

## R-GIROの活動報告

特定領域型R-GIRO 研究プログラム(2008年度採択研究プロジェクト)

Project Theme 生体機能シミュレータと解析ツールの研究開発

## 生体機能をコンピュータ上に再現し、機能を数学解析する革新的な技術

生体機能に関わる膨大なパラメータを数式化し  
コンピュータの数理時空間上に再現する技術を開発しました。

生体のもつ様々な機能は、これまで実験や観察結果によって説明するのが一般的でした。しかし、こうした方法では全体を見た普遍的な理解を得るのは容易ではありません。数多くの実験を繰り返し、統計データを積み重ねても、あくまで確率でしか言及できないところが実験を主体とした研究の限界ともいえます。

私たちのプロジェクトが目指すのは、生体機能をコンピュータの数理時空間上に実現し、それに基づいて定量的、包括的な解析を可能にすることです。抽象的、概念的な数式化ではなく、これまでに蓄積されてきた科学的実験データを用いることで、分子レベルの実験事実に即したシミュレーションを実現しようとしています。

生体を構成する細胞、組織、器官は膨大な数の分子で構成されており、さらにそうした分子同士が常に互いに影響し合い、相互作用することで機能しています。私たちはこれら個々の相互作用を数式で表し、多岐にわたるパラメータを総合的に組み込んだモデルを構築しています。更に、この細胞モデル全体の働きを数学的に解析する技術を独自に開発しました。これは世界的にも大きなインパクトを与える革新的な成果です。これによって、細胞の「振る舞い」を追うことができれば、病気の進行や生体機能の正常なメカニズムの解明にもつながります。また病態や治療、薬物応答など

のシミュレーションが可能になれば、新しい治療法の開発や医療技術の向上、創薬などに計り知れない恩恵をもたらすことでしょう。

心室筋細胞モデルを完成させるとともに  
すい臓の血糖値制御のモデルの構築を進めています。

プロジェクトではまずヒトの心室筋細胞のモデルの構築に着手しました。細胞の収縮、心拍リズムの形成、エネルギー代謝、細胞容積調節、自律神経による制御など心筋の生理学機能は非常に複雑です。このモデルを構築できれば、他のさまざまな生体機能についてもモデルを作っていくことができると考えたのです。心筋基本モデルを作成した後も精緻化を重ね、モデルをほぼ完成させることができました。

次に、この心室筋細胞モデルを用いて不整脈を起こす原因の一つである早期脱分極のメカニズムの解析を試みました。心臓の筋肉は、興奮(脱分極)して収縮し、次いで興奮から回復(再分極)するという脱分極と再分極を繰り返すことで脈打っていますが、心室筋の一部で正常より早く脱分極が発生すると(早期脱分極)、不整脈を起こすリスクが高まるといわれています。この脱分極に寄与するものとして、心室筋の細胞膜の電位を変えるNaチャンネルがあります。私たちは心室筋細胞モデルを用いて早期脱分極の過程を再現し、Naチャンネルの遅延(電位を変える)成分が早期脱分極を発生させるに到る機序を数学的に解明することに成功しました。加えて

Naチャンネルの遅延成分の寄与を定量的に見積り、不整脈の発生を呼び起こす膜興奮性変化も数学的に明らかにしました。こうした早期脱分極のメカニズムの解明やシミュレーションモデルは、いずれ不整脈の治療技術の向上や薬剤の開発に役立つはずです。

心室筋細胞モデルの構築に続いて、京都大学との共同研究により、すい臓の血糖制御機構の数理モデルの構築とその定量的解析も進めています。

血糖値の制御を担うのは、すい臓内に点在する膵(すい)島という組織です。膵島は、 $\alpha$ 細胞と $\beta$ 細胞という相反する機能を持つ細胞の集合体組織で、血糖値の上昇を感受すると、 $\beta$ 細胞がインスリンを分泌して血糖値を下げ、反対に血糖値が低下しすぎた時には $\alpha$ 細胞が血糖値を上昇させるグルカゴンを分泌することで血糖値は正常に保たれます。私たちはすでに $\beta$ 細胞の機能のモデルを作成しており、現在は、 $\alpha$ 細胞モデルの構築をすすめています。この二つの単一細胞モデルを統合して膵島という多細胞集合体モデルを構築し、血糖値制御のシミュレーションの完成を目指します。糖尿病の治療の一つに人工膵島を移植し、機能を失ったすい臓の代わりを果たすというものが、血糖値制御をシミュレートできれば、こうした人工膵島の機能の検証に活用できます。このモデルの完成後は、京都大学の協力を得て人為的に構成した細胞群を用いて多細胞集合体モデルを検証し、さらには人工膵島を小動物に移植してモデルの有効性と展開性を評価する予定です。

医療・医学に関わる人材育成に貢献するため  
生体機能コンピュータモデルを用いた教材の開発を目指します。

生体機能コンピュータモデルが寄与するのは、医療・医学の発展だけではなくありません。とりわけ期待されているのが教育での役割です。私たちは医療・医学領域に関わる人材育成のための画期的な教材の開発を進めています。実習形式の学びで問題解決能力を養えるところが従来の医療領域の教育、教材と大きく異なり、この教材の強みです。

シミュレータを使うことで、これまで解剖や実験でしか見ることはできなかったさまざまな生体機能や、現実には検証することのできないような病態や治療過程、薬物応答などもコンピュータ上で確かめることができます。コンピュータでシミュレートしながら人体やその機能について学び、自ら課題を見つけ、問題解決策を考え、試行錯誤しながら知識や技術を深めていくことができるのです。医師や看護師、パラメディカルといった医療の専門家を志す大学生や医療研究者の教育に役立つことはもちろん、コンピュータグラフィックスなどを用いてより視覚的な効果を高めれば、小中高校生や一般市民など多様な人々が「医への理解を深める」ためのツールとして本モデルの活用できる可能性が広がります。いずれは開発した教材を日本のみならず開発途上国等の医療技術の向上や医療教育に役立てる事業へと育てていくことが目標です。こうして医療・医学の発展、そして人材育成のいずれにも貢献していきたいと考えています。

[写真 後列右]  
生命科学部 教授

野間 昭典

プロジェクトリーダー

[写真 後列左]  
生命科学部 教授

天野 晃

[写真 前列左]

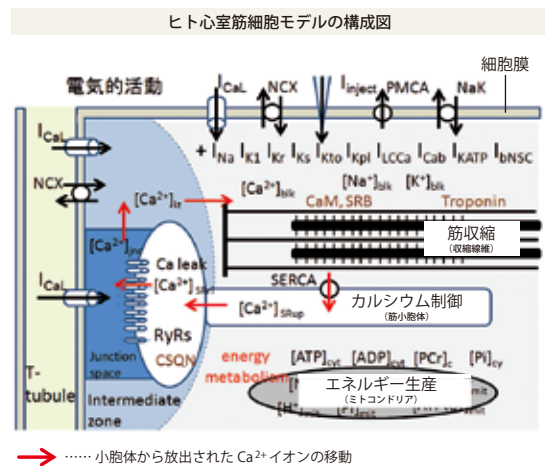
独立行政法人日本学術振興会 特別研究員-PD

姫野 友紀子

[写真 前列右]

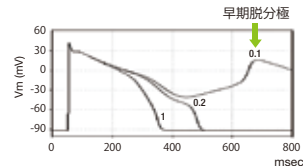
立命館グローバル・イノベーション研究機構 ポストドクトラルフェロー

竹田 有加里

→ …… 小胞体から放出された  $\text{Ca}^{2+}$  イオンの移動

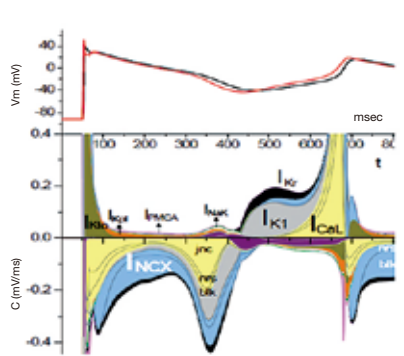
## 早期脱分極のメカニズム解析

## A. Naチャンネルの異常による早期脱分極の発生



Naチャンネルのパラメータを1、0.2、0.1と変化したときの正常な活動電位(1)と異常な延長(0.2)、更には早期脱分極(0.1)の発生を示す。

## B. 心室筋細胞モデルを用いた、Aのメカニズムの解析結果



- 参考文献／ **1** Systems analysis of GLP-1 receptor signaling in pancreatic  $\beta$  -cells. Am J Physiol Cell Physiol.2011;301(4):C792-803. **2** Time-dependent changes in membrane excitability during glucose-induced bursting activity in pancreatic  $\beta$  cells. J Gen Physiol. 2011;138(1):39-47 **3** Ionic mechanisms and  $\text{Ca}^{2+}$  dynamics underlying the glucose response of pancreatic  $\beta$  cells: a simulation study J Gen Physiol. 2011;138(1):21-37.
- 連絡先／立命館大学 びわこ・くさつキャンパス 野間研究室 電話：077-561-2586 <http://research-db.ritsumeai.ac.jp/Profiles/44/0004330/profile.html>