

日本生理学会大会シンポジウム「心臓生理学の将来を考える」座長， 並びに特別講演「統合生物学としての生理学を考える」後の 円卓討論への参加を終えての感想

日本生理学会常任幹事（国立循環器病センター研究所長） 菅 弘之

去る2001年3月29～31日京都大学主管で今世紀初の第78回日本生理学会大会が開催され，参加人数，演題数，内容など全ての面で成功されたと思う．筆者にはこれまで大いに進歩してきた要素還元研究成果をどのようにして個体にまで統合するかに焦点を合わずシンポジウムに特に関心があった．この企画は生理学が「生命への統合」にならなければならないという観点と一致する．この観点は1997年に本郷利憲庶務幹事が委員長の日本文学会議生理学研究連絡委員会（生理研連）が提言したものである（筆者も当時委員を務めた）．

そのようなシンポジウムの一つである「心臓生理学の将来を考える」の企画を当番幹事の一人である野間昭典教授から声を掛けていただき，共にオーガナイザーとして立案し，座長を務めた．シンポジウムは，福田恵一先生（慶応大）の心筋細胞再生分化誘導中の諸表現型の発現状態に関する実験研究について，関純彦先生（札幌医大）の心筋発生分化中のカルシウムスパークと横行小管の役割に関する実験研究について，為安司先生（聖マリアンナ大）の心筋小胞体のカルシウム放出制御機構のモデリングについて，柳原薫先生（国立広島病院）の心筋細胞の野間モデルから始まる心臓循環モデリングについて，清水壽一郎先生（岡大）の拍動心でのカルシウムとスターリング効果との関係について，杉町勝先生（国循環研）の不全心治療術の一つである左室縮小術の有効性に関する心臓力学的考察についての計6題から構成された．そのカバーした範囲は心臓収縮に

絡みながら，構造的には蛋白から細胞，組織，臓器，循環系まで，機能的には発現，分化，興奮，興奮収縮連関，収縮，調節，制御まで幅広いものであった（予稿集193～194頁参照）．

これらの内容を私なりに眺めると図1となる．すなわち，パーツの設計図としての遺伝子情報に基づくパーツとしての蛋白などの要素（element）と，それらを有機的に統合して出来上がった完成品としての全体（whole）が両極にある．心臓では，要素に対応するのが，収縮蛋白，膜受容体，イオンポンプ，交換機構，小胞体等々であり，全体に対応するのが心臓である．勿論要素と全体は相対的なものであって，心筋細胞を全体と考える立場もあるし，それをサブシステムあるいは要素と考える立場もあるが，ここではシンポジウムの内容に沿って心臓を全体と考えた．この全体を完全に理解するためには，統合的完成品の構造と機能の理解とともに，全ての要素の構造と機能の他

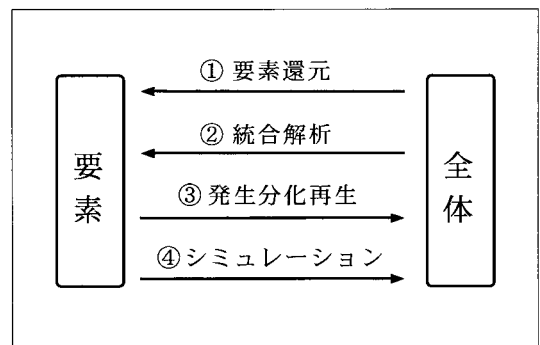


図1．要素の統合からなる全体機能の研究の方法論

に、それらが集合され相互に順次組み合わされる場合の組み合わせの論理 (logic) とあらゆる段階での構造と機能の理解が必要である。その論理には、物理化学数学的、生命科学の相互関係や反応が含まれる。その結果として線形非線形加減乗除、カオス、ポジティブやネガティブフィードバック等による相互反応や、調節制御、適応が起きると考えられる。

このような様々な階層的な構造と機能を理解する方法として、これまでの主流は、要素還元分析 (reductionistic analysis) であった (図中の)。これは完成品 (心臓) をどんどん部品 (要素) にまで分解して行く伝統的な研究方法である。今回のシンポジウムではこれに関係する演題は取って組み込まれなかったが、全体理解には先ずは不可欠な方法論である。この成果が著しく上がったからこそ、統合の重要性が (再) 認識されるのであり、さもなければ、全体を理解するのは古典のままであり続けるしかなかったであろう。従って未知な要素がある限り、要素還元分析研究は依然として生理学の中心を占めているのである。

ところが完成品 (心臓というシステム) を分解することなく、あるがままでそれを構成する要素やそれらの集合体 (サブシステム) の構造や機能を理解しようと言う統合的分析方法 (integrative analysis) がある (図中の)。システム生理学 (工学) や生体顕微分光蛍光回折法などがこれに属する。この方法は、心臓をあるがままの生理条件下で拍動させておける利点があるが、希望する要素特性を誰でも直ちに分析できる訳ではなく、方法論の開発が大いに待たれているという限界がある。今回のシンポジウムではこれに属する演題は、清水先生の S50-5 であった。シンポジウムには組み込まなかったが、高輝度放射光施設 (SPring-8) での拍動心筋 X 線回折 (奥山博司他、筆者を含む、ポスター発表 1PB19) などにもこれに属するものである。

これら二つの分析法とは逆方向に、完成品を理解する方法には、部品から組み上げてゆき、完成品に近づきながら各階層で構造と機能との対応を調べてゆく方法がある。これは工業生産品では常

識的な方法ではあるが、生命体では発生分化は自然に進むので生理学への応用は限界があったが、今や遺伝子操作や再生医学の進歩により発生分化中の統合程度に応じて要素と全体との関係を構造機能の観点から研究することが可能となった (図中の)。今回のシンポジウムではこれに属する演題は福田先生の S40-1、関先生の S40-2 であった。今後はこの方法論が非常に有力視されている。

もう一つの方法は、モデリングやコンピュータシミュレーションである。これは特性の判った要素を組み合わせ、数式等の論理を用いて全体の機能を真似しようというものである (図中の)。コンピュータ技術の大進歩により情報技術 (IT) 革新の時代となり、生体の要素特性にはじまって、心筋興奮収縮の野間モデルを用いたもの以外にも様々なバーチャルハートが提案されているし、同様の方法論はロボット技術にも応用されている。それこそバイオニック人間の開発も間近かもしれない。今回のシンポジウムではこれに属する演題は為安先生の S40-3、柳原先生の S40-4、杉町先生の S40-6 であった。さらに、富田勝先生 (慶応大) による特別講演 SS-3 「細胞のコンピュータシミュレーションとその未来医療への応用」 (野間先生が座長) もこの方法論に属する。

最終日に金子邦彦先生 (東大総合文化) による特別講演 SS-1 「構造的細胞生物学 - 複雑系としての普遍性を求めて」があった。これを聴き筆者は総論的には、金子邦彦先生が開発され展開中の複雑系普遍性理論が、直ちに統合生理を解決する万能の概念にはならないにしても、普遍性のある熱力学に匹敵するような概念として、生命科学に、特に図 1 の方法論において大きなインパクトを及ぼすかもしれないとの印象を持った。

それに引き続き、岡田泰伸先生 (生理研) と高橋國太郎先生 (明治薬大) による「統合生物学としての生理学を考える」円卓討論が開かれ、6 つの統合生理に関するシンポジウム (イオンチャネル、神経回路、生物時計、微小循環、心臓、視覚系) のオーガナイザーが金子邦彦先生を囲んで、統合生理の将来の発展に関して様々な意見交換、質疑応答を行った (予稿集 28 頁)。

これらの貴重な体験を通じて、これまで心臓ポンプ機能特性の中に感じられる統合美を30余年にわたって飽きることなく追求してきた筆者は、改めて複雑系（system）中にある単純さ（simplicity）と、それに引き替えての要素（element）や要素の集合体（subsystem）の動作特性や背後にある論理の複雑さ（complexity, complication）の対比に感じ入った。熱力学で説明できる個々の気体分子運動のブラウン運動の複雑さと、それらの集合体のボイルシャルル法則の美的単純さとの対比を思い出した。

今回の企画が契機となり、統合を目指した生理学の大いなる発展を期待したい。また、過去4年間のJJP編集委員長の経験からも、要素分析研究と統合研究とが車の両輪のごとくバランスよく投稿されてきて、並んで掲載できることを念じてい

る。さらに過去9年間の母校岡大生理教授時代にも学生教育におけるバランスの取れた分析統合生理学教育を実践したのも懐かしい。目下勤務中の国立循環器病センター研究所でも分析統合研究のバランスの良い発展が循環器病克服に必要であることが認識されている。その現れとして国策として昨年度から開始された疾患責任修飾遺伝子同定とゲノム創薬などを目指したミレニアムゲノムプロジェクトに加えて、本年度から疾患診断治療予防の進歩と死亡率低下やQOL向上を目指しての蛋白質科学、医用工学などによるメディカルフロンティアプロジェクトも開始される。そのためには、研究者も自分の殻に閉じこもることなく、殻を開いて方法論の異なる研究者と、生命への統合を目指しての統合的な研究体制をとることが必要である。