

## 「医学生物学の新しい機能原理：フィジオーム」研究を推進する意義

梶 谷 文 彦

キーワード：フィジオーム，BECON，ゲノム，モルフォーム，プロテオーム

### はじめに

生命の質を高め、自然と調和する道を進むことは、現代社会における人間に共通した意識である。今世紀後半、医学は、様々な新薬の開発、また生化学や生理学に支えられた検体および生体検査方法の進歩、各種医療機器の開発により、飛躍的な進歩を遂げた。一方、工学は、単に医療機器の開発という技術的なことばかりではなく、計測・情報処理と制御という理論的思考体系およびモデルという定量的システム表現法を提供することで医学・医療へ大きく貢献してきた。生体は、人工物がおよばない複雑・精緻な存在であり、その複雑さと精緻さの機序を追及することによって、逆に新しい工学分野の発展につながりつつある。Physiome (フィジオーム) は、このような状況下で生まれたものであるが、それは生体ダイナミクス機能の定量的かつ統合的記述を目指したもので、医用生体工学 (Medical and Biological Engineering: MBE) が指向してきたものと一致し、かつ生理学 (physiology: logic of life) と共通するところが大きい。

MBE は、医学と工学の接点に位置する学問であるが、現在では工学の医学への応用にとどまらず、“科学技術と人間との共生”を目指す学際領域であるとされている。すなわち、質の高い医療技術の開発に

より、医学を通じて quality of life の向上へ貢献し、ひいては人類共通の願いである生命の尊厳の具現化に資することを目標に掲げる学問体系であるといえる。言い換えると、MBE は「医学と生物学を統合的に把握するもの」であるとの認識が普及しつつある。実は、この概念がフィジオームのバックボーンとなっている (図1)。

### 米国 NIH における BECON の誕生と 新しい Institute の設立 —フィジオームのバックグラウンド

1997年2月、NIHにフィジオームの母体ともいえる Bioengineering Consortium (生体工学協会: BECON) が設立された。その背景には、医学や生物学と生体工学の垣根が消え去りつつあるとの認識があり、数学、物理、化学、工学を用いて遺伝子から生体の機能に至る過程を構成的に理解して医学に役立てたいとの考えがある。BECON 設立の科学的根

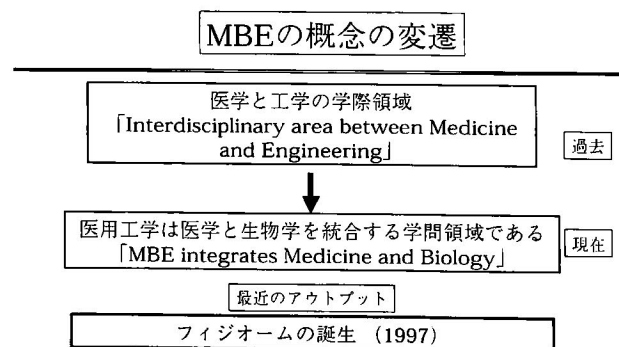


図1 医用工学とフィジオーム

拠は、(i)分子生物学や遺伝子工学の知見の機能的な意義を明らかにすることによって生体システムを構成的に理解する、(ii)基礎研究から実用研究までの移行をより効率的に行う、(iii)境界領域の研究をより効果的に融合させる、この3つの必要性からである。また、それを実行するための戦略として、(i)産官学の協力を推進しながら基礎生物学と工学と医学の強力な協力体制を整える、(ii)生物工学の教育・研究体制の整備を進める、(iii)分子生物学、物理化学、生体システムの機能間の関係を分かりやすくかつ定量的に示すため、データベースを作成して学際間および産学官の理解と対話をより容易にする、ことが強調されている。

さて、BECON の設立者は NIH の前ディレクター (1999年末まで) H. Varmus である。彼は、清水憲二教授の知人で発ガン癌遺伝子の研究に対して、1989年ノーベル生理学賞を受賞している。このような遺伝子研究者が生体機能を重視して医用生体工学の推進者になっていることに大変興味もたれる。彼は MBE が国民の健康を増進するものとしたうえで、新しい医療機器や薬剤の開発、生体系に対する洞察の手段の提供、遺伝子情報の構成的な解析および脳やその他の生体機能の可視化などに役立つことを強調した。すなわち、ゲノムとともにフィジオームが重要であることを指摘している。それに加えて、歴史的に医学生物学でみられた革新は、多領域で得られた発見に基づくことが多いこと、医学生物学は最早その領域固有の研究者のみで取り組むには荷が重すぎることから、MBE に大きな期待を抱いているとの発言をした。一方、政府側で MBE をサポートしているのが、テネシー州選出の B. Frist 議員 (元バンダービルド大教授：心肺移植外科医) である。彼は上院で「公衆衛生と安全」および「科学技術と宇宙」小委員会の委員長を務めていたが、MBE が米国の人々の医療や生活の質の向上に役立っている事を強調した。彼の専門である心臓外科の領域における MBE の重要性に関する臨床経験を披露するとともに、NIH の中に MBE 研究センターを設立するべく努力すると述べた。

実際、1999年上院と下院に、「国立医用イメージング・生体工学研究所：National Institute of Biomedical Imaging and Engineering」を設立しようとの法案が提出された。その目的は、生体イメージング、医用工学および関連技術に関する研究と教育を支持・運営しようとするものである。具体的な活動として、工学、物理学、数学、計算機工学、その他の関連学際を結集して、上記課題に対する新技術や新しい装置の開発、遺伝子や分子レベルから臓器・生体レベルの解析などに当たろうというものである。この法案は、上下院を通過後、2001年4月 Donna. J. Dean 博士 (女性) が新ディレクターに就任し、着々とプロジェクトが進行している。

#### フィジオームの展開

1997年7月ロシアのサンクトペテルブルグで第33回国際生理学会が開かれたが、そのサテライトとしてフィジオーム 会議が近郊のペトロドレット (ピョートルの宮殿) という町のホテルで行われた。この会合は米国 NIH の援助のもと、世界各地から招待された30数名が寝食を共にして、3日間、フィジオームについて討論しようというものであった (図2)。

さて、フィジオーム (Physiome) であるが、physio = life, -ome = as a whole entity からの造語で



図2 フィジオーム誕生の場所 (ロシア、サンクトペテルブルグ近郊：ペトロドレット)

(表1), 生体の機能を構成的に解析し理解しようと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ームは機能を強く意識したものといえる。NIH がフィジオーーム会議を援助した背景は、先に述べたその母体とも言える BECON の誕生である。BECON では生体工学を物理, 数学, 化学, 工学を用いて遺伝子から機能に至る過程を構成的に理解し医学に役立てるものだと定義し, その中で「ゲノムからフィジオーーム」を大きな柱としている。もちろんフィジオーームはゲノムのアンチテーゼではなく, 互いにタイアップするものである。

会の初めに, このプロジェクトの推進者であるシアトルのワシントン大学バイオエンジニアセンター教授 Dr. Bassingthwaight がフィジオーームの全体の事項について説明した。彼はまず, 遺伝子型を知ることが生体の構造的機能の全てを知ることにつながりうるか, との設問から講演を始め, Boyd と Noble の生理学の定義「The logic of life」を引用して, ゲノムで冗長性や多重性に富んだ生体の logic を知るには限りがあり, gene が phenotype を決定するのに必要十分な情報でないこと, 生体システムの解析に用いられる遺伝子のノックアウトやノックインモデルは機能の評価が十分に行えて初めて十分な価値があることなどを挙げ, ゲノムとともに機能を主眼としたフィジオーームが重要であることを主張した(表2)。

生体は, 膨大な数の性質の異なる要素が複雑な相互作用をすることによって, 統一のとれた構造や機能をあらわしている。小さな分子から形成され, それぞれ固有のダイナミクスを持つ構成要素が組み合わされて細胞や組織などの機能単位となると, 変形したり, 成長したり, 死亡したりなど様々な能力を発揮する。研究者は, このような生体の機能を理解するために遺伝子などの生命活動に欠かせない物質や分子の性質を明らかにしようと努力してきた。遺伝子は, タンパク質など生命にとって重要な分子を作るための「青写真」である。人間の身体の主要な分子が, 分子生物学によってカタログ化される日も近いといわれる。しかし, 部品が明らかになっても

それがアSEMBルした複雑な生体ではどう機能するかを推論するのは容易ではない。同じように分子パズルの断片を明らかにしても, 直ちに生体機能のパズルを解くことにはつながらないであろう。私は, フィジオーームが誕生した理由をこのように理解している。

### フィジオーームプロジェクト

フィジオーームプロジェクトであるが, もちろんそれは単なる定量的生理学ではない。すなわち, その特徴は(1)ゲノム, プロテオーム(proteome), モルフォーム(morphome), フィジオーーム間を有機的に統合する(図3), (2)モデル論的な評価を十分に行う手段を提供する, (3)peer review に耐えた内容の高い豊富なデータベースを準備する, (4)そのデータベースはすべての人が自らの実験の評価と応用に利用できる, (5)正確かつ効率的実験を行うためのモデル実験による予測ができる, などである。但し, ここでプロテオーム, モルフォーム, フィジオーームを広義

表1 Physiome の語意

• Physio	= 生命, 自然
• -ome	= 生体的実体
• Physiome	= 生体の統合的機能の記述
• Genome	= 染色体に含まれる遺伝子情報の集合体
• Genotype	= ゲノムに含まれる情報
• Phenotype	= ゲノムタイプと環境などによってもたらされる形態的・生理的表現形

表2 フィジオーームが答える問い

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• どのようにして生体は作業効率を最大にするように進化したのか? 調節を分散させたのか? 高度に適応したのか?</li> <li>• 逆エンジニアリング(遺伝子のノックアウトやノックイン)は生体機能を明らかにするか?</li> <li>• 現在の生体情報の知識でインターペンションに対する生体応答の予測ができるか?</li> <li>• 多重ループを持ち, かつ不均一な生体システムは多くの冗長性を持っているが故にシステムの自由度が少なくなり, 恒常性を保つようになっているのか?</li> </ul> |
|--|

のフィジオームと定義することができる。さらに、フィジオームの波及効果として多くの共同研究を推進しうることが挙げられる。

フィジオームの短期的な目標であるが、その主なものとして、容易にデータベースにアクセスでき、かつ組織的でしかも柔軟なデータのエントリーが可

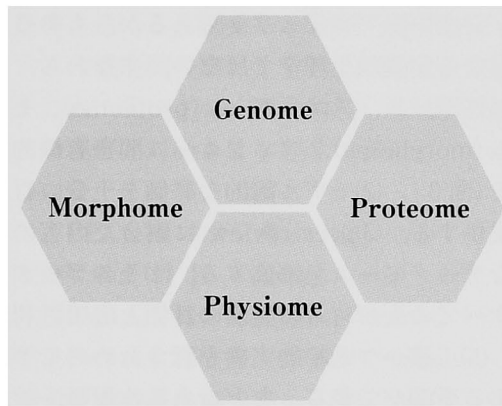


図3 ゲノム、モルフォーム、プロテオーム、フィジオームの関係。広義には Morphome, Proteome, Physiome をフィジオームと理解されることが多い。(Bassingthwaighte 教授からの私信より)

能な大規模なデータベースの開発がある。それに関して、各生体要素間のダイアグラム(関連図)の作成、個々の要素のモデル化、それぞれのモデル間の linking 設定など複雑統合生体システムのモデルの構成などがあり、これらの目標に向けた方法論の確立が早急の課題といえる。また、提案された方法論を用いて、例えば循環器系、肺機能や腎機能などについて組織的な共同研究の具体例を示すことが初期の段階のフィジオームプロジェクトにとって重要である(図4)。

長期的な大きな目標は、属としてのヒトフィジオーム「generic human physiome」を他の生物種のフィジオームとともに進めることである。また、フィジオームの医学的な価値をさらに高めるためには、遺伝子治療や薬剤治療のデザイン支援、薬剤デザインの効果的標的化、治療法の副作用の事例と事後評価などに有効な治療フィジオームプロジェクトの開発も重要である。もちろん、本来の目的であるゲノムからプロテオーム、モルフォームを含む機能フィジオームへの連関をより密にすること、さらに個体レベルのゲノム/フィジオームを目指すことがこれか

## Cardiome

- ◆ **Transport in Myocardium:**
  - ◇ Blood-tissue exchange: O<sub>2</sub>, fat
- ◆ **Cardiac Mechanics:**
  - ◇ Auckland Univ., N.Z.: P.Hunter
  - ◇ U Maastricht / Johns Hopkins: Arts, Prinzen, W.Hunter
  - ◇ UCSD: McCulloch et al.
- ◆ **Cardiac excitatory spread:**
  - ◇ Oxford U: D. Noble
  - ◇ John Hopkins: Rai Winslow
  - ◇ Maastricht: Maurits Allesie

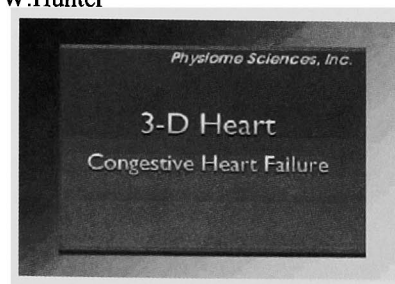
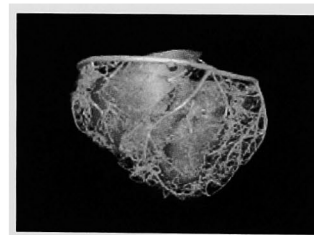


図4 循環器系フィジオームプロジェクトに関する一例: Cardiome. ホームページのデータベースをダブルクリックするとそれに関する機能情報が得られる。(Bassingthwaighte 教授からの私信より)

らの社会的ニーズに応えるために必要である。

#### わが国における MBE 研究機関設立の必要性 —フィジオーム推進のための研究ネットワーク

アメリカは医学研究の水準向上を重要政策の一つに位置づけ、NIH を設立し、長年にわたり成果を上げてきた。現在、アメリカではこうした拠点に研究費を集中するとともに、研究連絡網の発展もあって研究拠点を米国内各地に分散させる方向に向かっており、MBE 分野もしかりである。

わが国においては、まず MBE の先端研究を推進しその成果を医療に還元するのが急務で、早急な整備計画を策定する時期にある。幸いわが国でも「BECON」を強く意識した「医療技術産業コンソーシアム：(METIS)」の設立が決定し、総務、文部科学、厚生労働、経済産業の各省横断的に戦略会議が持たれている。その使命は、研究開発から市場化までを視野に入れた活動を行うものとし、目標は単なる提言だけでなくこれを実行することとする。その対象は基礎研究から臨床までを含めた幅広い医学と医療の連携を重視するとしている。これは、今後巨大プロジェクトになる可能性が高い。一方、日本学術会議医用生体工学研究連絡会と日本エム・イー学会は共同で医用生体工学研究所設立準備小委員会を設けて研究機関設立に関する審議立案を行った。その報告書が2000年5月29日、学術会議で対外報告として正式に了承されたが、その中でもフィジオームを大きなバックボーンであるとしている。MBE は人類の平和と福祉、生物をとりまく環境に受け入れられやすい研究をめざすものであり、その推進を可能にするためにフィジオームが重要であることを強調

したい。

#### おわりに

米国 NIH の BECON は、組織的に産官学が協力してフィジオームの大きな骨格である MBE 研究を推進しようとするものである。すでに述べたように2001年4月には、NIH 内に新しい Institute が設立され、ハード面、ソフト面で極めて強力になってきている。わが国も独自性をもった「医療技術産業コンソーシアム」の基盤を確立し、それを実行しうる研究ネットワークを設立することにより、高齢化医療に代表される次世紀の医学・医療へ大きく貢献する必要がある。

#### 参考文献と引用ホームページ

- 1) 梶谷文彦：Physiome Project Steering Committee より、BME (1999) 13, 44-48.
- 2) 梶谷文彦：医用生体工学研究所設立に向けて：米国 NIH-BECON の展開を例に。BME (1999) 13, 39-43.
- 3) 梶谷文彦：フィジオーム (Physiome) (巻頭言)。心臓 (1998) 30, 609-610.
- 4) Physiome Project Homepage : <http://www.physiome.org/>
- 5) NIH Homepage : <http://www.nih.gov/>
- 6) BECON Homepage : <http://www.nih.gov/grants/becon/becon.htm>
- 7) 人間と工学研究連絡委員会 医用生体工学専門委員会 医療技術開発学研究連絡委員会報告「医用生体工学研究機構(仮称)の設立について」, 2000.
- 8) 人間と工学研究連絡委員会 医用生体工学専門委員会 報告「医用生体工学における重要研究・研究課題の提案—緊急に解決すべき課題—」, 2000.