

フィジオームとBME：ポストゲノム時代の展望

梶谷 文彦*・佐藤 俊輔**

1. はじめに

1997年7月ロシアのサンクトペテルブルグで開かれた第33回国際生理学会の後に、初めてのフィジオーム会議が、米国NIHの援助のもと、世界各地から招待された30数名が参加して行われた。フィジオーム(Physiome)¹⁾とは、physio=life又はnature, -ome=as a whole entityからの造語で、生体の機能を構成的に解析し理解するものと定義されている。ゲノムのgeneに対してフィジオームは機能を強く意識している。NIHがフィジオーム会議を援助した背景には、BECON(Bioengineering Consortium, 生体工学協会)の誕生がある²⁾。BECONでは生体について遺伝子から機能に至る過程を生物学と協調しながら、物理、数学、化学、工学を用いて構成的に理解し医学に役立てることを目的とし、2001年4月、NIHの中に新しい医用工学関連の研究所(所長: Donna J. Dean)が正式に発足した。

日本でもこれを受けて、2001年、産業経済、文部科学、厚生労働など省庁横断的な「医療技術産業戦略コンソーシアム」が立ち上げられ、その戦略会議が進められている。

2001年8月第34回国際生理学会の直前にクイーンズタウンでサテライト「The Integrated

Heart: Cardiac Structure and Function」が開かれ、3日間「心臓と冠循環フィジオーム」について討論が行われた³⁾。また、神戸のオックスフォード大のSt. Catherine's College Kobe Instituteで「In Silico Techniques in Pharmaceutical Research and Development(2001年4月23日~24日)」が開かれた(図1)⁴⁾。英国、米国などから招かれた参加者に日本からはエム・イー学会、薬理学会、生理学会の何人かのメンバーが加わってフィジオームと関連が深いE-BiologyないしIn Silico Biomedical Scienceについて具体例を挙げながら討論を行い、ポストゲノムとしてフィジオミックなアプローチの重要性を確認した。

この二つのサテライトの内容のうち20のテーマについては、英国の雑誌「Philosophical Transaction of The Royal Society」359(1783): 1045-1337, 2001, UKに詳しく内容が記載されているので参照されたい。会のオーガナイザーのHunter教授(オークランド大)とKohlおよびNoble教授(オックスフォード大)は、Inte-



図1 2001年4月神戸で開かれた「フィジオームミーティング」の会場となったオックスフォード大St. Catherine's College

* Kajiya F 岡山大学大学院医歯学総合研究科システム循環生理学

** Sato S 大阪大学大学院基礎工学研究科システム人間系専攻

grative Models of the Heart: Achievement and Limitations」と題した総説の中で、現在「統合生理学」という言葉がしばしば使用されているが、生理学は元来「logic of life」を統合的に理解するもので、統合生理はその反復にすぎない。フィジオームという統合は、一つの科学分野の垣根を越えたもので、次の3種類の「統合」を意味しているとした。

- (i) Horizontal integration (水平統合): 同じ生体間での同じスケールの異なるプロセスを統合的に解析する。
- (ii) Instrumentation-measurement-modeling integration (機器と計測, モデルの統合): 良い科学的成果は、多くの場合、新しい機器や方法論の開発が行われるとともにそれをういた計測と評価モデルとの統合がうまくとれている。
- (iii) Vertical integration (垂直統合): 生体の要素は分子から臓器, 個体までスケールの的に 10^{-9} m から 1 m 以上の範囲があるので、スケールを統合した視座が要求される。

なお、クィーンズタウンのサテライトには京都大学院医学研究科野間教授が招待講演され、「Atrial SA Node Electrophysiology」のタイトルで計測とモデルのバランスが如何に重要であるかについて強調された。筆者は、Spring-8を用いたフィジオミックアプローチについて述べた。

2. フィジオーム⁵⁻⁸⁾

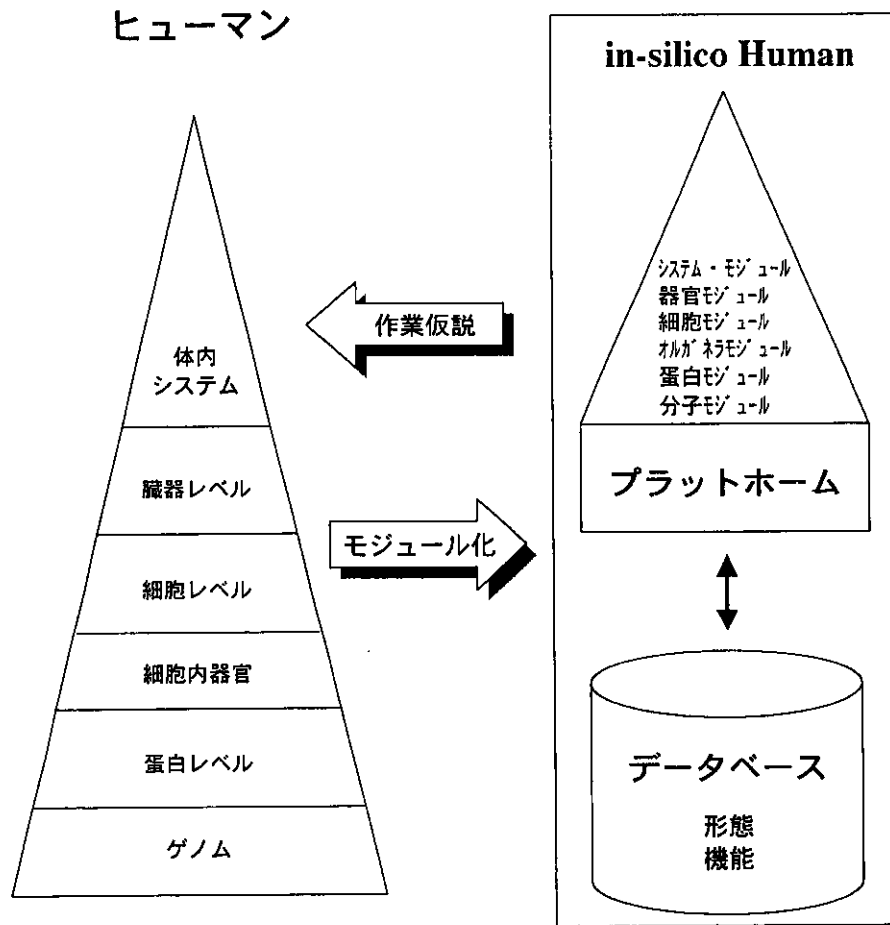
細胞の中に存在する遺伝情報の総体はゲノムとよばれるが、細胞内小器官, 細胞, 組織, 器官, 個体という階層の異なる機能の総体は「フィジオーム」と呼ばれる。これらの階層の異なる生体システムレベルの動的時間的安定状態「ホメオダイナミクス」に関する機能モジュールを統合的に理解することは、ポストゲノムの医学・生物学の研究の中心的課題である。ホメオダイナミクスの各機能モジュールに関する実験的知見とそのモデル論的解釈と評価によって、定量的・統合的なデー

タベースを構築し、それによってもたらされる知識を世界共通の財産として医学生物学への貢献をはかるのが「フィジオームプロジェクト」である(図2)。

生体の階層の異なるホメオダイナミクスに関するフィジオームプロジェクトの核心は、コンピュータ上に、現時点で可能な限り実際の生命現象の機能モジュールのモデルを構築することにある。なぜなら、膨大な遺伝子情報と生命機能の発現をつなぐのは、細胞内小器官, 細胞, 組織の形状や状態の機能モジュールの時間軸に沿ったホメオダイナミクスであり、膨大な数の機能モジュールの統合ダイナミクスを理解する方法は、計算機を用いるモデルシミュレーションにおいてのみ可能だからである。21世紀を迎えた今日、日進月歩を続ける莫大な計算機リソースとそれらをつなぐネットワークというインフラストラクチャーを手に入れた我々にとって、まさにフィジオームプロジェクトを推進する機は熟しつつあるといえる。このフィジオームプロジェクトでヒトを含む生命体の生理機能, 薬理機能に関して *in vitro*, *in vivo* での実験を進めると同時に, *in silico* での実験を可能にするシステムを計画する。さらに、近い将来においては、コンピュータ上に、人体の構造的・機能的モデル(インシリコ・ヒューマン, ビジブル・ヒューマン)を構築し、それを通じて *in silico* 生理学実験, 創薬デザイン, DDS (Drug Delivery System) の開発, 副作用予測, 診断治療支援ロボットの開発, 低侵襲手術支援, バイオニクス治療などにつなげようとする明確な意図をもっている。さらに、このプロジェクトを通じて Predictive biology (予測生物学) とでも名づけるべき生物学の新分野さえ、創設しようと考えられる。これは、実験に先立って新しい生体機能モジュールの予測や創発につながるものであり、生命科学の進歩に夢をいだかせ、また見込みのない実施計画に対して警鐘をならす役割を担うものである。

フィジオームプロジェクトの肝要な点は、発見科学といわれる生物科学から得られる莫大な知

フィジオームプロジェクト



医学生物学 — ME — 情報科学

図2 フィジオームプロジェクトの概念図

識・知見（それは、集積回路チップ上の半導体数に関する Moore の法則を上回るとさえいわれている）を、しかも、羅列的な機能モジュールのデータを、計算機の援用によってマイニングし、万人が使いやすいようにするためのデータベース構築を行うものである。生命現象という時間軸における記述が本質的に必要な機能モジュール（無機物質のダイナミクスとはかけ離れて次元の大きな現象）の理解は、計算機シミュレーションによってのみ可能である。同時に、フィジオームの見地から見て大きな欠落がある分子機能モジュールに対して、日本が得意とする「ピコ・ナノ計測技術」などの革新技術を導入して新たな知見を得る

（図3）ことがフィジオームプロジェクトの車の両輪として重要である。研究成果に基づいて機能モデルを構築することは、とりもなおさず生体機能の仕組みを実験式と数学的解法によって解明することであって、臨床医学にも学問的基盤を与えるものである。また、現在求められている再生医学など生体の生物学的制御にはなくてはならない学問体系である。従って、このプロジェクトは従来の医学生物学とシステム科学や計算機科学と真の意味でのジョイント研究によって初めて推進可能な新分野ということが出来る。

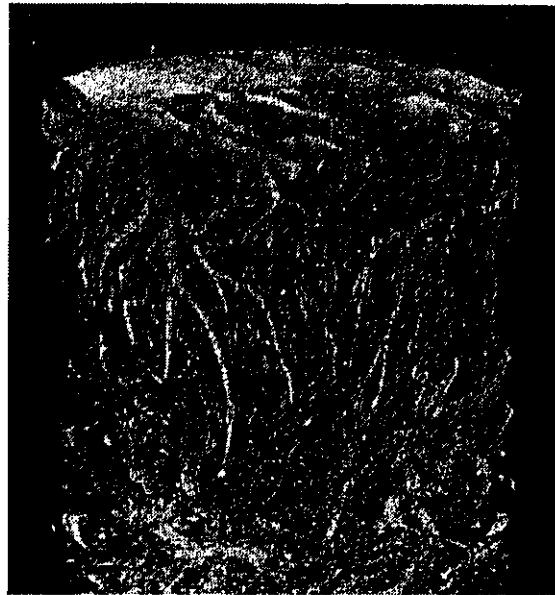


図3 大型放射光施設 SPring-8 で得られたラット心臓冠微小血管の3次元イメージ (Toyota et al., Circulation 105: 623-629, 2002)
同誌データベースでは回転3次元イメージとなっている。

3. フィジームプロジェクトの 意義と必要性

機能モデルを構築することは、とりもなおさず生体機能の動的な仕組みを、実験式とその数学的解法、更に機能を支える構造に基づいて解明することであって、医学生物学が目指している学問そのものである。また、臨床医学分野への波及効果も極めて大きい。すなわち、*in silico* 実験を通して創薬デザインの評価、DDSの開発、シミュレータによる診断治療支援などに役立てようとする明確な意図をもっている。

ゲノム解析においては、データベース化とコンピュータ解析 (バイオインフォマティクス) が中心的役割を演じた。生体の動的機能であるホメオダイナミクスモジュールの統合化を目指すフィジームにおいても計算機リソースとそれらをつなぐネットワークというインフラストラクチャーは強力な研究手法であり、恐らく唯一の方法と言っているであろう。フィジームの研究領域は階層性に富みかつ膨大であり、多くの研究者の共同作業が必要である。組織的かつ効率的に研究を推進する方策として巨大コンピュータソフトとネッ

トワークの開発理念が適用できる。すなわち、分子、細胞、臓器、個体の各レベルで機能単位 (モジュール) の概念を導入し、個々に独立に機能を具現できるモジュールを分散して開発する。つぎに、そのモジュールを縮約化しながら組み合わせる (プラグインする) ことによって多様な統合的生体機能を発揮できる柔軟なシステムを構築する。各階層の各レベルでの動的機能を知的データマイニングを行いながらモジュール化することは、系統的な知的機能データベースを構築することにほかならない。コンピュータ上にモデル化された機能データベースは、多くの人々が学問領域を越えて生物機能の仕組みを理解するために必要不可欠である。

つまり、医学生物学とコンピュータ技術を駆使して、各階層における機能のモジュール化とその統合により、生体機能を包括的かつ統合的に研究を行い、世界共通の財産となるデータベースを構築することで医学生物学への貢献を図るのが我々のフィジームプロジェクトであり、ここに極めて高いニーズがある。

4. おわりに

フィジオームプロジェクトは Predictive biology (予測生物学) とでも名付けるべき生物学の新分野さえ創設しうる発展性に富んだものである。これは、実験に先立って新しい生体機能モジュールの予測や創発につながるものであり、生命科学の進歩に夢を抱かせ、また見込みのない実致計画に対して警鐘を鳴らす役割を担うものである。フィジオームプロジェクトの肝要な点は、羅列的な機能モジュールのデータを計算機の援用によってマイニングし、データベース構築を行うものであり、極めて緊急性があるプロジェクトである。生命現象という時間軸における記述が本質的に必要な機能モジュール(無機物質のダイナミクスとはかけ離れて次元の大きな現象)の理解は、システム理論における次元縮約化手法の援用と計算機シミュレーションによってのみ可能である。すなわち、このプロジェクトは医学生物学、ME、情報科学ジョイント研究によって推進可能な新分野ということが出来る。欧米ではこのことにすでに気づき、国家的な取り組みが始まっている。

る。我が国でも、フィジオームプロジェクトを推進することは緊急的の重要性があり、かつその機はまさに熟していると考えられる。

文 献

- 1) Physiome Project Homepage: <http://www.physiome.org/>
- 2) BECON Homepage: <http://www.nih.gov/grants/becon/becon.htm>
- 3) Proc of Satellite Meeting of the 34th International Congress of Physiological Sciences: The Integrated Heart: Cardiac Structure and Function, Queenstown, New Zealand, 2001
- 4) Proc of Oxford-Kobe Seminars—Biomedical Engineering—“Symposium on In Silico Techniques in Pharmaceutical Research and Development,” St. Catherine’s College (Univ. Oxford) Kobe Institute, Kobe, 2001
- 5) 梶谷文彦: フィジオーム (Physiome) (巻頭言). 心臓 30: 609-610, 1998
- 6) 梶谷文彦: Physiome Project Steering Committee より. BME 13(1): 44-48, 1999
- 7) 菅 弘之: フィジオーム時代の心機能研究. 飛翔 106: 4-5, 2001
- 8) 梶谷文彦: 医用生物学の新しい機能原理: フィジオーム研究の推進. BME 5(11): 8-12, 2001