

1. 研究領域名：(4203) 統合的多階層生体機能学領域の確立とその応用

2. 研究期間：平成22年度～平成26年度

3. 領域代表者：倉智 嘉久（大阪大学・大学院医学系研究科・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

分析的に生命の基本原則を明らかにする、いわゆる「還元主義」の生命科学が推進された結果、ヒトゲノムの解読や蛋白質の構造や機能が詳細に明らかにされるという輝かしい成果が得られた。一方で、生体は、分子レベルから、細胞、組織、臓器、個体と高度に階層性をもった複雑で巨大なシステムであるにも関わらず、構成要素間・階層間の相互作用を研究し、生体機能の多階層性を定量的に取り扱う学術体系は未だ十分に確立していない。このような現状のために、還元主義的生命科学の膨大な成果を医療、創薬といった国民生活の豊かさに直結する研究・技術開発へと繋ぐことに大きな課題が残っている。

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。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、様々なコンテキストで得られた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。「心臓の電気現象」と「小分子の生体内挙動」の多階層性という具体的課題への応用検証を行いつつ、予測力のある「多階層生体機能シミュレーション」を実現させる次世代システムバイオロジープラットフォームを構築する。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

研究項目 A01 では、CellDesigner および PhysioDesigner を中核とするモデル構築—シミュレーション研究のための新しいシステムバイオロジープラットフォームを、研究項目 A02 と A03 の研究員の意見を取り込む形で開発し、領域外研究者も利用可能な形で一般に公開した。現在も改良が続けてられている。研究項目 A02 の研究からは、遺伝子変異や、心リモデリング、神経性制御の破綻による不整脈基質形成から不整脈発生に至るその機序について新しい知見を得た。さらに、不整脈治療の為の新たな薬物標的・戦略を提案することができた。研究項目 A03 では、吸収、排泄、代謝に関する実験的定量データに基づき、薬物移送の生理学的モデルを多階層・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。

生理現象の再現には臓器や組織の「形態」や機能に関わる分子の細胞内「分布」など空間的な情報を考慮することが必要であり、生物の形態、構造と機能の相補性の一端が複数の理論研究から示された。さらに全ての研究項目の連携により、統合プラットフォーム上での薬物動態—心臓電気現象に関するモデルの一元化とシミュレーションが可能になり、薬物の心臓機能に対する影響を評価予測できるシステムの開発に道筋をつけた。

本領域の開発する統合プラットフォームは国際的な連携により本分野の研究法のデファクト標準となりつつあり、領域研究は順調に進展している。

5. 審査部会における所見

A （研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる）

1. 総合所見

本研究領域は、生体现象を構成する各階層の相互作用を各種データの一元化による数理モデル構築と、システム科学的解析技法の開発を基盤として解明し、その統合から「多階層生体機能学」の確立を目指すものである。次世代の「システムバイオロジープラットフォーム」の開発を中心とした基盤システム構築が進んでおり、米国 FDA との連携も開始されるなど、プラットフォームの国際標準化に向けた普及活動が本格化している。今後は、本研究領域で取り上げられている心臓や薬物動態以外の研究者にも波及するような汎用性のある成果の発信を期待したい。

2. 評価に当たっての着目点ごとの所見

(1) 研究の進展状況

「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」としては、「システムバイオロジープラットフォーム」の研究開発が進み、主要ソフトウェア群の正式版が既に公開されており、今後の世界標準化に向け

た取組の基盤ができたといえる。

「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、当該研究領域の発展を目指すもの」としては、実験科学と計算・理論科学の融合研究を促進する組織づくりと研究者交流が進んでいると判断できる。

(2) 研究成果

「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」としては、心臓電気現象に関する多階層統合モデル研究においては、従来の生命科学の還元的アプローチの限界を乗り越えた研究が具体的に実施されている。また、小分子体内動態についても新規ソフトウェアにより、従来の知見を越えた成果が得られつつある。

「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、当該研究領域の発展を目指すもの」としては、異分野連携による共同研究が論文の形で成果発表されつつある。50 近くの共同研究が実施中で、既に 18 報の原者論文も発表されており、順調に進展していると思われる。

(3) 研究組織

計画研究 14、公募研究 18 の大きな研究者集団であるが、領域全体会議・研究報告会が年 2 回開催され、領域主催の公開シンポジウムも開催されるなど、共同研究を推進する努力をしている点は評価できる。今後、各グループの協力がさらに進むことを期待する。

(4) 研究費の使用

特に問題点はなかった。

(5) 今後の研究領域の推進方策

「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」としては、多階層統合モデルの最終的な到達点をどこに設定するかが大きなポイントとなると思われるが、今後、手法の汎用性、拡張性の検証と具体的成果を通じ、心臓や薬物動態以外の研究者にも多階層を統合するアプローチの有効性を広く示すことが期待される。また、「若手ワークショップ」を活発化して、多階層生体機能学の今後を支えるキーパーソンを育成していくことを期待したい。

「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、当該研究領域の発展を目指すもの」としては、研究項目 A02 と A03 の間の直接的な連携が明確ではないように見受けられるため、今後さらに異分野連携による共同研究を具体的に展開していくことが望まれる。