S, Zhao C, Iida T, Kakizawa S, Imaizumi Y, *Takeshima H. Facilitated hyperpolarization signaling in vascular smooth muscle-overexpressing TRIC-A channels. *J Biol Chem* 288(22):15581-9, 2013.
88. Yamazaki D (1/25), Kita S (3/25), Imaizumi Y (22/25), *Takeshima H (25/25). TRIC-A Channels in Vascular Smooth Muscle Contribute to Blood Pressure Maintenance. *Cell Metab* 14(2): 231-241, 2011.

公募研究 A02: 研究代表者 呉林なごみ

89. *Murayama T, Kurebayashi N, Oba T, Oyama H, Oguchi K, Sakurai T, Ogawa Y. Role of Amino-terminal Half of the S4-S5 Linker in Type 1 Ryanodine Receptor (RyR1) Channel Gating. *J Biol Chem* 286, 35571-7, 2011.
90. Suzuki T (1/12), Murayama T (3/12), Morimoto S (11/12), *Kurebayashi N (12/12). Multistep ion channel remodeling and lethal arrhythmia precede heart failure in a mouse model of inherited dilated cardiomyopathy. *PLoS One* 7, e35353, 2012.

公募研究 A02: 研究代表者 栗原 敏

91. *Fukuda N, Inoue T, Yamane M, Terui T, Kobirumaki F, Ohtsuki I, Ishiwata S, Kurihara S. Sarcomere length-dependent Ca²⁺ activation in skinned rabbit psoas muscle fibers: coordinated regulation of thin filament cooperative activation and passive force. *J Physiol Sci* 61(6): 515-523, 2011.
92. Serizawa T (1/9), Kurihara S (8/9), *Fukuda N (9/9). Real-time measurement of the length of a single sarcomere in rat ventricular myocytes: a novel analysis with quantum dots. *Am J Physiol Cell Physiol* 301(5):C1116-C1127, 2011.

公募研究 A02: 研究代表者 南沢 享

93. Jiao Q, Takeshima H, Ishikawa Y, *Minamisawa S. Sarcalumenin plays a critical role in age-related cardiac dysfunction due to decreases in SERCA2a expression and activity. *Cell Calcium* 51(1):31-39, 2012.
94. Jin MH, Yokoyama U, Sato Y, Shioda A, Jiao Q, Ishikawa Y, *Minamisawa S. DNA microarray profiling identified a new role of growth hormone in vascular remodeling of rat ductus arteriosus. *J Physiol Sci* 61(3):167-79, 2011.

公募研究 A02: 研究代表者 喜多紗斗美

95. Nishizawa T, Kita S, Maturana AD, Furuya N, Hirata K, Kasuya G, Ogasawara S, Dohmae N, Iwamoto T, Ishitani R, *Nureki O. Structural basis for the counter-transport mechanism of a H⁺/Ca²⁺ exchanger. *Science* 341(6142): 168-172, 2013.
96. Zeniya M, *Sohara E, Kita S, Iwamoto T, Susa K, Mori T, Oi K, Chiga M, Takahashi D, Yang SS, Lin SH, Rai T, Sasaki S, Uchida S. Dietary salt intake regulates WNK3-SPAK-NKCC1 phosphorylation cascade in mouse aorta through angiotensin II. *Hypertension* 62(5): 872-878, 2013.

公募研究 A02: 研究代表者 中條浩一

97. *Nakajo K, Kubo Y. Steric hindrance between S4 and S5 of the KCNQ1/KCNE1 channel hampers pore opening. *Nat Commun* 5:4100, 2014.
98. *Nakajo K, Nishino A, Okamura Y, Kubo Y. KCNQ1 subdomains involved in KCNE modulation revealed by an invertebrate KCNQ1 orthologue. *J Gen Physiol* 138, 521-35, 2011.

公募研究 A02: 研究代表者 相庭武司

99. Aiba T, Farinelli F, Kostecki G, Hesketh GG, Edwards D, Biswas S, Tung L, *Tomaselli GF. A mutation causing brugada syndrome identifies a mechanism for altered autonomic and oxidant regulation of cardiac sodium currents. *Circ Cardiovasc Genet* 7(3):249-56, 2014.
100. Kawakami H (1/15), *Aiba T (2/15), Makita N (14/15), Shimizu W (15/15). Variable phenotype expression with a frameshift mutation of the cardiac sodium channel gene SCN5A. *J Arrhythmia* 29: 291-295, 2013.

公募研究 A02: 研究代表者 小川治夫

101. † Kanai R, † Ogawa H, Cornelius F, Vilsen B, *Toyoshima C. † 同等貢献 Crystal structure of a Na⁺-bound Na⁺,K⁺-ATPase preceding the E1P state. *Nature* 502: 201-206, 2013.
102. *Toyoshima C, Iwasawa S, Ogawa H, Hirata A, Tsueda J, Inesi G. Crystal structures of the calcium pump and sarcolipin in the Mg²⁺-bound E1 state. *Nature* 495: 260-264, 2013.

公募研究 A02: 研究代表者 伊藤英樹

103. Hasegawa K (1/12), Ashihara T (3/12), Itoh H (4/12), *Horie M (12/12). A novel KCNQ1 missense mutation identified in a patient with juvenile-onset atrial fibrillation causes constitutively open IKs channels. *Heart Rhythm* 11(1): 67-75, 2014.
104. Duchatelet S (1/26), Itoh H (5/26), Shimizu W (21/26), *Guicheney P (25/26), Schwartz PJ (26/26). Identification of a KCNQ1 polymorphism acting as a protective modifier against arrhythmic risk in long-QT syndrome. *Circ Cardiovasc Genet* 6(4): 354-61, 2013.

公募研究 A02: 研究代表者 竹内綾子

105. *Takeuchi A, Kim B, Matsuoka S. The mitochondrial Na⁺-Ca²⁺ exchanger, NCLX, regulates automaticity of HL-1 cardiomyocytes. *Sci Rep* 3, 2766, 2013.
106. *Takeuchi A, Kim B, Matsuoka S. The destiny of Ca²⁺ released by mitochondria. *J Physiol Sci* 65(1), 11-24, 2015.

公募研究 A02: 研究代表者 塩井哲雄

107. Kawamoto A (1/12), *Shioi T (3/12), Matsuda T (11/12), Kimura T (12/12). Measurement of technetium-99m sestamibi signals in rats administered a mitochondrial uncoupler and in a rat model of heart failure. *PLoS One* 10(1), e0117091, 2015.
108. Okuda J, Niizuma S, *Shioi T, Kato T, Inuzuka Y, Kawashima T, Tamaki Y, Kawamoto A, Tanada Y, Iwanaga Y, Narazaki M, Matsuda T, Adachi S, Soga T, Takemura G, Kondoh H, Kita T, Kimura T. Persistent overexpression of phosphoglycerate mutase, a glycolytic enzyme, modifies energy metabolism and reduces stress resistance of heart in mice. *PLoS One* 8(8), e72173, 2013.

公募研究 A02: 研究代表者 草刈 洋一郎

109. Katz MY (1/11), Kusakari Y (2/11), *Matsui T (11/11). Three-dimensional myocardial scarring along myofibers after coronary ischemia-reperfusion revealed by computerized images of histological assays. *Physiol Rep* 16;2(7): e12072, 2014.
110. Morimoto S, *Hongo K, Kusakari Y, Komukai K, Kawai M, O-Uchi J, Nakayama H, Asahi M, Otsu K, Yoshimura M, Kurihara S. Genetic modulation of the SERCA activity does not affect the Ca²⁺ leak from the cardiac sarcoplasmic reticulum. *Cell Calcium* 55(1):17-23, 2014.

公募研究 A02: 研究代表者 倉田康孝

111. 倉田康孝, 谷田 守, 九田裕一, 芝本利重. 心筋における異常自動能の発生機序:ヒト心室筋細胞モデルを用いた非線形力学的解析. 金沢医科大学雑誌 第39巻第3号:59-66, 2014.

公募研究 A02: 研究代表者 佐藤元彦

112. Eguchi H (1/22), Sato M (10/22), *Ishikawa Y (22/22). A magnetic anti-cancer compound for magnet-guided delivery and magnetic resonance imaging. *Sci Rep* 5: 9194, 2015.
113. *Sato M, Hiraoka M, Suzuki H, Sakima M, Mamun AA, Yamane Y, Fujita T, Yokoyama U, Okumura S, Ishikawa Y. Protection of cardiomyocytes from the hypoxia-mediated injury by a peptide targeting the activator of G-protein signaling 8. *PLoS One* 9(3): e91980, 2014.

公募研究 A03: 研究代表者 桂 敏也

114. Toyama K, Yonezawa A, Masuda S, Osawa R, Hosokawa M, Fujimoto S, Inagaki N, Inui K, *Katsura T. Loss of multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1) is associated with metformin-induced lactic acidosis. *Br J Pharmacol* 166(3): 1183-1191, 2012.
115. Nomura M, *Motohashi H, Sekine H, Katsura T, Inui K. Developmental expression of renal organic anion transporters in rat kidney and its effect on renal secretion of phenolsulfonphthalein. *Am J Physiol Renal Physiol* 302 (12): F1640-9, 2011.

公募研究 A03: 研究代表者 吉岡靖雄

116. Yoshida T (1/14), *Yoshioka Y (2/14), Tsutsumi Y (14/14). Intranasal exposure to amorphous nanosilica particles could activate intrinsic coagulation cascade and platelets in mice. *Part Fibre Toxicol* 10: 41, 2013.
117. Morishige T, *Yoshioka Y, Inakura H, Tanabe A, Narimatsu S, Yao X, Monobe Y, Imazawa T, Tsunoda S, Tsutsumi Y, Mukai Y, Okada N, Nakagawa S. Suppression of nanosilica particle-induced inflammation by surface modification of the particles. *Arch Toxicol* 86: 1297-307, 2012.

公募研究 A03: 研究代表者 永森收志

118. Wiriyasermkul P (1/13), Nagamori S (2/13), *Kanai Y (13/13). Transport of 3-fluoro-L- α -methyl tyrosine by tumor-upregulated amino acid transporter LAT1: a cause of the tumor uptake in PET. *J Nucl Med* 53(8):1253-61, 2012.
119. Hagiwara K (1/12), Nagamori S (2/12), *Kanai Y (12/12). NRFL-1, the C. elegans NHERF orthologue, interacts with Amino Acid Transporter 6 (AAT-6) for age-dependent maintenance of AAT-6 on the membrane. *PLoS One* 7: e43050, 2012.

公募研究 A03: 研究代表者 藤原祐一郎

120. ©*Fujiwara Y, Kurokawa T, Okamura Y. Long α -helices projecting from the membrane as the dimer interface in the voltage-gated H⁺ channel. *J Gen Physiol* 143: 377-386, 2014.
121. © Takeshita K, Sakata S, Yamashita E, Fujiwara Y, Kawanabe A, Kurokawa T, Okochi Y, Matsuda M, Narita H, Okamura Y, *Nakagawa A. X-ray Crystal Structure of Voltage-gated Proton Channel. *Nat Struct Mol Biol* 21: 352-357, 2014.

122. © *Fujiwara Y., Kurokawa T, Takeshita K, Kobayashi M, Okochi Y, Nakagawa A, *Okamura Y. The cytoplasmic coiled-coil mediates cooperative gating temperature sensitivity in the voltage-gated H⁺ channel Hv1. *Nat Commun* 3: 816, 2012.

公募研究 A03: 研究代表者 辰巳佐和子

123. Nomura K, *Tatsumi S., Miyagawa A, Shiozaki Y, Sasaki S, Kaneko I, Ito M, Kido S, Segawa H, Sano M, Fukuwatari T, Shibata K, *Miyamoto KI. Hepatectomy-Related Hypophosphatemia: A Novel Phosphaturic Factor in the Liver-Kidney Axis. *J Am Soc Nephrol* 25 (4): 761-772, 2014.
124. Kido S, Fujihara M, Nomura K, Sasaki S, Mukai R, Ohnishi R, Kaneko I, Segawa H, Tatsumi S., Izumi H, Kohno K, *Miyamoto KI. Molecular Mechanisms of Cadmium-Induced Fibroblast growth Factor 23 Upregulation in Osteoblast-Like Cells. *Toxicol Sci* 139 (2): 301-316, 2014.
125. Ohi A (1/25), Tatsumi S. (21/25), *Miyamoto K (25/25). Inorganic phosphate homeostasis in sodium-dependent phosphate cotransporter Npt2b(+)/(-) mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 301(5): F1105-1113, 2011.

公募研究 A02: 研究代表者 任 書晃

126. Uetsuka S (1/12), *Nagamori S. (3/12), Nin F. (5/12), *Hibino H. (12/12). Molecular architecture of the stria vascularis membrane transport system, which is essential for physiological functions of the mammalian cochlea. *Eur J Neurosci*, 2015 in press.
127. Adachi N, Yoshida T, Nin F., Ogata G, Yamaguchi S, Suzuki T, Komune S, Hisa Y, *Hibino H., *Kurachi Y. The mechanism underlying maintenance of the endocochlear potential by the K⁺ transport system in fibrocytes of the inner ear. *J Physiol* 591(15): 4459-4472, 2013.
128. Yoshida T (1/10), Nin F. (2/10), Kurachi Y. (9/10), *Hibino H. (10/10). NKCCs in the fibrocytes of the spiral ligament are silent on the unidirectional K⁺ transport that controls the electrochemical properties in the mammalian cochlea. *Pflug Arch*, 2014 in press.

公募研究 A02: 研究代表者 松原和夫

129. Nakagawa S, Omura T., Yonezawa A, Yano I, Nakagawa T, *Matsubara K. Extracellular nucleotides from dying cells act as molecular signals to promote wound repair in renal tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 307 (12): F1404-11, 2014.
130. Fukudo M (1/12), *Matsubara K. (12/12). Exposure-toxicity relationship of sorafenib in Japanese patients with renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma. *Clin Pharmacokinet* 53 (2): 185-96, 2014.

公募研究 A02: 研究代表者 大戸茂弘

131. Okamura A (1/8), Koyanagi S. (2/8), Matsunaga N. (6/8), *Ohdo S. (8/8). Bile acid-regulated peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α) activity underlies circadian expression of intestinal peptide absorption transporter PepT1/Slc15a1. *J Biol Chem* 289(36):25296-25305, 2014.
132. Oda M, Koyanagi S., Tsurudome Y, Kanemitsu T, Matsunaga N., *Ohdo S. Renal circadian clock regulates the dosing-time dependency of cisplatin-induced nephrotoxicity in mice. *Mol Pharmacol* 85(5):715-22, 2014.

公募研究 A02: 研究代表者 檜山武史

133. Unezaki S, Katano T, Hiyama TY., Tu NH, Yoshii S, *Noda M, Ito S. Involvement of Na_v sodium channel in peripheral nerve regeneration via lactate signaling. *Eur J Neurosci* 39(5): 720-729, 2014.
134. Hiyama TY., Yoshida M, Matsumoto M, Suzuki R, Matsuda T, Watanabe E, *Noda M. Endothelin-3 expression in the subfornical organ enhances the sensitivity of Na_v, the brain sodium-level sensor, to suppress salt intake. *Cell Metab* 17(4), 507-519, 2013.

6.2 特許出願

31 件 (うち、計画研究 28 件) の特許を出願した。5 件 (5 件) を取得した。以下に主要なものを記載する。

発明者: 浅井義之, 安部武志, 北野宏明, 置田真生, サミック・ゴージュ, 松岡由紀子; 出願人: 独立行政法人沖縄科学技術研究基盤整備機構、特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構; 出願特許名: ソーシャルネットワークインターフェイスを使用した汎用シミュレーションシステム; 出願番号: 特願 2014-560177; 出願日: 平成 26 年 12 月 15 日; 海外出願の有無: 有

発明者: 張 功幸, 大澤昂志, 小比賀聡; 出願人: 大阪大学; 出願特許名: 架橋型ヌクレオシドおよびヌクレオチド; 出願番号: 特願 2014-248316; 出願日: 平成 26 年 12 月 6 日; 海外出願の有無: 無

発明者: 北野宏明, 松岡由紀子. サミック・ゴージュ; 出願人: 独立行政法人沖縄科学技術研究基盤整備機構、特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構; 出願特許名: データ通信システム、データ解析装置、データ通信方法、および、プログラム; 公開番号: 特開 2014-95931; 公開日: 平成 26 年 5 月 22 日; 海外出願の有無: 有

発明者: 黒川洵子, 諫田泰成, 古川哲史; 出願人: 国立大学法人東京医科歯科大学; 出願特許名: 正常な内向きのカリウム電流特性を有するヒト iPS 細胞由来心筋細胞, その作製方法, 及びそれを用いた薬物スクリーニング方法; 出願番号: 特願 2013-116243; 出願日: 平成 25 年 5 月 31 日; 海外出願の有無: 無

発明者: 石川義弘, 奥村敏, 吹田憲治; 出願人: 公立大学法人横浜市立大学; 出願特許名: ビダラビンによる心房細動治療; 出願番号: 特願 2013-537448(PCT/JP2012/060540); 出願日: 平成 24 年 8 月 1 日; 海外出願の有無: 無

発明者: 影近弘之, 藤井晋也, 山田歩; 出願人: 国立大学法人東京医科歯科大学; 出願特許名: 新規アンドロゲン受容体アンタゴニスト; 出願番号: 特願 2012-043959(PCT/JP2013/001192); 出願日: 平成 24 年 2 月 29 日; 海外出願の有無: 無

6.3 Web、マスメディア、公開行事等による情報公開

① Web サイト

ポータルサイト

・多階層生体機能学英語サイト: <http://hd-physiology.jp/>

- ・多階層生体機能学日本語サイト:<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/pharma2/singaku/>
- ・Physiome.jp:<http://physiome.jp/>
- ・Garuda Alliance:<http://www.garuda-alliance.org/>

ソフトウェア公開ホームページ

- ・PhysioDesigner/Flint:<http://physiodesigner.org/>
- ・Flint K3:<https://flintk3.unit.oist.jp/>
- ・CellDesigner:<http://celldesigner.org/>
- ・libSBMLSim:<http://fun.bio.keio.ac.jp/software/libsbmlsim/>
- ・iPathways+:<https://ipathwaysplus.unit.oist.jp/>
- ・CellCompiler:<http://www.cellcompiler.org/>
- ・TecML:<http://www.tecml.org/>

② マスメディアによる情報公開

本領域の研究成果は、**55 回**の新聞報道(うち、**海外 1 回**)、**5 回**の雑誌報道、**11 回**のテレビ報道(**1 回**)、その他の媒体での報道 **30 回 (2 回)**がなされた。以下に最近のものを記載する。

・ 新聞報道

黒川班：「スパコンで「心臓」副作用予測」、平成 27 年 5 月 11 日、朝日新聞夕刊

中條班：「心臓ポンプ機能を調節 作用のタンパク質解明」、平成 26 年 6 月 13 日、中日新聞朝刊

・ テレビ報道

中沢班：「ためしてガッテン」クラッとしたら...そこに潜む病気解明 S P、平成 27 年 2 月 4 日、NHK

石川班: The Japanese Way: Health Insurance System Offers Cheaper Medical Care By: Erin Billups. Biotech Week, 2014. IHI: Patent issued for drug, drug guidance system, magnetic detection system, and drug design method. ニューヨーク TV 局特集番組、平成 26 年 6 月 2-5 日、タイムワナー NY 1 News 局

・ その他の媒体での報道

木下賢吾：「全ゲノム情報から個人情報に近い将来間違い無く特定できる」、平成 26 年 10 月 9 日、日経バイオテクオンライン Vol. 2134

舟橋 啓：「慶応大、SBML に完全準拠した待望の生化学シミュレータの開発に成功」、平成 25 年 4 月 19 日、マイナビニュース <http://news.mynavi.jp/news/2013/04/19/250/index.html>

③ 主催シンポジウム

文部科学省 新学術領域研究「多階層生体機能学」

-多階層統合生体シミュレーションから生命機能の理解と予測医学の実現を目指して-

日時：平成 22 年 9 月 25 日 (土) 10:00~17:00

会場：大阪大学中之島センター佐治敬三ホール、参加者:99 名

文部科学省 新学術領域研究「多階層生体機能学」

多階層生体機能学の更なる発展 ~未病・予防・予測医学の実現に向けて~

日時：平成 26 年 6 月 14 日 (土) 13:30~17:20

会場：グランフロント大阪、参加者: 161 名

④ 主催国際シンポジウム

The 1st HD Physiology International Symposium: Integrative Multi-level Systems Biology for *In Silico* Cardiology and Pharmacokinetics

日時：January 20(Fri.)-21(Sat.), 2012、会場：The University of Tokyo Takeda Hall、参加者: 162名

The 2nd HD Physiology International Symposium: Multi-level Systems Biology

日時：June 28(Fri.)-29(Sat.), 2013、会場：MARUNOUCHI MY PLAZA HALL、参加者:189 名

The final HD Physiology International Symposium

日時：March 6(Fri.), 2015、会場：Osaka University Nakanoshima Center、参加者: 143 名

⑤ 学会等で班員がオーガナイズした本領域関連のシンポジウム・研究会等

班員が企画した、多階層生体機能学関連のシンポジウム・研究会は **92 回**を数える。のべ **14,096 人**もの研究者が参加した。これらで最新の成果を報告し領域外の研究者と議論することで、多階層生体機能学の考え方を関連分野に浸透させる役割を果たした。

6.4 国民との科学・技術対話

本領域では、積極的なアウトリーチ活動に努めてきた。活動実績を表1に纏めた。

表 1. アウトリーチ活動実績

種別	平成 22 年度 実績 (件数)	平成 23 年度 実績 (件数)	平成 24 年度 実績 (件数)	平成 25 年度 実績 (件数)	平成 26 年度 実績 (件数)
広報誌・パンフレット	1	2	2	6	8
一般向け講演会・セミナー	3	7	6	12	18
小・中・高向け授業・実験・実習		5	9	7	10
サイエンスカフェ		1	1	1	
イベント参加・出展			3	2	3
プレスリリース	1	2	5	1	3

以下に各項目の活動例を紹介する。

● 広報誌・パンフレット

班員間の情報交換と本新学術領域外の研究者への研究内容紹介・情報発信をかねた領域ニュースレター「HD Physiology Newsletter」を、総括班が編集、発行している。本ニュースレターは、印刷物として関係者に配付するとともに領域ホームページで広く一般に公開している。

● 一般向け講演会・セミナー

大戸班:平成 27 年 3 月 21 日に第 88 回日本薬理学会年会市民公開講座として「からだの時計と薬」というタイトルで講演を行ない、本領域でおこなった研究を紹介した。

● 小・中・高向け授業・実験・実習

平成 24 年 5 月 26 日に、(株)フロンページ主催の大学進学相談会「夢ナビライブ」(5,000 人規模の**高校生**が参加)にて、井上は「医学における部分と全体」ー現代生理学からの問いかけーというタイトルで講義を行い、多階層生体機能学の紹介を行った(図 7)。他にも、領域の班員は地域のスーパーサイエンススクールなどで出張講義を行っている。



図 7. 「医学における部分と全体」ー現代生理学からの問いかけーというタイトル行われた高校生向け出張講義

● サイエンスカフェ

平成 25 年 8 月 9 日に、Sony CSL において開催された Nature Publishing Group 主催の第 12 回 Nature Café に、北野が登壇し、当プロジェクトなどで行われているオープンイノベーション、グローバルな研究ネットワークの構築などに関して紹介した。平成 24 年 6 月 27 日にも英国大使館で同様の活動を行っている。

● チュートリアル

開発段階から領域構成員向けのチュートリアルを実施し、広く wet 研究者の意見を取り込む形で、プラットフォームの開発を推進してきた。平成 23 年 8 月 20 日には、PhysioDesigner と DellDesigner の合同チュートリアルを実施したのを皮切りに、平成 25 年 4 月 25 日にも PhysioDesigner チュートリアルを実施した。また、製薬企業を中心に、国内・国際学会のサテライトシンポジウムの形で、多数のチュートリアルを実施し、その総数は、**23 回**に達している。

● イベント参加・出展

総括班:平成 24 年 10 月 10 日(水)~12 日(金)に、パシフィコ横浜で開催された、BioJapan2012 において、「多階層生体機能学」の展示をおこなった。

中沢班:平成 24 年 10 月 25 日(木)~27 日(土)に、日本未来科学館で開催された、デジタルコンテンツ EXPO において、「心臓拍動シミュレータ」の展示活動をおこなった。

7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

7.1 多階層生体機能学領域研究組織

本領域に必須の方法基盤としての次世代システムバイオロジープラットフォームの構築を行いながら、実証研究を実施する、という目的には、研究項目班 A01・A02・A03 の構成が必然的である(図 8)。A02 班・A03 班は、分子から臓器の各階層での研究に十分な実績のある計画研究代表者を配置した。A01 班は、倉智・北野班が中核となり、領域プラットフォームシステムの構築に全力を挙げた。サブ細胞レベル以下の分子動力学モデル構築とシミュレーションにおける革新的技術の研究開発を木下班が、多様な計算リソースを用いて臓器階層レベルでのモデルシミュレーションを実施するための連携技術開発を天野班が担当し、倉智・北野班をサポートする形で、革新的なフィジオームシステムバイオロジーオープンプラットフォームの構築を進めた。公募研究として舟橋・萩原が参画することで、シミュレーションの高速化要求を解決することができた。また、研究環境整備を担う A01 班は、シミュレーション研究で提唱される仮説の検証を目的とした新たな実験ツールの創出と他班への提供も行う必要があった。そこで、張班による有機化学合成班が、必要な化合物の提供支援を行う体制を敷いた。公募研究の青木・今泉は、モデル構築に必須なパラメータ同定技術を研究し、その成果を領域にもたらした。

A02 班は、心臓での分子(蒔田班)・細胞(井上/石川班)・組織・臓器(本荘/中沢班)レベルの各階層において、実験科学と情報科学の両方のアプローチから取り組めるよう、メンバー構成がなされた。遺伝子・タンパク質レベル(相庭・中条)、細胞レベル(山崎・沼田・黒川・佐藤・喜多・竹内・小川・尾野・倉田)、組織レベル(栗原・草刈・呉林)、臓器・個体レベル(塩井・伊藤)の実証研究強化に対応した公募班を配し、さらに組織再構成技術を用いた検証実験のための南沢班(公募班)を配置した。同様に、A03 班も個体レベルでの多臓器協調システムを実験科学的小および数理工学的アプローチの両面から解析できる鈴木班を筆頭に、関連臓器(消化器系(鈴木班)、肝臓(楠原班)、腎臓)に対する wet と dry 研究での双方向アプローチがとれるようメンバーを配置した。腎臓での排泄システムの理解推進のため、計画班を補う形で桂班(公募)・永森班(公募)を置いた。それ以外にも、生体内小分子濃度の恒常性維持機構に関わるシステム同定と解析のため、影近・山下班を配置し、さらに、新たな輸送タンパク質の解析(藤原班)や、薬物効果の日内変動理解(大戸班)、イオン(檜山/任班)やミネラルなど(辰巳班)の生体内恒常性維持機構の解明に相応しい研究班を配置した。

項目間連携として、A01 班の倉智(心臓細胞、組織)、北野(細胞内パスウェイ)、天野(臓器モデル)、木下(分子動態)はそれぞれが力を発揮できる階層の A02 班・A03 班の研究者と密接に連携をとり、その研究活動を支援した。これは水平階層での多くの共同研究を生み出した。階層を跨ぐ研究は、A02 班・A03 班の中で、当該二階層の研究者が密接に連携する垂直階層での共同研究成果に繋がり、A01 班は必要な支援を提供した。総括班は三つの研究項目を相互補完的・発展的に機能させるべく、共同研究の推進と調整にあたった。更に、総括班主導により、当該研究者によるタスクフォースを結成し、本領域のフラグシップモデル「薬物の投与からヒト体内動態、そして心臓への影響を連動させて解析できる、ADME/T モデル」を構築した。これは A01-A02 班、A01-A03 班の連携のみならず、A02-A03 班の連携による成果に繋がった。

7.2 各研究項目の連携状況

領域全体会議時の研究報告会は、研究分担者も含めて領域の全研究者に参加を要請し、全研究課題について発表・討論を行い、研究項目の枠を越えた情報の交換、他の研究課題の内容の把握と領域内研究者の得意とする実験技術の把握に努め、研究者間の技術連携、個々の共同研究の推進にとって非常に爽やかな会合となった。特に、平成22年度の第2回領域全体会議研究報告会(平成23年2月)を除く全ての領域全体会議は、二日間以上のスケジュールで実施し、深夜に及ぶ討論が行われ、情報交換、共同研究推進に大きな成果を挙げた。また、平成23年8月および26年5月に実施したソフトウェアチュートリアルは dry 研究者と wet 研究者の情報交換の有益な機会となった。また、facebook の非公開グループを作成し領域内のコミュニケーション、ディスカッションの効率化、領域内ネットワークの強化を図ってきた。

これらの取り組みによって、本領域は正に一体となり、最高の成果を生み出す研究組織となった。研究項目 A01 は A02・A03 の研究を数学・情報・化学の側面から支援し、A02・A03 は A01 のモデリング、シミュレーション環境開発のための具体的課題、実験データの提供を行ってきた。A02 と A03 は、薬物・小分子の心臓への影響や心臓による循環によって小分子の動態への影響に関する知見を相互に提供し、情報を共有した。これらの全ての連携

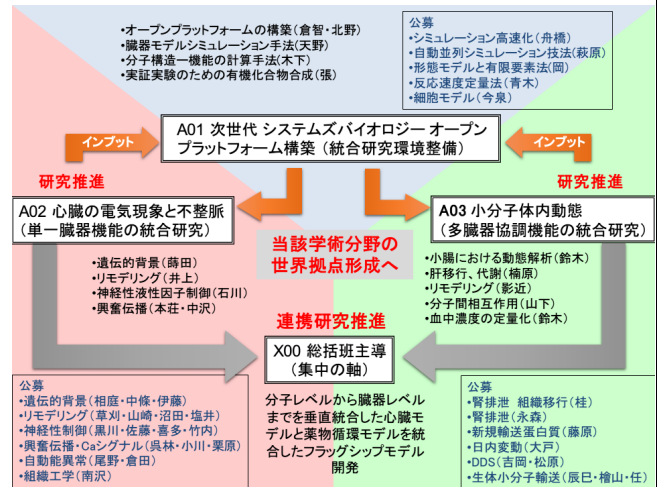


図 8. 領域研究組織

と融合により、薬物動態-心臓電気現象に関する1元化モデルの構築とシミュレーションを実施可能などころにまで現在到達している。

【共同研究による成果】

特に本新学術領域研究では、異なる研究分野の研究者の連携が鍵となり、総括班が技術連携を積極的に推進してきた。計画研究、公募研究ともに、研究項目内あるいは研究項目の枠を越えた、多くの「テーマにもとづく共同研究」、及び「技術を中心とした共同研究」が進行した。これまでに、**59 編**の論文が共同で発表されている。これは全発表原著論文の数の一割にも迫る。以下に列挙する。なお、計画班員と公募班員による共同研究は◎で、公募班員と公募班員による共同研究は■で示した。

- 倉智、北野:多階層生体機能学のためのソフトウェア群の連携に関する研究 7,8
- ◎ 北野、舟橋:シグナルパスウェイ・ネットワーク解析のためのツールに関する研究 Villéger A *Bioinformatics*, 2012,他1報
- ◎ 萩原、岡、北野、倉智:汎用生体シミュレータ Flint の開発 1
- 倉智、中沢:心臓組織における電氣的興奮伝播機構とその破綻に関する研究 2,5,52
- 蒔田、中沢:遺伝性致死的不整脈の原因と臨床電気生理学に関する研究 26,31,他5報
- ◎ 蒔田、中沢、相庭:遺伝性致死的不整脈の原因と臨床電気生理学に関する研究 28,29,30,100
- ◎ 伊藤、中沢、相庭:遺伝性精神疾患で見出されたイオンチャネル機能異常研究 Kokunai Y *Neurology*, 2014
- ◎ 伊藤、中沢:遺伝性致死的不整脈の原因と臨床電気生理学に関する研究 Hasegawa K *Heart Rhythm*, 2014, 他1報
- ◎ 蒔田、中沢、黒川、相庭:疾患 iPS 細胞を用いた心臓不整脈症候群の解析 32
- ◎ 井上、喜多:血圧を制御するシグナル伝達系に関する研究 37
- ◎ 石川、南沢:心臓における各種 adenylyl cyclase の役割に関する研究、心血管の発生と分化に関する研究 40,93,94,他7報
- ◎ 石川、倉智、北野、佐藤:心筋細胞パスウェイマップの構築とシステムバイオロジー研究 38
- 山下、倉智、北野、鈴木:薬物間相互作用の数理科学的予測に関する研究 54
- ◎ 石川、佐藤:Gタンパク質シグナルの心臓血管制御 39,111,113,他2報
- 本荘、中沢:心臓における電氣的興奮伝播ダイナミクスと破綻のメカニズムの研究 43,46,47
- ◎ 黒川、倉智、中沢:薬物の心臓安全性評価における in silico 技術の導入 黒川洵子ら *心電図*, 2014
- 山崎、喜多、今泉:TRIC-A チャネルの血圧維持における役割の研究 88
- 山崎、今泉:TRIC-A 過剰発現によるマウス血管平滑筋機能の変化の解明 87
- 喜多、今泉:NCX1.3 過剰発現マウスにおける膀胱異常収縮機構の解明 76
- 任、永森:内耳膜タンパク質のプロテオーム解析 126
- ◎ 任、倉智:内耳臓器内カリウムイオン循環モデル 3,127,128
- ◎ 桂、楠原:MATE1 ノックアウトマウスを用いたメタボローム解析 65
- ◎ 松原、楠原:hOCT2/hMATE1 ダブルトランスフェクタントを用いたテラプレビルの相互作用解析 64
- 楠原、鈴木:チアミンの母乳移行におけるトランスポーター機能の解析 68,70
- ◎ 楠原、永森:B型肝炎ウイルス感染に対するシクロスポリン類似化合物の阻害機構解析 Watashi K *Hepatology*, 2014
- ◎ 石川、鈴木:Stard10 遺伝子欠損マウスで観察された胆汁酸ホメオスタシス異常の解析 41

【共同研究の状況】

本新学術領域内では、班員間の共同研究が極めて活発に行われた。既に成果の上記のものはいわば冰山の一角であって、その他水面下で **80 テーマ近くの共同研究**が実施された。研究会・学会でその成果の一部が発表された実績があり、論文投稿中、準備中である。

- 倉智、北野:PHML と PhysioDesigner の開発
- 倉智、北野、井上、石川、鈴木:心筋細胞パスウェイマップの構築、データベース化
- ◎ 倉智、舟橋、萩原:生理学的シミュレータ Flint と生化学ネットワークシミュレーションライブラリ libSBMLSim の統合
- 倉智、中沢:心筋 Na⁺チャネルの細胞内分布変化の興奮伝播における役割のシミュレーション解析
- 倉智、木下:mAChR のシミュレーションによる動的構造の検討
- 倉智、木下:Kir1.1 のモデリングと低分子結合モデルの検討
- 天野、中沢:不整脈評価のための汎用興奮伝播シミュレータ構築の開発研究
- 天野、中沢:Ic 群抗不整脈薬による陽性および陰性変力作用メカニズムの解明
- 天野、倉智、北野:大規模並列シミュレータシステムで PHML を扱う方式の開発研究
- 山下、天野:薬物動態シミュレータと興奮伝播シミュレータの統合シミュレータ構築の開発研究
- ◎ 北野、舟橋:PhysioDesigner と CellDesigner の統合を行うフレームワークの共同開発
- 青木、舟橋:EGF-Ras-ERK シグナル伝達系のパスウェイマップの構築と定量的シミュレーション
- 張、倉智:hERG チャネル作動薬の構造活性相関研究
- 張、倉智:RGS 阻害薬の研究
- 張、井上:心血管 TRP チャネル選択的阻害剤および賦活剤の開発研究
- 張、石川:心臓特異的発現を示す 5 型アデニル酸シクラーゼ (AC5) 選択的阻害剤の開発研究
- ◎ 張、永森:アミノ酸誘導体を用いたアミノ酸シグナルの解析

- ◎ 張、永森:光架橋型有機物プローブの共同開発
- 蔦田、中沢:PCCD の Cx40 の遺伝子解析・機能解析に関する研究
- 蔦田、中沢:特発性心室細動に関する遺伝子解析・機能解析
- 蔦田、中沢:組織・生体レベルにおける Cx40 変異の催不整脈機序の解明
- 蔦田、中沢:GJ の遺伝子異常による心臓伝導障害と Purkinje 由来リエントリ不整脈のシミュレーション研究
- 蔦田、中沢:3型 QT 延長症候群における心筋 Na チャネル遺伝子変異の構造機能協関と臨床像に関する研究
- 蔦田、井上、本荘、中沢、倉智:gap junction 促進薬 Rotigaptide の抗不整脈効果の *in vivo*, *in silico* 解析
- 井上、竹内:HL-1 数理モデルに基づいた TRPM4 チャネルのシミュレーション解析
- ◎ 木下、藤原:VSOP の H⁺イオン透過メカニズムに関する研究
- ◎ 木下、藤原:アンキリンの膜融合メカニズムへのアンキリンの影響の検討
- 木下、倉智:hERG チャネルの構造モデル化と薬物相互作用結合の推定
- 木下、大槻:Claudin のモデリング
- 石川、蔦田:不整脈と cAMP シグナルの関連研究
- 石川、井上:心筋細胞における TRP 制御メカニズムの研究
- 本荘、蔦田:Brugada 症候群及び不全心における致死性不整脈の発生機序に関する研究
- 本荘、中沢:心臓興奮伝導とスパイラルリエントリーにおける遅延整流 K⁺電流の役割に関する光学マッピング実験とシミュレーションのマッチング研究
- 本荘、中沢:心筋冷却によるスパイラルリエントリー制御に関する動物実験とシミュレーション研究
- 今泉、喜多:HEK293 再構築系を用いたカハール ICC 細胞のカルシウムクロック機構の解明
- 喜多、青木:心筋細胞で Na⁺/Ca²⁺交換輸送体制御に関わる PIP₂ 動態の FRET システムによる測定
- ◎ 尾野、天野:肺静脈心筋細胞における自動能発生モデルの構築
- ◎ 栗原、草刈、天野:心筋組織におけるイオン動態・収縮変化のモデル解析
- ◎ 呉林、石川、栗原、倉智:心筋細胞 Ca²⁺シグナル異常の統合的システムバイオロジー
- ◎ 呉林、倉智:筋小胞体からの Ca²⁺遊離と Ca²⁺ wave の発生機構
- ◎ 呉林、山下:2型リアノジン受容体の Ca²⁺オシレーション制御機構
- ◎ 呉林、中沢:拡張型心筋症の心筋組織における不整脈発生および興奮伝播のシミュレーション
- ◎ 黒川、中沢、倉智、永森:ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の活動電位シミュレーションの研究
- 黒川、永森:網羅的定量プロテオミクスを用いた膜マイクロドメインを介する心筋チャネル病発症機序の解明
- 黒川、永森:心筋カリウムチャネル分子複合体の研究
- 黒川、青木:FRET バイオセンサーによる心筋細胞における cAMP ナノドメインイメージング
- 黒川、喜多:性ホルモンシグナルにおけるイノシトールリン脂質の役割の研究
- 黒川、中條:KCNQ1 チャネルと KCNE1 のストイキオメトリーの研究
- 喜多、黒川:ホスホイノシタイド依存性 Ca²⁺制御系を標的とした心不全治療に関する研究
- 中沢、山下:FSK モデルによる遺伝子異常を前提とした Na⁺チャネルの解析
- ◎ 草刈、中沢:心筋線維化における興奮収縮連関のシミュレーション研究
- ◎ 黒川、石川:心筋 L 型 Ca²⁺チャネルの制御機構
- ◎ 黒川、倉智、中沢:心臓モデルシミュレーションによる性ホルモンシグナルの機能解析
- ◎ 黒川、蔦田:QT 延長症候群の性差に関する臨床研究
- ◎ 沼田、石川:遺伝子改変マウスの単離心筋細胞電流測定や組織における張力測定
- ◎ 沼田、倉智:TRP チャネルの電位依存性シミュレーション基盤の開発
- ◎ 相庭、蔦田、中沢:LQT3 における Na⁺チャネル異常の機能解析と予後との関係について研究
- ◎ 倉智、相庭、蔦田、中沢:Brugada 症候群における phase 2 reentry の発生機序の研究
- 南沢、栗原:心筋細胞・組織における Ca²⁺シグナル制御機構解明の研究
- ◎ 竹内、中沢:電子顕微鏡像の解析ツール開発
- 山下、倉智、北野:生理学的薬物動態モデルのための PhysioDesigner のプログラムインターフェースの改善
- 辰巳、草刈:骨細胞減少マウスにおける心臓での FGF23 発現解析
- 辰巳、永森:リン酸輸送体の解析
- ◎ 辰巳、鈴木:多臓器にわたる血中リン濃度維持システムのシミュレーションモデル構築研究
- 山下、天野、北野、倉智:抗不整脈薬の ADME/T シミュレーションのためのマルチタイムスケール法の開発
- 山下、鈴木:抗不整脈薬の消化管吸収-全身動態連成モデルの開発
- 影近、張:ヒストンメチル化酵素阻害剤の開発
- 影近、鈴木:合成リガンドを用いた核内受容体機能解析
- 鈴木、北野:米国 FDA と共同で、薬物の non-QT 心筋毒性に関するシステムバイオロジー研究
- 鈴木、山下:薬物動態モデルの PhysioDesigner 上での記述手法
- ◎ 吉岡、張:ナノマテリアルの表面化学修飾によるナノマテリアルの物性-動態連関評価
- ◎ 吉岡、山下:ナノマテリアルの細胞内動態シミュレーション
- 吉岡、青木:FRET によるナノマテリアルの細胞内シグナル伝達の可視化
- ◎ 桂、山下、北野:PhysioDesigner を用いた腎排泄型薬物の体内動態シミュレーション
- ◎ 桂、楠原:MATE1 ノックアウトマウスを用いたメタボローム解析
- ◎ 楠原、永森:組織特異的 SNX27 KO マウスにおける発現変動プロテオミクス
- 大戸、辰巳:無機リン酸イオン調節の概日リズム制御メカニズムの解析
- ◎ 大戸、井上:心臓機能の概日リズム制御メカニズムの解析

8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

本領域では、計画研究班、公募研究班が連携を取りながら研究活動を進めており、相乗効果が得られるような予算の使用を心がけている。高額機器の購入も含め、各計画研究班を中心に研究設備の充実が計られた。前項（7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況）で説明したように、共同研究により、予算的制約から高額機器の購入が困難な公募研究班も含めて、領域内で有効に活用されている。これは、領域全体会議研究報告会での活発な情報交換とともに、総括班が中心となって行っている技術相談や情報提供により、共同研究が効率よく推進されていることによる。

総括班予算は、班会議研究報告会、総括班会議、公開シンポジウム、チュートリアル・ワークショップの開催に関わる費用、ホームページ開設、総括班研究協力者（総括班研究評価者および招聘講演者）の領域全体会議研究報告会や公開シンポジウム参加に係る費用、領域事務アルバイト謝金等に当てられた。

各年度において2回開催している領域全体会議・研究報告会は、班員間の学術交流と共同研究の推進に大きな成果を上げた。さらに、平成22年度と26年度に開催した公開シンポジウム、平成23年度、25年度、26年度に開催した国際シンポジウムでは、関連学会ホームページへの開催アナウンス、ポスター配付等の総括班が行った広報活動により領域外の多くの研究者の参加を得、熱気に満ちた会合となり、研究推進のために有用な討論がなされたと同時に、本領域からの情報発信の役割を果たした。総括班が運営・管理している本領域のホームページについても、領域外研究者からの種々のフィードバックがあり、本領域内の学術交流の推進と領域外への情報発信に有効に利用されている。また、総括班は、班員外の研究者で、本新学術領域の研究発表・討論、意見交換会へ参加してもらうことが多階層生体機能学およびその関連研究分野の今後の発展にとって有用であると判断した。さらに、若手から中堅の研究者を、研究協力者として領域全体会議研究報告会、公開シンポジウムをはじめとする当領域主催の行事に招き、研究者交流・情報交換に幅を広げている。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
2 2	計算機システム	クラスター型 計算機・HPC テクノロジーズ社製	1	11,970,000	11,970,000	東北大学
	パッチクランプシステム一式	HEKA・EPC10	1	8,497,440	8,497,440	福岡大学
	HS オールインワン蛍光顕微鏡	キーエンス BZ-9000 型	1	4,935,000	4,935,000	長崎大学
	マイクロウェーブ反応装置	ハイオターシ Initiator 1 EXP	1	3,000,000	3,000,000	東京医科歯科大学
	倒立型リサーチ顕微鏡	オリンパス IX71	1	2,303,280	2,303,280	長崎大学
	ネットワークスイッチ	18Port QDR Switch 一式	1	1,999,725	1,999,725	立命館大学
	MPI サーバ	Power Master Vision S9071	1	1,981,455	1,981,455	立命館大学
2 3	レーザー光源シヤッターシステム	VMM-D3-J ・ 6mm LS6ZM2 ・ VS25S2ZM1-R3-X	1	2,100,000	2,100,000	大阪大学
	低圧クロマトグラフィシステム	GE ヘルスケアシヤハン・AKTAprime plus、モニターソフト PrimeView PC セット	1	1,740,375	1,740,375	大阪大学
	データ収録システム	AD インストルメンツ・Power Lab 26T	1	1,147,125	1,147,125	長崎大学
2 4	遺伝子解析装置	PerkinElert EnSpire Genomics 2300-0020	1	4,252,500	4,252,500	大阪大学
	高速波長切り替え装置	Sutter Lambda DG-4	1	3,486,000	3,486,000	福岡大学
	高速データ取込解析システム	BIOPACK MP150WSW	1	1,729,655	1,729,655	名古屋大学
2 5	電気生理学実験アンプ	HEKA ・ iTEV/PATCHMASTER	1	3,517,500	3,517,500	大阪大学
	多電極アレイシステム	MultiCh. Sys.社、MEA Systems ML880-MEA-BC	1	3,255,000	3,255,000	福岡大学
2 6	データ取得システム	モレキュラーテハイス社・Digidata1550	1	2,354,300	2,354,300	福岡大学
	モータードライブマイクロマニピュレーター 1 式	Sutter Instrument 社、MP-285	1	2,084,400	2,084,400	福岡大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成22年度】

・旅費

:(倉智班)海外出張旅費(平成22年10月10日-15日, Edinburgh, UK) 400,580円

領域発足直後に、本領域研究と関連が深く、そして国外アドバイザーをお務めいただいたOxford大学のDenis Noble教授の特別講演もスケジュールされた、第11回システムバイオロジー国際会議(ICSB2010)に出席し、当該分野の最新の状況を調査することは重要である。また同じく会議に出席していた北野と、当地で領域運営に関する打ち合わせを行なうこともできた。

・人件費・謝金

:(中沢班)博士研究員人件費(6ヶ月 x 1名, 国立循環器病研究センター研究所) 3,123,272円

心臓の電氣的興奮伝播現象の解析効率を向上させる為に、新たに特任研究員を一人雇用した。金額は国立循環器病研究センター研究所の規定に支払い決定している。この雇用は、同待遇で平成26年度まで継続した。

・その他

:(倉智班)PhysioDesigner開発アウトソース費 6,986,457円

モデリングソフトウェアを多様な環境での実行を可能とするために、Javaを用いて完全に再構築しマルチプラットフォーム動作を実現した。このタスクでは各環境におけるテストが重要であるが、非常に時間のかかる作業である。これをアウトソースすることで研究者はより専門的なアルゴリズムの開発などに専念して遂行することができた。

【平成23年度】

・旅費

:(総括班)第一回国際シンポジウム(平成24年1月20日-21日, 東京)外国人講演者招聘費 695,200円

本シンポジウムを成功させるために、近年薬物の毒性予測をインシリコで評価することに大きな関心をもっていると噂された米国FDAの担当官の講演が実現されるかが重要であった。そこで米国FDA医薬品安全性部門のDarrell Abernethy博士を招聘し、本領域主催の国際シンポジウムにおいて、“Pharmacological Mechanism-Based Drug Safety Prediction:Preliminary Effort for Tyrosine Kinase Inhibitor Cardiotoxicity”というタイトルで特別講演を実施して頂き、最新の研究状況を理解する成果を上げた。またこの分野における本領域の貢献に関して議論を行ない、その後の研究協力体制構築に繋がった。

・人件費・謝金

:(倉智班)特任研究員(12ヶ月 x 1名, 大阪大学)人件費 3,296,586円

心臓電気現象の統合研究の解析効率を向上させる為に、特任研究員を一人雇用した。金額は大阪大学の規定に支払い決定している。

・その他

:(倉智班)PhysioDesigner開発アウトソース費 6,986,457円

PhysioDesigner上でのモデル構築用グラフィカルユーザーインターフェイスを充実させ、多階層生体機能モデルを構築する際の、階層構造をより明示的に扱いやすくし、同時に機能的なネットワークの操作感を向上させた。ユーザーインターフェイスの作り込みはユーザー獲得には非常に重要であり、かつ時間のかかる開発であるが、学術的な困難さはない。アウトソースすることで研究者は学術的なタスクに専念することができた。

【平成24年度】

・旅費

:(倉智班)海外出張旅費(平成25年2月2日-8日, Philadelphia, USA) 321,140円

第57回米国生物物理学会大会に参加し研究成果を報告し、当該分野の最新の研究状況を調査した。

・人件費・謝金

:(倉智班)特任研究員(12ヶ月 x 1名, 大阪大学)人件費 3,352,298円

当該年度も、特任研究員を一人雇用した。金額は大阪大学の規定に支払い決定している。

・その他

:(倉智班)PhysioDesigner開発アウトソース費 6,979,245円

ボリュームデータを数理モデルに統合し、形態を考慮した数理モデル構築を行う機能のインターフェイスを開発した。また、医用画像データの取扱を可能とするためのインターフェイスならびに機能を実装した。画像処理には特殊なライブラリを用いる。研究者は実装したい機能を定義し、プログラムの専門家にアウトソースすることで効率的に開発を進めることができた。

【平成25年度】

・旅費

:(総括班)第二回国際シンポジウム(平成25年6月27日-29日, 東京)外国人講演者招聘費 513,560円

平成24年度に引き続き、米国FDA医薬品安全性部門のDarrell Abernethy博士を招聘し、“A Systems Approach to Characterize and Predict Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Cardiotoxicity”というタイトルで特別講演を実施していただいた。当該分野の最新の研究状況を理解する成果を上げた。薬物毒性試験システムの開発における共同研究に関して打ち合わせをおこなった。

:(倉智班)海外出張旅費(平成25年7月18日-31日, Birmingham and Chicheley, UK) 907,530円

国際生理学会世界大会は、四年に一度開催される、全世界から生理学研究者が集う重要な国際会議である。領

域代表の倉智は、当該年度に開催された第 37 回国際生理学会世界大会バーミンガム大会 (IUPS2013) に参加し、研究成果の発表をおこなった。また倉智は IUPS vice president を務めており(当時)、IUPS の理事会および総会にも出席した(なお、IUPS からの旅費等支給はない)。さらに、IUPS2013 のサテライトシンポジウムとして開催された“Multi-Scale Systems Biology - An ICSU Bio-Unions Satellite Symposium” (The Royal Society’s discussion centre at Chicheley Hall, Chicheley, UK) に引き続き参加し、当該分野における重要な会議に出席した。このシンポジウムには、領域の北野も招聘され、“HD-Physiology Project -A Japanese Flagship Physiological Modeling Project” というタイトルの講演をおこなっている。領域の海外アドバイザーをお願いしている Oxford 大学の Denis Noble 教授 (IUPS president)、Auckland 大学の Peter Hunter 教授 (IUPS council) とは、この出張中何度も会合をもち、当該分野における課題に関し議論し、領域研究に対する助言を受けた。領域運営において極めて重要な出張であったと考えており、この旅費は必要であった。

・人件費・謝金

:(倉智班)特任研究員 (12 ヶ月 x 1 名, 大阪大学) 人件費 3,723,259 円

当該年度も、特任研究員を一人雇用した。金額は大阪大学の規定に支払い決定している。

・その他

:(倉智班)PhysioDesigner 開発アウトソース費 6,939,450 円

数理モデルに形態学的データ、時系列データなどを統合したさいに、モデルの共有・再利用性を高めるために、モデルを含むそれらのデータファイルを一括で扱うためのアーカイブ表現に PhysioDesigner を対応させた。また、形態学的データを含む場合、3D 空間内でそれらのデータを扱うためのインターフェイスを整備した。データフォーマットの扱いに関する改善はユーザー利便性の向上に寄与し、時間のかかる開発であるが、学術的な困難さはない。アウトソースすることで研究者は学術的なタスクに専念することができた。

【平成26年度】

・旅費

:(総括班)第三回最終国際シンポジウム(平成 26 年 3 月 6 日, 大阪)外国人講演者招聘費 691,470 円

Leiden 大学の Meindert Danhof 教授を招聘し、“Systems pharmacology - towards multi-target therapy” というタイトルで特別講演を実施していただいた。当該分野の最新の研究状況を理解する成果を上げた。

・人件費・謝金

:(倉智班)特任研究員 (12 ヶ月 x 1 名, 大阪大学) 人件費 6,198,229 円

当該年度も、特任研究員を一人雇用した。金額は大阪大学の規定に支払い決定している。

・その他

:(倉智班)PhysioDesigner 開発アウトソース費 3,987,900 円

PhysioDesigner 上で状態遷移モデルを実装するための機能を開発した。状態遷移モデルでは離散値とそれらの間の関連をグラフとして定義する必要がある。このためのグラフエディタを開発し、かつこれをモデルに組み込むためのインターフェイスを開発した。グラフエディタの実装には特別なライブラリを用いる。研究者は実装したい機能を定義し、プログラムの専門家にアウトソースすることで効率的に開発を進めることができた。

(3) 最終年度(平成 26 年度)の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

倉智班:

平成 26 年 11 月、薬物による薬物誘発性不整脈リスク評価に関するシミュレーション実験を実施していたところ、不整脈誘発に関わる異常興奮応答の発生は心筋細胞の膜興奮応答の自励振動現象が関与する新たな可能性を見出し、その現象に関する追加調査が必要となったため。これは未然に回避することが出来ない、やむを得ない状況である。

平成 27 年 9 月末まで 6 ヶ月延長、320 万円、数理モデル構築と解析のための「物品費」として 200,000 円及び生理学的実証研究のための「物品費」として 600,000 円、研究成果発表のための「旅費」として 300,000 円、研究補助員の「人件費」として 1,900,000 円、計算機サーバーの設置賃料として「その他」が 200,000 円が必要である。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ程度）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

9.1 研究領域の成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクト

フィジオーム・システムズバイオロジー分野は、欧米のみならず最近ではアジア等でも強力に推進されている。我が国には本来、フィジオーム・システムズバイオロジー分野のハード・ソフト面それぞれで十分に活躍できる研究者の素地はあった。本領域研究はそれを底上げする基礎研究への支援、および組織的な取り組みとなった。本領域研究の発足によって、工学・情報系と医・薬学系の研究者間の障壁が取り払われ、**5. 主な研究成果**で説明したような大きな成果が上がった。同時に、この研究プロジェクトによって、本分野の次世代を担う多くの若手研究者を育成できた。我が国の学術水準の向上・強化に直結し、これは日本だけでなく外国に対する貢献の意味でも極めて重要である。

① All Japan の研究領域形成が最大のインパクト

本分野は、生命科学関連分野で誰もが重要であると感じながらも、その推進方法論が確立されていない統合的生命科学分野である。生命は、複雑で階層的なシステムである。ゆえに、注目する生体階層において、あるスーパー研究者が目覚ましい成果をあげたとしても、結局のところ、個別階層内での機能理解に留まってしまい、階層を越えた機能の理解や、それを詳細に検証し議論を深めるための方法論が、還元の実験科学隆盛の現在の生命科学には十分に備わっていなかった。そのため、分野全体の豊穡さに繋がりにくい側面があった。情報科学の急激な進歩など周辺状況が変化し、この統合的生命科学分野をとりまく環境は激変する。欧米はこの時宜の重要性を逸早く認識し、研究者を学際的に組織化して、この分野の推進に必須の研究環境（プラットフォーム）整備に乗り出した。本領域は、そのような国際的状況の時宜に発足した。ともすれば完全に研究の潮流を逃しうる可能性もあったが、我が国の研究者が抱いていた、この分野で研究したい、という気持ちを一つにまとめ、ボトムアップ的に研究を立案・実施したことで大きな成果を上げた。もともと能力のある研究者等が同じ目的を共有し、高次に連携しながら、この分野を先導するアイデアを次々と提案し、検証していくなかで、必然的に、本領域は『日本の』『HD Physiology Project』として注目されることとなる。国際生理学会連合 IUPS の世界大会のサテライトミーティングとして実施された学会連盟の国際科学会議 (International Council for Science, ICSU) bio-unions satellite symposium "Multi-Scale Systems Biology" にも倉智、北野が招待され、"HD-Physiology Project -A Japanese Flagship Physiological Modeling Project" というタイトルの講演を行った。本領域参画研究者は、本領域のプラットフォームの修正・改良を研究期間終了まで行い、かつ具体的な課題をもって、プラットフォームの有効性を実証してきた。本課題の採択により、本領域が立ち上がり、研究が実施されたということが、生命科学分野のプラットフォーム戦略に重大な影響を与え、この分野における最大のインパクトとなった。この分野の専門学術雑誌の創刊にも貢献した。当該学問分野、関連分野において、大きな功績を果たしたといえる。これは文部科学省の新学術領域研究の枠組みでなければ出来なかったと考えられる。

プロジェクトの当初より共通基盤となる Platform を設定し、そこに開発を集約していくという方法の有効性も提示することができた。さらに、このプラットフォームが、国際的にもさらに広範な領域においても注目をされるようになったことは、当初の想定を超えた成果であり、この分野を超えたインパクトがある。

② 個々の研究もそれぞれ大きなインパクトを与えた

個々の研究成果はいずれも従来の研究アプローチの限界を超えたものとなっており、当該学問分野、関連分野に与えた影響の説明は列挙を厭わない。各研究班の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについては、領域ホームページで図入りで平易なことばで解説している。ここでは、各項目の計画研究、および公募研究から一班ずつ紹介する。

A01 計画研究から、天野班の最近の研究成果の影響

規格・品質が規定された工業部品が組み合わさって複雑な機能を発揮する現代の工業製品のように、生体機能要素を構造化された文書・データとして記述するアイデア (PHML) の下、機能要素のモデル化、すなわち生体機能の部品化が実現され、要素部品の組み合わせによる複雑な生体機能のモデル化が可能になった。一方、実験手法が多様であるように、生体機能シミュレーションにはモデルに応じた特有の計算手法が必要となる。天野等は、生体機能を構造化文書・構造化データで記述するアイデアを拡張し、モデル固有の計算スキームを構造化文書・データとして記述する記述言語 (TecML) を公開した。TecML により記述された計算スキームをモデルが内包することにより、生体機能シミュレーションがどのような計算方法で計算された結果であるかの情報を明示すること、シミュレーションの再現性を保証することを可能にした。更に、領域のオープンプラットフォームとも高い親和性をもって公開され、多様な計算機リソースを利用する場合の高い汎用性を保証することにも役立っている。

A02 計画研究から、蒔田班の最近の研究成果の影響

QT 短縮症候群 (SQTS) 患者の遺伝子解析により、新規変異を同定し、また 132 例の変異陽性例のメタ解析から SQTS の遺伝子特異的な臨床像を特定した。さらに変異チャネルの機能変化を基に、心筋活動電位モデル、組織モデルを構成し、コンピュータシミュレーションを用いて心室細動の発症メカニズムを検討した。本領域の研究活動

を介した人的交流によってはじめて成し遂げられた医学・工学融合研究の一つであり、高い学際的な意義を有する。(Harrell DT, Makita N et al. *Int J Cardiol* 2015)

A03 計画研究から、影近班の最近の研究成果の影響

影近らが開発したレチノイド等の核内受容体リガンドを始めとする遺伝子転写制御剤は、核内受容体や遺伝子転写研究のツールとして有用な分子プローブである。これらの遺伝子転写制御剤を用いた多くの共同研究が国内外で展開され、基礎的な生命科学的知見が得られただけでなく、癌、自己免疫疾患、生活習慣病、ウイルス感染、筋弛緩症等における有用性を細胞、動物レベルで実証した。例えば、国際共同研究成果の一部は、*J Immunol* (2013)、*Nat Commun*(2014)、*FASEB J*(2015)等に発表するとともに、臨床応用に向けて、現在大学間および企業との共同研究が進行中である。また、創薬展開を目指した研究および当該分野の人材育成は、JSPS 先端拠点形成事業「難治疾患に対する分子標的薬創製のための国際共同研究拠点の構築」(コーディネーター:影近弘之)を基盤として、東京医科歯科大学を拠点とした国際的なネットワークの構築と展開に繋がっている。

公募研究から、舟橋班の最近の研究成果の影響

舟橋らは Systems Biology Markup Language (SBML)の言語を完全準拠した生化学シミュレータのソフトウェアの開発に世界で初めて成功した。これにより、SBML で書かれた生化学反応の数理モデル(現在 1,000 種以上)を利用し、細胞の様々な現象(シグナル伝達、代謝、細胞周期、生体リズム、免疫、がん等)をシミュレーションすることが可能となった。生命現象の仕組みの理解や研究に不可欠なツールである生化学シミュレータは、SBML の登場以来この 10 年で 170 以上開発されてきたが、生化学反応の複雑な数理モデルに加え、それを記述する統一フォームの SBML の仕様が膨大であることから、SBML を完全準拠できず、どこかに不具合や欠陥を残したものであった。当該研究課題では、SBML の完全準拠を目指して、複数のシミュレーションエンジン(微分方程式ソルバ)の実装を施すなどの改良を行った。その結果、SBML の準拠具合を試すテストケース(全 980 種)に合格する、すなわち SBML を完全準拠したといえるシミュレータの開発に世界で初めて成功した。この細胞シミュレータはオープンソースとして <http://fun.bio.keio.ac.jp/software/libsbmlsim> に公開中のほか、英国科学誌『*Bioinformatics*』に 2013 年 4 月 5 日に Advanced Access として掲載された。

9.2 波及効果

● **学術貢献**: 本領域が扱う研究課題は極めて基礎的なものであるが、いずれも医薬品開発の現場と密接に関係するものである。数理モデル化された多階層生体機能の統合を推進することは、経験と予想に基づくこれまでの医学を、時間軸を考慮した動的メカニズムと定量的論理に基づく治療効果・副作用の予測能力を兼ね備えた「予測医学」に変革すると考えられる。

● **産業への波及**: 「多階層生体機能学」の成果は、厚労省が昨年 7 月に公表した薬物間相互作用ガイドラインの最終案へ反映されており、今後の医薬品添付文書の記載内容に影響を与える大きな成果となっている。同様に、薬物誘発性不整脈リスクの *in silico* 予測を前臨床試験に加える国際ガイドライン策定(ICH)の議論を開始されるなどの実績がある。

● **研究者の人材育成**: 本領域は医学や基礎生物学の研究分野を根本的に変える力を有していると考えられ、我が国が今後とも様々な学術分野で継続的に成果を挙げるためには、このような学際領域を創成し、発展させることが必要不可欠のものである。さらに、このような学際領域の継続的な発展には、突出したパイオニアが開拓した分野の裾野を広げるフォロワーの育成が必須であり、新学術領域研究のように計画班・公募班を併せて若手も含めた多くの研究者が集まり、多彩な分野のリーダーと直接に共同研究できる機会は極めて貴重で重要なものと言える。

欧米を中心として、医学工学連携が進み、我が国でもその一部は取り入れられているが、なかなか歩み寄りが見られていないのが現状である。我が国の大型プロジェクトの学際研究では、実際にはそれぞれの専門分野への重点化が高いため、具体的な学際研究に力が入ることは必ずしも多くない。本領域研究では、医学研究者が積極的に数理モデル研究分野へ参入し、数理モデル研究者の指導努力により、これまで困難とされていた臓器機能、とりわけ心機能の数理モデル化に成功している。それぞれの研究者が、自分の専門領域に固執することなく、若手の研究者の配属を躊躇することなく、積極的に異なる分野の研究者との連携を深めた。このような全体を通じての積極的な、融合への努力は極めて珍しいと思われる。次の **10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況**でさらに説明するが、学術界のみならず産業界においても活躍できる優れた人材を数多く輩出した。さらに、それに見合った研究成果が得られたことは、他の新学術領域研究との比較においても、強調されるべきと信じている。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

10.1 研究領域内での若手研究者育成の取組

本学術領域は、分子から個体に至る生命機能の解析を担う実験科学と、各相互作用に基づき生命原理を数理工学的に解明する情報科学からなる複合領域研究である。したがって、これを担う研究者には、複雑な生体システムの統合的理解というスローガンの下で、幅広い知識・教養に裏付けられた俯瞰的視野やシステム思考を持ち、自らの専門性をさらに洗練・深化させる総合的研究能力が要求される。しかしながら、若手研究者特に大学院生等は、往々にして細分化された個々の専門分野の枠組みの中で活動しがちであり、蝸壺から脱しきれないことがしばしばである。本領域活動の活性化にあたっては、若手研究者に対して、多様な研究、思想、人材に触れて学識を深めることが自らの研究活動の洗練に繋がることを認識させ、若手研究者同志による協働活動を促進することが喫緊の課題であった。そこで本領域では、若手育成担当の研究分担者を配置し、若手・中堅研究者からなるタスクフォースを結成して、学際的な若手研究者の育成すなわちコア・コンピテンシー教育とリーダーシップ養成に重点的に取り組んだ。

年に2回開催してきた領域会議では、若手研究者がその自由な発想を活かすことができる環境づくりを心がけ、若手研究者による会議全体の企画運営、研究進捗報告の討議進行のほか、若手の研究分担者による報告を奨励した。また領域会議のタイトなスケジュールの中にも意見交換会も取り入れ、研究班間での人的交流の促進に努めた。実際、参画した若手研究者、特に研究者を志す大学院学生には自分が取り組む研究が他の分野と相互作用し、新たな研究が展開される様子に大きな刺激を受け、研究室に戻った後も研究に取り組む意識や姿勢が変わったと各代表者から報告を受けている。領域会議で聞いた発表に感銘を受け、分野が変わっても、大学院卒業後、博士研究員として研究への参画を志願するものもいた。

この他にも、スキルアップや人脈形成を目的とした合宿型ワークショップも計三回開催した。若手ワークショップでは、学生・ポスドクによる口頭研究発表を行い、質疑応答に十分な時間をかけて議論の活性化を図った。また、特筆すべき若手ワークショップでの取組として、スモール・グループ・ディスカッション(SGD)を導入したことがあげられる。専門領域、所属機関、研究経験年数、性別を考慮しながら6ないし7名のグループを編成して、タスクフォースから与えられた課題に対する検討を行い、その成果を発表、ピアレビューするという機会を、毎回の若手ワークショップにおいて行った。第1回のワークショップでは「共同研究を立案し申請する」という課題を課し、各グループから独自の共同研究(テーマ、目的、計画)を提案していただいた。その時の議論が種となって共同研究まで発展した下記の論文は、本取組の可視化された成果である。この他にも、課題を選んでモデリング&シミュレーションを行うSGDなども実施し、SGDは異分野研究者の研究思想や研究技術を能動的に学ぶ絶好の機会となった。

*Molecular architecture of the stria vascularis membrane transport system, which is essential for physiological functions of the mammalian cochlea. Uetsuka S, Ogata G, Nagamori S, Isozumi N, Nin F, Yoshida T, Komune S, Kitahara T, Kikkawa Y, Inohara H, Kanai Y, Hibino H. *Eur J Neurosci*. in press

10.2 若手研究者の研究終了後の動向、アカデミックポジション取得状況

本領域の計画研究課題、公募研究課題に参画した若手研究員のうち、期間中もしくは期間終了後に研究職(常勤)の職を得たものは**71名**であり、研究職(非常勤)は**18名**、研究職以外の職を得たものは**67名**であった。平成27年4月現在も継続して大学院学生として研究を続けているものを大勢いる。

本領域研究であげた業績が評価され、大学で研究室スタッフの職を新たに得たもの、昇格したものが多い。5年間で(平成27年度4月1日付け人事も平成26年度中に決まっていたことが明らかのため数にカウントしている)、教授を**16名**、准教授を**12名**、講師・助教を**22名**輩出した。計画研究に准教授で参画した代表者3名(大槻 純男、張 功幸、楠原 洋之)、研究員として参画した代表者1名(北野 宏明)、准教授(あるいはそれ相当)として参画した分担研究者5名(赤羽 悟美、佐藤 元彦、奥村 敏、清水 渉、樋坂 章博)が新たに教授となり、1名の代表者(奥野 恭史)は別の研究機関に移動し、発展的な研究室を主宰するに至った。公募研究班においても准教授として参画した研究代表者3名(桂 敏也、塩井 哲雄、倉田 康孝)が教授、2名(青木 一洋、吉岡 靖雄)が研究室を主宰する独立准教授のポストにつき、講師・助教として参画した代表者の5名(中條 浩一、喜多 紗斗美、永森 收志、藤原 祐一郎、任 書晃)が准教授となった。その他、ポスドク、博士課程学生として関わった連携研究者、研究協力者が准教授、助教のポストを得た。ここで説明した多くは、領域に参画時に39歳以下の若手研究者である。いずれも今は各専門分野を代表するニューリーダーとして活躍している。学会賞の受賞も多い。

11. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

本新学術領域研究は、関連領域の専門家である理化学研究所(領域研究の最終年度、平成27年3月までは、東京大学大学院工学系研究科)の松本洋一郎教授(専門:流体工学、生命体シミュレータの開発)、東北大学大学院医工学研究科の山口隆美教授(専門:計算生体力学)、川崎医療福祉大学医療技術学部の梶谷文彦教授(専門:医用生体工学、循環生理学)の3名の方々を総括班評価者として招き、領域全体会議、主催シンポジウムの都度、ご出席をお願いし研究の助言、評価を受けた。

また総括班の研究協力者として、Oxford大学のDenis Noble教授(専門:フィジオーム、心臓生理学)、Auckland大学のPeter Hunter教授(専門:生体工学)、Sheffield大学のMarco Viceconti教授(専門:医用工学)の3名の方々に国外アドバイザーをお願いし、研究の助言を受けながら領域運営を行った。

平成23年度第2回領域全体会議・研究報告会および第一回「多階層生体機能学」国際シンポジウム(平成24年1月19日-21日、東京)には、松本教授およびNoble教授に出席いただき評価と助言を受けた。山口隆美教授には、平成24年度第一回領域全体会議(平成24年7月22日-24日、福岡)に出席いただき、ご講演を頂くとともに、中間評価を控えた領域の研究進捗状況を報告し、助言を受けた。梶谷文彦教授には第91回日本生理学会鹿児島大会(平成26年3月16日-18日、鹿児島)の企画シンポジウム(倉智が企画・座長)に出席頂いた。最終成果報告会・領域終了記念シンポジウムにはHunter教授に出席いただき評価と助言を受けた。

本報告書作成にあたり、本領域活動状況についての全資料を総括班評価者に送付し、改めて書面にて評価を受けた。

松本洋一郎教授より、以下の評価コメントを受けた:

本学術研究領域「多階層生体機能学」では、生命体を分子レベルから細胞、組織、臓器の各レベルを包括する多階層システムとして捉え、様々なレベルの生体数理モデルを組み合わせることで、本研究分野の先導的な役割を果たしてきた。対象となる疾患と関連する生理的な機能がどのように発揮されているのかという問いに答えるべく、具体的な課題として、「心臓の電気現象」と「小分子の生体内挙動」の多階層性を取り上げ、これらの問題に集中して研究を進めることにより、治療方法の決定や患者への説明、創薬の効率化などをターゲットに、有意な研究成果を挙げている。

山口隆美教授より、以下の評価コメントを受けた:

生命科学における行き過ぎた還元主義への反省は、生命現象のトータルな理解を目指す、種々の新しい方法論の提案につながっている。本新学術領域「多階層生体機能学」では、「還元的な生命科学」から「統合的生命科学」へのパラダイムシフトを目指し、次世代システムバイオロジーオープンプラットフォームの構築、また、これを通じて、心臓電気現象の破綻としての各種心疾患病態のシステム的理解、および、多臓器間の相互作用を通じた体内小分子の恒常性維持機構のシステム的理解を達成するべく広範な共同研究が実施された。この結果は、まさしく、多階層生体機能学と称すべき新しい研究分野・学問の創設につながったと評価できるので、関係者の労苦を多としたい。なお、今後の国際的発展の基礎も確立したので、一層の飛躍を期待したい。

梶谷文彦教授より、以下の評価コメントを受けた:

生体の構造と機能の多階層性を定量的に取り扱う学問体系の確立を目指し、従来困難であった問題点の多くを克服して、多階層システムバイオレオロジープラットフォームの開発を推進したことは、国際的に高く評価される。また、モデル研究で予測された標的分子効果の実証研究への橋渡し、生体酵素パラメーターの定量化同定のための高感度蛍光センサーの開発など、目的に向かって統合的に研究が進められている。細胞を用いた不整脈治療薬のスクリーニングシステムの開発は、医療面での説得力が高い。多臓器機能協調のシステムバイオロジーは、今後一層重要性が増すと思われる。国際協調も充分配慮されている。

新学術領域研究の「研究の対象」のうち、当該領域は、1)既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの、2)異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域(統合的生命科学研究領域)の発展を目指すもの、に当たるとして申請した。三名の評価者(松本、山口、梶谷)からこの点についても評価をうけ、全員から「評価できる」と回答を得ている。また、「当該領域研究から学術的価値の高い成果が挙がってきているか?」、という点に関しても三名全員から「挙がっている、評価できる」と回答を得ている。

Denis Noble 教授より、以下の評価コメントを受けた:

I attended the 2012 International Symposium organised in Tokyo by Professors Kurachi and Kitano, and at that time I wrote:

The project is making great progress, and all the international participants clearly recognised this. I think that the HD Physiology team can feel very proud of their achievements. I was particularly delighted to see the close collaboration between Physiome-type projects and Systems Biology. When the Physiome Project was launched by IUPS in 1997, no-one realized how rapidly the idea of systems biology would expand during the first decade of the 21st century. But it is impossible to fulfill the mission of the Physiome Project without the contributions of biochemical level systems biologists working with genes, proteins and networks. Nor can the aims of systems biology be achieved without the Physiome level insights. As I said in my lecture, those insights form the boundary conditions within which the biochemical level processes must function.

The range of work being done under the HD Physiology Project is also impressive. We heard about new software developments, about new computational resources, about mechanisms and controls of cardiac arrhythmia, and about how the approach is developing in areas of physiology other than the heart. The posters from the younger scientists also attested to the range and depth of the project.

In addition to the formal presentations and posters, a very valuable part of the meeting was the opportunity to discuss collaborations and new developments. It was particularly interesting to me to discuss with Professors Kurachi, Suzuki and Kitano the ways in which Systems Biology and the Physiome Project could be applied to traditional medicine, with multi-factorial diseases requiring multi-component and low-cost remedies. This corresponds well with the work we are developing in the University of Oxford Systems Biology and Oriental medicine Project, which currently focuses on the Ishinpō, National Treasure of Japan.

Everything I wrote in that letter is reinforced by the work of the project since 2012.

I also co-organised a workshop held at The Royal Society's discussion centre at Chicheley Hall in 2013 with the title "Multi-Scale Systems Biology - An ICSU Bio-Unions Satellite Symposium." Professor Kitano's contribution to the symposium as widely acknowledged to be one of the great highlights of the meeting.

I have been honoured to be associated with the Project and I believe it has fulfilled the aims of the work.

Denis Noble
President, IUPS
President, VPH Institute

Peter Hunter 教授より、以下の評価コメントを受けた:

On this occasion celebrating the conclusion of the HD Physiology Project I would like to acknowledge and congratulate Professor Yoshi Kurachi and his colleagues for their wonderful foresight in taking this initiative. The HD Physiology Project has made an enormous contribution to the international Physiome Project and to its European counterpart, the Virtual Physiological Human. Disease (and drugs) operates at the molecular scale but the expression of phenotype at the clinical level depends very much on the interaction of these molecular events with complex environmental influences at the cell, tissue and organ scale. The development and use of standards-based multi-scale physiological modelling from the genome and proteome up to the tissue scale physiology of organ systems, as exemplified by the HD Physiology Project, will be vitally important for future scientifically based medical practice.

Professor Peter Hunter FRS

さらに、Darrell Abernethy 博士(米国 FDA 医薬品安全性部門)から書面で当該領域に対するコメントを頂いている。



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service

Food and Drug Administration

1401 Rockville Pike
Rockville, MD 20852-1448

June 12, 2015

Prof. Hiroshi Suzuki
Chair and Director, Department of Pharmacy
The University of Tokyo Hospital

Dear Professor Suzuki and Members of the Review Committee for HD-Physiology:

Collaboration between our program at the US Food and Drug Administration to develop systems pharmacology approaches for the prediction of drug adverse events and the JSPS HD-Physiology Project over the past few years have been extremely beneficial. The progress we are making in bringing systems pharmacology into the mainstream of safety regulatory science has been and continues to be enhanced by our collaboration with the HD-Physiology program. The opportunity to participate in two of your International Symposia allowed the effective development of collaborative science efforts between our program and scientists engaged in the HD project. As you know, the continuing development of the science to model and simulate complex biological systems is really the frontier of biological and pharmacological science, and it requires an international effort to realize the full potential of these approaches. To that end, efforts such as HD-Physiology have stimulated programs such as the DARPA "Big Mechanism" activity in the US, and also efforts in the toxicological sciences at our NIEHS, as well as in Europe, with the Innovative Medicines Initiative eTOX project, and the SysTox2013 and upcoming SysTox2016 efforts.

By anticipating the need for development of systems biology/pharmacology science, the HD-Physiology program has been instrumental to inform these other efforts, and to foster international collaborative science that is allowing the advance of integrative biological science. As such, in my view it has been successful beyond all expectation, and I am hopeful that these efforts can continue to be supported and flourish in Japan. The key efforts going on in Japan are critical for continuing our progress with this science, and the collaborations the HD-Physiology Project has stimulated need to be continued and expanded.

I look forward to our continuing collaborations. They are important for the future of regulatory science in the US, and I believe in Japan, Europe, and worldwide as well.

Sincerely,

Darrell R. Abernethy, MD, PhD
Associate Director for Drug Safety
Food and Drug Administration
Professor of Medicine and Pharmacology and Molecular Science
Johns Hopkins University School of Medicine