

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22136001

研究課題名（和文）統合的多階層生体機能学領域の確立とその応用

研究課題名（英文）Establishment of Integrative Multi-level Systems Biology and its Applications

研究代表者

倉智 嘉久（KURACHI, YOSHIHISA）

大阪大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：30142011

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 46,400,000 円

研究成果の概要（和文）：新学術領域「多階層生体機能学」総括班は、計画研究班、公募研究班の研究サポートを第一とし、研究スキル向上のためのセミナーやチュートリアルを開催、研究者マッチングによる共同研究推進など、領域形成の利点を最大限に活かす領域運営をおこなった。また、当該領域の持続的な発展に貢献できる若手研究者の育成にも貢献した。さらに、研究成果を発信する機会として、シンポジウムや国際会議を主催し、ホームページの運営やニューズレターの発行により最新の情報を国内外に提供した。国外研究者と連携をとり、「多階層生体機能学」研究の国際的な発展にも貢献した。

研究成果の概要（英文）：The roles of the steering committee of the HD physiology project are to manage the activities of our project to take full advantage of the formation of multidisciplinary research group and to support integrative multi-level systems biology research. We hosted several seminars and tutorials to build up the member's skill up and promoted joint research within the project. We have cultivated human resources capable of leading this research field. We also hosted several symposiums and international conferences in order to exchange the accomplishment among researchers and expect further prosperity of our area. The project webpage and newsletter provided public access to information about our activities and achievements. We developed a research platform for integrative multi-level systems biology in cooperation with the overseas researchers.

研究分野：心臓のフィジオーム

キーワード：システム生物学 生理学 生物物理学 心臓 不整脈 薬物動態学 全身循環 代謝

1. 研究開始当初の背景

(1) 多階層生体機能学領域発足の学術的意義

生体は分子レベルから、細胞、組織、臓器レベルという多階層性を有する複雑で巨大なシステムであるとみなされる。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に関する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った。

新学術領域「多階層生体機能学」(以下、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の確立を目指して平成22年度に発足した。

(2) 「多階層生体機能学」推進の準備状況
平成13年より、領域代表者である倉智らを世話人としフィジオーム・システムバイオロジー推進を指向した *In silico Human* 研究会を準備し(平成14年4月発足)、学際的協力による統合的生命科学推進に努めてきた。本研究会が主催・共催した研究会・国際シンポジウムは本領域が発足する平成22年までに20回に達していた。さらに大阪大学では、臨床医工学融合研究教育(MEI)センター(センター長：倉智)が平成16年11月に設置され、本領域推進の組織的な基盤が構築されていた。この時点から、統合的生命科学シミュレーションのための独自の記述言語および統合研究環境の初期開発が始まる。平成19年には、フィジオーム・システムバイオロジーを主題とする「予測医学」が *gCOE* プログラム(学際領域)に採択され、オープンプラットフォームの基盤構築、心臓電気現象や肝臓における薬物代謝など臓器機能モデリングの研究、そして大学院博士課程学生および若手研究者を対象としたこの新規学際領域で力を発揮できる人材の育成をおこなっていた。この間、ERATO 北野共生システムプロジェクト(平成10年-15年・平成15年-20年、総括研究者：北野)、文部科学省リーディングプロジェクト「生体機能シミュレーション」(平成14年-19年、大阪大学拠点代表：倉智)など、本領域の先導的基盤研究も行われた。さらに平成21年7月、京都で開催された第36回国際生理学大会世界大会では、これからの統合的生命科学の推進に必須となるであろう「生命の機能-素子と統合」をメインテーマをとしかかけ、倉智は国際プログラム委員長、及び学術担当の副大会長として、関連するシンポジウムを数多く開催した。また、国際的な協力体制も構築されており、世界的な新領域形成の潮流に参加する準備も十分に整っていた。

2. 研究の目的

本課題では、新学術領域「多階層生体機能学」の総括班として、分野横断的に重要な課題の分析を行い、異分野間の有機的連携を推進し、領域の運営・研究調整・研究支援、評価、広報活動を行うことを目的とした。さらに本領域研究で上がった成果を体系化することも本課題の目的である。

3. 研究の方法

本課題の班員は総括班として本領域を運営した。各計画研究班は各々の専門的かつ高度な研究を推進し階層間をつなぐ課題や問題点を抽出する役割を担うのに対して、総括班は、各研究班によって得られた成果の *platform* 上への集約、生体機能と構造のデータベース化を担った。さらに、*platform* 上でのシミュレーション研究の試用を計画研究班および公募研究班の協力を得ながら促進した。特に、多階層を包摂する数理モデルの構築に際しては、その特性を端的に表現するために新しい概念や論理が必要である。総括班が領域内で議論を高め、実証研究によりさらに実効性のある概念や論理の構築を狙った。

他方、会議・研究会を定期的で開催し、参画研究者に新しい視点を附加するための刺激を与え、融合的な研究展開を促した。刻々と変化する領域内外の研究動向を捉え、機敏で適切な研究支援を行った。特に、研究者の融合的研究展開を推進するための旅費・滞在費の支援や、大型計算機使用環境を各研究チームに提供するための支援方法は、総括班会議での合議によって、費用対効果が最大となる支援方針を決定した。また、国内外の一流研究者を招いた国際シンポジウムを開催し、領域の研究成果を国内外にアピールした。得られた成果は、ホームページやニュースレター等で一般に広報する活動も行った。

4. 研究成果

(1) 領域運営実績

定期的に *face-to-face* の会議をおこなって領域の運営に係る諸問題に対応した。領域全体会議を年二回開催し、各研究班の研究進捗状況の確認に加え、分野横断的な課題の抽出、問題解決に向けたディスカッションを行った。それによって参画研究者の専門的かつ高度な研究を推進し、新たな共同研究のきっかけを多数生み出した。

その成果として、領域発足後に専門分野、そして生体の階層性をまたぐ研究成果が多く上がった。平成27年5月の時点で800報に迫る論文が発表され、学会発表は1,600回を超える。そのうち招待講演が400回近くへのぼり、本領域メンバーの成果が注目を浴びていることがわかる。特許出願も23ある。領域内では共同研究が活発に行われ、40報ほどの論文が既に発表された。本領域で得られた成果に基づいた発展的な研究は、新たな研

究助成を得るなどして、本領域の活動終了後も引き続き共同研究の形で継続されている。これらを通じて、今後も本領域活動に関連した成果が上がり、着実に学域が広く浸透していくものと期待される。本領域活動は学術レベルの高い研究者コミュニティの形成に大いに貢献しており、今後の研究成果に関する情報交換や学術交流の場として「多階層生体機能学研究会」を発足、開催するなど、当該分野を発展させていくことを計画している。

学際的な若手研究者の育成に関しては、若手育成担当の研究分担者を配置し、若手・中堅研究者からなるタスクフォースを結成し、重点的に取り組んだ。領域会議等で若手研究者がその自由な発想を活かすことができる環境づくりを心がけ、成果発表の機会を用意し、スキルアップや人脈形成を目的とした合宿型ワークショップも計三回開催した。研究班間の人的な交流を促した。新たなポジションを獲得した若手研究者も数多く、計画研究班では、准教授で参画した代表者3名、研究員として参画した代表者1名、准教授として参画した分担研究者3名が教授となり、公募研究班においても准教授として参画した研究代表者1名が教授、もう一人が研究室を主宰する独立准教授のポストにつき、講師として参画した研究代表者2名、助教として参画した代表者の4名が准教授となった。その他、ポスドク、博士課程学生として関わった研究者十数人が助教のポストについた。学際的な研究分野で活躍する研究者を育成できた。

研究 platform 利用の為のチュートリアルの開催や技術移行、実験機材の共同使用などの研究支援活動、領域ホームページの運営や主催・共催シンポジウム、ニュースレターの発行による研究成果の迅速な発信にも努めた。本領域の主催したシンポジウムは毎回多数の領域外の大学/企業研究者、医療従事者から一般市民までの参加があった。実施後のアンケートにより、毎回好評であったと理解している。高校生向けに出張授業をおこない、領域の活動の必要性やその成果を平易なことばで社会に伝えるアウトリーチ活動にも積極的に取り組んだ。

このような活動によって我々の研究成果は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。

(2) 総括班主導プロジェクト

薬物の投与からヒト体内動態、そして心臓への影響を連動させて解析出来る、いわゆる ADME/T の解析できるシステムを開発した。これは、A02 班が実施する心臓電気現象の統合研究の成果と A03 班が実施する薬物動態の統合研究の成果を A01 班の開発する研究 platform の上で有機的に連携させた領域のフラグシップモデルである。このフラグシップモデルの精緻化やシミュレーション精

度・速度の向上に向けた改良がおこなわれた。

(3) 国際展開

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した。米国 FDA との連携は計画段階では想定していなかったが、FDA 側の申し入れにより、抗がん剤などの承認過程に利用できる心毒性計算機予測システムの構築を目標に掲げている。現在も、北野、倉智、鈴木が中心となり、当領域で開発したソフトウェア platform を主体としたシステム構築の議論が続けられている。

この分野からの研究成果が今後ますます重要になってくることから、Nature Publishing Group は Systems Biology Institute とのパートナーシップにより、「npj Systems Biology and Application」の創刊を決めた。初代 Editor-in-Chief に北野が就任した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 106 件)

(1) Takada T, Yamanashi Y, Konishi K, Yamamoto T, Toyoda Y, Masuo Y, Yamamoto H, Suzuki H. NPC1L1 is a key regulator of intestinal vitamin K absorption and a modulator of warfarin therapy. *Sci Transl Med* 7: 275ra23, 2015.

(2) Kamide T, Okumura S, Ghosh S, Shinoda Y, Mototani Y, Ohnuki Y, Jin H, Cai W, Suita K, Sato I, Umemura M, Fujita T, Yokoyama U, Sato M, Furutani K, Kitano H, Ishikawa Y. Oscillation of cAMP and Ca²⁺ in cardiac myocytes: a systems biology approach. *J Physiol Sci* 65(2):195-200, 2015.

(3) Ando H, Hisaka A, Suzuki H. A new physiologically based pharmacokinetic model for the prediction of gastrointestinal drug absorption: translocation model. *Drug Metab Dispos* 43: 590-602, 2015.

(4) Asai Y, Abe T, Oka H, Okita M, Hagihara K, Ghosh S, Matsuoka Y, Kurachi Y, Nomura T, Kitano H. Versatile Platform for Multilevel Modeling of Physiological Systems: SBML-PHML Hybrid Modeling and Simulation. *Advanced Biomedical Engineering* 3: 50-58, 2014.

- (5) Itsuki K, Imai Y, Hase H, Okamura Y, Inoue R, Mori M. PLC-mediated PI(4, 5)P₂ hydrolysis regulates activation and inactivation of TRPC6/7 channels. *J Gen Physiol* 143(2): 183-201, 2014.
- (6) Chen IS, Furutani K, Inanobe A, Kurachi Y. RGS4 regulates partial agonism of the M₂ muscarinic receptor-activated K⁺ currents. *J Physiol* 592(6): 1237-1248, 2014.
- (7) Murakami S, Inanobe A, Kurachi Y. Short-term desensitization of muscarinic K⁺ current in the heart. *Biophys J* 105(6): 1515-1525, 2013.
- (8) Yamashita F, Sasa Y, Yoshida S, Hisaka A, Asai Y, Kitano H, Hashida M, Suzuki H. Modeling of Rifampicin-Induced CYP3A4 Activation Dynamics for the Prediction of Clinical Drug-Drug Interactions from In Vitro Data. *PLoS ONE* 8(9), e70330, Sep. 24, 2013.
- (9) Hase T, Ghosh S, Yamanaka R, Kitano H. Harnessing Diversity towards the Reconstructing of Large Scale Gene Regulatory Networks. *PLoS Comput Biol* 9(11): e1003361, 2013.
- (10) Shi J, Geshi N, Takahashi S, Kiyonaka S, Ichikawa J, Hu Y, Mori Y, Ito Y, Inoue R. Molecular determinants for cardiovascular TRPC6 channel regulation by Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II. *J Physiol* 591(11): 2851-2866, 2013.
- (11) Kariya Y, Honma M, Suzuki H. Systems-based understanding of pharmacological responses with combinations of multidisciplinary methodologies. *Biopharm Drug Dispos* 28(9), e70330, 2013.
- (12) 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* 109(23): 9191-9196, 2012.
- (13) 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* 3:764, 2012.
- (14) Kitano H, Ghosh S, Matsuoka Y. Social engineering for virtual 'big science' in systems biology. *Nat Chem Biol* 7(6):323-326, 2011.
- (15) Ghosh S, Matsuoka Y, Asai Y, Hsin KY, Kitano H. Software for systems biology: from tools to integrated platforms. *Nat Rev Genet* 12(12): 821-832, 2011.
- (16) Yamanashi Y, Takada T, Yoshikado T, Shoda JI, Suzuki H. NPC2 regulates biliary cholesterol secretion via stimulation of ABCG5/G8-mediated cholesterol transport. *Gastroenterology* 140(5):1664-1674, 2011.
- [学会発表] (計 315 件)
- (1) 山下富義. 薬物動態学的相互作用の予測を目指した多階層生体モデリング. 第 88 回日本薬理学会年会. 2015 年 3 月 19 日. 名古屋国際会議場(名古屋市)(招待講演)
- (2) Inoue R. Simulation-Based Approach to Understanding TRPM4-Mediated Arrhythmogenicity. International Symposium on Ion channels, transporters, and small molecules as key regulators of homeostatic systems. The 88th annual meeting of Japanese Pharmacological Society. 2015 年 3 月 18 日. Nagoya Congress Center (Osaka, Japan)(招待講演)
- (3) Kitano H. Disruptive Innovation in Computational Platform for Systems Biology. The Final HD-Physiology Symposium. 2015 年 3 月 6 日. Osaka University Nakanoshima Center (Osaka, Japan)(招待講演)
- (4) Suzuki H. Utilization of Systems-Biology in Analyzing and Predicting the Toxicity of Molecular Target Drugs. 19th North American ISSX Meeting / 29th JSSX Meeting. 2014 年 10 月 21 日. Hilton San Francisco (San Francisco, USA)(招待講演)
- (5) Kitano H. Garuda Platform: An integrated software solution for data-driven medical sciences. World Health Summit 2014. 2014 年 10 月 20 日. Federal Foreign Office (Berlin, Germany)(招待講演)
- (6) Kitano H. Systems Drug Discovery and

Software Platform. The 15th International Conference on Systems Biology (ICSB2014). 2014年09月15日. Melbourne Convention and Exhibition Centre (Melbourne, Australia) (招待講演)

(7) 北野宏明. システム毒性学の戦略とプラットフォーム技術. 第41回日本毒性学会学術年會シンポジウム: 毒性オミクス-遺伝子発現ネットワークを標的とした、治療、毒性、及びそれらの評価の新動向-. 2014年7月2日. 神戸コンベンションセンター(神戸市) (招待講演)

(8) 倉智嘉久. 多階層生体機能学領域 overview. 多階層生体機能学 HD Physiology シンポジウム. 2014年6月14日. グランフロント大阪ナレッジキャピタルコングレンベンションセンター(大阪市) (招待講演)

(9) Suzuki H. Pk-pd analysis of mechanism of toxicity of molecular target drugs: towards optimal treatment of cancer. 5th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC). 2014年4月14日. Melbourne Convention and Exhibition Centre (Melbourne, Australia) (招待講演)

(10) Kitano H. Systems Drug Design and Software Platform for Adverse Drug Effects: Application to TKI Cardiotoxicity. American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (ASCPT) 2014. 2014年3月20日. Marriott Marquis (Atlanta, USA) (招待講演)

(11) 鈴木洋史, 本間雅. 分子標的薬の毒性発症機構の解析. 第91回日本生理学会大会・大会企画シンポジウム フィジオーム・システムズバイオロジー研究の現状と課題. 2014年3月17日. 鹿児島大学郡元キャンパス(鹿児島市) (招待講演)

(12) 津元国親, 倉智嘉久. 心筋 Na チャネルの細胞内分布リモデリングが Na チャネル遮断薬による催不整脈性の機序に関与する可能性について: シミュレーション研究 生理研研究会「心血管膜輸送分子の構造・機能・病態の統合的研究戦略」. 2013年11月27日. 生理学研究所(岡崎市) (招待講演)

(13) Asai Y, Abe T, Oka H, Okita M, Hagihara KI, Ghosh S, Matsuoka Y, Kurachi Y, Nomura T, Kitano H. A Versatile Platform for Multilevel Modeling of Physiological Systems: SBML-PHML Hybrid Modeling and Simulation. 生体医工学シンポジウム. 2013年9月21日. 九州大学伊都キャンパス(福岡市) (招待講演)

(14) 井上隆司. 新しい不整脈基質候補分子

TRPM4 チャネルの催不整脈性の定量的検討. 京都大学学際融合教育研究推進センター先端医工学研究ユニット交流会・講演. 2013年9月20日. 京都大学桂キャンパス船井哲良記念講堂(京都市) (招待講演)

(15) Kitano H. HD-Physiology Project -A Japanese Flagship Physiological Modeling Project-. ICSU bio-unions satellite symposium: Multi-Scale Systems Biology. 2013年7月29日. Chicheley Hall, (Chicheley, UK) (招待講演)

[図書] (計23件)

北野宏明. Dr. 北野のゼロから始めるシステムバイオロジー. 羊土社. 2015.

[産業財産権]

○出願状況 (計10件)

名称: INTERACTION PREDICTION DEVICE, INTERACTION PREDICTION METHOD AND PROGRAM

発明者: Hiroaki Kitano, 他

権利者: OIST, SBI

種類: 特許

番号: PCT/JP2013/066323

出願年月日: 2014年06月13日

国内外の別: 外国

名称: ソーシャルネットワークインターフェイスを使用した汎用シミュレーションシステム

発明者: 浅井義之, 北野宏明, 他

権利者: OIST, SBI

種類: 特許

番号: 特願 2014-560177

出願年月日: 2014年12月15日

国内外の別: 国内

名称: 相互作用予測装置、相互作用予測方法、および、プログラム

発明者: 北野宏明, 他

出願人: OIST, SBI

種類: 特許

出願番号: PCT/JP2013/066323

出願日: 2013/06/13

国内外の別: 外国

名称: General-Purpose Simulation System Using Social Network Interface

発明者: 浅井義之, 安部武志, 北野宏明, 他

出願人: OIST, SBI

種類: 特許

出願番号: PCT/JP2013/004290

出願日: 2013/07/11

国内外の別: 外国

名称: データ通信システム、データ解析装置、データ通信方法、および、プログラム

発明者: 北野宏明, 他

出願人：SBI, SBX, OIST
種類：特許
出願番号：PCT/JP2013/080146
出願日：2013年11月07日
国内外の別：外国

○取得状況（計3件）
名称：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
発明者：北野宏明, 他
権利者：OIST, SBI
種類：特許
番号：特許第5639237号、特願2013-159876
出願年月日：2013年07月31日
取得年月日：2014年10月31日
国内外の別：国内

名称：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
発明者：北野宏明, 他
権利者：OIST, SBI
種類：特許
番号：特許5336453号、特願2010-224308
出願年月日：2010年10月01日
取得年月日：2013年08月09日
国内外の別：国内

[その他]
ホームページ等
HD-Physiology Project
<http://hd-physiology.jp>
新学術領域研究「多階層生体機能学」
<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/pharma2/singaku/index.html>
PhysioDesigner
<http://www.physiodesigner.org>
Flint
<http://www.physiodesigner.org/simulation/flint/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者
倉智 嘉久 (KURACHI, Yoshihisa)
大阪大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：30142011

(2)研究分担者
北野 宏明 (KITANO, Hiroaki)
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
研究者番号：80500256

井上 隆司 (INOUE, Ryuji)
福岡大学・医学部・教授
研究者番号：30232573

鈴木 洋史 (SUZUKI, Hiroshi)

東京大学・医学部附属病院・教授
研究者番号：80206523

大槻 純男 (OHTSUKI, Sumio)
熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
研究者番号：60323036
(平成22年度)

山下 富義 (YAMASHITA, Fumiyoshi)
京都大学・大学院薬学研究科・准教授
研究者番号：30243041
(平成23年度より研究分担者)

(3)連携研究者
天野 晃 (AMANO, Akira)
立命館大学・生命科学部・教授
研究者番号：60252491

木下 賢吾 (KINOSHITA, Kengo)
東北大学・大学院情報科学研究科・教授
研究者番号：60332293

張 功幸 (HARI, Yoshiyuki)
大阪大学・大学院薬学系研究科・准教授
研究者番号：50347423

蒔田 直昌 (MAKITA, Naomasa)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：00312356

石川 義弘 (ISHIKAWA, Yoshihiro)
横浜市立大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：40305470

本荘 晴朗 (HONJO, Haruo)
名古屋大学・環境医学研究所・准教授
研究者番号：70262912

中沢 一雄 (NAKAZAWA, Kazuo)
独立行政法人国立循環器病研究センター・研究情報基盤管理室・室長
研究者番号：50198058

奥野 恭史 (OKUNO, Yasushi)
京都大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：20283666
(平成22年度)

楠原 洋之 (KUSUHARA, Hiroyuki)
東京大学・大学院薬学系研究科・教授
研究者番号：00302612
(平成23年度より研究分担者)

影近 弘之 (KAGECHIKA, Hiroyuki)
東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授
研究者番号：20177348