

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 30 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：22136002

研究課題名（和文）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

研究課題名（英文）Research and development of a software platform for integrative multi-level systems biology

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） 147,200,000円

研究成果の概要（和文）：生理機能の多階層モデル構築をサポートするため、モデル記述言語（PHML）を開発した。さらにプラットフォームであるPhysioDesigner、ならびにそれらのモデルシミュレーションを実行するアプリケーションFlintを開発し、ウェブサイトにて公開した。

また、心臓の拍動リズム制御や不整脈に関する研究も行った。G蛋白質制御カリウムチャンネルやhERGチャンネルの機能を実験科学的に解析すると共に、数理モデル化とシミュレーションによる理論研究を進めた。イオンチャンネルの機能や制御、その局在が心機能に果たす役割に関して新たな知見を多く得ることができ、不整脈の制御に関する新たな戦略を提案することができた。

研究成果の概要（英文）：We have defined a structured language, Physiological Hierarchy Markup language (PHML), for describing computational models in the field of systems biology and physiology. We have also developed a versatile open platform (PhysioDesigner and Flint) for multilevel modeling and simulation of physiological systems described by the PHML.

We have carried out experimental and simulation studies on the mechanism determining the rhythm of the heart beat and arrhythmias. Physiological or pharmacological changes of cardiac ion channels, such as G protein-gated potassium channel and hERG channel, in vitro, were measured, and the obtained data were integrated into theoretical model of cardiac action potential. This made it possible to predict the effects of these changes on the cardiac function. Through these studies, we have demonstrated that the ion channel function and regulation as well as its localization in the cardiomyocyte were crucial importance to predict changes in the cardiac function.

研究分野：心臓生理学

キーワード：生体機能シミュレーション プラットフォーム 電気生理学 心臓 不整脈

### 1. 研究開始当初の背景

遺伝子レベルから、細胞レベル、組織レベルを経て、個体レベルに至るまでの生理現象を多スケール・多階層に渡り統合的に扱うフィジオーム・システムバイオロジー分野は、情報集約機構やプラットフォームの整備を含め、世界的プロジェクトとして進行している分野である。生体機能は、組織・細胞・細胞内器官の形態と空間的配置によってオーガナイズされ、それぞれの空間内におけるイオンや物質の拡散・輸送、蛋白質-蛋白質・小分子相互作用、電気活動などが巧みに時間的に制御連関され、機能している。生理的な生体機能を説明し、病気の発症を予測するためには、分子の細胞内局在、細胞の微細構造といった空間的情報を考えなければならないことが判ってきた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、(1) フィジオーム・システムバイオロジー研究を推進するための新しいシミュレーションプラットフォームを構築すること、(2) 理論研究と実証研究の両面から、心臓電気活動の分子レベルから組織・臓器レベルまでの統合的な理解を得ること、にある。本研究は、新たなフィジオーム・システムバイオロジー基盤技術の開発整備を通じて、多階層生体機能モデルを構築し、生体機能システムを計算論的に理解することを目指している。これまでの我々の研究活動を通じて、機能蛋白質の細胞内局在、細胞内微細構造が分子と細胞という異なる階層間を繋ぐための必須要件であること、さらには細胞と組織・臓器間の論理には、多種類の細胞からなる組織構築構造が重要であることが明らかとなってきた。そのため、多階層で且つ、形態・機能等の幅の広い時空間情報を記述した多階層生体モデルの構築とシミュレーションを統合するシステムを開発する。そして、細胞内微細構造や組織構築構造を実測し、計測データに基づいたモデル構築、およびシミュレーションを通じて、多階層生体機能のより深い理解を目指す。

### 3. 研究の方法

本研究課題においては、1) 次世代フィジオーム・システムバイオロジープラットフォームの開発、2) 細胞・組織を構築する構造形態計測及び、形態と機能の連関をシミュレートするモデルの構築を行う。

計画班に属する北野班は、サブ細胞レベルにおけるシグナル動態をシミュレートする環境(CellDesigner)を独自に開発してきた。そこで、サブ細胞レベル以上の生体生理機能のシミュレーションと解析を可能にするソフトウェア(PhysioDesigner)の研究開発を行う。それぞれ独立に開発された2つの環境を、各階層とそれらの階層をつなぐ記述言語の標準化を通じて統合し、生体機能の効率的な定量解析を可能にする。

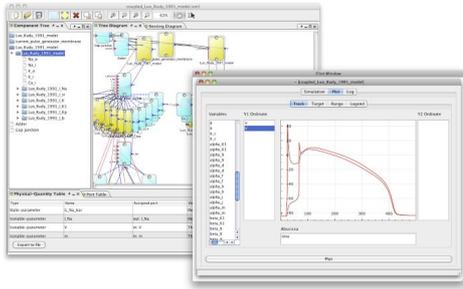
細胞、組織の形態情報は各細胞、組織レベルで一般性と特殊性を兼ね備えている。これらの適切なモデル化は、細胞内微細構造及び、組織構築構造の高分解能でのデータが基盤となる。そのため、同データの収集、形態情報の記述言語様式の開発、形態モデルの構築とそのデータベース(DB)化を行う。生体機能を再現するためには、この形態モデルの最適化と、生体モデルとの連関を最適化する作業が必須である。開発プラットフォームを実証研究班の各研究者へ提供し、多階層生体モデルの予測可能性や妥当性の検証を行い、モデルの更なる精緻化を行う。さらに実験データを供与してもらうことによって、形態(構造)・機能連関研究の基盤となるデータベースの拡充と利便性の向上を図る。

### 4. 研究成果

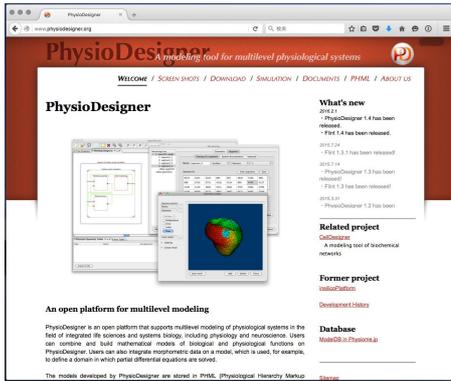
本研究の成果として、生理機能の多階層的モデル構築をサポートするためのプラットフォームである PhysioDesigner、ならびにそれらのモデルシミュレーションを実行するアプリケーション Flint の開発・公開がある。実証研究として、G 蛋白質制御カリウムチャネルや hERG チャネルの機能を実験科学的に解析すると共に、数理モデル化とシミュレーションによる理論研究を進め、心臓の拍動リズム制御や不整脈の発生メカニズム、およびその制御に関する理解も深めた。これらの実証研究を通して、多階層生体機能学の研究手法の有効性を示した。以下、その詳細を示す。

#### (1) 次世代フィジオーム・システムバイオロジーシミュレーション基盤開発

本研究プロジェクト開始以前より開発を進めてきたシミュレーション基盤ソフトウェア (insilicoIDE) の洗練化・機能の充実を計ることで、新しいオープンな基盤ソフトウェアの開発を行った。生体機能を記述する多階層生体モデル記述言語 PHML (Physiological Hierarchy Markup Language) とこれに準拠した生理学的モデルの構築を可能とする開発ソフトウェア PhysioDesigner・シミュレータ Flint を開発した(図 1a)。北野班と密接な連携により、正式版公開後も、CellDesigner との連動性を高め、またより親しみやすいユーザーインターフェースの研究開発を実施した。これによって、フィジオーム・システムバイオロジーシミュレーション基盤の研究環境が整い、多階層生体機能学の確立の礎ができた。平成 24 年 1 月に PhysioDesigner の正式版が一般公開され、現在は ver1.4 までをオープンソースとしてウェブサイト (<http://www.physiodesigner.org/>) にて公開しており(図 1b)、一般ユーザーも利用出来る体制を整えた。プラットフォームソフトウェアの普及活動に努めた結果、physiodesigner.org は国内外の研究者から継続的にアクセスを受けている。



(a) PhysioDesigner and Flint



(b) PhysioDesigner web site

### 図 1 オープンプラットフォーム

#### (2) 心臓組織構造と機能連関の実証研究

心臓組織構造と機能連関の実証研究の一環として、1) 心筋細胞の微細構造に基づく  $Ca^{2+}$  動態、2) 心臓組織モデル上での興奮伝播シミュレーションを実施した。自律神経作用下において  $Ca^{2+}$  動態は極めて重要であるが、 $Ca^{2+}$  の時空間的動態計測が困難であることもあり、現在のところ  $Ca^{2+}$  動態を正確に再現できる心筋細胞モデルは存在しない。先行研究により、 $Ca^{2+}$  イオンの細胞内拡散は、純水中の拡散に比べ、拡散速度が低下することが予想されていた。本研究により、カルモジュリン分子の様な  $Ca^{2+}$  バッファと  $Ca^{2+}$  イオンとの相互作用が、 $Ca^{2+}$  拡散速度の低下に寄与することを数値的に示した。

また、心臓組織モデルの興奮伝播シミュレーションから以下が明らかとなった：1) 心室内膜 - 外膜間では、興奮の終了（再分極）時間に時間的な差が存在する。この時間的差を生み出す心室壁構築構造が、心室頻拍の持続性軽減に寄与する可能性が示唆された。

2) 心筋細胞の接合部に面した細胞膜には  $Na^+$  チャンネルが高密度に発現する不均質性が存在する。この  $Na^+$  チャンネル発現の不均質性は病態生理学的条件下で gap-junction による電気的伝導度が低下した場合の興奮伝導のロバスト性の増加に寄与し、一方、 $Na^+$  チャンネル発現の更なる偏在は、催不整脈性の増加に寄与をなす可能性が示唆された(図 2)。

#### (3) 不整脈の発症や治療に関連する研究

一方、不整脈の発症や治療に関連する実験研

究も実施した。心筋細胞の電気的興奮性の制御で重要な役割を果たす hERG チャンネルの研究では、開口促進作用を有する薬物の作用を系統的に解析し、結果として、阻害とは異なる相互作用によってチャンネルの活性化ゲート機能が変化すること、薬物毎にゲート機能への作用の強度が異なることを示した(図 3)。さらに、この作用に関わる薬物のファーマコフォアモデルの構築に成功した。これにより、化学物質の構造から hERG チャンネルに対する作用予測も可能になった。さらに実験で得られたデータを心筋活動電位の数理モデルに適用することで、この薬理作用は抗不整脈作用を発揮する可能性があることが分かった。

また、心拍のリズム制御に重要な役割を果たしている G 蛋白質制御カリウムイオンチャンネル (Kir3.1/ Kir3.4) と同じファミリーに属する Kir3.2 と無機イオンとの相互作用を解析し、チャンネルの閉口機能や阻害の構造的基盤を明らかにした。これらのカリウムチャンネルの分子制御機構の解明は、薬物や無機イオンの心臓機能への影響の理解と新たな抗不整脈薬の開発につながる。また、心筋における  $I_{KCh}$  電流を再現する数理モデルを構築し、*in vivo* の心筋細胞ではリガンドに対する感受性が異なる 2 グループの m2 受容体と、不活性化の起きやすさが異なる 2 グループの G 蛋白質制御カリウムチャンネルの、両方の存在が推定された。ACh 受容体を標的とする部分活性薬の薬理作用を詳細に解析する過程で、RGS タンパク質の新たな制御機構を明らかとした。さらに、遺伝子変異や薬物の未知の効果

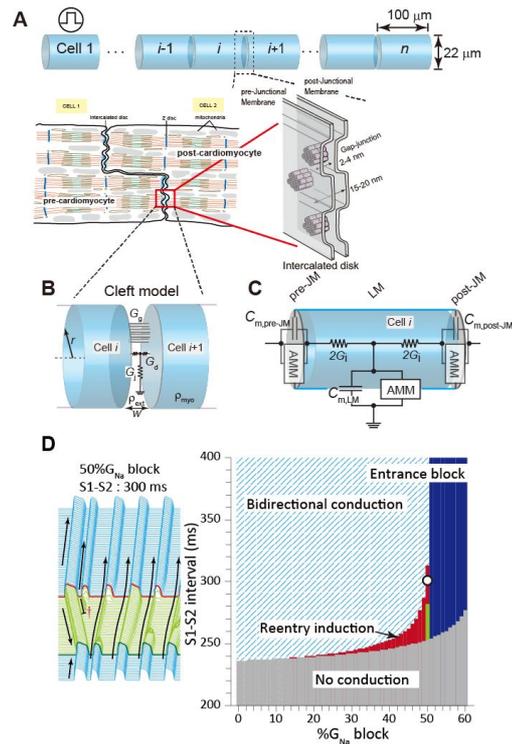


図 2 心筋細胞間微細構造を考慮した心臓興奮伝導モデルと  $Na^+$  チャンネル遮断薬による催不整脈効果予測シミュレーション

を酵母の生育という指標で、研究室レベルで簡便に効率的に予測するための新規評価系を開発した。

これらの研究により、心臓の拍動リズム制御や興奮伝導に重要な役割を果たすイオンチャネルの機能解析が進み、原理に基づいた拍動制御や不整脈リスクの評価が *in silico* で可能になった。

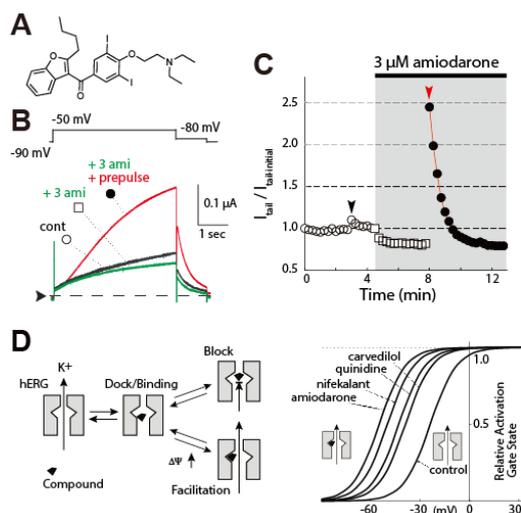


図 3 薬物存在下における hERG チャンネルの電流変化

#### 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 67 件)

- (1) Amemiya T, Honma M, Kariya Y, Ghosh S, Kitano H, Kurachi Y, Fujita K, Sasaki S, Homma Y, Abernethy DR, Kume H, Suzuki H. Elucidation of the molecular mechanisms underlying adverse reactions associated with a kinase inhibitor using systems toxicology. *npj Systems Biology and Applications* 1: 15005, 2015.
- (2) Inanobe A, Tsuzuki C, Kurachi Y. An Epithelial  $Ca^{2+}$ -Sensor Protein is an Alternative to Calmodulin to Compose Functional KCNQ1 Channels. *Cell Physiol Biochem*. 36(5):1847-1861, 2015.
- (3) Tsumoto K, Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa K, Kurachi Y. Ischemia-Related Subcellular Redistribution of Sodium Channels Enhances the Proarrhythmic Effect of Class I Antiarrhythmic Drugs: A Simulation Study. *PLoS One*. 9(10): e109271, 2014.
- (4) Asai Y, Abe T, Oka H, Okita M, Hagihara K, Ghosh S, Matsuoka Y, Kurachi Y, Nomura T, Kitano K. Versatile Platform for Multilevel Modeling of Physiological Systems: SBML-PHML Hybrid Modeling and Simulation. *Advanced Biomedical Engineering*. 3:50-58, 2014.
- (5) Yamazaki D, Funato Y, Miura J, Sato S, Toyosawa S, Furutani K, Kurachi Y, Omori Y, Furukawa T, Tsuda T, Kuwabata S, Mizukami S, Kikuchi K, Miki H. Basolateral  $Mg^{2+}$  extrusion via CNNM4 mediates transcellular  $Mg^{2+}$  transport across epithelia: a mouse model. *PLoS Genet*. 9(12): e1003983, 2013.
- (6) Murakami S, Inanobe A, Kurachi Y. Short-term desensitization of muscarinic  $K^+$  current in the heart. *Biophys J*. 105(6): 1515-1525, 2013.
- (7) 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  $Na^+/Ca^{2+}$  exchanger as a new therapeutic target for heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 33(11):1408-1416, 2012.
- (8) Nin F, Hibino H, Murakami S, Suzuki T, Hisa Y, Kurachi Y. Computational model of a circulation current that controls electrochemical properties in the mammalian cochlea. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109(23):9191-9196, 2012.
- (9) Noble D, Kurachi Y, Hunter P, Wang X, Gordon M, Boron W. Physiology without borders 2. *Physiology (Bethesda)*. 27(1):2, 2012.
- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) 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.
- (13) 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.
- (14) 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.
- (15) 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.
- (16) Murakami S, Suzuki S, Ishii M, Inanobe A, Kurachi Y. Cellular modelling: experiments and simulation to develop a physiological model of G-protein control of muscarinic  $K^+$  channels in mammalian atrial cells. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*. 368(1921): 2983-3000, 2010.

[学会発表] (計 183 件)

- (1) Kazuharu Furutani, Yoshihisa Kurachi. An Essential Role of RGS Protein in Partial Agonism of the m2 Muscarinic Receptor-Mediated  $K^+$  Currents. International Symposium on Ion channels, transporters, and smallmolecules as key regulators of homeostatic systems (招待講演), 2015 年 3

- 月 17 日, Nagoya Congress Center (Nagoya, Japan)
- (2) 倉智嘉久. 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. 新学術領域研究「多階層生体機能学」最終成果報告会, 2015 年 3 月 4 日, 大阪大学中之島センター (大阪市)
  - (3) Kazuharu Furutani, Yoshihisa Kurachi. Molecular mechanism of partial agonism and a novel role of RGS protein in regulation of the m2 muscarinic receptor-mediated  $K^+$  currents. The 45th NIPS International symposium "Cutting-edge approaches towards the functioning mechanisms" (招待講演), 2014 年 11 月 27 日, Okazaki Conference center of NIPS (Okazaki, Aichi, Japan)
  - (4) 津元国親, 芦原貴司, 原口 亮, 中沢一雄, 倉智嘉久. 心筋  $Na^+$ チャネルの細胞内分布変化による組織興奮性の低下と  $Na^+$ チャネル遮断薬の催不整脈性への寄与. 生理学研究会「心血管膜輸送分子の構造・機能・病態の統合的研究戦略」(招待講演), 2014 年 9 月 4 日, 生理学研究所(岡崎市)
  - (5) Atsushi Inanobe, Chizuru Tsuzuki, Yoshihisa Kurachi. Calm3 is a Constituent of Functional KCNQ1 Channels in the Epithelium. The 17th World congress of basic and clinical pharmacology, 2014 年 7 月 15 日, Cape Town International Convention Centre (Cape Town, South Africa)
  - (6) Kazuharu Furutani, Kunichika Tsumoto, I-Shan Chen, Yoshihisa Kurachi. Effects of Class III Anti-Arrhythmic Agents with hERG Channel Block and Facilitation on Cardiac Action Potential: a Simulation Study. The 17th World congress of basic and clinical pharmacology, 2014 年 7 月 15 日, Cape Town International Convention Centre (Cape Town, South Africa)
  - (7) Yoshiyuki Asai, Takeshi Abe, Hideki Oka, Masao Okita, Ken-ichi Hagihara, Samik Ghosh, Yukiko Matsuoka, Yoshihisa Kurachi, Taishin Nomura, Hiroaki Kitano. 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(招待講演), 2013 年 9 月 21 日, 九州大学伊都キャンパス (福岡市)
  - (8) Yoshiyuki Asai, Takeshi Abe, Hideki Oka, Masao Okita, Yomohiro Okuyama, Ken-ichi Hagihara, Yoshihisa Kurachi, Hiroaki Kitano. PhysioDesigner and Flint: a platform for multilevel modeling of physiological systems and simulation. V International Conference on Computational Bioengineering (ICCB2013), 2013 年 9 月 12 日, old Burgundian university town (Leuven, Belgium)
  - (9) I-Shan Chen, Kazuharu Furutani, Atsushi Inanobe, Yoshihisa Kurachi. Effects of muscarinic agonists and RGS4 on voltage-dependent responses of cardiac g protein-gated potassium currents. The 37th Congress of International Union of Physiological Sciences (IUPS2013), 2013 年 7 月 25 日, Birmingham ICC (Birmingham, UK)
  - (10) Kazuharu Furutani, Kunichika Tsumoto, I-Shan Chen, Yoshihisa Kurachi. Effects of Class III Anti-Arrhythmic Agents with hERG Channel Block and Facilitation on Cardiac Action Potential: a Simulation Study. The 37th Congress of International Union of Physiological Sciences (IUPS2013), 2013 年 7 月 22 日, Birmingham ICC (Birmingham, UK)
  - (11) Kunichika Tsumoto, Takashi Ashihara, Ryo Haraguchi, Kazuo Nakazawa, Yoshihisa Kurachi. Simulation of excitation propagation in the novel brick-wall model of ventricular myocardium. The 35th Annual International IEEE EMBS Conference, 2013 年 7 月 6 日, Osaka International Convention Center (Osaka, Japan)
  - (12) Yoshiyuki Asai, Takeshi Abe, Hideki Oka, Masao Okita, Yomohiro Okuyama, Ken-ichi Hagihara, Ghosh Samik, Yukiko Matsuoka, Yoshihisa Kurachi, Hiroaki Kitano. A versatile platform for multilevel modeling of physiological systems: Template/instance framework for large-scale modeling and simulation. 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2013 年 7 月 6 日, Osaka International Convention Center (Osaka, Japan)
  - (13) 古谷和春, 津元国親, 倉智嘉久. Effects of block and facilitation of HERG channel by class III anti-arrhythmic agents on cardiac action potential: a simulation study. 第 77 回日本循環器学会学術集会, 2013 年 3 月 17 日, パシフィコ横浜 (横浜市)
  - (14) Atsushi Inanobe, Atsushi Nakagawa, Yoshihisa Kurachi. Structural elements in cytoplasmic domain of inward rectifier  $K^+$  channels responsible for gating. Biophysical Society 57th Annual Meeting, 2013 年 2 月 6 日, Pennsylvania Convention Center (Philadelphia, Pennsylvania, USA)
  - (15) Yoshiyuki Asai, Hideki Oka, Alessandro EP Villa, Hiroaki Kitano. Multilevel modeling platform and its application for modeling in neuroscience. 2012 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA), 2012 年 10 月 24 日, Gran Meli Victoria (Majorca, Spain)
  - (16) Kazuharu Furutani, Kunichika Tsumoto, Yoshihisa Kurachi. *In silico* assessment of the clinical relevance of HERG channel modulations. The 13th international conference on system biology (ICSB 2012), 2012 年 8 月 19 日, University of Toronto (Toronto, Canada)
  - (17) Yoshiyuki Asai, Takeshi Abe, Masao Okita, Tomohiro Okuyama, Nobukazu Yoshioka, Shigetsohi Yokoyama, Masaru Nagaku, Ken-ichi Hagihara, Hiroaki Kitano. Multilevel modeling of Physiological Systems and Simulation Platform: PhysioDesigner, Flint and Flint K3 service. 12th IEEE/IPSJ International Symposium on Applications and the Internet (SAINT 2012), 2012 年 7 月 27 日, Swiss Hotel (Izmir, Turkey)
  - (18) Furutani K, Tsumoto K, Kurachi Y. Anti-arrhythmic Agents Can Facilitate Voltage-Dependent Activation of hERG Potassium Channel. 第 76 回日本循環器学会学術集会, 2012 年 3 月 16 日, 福岡国際会議場 (福岡市)
  - (19) Asai Y, Oka H, Abe T, Okita M, Hagihara K, Nomura T, Kitano H. An Open Platform toward Large-scale Multilevel Modeling and Simulation of Physiological Systems. The 11th IEEE/IPSJ International Symposium on Applications and the Internet (SAINT2011) (招待講演), 2011 年 7 月 19 日, Holiday Inn

Munich City Centre Hotel (Munich, Germany)

- (20) Inanobe A, Nakagawa A, Kurachi Y. Structural and functional analysis for the interaction between inward rectifier K<sup>+</sup> channels and cations. Biophysical Society 55th Annual Meeting, 2011年3月8日, Baltimore convention center (Baltimore, USA)
- (21) Seki K, Murata M, Sasaki H. Tight junction maintains calcium distribution which leads to the cellular differentiation in epidermis. The 50th American Society for Cell Biology Annual Meeting, 2010年12月14日, Philadelphia Convention Center (Philadelphia, USA)
- (22) Sasaki H, Maeda T, Kuroda S, Kurasawa M, Oba A, Yamamoto T. Epidermal tight junction maintains calcium distribution in human reconstructed epidermis and regulates the epidermal differentiation. The 40th Annual European Society for Dermatological Research meeting, 2010年9月10日, Helsinki Marina Congress Center (Helsinki, Finland)

〔図書〕(計 15 件)

- (1) Furutani K, Kurachi Y. Springer, Heterologous Expression Systems and Analyses of Ion channels, in *Patch Clamp Techniques: From Beginning to Advanced Protocols* (Yasunobu Okada ed), 353-370 (17 頁), 2012.
- (2) Ait-Haddou R, Nomura T. Springer, Complex Bezier Curves and the Geometry of Polynomials, in *Curves and Surfaces. 7th International Conference, Avignon, France, June 24 - 30, 2010, Revised Selected Papers. Lecture Note in Computer Sciences* (Boissomat JD, Chenin P, Cohen A, Gout C, Lyche T, Mazure ML eds), 2012.
- (3) Inanobe A, Kurachi Y. Academic Press, Direct regulation of ion channels by G proteins. in *Cell Physiology Sourcebook, 4th Edition: Essentials of Membrane Biophysics* (Sperelakis N ed), 2012.
- (4) Nomura T, Asai Y. Springer-Verlag, Harnessing Biological Complexity: An Introduction to Computational Physiology, 2011.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔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://physiodesigner.org/>

Flint

<http://physiodesigner.org/simulation/index.html>

Flint K3

<https://flintk3.unit.oist.jp>

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

稲野辺 厚 (INANOBE Atsushi)

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：00270851

浅井 義之 (ASAI Yoshiyuki)

沖縄科学技術大学院大学・オープンバイオ

ジーユニット・グループリーダー

研究者番号：00415639

古谷 和春 (FURUTANI Kazuharu)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：40452437

津元 国親 (TSUMOTO Kunichika)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：70353331

野村 泰伸 (NOMURA Taishin)

大阪大学・基礎工学研究科・教授

研究者番号：50283734

(平成 22 年度のみ)

佐々木 博之 (SASAKI Hiroyuki)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60170693

(平成 24 年度まで)

AitHaddou Rachid (AitHaddou Rachid)

大阪大学・臨床医工学融合研究教育センタ

ー・特任講師

研究者番号：50506574

(平成 23 年度まで)