

平成27年度 新学術領域研究（研究領域提案型）事後評価結果（所見）

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年度～26年度

領域代表者

倉智 嘉久（大阪大学・大学院医学系研究科・教授）

研究領域の概要

生体は遺伝子・蛋白質・細胞・組織・臓器・個体と、高度に階層化された非線形のシステムである。ゲノム全塩基配列解読により、膨大な実験科学情報が蓄積されつつある。今こそ、要素の統合としての生体機能を対象とする新規の生命科学が必要である。本領域提案では、各階層の最先端の実験科学、生物物理・生体工学に基づいたシステム科学、そして、システム特性の評価・可視化が可能な情報科学が有機的に連携し、新学術領域「多階層生体機能学」の確立を目指す。この領域推進のための必須の新しい方法論として、次世代システムバイオロジープラットフォームを、具体的課題への応用検証を行いつつ構築する。これにより、多階層生体システムの基本原理の発見をはかるとともに、領域の発展と将来の「予測医学」への展開を目指す。本領域の推進により、革新的な学術的成果をあげるとともに、高い学際性を有する次世代研究者を育成する。

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、蛋白質の構造・機能の解明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されていない。このため、還元主義的生命科学の膨大な成果を医療や創薬といった国民生活の豊かさに直結する研究・技術開発へと転化できずにいる。

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求する新しい学問「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 を中核とする新しい多階層システムバイオロジ

プラットフォームを開発し、一般に公開した。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。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。血中の代謝産物、イオンやミネラルの恒常性維持機構も生体システムとして理解されるようになった。

本領域研究により、生体機能の構成要素・階層間の相互作用を研究し、階層間を統合する論理を探究した結果、生理現象の再現には臓器や組織の「形態」や分子の細胞内「分布」など空間的な情報を考慮することが必須であり、生物の形態、構造と機能の相補性の一端が示された。またその相補性の破綻が、心臓不整脈や小分子体内恒常性維持機能異常の病因となりうることを示した。薬物動態—心臓電気現象を一元的に取り扱うことができるシミュレーション研究統合プラットフォームの基盤技術を構築するという本領域設立当初のコミットメントが完全に達成された。本領域のプラットフォームは、既に国内外の研究機関、教育機関に広まりをみせている。加えて、この分野の発展に貢献できる若手研究者の育成にも成功した。本領域は当初の目的をはるかに超える成果を上げた。

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、期待どおりの成果があった)

1. 総合所見

本研究領域は、生命の多階層性を中心とした学際的研究を推進し、複雑な生体システムを統合的に理解する「多階層生体機能学」を確立することを目的としている。細胞レベルで成果を上げたシステムバイオロジーを、生理学で扱う多階層でのシステムバイオロジーへ拡大した挑戦的なものである。特に、心臓と薬物動態に焦点を絞り、分野横断的な協力組織を編成し、シミュレーションと Wet 研究の定量的な統合・解析や創薬・臨床への応用が期待できる疾患モデル構築など、目的に沿って期待どおりの成果を得た。計画された当初コンセプト内においては、成果が得られている一方、これまでに無い新しい学問分野の展開が可能となるような独創的なコンセプトの発展に関しては、今後を期待したい。

2. 評価の着目点ごとの所見

(1)研究領域の設定目的の達成度

分子から個体への階層レベルの理解と、それらの統合による生体システムの理解が本研究領域の目指すところである。その目的へ向け、各計画研究が dry-wet 間の融合を促進する体制を確立した。これにより、多階層システムバイオロジーを具体的に展開する心臓・薬物動態生理学に関する研究について着実に成果を上げた。その基礎となるプラットフォームの構築にも成功し、国際的にも先導的役割を果たしている。複雑な生体システムを階層という観点より、特に、心臓と薬物動態のアプローチから理解することに対して十分な進展がなされていると評価される。すなわち、システムバイオロジーの展開が、心臓や薬物代謝に対して様々な事象を矛盾なく説明することに成功している。新しい学理を予感させる取組みに関しては、今後の発展に期待したい。

(2)研究成果

シミュレーション環境の整備と共有化に始まり、基礎から応用に至る多様な研究成果を引き出している。各研究項目ともに着実な成果を上げ、論文発表も適切であり、発足時の目標はクリアしている。特に、研究項目 A01 については、学問体系基盤の構築、プラットフォーム構築などにおいて特筆すべき成果を上げている。また、各研究に対して自由な発想を支援している点も評価される。本研究領域全体で達成された研究成果は、専門誌・シンポジウム・アウトリーチなどを通じて精力的且つ適切に発表されている。加えて、国際的な連携も進んでおり、領域代表者等の研究意識の高さがうかがえ、評価できる。

(3)研究組織

各計画研究が Wet 研究と Dry 研究の融合を促進する編成を行っている。また、公募研究の効果的な配置を行い、計画研究のみでは対処できない研究をうまく補てんしている。その結果として、研究領域全体としてバランスの取れた成果を得ることにつながっている。研究者相互の有機的連携は、順次発展的に進められ、また、共同研究の広がりもあり、研究組織は効率的に編成され、問題なく進められた。

(4)研究費の使用

特に問題はなかった。

(5)当該学問分野、関連学問分野への貢献度

新しい学問分野の確立へ向けて様々な研究者を組織し、オールジャパン体制を採ったことは評価される。他学問分野への影響は、共同研究などのみならず、高校生や若手研究者向けに行われた啓発などを通じ、目に見えない形で貢献が広がっている可能性が高い。in silico 予測がどの程度前臨床試験等の代役を務めることができるかは、今後の課題ではあるが、少なくともその可能性を切り開いた成果が認められる。

(6)若手研究者育成への貢献度

若手・中堅研究者によるタスクフォースなど、若手研究者のモチベーションを考慮した取組みも見られる。多くの若手研究者を輩出している以外にも、本研究領域の目には見えない成果として、新しい生命観を有する若い研究者の輩出が挙げられる。