

領域略称名：多階層生体機能学
領域番号：4203

平成24年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る研究経過等の報告書

「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～平成26年

平成24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	1
2. 研究の進展状況	2
3. 研究を推進する上での問題点と今後の対応策	3
4. 主な研究成果	4
4.1. 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」	4
4.2. 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」	6
4.3. 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」	10
4.4. 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」	13
5. 研究成果の公表の状況	14
5.1. 主な論文等一覧	14
「計画研究による主な発表論文」(各班の代表的論文 7 編程度を記載)	14
「公募研究における主な発表論文」(各班の代表的論文 3 編程度を記載)	17
5.2. テレビ・新聞報道	19
5.3. 特許出願	19
5.4. 領域ホームページ	20
5.5. 領域全体会議・研究報告会	20
5.6. 当領域主催の公開シンポジウム	21
5.7. 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	22
5.8. 領域ニュースレター	24
5.9. 国民との科学・技術対話	24
6. 研究組織と各研究項目の連携状況	25
6.1. 研究組織	25
6.2. 各研究項目の連携状況	27
7. 研究費の使用状況	28
8. 今後の研究領域の推進方策	29
9. 総括班評価者による評価の状況	30

[資料]

1. 国際生理学連合(IUPS)、プレジデント、Denis Noble 教授より頂いた評価コメント(平成24年1月領域主催国際シンポジウムへの出席を振り返って)(別添1)
2. 欧州 Virtual Physiological Human プロジェクト、Peter Hunter 教授より頂いた本領域の研究経過、成果、および今後の連携に関するコメント(別添2)
3. 米国食品医薬品局(FDA)、Associate Director for Drug Safety、Darrell Abernethy 博士より頂いた本領域の研究経過、成果、および今後の連携に関するコメント(別添3)
4. 欧州分子生物学研究所(EMBL)／欧州バイオインフォマティクス研究所、グループリーダ、Nicholas Le Novère 教授より頂いた本領域の研究経過、成果、および今後の連携に関するコメント(別添4)

1. 研究領域の目的及び概要

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

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。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索する新しい学問『**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。

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・パル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ル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。

2. 研究の進展状況

本新学術領域領域「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ているものであり、本研究分野で先導的な役割を果たしている。領域の発足から第三年度目に入り、実施計画に従って順調に研究は進んでいる。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てきている。

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となっていた記述言語 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 (CD) を多階層のシステムバイオロジー分野に対応するように拡張し(北野)、そして新たに多階層システムのモデル記述のための PHML (Physiological Hierarchy Markup Language) とこれに準拠した PhysioDesigner (PD) を開発し、さらに改良を行なっている(倉智・北野)。開発段階で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。PD の Version 1.0 が平成 24 年 1 月に公開され、これまでに世界 14 カ国から 400 件近くダウンロードされている。また、臓器モデル記述法の開発(天野)や高い予測精度を誇る分子間相互作用モデルの開発、および新たな解析方法の開発も進めた(木下)。公募研究班によるシミュレーション演算速度の高速化の研究も行われた。同時に領域では、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。他方、研究項目 A01 は領域の研究環境の整備という立場から、有機化合物合成班(張)を含んでいる。領域内から寄せられる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ている。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順調に進展している。

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ている。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という「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具体的な数理的な方法を数々の心臓電気生理現象のモデル研究の成果から提案した(倉智・中沢)。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 CD および PD を利用して行われた(蒔田・井上・石川・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、さらに現在、研究項目 A01 の開発したプラットフォーム上で統合されつつある。また、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。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。小分子としては、生合成過程がなく複雑性が低い薬物に焦点を絞って研究を開始した。血流で連結された臓器モジュールとしての全身小分子動態のモデル化(鈴木)、臓器の生理学的構造を考慮したモデル化(大槻・楠原)、細胞内分子ネットワーク間のクロストークによる発現量変動の予測実現(影近)、生体内蛋白質分子と小分子の相互作用予測の実現(奥野・山下)と、それらの研究成果の統合(鈴木・山下)によって、薬物の生体内挙動を予測できる多階層モデルの構築に成功している。本年度末にこの段階に到達する計画であったが、やや早く研究が進展している。

3. 研究項目 X00(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。現象の再現精度にはまだ課題が残るが、この領域一大プロジェクトは実現の見通しが立っている。現在は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目指し、臨床応用への可能性の期待できるシステム開発を続けている。

4. 研究項目 X00(総括班): 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(A01)、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。(FDA との連携に関する参考: 別添3)

3. 研究を推進する上での問題点と今後の対応策

本領域は、領域の発足後第三年度目となり、計画研究14、公募研究18の大きな研究者集団となった。しかし現時点において、本新学術領域の研究を推進する上での大きな問題点は生じていない。以下には、領域発足時に指摘された問題点を中心に、どのような対策をとってきたか述べる。

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、これまで4回開催の領域全体会議、8回開催の総括班会議ではその都度、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的確に伝達し、浸透させることに努めてきた。今後も引き続き、総括班は、年2回の領域全体会議の実施、各研究項目の班員との密な連絡をとりつつ問題点を抽出し、対処する。

当領域発足時に、「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てきた。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着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つつある。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ている。

また、「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、細胞を任意の層状に重ね合わせる組織工学技術など、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スタートしている。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。既に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ており、新しい計算アルゴリズムを積極的に取り入れている。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ている。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. 主な研究成果

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、5. 研究成果の公表状況5.1 主な論文等一覧（14-19ページ）の通し番号を文末、右肩に付した。

4.1. 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、以下で説明するように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。

領域・項目内の積極的連携による成果

①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

分子レベルから臓器レベルまでを包括する生体の多階層システムでは、細胞・組織形態といった空間的な広がりや、複数臓器間の相互作用を取り扱うことが必須である。多くの生体数理モデルは、常微分方程式系で記述されてきたが、小分子拡散、イオン透過、蛋白移送、興奮伝播といった現象は、偏微分方程式系で記述される。従って、本来、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、偏微分方程式系も含むモデルの構築、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が、世界的にみても、このような設計思想に基づいたソフトウェアはなかった。その為、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 を多階層のシステムバイオロジー分野に対応するように拡張し(北野)、そして新たに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 を新たに開発した(倉智・北野)。さらには、開発したモデルをプロジェクトで共有しより精度を上げるプロセスをサポートするソフトウェア Payao などを開発した^{9,13}。これらの一群のソフトウェアは、連動しプロジェクトの技術基盤を支える。PhysioDesigner は、細胞レベルモデリングとそれよりも上位階層の生理機能モデリングの融合を可能にした世界に例をみない全く新しいソフトウェアである。本ソフトウェアの公開に備え、専用ウェブサイト(<http://physiodesigner.org/>)を設置し、平成 24 年 1 月に PhysioDesigner の正式版が一般公開された。現在、ウェブサイトからオープンリソースとしてダウンロードが可能であり、ユーザーのコンピュータにインストールすることで利用が可能である。利用マニュアル等は、改訂の迅速さも考慮して、オンライン公開とした。また、使用方法を分かり易く説明したチュートリアル映像もオンラインで公開している。

一方、CellDesigner と PhysioDesigner との連携も深められた。CellDesigner は細胞内シグナル伝達等のモデリングに秀でる一方、PhysioDesigner は形態・構造を含んだ階層的な生理現象のモデリングに長けている。PhysioDesigner 上では SBML、PHML を組み合わせたハイブリッドモデリングを可能にした⁸。さらにこの取り組みは、CellDesigner と PhysioDesigner の間をシームレスに連携させる機能を備えたプラットフォーム(これを Garuda platform と呼ぶ)へと発展している(図1)。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。従って、いろいろな研究グループで開発されているソフトウェアを効率的に連動することができる国際標準化を推進した(北野)。これは、The Garuda alliance と命名され、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規格である⁸。

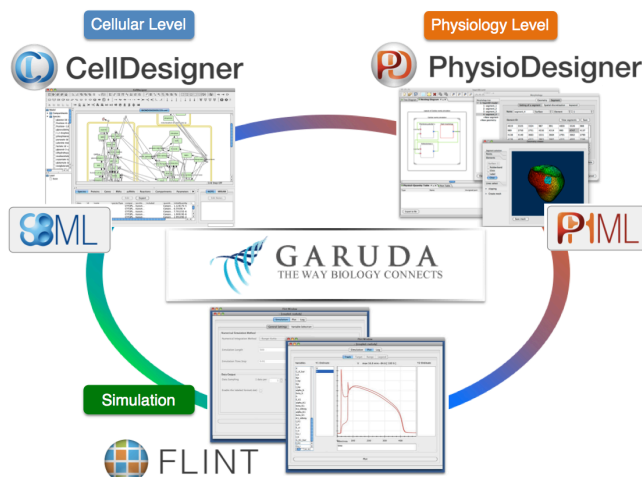


図 1. 本領域のプラットフォームの中心となるソフトウェア群 Garuda Alliance を通じて幅広いソフトウェアと連動する

計画班の天野が開発した汎用臓器シミュレータや、A02 中沢らの心臓組織興奮伝播のシミュレーション環境や A03 樋坂らの ADME のシミュレーションソフトウェアは機能を特化させたシミュレーション環境として極めて重要なリソースであるが、これらのソフトウェアと連携をとる枠組みが構築されたことになる。このように、CellDesigner や PhysioDesigner は、多階層生体機能学の方法論の中核を担い、プロジェクトの技術基盤を支えている。また Garuda Alliance を通じて幅広いソフトウェアとの連動性を高めることに成功しており、この分野の国際的なハブとなりデファクトの地位を確立できる位置にいと考えている。

シミュレーション技術開発にも大きな進展があった。新たに開発されたモデルシミュレータ Flint は汎用シミュレータであり、Flint が対応する言語（現在のところ PHML、SBML、CellML）で記述された大規模モデルは、デスクサイド PC から、クラウドチャレンジに繋がるスーパーコンピュータまで幅広いアーキテクチャー上でのシミュレーションを可能にした（倉智・北野・天野）。またコアエンジンをベースに、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ことができる¹⁵。さらに、研究室で購入可能な中規模のクラスター型 PC サーバを対象とした大規模数式系の並列化システムを実現させ、心臓の興奮伝播現象に関して GPU を使用した高速シミュレーションを可能にした（天野）。公募研究の舟橋は常微分方程式のシミュレーションエンジン（ソルバ）の理解を進め、並列化による高速シミュレータの実装を行った。実装を行ったシミュレータは SBML で記述された数理モデルを読み込むことが可能であり、CPU 上でのシミュレーションと比較して単精度では 50 倍、倍精度では 20 倍の高速化を実現した。

②多階層生体機能学分野の立ち上げに貢献する研究環境整備

本領域の研究成果を臨床応用に繋げていくためには、分子の構造活性相関の理解を進め、創薬などに活用する道筋が必要になる。

心臓の電氣的興奮や小分子体内輸送の分子機構を理解するには膜蛋白質による膜越えの分子輸送を詳細に理解する必要がある。計画班の木下は、チャ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。まず、既に構造が解かれている蛋白質として Kv1.2 を対象として、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。この成果により、研究開始当初は MD による解析の次のステップとして BD（ブラウン動力学法）での透過率の見積りを想定していたが、BD モデル特有の恣意性を入れる事無くより簡便に計算できる手法となる可能性が見えてきた。

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造が必要であり、そのための高精度モデリング手法の開発を行った²²⁻²⁹。その成果は、hERG チャネル（倉智^{3,5}、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¹⁴⁵、近年同定された重要な膜蛋白質、プロトンチャネル）等の興味深い研究対象に実践し始め、順調に計算は進んでおり、近々成果が得られる見込みである。

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可能性が高い。研究項目 A02、A03 の実証研究が本格化するのに備え、基盤技術研究を実施した。

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、(1) 多成分連結ワンポット反応を利用した光学活性 2-オキサゾリジノン合成法³⁵、(2) 紫外光あるいは遷移金属が誘起するラジカル反応を利用した新規骨格構築法^{34,36}、(3) 立体配座を制御した核酸アナログやアミノ酸アナログの効率的合成法等の開発^{30,31,33}を達成した。それらの成果を早速活用し、領域内の共同研究として他の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。

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を検討し、成果を論文として報告し^{102,103}、特許を申請、受理された。この方法により青木自ら PKA、ERK、PKC、Akt、S6K、RSK、EGFR、Src 等のリン酸化酵素の FRET バイオセンサーを開発し、それらを用いて、生細胞内におけるリン酸化反応の速度定数を取得している⁹⁷。この方法論は早速、研究項目 A02、A03 の研究者に用いられ始めている。

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、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。FCS、FCCS 測定に適した蛍光蛋白質のペアを検討したところ、GFP と Halo-TAMRA 蛋白質のペアが最も適していることが分かった。EGFR-Ras-ERK シグナル伝達系を構成する分子間相互作用の解離定数を十数種類測定することに成功している。

また今泉らは、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、平滑筋諸臓器の自動運動機能（複数細胞で同期した Ca^{2+} シグナルによる膜電位変動）の系でその有用性を示した¹⁰⁵。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¹⁰⁴。

③多階層統合モデルプラットフォームの国際標準化に向けた活動、普及活動の本格化

①の共通環境整備の項目で説明した、The Garuda alliance の取り組みは、既に、南カリフォルニア大学、欧州分子生物学研究所 (EMBL)、エジンバラ大学、マンチェスター大学、豪モナッシュ大学、ルクセンブルグシステムバイメディシンセンターなど、国際的に十数機関の共同プロジェクトとして発展を始めている。北野が中心となってこのプラットフォームの国際標準化を進めており、その注目度からこれまでに国際会議で 18 件の招待講演を受けている。また A01 の構成員と総括班が共同で、ソフトウェアの利用を促すワークショップの開催を行うなど、統合的プロジェクト運営を心がけた。雑

誌 *Frontiers in Physiology* の special section として、システムバイオロジー的アプローチによる生理学研究の専門誌 *Frontiers in Systems Physiology* が北野を editor in chief として発刊された。

さらに、スーパーコンピュータやクラウドコンピューティングで、ここで開発した統合プラットフォームを高速実行するためのソフトウェア Flint が開発されているが、既に豪モナッシュ大学やシンガポール A*STAR などのハイパフォーマンスコンピューティングセンターが導入を表明するなど、デファクト国際標準化への動きを活発化させている。

当プロジェクトが、このイニシアティブを提案し、リーダーシップを握ることで、当該分野での技術基盤に関するリーダーシップを確立しようと考えている。

4.2. 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。対象となる臓器は心臓であり、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。システムバイオロジーにおけるミドルアウトアプローチとは、シミュレーションに必要な実験データが得られる階層で研究を開始し、選んだレベルで十分な理解を得ながら別の階層にアウトするアプローチである。どの階層から開始したシミュレーションもシステムバイオロジーの分野ではモジュール性を考え統合することが出来る。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計画研究班を中心に研究を進め、公募研究班も計画研究を補完する研究を行った。また同時に、複数の階層の相互作用により発現する生体機能のモデル化を進めた。その結果、これまでに多くの重要な成果が得られた。

領域・項目内の積極的連携による成果

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】

心筋活動電位を形成する個々のイオンチャネルの先天的異常や機能変調、チャネル相互間の機能バランスの破綻が種々の不整脈発生の基盤となることは広く認められている。活動電位モデルによるシミュレーションによって、遺伝子変異や薬物修飾による不整脈誘発性との関係を詳しく検討した。

(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^{38,43,73,74,77,136,137}。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)^{73,74,77,136,137}。これと関連して、*KCNQ1* と *KCNH2* 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)^{133,134}。

(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、重症の伝導障害を示す家系の連鎖解析から進行性心臓伝導障害(PCCD)発端者 52 症例の遺伝子解析を実施し、これまでに 20 個の遺伝子変異を同定した⁴⁰。その結果、心臓伝導障害は、*Na⁺*チャネル遺伝子(*SCN5A*)の変異による蛋白構造変化のみならず、プロモータ変異による転写異常によっても発症することが明らかとなった(蒔田)。蒔田らは更に、突然死を伴う PCCD 家系から新たな遺伝子変異であるコネキシン 40(*GJA5*)の変異 Q58L を同定した⁴⁰。発現系におけるこの変異の機能評価によって、興奮伝導に寄与するチャネルのコンダクタンスが約 40 分の 1 まで低下していること、また正常では細胞間に限局した分布が変異によって失われていることが判明した(蒔田)⁴⁰。本変異は、遺伝性心疾患で初めて認められたギャップ結合遺伝子の変異である。また蒔田らは、核膜裏打ち蛋白質であるラミン A/C(*LMNA*)変異を 19%の症例(10 個)に同定した。ラミン A/C は拡張型心筋症(DCM)の原因遺伝子としても知られており、ラミン A/C 変異キャリアの PCCD 患者の半数が、経過中に DCM を合併していた。PCCD の約 2 割は DCM の初発症状として伝導障害を示していることが判明した。

(3) 家族性 DCM マウスを用いた解析により、複数のイオンチャネル発現の変化に伴う致死的不整脈の発生頻度上昇が明らかとなった。その原因として、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、伝導遅延が推測された(呉林、栗原)¹²¹。更に、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。線維化を起こした肥大大心筋(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)。このことは、細胞間の情報伝達が減弱し、機能的合体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けると、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ことが知られているが、その機序は十分理解されていなかった。今回の計画・公募研究から、心筋細胞の Ca^{2+} ハンドリングが変化すると、これまで考慮されていなかった新しいチャネル分子(*TRIC*、*TRPM4*)が、不整脈の基質となり得ることが明らかとなった(井上、山崎)。

(1) 従来の研究手法で計測された *TRPM4* チャネルの Ca^{2+} 活性化濃度は数百 μM 以上の範囲にあり、その不整脈基質としての役割には、否定的な見解が多かった。しかし、実験条件を最適化して再評価を行った結果、*TRPM4* チャネルは

μM 以下の濃度範囲で活性化される高い Ca^{2+} 感受性を有することが判明した。さらに心房筋の不死化細胞株 HL-1 を液性心肥大因子アンジオテンシン II で数日間前処置すると TRPM4 チャンネル蛋白質の発現が数倍に増加し、これに伴う不規則な自発的興奮の出現と静止膜電位の脱分極が観察された。これらの催不整脈生変化は、TRPM4 の選択的阻害薬 9-phenanthrol の投与でほぼ完全に抑制された。また、実験データに基づいたシミュレーションによって、TRPM4 チャンネルの高い Ca^{2+} 感受性と心リモデリング時の発現増加が、不整脈性の膜異常興奮を誘発する重要な要因となることが示唆された(井上) (図2)。

(2) 心筋細胞小胞体の陽イオンチャンネル TRIC には、小胞体内 Ca^{2+} イオン蓄積による陽電荷不均衡を中和する役割がある¹²⁰。このチャンネルのノックアウトマウス (*tric-a* k/o) の心臓は心不全様の形態変化を呈し、それに伴う心筋細胞の静止 Ca^{2+} 濃度増加と Ca^{2+} スパークの減少、および不整脈性の心電図変化が見られた。これらの変化は $\beta 1$ アゴニストの投与によって更に増悪した。以上より筋小胞体の Ca^{2+} ハンドリングの異常が、催不整脈性変化をもたらすことが示唆された(山崎)。

また公募班の沼田は、TRPM2 が心臓にも発現する EFHC1 や CD38 と結合すること、その結果として TRPM2 の活性を調節することを見出した^{115,116}。TRPM2 は心臓において虚血再灌流時の酸化ストレス産生時に活性化すると考えられるが、EFHC1 や CD38 は TRPM2 と機能協関して活性調節する可能性を示唆した。

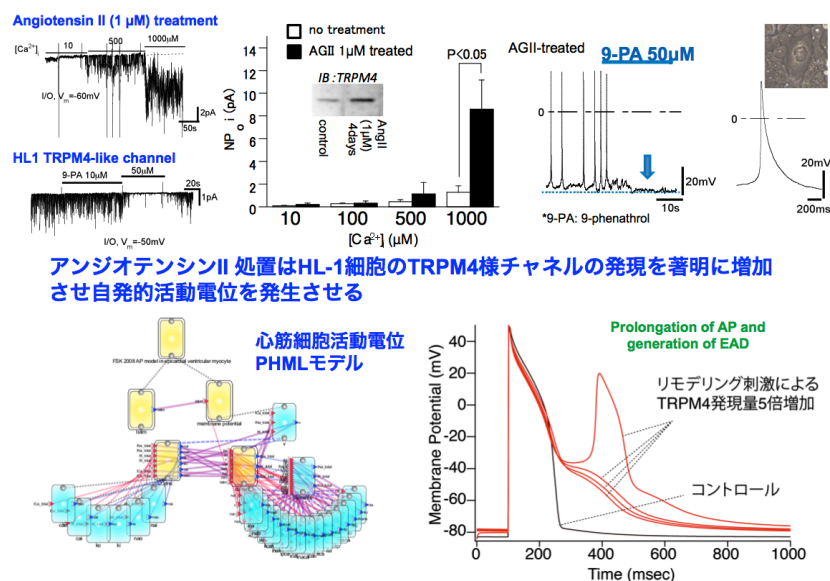


図2. 新しい不整脈発生基質形成機構の解明
リモデリングによる TRPM4 チャンネルの発現増の催不整脈性の評価

【心臓のリズム形成とその神経性制御】

cAMP シグナルによる Ca^{2+} シグナルの増強と、 Ca^{2+} シグナルによる心筋型の adenylyl cyclase を抑制する結果が得られており、それらのシグナルパスウェイのクロストークが想定される。今回の計画・公募研究から、その分子機構に対し、以下のシステムの理解が得られた。

心臓型 adenylyl cyclase 酵素サブタイプを欠損(5 型)ないし過剰発現(2 型及び 5 型)させた遺伝子操作モデルに加えて^{54,59,61}、PKA 非依存性の cAMP の下流シグナル分子 Epac に関する遺伝子操作動物を作成した(石川)⁶²。これらのモデル動物を用いて、シグナル分子の活性の制御とともに、adenylyl cyclase と L 型 Ca^{2+} チャンネルがどのような相互制御を示すのかを心筋細胞において比較検討した。実験データに基づいた心筋シグナルパスウェイモデルを構築し解析した。これにより、細胞内 cAMP と Ca^{2+} 濃度の時間的変動の位相差形成機構への理解が深まった(石川)。また、作成した遺伝子変異マウスを用いた検討により、心臓型 adenylyl cyclase 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)。現在その機構をパスウェイモデルのシミュレーションによって解析中である。

また、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+} チャンネルの制御を調節していることを明らかにした(黒川)。この実験は石川班の協力のもと行われている。黒川の成果はある種の不整脈の性差(女性が多い)¹¹²を説明する機構であると考えられる。また青木(公募班)らのサポートを得て、細胞内局所の cAMP 動態を計測する蛍光プローブの開発を行った。培養細胞での基礎的性能評価を終え、心筋細胞にこの新規技術を応用する段階にある(黒川)。

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、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)¹¹⁰。

【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明らかにした(本荘) (図3) ⁶⁴⁻⁷⁰。

中沢らは心内膜側から心外膜側にかけて分布する心室筋細胞の再分極時間の差(TDR)が不整脈の危険性を表す重要な指標であるという仮説を、心室壁モデルを用いたシミュレーションにより検証した。1000 万ユニットの心室筋細胞モデルを結合した心室壁モデルを作成し、スパイラルリエントリーの回転軸であるフィラメントの解析を行った。結果として、TDR が延長すると、危険な不整脈が持続し易くなることが示された(中沢) ⁷⁵。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) ⁷²。

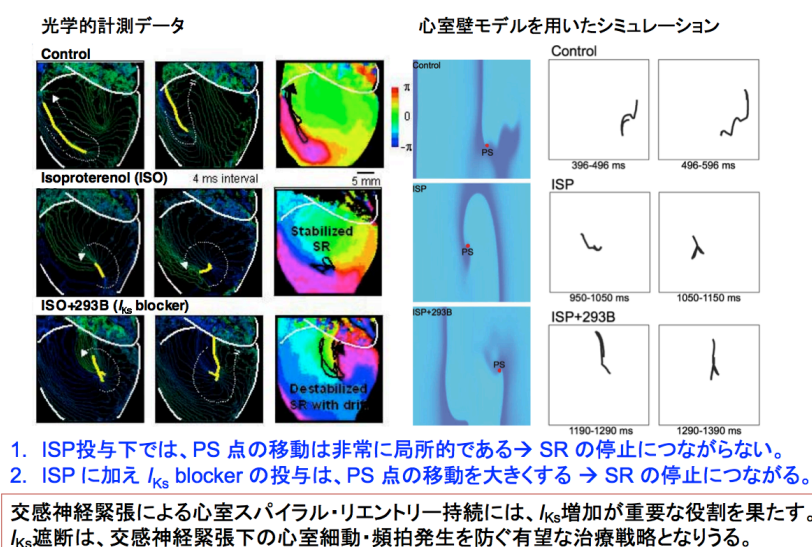


図3. 心筋Kチャネル阻害による心室リエントリーの制御：
計測とモデルシミュレーションによる詳細な理解

上記、研究項目 A02 で行った研究は「分散的・総花的」ではなく、互いに関連性が高い。研究成果の多くは領域内共同研究によって得られたものである。特に研究項目 A02 の全ての計画研究班は、領域内共同研究による成果として論文を報告している[参照 6.2. 各研究項目の連携状況(27-28ページ)]。これは計画研究班が領域発足の準備段階から同じ目標を共有して研究を行い、本領域採択内定後、一気に協力体制を整備できたこと、および、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、共同研究により研究を推進してきたことに負っている。

蒔田らのPCCDの研究成果⁴⁰を例にとると、コネキシン40で見つかった単一遺伝子変異が引き起こす重度の分子機能低下はこの家系における若年性突然死のメカニズム(伝導障害)に強く関連すると考えられる。他方で、加齢によって顕在化する遅発性 PCCD の中には、遺伝子変異に加え、リモデリングや自律神経性制御異常など心臓の構造や機能に影響を及ぼす後天的要因が絡み合った複雑なスペクトラムを示すものが多く含まれている。従って、これらの複合した機序を理解するには、まず非常にシビアなフェノタイプを示すもの(先天的要因が主たるもの)をモデルケースとして新しいロジックを探索した後、(後天的要因を含む)より複雑な病態の解明へと進むのが有効であると思われる。下述するように、倉智班は心筋細胞間での連絡の構造を組み込むことで生理的な心筋組織興奮伝播を再現する新たなモデルを提案している。また、本荘班と中沢班の協力により、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が実施され、興奮伝導異常と不整脈発生の関連が明らかにされている。この三研究班と蒔田班の共同研究により、遺伝子変異による心臓伝導障害と致死性不整脈の発症に関するシミュレーション研究が現在進行中であり、遺伝的背景をもった心臓疾患の電気的特性が定量的に示されつつある。病態に関連する蒔田らの新しい実験データが、これまでに蓄積してきた分子階層の理解に加わり、さらに他の階層への影響を定量化する論理と解析手法を取り入れることで、病態の統合的理解のための相乗的な役割を果たしている。ここにはまさに多階層のミドルアウトアプローチの重要性が現れている。

②細胞と組織階層を繋ぐシステム論理の提案

各階層で得られた理解を他階層にミドルアウトするためには、階層を繋ぐシステム論理が必要である。しかし、細胞階層と組織・臓器階層を繋ぐシステム論理が欠如しており、これまでは単一心筋細胞興奮モデルを単純に積み上げることでしか高次階層へ展開することができなかった。そのため、組織・臓器の特徴を適切に表現できずにいた。一方、組織・臓器といった上位階層からのアプローチとして、心筋組織ユニットモデルを用いた心臓の生理的な興奮伝播を再現するモデルは、細胞形態や、組織構築構造が極端に単純化されており、この場合も分子レベルで臓器機能を定義できてい

なかった。

本領域研究ではこの課題の克服にチャレンジした。細胞群(同一細胞、もしくは異種細胞)の連絡の構造、組織・臓器構築構造(形態)が持つ機能性をモデルに組み込むことを行った。

心筋細胞間の結合部分は、非常に狭く複雑に入り組んだ構造をしている。ある機能分子が細胞内で不均一に分布することで、細胞間の狭小空間に大きな細胞外電位変化を誘発する。心筋線維上の電氣的興奮伝導シミュレーションの研究では、この大きな細胞外電位変化を介した興奮伝導機構を新たに考慮した。この伝導機構は、ギャップジャンクションを介した興奮伝導の機構から独立に機能し、興奮伝導の頑健性を高めるために重要な役割を担うことが分かった(倉智・中沢)(図4)⁶。また、刺激伝導系である房室結節の興奮伝導シミュレーションでは、解剖学的構造として知られていた速いパスウェイと遅いパスウェイを興奮伝導路としてモデルに取り入れることでその解剖学的存在意義を検討した。その結果として、この二つの異なる特性を持ったパスウェイがあることで Wenckebach 型 II 度の房室ブロックが再現されること、また心房細動時には遅いパスウェイが主要な伝導経路となり高頻度の興奮を心室に伝えない房室結節におけるレートコントロール機能を果たすことが明らかとなった(中沢)。また心臓組織構築構造が心室性不整脈に及ぼす影響について検討した。心室壁は、活動電位持続時間長が異なる心筋細胞によって三層構造をなしていると考えられている。また、心筋線維走向が貫壁性に変化している。これらの組織解剖学的な所見がいずれも心室の催不整脈性を抑制するために機能する可能性が、モデルシミュレーションから示された(中沢)(図5)⁷⁰。

細胞内微細構造を基本とする興奮伝導機構:
Electric Field (EF) 機構

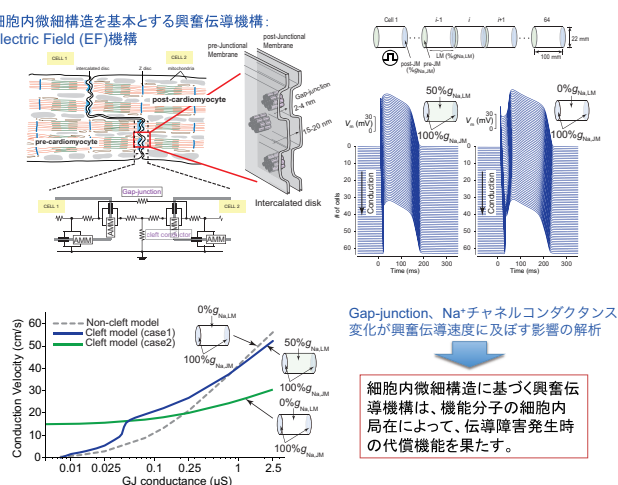


図4. 心筋細胞間での電氣的興奮現象のシステムの理解
機能分子の細胞内局在と細胞間微細構造に基づく興奮
伝導機構

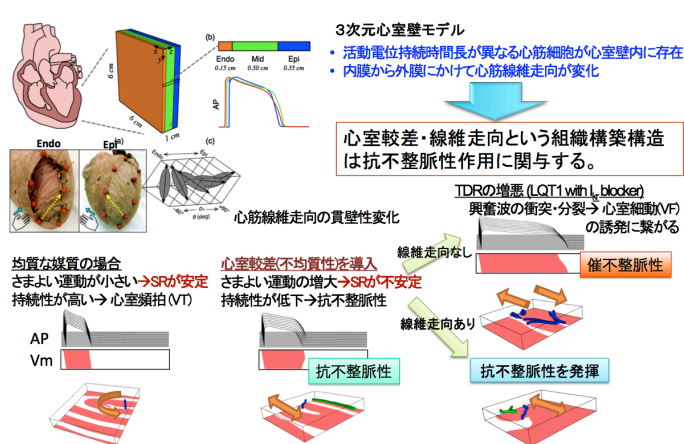


図5. 臓器における興奮伝播機構の破綻のシステムの理解
心臓組織構築構造が心室性不整脈に及ぼす影響

このように例示したモデル研究から理解されてきた重要なことは、(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である。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、分子、細胞の機能の積み重ねでは理解できなかった、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。

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・倉智)、(2)Adenyl cyclase 5 型選択的阻害薬(vidarabine)による心房細動治療(石川・倉智)、(3)Facilitation 作用を備えた hERG チャンネル阻害薬^{3,5}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・倉智)、など期待がもたれる。ヒトでの研究に入る前に、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)を行なう必要があり、現在その段階にある。[(2)はシミュレーション研究、実験動物を用いた研究で効果が認められたためヒトでの検討に入っている(石川)。]また、ファーマコフォア解析(影近・倉智)、有機化合物合成技術(張)など領域内の技術的なサポートによって、上記既存の薬剤をシーズとした、より治療薬として相応しい薬物の開発にもチャレンジしている。

4.3. 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る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す。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、解析する。これまでに、臓器モジュールを血液で繋ぐ、薬物移送の生理学的モデルを PhysioDesigner 上に構築し、その高次階層に機能的に重要である特徴を下位の階層（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るような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。

領域・項目内の積極的連携による成果

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】

ヒトにおける小分子の体内動態研究においては、最も必要な実験データが得られる階層は高次レベルである個体レベルの情報である。その為、ヒト体内小分子動態のモデル化は高次レベルでの解析結果を頼りに、高次レベルにおいて機能的に重要である特徴を同定し、この特徴を記述するために必要となる下位レベルのシステムを内包するトップダウンアプローチをとった。これによって、代謝酵素・トランスポーター機能などの分子レベルの特性を、個体レベルのモデルへと反映することが可能となり、*in vitro* で得られる情報からヒトにおける体内動態予測を行うこと、ならびに薬物間相互作用・疾病による機能変性が生じた際にも、その変動を再現できるフレキシビリティの高いモデルを構築することを目指した（図6）。

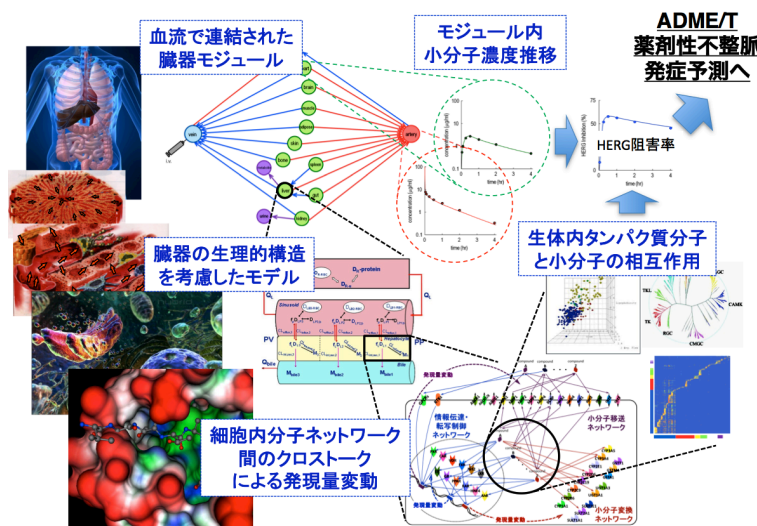


図 6. 研究項目 A03 の研究対象

個体レベルでの小分子体内動態を記述するモデルとして、薬物動態領域では過去に種々のモデルが提唱されてきているが、本項目においては下位レベルとの連動を達成するために生理学的モデルをベースとして採用した。各臓器に関しては基本的に、高度に抽象化した臓器モジュール（コンパートメント）として取り扱い、血流による連結を加えたモデルを作成し、研究項目 A01 で構築された PhysioDesigner 上に実装した（鈴木・山下）。その上で、ADME に関わる小腸（鈴木）、肝臓（楠原）、腎臓（公募班・桂）など重要な臓器に関しては、各臓器の生理学的特性や構造を考慮したサブシステムとして精緻化し、臓器モジュールに内包することを行った。また、この精緻化の段階で、蛋白質量の絶対定量（大槻・楠原）、および生体内蛋白質分子と小分子の相互作用予測（奥野・山下）、および核内受容体を介した細胞内分子ネットワーク間のクロストークによる蛋白質量の変動予測（影近・鈴木・山下）など、細胞・分子レベルの知見を上位レベルに取り込む試みも進展している。

経口投与された薬物は小腸で吸収・代謝を受け、門脈を経て肝臓を初回通過し、全身循環血に至る。従来の薬物動態研究においては主として肝初回通過の予測に焦点が当てられて研究が進められてきた。しかしながら、最も主要な薬物代謝酵素である CYP3A の単位組織重量当たりの発現量は、小腸では肝臓の 1/100 程度であるにも関わらず、いくつかの CYP3A 基質に関して、経口投与後の循環血中への移行過程における小腸と肝臓の代謝への寄与はほぼ同等であることが知られている。このような事象を理解するためには、生理学的な実体を反映し、小腸上皮細胞内の薬物濃度を考慮できるモデルの構築が必須であるが、適切な数理モデルはこれまで報告されていなかった。また、輸送や代謝を評価する *in vitro* 実験系は存在するものの、消化管におけるこれらの分子機能がどのように協働して *in vivo* における薬物吸収に影響を与えているのか理解されておらず、多階層的理解のネックとなっていた。

鈴木らは低分子化合物が消化管上部から下部に移動する過程を実測したデータに基づき、経口投与後の薬物が消

化管腔内を移動する過程を位置関数・分散関数として記述、これに加え、消化管の生理的な構造・機能を反映する位置依存的な生理学的パラメータを決定し、これらを組み込んだ消化管モデルである translocation model を構築した。複数の薬物に関して、*in vitro* 実験で決定された CYP3A4 による代謝分解、および ABCB1 による排出輸送の速度論パラメータ、さらに CYP3A4 および ABCB1 の発現位置情報をモデルに組み入れてシミュレーションを行い、実測と比較したところ、多くの化合物について良好な予測が得られており、構築した消化管モデルの妥当性が示された。*In vitro* データを細胞レベルに多階層化するのに必要な、異物解毒システム蛋白発現量の絶対定量⁹⁴の確立は大槻班、および交代後の楠原班の研究によって実現しているため、他の代謝酵素や輸送担体に関して得られた情報を組み込むことで、さらに予測可能な化合物の幅を広げることが可能となる。また従来のモデルでは取り扱いが困難であった、消化管細胞内における薬物間相互作用、代謝酵素の誘導なども解析可能な高拡張性モデルとなっている。

また、楠原らは PET 分子プローブを用いた胆管側トランスポーターの機能評価や異物解毒システム蛋白発現量の絶対定量等を駆使し、医薬品の肝臓内動態の定量的評価を行った^{92,93}。公募研究の桂は、排出型トランスポーター multidrug and toxin extrusion (MATE) (腎臓で高い発現を示し、その他の臓器にも発現する)の機能変化における薬物動態への影響について検討を行った。MATE の機能欠損によりカチオン性薬物の体内からの排泄に加え、薬効臓器中への蓄積の増大が認められ、血中濃度とは比例しない組織中薬物濃度の上昇が起こるという事実が明らかとなった¹³⁸⁻¹⁴⁰。また、この研究によって、腎送特性の *in vitro* からの予測が可能になった。*In vitro* 実験で求められた移送分子の機能を、発現量を考慮することにより、細胞レベルに多階層化し、さらに臓器レベルおよび個体レベルの薬物濃度推移を記述することに成功を修めた。腎臓を介した尿中排泄も、消化管吸収や肝代謝とともに、PhysioDesigner 上に実装され、系統的な解析を可能にした。さらに公募研究班の吉岡により、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¹⁴¹。

これらの成果を、山下班の協力により、研究項目 A01 の構築している PhysioDesigner 上に実装し統合することにより、MATE1 KO マウスなどデータ取得に用いた実験動物のみならず、ヒトにおける経口投与後の薬物血液中濃度推移を統合的に記述、予測することに成功を修めている(鈴木・山下)。またモデルを PHML で記述することで、研究項目 A02 のモデル、もしくは他のモデルとの連携、データの受け渡しがスムーズになった(図7)。

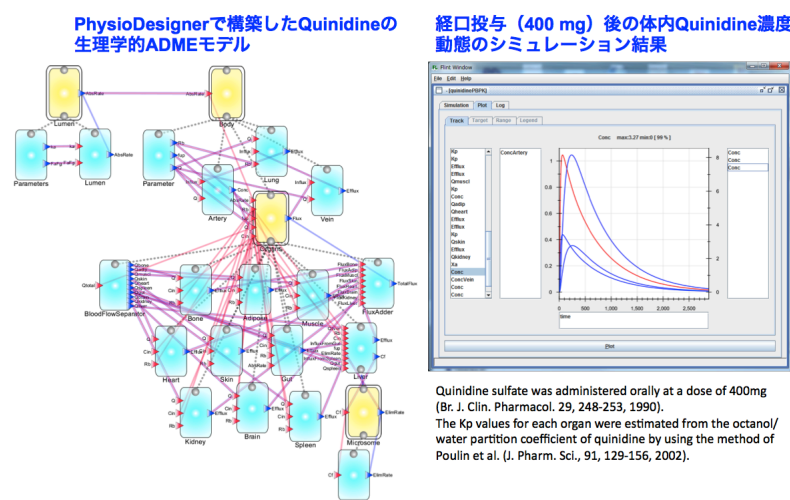


図7. PhysioDesigner で構築した Quinidine のヒト体内動態を記述する生理学的構造モデル

【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: モデルの多層化】

本項目で構築を進めている小分子動態を記述する統合モデルの利点を生かすためには、系に摂動がかかった際の、動態変動を記述可能とする必要もある。薬物間相互作用として、代謝酵素の発現誘導や不可逆阻害に関わる事例が多く知られており、これらの現象においては時間依存的に相互作用の程度に変化が生じる。しかしながら従来の薬物動態モデルでは定常状態に達した時点での影響を評価するのみに留まっており、経時的な変動を記述するためには、分子・細胞階層のモデルを構築・上位階層へ統合することが必要となる。これはすなわち、情報伝達・転写制御ネットワークをサブシステムとして細胞レベルのモデルに内包させ、恒常性維持機構として極めて重要な、システムの状態変動(リモデリング)を再現することに対応する。

分子階層における小分子と生体システム相互作用の解析にあたって、まずは既知の相互作用情報の収集が不可欠と考え、テキストマイニングシステムの開発を進めた(山下)。その上で、機械学習に基づく化合物-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った結果、高い予測性能が得られることを示した⁷⁸。

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)⁷⁸⁻⁸⁴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)を追跡するモデルを構築した。このモデルを臓器階層のモデルへとプラグインすることにより、薬物が移送・変換ネットワーク機能に変動を与える現象を予測すること

が可能になった。計画研究の影近班は、このように *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^{85,86,88}。さらに、合成した化合物と転写因子の結合を検出する系を構築し^{90,91}、*in silico* モデルの有用性を実証することに成功を修めた(影近)。

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8)。

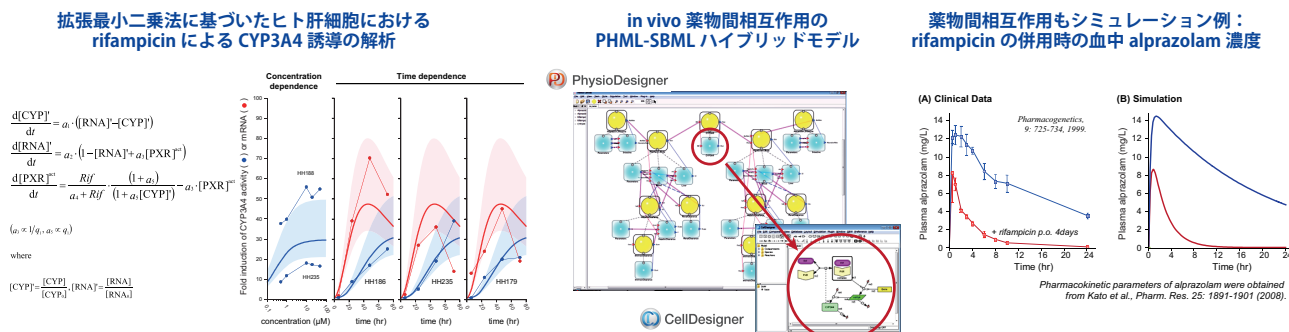


図 8. 薬物による薬物代謝酵素 CYP3A4 誘導の SBML モデル化と ADME PHML モデルへの組み込みによる薬物相互作用の予測

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(Concept of Translocation Model)。

分子集積による機能創発の仮説は公募研究の永森によって実証されている。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、その実体を捉え、定量的に記述することが分子輸送機構のモデル化には必須である。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¹⁴²⁻¹⁴⁴。

各研究班の自由な着想による研究成果(特記事項)

骨細胞は体内リン保持に重要である可能性が示され、リン代謝において骨細胞と腎臓さらには副甲状腺において臓器相関があることが示唆された。骨細胞は吸収されたリン含量を感じ、腎臓でのリン応答を調節すると推察された。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(辰巳)¹⁴⁶⁻¹⁴⁸。

電位依存性 H⁺チャネルの細胞内領域の結晶構造を解析し、その H⁺輸送における機能的意義を明らかにした(藤原)。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)¹⁴⁵。

小分子動態解析の手法を用いて尿酸動態の解析を進めた。鈴木らによって移送担体 ABCG2 が痛風発症因子であることが同定されているが(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示すことができ、痛風発症の新規機構を提唱した(鈴木)⁹⁵。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。

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。本新学術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。米国食品医薬品局(FDA)は、分子標的薬の心毒性に関して重大な関心を寄せており、システムズバイオロジーに基づく発症機構解析に基づく毒性発現予測を新規医薬品候補化合物の評価指標とする計画である(Clin Pharmacol Ther 89: 793 (2011))。本新学術領域(A01:倉智・北野、A03:鈴木)はFDAの当該領域責任者 Abernethy 博士と共同研究を進めており、2011年8月にFDA訪問、2012年2月の国際シンポジウム招聘時にも打ち合わせを重ねており、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。

4.4. 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」

研究項目 X00(総括班)は異分野研究者の連携が進むように領域の運営しながら、得られた研究成果の体系化を担い、既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合「新学術領域」を創成する、重要な役割を果たす。

①心臓と体内薬物循環の統合モデルのシミュレーションに道筋をつけた

時間スケールと空間的スケールが極めて異なる現象から創発される複雑な生体現象を *in silico* で解析できるようにすることは21世紀の生命科学の大きなチャレンジである。研究項目 A01 の研究成果である多階層生体機能研究プラットフォーム上で、研究項目 A02 の研究成果である心臓の多階層モデルと研究項目 A03 の研究成果である薬物動態のモデルが統合され、シミュレーションが実現可能になりつつある(図9)。新たな技術的課題点も明らかとなってきたが、残された期間内にその対策も達成される見通しとなった。

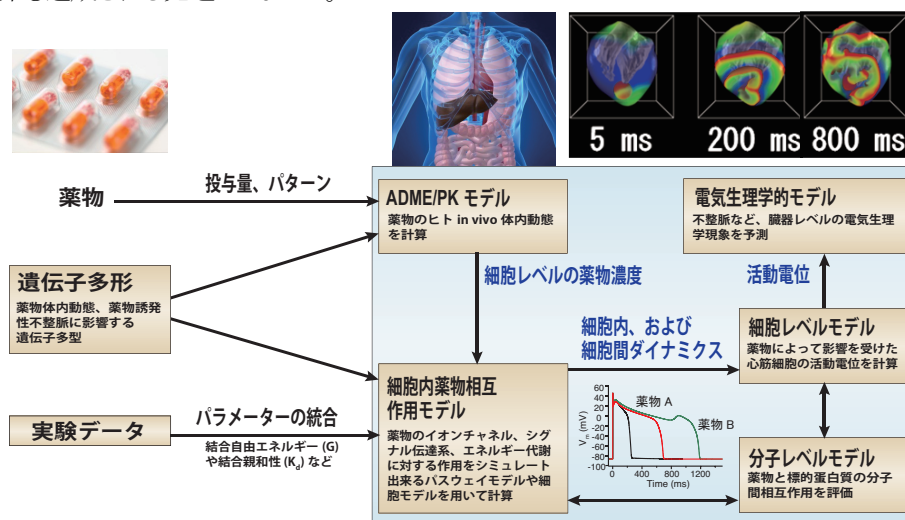


図9. 本領域の統合的多階層生体機能(ADME/Toxicology)モデル
心臓電気活動の多階層モデルと薬物動態モデルの統合

②階層を繋ぐ一般論理の理解が進んだ

研究項目 A02 の心臓における興奮伝導の問題、研究項目 A03 の消化管における吸収・代謝における問題でそれぞれ多階層の生体機能をモデル化するかぎりは「分子の細胞内不均一分布、細胞の微細形態、組織内細胞配置、臓器の構造」といった「空間や形態」にあるという同じコンセプトに到達している。このコンセプトを踏まえ着想に至った内耳機能に必須の高カリウム濃度細胞外空間の形成の問題においても、その機構は巧妙な組織内細胞配置、分子分布によるものであるとモデル研究と実験から証明した(倉智)¹。階層間のシステム論理は今年度以降の実証研究により検証され、本領域終了時にはより明確に定義される見通しである。

③強力な異分野研究者コミュニティの形成により、統合的生命科学分野においてイニシアティブをつかみつつある

研究項目 A01 が構築しているプラットフォームを研究項目 A02, A03 が試用しフィードバックを提供することで、プラットフォーム構築は最も効率的に進展している(図10)。また研究項目 A02, A03 にとっても研究の進展に極めて有効であるが専門領域の違いから交流の少なかった情報系、工学系、化学系と連携が取れるようになり、研究の進展を加速させただけでなく、新たな研究のアイデアのインキュベーションが領域内で進んでいる。

このような組織をもった本プロジェクトが実績を出し始めている現状が国内外の類似したプロジェクトに大きな衝撃を与えている。米国 FDA や欧州 VPH, IUPS など我々の進捗状況を注視するようになり、連携の話が進んでいる。つまり統合的生命科学のとても重要な将来の方向性を議論できるイニシアティブを本領域が持っていることになる。これは領域構成員が従来通り研究を進めていても決して達成できなかったことであり、まさしく新学術領域「多階層生体機能学」という有形のコミュニティが出来たことによる成果である。

図10. 異分野研究者の交流

研究項目 A01 メンバーによるモデリング手法の講義やソフトウェアのチュートリアルが実施されている。領域代表者も研究室の学生とともに講義を受けている。逆に、dry 研究者が wet 研究者、臨床医から講義を受けることも。



5. 研究成果の公表の状況

現在までに、原著論文 255 編 (その内、計画研究班より 200 編)、総説 66 編 (46 編)、書籍 49 冊 (38 冊)、学会発表 605 回 (459 回) を発表している。学会発表の内、招待講演は 121 回 (91 回) を数える。また、領域全体会議・研究報告会を 4 回、シンポジウム・研究会は国際シンポジウムを含む 25 回開催し、研究成果を積極的に公表している。

以下に主要な研究成果の公表状況を記載する。

5.1. 主な論文等一覧

「計画研究による主な発表論文」(各班の代表的論文 7 編程度を記載)

○ 計画研究 A01-1: 研究代表者 倉智嘉久

1. Nin F, *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*. 2012 in press.
2. Kamimura D, Ohtani T, Sakata Y, Mano T, Takeda Y, Tamaki S, Omori Y, Tsukamoto Y, Furutani K, Komiyama Y, Yoshika M, Takahashi H, Matsuda T, Baba A, Umemura S, Miwa T, Komuro I, *Yamamoto K. Ca^{2+} entry mode of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger as a new therapeutic target for heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 33:1408-1416, 2012.
3. Yamakawa Y, *Furutani K, Inanobe A, Ohno Y, *Kurachi Y. Pharmacophore modeling for hERG channel facilitation. *Biochem Biophys Res Commun*. 418(1):161-166, 2012.
4. *Inanobe A, Nakagawa A, *Kurachi Y. Interactions of cations with the cytoplasmic pores of inward rectifier K^+ channels in the closed state. *J Biol Chem*. 286(48): 41801-41811, 2011.
5. *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.
6. *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.
7. *Inanobe A, Nakagawa A, Matsuura T, *Kurachi Y. A structural determinant for the control of PIP_2 sensitivity in G protein-gated inward rectifier K^+ channels. *J Biol Chem*. 285(49):38517-38523, 2010.

○ 計画研究 A01-2: 研究代表者 北野宏明

8. *Ghosh S, Matsuoka Y, Asai Y, Hsin K-Y, *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. Caron E, Ghosh S, Matsuoka Y, Ashton-Beaucage D, Therrien M, Lemieux S, Perreault C, *Roux P, *Kitano H. A comprehensive map of the mTOR signaling network. *Mol Syst Biol*. 6(453), 2010.
11. Kaizu K, Ghosh S, Matsuoka Y, Moriya H, Shimizu-Yoshida Y, *Kitano H. A comprehensive molecular interaction map of the budding yeast cell cycle. *Mol Syst Biol*. 6(415), 2010.
12. *Shiraishi T, Matsuyama S, Kitano H. Large-Scale Analysis of Network Bistability for Human Cancers. *PLoS Comput Biol*. 6(7), e1000851, 2010.
13. 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.
14. 北野宏明, 松岡由希子, Samik Ghosh. システムバイオロジーにおける情報基盤. *計測と制御*. 49(8): 507-512, 2010.

○ 計画研究 A01-3: 研究代表者 天野 晃

15. *山下義陽, 副島直樹, 川端真成, プンザランフロレンシオラスティ, 嶋吉隆夫, 桑原寛明, 國枝義敏, 天野晃. 形式的に記述された ODE 解法スキームに基づく CellML シミュレーションコード生成システム, *生体医工学*. 50(1):68-77, 2012.
16. *王裕ブン, 嶋吉隆夫, 天野晃, 松田哲也, 心機能評価可能なヒト乳児循環動態シミュレーションモデル, *電子情報通信学会論文誌 D*. J95-D(2):331-338, 2012.
17. *Takeda Y, Amano A, Noma A, Nakamura Y, Fujimoto S, Inagaki N, Systems Analysis of GLP-1 Receptor Signaling in Pancreatic β -cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 301(4):C792-803, 2011.
18. *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.
19. *嶋吉隆夫, 天野 晃, 松田 哲也, 細胞モデルの微分代数方程式に対する可解な計算条件の効率的設定手法, *情報処理学会論文誌*. 52(8): 2412-2421, 2011.
20. *Himeno Y, Toyoda F, Satoh H, Amano A, Cha CY, Matsuura H, Noma A. Minor contribution of cytosolic Ca^{2+} transients to the pacemaker rhythm in guinea pig sinoatrial node cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 300(1):H251-H261, 2010.
21. *Shimizu Y, Amano A, Matsuda T, Oblique 3D MRI Tags for the Estimation of True 3D Cardiac Motion Parameters. *Int J Cardiovasc Imaging*. 26(8):905-921, 2010.

○ 計画研究 A01-4: 研究代表者 木下賢吾

22. Shirota M, Ishida T, *Kinoshita K. Absolute quality evaluation of protein model structures using statistical potentials with respect to the native and reference states. *Proteins*. 79(5):1550-1563, 2011.
23. *Patil A, Nakai K, Kinoshita K. Assessing the utility of gene co-expression stability in combination with correlation in the analysis of protein-protein interaction networks. *BMC Genomics*. 12 Suppl 3 S19, 2011.
24. *Obayashi T, Nishida K, Kasahara K, Kinoshita K. ATTED-II updates: condition-specific gene coexpression to extend coexpression analyses and applications to a broad range of flowering plants. *Plant Cell Physiol*. 52(2):213-219, 2011.
25. Obayashi T, *Kinoshita K. COXPRESdb: a database to compare gene coexpression in seven model animals. *Nucleic Acids Res*. 39 (Database issue):D1016-1022, 2011.
26. Motoso C, Nakata J, Koike R, Shimizu K, Shirota M, Amemiya T, Tomii K, Nagano N, Sakaya N, Misoo K, Sato M, Kidera A, Hiroaki H, Shirai T, Kinoshita K, Noguchi T, *Ota M. SAHG, a comprehensive database of predicted structures of all human proteins. *Nucleic Acids Res*. 39 (Database issue):D487-493, 2011.
27. *Patil A, Kinoshita K, Nakamura H. Domain distribution and intrinsic disorder in hubs in the human protein-protein interaction network. *Protein Sci*. 19(8):1461-1468, 2010.
28. *Obayashi T, Kinoshita K. Coexpression landscape in ATTED-II: usage of gene list and gene network for various types of pathways. *J Plant Res*. 123(3):311-319, 2010.

29. *Kasahara K, Kinoshita K, Takagi T. Ligand-binding site prediction of proteins based on known fragment-fragment interactions. *Bioinformatics*. 26(12):1493-1499, 2010.
- 計画研究 A01-5: 研究代表者 張 功幸
30. Shrestha AR, Hari Y, Yahara A, Osawa T, *Obika S. Synthesis and properties of a bridged nucleic acid with a perhydro-1,2-oxazin-3-one ring. *J Org Chem*. 76(24): 9891-9899, 2011.
31. Mori K, *Kodama T, *Obika S. Design, synthesis and properties of boat-shaped glucopyranosyl nucleic acid. *Org Lett*. 13(22):6050-6053, 2011.
32. *Hari Y, Akabane M, Hatanaka Y, Nakahara M, *Obika S. A 4-[(3R,4R)-dihydroxypyrrrolidinol]pyrimidin-2-one nucleobase for a CG base pair in triplex DNA. *Chem Commun*. 47(15):554-563, 2011.
33. Mori K, Kodama T, Baba T, *Obika S. Bridged nucleic acid conjugates at 6'-thiol: synthesis, hybridization properties and nuclease resistances. *Org Biomol Chem*. 9(14):5272-5279, 2011.
34. *Yoshimitsu T, Nojima S, Hashimoto M, Tanaka T. Total synthesis of (±)-platencin. *Org Lett*. 13(14):3698-3701, 2011.
35. *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(12):4425-4428, 2011.
36. Kamon T, Irifune Y, Tanaka T, *Yoshimitsu T. Total synthesis of (±)-kainic acid: A photochemical C-H carbamoylation approach. *Org Lett*. 13(10): 2674-2677, 2011.
37. *Yoshimitsu Y, Nakatani R, Kobayashi A, Tanaka T. Asymmetric total synthesis of (+)-danicalipin A. *Org Lett*. 13(5):908-911, 2011.
- 計画研究 A02-1: 研究代表者 薛田直昌
38. Shimada T, Ohkubo K, Abe K, Watanabe I, *Makita N. A novel 5' splice site mutation of SCN5A associated with Brugada syndrome resulting in multiple cryptic transcripts. *Int J Cardiol*. 2012 in press.
39. *Watanabe H, Makita N, Tanabe N, Watanabe T, Aizawa Y. Electrocardiographic abnormalities and risk of complete atrioventricular block. *Int J Cardiol*. 155(3):462-464, 2012.
40. *Makita N, Seki A, Sumitomo N, Chkourko H, Fukuhara S, Watanabe H, Shimizu W, Bezzina C R, Hasdemir C, Mugishima H, Makiyama T, Baruteau A, Baron E, Horie M, Hagiwara N, Wilde A A, Probst V, Le Marec H, Roden D M, Mochizuki N, Schott J J, Delmar M. A connexin40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type I. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 5(1): 163-72, 2012.
41. *Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Response to Letter Regarding Article, "Electrocardiographic Characteristics and SCN5A Mutations in Idiopathic Ventricular Fibrillation Associated With Early Repolarization". *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 5(2): e60-e61, 2012.
42. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J P, Bhatt D L, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, *Gibson CM; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *New Engl J Med*. 366(1):9-19, 2012.
43. *Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Electrocardiographic Characteristics and SCN5A Mutations in Idiopathic Ventricular Fibrillation Associated with Early Repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 4(6):874-881, 2011.
44. Granger CB, Alexander J H, McMurray J J, Lopes R D, Hylek E M, Hanna M, Al-Khalidi H R, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit M C, Diaz R, Easton J D, Ezekowitz J A, Flaker G, Garcia D, Gersh B J, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo A G, Hohnloser S H, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis B S, Lopez-Sendon J L, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt F W, Zhu J, *Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 365(11):981-92, 2011.
45. Haruta D, Matsuo K, Tsuneto A, Ichimaru S, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Nakashima E, Maemura K, *Akahoshi M. Incidence and prognostic value of early repolarization pattern in the 12-lead electrocardiogram. *Circulation*. 123(25): 2931-2937, 2011.
- 計画研究 A02-2: 研究代表者 井上隆司
46. Kawarabayashi Y, Hai L, Honda A, Horiuchi S, Tsujioka H, *Inoue R. Critical Role of TRPC1-mediated Ca²⁺ entry in Decidualization of Human Endometrial Stromal Cells. *Mol Endocrinol*. 26(5): 846-858, 2012.
47. Imai Y, Itsuki K, Okamura Y, Inoue R, *Mori MX. A Self-limiting Regulation of vasoconstrictor-activated TRPC3/C6/C7 Channels Coupled with PI(4,5)P₂-Diacylglycerol Signaling. *J Physiol*. 590(5): 1101-1119, 2012.
48. Hai L, Kawarabayashi Y, Imai Y, Honda A, *Inoue R. Counteracting effect of TRPC1-associated Ca²⁺ influx on TNFα-induced COX-2-dependent prostaglandin E₂ production in human colonic myofibroblasts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 301(2):G356-367, 2011.
49. Nishioka K, Nishida M, Ariyoshi M, Jian Z, Saiki S, Hirano M, Nakaya M, Sato Y, Kita S, Iwamoto T, Hirano K, Inoue R, Kurose H. 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.
50. *Iribe G, Jin H, Naruse K. Role of sarcolemmal BK_{Ca} channels in stretch-induced extrasystoles in isolated chick hearts. *Circ J*. 75:2552-2558, 2011.
51. Nishida M, Ogushi M, Suda R, Toyotaka M, Saiki S, Kitajima N, Nakaya M, Kim KM, Ide T, Sato Y, Inoue K, *Kurose H. Heterologous down-regulation of angiotensin type 1 receptors by purinergic P2Y2 receptor stimulation through S-nitrosylation of NF-kappaB. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 108: 6662-6667, 2011.
52. Kinoshita H, *Kuwahara K, Nishida M, Zhong J, Rong X, Kiyonaka S, Kuwabara Y, Kurose H, Inoue R, Mori Y, Li Y, Nakagawa Y, Murakami M, Harada M, Yasuno S, Usami S, Fujiwara M, Yamada Y, Minami T, Ueshima K, Olson EN, Nakao K. Inhibition of TRPC6 Channel Activity contributes to the Anti-hypertrophic Effects of Natriuretic Peptides-guanylyl cyclase-A signaling in the heart. *Circ Res* 106(12): 1849-1860, 2010.
53. Nishida M, Watanabe K, Satoh Y, Nakaya M, Kitajima N, Ide T, Inoue R, *Kurose H. Phosphorylation of TRPC6 channels at Thr⁶⁹ is required for anti-hypertrophic effects of phosphodiesterase 5 inhibition. *J Biol Chem*. 285(17): 13244-13253, 2010.
- 計画研究 A02-3: 研究代表者 石川義弘
54. Iwatsubo K, Bravo C, Uechi M, Baljinyam E, Nakamura T, Umemura M, Lai L, Gao S, Yan L, Park M, Qiu H, Okumura S, Iwatsubo M, *Vatner DE, Vatner SF, Ishikawa Y. Prevention of heart failure in mice by an antiviral agent that inhibits type 5 cardiac adenylyl cyclase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 in press.
55. *Kobayashi Y, Hirawa N, Tabara Y, Muraoka H, Fujita M, Miyazaki N, Fujiwara A, Ichikawa Y, Yamamoto Y, Ichihara N, Saka S, Wakui H, Yoshida S, Yatsu K, Toya Y, Yasuda G, Kohara K, Kita Y, Takei K, Goshima Y, Ishikawa Y, Ueshima H, Miki T, Umemura S. Mice Lacking Hypertension Candidate Gene ATP2B1 in Vascular Smooth Muscle Cells Show Significant Blood Pressure Elevation. *Hypertension* 59(4):854-860, 2012.
56. *Yokoyama U, Ishiwata R, Jin M-H, Kato Y, Suzuki O, Jin H, Ichikawa Y, Kumagaya S, Katayama Y, Fujita T, Okumura S, Sato M, Sugimoto Y, Aoki H, Suzuki S, Masuda M, Minamisawa S, *Ishikawa Y. Inhibition of EP4 signaling attenuates aortic aneurysm formation. *PLoS One*. 7(5):e36724, 2012.
57. *Sato M, Hiraoka M, Suzuki H, Yunze B, Kurotani R, Yokoyama U, Okumura S, Cismowski MJ, Lanier SM, *Ishikawa Y. TFE3 is an activator of G protein signaling for nuclear Galphai6 subunit in the cardiac hypertrophy. *J Biol Chem*. 286:17766-17776, 2011.
58. Otsu K, Toya Y, Oshikawa J, Kurotani R, Yazawa T, Sato M, Yokoyama U, Umemura S, Minamisawa S, Okumura S, *Ishikawa Y. Caveolin

- gene transfer improves glucose metabolisms in diabetic mice. *Am J Physiol Cell Physiol*. 298(3):C450-456, 2010.
59. Yokoyama U, *Minamisawa S, Katayama A, Tang T, Suzuki S, Iwatsubo K, Iwasaki S, Kurotani R, Okumura S, Sato M, Yokota S, Hammond HK, Ishikawa Y. Differential regulation of vascular tone and remodeling via stimulation of type 2 and type 6 adenylyl cyclases in the ductus arteriosus. *Circ Res*. 106:1882-1892, 2010.
 60. *Yokoyama U, Minamisawa S, Ishikawa Y. Regulation of vascular tone and remodeling of the ductus arteriosus. *J Smooth Muscle Res*. 46: 77-87, 2010.
 61. Guellich A, Vatner DE, Gao S, Hong C, Yan L, Wagner TE, Dhar S, Ghaleb B, Hittinger L, Kosaku Iwatsubo K, Ishikawa Y, *Vatner SF. Effect of cardiac overexpression of type 6 adenylyl cyclase affects on the response to chronic pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 299: H707-712, 2010.
 62. Suzuki S, *Yokoyama U, Abe T, Kiyonari H, Yamashita N, Kurotani R, Sato M, Okumura S, *Ishikawa Y. Differential roles of Epac in regulating cell death in neuronal and myocardial cells. *J Biol Chem*. 285:24248-25259, 2010.
 63. *Tanaka H, Namekata I, Ogawa T, Tsuneoka Y, Komikado C, Takahara A, Iida-Tanaka N, Izumi-Nakaseko H, Tsuru H, Adachi-Akahane S. Effects of S(+)-efonidipine on the rabbit sinus node action potential and calcium channel subunits Cav1.2, Cav 1.3 and Cav 3.1. *Eur J Pharmacol*. 649:263-267, 2010.
- 計画研究 A02-4: 研究代表者 本荘晴朗
64. 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(1): 107-114, 2012.
 65. Kato S, *Honjo H, Takemoto Y, Takanari H, Suzuki T, Okuno Y, Opthof T, Sakuma I, Inada S, Nakazawa K, Ashihara T, Kodama I, Kamiya K. Pharmacological blockade of I_{Ks} destabilizes spiral-wave reentry under β -adrenergic stimulation in favor of its early termination. *J Pharmacol Sci*. 119, 52-63, 2012.
 66. Yamazaki M, Mironov S, Taravant C, Brec J, Vaquero LM, Bandaru K, Avula UMR, Honjo H, Kodama I, Berenfeld O, *Kalifa J: Heterogeneous atrial wall thickness and stretch promote scroll waves anchoring during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 94(1): 48-57, 2012.
 67. Yoshida M, *Ohkusa T, Nakashima T, Takanari H, Yano M, Takemura G, Honjo H, Kodama I, Mizukami Y, Matsuzaki M. Alterations in adhesion junction precede gap junction remodelling during the development of heart failure in cardiomyopathic hamsters. *Cardiovasc Res*. 92(1): 95-105, 2011.
 68. Hadrada M, Tsuji Y, Ishiguro SY, Takanari H, Okuno Y, Inden Y, Honjo H, Lee JK, Murohara T, Sakuma I, Kamiya K, *Kodama I. Rate-dependent shortening of action potential duration increases ventricular vulnerability in failing rabbit heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 300(2): H565-H573, 2011.
 69. Takanari H, *Honjo H, Takemoto Y, Suzuki T, Kato S, Harada M, Okuno Y, Ashihara T, Opthof T, Sakuma I, Kamiya K, Kodama I. Bepridil facilitates early termination of spiral-wave reentry in two-dimensional cardiac muscle through an increase of intercellular electrical coupling. *J Pharmacol Sci*. 115(1): 15-26, 2011
 70. Nakagawa H, Honjo H, Ishiguro YS, Yamazaki M, Okuno Y, Harada M, Takanari H, Sakuma I, Kamiya K, *Kodama I. Acute amiodarone promotes drift and early termination of spiral wave reentry. *Heart Vessels*. 25(4): 338-347, 2010.
- 計画研究 A02-5: 研究代表者 中沢一雄
71. *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.
 72. *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.
 73. Makimoto H, Kamakura S, Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, *Shimizu W. Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type I electrocardiogram. *Heart Rhythm*. 9: 242-248, 2012.
 74. Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, Isobe M, Kamakura S, *Shimizu W. Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 9: 77-83, 2012.
 75. *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. *Circ J*. 75(1):80-88, 2011.
 76. *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.
 77. *Shimizu W, Horie M. Phenotypical manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels. *Circ Res*. 109: 97-109, 2011.
- 計画研究 A03-1: 研究代表者 奥野恭史・山下富義
78. Yoshida S, *Yamashita F, Itoh T, Hashida M. Structure-activity relationship modeling for predicting interactions with pregnane X receptor by recursive partitioning. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012 in press.
 79. *Nijima S, Shiraishi A, *Okuno Y. Dissecting kinase profiling data to predict activity and understand cross-reactivity of kinase inhibitors. *J Chem Inf Model*. 52(4):901-912, 2012.
 80. Yabuuchi H, Nijima S, Takematsu H, Ida T, Hirokawa T, Hara T, Ogawa T, Minowa Y, Tsujimoto G, *Okuno Y. Analysis of multiple compound-protein interactions reveals novel bioactive molecules. *Mol Syst Biol*. 7: 472, 2011.
 81. *Nijima S, Yabuuchi H, Okuno Y. Cross-target view to feature selection: identification of molecular interaction features in ligand-target space. *J Chem Inf Model*. 51(1):15-24, 2011.
 82. Kusaka M, Katoh-Fukui Y, Ogawa H, Miyabayashi K, Baba T, Shima Y, Sugiyama N, Sugimoto Y, Okuno Y, Kodama R, Iizuka-Kogo A, Senda T, Sasaoka T, Kitamura K, Aizawa S, *Morohashi KI. Abnormal epithelial cell polarity and ectopic epidermal growth factor receptor (EGFR) expression induced in Emx2 KO embryonic gonads. *Endocrinology*. 151(12): 5893-5904, 2010.
 83. Terada N, Shimizu Y, Kamba T, Inoue T, Maeno A, Kobayashi T, Nakamura E, Kamoto T, Kanaji T, Maruyama T, Mikami Y, Toda Y, Matsuoka T, Okuno Y, Tsujimoto G, Narumiya S, *Ogawa O. Identification of EP4 as a potential target for the treatment of castration-resistant prostate cancer using a novel xenograft model. *Cancer Res*. 70(4):1606-1615, 2010.
 84. Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, Yamazaki F, Yamada H, Haraguchi S, Emoto N, Okuno Y, Tsujimoto G, Kanematsu A, Ogawa O, Todo T, Tsutsui K, van der Horst GT, *Okamura H. Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. *Nat Med*. 16(1):67-74, 2010.
- 計画研究 A03-2: 研究代表者 影近弘之
85. 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 Comm*. 2012 in press.
 86. Sakai H, *Hirano T, Mori S, Fujii S, Masuno H, Kinoshita M, Kagechika H, *Tanatani A. 6-Arylcoumarins as novel nonsteroidal type progesterone antagonists: An example with receptor-binding-dependent fluorescence. *J Med Chem*. 54:7055-7065, 2011.
 87. Villablanca EJ, Wang S, de Calisto J, Gomes DCO, Kane MA, Napoli JL, Blaner WS, Kagechika H, Blomhoff R, Rosenblatt M, Bono MR, von Andrian UH, *Mora JR. MyD88 and Retinoic Acid Signaling Pathways Interact to Modulate Gastrointestinal Activities of Dendritic Cells. *Gastroenterology*. 141: 176-185, 2011.

88. Ohta K, Kawachi E, Fukasawa H, Shudo K, *Kagechika H. Diphenylamine-based Retinoid Antagonists: Regulation of RAR and RXR Function Depending on the N-Substituent. *Bioorg Med Chem*. 19:2501-2507, 2011.
89. Huang JK, Jarjour A A, Nait-Oumesmar B, Kerninon C, Williams A, Krezel W, Kagechika H, Bauer J, Zhao C, Baron-Van Evercooren A, Chambon P, French-Constant C, *Franklin RJM. Retinoid X receptor gamma signaling accelerates CNS remyelination. *Nature Neurosci*. 14: 45-53, 2011.
90. Cui H, Okuhira K, Ohoka N, Naito M, Kagechika H, Hirose A, *Nishimaki-Mogami T. Tributyltin chloride induces ABCA1 expression and apolipoprotein A-I-mediated cellular cholesterol efflux by activating LXRalpha/RXR. *Biochem Pharmacol*. 81: 819-824, 2011.
91. Hirano T, Akiyama J, Mori S, *Kagechika H. Modulation of intramolecular heterodimer-induced fluorescence quenching of tricarboyanine dye for the development of fluorescent sensors. *Org Biomol Chem*. 8: 5568-5575, 2010.

○ 計画研究 A03-3: 研究代表者 大槻純男・楠原洋之

92. Kusuhashi H, Furuie H, Inano A, Sunagawa A, Yamada S, Wu C, Fukizawa S, Morimoto N, Ieiri I, Morishita M, Sumita K, Mayahara H, Fujita T, Maeda K, *Sugiyama Y. Pharmacokinetic interaction study of sulfasalazine in healthy subjects and the impact of curcumin as an *in vivo* inhibitor of BCRP. *Br J Pharmacol*. 2012 in press.
93. Kato K, Kusuhashi H, Kumagai Y, Ieiri I, Mori H, Ito S, Nakai Y, Maeda K, *Sugiyama Y. Association of multidrug resistance-associated protein 2 single nucleotide polymorphism rs12762549 with the basal plasma levels of phase II metabolites of isoflavonoids in healthy Japanese individuals. *Pharmacogenet Genomics*. 22: 344-354, 2012
94. Kawakami H, Ohtsuki S, Kamiie J, Suzuki T, Abe T, Terasaki T. Simultaneous absolute quantification of 11 cytochrome P450 isoforms in human liver microsomes by liquid chromatography tandem mass spectrometry with *in silico* target peptide selection. *J Pharm Sci*. 100(1):341-352, 2011.

○ 計画研究 A03-4: 研究代表者 鈴木洋史

95. *Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T, Yamanashi Y, Kasuga H, Nakashima H, Nakamura T, Takada Y, Kawamura Y, Inoue H, Okada C, Utsumi Y, Ikebuchi Y, Ito K, Nakamura M, Shinohara Y, Hosoyamada M, Sakurai Y, Shinomiya N, Hosoya T, Suzuki H. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun*. 3(3):764, 2012 in press.
96. Yamanashi Y, *Takada T, Shoda J, Suzuki H. Novel function of Niemann-Pick C1-like 1 as a negative regulator of Niemann-Pick C2 protein. *Hepatology*. 55(3):953-964, 2012.
97. Koshimichi H, *Ito K, Hisaka A, Honma M, Suzuki H. Analysis and prediction of drug transfer into human milk taking into consideration secretion and reuptake clearances across the mammary epithelia. *Drug Metab Dispos*. 39(12):2370-2380, 2011.
98. Yamamoto N, *Honma M, Suzuki H. Off-target serine/threonine kinase 10 inhibition by erlotinib enhances lymphocytic activity leading to severe skin disorders. *Mol Pharmacol*. 80(3):466-475, 2011.
99. Yamanashi Y, *Takada T, Yoshikado T, Shoda J, Suzuki H. NPC2 regulates biliary cholesterol secretion via stimulation of ABCG5/G8-mediated cholesterol transport. *Gastroenterology*. 140(5):1664-1674, 2011.
100. Yoshikado T, *Takada T, Yamamoto T, Yamaji H, Ito K, Santa T, Yokota H, Yatomi Y, Yoshida H, Goto J, Shoji Tsuji S, Suzuki H. Itraconazole-induced cholestasis: involvement of the inhibition of bile canalicular phospholipid translocator MDR3/ABCB4. *Mol Pharmacol*. 79(2):241-250, 2011.
101. Kariya Y, *Honma M, Hanamura A, Aoki S, Ninomiya T, Nakamichi Y, Udagawa N, Suzuki H. Rab27a and Rab27b are involved in stimulation-dependent RANKL release from secretory lysosomes in osteoblastic cells. *J Bone Miner Res*. 26(4):689-703, 2011.

「公募研究における主な発表論文」(各班の代表的論文3編程度を記載)

○ 公募研究 A01: 研究代表者 青木一洋

102. Komatsu N, *Aoki K, Yamada M, Yukinaga H, Fujita Y, Kamioka Y, Matsuda M. Development of an optimized backbone of FRET biosensors for kinases and GTPases. *Mol Biol Cell*. 22(23):4647-56, 2011.
103. Aoki K, Komatsu N, Hirata E, Kamioka Y, *Matsuda M. Stable expression of FRET biosensors: A new light in cancer research. *Cancer Sci*. 103(4): 614-9, 2012.

○ 公募研究 A01: 研究代表者 今泉祐治

104. Fujii M, Ohya S, Yamamura H, *Imaizumi Y. Development of Recombinant Cell Line Co-expressing Mutated Nav1.5, Kir2.1, and hERG for the Safety Assay of Drug Candidates. *J Biomol Screen*. 2012 in press.
105. Yamamura H, Ohya S, Muraki K, *Imaizumi Y. Involvement of IP₃ formation in the voltage-dependent regulation of the Ca²⁺ concentration in porcine coronary arterial smooth muscle cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012 in press.
106. Yamamura H, Ikeda C, Suzuki Y, Ohya S, *Imaizumi Y. Molecular assembly and dynamics of fluorescent protein-tagged single K_{Ca}1.1 channel in expression system and vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 302(8):C1257-C1268, 2012.

○ 公募研究 A01: 研究代表者 舟橋 啓

107. Villéger A, Iersel M, Czaderna T, Boyd S, Bergmann F, Luna A, Demir E, Sorokin A, Dogrusoz U, Matsuoka Y, Funahashi A, Aladjem M, Mi H, Moodie S, Kitano H, Novère N, *Schreiber F. "Software support for SBGN maps: SBGN-ML and LibSBGN", *Bioinformatics*. 2012 in press.
108. *Mi H, Muruganujan A, Demir M, Matsuoka Y, Funahashi A, Kitano H, Thomas P. "BioPAX support in CellDesigner", *Bioinformatics*. 27(24):3437-3438, 2011.

○ 公募研究 A02: 研究代表者 尾野恭一

109. Nakagawa Y, Yoshioka M, Abe Y, Uchinami H, Ohba T, Ono K, *Yamamoto Y. Enhancement of Liver Regeneration by Adenosine Triphosphate-Sensitive K⁺ Channel Opener (Diazoxide) After Partial Hepatectomy. *Transplantation*. 2012, in press.
110. Okamoto Y, Takano M, Ohba T, *Ono K. Arrhythmogenic coupling between the Na⁺-Ca²⁺ exchanger and inositol 1,4,5-triphosphate receptor in rat pulmonary vein cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 52:988-997, 2012.
111. Shibata S, Okamoto Y, Endo S, *Ono K. Direct effects of esmolol and landiolol on cardiac function, coronary vasoactivity, and ventricular electrophysiology in guinea-pig hearts. *J Pharmacol Sci*. 118:255-265, 2012.

○ 公募研究 A02: 研究代表者 黒川洵子

112. Kurokawa J*, Furukawa T. Non-genomic action of sex steroid hormones and cardiac repolarization. *Biol Pharmacol Bull*. 2012 in press.
113. Kurokawa J*, Furukawa T. Region- and condition-dependence of the membrane and Ca²⁺ clocks in the sinus node. *Circ J*. 76: 293-294, 2012.
114. Sugiyama H, *Nakamura K, Morita H, Akagi S, Tani Y, Katayama Y, Nishii N, Miyoshi T, Nagase S, Kohno K, Kusano KF, Ohe T, Kurokawa J, Furukawa T, Ito H. Circulating KCNH2 Current-Activating Factor in Patients with Heart Failure and Ventricular Tachyarrhythmia. *PLoS One*. 6: e198897, 2011.

○ 公募研究 A02: 研究代表者 沼田朋大

115. Katano M, Numata T, Aguan K, Hara Y, Kiyonaka S, Yamamoto S, Miki T, Sawamura S, Suzuki T, Yamakawa K, *Mori Y. The juvenile myoclonic epilepsy-related protein EFHC1 interacts with the redox-sensitive TRPM2 channel linked to cell death. *Cell Calcium*. 51(2): 179-185, 2012.

116. 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.
 117. Numata T, Murakami T, Kawashima F, Morone N, Heuser JE, Takano Y, Ohkubo K, Fukuzumi S, *Mori Y, *Imahori H. Utilization of Photoinduced Charge-Separated State of Donor-Acceptor Linked Molecules for Regulation of Cell Membrane Potential and Ion Transport. *J Am Chem Soc*. 134:6092-6095, 2012.
 118. Takahashi N, Kuwaki T, Kiyonaka S, Numata T, Kozai D, Mizuno Y, Yamamoto S, Naito S, Knevels E, Carmeliet P, Oga T, Kaneko S, Suga S, Nokami T, Yoshida J, *Mori Y. 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
119. Yamazaki D, Tabara Y, Kita S, Hanada H, Komazaki S, Naitou D, Mishima A, Nishi M, Yamamura H, Yamamoto S, Kakizawa S, Miyachi H, Yamamoto S, Miyata T, Kawano Y, Kamide K, Ogihara T, Hata A, Umemura S, Soma M, Takahashi N, Imaizumi Y, Miki T, Iwamoto T, *Takeshima H. TRIC-A Channels in Vascular Smooth Muscle Contribute to Blood Pressure Maintenance. *Cell Metab*. 14(2): 231-241, 2011.
 120. Zhao X, Yamazaki D, Kakizawa S, Pan Z, Takeshima H, *Ma J. Molecular architecture of Ca^{2+} signaling control in muscle and heart cells. *Channels*. 5(5): 389-394, 2011.
- 公募研究 A02: 研究代表者 呉林なごみ
121. Suzuki T, Shioya T, Murayama T, Sugihara M, Odagiri F, Nakazato Y, Nishizawa H, Chugun A, Sakurai T, Daida H, Morimoto S, *Kurebayashi N. Multistep Ion Channel Remodeling and Lethal Arrhythmia Precede Heart Failure in a Mouse Model of Inherited Dilated Cardiomyopathy. *PLoS One*. 7(4):e35353, 2012.
 122. *Murayama T, Kurebayashi N, Oba T, Oyamada H, Oguchi K, Sakurai T, Ogawa Y. Role of Amino-terminal Half of the S4-S5 Linker in Type I Ryanodine Receptor (RyR1) Channel Gating. *J Biol Chem*. 286:35571-35577, 2011.
 123. *Kakizawa S, Yamazawa T, Chen Y, Ito A, Murayama T, Oyamada H, Kurebayashi N, Sato O, Watanabe M, Mori N, Oguchi K, Sakurai T, Takeshima H, Saito N, *Iino M. Nitric oxide-induced calcium release via ryanodine receptors regulates neuronal function. *EMBO J*. 31:417-428, 2011.
- 公募研究 A02: 研究代表者 栗原 敏
124. *Fukuda N, Inoue T, Yamane M, Terui T, Kobirumaki F, Ohtsuki I, Ishiwata S, Kurihara S. Sarcomere length-dependent Ca^{2+} 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.
 125. Serizawa T, Terui T, Kagemoto T, Mizuno A, Shimoza T, Kobirumaki F, Ishiwata S, Kurihara S, *Fukuda N. 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.
 126. Uda J, Terui T, Ohtsuki I, Marumo K, Ishiwata S, Kurihara S, *Fukuda N. Depressed contractile performance and reduced fatigue resistance in single skinned fibers of soleus muscle after long-term disuse in rats. *J Appl Physiol*. 111(4):1080-1087, 2011.
- 公募研究 A02: 研究代表者 南沢 享
127. 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.
 128. Nakano H, Williams E, Hoshijima M, Sasaki M, Minamisawa S, Chien KR, *Nakano A. Cardiac origin of smooth muscle cells in the inflow tract. *J Mol Cell Cardiol*. 50(2):337-345, 2011.
 129. 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.
 130. Koizumi S, Minamisawa S, Sasaguri K, Onozuka M, Sato S, Ono Y. Chewing reduces sympathetic nervous response to stress and prevents post-stress arrhythmias in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 301(4):H1551-H1518, 2011.
- 公募研究 A02: 研究代表者 喜多紗斗美
131. Kita S, Iwamoto T. Functional interaction between Na^{+}/Ca^{2+} exchanger and sodium-transporting protein in plasma membrane microdomains. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 139(2): 61-65, 2012.
 132. *Yamamoto S, Kita S, Iyoda T, Yamada T, Iwamoto T. New molecular mechanisms for cardiovascular disease:cardiac hypertrophy and cell-volume regulation. *J Pharmacol Sci*. 116(4): 343-349, 2011.
- 公募研究 A02: 研究代表者 中條浩一
133. *Nakajo K, Nishino A, Okamura Y, Kubo Y. KCNQ1 subdomains involved in KCNE modulation revealed by an invertebrate KCNQ1 orthologue. *J Gen Physiol*. 138(5):521-535, 2011.
 134. *Nakajo K, Kubo Y. Nano-environmental changes by KCNE proteins modify KCNQ channel function. *Channels*. 5(5):397-401, 2011.
- 公募研究 A02: 研究代表者 相庭武司
135. *Sachse FB, Torres NS, Savio-Galimberti E, Aiba T, Kass DA, Tomaselli GF, Bridge JH. Subcellular structures and function of myocytes impaired during heart failure are restored by cardiac resynchronization therapy. *Circ Res*. 110(4):588-597, 2012.
 136. Makimoto H, *Noda T, Kurita T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Kamakura S. Incessant monomorphic ventricular tachycardia induced by the proarrhythmic effect of amiodarone. *Intern Med*. 50(21):2591-2595, 2011.
 137. Aiba T, *Shimizu W. Molecular screening of long-QT syndrome: risk is there or rare? *Heart Rhythm*. 8(3):420-421, 2011.
- 公募研究 A03: 研究代表者 桂 敏也
138. Kajiwar M, *Masuda S, Watanabe S, Terada T, Katsura T, Inui K. Renal tubular secretion of varenicline by multidrug and toxin extrusion (MATE) transporters. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012 in press.
 139. 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*. 2012 in press.
 140. 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
- 公募研究 A03: 研究代表者 吉岡靖雄
141. 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*. 2012 in press.
- 公募研究 A03: 研究代表者 永森收志
142. *Kaira K, Sunose Y, Arakawa K, Ogawa T, Sunaga N, Shimizu K, Tominaga H, Oriuchi N, Itoh H, Nagamori S, Kanai Y, Segawa A, Furuya M, Mori M, Oyama T, Takeyoshi I. Prognostic Significance of L-type Amino Acid Transporter 1 Expression in Surgically Resected Pancreatic Cancer. *Br J Cancer*. 2012 in press.

143. Wiriyasermkul P, Nagamori S, Tominaga H, Oriuchi N, Kaira K, Nakao H, Kitashoji T, Ohgaki R, Tanaka H, Endou H, Endo K, Sakurai H and *Kanai Y. 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*. 2012 in press.
144. Kawamura Y, *Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, Inoue H, Utsumi Y, Oda T, Nishiyama J, Kanai Y, Shinomiya N. Pathogenic GLUT9 Mutations Causing Renal Hypouricemia Type 2 (RHUC2). *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 30(12):1105-1111, 2011.
- 公募研究 A03: 研究代表者 藤原祐一郎
145. Fujiwara Y, Kurokawa T, Takeshita K, Kobayashi M, Okochi M, 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
146. Haito-Sugino S, Ito M, Ohi A, Shiozaki Y, Kangawa N, Nishiyama T, Aranami F, Sasaki S, Mori A, Kido S, Tatsumi S, Segawa H, *Miyamoto K. Processing and stability of type IIc sodium-dependent phosphate cotransporter mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *Am J Physiol Cell Physiol*. 302(9): C1316-1330, 2012.
147. Kuwahara S, Aranami F, Segawa H, Onitsuka A, Honda N, Tominaga R, Hanabusa E, Kaneko I, Yamanaka S, Sasaki S, Ohi A, Nomura K, Tatsumi S, Kido S, Ito M, *Miyamoto K. Identification and functional analysis of a splice variant of mouse sodium-dependent phosphate transporter Npt2c. *J Med Invest*. 59(1-2): 116-126, 2012.
148. Ohi A, Hanabusa E, Ueda O, Segawa H, Horiba N, Kaneko I, Kuwahara S, Mukai T, Sasaki S, Tominaga R, Furutani J, Aranami F, Ohtomo S, Oikawa Y, Kawase Y, Wada NA, Tachibe T, Kakefuda M, Tateishi H, Matsumoto K, Tatsumi S, Kido S, Fukushima N, Jishage K, *Miyamoto K. Inorganic phosphate homeostasis in sodium-dependent phosphate cotransporter Npt2b(+/-) mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 301(5): F1105-1113, 2011.

5.2. テレビ・新聞報道

- 計画研究 A02-5: 研究代表者 中沢一雄
「ノートPCで心臓の拍動再現 病態説明に活用」平成24年5月31日 読売新聞夕刊
「心臓の動きPCで再現 ソフトを開発」平成24年6月1日 朝日新聞朝刊
「心臓の動き3D動画 患者への説明に」平成24年6月4日 日本経済新聞夕刊、他に掲載された。
- 計画研究 A03-4: 研究代表者 鈴木洋史
Nat commun 論文⁹⁵で発表した成果が TV、新聞各紙で報道された。
平成 24 年 4 月 4 日 NHK 朝のニュース「おはよう日本」(5 時台、6 時台、7 時台)、読売新聞朝刊、朝日新聞朝刊、日本経済新聞朝刊、産経新聞朝刊、毎日新聞朝刊、他
平成 24 年 4 月 5 日 フジテレビニュース
- 公募研究 A02: 研究代表者 沼田朋大
「体内酸素センサー発見」平成 23 年 8 月 29 日 京都新聞
「細胞縮まぬ仕組み発見」平成 24 年 3 月 15 日 中日新聞
- 公募研究 A02: 研究代表者 山崎大樹
http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news6/2011/110802_1.htm (京都大学 HP)
- 公募研究 A03: 研究代表者 藤原祐一郎
Nat commun 論文¹⁴⁵発表日に TV、新聞各紙で報道された。
平成 24 年 5 月 8 日 NHK 朝のニュース「おはよう日本」、jiji.com (インターネットサイト)、読売新聞朝刊、産経新聞朝刊、日経産業、他

5.3. 特許出願

- 計画研究 A01-2: 研究代表者 北野宏明
発明者: 北野宏明; 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: 細胞選択装置、細胞選択方法、および、プログラム; 出願番号: 特願 2010-130513 (PCT/JP2011/058229); 出願日: 平成22年6月7日

発明者: 北野宏明、松岡由希子、サミック・ゴーシュ; 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: ネットワークモデル統合装置、ネットワークモデル統合システム、ネットワークモデル統合方法、および、プログラム; 出願番号: 特願 2010-224308 (PCT/JP2011/058323); 出願日: 平成22年10月1日

さらに、分子間相互作用ネットワークに対して候補化合物がどのような影響をもたらすかのシミュレーション手法に関する研究成果も特許出願準備中(6月中旬までに出願予定)である。

- 計画研究 A02-3: 研究代表者 石川義弘
発明者: 石川義弘、奥村敏、星野雄二郎、井上誠一; 出願人: 横浜市立大学、横浜国立大学; 出願特許名: アデニル酸シクラーゼの活性調節剤; 出願番号: 特願 2010-240301 (PCT/JP2011/74098); 出願日: 平成22年10月27日

発明者: 石川義弘、奥村敏、吹田憲治; 出願人: 横浜市立大学、横浜国立大学; 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 2011-222421; 出願日: 平成23年10月7日

○公募研究 A01: 研究代表者 青木一洋

発明者: 青木一洋、他 9 名; 出願人: 京都大学、青木一洋、他 9 名; 出願特許名: LINKER FOR UNIMOLECULAR FRET BIOSENSOR BASED ON PRINCIPLE OF FLUORESCENCE RESONANCE ENERGY TRANSFER, (JP) 蛍光共鳴エネルギー移動の原理に基づく一分子型 FRET バイオセンサーのリンカー; 出願番号: 特願 2011-071891 (PCT/JP2011/071891); 出願日: 平成23年 9 月 26 日

○公募研究 A02: 研究代表者 尾野恭一

発明者: 佐藤紳一、小山崇、尾野恭一、伊藤宏; 出願人: 国立大学法人秋田大学; 出願特許名: 生体音取得端末、電子聴診器および生体音測定装置; 出願番号: 特願 2010-242862; 公開日: 平成24年5月17日

○公募研究 A03: 研究代表者 永森收志

発明者: 金井好克、永森收志、他; 出願人: 国立大学法人大阪大学; 出願特許名: 数回膜貫通膜タンパク質の比較変動解析を可能とする網羅的プロテオミクス技術; 出願番号: 特願 2012-37919; 出願日: 平成23年2月23日

5.4. 領域ホームページ

領域発足に伴い、領域ホームページ (英語サイト hd-physiology.jp URL: <http://hd-physiology.jp/>, 日本語サイト [多階層生体機能学](http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/pharma2/singaku/) URL: <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/pharma2/singaku/>) を開設した。本ホームページは、現在、領域の概略の説明、「研究の必要性」、「国内・外の研究状況」、「研究組織・メンバー」、「研究の内容」、「研究活動報告」、「連絡先」が掲載されている。英語サイト hd-physiology.jp はこれまでに世界 74 の国々から 13,343 回の閲覧数があり、閲覧者は 2,093 人になっている。日本語サイトも新学術領域に関するページは 4,811 回の閲覧数が記録されている。これまでに「国内・外の研究状況」は、領域立ち上げ時に作成したものが掲載されているが、中間進捗状況のとりまとめの後、本新学術領域研究の成果を含めてこの2年間の進展を組み入れ、アップデートする。さらに、公開シンポジウム、若手ワークショップ、班会議・研究報告会の開催の案内・プログラム抄録集、領域ニュースレター「HD Physiology Newsletter」の pdf ファイルがダウンロードできるようになっている。若手ワークショップは班員外にも公開であり、班会議・研究報告会は研究報告会の部分を班員外に公開しており、広報用のポスターの配付とともに、領域ホームページを通じて広く領域外研究者に参加を募っている。本ホームページをさらに充実させ、領域内の情報交換と伝達、領域からの情報発信のメディアとして活用していくべく、随時更新している。

領域の研究成果の発表方法として、ソフトウェアの公開は専用ホームページを立ち上げて行なっている。PhysioDesigner、Flint の公開は [PhysioDesigner.org](http://physiodesigner.org/) (<http://physiodesigner.org/>) で行った。CellDesigner のバージョンアップ、関連ツールの紹介は [CellDesigner.org](http://celldesigner.org/) (<http://celldesigner.org/>) で行なっている。

5.5. 領域全体会議・研究報告会

新学術領域研究「多階層生体機能学」

平成22年度第1回領域全体会議・研究報告会

日時: 平成22年9月24日 (金)

場所: 大阪大学中之島センター、参加者: 35名

新学術領域研究「多階層生体機能学」

平成22年度第2回領域全体会議・研究報告会

日時: 平成23年2月21日 (月)

場所: 大阪大学中之島センター、参加者: 30名

新学術領域研究「多階層生体機能学」

平成23年度第1回領域全体会議・研究報告会

日時: 平成23年6月19日 (日)、20日 (月)

場所: 大阪大学中之島センター、参加者: 77名

新学術領域研究「多階層生体機能学」

平成23年度第2回領域全体会議・研究報告会

日時: 平成24年1月19日 (木)、20日 (金)

場所: 東京大学武田ビル武田ホール、参加者: 70名

新学術領域研究「多階層生体機能学」(予定)

平成24年度第1回領域全体会議・研究報告会

日時: 平成24年7月22日 (日) ~ 24日 (火)

場所: 福岡大学文系センター

5.6. 当領域主催の公開シンポジウム

【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

プログラム

10:00~10:10 開会の挨拶

領域代表者 倉智 嘉久（大阪大学大学院医学系研究科）

10:10~11:00 課題「統合的多階層生体機能学領域の確立とその応用」全体概要説明

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」

項目 A01 代表 北野 宏明（沖縄科学技術研究基盤整備機構、Systems Biology Institute）

11:00~11:45 特別講演1「定量的パラメータに基づく細胞増殖情報伝達系のシミュレーションモデル」

松田 道行（京都大学大学院生命科学系研究科）

13:00~13:45 講演「遺伝性および薬物誘発性致死性不整脈の病因と治療」

清水 渉（国立循環器病研究センター病院）

13:45~14:15 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」

項目 A02 代表 井上 隆司（福岡大学医学部）

14:15~14:45 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」

項目 A03 代表 鈴木 洋史（東京大学医学部附属病院）

15:05~15:50 特別講演2「オミックス創薬による新薬創出の加速化」

古谷 利夫（株式会社ファルマデザイン）

15:50~16:50 特別講演3「一分子から生体システムへ」

柳田 敏雄（大阪大学大学院医学系研究科・理化学研究所）

16:50~17:00 閉会の挨拶 鈴木 洋史

【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 Building Takeda Hall

参加者：162名

プログラム

Day 1st (January 20, Fri.)

Opening

13:00-13:10 Opening Remark: Yoshihisa Kurachi (HD physiology project leader, Osaka University)

13:10-13:25 Welcome Address: Yoichiro Matsumoto (Vice-president, University of Tokyo)

Welcome Lecture

13:25-13:55 Ryutaro Himeno (Riken) “Grand Challenge in Life Science on K computer”

Session 1

Information Technology Infrastructure for Physiome and Systems Biology

Special Lectures

Chair: Hiroaki Kitano

14:00-14:50 Hiroaki Kitano (SBI, OIST) “HD-Physiology Project Overview”

14:50-15:40 Hans Westerhoff (University of Manchester) “IT for Future Medicine: putting the human where he should be”

Chairs: Yoshiyuki Asai & Akira Amano

15:55-16:25 Akira Funahashi (Keio University) “CellDesigner 4.2: A Modeling Tool for Biochemical Networks”

16:25-16:55 Yoshiyuki Asai (OIST) “Open platform PhysioDesigner for Multilevel Modeling, Simulation and Model Sharing”

16:55-17:25 Akira Amano (Ritsumeikan University) “Software Platform for Complex Tissue/Organ Level Simulation”

Plenary Lecture

Chair: Ryuji Inoue

17:30-18:20 Denis Noble (University of Oxford) “The IUPS Physiome, Where Has It Succeeded and Where Should It Go?”

Day 2nd (January 21, Sat.)

Session 2

Systems Biology on Heart

Chairs: Haruo Honjo & Naomasa Makita

9:00- 9:25 Naomasa Makita (Nagasaki University) “Molecular and Physiological Basis of Familial Progressive Heart Block Type-I”

9:25- 9:50 Takeshi Aiba (NCVC) “Transmural Heterogeneity of Ventricular Action Potential and Arrhythmias”

9:50-10:15 Masatoshi Yamazaki (Nagoya University) “Role of the Left Atrial Anatomy in the Maintenance of 3-Dimensional Scroll Waves in Acute, Stretch-Related and Cholinergic Atrial Fibrillation”

10:15-10:40 Kunichika Tsumoto (Osaka University) “Roles of Subcellular Sodium Channel Distribution in the Mechanism of Cardiac Conduction”

10:40-11:05 Takashi Ashihara (Shiga University of Medical Science) “Mechanisms of Electrogram-Based Catheter Ablation for Chronic Atrial Fibrillation”

Invited Lectures

Chairs: Kazuo Nakazawa & Takashi Ashihara

11:20-12:00 Blanca Rodriguez (University of Oxford) “Multiscale Investigation into Variability in Cardiac Repolarization and its Implications in Arrhythmogenesis”

12:00-12:40 Edward J Vigmond (University of Bordeaux 1) “Modelling Arrhythmogenic Consequences of the Purkinje System”

13:00-14:45 Luncheon Poster Session (by young researchers, @foyer)

Discussion Core Time

Odd number: 13:00-13:50

Even number: 13:50-14:40

Session 3

Systems Biology on ADME/Toxicokinetics

Invited Lectures

Chairs: Hiroshi Suzuki & Hiroyuki Kusuvara

15:00-15:40 Wolfgang Sadee (Ohio State University) “Regulation of Gene Expression Profiles Relevant to Drug Efficacy and Toxicity”

15:40-16:20 Darrell Abernethy (US Food and Drug Administration, Johns Hopkins University) “Pharmacological Mechanism-Based Drug Safety Prediction: Preliminary Effort for Tyrosine Kinase Inhibitor Cardiotoxicity”

Chairs: Akihiro Hisaka & Fumiyoshi Yamashita

16:35-17:00 Akihiro Hisaka (University of Tokyo Hospital) “Physiological Modeling of Gastrointestinal Absorption”

17:00-17:25 Hiroyuki Kusuvara (University of Tokyo) “Prediction of *in vivo* Hepatic Clearance Based on *in vitro* Data”

17:25-17:50 Toshiya Katsura (Kyoto University Hospital) “Importance of MATE1 in Renal Excretion and Tissue Distribution of Cationic Drugs”

17:50-18:15 Fumiyoshi Yamashita (Kyoto University) “*In Silico* Pharmacokinetics: from QSAR to PK Modeling”

18:15-18:40 Hiroshi Suzuki (University of Tokyo Hospital) “Toxicokinetics/Toxicodynamics Approaches to Analyze Non-QT Cardiotoxicity of Kinase Inhibitors”

Closing

18:45-18:55 Closing Remark, Hiroshi Suzuki (HD physiology, Co-Leader)



第一回 HD Physiology 国際シンポジウムでの記念集合写真

5.7. 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

Annual European PCCD Symposium

開催日時: 平成22年12月6日

開催場所: l'institut du thorax Inserm UMR 915 (Nantes, France)、参加者: おおよそ50名

オーガナイザー: 蒔田直昌、Schott J-J. (l'institut du thorax, France)

Garuda Four Workshop

開催日時: 平成23年2月23日～26日

開催場所: 沖縄科学技術研究基盤整備機構シーサイドハウス (沖縄県恩納村)、参加者: 23名

オーガナイザー: 北野宏明

共催: 沖縄科学技術大学院大学・非営利法人システムバイオロジー研究機構・東京大学・マンチェスター大学

生体機能と創薬シンポジウム「心臓ができてから老化して病気になるまで」

開催日時: 平成23年9月2日

開催場所: 日本薬学会長井記念ホール (東京都)、参加者: おおよそ100名

オーガナイザー: 黒川洵子、田中光 (東邦大学)

Japan-French PCCD Symposium

開催日時: 平成23年9月20日

開催場所: Hilton Fukuoka Sea Hawk (福岡市)、参加者: おおよそ25名

オーガナイザー: 蒔田直昌、Schott J-J. (l'institut du thorax, France)

The 4th Global COE International Symposium on Physiome and Systems Biology for Integrated Life Sciences and Predictive Medicine International Symposium Series for 80th Anniversary of Osaka University and Final International Symposium of GCOE *in silico* medicine

開催日時: 平成23年11月21日～23日

開催場所: Senri-Hankyu Hotel, Senri Life Science Center Life Hall (豊中市)、参加者: 168名

オーガナイザー: 倉智嘉久、他

主催 MEXT gCOE program *in silico* medicine Osaka University

心血管イオンチャネル・トランスポーター研究の新展開 --基礎研究と臨床研究の融合-- (生理学研究所研究会)

開催日時: 平成23年11月29日、30日

開催場所: 生理研究所 岡崎コンファレンスセンター小会議室 (岡崎市)、参加者: おおよそ80名

オーガナイザー: 函沢 享

平成23年度筋生理の集い

開催日時: 平成23年12月17日

開催場所: 東京慈恵会医科大学高木会館 (東京都)、参加者: 63名

オーガナイザー: 栗原 敏、竹森 重 (東京慈恵会医科大学)

第24回バイオエンジニアリング講演会オーガナイズドセッション「心臓疾患への工学技術の多面的アプローチ」

開催日時: 平成24年1月7日

開催場所: 大阪大学豊中キャンパス基礎工学部棟 (豊中市)、参加者: おおよそ50名

オーガナイザー: 中沢一雄

定量生物学の会 第4回年会

開催日時: 平成24年1月7日～9日

開催場所: 名古屋大学・野依記念学術交流館 (名古屋市)、参加者: 212名

オーガナイザー: 舟橋 啓、他 定量生物学の会第4回年会世話人

主催: 定量生物学の会、共催: 名古屋大学 GCOE プログラム「システム生命科学の展開: 生命機能の設計システム生命科学」

日本学術振興会 第6回日仏先端科学(JFFoS)シンポジウム

開催日時: 平成24年1月21日

開催場所: HOTEL WESTMINSTER NICE (ニース、フランス)、参加者: おおよそ80名

セッションオーガナイザー: 黒川洵子、Morgane Le Bras (CNRS/INSERM/Univ. Paris 7、フランス)

Garuda Seven Workshop

開催日時: 平成24年2月21日～24日

開催場所: 沖縄科学技術大学院大学・シーサイドハウス (沖縄県恩納村)、参加者: 46名

オーガナイザー: 北野宏明

共催: 沖縄科学技術大学院大学・非営利法人システムバイオロジー研究機構・東京大学・マンチェスター大学

第85回日本薬理学会年会 男女共同参画推進セミナー「薬理学研究とワークライフ支援施策」

開催日時: 平成24年3月15日

開催場所: 国立京都国際会館 (京都市)、参加者: おおよそ120名

オーガナイザー: 黒川洵子、矢部千尋 (京都府立医科大学)

第85回日本薬理学会年会 シンポジウム「心機能評価法の新展開」

開催日時: 平成24年3月15日 (水)

開催場所: 国立京都国際会議場 (京都市)、参加者: おおよそ50名

オーガナイザー: 黒川洵子、古谷和春

情報処理学会バイオ情報学研究会

開催日時: 平成24年3月28日、29日

開催場所: 東北大学大学院情報科学研究科2F 中会議室 (仙台市)、参加者: おおよそ40名

オーガナイザー: 木下賢吾

第89回日本生理学会大会 公募シンポジウム「細胞の興奮リズム生成における Ca クロック機構」

開催日時: 平成24年3月29日 (木)

開催場所: 信州大学 (松本市)、参加者: おおよそ60名

オーガナイザー: 尾野恭一、今泉祐治

第89回日本生理学会大会 公募シンポジウム「心筋の E-C カップリング (2): 心筋カルシウムシグナル異常の統合的システムバイオロジー」

開催日時: 長野県松本文化会館 (松本市)

開催場所: 平成24年3月29日 (木)、参加者: おおよそ75名

オーガナイザー: 赤羽悟美、村上慎吾 (大阪大学)

第89 回日本生理学会大会 公募シンポジウム「新不整脈基質形成機序研究の新展開—家族性遺伝子異常から心リモデリングまで—」
開催日時: 平成24年3月30日(金)
開催場所: 信州大学(松本市)、参加者: おおよそ60名
オーガナイザー: 井上隆司、蒔田直昌

東北大学情報科学研究科シンポジウム「実世界ビッグデータへの情報科学の挑戦」
開催日時: 平成24年4月26日
開催場所: 東北大学・萩ホール(仙台市)、参加者: おおよそ150名
実行委員: 木下賢吾、他

データ駆動型生命情報科学の挑戦～スーパーコンピュータ「京」と生命情報科学の接点
開催日時: 平成24年5月10日
開催場所: 東北大学医学部・長陵会館(仙台市)、参加者: おおよそ100名
世話人: 木下賢吾
主催: 東北大学医学系研究科、情報科学研究科、理化学研究所

第51回日本生体医工学会大会オーガナイズドセッション「心臓の多階層生体機能学を目指した成果と進展」
開催日時: 平成24年5月11日
開催場所: 福岡国際会議場(福岡市)、参加者: おおよそ60名
オーガナイザー: 中沢一雄・杉町勝(国立循環器病研究センター)

第10回次世代を担う有機化学シンポジウム
開催日時: 平成24年5月11日、12日
開催場所: 大阪大学・銀杏会館(吹田市)、参加者: おおよそ200名
実行委員: 張 功幸
主催: 日本薬学会化学系薬学部会

第51回日本生体医工学会大会シンポジウム「生体现象のマルチフィジックスマルチスケールシミュレーション」
開催日時: 平成24年5月12日
開催場所: 福岡国際会議場(福岡市)、参加者: おおよそ40名
オーガナイザー: 佐久間一郎・中沢一雄

日本ビタミン学会第64回大会シンポジウム「ビタミン誘導体の臨床応用」
開催日時: 平成24年6月22日
開催場所: 長良川国際会議場(岐阜市)、参加者: おおよそ200名
オーガナイザー: 影近弘之

5.8. 領域ニュースレター

本新学術領域研究では、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。

本報告書に成果のまとめが間に合わなかった研究も、引き続きニュースレターで紹介していく。

5.9. 国民との科学・技術対話

(1) 平成24年5月26日に、(株)フロム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(研究項目 A02 代表)は「医学における部分と全体—現代生理学からの問いかけ—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。立ち見を含む 100 名程度の聴講があり、講義後には学生から、「遺伝子の働きだけをピンポイントでみても理解できないようなことは心臓以外にも数多くあるのか」、「コンピュータを用いて数理モデルに基づいて計算する以外に方法はないのか」、「コンピュータを用いればいずれすべてが解決できるのか」など、多くの質問が投げかけられ、井上はそれらのひとつひとつに自らの考えを述べた。

また、受講者にアンケートをとり、「講義内容の理解度」や「関心の高まり」、「感想」などへ回答を得た。87%の学生が内容を理解したと回答し、70%の学生が本学問領域に対する興味が高まったと回答した。「最近の医学は部分ばかり見ている。全体を見ることも大切」、というコメントが多くあり本領域の研究背景、目的が伝えられたと考えている。

アンケート結果を参考に、今後はさらなる満足度向上を目指す。

(2) 平成24年6月27日に、英国大使館において開催された Nature Publishing Group 主催の第10回 Nature Café 「オープンイノベーション」に、北野(研究項目 A01 代表)がパネリストとして登壇し、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。



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

6. 研究組織と各研究項目の連携状況

6.1. 研究組織

研究項目 X00 (総括班) (研究課題名及び研究代表者・分担者)

「統合的多階層生体機能学領域の確立とその応用」

研究代表者: 倉智嘉久 (大阪大学・大学院医学系研究科・教授)

研究分担者: 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)

井上隆司 (福岡大学・医学部・教授)

鈴木洋史 (東京大学・医学部附属病院・教授)

大槻純男 (東北大学・大学院薬学研究科・准教授) (平成 22 年度のみ)

研究項目 A01

計画研究 (研究課題名及び研究代表者・分担者)

「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」

研究代表者: 倉智嘉久 (大阪大学・大学院医学系研究科・教授)

研究分担者: 野村泰伸 (大阪大学・大学院基礎工学研究科・教授) (平成 22 年度のみ)

稲野辺厚 (大阪大学・大学院医学系研究科・准教授)

古谷和春 (大阪大学・大学院医学系研究科・助教)

津元国親 (大阪大学・大学院医学系研究科・助教)

浅井義之 (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・グループリーダー)

佐々木博之 (東京慈恵会医科大学・医学部・准教授)

Ait Haddou Rachid (大阪大学・臨床医工学融合研究教育センター・特任講師) (平成 23 年度まで)

「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」

研究代表者: 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)

「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」

研究代表者: 天野 晃 (立命館大学・生命科学部・教授)

研究分担者: 嶋吉隆夫 (京都高度技術研究所・研究員)

國枝義敏 (立命館大学・情報理工学部・教授)

「分子階層でのシミュレーション基盤技術研究」

研究代表者: 木下賢吾 (東北大学・大学院情報科学研究科・教授)

「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」

研究代表者: 張 功幸 (大阪大学・大学院薬学研究科・特任准教授)

研究分担者: 好光健彦 (大阪大学・大学院薬学研究科・准教授)

兒玉哲也 (大阪大学・大学院薬学研究科・助教)

小島直人 (大阪大学・大学院薬学研究科・助教)

公募研究 (研究課題名及び研究代表者)

「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」

研究代表者: 青木一洋 (京都大学・生命科学研究科・講師)

「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」

研究代表者: 今泉祐治 (名古屋市立大学・薬学研究科・教授)

「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」

研究代表者: 舟橋 啓 (慶應義塾大学・理工学部・准教授)

研究項目 A02

計画研究 (研究課題名及び研究代表者・分担者)

「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」

研究代表者: 蒔田直昌 (長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授)

研究分担者: 前村浩二 (長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授)

松本逸郎 (長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授) (平成 23 年度まで)

「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」

研究代表者: 井上隆司 (福岡大学・医学部・教授)

研究分担者: 入部玄太郎 (岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教)

仲矢道雄 (九州大学・薬学研究科・助教)

「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」

研究代表者: 石川義弘 (横浜市立大学・大学院医学研究科・教授)

研究分担者: 赤羽悟美 (東邦大学・医学部・准教授)

「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機構の統合的解明」

研究代表者: 本莊晴朗 (名古屋大学・環境医学研究所・准教授)

研究分担者: 佐久間一郎 (東京大学・大学院工学系研究科・教授)

研究分担者: 神谷香一郎(名古屋大学・環境医学研究所・教授)(平成23年度より)

「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」

研究代表者: 中沢一雄(国立循環器病研究センター研究所・室長)

研究分担者: 原口 亮(国立循環器病研究センター研究所・研究員)

清水 渉(国立循環器病研究センター・心臓血管内科・部長)

芦原貴司(滋賀医科大学・呼吸循環器内科・講師)

池田隆徳(東邦大学・医学部・教授)(平成23年度より)

井尻 敬(理化学研究所・生物情報基盤構築チーム・基礎科学特別研究員)(平成23年度より)

公募研究(研究課題名及び研究代表者)

「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」

研究代表者: 尾野恭一(秋田大学・大学院医学系研究科・教授)

「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」

研究代表者: 黒川洵子(東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授)

「心臓における生体ストレス分子TRPチャネルの役割」

研究代表者: 沼田朋大(京都大学・京都大学地球環境学・助教)

「TRIC-A欠損による心臓機能破綻の解明」

研究代表者: 山崎大樹(京都大学・学際融合教育研究推進センター・特定講師)

「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」

研究代表者: 呉林なごみ(順天堂大学・医学部・准教授)

「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」

研究代表者: 栗原 敏(東京慈恵会医科大学・医学部・教授)

「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」

研究代表者: 南沢 享(東京慈恵会医科大学・医学部・教授)

「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」

研究代表者: 喜多紗斗美(福岡大学・医学部・講師)

「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ネルモデルの確立」

研究代表者: 中條浩一(生理学研究所・助教)

「心筋の電氣的興奮活動における貫壁性ばらつき増大と破綻」

研究代表者: 相庭武司(国立循環器病研究センター研究所・心臓血管内科・不整脈科医長)

研究項目 A03

計画研究(研究課題名及び研究代表者・分担者)

「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」

研究代表者: 奥野恭史(京都大学・大学院薬学研究科・教授)(平成22年度のみ)

研究代表者: 山下富義(京都大学・大学院薬学研究科・准教授)(平成23年度より)

分担研究者: 新島 聡(京都大学・大学院薬学研究科・助教)

「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」

研究代表者: 影近弘之(東京医科歯科大学・大学院疾患生命科学研究部・教授)

「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」

研究代表者: 大槻純男(東北大学・大学院薬学研究科・准教授)(平成22年度のみ)

研究代表者: 楠原洋之(東京大学・大学院薬学研究科・教授)(平成23年度より)

分担研究者: 寺崎哲也(東北大学・大学院薬学研究科・教授)(平成22年度のみ)

樋坂章博(東京大学・医学部附属病院・特任准教授)(平成23年度より)

前田和哉(東京大学・大学院薬学研究科・准教授)(平成23年度より)

「臓器間協働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」

研究代表者: 鈴木洋史(東京大学・医学部附属病院・教授)

分担研究者: 石川拓司(東北大学・大学院工学研究科・准教授)(平成22年度のみ)

公募研究(研究課題名及び研究代表者)

「腎排泄型カチオン性小分子の多階層的な生体挙動制御解析」

研究代表者: 桂 敏也(京都大学・医学部附属病院・准教授)

「ナノDDS医薬の安全性予測/評価システムの構築」

研究代表者: 吉岡靖雄(大阪大学・大学院薬学研究科・准教授)

「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」

研究代表者: 永森收志(大阪大学・大学院医学系研究科・助教)

「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」

研究代表者: 藤原祐一郎(大阪大学・大学院医学系研究科・助教)

「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」

研究代表者: 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)

6.2. 各研究項目の連携状況

研究項目 A01、A02、A03 は、総括班員である北野宏明、井上隆司、鈴木洋史がそれぞれの項目代表となり、強力なリーダーシップを発揮して研究項目内の連携を図っている。領域代表者と項目代表者は電子メールおよびビデオ会議、あるいは平成22年の領域立ち上げ以来8回を数える総括班会議を実施し、三つの研究項目を相互補完的・発展的に機能させる調整を行っている。

領域全体会議時の研究報告会(平成22年度、平成23年には各2回実施、平成24年度の1回目を7月に実施予定)は、研究分担者も含めて領域のほぼ全員の研究者が参加し、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実りの多い会合となっている。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いる。

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ている。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なっている。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の相互提供している。これらの全ての融合により、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ところまで現在到達した。

【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いる。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」が進行している。既に成果を挙げ、18編の論文が共同で発表されている。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 (主要な論文業績リスト 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 (107, 108)

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 (6, 75)

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 (40, 41, 43)

◎ 井上、喜多:血圧を制御するシグナル伝達系に関する研究 (49)

◎ 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 (56, 58, 59, 60, 127, 129)

本庄、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 (64, 65)

■ 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 (119)

【共同研究の進行状況】

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ており、既に成果の上がった上記のものはいわば氷山の一角であって、その他水面下で 50 テーマ近くの共同研究が実施されている。研究期間の後半に向けて、融合的、有機的連携による大きな研究成果が期待される。

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、システムバイオロジー研究

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

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、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: CellDesigner を用いた 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: アデニンヌクレオチド誘導体を用いた心臓特異的発現を示す 5 型 adenylyl cyclase 選択的阻害剤の開発研究

◎ 張、永森: 新規人工プローブを用いた有機物シグナルを解析するセンサータンパク質の開発

蒔田、中沢: PCCD の Cx40 の遺伝子解析・機能解析に関する研究

蒔田、中沢: 特発性心室細動に関する遺伝子解析・機能解析

蒔田、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

- 蒔田、中沢: 遺伝子変異による心臓伝導障害と致死性不整脈の発症に関するシミュレーション研究
- 蒔田、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
- 今泉、喜多: $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体高発現マウスを利用した平滑筋組織における同交換体の機能解析
- ◎ 木下、藤原: VSOP のモデリングとシミュレーション
- 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、蒔田: 不整脈と cAMP シグナルの関連研究
- 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
- 喜多、青木: 心筋細胞で $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体制御に関わる PIP_2 動態の FRET システムによる測定
- ◎ 栗原、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 Ca^{2+} 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 Ca^{2+} 遊離と Ca^{2+} wave の発生機構
- ◎ 呉林、中沢: 興奮伝導の測定とシミュレーション解析
- 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、青木: 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、石川: 心筋 L 型 Ca^{2+} 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、蒔田: 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
- ◎ 相庭、蒔田、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、蒔田、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 Ca^{2+} シグナル制御機構解明の研究
- 山下、倉智、北野: 生理学的薬物動態モデル構築のための PhysioDesigner のプログラムインターフェースの改善
- 山下、北野: 薬物代謝酵素誘導モデルと臨床薬物動態モデルとの連成シミュレーション
- 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、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
- ◎ 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

7. 研究費の使用状況

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。領域発足にあたり、平成22～23年度は、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。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い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年度に開催した公開シンポジウム、平成23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段階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。

8. 今後の研究領域の推進方策

多様な研究材料、研究技術による「多階層生体機能学」へのアプローチが進行しているが、「分散的」となることなく、各班員間の相互連携の下に、領域の研究目的の達成に向けた有効な相乗作用が得られるようすべきである。また、五年間の研究のその先には、本領域の研究者が国際的な舞台で中心的な役割を果し、「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推し進める原動力となるべく研究者育成も同時に行なう必要がある。その為に、総括班は班員との連絡を密にし、我が国における統合的生命科学の今後の学術的展望と課題について十分に議論を重ね、未来を見据えた研究領域の運営を実践していく。新学術領域の利点を最大限に発揮し、継続性をもった研究企画、広報、研究調整、研究支援を行う。特に以下の点について、総括班が積極的な働きかけを行う。

1. 階層間の論理の「実証研究」

研究期間の後半に向けて、前半の領域全体の成果を整理し、それに添った形で後半の個別の研究を検討する必要がある。既に、空間、形態の機能性が、階層間の論理構築に重要であることがモデル研究から示唆された。この階層間の論理研究はモデル研究先行で進展しているが、今後はこれを実験科学的に証明していくことに軸足を置いて研究を推進していく。その上で、最終年度には、心臓の電気現象と薬物動態の二つの課題に集中することで培われてきた生体機能統合化の知見を色々な局面に応用する議論を行なっていきたいと考えている。

2. 「共同研究と技術連携」のより一層の充実

総括班が中心となって、技術相談や情報提供による積極的な相互連携を推進することで、領域内で多くの共同研究が生まれ、その一部は既に成果(論文)が挙がってきている。領域ホームページの改良や領域全体会議・研究報告会・シンポジウム等で班員の自由討論・交流の時間を十分確保する等で、この点をさらに強化する。多くの班員が必要とする生体機能のモデル化に関して、領域内で「支援班」となる研究者グループを作り、技術相談・支援を担当する計画を進めている。現在ワーキンググループ設け、具体案を検討中である。これが実現すれば、領域内の技術連携がより強固なものとなると期待される。

3. 分野の成熟から「実用」へ

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。領域が構築した次世代システムバイオロジープラットフォームの有用性を実証するべく、臨床への応用が期待される課題には、最適な共同研究パートナーのマッチングや、場合によっては人的リソースの確保を総括班がサポートするなど、総括班はプロジェクトを強力にバックアップする。

4. 次世代システムバイオロジープラットフォームの「世界標準化」

研究進展状況および研究成果の項目で説明した The Garuda alliance の取り組みは、既に国際的に十数機関の共同プロジェクトとして発展を始めている。北野が中心となってこのプラットフォームの国際標準化を進めている。

特に期間の後半では、米国FDAや欧州VPHプロジェクトとの連携強化が重要なカギを握っていると考えている。FDAのグループとは本領域のプラットフォームに準拠した薬物の毒性発現予測システムの開発、そして長期的にはこのシステムでのテストを新規医薬品候補化合物の評価指針とすべく共同研究を進めている。平成24年7月16日には、北野がFDAを訪問し、当プロジェクトに関する講演を行うと共に、今後の連携に関して議論を行う。また、来年度にはこのテーマのシンポジウムを米国で開催する予定である。また欧州VPHプロジェクトと連携を図り、世界最大規模の産学官連携である欧州Framework Programmeの次期プログラム(FP-8, 2014年から)へのCellDesigner, PhysioDesignerを含めた本領域プラットフォームの統一利用推進を組み込むように働きかけを行なっている。既に、本領域を代表して北野が、VPHプロジェクトのシンポジウム(平成24年9月)で基調講演を行う予定であるとともに、北野らのグループは、EU FP-8のVPH-OpenModプロジェクトのメンバーとしてEUプロジェクトにソフトウェア基盤を提供することになっている。

5. 「次世代研究者」の育成

本領域推進と本プロジェクト終了後の当該領域の継続的な発展には、実験科学と計算科学の融合領域研究に携わる次世代研究者の育成が使命である。優れた次世代研究者の輩出に対して希望が持てる研究方向性と具体的な施策を示すことが、我が国の生命科学分野の将来を担う研究者の育成に繋がると確信している。常にその意識をもって領域運営を行なう。総括班では、引き続き、若手研究者の研究発表支援、若手研究者の企画・運営による「若手ワークショップ」等の開催支援を行う。また今後は、研究報告会での領域外若手研究者の講演を可能にするなど、班員以外の有能な若手研究者の領域行事への参加を促す。

6. 研究成果の「アウトリーチ」

引き続き、研究で得られた成果を広く国民に周知する。関連分野研究者には、研究成果報告会やシンポジウムを定期的に開いて成果を発表し、学術論文や学会誌で発表する。主催シンポジウム・研究報告会では参加者にアンケートを実施しており、その結果を参考に、今後はさらに満足度の高い運営を目指す。一般向けには、「多階層生体機能学」の研究が医療・福祉にもたらすであろう変化と最新の成果をやさしく解説する書籍を発刊する予定で執筆を始めている。

9. 総括班評価者による評価の状況

本新学術領域研究は、関連領域の専門家である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、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なっている。

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日ー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。また、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:

本学術研究領域である「多階層生体機能学」は、生命体を分子レベルから臓器レベルまで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て表現し、微分方程式系からなる数理モデル群、データベースなど統合したソフトウェアプラットフォームを構築しており、本研究分野の先導的な役割を果たしている。研究開始から第三年度目に入り、実施計画に従って順調に研究は進んでいる。本研究領域が推進する「次世代システムバイオロジープラットフォーム構築」も国際的な枠組みに発展してきており、高く評価される。

山口隆美教授より、以下の評価コメントを受けた:

当初の期待通り、計画の進捗が見られる。前世紀以来の還元的な生命科学による研究成果の膨大な蓄積は、もともと根源的な疑問である「生命とは何か」という問題に答えることができず、いわば、いたるところで袋小路にはまっているが、本研究が掲げる統合的生命科学の先進性が、この現状を打破することが期待される。本研究は残る期間において、生命科学において真の意味で理論と実験をむすび高次元の生命理解を可能とする研究へ発展することが期待できると考えられる。

梶谷文彦教授より、以下の評価コメントを受けた:

研究項目 A01では本研究テーマ「多階層生体機能学」が目的としている多階層総合モデルプラットフォームの整備が精力的に進められ、本年初頭に PhysioDesigner が一般公開された。これは各個別テーマの形態・構造を含んだ階層的な生理現象モデリングの推進に大きく寄与するものと思われる。

研究項目 A02では心臓興奮現象のミドルアウトアプローチをウェットとドライの実験手段のバランスを取りつつ、異なった階層間のモデリングを整合的に進めていることが評価される。

研究項目 A03では多臓器協調によってもたらされる生体機能を小分子体内動態の統合的理解を通して行うというチャレンジな研究が進められている。

今後に残された課題も多いと思われるが、IUPS,VPH,FDA などとの国際的連携も含めて、これまでは順調に進められて来たものと考えられる。

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。

さらに、Denis Noble 教授、Peter Hunter 教授(欧州 VPH プロジェクトを代表して)、Darrell Abernethy 博士(米国 FDA 医薬品安全性部門)、Nicholas Le Novère 教授(欧州分子生物学研究所/欧州バイオインフォマティクス研究所、グループリューダ)から書面で当該領域に対するコメントを頂いている。(別添1、別添2、別添3、別添4)

UNIVERSITY OF OXFORD

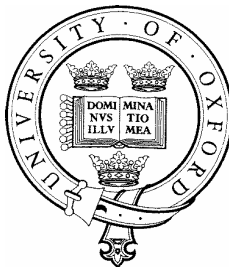
DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY, ANATOMY AND GENETICS

Professor Denis Noble CBE FRS

President IUPS

Director

**University of Oxford Systems Biology and
Oriental Medicine Project**



Sherrington Building

Parks Road

Oxford OX1 3PT

Tel: 01865 272528

Fax: 01865 272554

1st HD Physiology International Symposium

27th January, 2012

I wish to congratulate you and the organisers for the wonderful symposium on the HD Physiology Project. 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 医心方, National Treasure of Japan.

In my work to promote the Physiome Project and Systems Biology internationally as President of IUPS, I will refer to the HD Physiology Project as a paradigm example of collaboration between Physiome and Systems Biology.

Denis Noble



70 Symonds Street
Private Bag 92019, Auckland Mail Centre
Auckland 1142, New Zealand
Phone: +64 9 373 7599 ext 85360
Fax: +64 9 367 7157
Email: bioeng-enquiries@auckland.ac.nz
www.bioeng.auckland.ac.nz

24 June 2012

Dear members of the review committee,

Re: JSPS HD-Physiology Project

The Virtual Physiological Human (VPH) project is a major European effort to create computational models of humans, integrating from molecular to physiology levels. While this is a European effort, our relationship with Japan on this project is very tight. Two international conferences have been organized in Japan to help coordinate global efforts. One by Professor Kurachi at Osaka University, "Symposium on World-Wide Challenges in Physiome and Systems Biology" in Dec. 2007, resulted in the Osaka Accord calling for the world-wide efforts to promote this research area. The other effort was a workshop organized by Professor Kitano supported by the Japan Science and Technology Agency (JST) and the British Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC) that adopted the Tokyo Declaration, emphasizing the need for well-defined international projects in this domain. These meetings in Japan contributed to our development of the VPH project.

We are very pleased to learn that the HD-Physiology Project, which we see as the Japanese counter-part of the European VPH project, has been successfully launched and has already started generating impressive outcomes. VPH project members are keen to learn how it is organized and wish to work closely with our Japanese colleagues. To this end, we have invited Professor Kitano to give a keynote talk at our symposium (VPH-2012) to be held on 18-20 September in London.

It is critically important that the European science community and the Japanese community work together on this subject, partly because of the complexity of the problem but also because of the potential benefits that it may bring to our societies. We are very optimistic that this can be done and, in fact, it is already happening with extensive visits of key members from both sides that are now becoming almost a routine in our research practice. As both projects progress, we think that this exchange will be intensified and we expect to be significant synergy between the two efforts in future.

Finally, congratulations for the success so far, and I wish you good luck for the future.

Yours sincerely,

Prof Peter Hunter FRS
Director, Auckland Bioengineering Institute
Co-Director, Computational Physiology, Oxford University



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service

Food and Drug Administration
1401 Rockville Pike
Rockville, MD 20852-1448

June 25, 2012

Re: HD-Physiology Project

Dear Sir/Madam:

This letter is written in support of the Japanese effort on HD-Physiology that is focused on developing a computational prediction model for cardiac failure. This model, based on whole body ADME (physiologically based pharmacokinetic model), cardiac electrophysiology, intracellular molecular interactions, and molecular dynamics, is an extremely innovative and ambitious effort. Here at the US Food and Drug Administration (FDA) we are committed to collaborating and supporting such an effort, as we strongly believe this effort will move regulatory science ahead worldwide. To that end, we have already started discussions with toward such collaboration with Prof. Suzuki and Prof. Kitano on the application of such technology for the computational prediction of cardiac toxicity associated with tyrosine kinase inhibitor treatments. We believe the capability to predict drug adverse effects based on pharmacological mechanism is an extremely important feature that systems toxicology approaches can address. As the approaches evolve, they will offer a critical capability for toxicity prediction, both for regulatory agencies and pharmaceutical manufacturers.

At present, much of our understanding of clinical drug toxicity is based on reactive analysis after toxic events have occurred. To predict the potential for such toxicity with specificity and sensitivity is the goal for the future. We firmly believe that the HD-Physiology project will make an important contribution to the realization of this goal. We are very impressed with the progress to date in the HD-Physiology project, and look forward to its further development to move drug safety science ahead.

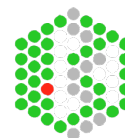
Sincerely,



Darrell R. Abernethy, MD, PhD
Associate Director for Drug Safety
Office of Clinical Pharmacology
Food and Drug Administration

Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire
European Molecular Biology Laboratory
Europäisches Laboratorium für Molekularbiologie

EMBL EBI



EMBL Outstation Hinxton — The European Bioinformatics Institute
Nicolas Le Novère, PhD – Group Leader

June 17, 2012

Dear members of the review committee for the JSPS/MEXT HD-Physiology Project

On the behalf of the EU FP7 OpenMod project, I would like to congratulate HD-Physiology for its success, and wish to express my continuing support to the project. OpenMod is a new European initiative for creating a broad range of standards to encode computational models used in biology, and developing software support in data resources and application software. Standardisation for software and data resources has been recognised as one of the most important issues in biomedical infrastructure development. European science community involved in systems biology, neuroscience and biomedicine have joined force in OpenMod to develop a broad range of standards in their respective fields.

We are pleased to collaborate with HD-Physiology Project, the Japanese national initiative for integrated physiological and systems biology focusing on whole body ADME, cardiology, and systems biology of various cardiac cells. In particular, OpenMod will work with Prof. Kitano's group who is leading the software infrastructure efforts in HD-Physiology project. CellDesigner, PhysioDesigner, and the Garuda platform will be key parts of the OpenMod technological showcases, and we consider these software and platforms to be core pieces of the whole effort.

A joint effort between EU OpenMod and HD-Physiology projects is an ideal setting to provides stable standards and standard supporting software basis for the entire biomedical community. Congratulation again for the success made so far, and we are looking forward to the important outcomes delivered by the HD-Physiology project.

Best regards,

Nicolas Le Novère, PhD

EMBL-EBI
Wellcome Trust Genome Campus
Hinxton
Cambridge
CB10 1SD
UK

Telephone: +44 (0) 1223 494521
Fax: +44 (0) 1223 494468
Secretary: +44 (0) 1223 494609
(kathryn@ebi.ac.uk)
Email: lenov@ebi.ac.uk
WWW: <http://www.ebi.ac.uk/compneur/>