

統合生理学, システム生理学, フィジオームの重要性

国立循環器病センター研究所長 菅 弘之
(前 岡山大学医学部生理学教授)

新ミレニアムの2000年4月から厚生労働省直轄の高度専門医療センターの一つである国立循環器病センターの研究所長を務めている。その立場上、科学技術創造立国、産業再生、経済活性化、科学技術戦略的重点化、バイオテクノロジー戦略などを掲げる我が国の国家政策に沿って開催される様々な会合に出席してきた。国家レベルの大きな会としては、年一回の産学官連携サミット、産学官連携推進会議、ライフサイエンスサミットなどであり、健康日本21を掲げる我が厚生労働省関係ではミレニアムゲノム、メディカルフロンティア、ナノメディシンなどの成果発表会やゲノム創薬に関する講演会などである。

振り返ってみると2000年には、どの会議でもヒトゲノム完全解読の発表後で、これでヒトの設計図がほぼ読めたとのムードが漂っていた。国家的にもミレニアムゲノムプロジェクトが開始された年でもあり、医学医療分野ではゲノム創薬とテーラーメイド医療が到達目標として掲げられ、お祝いムードでプロジェクトが走り出した。

2001年からは、国家レベルの会合では産学官連携には、研究から産業への技術移転機関として米国のTLOを後追いつる必要性、知的財産や特許戦略の重要性などが強調され、それに沿って厚生労働省においても2001年にはメディカルフロンティアプロジェクトとして、蛋白科学とバイオニクス研究が大きな期待を持って開始された。2002年には重点研究領域としてナノテクの医療応用としてのナノメディシンプロジェクトが開始された。2003年には身体機能解析補助代替器開発と銘打って、我が国が欧米に後れを取っている治療器開発プロジェクトが開始された。このようにここ数年でゲノムから、蛋白を超えて、究極の

統合体である個体の生理機能を対象とする医療研究にまで幅が一挙に広がってきた。

2003年10月20日の第3回ライフサイエンスサミットにおいては、総合科学技術会議の井村裕夫議員が、我が国のバイオテクノロジー(BT)戦略に沿ってテーラーメイド医療の実現には、統合あるいはシステム生物学・生理学が不可欠であることを強調された。また11月17日の第3回産学官連携サミットでも、米国医学者(元UCSD内科教授)でベンチャー(Five Prime社)を立ち上げたWilliams LT会長により、医療応用へのトランスレーショナル研究段階では、ゲノムや蛋白レベルの研究だけでなく、それらの統合機能解明のために個体の統合・システム生理学的研究が必須であることが強調された。

また、最近大阪で開かれた創薬基盤技術開発シンポジウムでは、ポストゲノム時代に重要になってきたプロテオーム研究において、3万5千個の遺伝子を含むヒトゲノムがその多型も含めて完全解明されたとしても、個体内では数10万からジャンクも含めると100万種類の蛋白が産生され、個々の蛋白機能はどのような側鎖が付くかで大幅に変わり、蛋白により生体内濃度も1000万倍もの濃淡の差があるとのことであった。さらに一つの生理活性物質であっても、単一の作用だけとは限らず、様々な細胞や臓器で異なった作用を發揮し、それが統合されて始めて有効な生理作用がみられる事もあり得るとのことで、完全なプロテオームの解明には個体を対象とした生理学研究が不可欠との事であった。その際に問題になるのは、現在でもすでにプロテオーム研究が出来る蛋白化学者数が極端に少なくなっているとのことであった。

このような統合・システム生理学の今後の必要性が認知されている状況を、心臓・循環系でそのような生理学研究に専念してきた立場からは嬉しいと感じているが、残念ながら次のような深刻な問題点がある。1) BT 戦略や健康日本21などの施策にとって必須のライフサイエンスの重要性の割には、生理学者数が以前から殆ど増えていないこと、2) その中でも分子細胞生理学者の割合が増えるのに逆比例して、統合・システム生理学者の割合がどんどん減ってきていること、3) 複雑な統合システムでの機能解析のための研究方法論や機能計測解析装置の開発が困難なこと、4) 要素分析研究に比べて、統合・システム生理学研究ではハイスループットな成果が困難なこと、5) 統合・システム生理学論文のインパクトや引用が高くならず、業績の定量評価指数が低くなりがちなこと、6) これらの点で成果主義の環境下で育つ若者に魅力が少ないことなどが挙げられよう。

現在、これらの問題は、我が国だけではなく国際的にも存在し、新しく魅力ある用語および概念として、統合・システム生理学に代わってフィジオームが出てきている。これは要素還元的究極のゲノム（遺伝子 gene の全体の意味）に対峙する統合的究極の個体機能全体（*physiome* = 生理機能 *physio* + 全体 *ome*）を意味するものである。統合・システム生理学は、すでに第2次大戦頃から使われてきた用語であり、そこでは要素還元分析をせず、あるがままの臓器、系、個体での生理機能研究を中心に行ってきた歴史がある。そのような生理学を要素還元研究から見ると、隔靴搔痒の感があり、古典的生理学とも見えていたようである。しかし古典的生理学と大きく異なるのは、統合とかシステムには、要素が組み合わさって出来た物とか系とかの概念が元々あり、丸ごととは

言え、そのサブシステムやさらに下位の要素にも関心があったの研究であった。そのために、システム工学の概念であるフィードバックやループゲインの概念や周波数分析のフーリエ変換手法など、さらにはコンピュータシミュレーションなどが研究手法として用いられてきたのである。

現在では、上記のような様々な問題点はあるが、以前よりも多種多様な侵襲の少ない機能画像解析法なども開発されてきており、ゲノム情報も得やすくなり、遺伝子改変動物を用いての統合解析研究も容易となってきた。このような利点を生かして、さらに問題解決を図りながら、ゲノム：プロテオーム：フィジオーム関連を研究し、それらの *in silico* パーチャルモデル（旧名称：コンピューターシミュレーション）を含め、完全なデータベース作りを進めて行けば、医学的にも医療的にも大いなる貢献が出来ると思われる。

ここで注意しておかなければならないのは、実際の生物での計測データが無いままで *in silico* パーチャルモデルを作っても、生体の真相はなかなか分からないと言うことである。このことは当然ながら、戦後コンピューターシミュレーションが始まった頃から言われていたことである。パーチャルモデルはあくまで似て非なる物であり、例えモデルの統合的動作が生物と同じになったとしても、複雑系であればあるほどシステムを構成する要素、それらの相互作用、統合論理などが同一ではない可能性の方が極めて高く、全く同一である可能性は限りなくゼロである。やはり、*in vivo* と *in silico* とが相互に助け合ってより完全な理解に近づくべきであろう。この点で、結局のところ、統合・システム生理学、フィジオーム研究は避けて通れないのである。