

(案)

報告

生体機能システムの理解と予測・制御技術開発：
計算生命科学の導入による医療・創薬の推進



平成26年（2014年）〇月〇日

日本学術会議

基礎医学委員会

機能医科学分科会

この報告は、日本学術会議基礎医学委員会機能医科学分科会の審議結果を取りまとめ、公表するものである。

日本学術会議 基礎医学委員会機能医科学分科会

委員長	本間 さと	(第二部会員)	北海道大学大学院医学研究科特任教授
副委員長	尾崎 博	(第二部会員)	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
幹事	内匠 透	(連携会員)	独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター シニアチームリーダー
幹事	南 雅文	(連携会員)	北海道大学大学院薬学研究院教授
	宮下 保司	(第二部会員)	東京大学大学院医学系研究科教授
	飯野 正光	(連携会員)	東京大学大学院医学系研究科教授
	垣塚 彰	(連携会員)	京都大学大学院生命科学研究科教授
	河西 春郎	(連携会員)	東京大学大学院医学系研究科教授
	高木 都	(連携会員)	奈良県立医科大学医学部特任教授
	鍋倉 淳一	(連携会員)	自然科学研究機構生理学研究所教授
	松木 則夫	(連携会員)	東京大学大学院薬学研究科教授
	三品 昌美	(連携会員)	立命館大学総合科学技術研究機構教授

この報告を作成するに当たり、以下の方々に御協力を頂きました。

入来 篤史	(連携会員)	独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター シニアチームリーダー
上田 泰己		東京大学大学院医学系研究科教授 (兼)独立行政法人理化学研究所生命システム研究センター グループディレクター
柿木 隆介		自然科学研究機構生理学研究所教授
神谷 之康		株式会社 国際電気通信基礎技術研究所 脳情報通信 総合研究所神経情報学研究室室長
定籐 規弘	(連携会員)	自然科学研究機構生理学研究所教授
鈴木 洋史		東京大学大学院医学部附属病院 教授
須原 哲也		独立行政法人放射線医学総合研究所 プログラムリーダー
玉木 長良		北海道大学大学院医学研究科教授
萩原 一郎	(第三部会員)	明治大学研究・知財戦略機構特任教授
久田 俊明		東京大学大学院新領域創成科学研究科特任教授

姫野龍太郎	独立行政法人理化学研究所情報基盤センター センター長
山中 章弘	名古屋大学環境医学研究所教授
横澤 宏一	北海道大学大学院保健科学研究院教授
横田 秀夫	独立行政法人理化学研究所光量子工学研究領域 チームリーダー

本件の作成に当たっては、以下の職員が事務を担当した。

事務	中澤 貴生	参事官（審議第一担当）
	伊澤 誠資	参事官（審議第一担当）付参事官補佐（平成26年3月まで）
	渡邊 浩充	参事官（審議第一担当）付参事官補佐（平成26年4月から）
	草野 千香	参事官（審議第一担当）付審議専門職（平成26年4月まで）
	角田美知子	参事官（審議第一担当）付審議専門職（平成26年4月から）

要 旨

1 作成の背景

生命科学では、これまで要素還元的手法により生体機能を担う分子および分子メカニズムを追求し、生命現象を分子や遺伝子などによる物理化学的反応に置き換える作業が進められてきた。これらの研究はヒト全ゲノム解読をはじめとする輝かしい成果を挙げ、かつ、多くの情報は、だれもが容易にアクセスし、利用できる状態でデータベース化されてきた。これらのデータベースが生命科学研究の発展に果たしてきた役割は、計り知れない。

一方、生体の複雑なシステムを分解して担当細胞、責任分子を同定するだけでは、個体機能の理解には繋がらないことも周知の事実である。生体の恒常性維持とその破綻、薬物代謝、情動や意識、臓器間連関、成長や加齢のプロセスなど、多くの生体機能は、分子・細胞レベルの研究に加えて個体レベルでの研究を推進することによりはじめて明らかになる。

2 現状と問題点

個体レベル(*in vivo*)での実験研究には、個々の実験技術に加えて実験動物の全身の管理や手術など熟練と経験が必要であり、また、実験動物の維持管理には多額の費用がかかるようになってきた。これに対し、我が国の大学・研究機関における教員、およびそれに先立つ技術系職員の定員削減と、任期制導入の増加は、時間のかかる *in vivo* 研究技術の継承を困難にしている。さらに、これまで *in vivo* 研究が敬遠されたもう一つの理由は、適切な研究法の欠如である。

一方、昨今の技術開発は、超高磁場 MRI、次世代 PET、深部観察や無麻酔・無拘束下観察が可能な発光・蛍光イメージングや、光遺伝学など、分子・細胞レベルでの生体内観察を、生きた個体に応用することを可能とした。

非侵襲的分子イメージングは、臨床医学において、なくてはならない技術として普及している。

生理学や薬理学研究で追求し、明らかにしてきた生体機能情報の多くは、特定の状況下での多点(3次元)かつ時系列の4次元情報であり、ゲノムやプロテオーム情報のようなデータベース化が困難である。このため、いまだ再利用される形で集積化されるに至っていない。

3 報告の内容

(1) 先進的 *in vivo* サイエンスの推進

生体機能研究の推進を目指す本機能医科学分科会では、生体をシステムとして捉え、そこでの分子・細胞・臓器の挙動と機能情報をマルチスケール(分子から個体までの階層を貫いて)・マルチモーダル(多種・多機能)に計測・解析する技術開発を推

進し、取得したデータを再利用可能な形で集積することを提案する。このため、最新計測法の現状と将来展望を述べる。

(2) 計算科学の導入による医学・創薬研究の推進

集積化された生理的機能情報（フィジオーム）、創薬・薬物動態などに関わる情報（ファルマコーム）を、スーパーコンピュータを活用した最先端の計算・モデル化により、機能的データベースとすることは、ゲノム・プロテオームデータベース同様に、生命科学研究に多大な恩恵をもたらすと期待される。このためには、動物種間（齧歯類、霊長類からヒト）およびスケール（分子-細胞-組織-個体）間をシームレスに繋いだ機能情報を集積化し、これらをシステムとしてコンピュータ内に再構築することが有力な手段となる。これにより、生体機能の理解、さらにその予測と制御に繋げることができる。

先端機器開発や医学・創薬科学への計算科学の導入により、脳機能画像からの脳情報の解読や見ている夢の判定ができる時代が到来している。ヒトの薬物動態を計算科学により予測することで、効率のよい医薬品開発が可能となり、また、最新の心臓シミュレータは、手術の適応や薬物治療効果を予測している。

生体機能の理解・予測・制御に関する最新の進歩は、コンピュータ内に生体機能を再構築した人体シミュレータ「バーチャルヒューマン」が、十分に実現可能であることを示している。

目 次

1	はじめに	1
2	先進的 <i>in vivo</i> サイエンスの推進	2
(1)	磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging, MRI) と機能的MRI	2
(2)	ポジトロン断層法 (Positron Emission Tomography, PET)	3
(3)	脳磁図 (Magnetoencephalography, MEG)	5
(4)	近赤外線分光法 (Near-Infrared Spectroscopy, NIRS)	6
(5)	多光子顕微鏡	7
(6)	オプトジェネティクス、光遺伝学	8
(7)	発光イメージング (Bioluminescence imaging)	9
3	計算科学の導入による医学・創薬研究の推進	10
(1)	機能イメージングの最前線「脳の暗号を解読する」	10
①	神経デコーディング	10
②	fMRI画像のデコーディング	10
③	主観的心理状態デコーディング	11
④	視覚像再構成	11
⑤	夢内容のデコーディング	12
(2)	生命の仕組みに基づく薬の効果・毒性の理解から医薬品創製まで	13
(3)	個体レベルのシステム生物学の実現に向けて—体内の「時間」を理解する—	14
(4)	予測医学の応用：マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータによる基礎医学、臨床医学研究の現状	15
(5)	スーパーコンピュータを用いたバーチャルヒューマン構想	16
4	おわりに	19
	<参考文献>	21
	<参考資料1> 機能医科学分科会審議経過	23
	<参考資料2> シンポジウム開催報告	24

1 はじめに

生命科学では、生体機能を担う分子および分子メカニズムを追求する要素還元的研究が趨勢となっている。しかし、複雑なシステムを分解して分子レベルのパーツを調べるだけでは必ずしも個体の機能が理解できないことも明白である。生体の恒常性維持や薬物代謝、脳と末梢臓器の連関、成長や加齢のプロセスなど、多くの生体機能は、分子・細胞レベルの研究に加え、個体レベル (*in vivo*) での研究を推進することによりはじめて明らかとなる。一方、超高磁場 MRI、次世代 PET¹、多光子顕微鏡、発光イメージングなど各種先端機能イメージング技術が飛躍的に進展し、*in vivo*での機能を単にイメージング(画像化)するだけでなく、多機能・長時間・リアルタイム・深部イメージングを駆使して得られた大量の時空間情報の関連を解析し、生体内の複雑な反応の連鎖を解明することが可能となった。さらに光遺伝学をはじめとする個体内での分子、細胞、回路の操作技術の発達は、生体機能の理解・予測を超えてその制御が可能となりつつあることを実感させる。本報告では、これら最新の *in vivo* 計測法を紹介するとともに、生体機能をシステムとして捉え、その理解を推進するための提言を行う。

一方、生体機能情報を再利用できる形で集積するだけでなく、計算生命科学の導入による生体機能の予測・制御技術開発の必要性は、いまだ、十分な理解を得るに至っていない。ゲノム・プロテオームなど、だれでも容易にアクセスできるデータベースが生命科学のみならず社会・経済の発展に果たした役割は計り知れない。これに対し生体機能情報は、いまだにデータベース化する適切な方策もないままである。機能医科学分科会は、これら機能情報を研究者のみならず、企業や一般市民が利用できる手段として、インシリコ²での再構築を提案する。すでに、心臓など一部の臓器においては、臨床応用が可能な段階までシミュレーション研究が進行している。そこで、各臓器のシミュレータに、循環系、神経や内分泌などの伝達、統合システムを連携し、最終的には人体全体をシミュレートできる「バーチャルヒューマン」を構築することが、生体機能の予測・制御技術開発のために有力な手段となると考える。これにより、治療効果の予測や創薬の飛躍的発展が期待される。

本報告では、生物を構成する要素的な構造・機能を時空間横断的な相互作用ネットワークとして再構築する研究法が必要であるとの視点に立ち[1, 2]、機能イメージングによる脳機能解読、計算科学の創薬への応用、生理機能の予測、制御、設計を目指すシステムバイオロジー、臓器シミュレータの開発と応用、さらに、スーパーコンピュータを用いたバーチャルヒューマン構想について、現状と将来展望を述べ、生体機能情報の集積化を通じて生体機能の理解を推進し、その予測・制御技術の開発を目指す道筋を示す。さらに、予測医学実現のための人材育成への提案を行う。

¹ 高解像・高感度 PET や PET/MRI などの複合システム。

² コンピュータ内で、の意味。実際に対象物を用いた実験を行わず、計算により予測することを指す。

2 先進的 *in vivo*サイエンスの推進

生体画像計測技術は臨床領域での強力な診断ツールとして開発競争が進み、超高磁場MRIや高精細PETなど、高度な*in vivo*機能イメージングが生命現象解明のために必須な基本技術となりつつある。我が国が得意とする光学計測の領域においては、蛍光・発光イメージング技術の進歩により、培養系(*in vitro*)から個体 (*in vivo*) までのマルチスケール計測・解析が可能となってきた。さらに、異なる測定原理による多種の機能イメージングの開発で、マルチモーダル解析が可能となった。そこで、代表的な*in vivo*計測法の特徴とその成果、将来展望を以下に紹介する。

(1) 磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging, MRI) と機能的 MRI

近年、機能的磁気共鳴画像 (functional MRI, fMRI) による非侵襲的脳機能画像の発達により、ヒトの脳における神経活動の空間的分布とその連関を観測することが可能となり、高次脳機能の解明に欠かせない手段となってきた。

MRI は、水素原子の核磁気共鳴現象、すなわち生体内に豊富にある水の水素原子が、均一静磁場³で特定の周波数のラジオ波⁴を吸収 (共鳴)、放出 (緩和) する現象を利用した画像法である。この現象を静磁場と平行においた検出機により徐々に減衰する交流電流として検出したものを、磁気共鳴 (MR) 信号と呼ぶ。この MR 信号に埋め込まれた位置情報をコンピュータ断層撮影 (Computed Tomography, CT) の原理により画像化した MRI は、主に生体内組織間の組成の違いに起因する水素原子の分布密度と緩和速度の違いを反映する。

fMRI は、神経活動が活発になる時に起こる血管内の血液酸素化のバランスの局所的变化による MR 信号の増強をとらえることによって、脳血流変化を画像化する手法である。血液中のヘモグロビンは酸素を結合した状態 (酸化ヘモグロビン) と解離した状態 (還元ヘモグロビン) で、磁気特性が異なる。このため、還元ヘモグロビンが血管内に存在すると、血管周囲の磁場の局所的不均一が引き起こされ、MR 信号は小さくなる。神経の活動が亢進する時には脳の血流が増大するが、この時、脳組織が利用する量を上回る酸素が供給されるため、その部位の還元ヘモグロビンが減少し、MR 信号が増加する。局所の神経活動、特にシナプス⁵活性とブドウ糖代謝とは平行し、さらに、ブドウ糖代謝は、そのために必要な酸素を供給する局所脳血流と平行している。このため、脳内の特定部位の脳血流の変化を測定して画像化する fMRI 法により、その局所の脳神経活動の変化を知ることができる。この方法の利点は、脳全体の血流変化を秒程度の時間解像度、ミリメートル程度の空間解像度で記録できる点である。

³ 磁石本体により生成される、空間的均一性を持つ強力な磁場。

⁴ 10 - 60MHz の電磁波。

⁵ 神経細胞間や神経細胞と筋肉など他の細胞との間に存在する、シグナル伝達のための微小装置。

最新の MRI 機器により脳の構造と機能の詳細を検討することが可能であり、神経回路網を網羅的に解析する（コネクトミクス）ための重要な手法とみなされている。ヒト脳の神経回路の重要な要素である神経線維（白質）の詳細解剖は、MRI を用いた拡散強調画像法⁶ではじめて可能となったものであり、超高磁場（7テスラ⁷）MRI では、神経線維の走行方向を 800 マイクロメートル程度の解像度で描出することができる。一方、大脳皮質はその構造が領域によって異なり、微細構造の違いによって 50 近くの区画に「番地」付けられている。以前は領域の「番地付け」は死後脳の顕微鏡観察でのみ可能であった。しかし超高磁場 MRI を用いると、生きている個人において、非侵襲的に「番地付け」を行うことが可能となりつつある。このように、MRI は、ヒトを含む霊長類生体の大脳皮質構築と神経線維走行を数百マイクロメートルの解像度で 3 次元的に構築し、高次認知活動中の神経活動を描出・統合して解析することが可能であり、人間の高次脳機能の物質的基盤を明らかにしていく上で、極めて重要な役割をはたすことが期待される。

(2) ポジトロン断層法 (Positron Emission Tomography, PET)

¹¹C（炭素11、半減期20分）や¹⁸F（フッ素18、半減期110分）などの半減期の非常に短い陽電子（ポジトロン）を放出する核種で標識した放射性リガンド⁸を生体内に投与すると、プラスの電荷を持つ陽電子はマイナスの電荷を持つ電子と結合して消滅する（これを対消滅と言う）。このときに正反対の方向に放出されるそれぞれ511keV⁹の一对のガンマ線である消滅放射線を画像化する技術がPETであり、360度方向に配置した検出器（PETカメラ）で消滅放射線を検出して3次元画像化することで、放射性リガンドの生体内分布とその時間経過を計測し、特定の領域における特定の生体内分子の密度、活性、代謝、排泄などを定量的に測定する複合的技術である[3]（図1）。PETカメラの空間分解能は最新の頭部専用機および小動物用PETカメラでは約1.2ミリメートル、全身撮像機では約2ミリメートルである。

PET を用いた分子イメージングの特徴は、MRI と比較して非常に高い感度と選択性を有している点と、橋渡し

サイクロトロン
ポジトロン放出同位体製造
¹¹C ¹⁸F
標識合成
受容体に特異結合するリガンド
PET撮像
分子プローブ
脳内分布画像
標識リガンド
受容体
定量解析
放射能濃度 (Bq/ml)
時間 (分)
時間放射能曲線
コンパートメントモデル



図1 PETを用いた脳イメージングの流れ（放射線医学総合研究所提供）

⁶ 傾斜磁場の下での水分子の拡散運動を画像化したもの。水分子の拡散運動が活発なほど信号強度が低下する。

⁷ 磁束密度を示す国際単位で、記号は T。1T は 10⁴ ガウス(G)。

⁸ 特定の受容体に選択的に結合する物質。

⁹ Electron volt、電子ボルト。1 個の電子が、1V の電位差で加速されるときに得るエネルギー。

研究¹⁰への応用が容易な点にある。MRI の感度が 10^{-4}M 程度の濃度であるのに対し、PET の感度では 10^{-12}M 程度の分子まで検出可能である。また、できるだけ対象の分子のみに作用する物質を PET 用放射性リガンドとして使用することにより、生体内の分子を選択的にイメージングすることが可能である。PET 用放射性リガンドは単位化合物あたり、非常に高い放射能で標識できるため、化合物自体の投与量は 100 マイクログラム以下と極微量で十分となる。このことからヒトに投与するために必要な毒性試験の要件が少なく、容易に齧歯類から霊長類、ヒトまでほぼ同じ評価方法でイメージングを行うことができる。

現在 PET は臨床において、組織における糖代謝を [^{18}F]フルオロデオキシグルコース (FDG) によってイメージングすることにより、糖代謝の盛んな腫瘍の検出や腫瘍の悪性度評価、脳虚血における代謝の評価、てんかんの焦点の検出、心筋生存能の評価に用いられている。また認知症においては [^{11}C]PIB や [^{18}F]フルルベタピールなどの

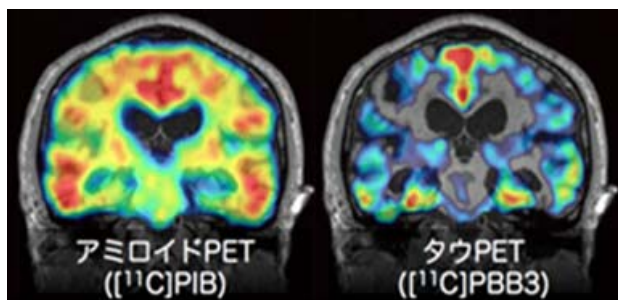


図2 アルツハイマー病患者におけるアミロイド/タウイメージング(放射線医学総合研究所提供)

のアミロイド¹¹トレーサーを用いたアミロイドイメージングが診断バイオマーカーの一つとして広く応用が進んでいる他、 [^{11}C] PBB3 という新しいタウ¹²選択的な化合物を用いたタウイメージングなどが行われている[4] (図2)。また脳内のミクログリア¹³細胞に発現するトランスロケーター分子(TSPO)¹⁴に結合するリガンドを標識して神経炎症を定量化する試みも行われている。さらに創薬分野では、例えば抗精神病薬の最適の使用量を決定する際に、ドーパミン D_2 受容体を選択的なリガンドである [^{11}C] ラクロプリドなどを用いて、抗精神病薬服薬時にドーパミン D_2 受容体をどのくらい占有しているか(占有率)を求めて決定する方法などが、臨床治験段階で用いられてきている[5] (図3)。今後の PET は、イメージング可能な生体内分子の増加と空間分解能の向上の方向

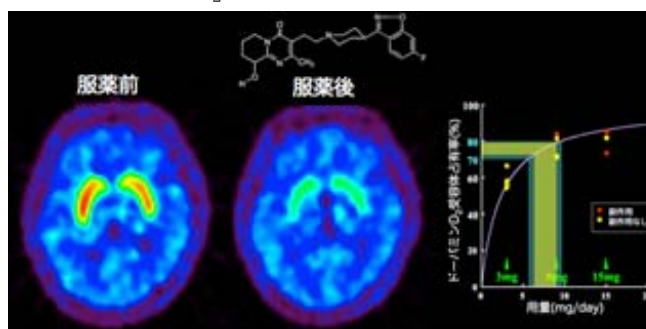


図3 抗精神病薬の占有率測定による臨床指摘容量の決定[6]

¹⁰ 基礎研究の成果を医療での実用化に繋げるための、医学研究の一領域。トランスレーショナルリサーチとも言う。

¹¹ アルツハイマー病にみられる病理学的変化である老人斑を形成するタンパク質。

¹² 神経細胞において、細胞骨格を形成する微小管に結合するタンパク質。アルツハイマー病などの精神神経疾患では、リン酸化されたタウタンパクが細胞内に異常に蓄積する。

¹³ 神経細胞と共に神経系を構成する3種のグリア細胞(神経膠細胞)の1種で、小神経膠細胞とも呼ばれる。中胚葉由来で貪食作用をもち、炎症があると活性化し修復にあたるが、異常活性が障害をもたらすこともある。

¹⁴ 膜通過装置。

に進歩すると考えられる。PET で標識されヒトに投与可能な薬剤は多く開発されてきているが、生体内の重要な受容体、トランスポーター、酵素、病的蓄積タンパクの全てが可視化できているわけではなく、様々なリガンドの開発が進行中である。また、生体内において内因性の神経伝達物質の放出量を測定する生体機能イメージングが、ドーパミン以外の神経伝達物質では実現できておらず、セロトニンやグルタミン酸を対象にした新たなリガンドの開発方法の確立が進んでいる。

(3) 脳磁図 (Magnetoencephalography, MEG)

脳磁図あるいは脳磁場は、脳磁図 (場) 計測装置 (脳磁計) を用いて記録される脳内の磁場活動である (図 4)。近年、急激に普及し、現在は世界で 200 台近くの大型脳磁計が稼働している。特徴的なことは、欧州特にドイツに多いこと、日本でも約 40 台が稼働しており世界有数の台数を誇ることである。MEG の紹介をするには、一般的に広く普及している脳波 (electroencephalography, EEG) と比較して説明するのが分かりやすい。大脳皮質錐体細胞では、樹状突起の先端部より基部に向かって細胞内電流が流れる。電流が流れるとその周囲には必ず磁場が生じる。したがって、EEG (電場) と MEG (磁場) は同一の現象を異なる方法で見るといってもよい。しかし、両者の決定的な違いは空間分解能である。脳と頭皮の間には脳脊髄液、頭蓋骨、皮膚という導電率が大きく異なる 3 つの層がある。したがって、脳で発生した電場は大きな影響を受け、頭皮上に置いた EEG 電極から正確な脳の活動部位を知ることは困難である。一方 MEG の場合には、磁場は導電率の影響を全く受けなため、記録条件が良好ならばミリメートル単位で活動部位を正確に知ることができる。これが MEG の最大の長所である。また MEG は EEG と同様にミリ秒単位の高い時間分解能を有する。

国内外ともに、現在の研究は理学・工学的研究、臨床医学的研究、基礎医学あるいは基礎神経科学的研究の 3 方向に分類される。理学・工学分野は、機器 (超電導量子干渉素子、SQUID など) の製作と記録分析方法の研究 (逆問題解法などのプログラム開発) の 2 つに大別される。いわばハードとソフトの研究である。臨床医学的研究は、今後最も進歩が期待される分野である。北米および日本においても、いまだ限られた条件ではあるが保険適用が開始され、大学や研究所だけではなく一般病院でも導入されるようになってきた。現在、診断に MEG が最も利用されている疾患は「てんかん」と「脳外科的疾



図 4 脳磁計

患」である。てんかんは、EEG では記録されないか記録困難な波形の検出に MEG が有効な例があり、またその波形の発生源を検出することが可能である。内科的には治療困難な症例に外科的手術を行う場合に MEG が有効である。MEG の脳外科的疾患への応用としては、特に脳腫瘍患者の術前診断に有効である。最近は神経内科疾患、精神科疾患あるいは小児科疾患への応用の報告が増加してきており、今後の研究の進展が期待される。基礎医学ないしは基礎神経科学分野においては、fMRI や PET とならんで MEG の研究は高い注目を集めている。MEG は PET あるいは fMRI に比し時間分解能が圧倒的に高いことが最大の長所であり、これを利用して脳内での情報伝達をミリ秒単位で計測することができる。多くは健常者を対象とした研究であり、視覚、聴覚、体性感覚などの様々な分野で応用されている。例えば第 1 次体性感覚野の身体各部位に対する受容野分布は、数十年前にペンフィールドらが手術中の刺激実験により推定したホムンクルス¹⁵が一般に広く知られている。しかし、非侵襲的方法が確立されていなかったため、確認する方法がなかった。近年 MEG を用いてその再確認が行われており、かなり個人差があること、また左右の半球で差のあることなどが分かってきた。同様に高次脳機能の研究も盛んに行われている。

(4) 近赤外線分光法 (Near-Infrared Spectroscopy, NIRS)

測定対象に近赤外線を照射し、吸収された度合い(吸光度)の変化によって成分を算出する方法が近赤外線分光法であり、略して NIRS とも呼ばれる。NIRS は、農業、食品産業などで成分分析に用いられてきたが、近年は医学、神経科学分野での使用に注目が集まっている。酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンでは、近赤外線の吸光特性が異なる。これを利用して、脳の大脳皮質における血流量、酸素消費などの計測に利用することができる。神経科学研究に用いる場合には、fMRI と同様に機能的 NIRS (fNIRS) と称されることもある。NIRS の最大の長所は、fMRI や MEG 計測時のように、被験者を拘束する必要がないことである (図 5)。また、検査が簡便であることも大きな長所である。その特性を利用して、料理中や歩行時のように、被験者が活動している時の脳活動を計測することができる。最大の短所は、近赤外線は波長の特性のため深部まで光が到達しないことである。したがって、大脳皮質の表面の脳活動しか記録することができない。深部、例えば大脳基底核の活動の計測は fMRI を用いなければならない。

近年、臨床医学分野で高い注目を集めているのは、NIRS を用いた精神疾患 (うつ病、統



図 5 近赤外線分光法 (NIRS)

¹⁵ 刺激により明らかとなった大脳皮質の運動や感覚を支配する部位に合わせ、人の絵を描いたもの。

合失調症、双極性障害など)の鑑別診断である。外来でも簡便に検査できるため、今後の症例の集積が期待される。基礎医学、神経科学分野では、乳幼児、特に乳児を対象とした検査に注目が集まる。fMRI, MEGのように拘束が必要な検査は、乳児には不可能に近い。しかし、NIRSは拘束する必要がないため、乳児の脳活動を覚醒状態で記録することが可能である。乳児は頭も小さく骨も薄いため、頭皮上に置いたセンサーと脳との距離が短い。したがって、NIRSの最大の短所である「深部まで光が届かない」という点はあまり問題にはならない。最近では、乳児が嫌がらないような軽くて柔らかい記録用センサーが開発されたため、今後の乳児の脳機能研究は急速に発展することが期待されている。

(5) 多光子顕微鏡

多光子励起とは、二つ以上の光子が同時に分子に吸収され励起を起こす現象である(図6)。多くの場合は2光子励起であり、これを起こすには、光源として非常に短いパルス幅(約100フェムト秒¹⁶⁾に圧縮され、かつ、パルス期間中は極端に強い光が出るフェムト秒レーザーを用いる必要がある。この光をレンズで集光すると、焦点では光の密度が異様に強くなり、通常起きることのない2光子吸収と励起が起きる。焦点以外では光の密度が十分でないために、2光子吸収は起きずレーザー光は標本を通り抜け、観察に関係のない光の吸収をなくすることができる。さらに、2光子励起には1光子励起の倍の波長の近赤外光を使うために組織のより深部まで励起することができる。こうして点状に励起して得られた蛍光からレーザー光を走査することで2次元画像として再構築する。通常の1光子励起法による観察では、20ミクロン以上の組織や細胞の深部はよく見えないのに対して、0.5ミリの深部における観察までは容易である。こうして2光子励起顕微鏡法は臓器のやや深部における分子・細胞機構を見る際に欠くべからざる方法論となっている。1・2・3・・・光子励起というのは物理学の専門用語で、伝統的には算用数字を用いる。

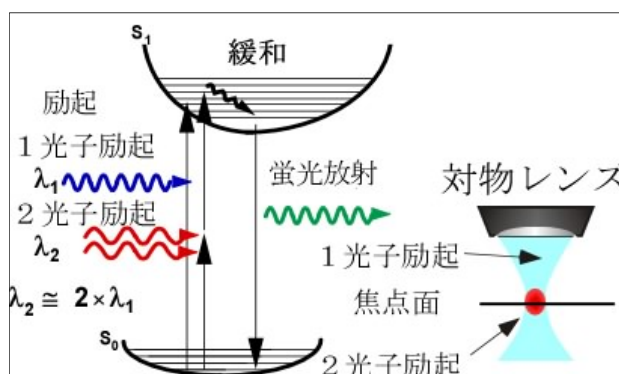


図6 多光子顕微鏡の原理[7]

2光子励起顕微鏡によって、個体標本やスライス標本での多数の細胞の観察が著しく促進した。最近では、蛍光プローブやその遺伝子導入法の進歩とともに、これまでは見ることでできなかった構造や機能の観察が可能となっている。光源がパルスであることを利用して、ナノ秒¹⁷⁾の蛍光寿命測定を行い、分子間相互作用を測定することも行われる。蛍光観察だけでなく、同じ原理から光化学現象が点状に起こせ

¹⁶⁾ 1フェムト秒は 10^{-15} 秒。

¹⁷⁾ 1ナノ秒は 10^{-9} 秒。

ることも重要な特性で、例えば、光で活性化するケイジド試薬¹⁸を用いて単一シナプスや神経細胞を刺激することも広く利用されている。また、ドーナツ状の誘導放出を起こすことにより空間解像度を上げるStimulated emission depletion (STED)顕微鏡と組み合わせると、100ナノメートル以下の超解像が臓器内で得られる。より長波長の光を利用することでより深部の測定をすることが試みられている。レーザー走査を高速化することで、覚醒動物の観察や、固定し透明化した脳の回路の広範な3次元構築をする可能性が検討されている。これらの最先端の技術を利用するためには、資金的な支援の他にレーザー光学の専門家と医学生物学者が共同する場を作ることが重要である。

(6) オプトジェネティクス、光遺伝学

光遺伝学は2005年に開発された新しい研究技術であるが、既に神経科学研究分野において、必要不可欠の技術となっている[8]。光遺伝学に用いられる光活性化分子の1つであるチャネルロドプシン2(ChR2)は、緑藻類クラミドモナスの眼点に発現する膜タンパク分子である。青色光によって活性化されて内蔵するイオンチャネルを開口させる(図7)。イオンチャネルの開口に伴いNa⁺などが細胞外から細胞内へ流入する。これによって、神経細胞では活動電位が発生し、活性化される。一方、ハロロドプシン(HaloR)を用いると、光で神経活動を抑制することもできる[9]。HaloRは古細菌に発現する分子であり、橙色光によって

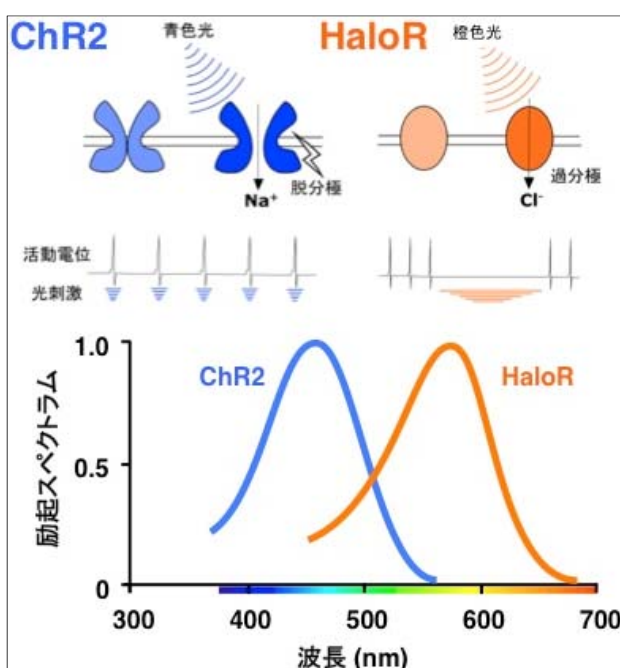


図7 オプトジェネティクスの原理
(名古屋大学 山中章弘教授提供)

活性化されるとCl⁻イオンポンプが駆動される。これによって、膜電位を過分極させるために神経活動が抑制される。これらの光活性化分子を狙った細胞だけに発現させると、透過性の高い光をその神経細胞に対して照射することにより、光活性化分子を発現する細胞の機能だけを高い時間・空間精度で操作(活性化、もしくは抑制)できる。また、照射する光の波長を変えることで、活性化と抑制を瞬時に切り替えることもできる。光遺伝学を用いると、全ての神経回路が保存された個体において、特定の神経活動を操作することが可能となる。そして、その神経活動操作の結果として表出する行動発現を解析することにより、その神経細胞が担う機能を明らかにすることができる。これまでに線虫、ハエ、齧歯類や霊長類に至るまで様々な動物

¹⁸ 特定の刺激(例えば光)で活性化する試薬。

種において適用され、重要な神経機能の解明に繋がった。

また、光ではなく、化合物を用いて特定の神経活動を操作する技術(DREADD)も開発されている[10]。元来体内にある物質を受容する受容体を変化させて、体内の物質に対する反応性をなくし、ある化合物のみを認識する人工的な受容体を作成する。そして、その人工受容体を狙った神経だけに発現させると、化合物を動物に与えた時だけにその神経の活動を操作することができる。光遺伝学と比較すると、時間的精度は低くなるが、簡便にかつ長時間神経活動操作が可能である。光遺伝学と組み合わせることで神経活動に多様な操作を加えるような研究も開始されている。

(7) 発光イメージング(Bioluminescence imaging)

生物が発光する仕組みを利用して、発光画像の撮像や発光量の定量を行い、目的とする生体機能を研究するのが発光イメージング法である。フォトンカウンティングシステムを用いることで定量性がよく、励起光が不要であるため光毒性が少ない。このため、長期間の計測や定量が必要な機能イメージングに、その利用が急速に広がっている。一方、蛍光イメージングと比較して輝度が低いため、ミリ秒単位の急速な変動や、一分子解析などの高解像度解析には不利である点が欠点である。

発光する生物は、細菌、菌類、昆虫、甲殻類、軟体動物など多種に及ぶ。これらの生物は、発光を触媒する酵素と基質の両方を合成し、体内、あるいは種によっては双方を体外に分泌して発光する。ルシフェラーゼは発光酵素の、ルシフェリンはその基質の総称である。発光反応の多くはATPを利用する酸化反応であり、熱を発しない「冷光」である。最も多く利用されている発光酵素はホタルルシフェラーゼであり、哺乳類細胞で効率良く発現するよう改良が加えられてきた。現在では、緑色領域や赤色領域で発光するルシフェラーゼ、分泌型ルシフェラーゼなども利用されている。発光イメージングでは、ルシフェラーゼを、1) 目的とする遺伝子のプロモーター下流に挿入し、導入細胞や個体で転写活性の変動を測定する。2) 目的とするタンパクとの融合タンパクを発現させ、その変動を観察する。3) 強制発現プロモーター支配下に発現させた癌細胞などを移植し、浸潤、転移、治療効果判定などに用いる、などの利用が多い。蛍光計測が励起光を必要とするため、計測が主に体表に近くに限られ、また、個体内計測では自然蛍光がしばしば障害となるのに対し、生物発光は透過性が良く、体内からの発光の体表からの計測が比較的容易である。このため、*in vivo*イメージングに適している。生物発光イメージングには、感度のよい発光計測システムが必要であるが、我が国は光学機器開発で国際的にトップレベルにある。特に、微弱発光量定量のための光電子増倍管開発は我が国の独壇場であり、冷却CCDカメラに関しても、国際市場で優位を誇っている。21世紀は光技術の世紀とも言われる。発光イメージングにおいても、今後、さらにカメラの高感度、小型化による携帯CCD開発や体内計測などが進むと予測され、研究のみならず、臨床検査や医療応用に期待がかかる。

3 計算科学の導入による医学・創薬研究の推進

(1) 機能イメージングの最前線「脳の暗号を解読する」

脳を介して「心を読む」装置は古くからフィクションに登場するが、その可能性が神経科学の議論の対象となったのは、ごく最近のことである。従来の神経科学では、刺激や課題を与えたときの脳活動を計測することで、脳が情報をどのように「符号化（コーディング）」しているかを明らかにしてきた。しかし、脳活動から心を読むには、その逆の手続きである「復号化（デコーディング）」が必要である。すなわち、脳活動が与えられたときに、未知の刺激や心理状態を推定しなければならない。そこでまず、デコーディングの概念を概観した後 fMRI を用いたデコーディング研究法を紹介し、最後に脳画像デコーディング技術の今後の展望について議論する。

① 神経デコーディング

現代の神経科学では、脳活動が情報を「コード（符号化）」していると見なす。コンピュータの中で情報が 0 と 1 の列でコードされているのと同じように扱うのである。心の状態も脳によってコードされた情報である。従来の神経科学研究では、動物や被験者に与えた刺激や課題によって生じる脳活動を観察することで、脳が外界の情報や心理状態をどのようにコードしているかを明らかにしてきた。デコーディングを行う際も、コーディングと同様、脳活動と刺激や課題の間の統計的相関関係に注目する。だがコーディングの場合とは異なり、脳活動信号から刺激や心的状態を推定する数理モデル（「デコーダ」）を構成する。機械学習やパターン認識のアルゴリズムを使って、脳活動信号を入力、刺激や課題の変数を出力とするデコーダを作ることが多い。従来、パターン認識の数理モデルが、脳の情報処理をモデル化するために利用されてきたことを考えると、脳活動をデコードするために、これらの「小さな脳のモデル」を用いる点は興味深い。脳を見渡すある種の「ホムンクルス」を仮定するのである。

② fMRI 画像のデコーディング

fMRI に代表される非侵襲脳計測技術が近年急速に普及し、ヒトの脳を対象とする「ニューロイメージング」が飛躍的に進歩した。しかし、fMRI を用いた多くの神経科学的研究は、刺激や課題の条件によって活動に差が出る fMRI 画像の画素（ボクセル）を空間的にマップし、脳のどの部位が刺激や課題の種類に対応するかを大まかに同定するものであった。現在一般に使われる fMRI の画素は、神経細胞、あるいは、神経細胞群の機能的単位をなすコラム構造に比べて非常に大きなサイズであるため、刺激が動いているか止まっているかなど、大雑把な情報しか抽出できないと考えられてきた。

しかし、fMRI を含む多くの非侵襲脳計測装置は、元来多チャンネル仕様であり、脳内の多くの点から同時に信号を記録することができる。したがって、脳の各領域に表現されている情報を、多チャンネル（画素）の信号を組み合わせでデコードす

ることで、個々の画素の解析では検出できない刺激・課題選択性を調べることができるとも思われる。(株)国際電気通信基礎技術研究所の神谷らは、コラム構造¹⁹などの微細な神経表現を可視化するには十分な解像度がなくても、個々の画素に含まれるわずかな情報を組み合わせることで高い選択性が得られることを示した [11, 12]。このような選択性のことを「アンサンブル特徴選択性」と呼ぶ。

③ 主観的心理状態のデコーディング

ヒトが見ている縞模様の傾きを fMRI 信号から予測する実験を例として挙げよう。傾きの異なる縞模様をあらかじめ被験者に見せ、その際の脳活動パターンを fMRI で計測する。そして、縞模様の傾きと脳活動パターンの関係をデコーダに学習させる。次に、ある未知の傾きの縞模様を見ているときの脳活動をこの学習したデコーダで解読すると、その縞模様の傾きを予測することができる。縞模様の傾き以外にも、物体の種類（顔、家、道具など）や、色、画像の運動方向など、ヒトが見ていた画像の特徴や手の動きも同様の原理で読み取ることができる（図 8）。

さらに一歩進んで、ヒトが実際に見ている外界の画像だけでなく、注目しているものや、想像しているイメージでも、同じように脳活動パターンから判別できることが示されている。同じく縞模様からなる画像を使った実験例を挙げよう [11]。

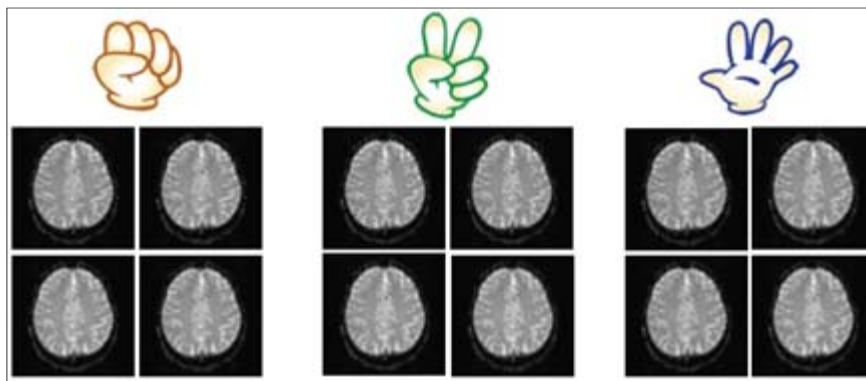


図 8 グー・チョキ・パーをデコーディング [13]

まず、被験者に傾きの違う縞模様を実際に見てもらい、そのときの脳活動から被験者が見ている縞模様の傾きが読み取れるようにデコーダに学習させる。次に、2つの傾きの違う縞模様を重ねた画像を見てもらい、どちらか片方の傾きの縞模様だけに注目してもらうようにする。このときの脳活動を学習済みのデコーダで解析すると、被験者が注目している傾きを判別することができる。この実験結果は、提示画像だけでは分からないその人の心の中での知覚状態を読みとれるという意味で、初歩的なマインド・リーディング（読心術）とみなすこともできよう。

④ 視覚像再構成

しかし、これらの方法には共通の限界がある。それは、デコーダの予測が、事前に学習しておいた数種類の画像の中のどれか一つを選択しているに過ぎず、例えば縞模様を画像としてそのまま復元しているわけではない、という点である。被験者が見ている画像を学習済みのカテゴリに分類して予測するのではなく、画像そのも

¹⁹ 大脳皮質の表面に垂直な直径 300-500 マイクロメートルの円柱状の構造で、機能的最小単位と考えられる。

のとして脳活動から再現することはできないのだろうか。神谷らは2008年に、ヒトが見ている画像をそのまま画像として復元すること（視覚像再構成）に成功した[14-16]。この技術で重要なポイントは、画像全体をそのまま扱うのではなく、画像を大きさの異なる小領域に分割し、それぞれの小領域の状態（画像のコントラスト）を脳活動から予測し、その予測値を後で組み合わせて画像に戻すという点である。

これにより、小領域の予測値の組み合わせで表現できる全ての画像種が再構成可能になる(図9)。その結果、わずかな数100パターンの画像と脳活動との対応関係を学習しておくだけで、1億通り以上の画像種を脳活動から高い精度で再構成できることが分かった。

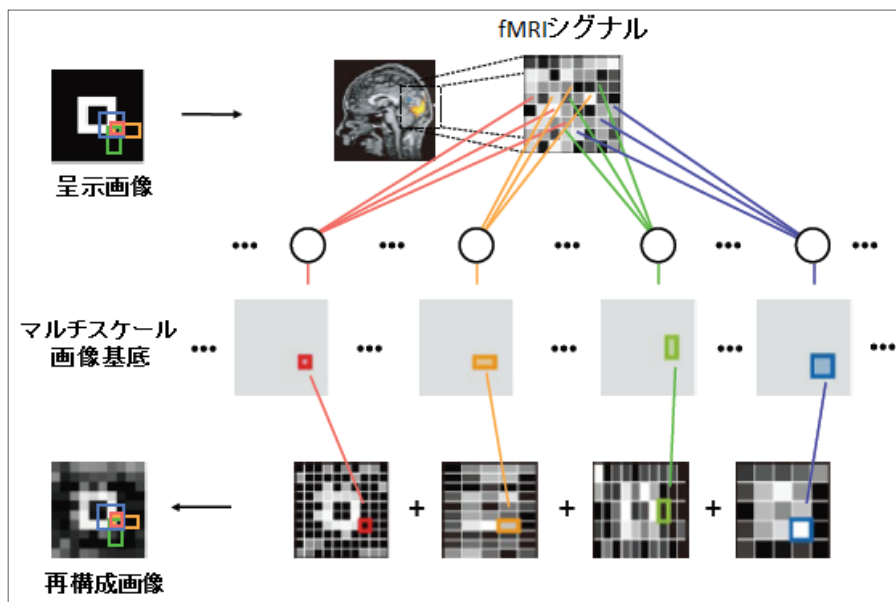


図9 視覚像の再構成[14]

⑤ 夢内容のデコーディング

夢は外界からの刺激とは関係なく生じる主観現象で、見た本人にしかその内容が分からない、すぐに忘れてしまう、などの理由から、客観的な解析が困難な対象である。しかし最近、睡眠中の脳活動を計測し、得られた脳活動パターンを解析することで夢の内容を解読し、客観的に評価する手法が開発された[17]。実験では、fMRIを用いて睡眠中の脳活動を計測し、被験者を覚醒させ、直前に見ていた夢の内容を言葉で報告させる、という手続きを繰り返した。実際に画像を見ているときの脳活動を使って、見ている物体を脳活動パターンから予測するパターン認識アルゴリズムを構築し、睡眠中の脳活動を解析することで、夢の報告に現れた物体を高い精度で予測することに成功した。この結果は、夢を見ているときにも画像を見ているときと共通する脳活動パターンが生じていることを示している。この方法は、夢の解読だけでなく、自発的に生じる脳活動の機能解明や、幻覚などの精神疾患の診断にも貢献することが期待される。

以上、これまでの研究から、fMRI 画像から詳細な心の状態が読み出せることが分かってきた。脳内の情報がこれまで以上にさらに高精度に、自由自在に読み出せるようになれば、運動の意図を脳活動から正確に読み取ることが可能となり、脊髄

損傷などにより運動機能に障害を持つ人々にとって大きな福音となる。また、発声器官に障害のある人が、脳活動のみを介してコミュニケーションをとることができるようになるかもしれない。技術が成熟すれば、健常者にも、身体の制約から解放された新しい情報通信手段となりうるだろう。これらの応用においては、fMRIのような巨大な装置を使った方法や、脳内刺入電極のような侵襲性の高い方法を用いるのではなく、携帯性にすぐれた低侵襲かつ簡便な脳活動計測手段の開発も必要になる。また運動や知覚のみならず、人の嗜好性などの複雑な情報までも脳活動から読み取る研究も進められており、脳計測から得られる情報を商品開発や評価に活かす「ニューロ・マーケティング」という新しい分野も注目を集めている。一方、脳内の情報は究極のプライベート情報であるということに留意しなければならない。脳から情報を読み取る技術が進展すればするほど、脳内情報の利用には注意が必要になる。技術の進歩にあわせて、倫理的側面からの議論や法整備についての検討を行わなければならない。

(2) 生命の仕組みに基づく薬の効果・毒性の理解から医薬品創製まで

近年の生命科学・計算科学の発展により、人体シミュレーションに基づく医療・創薬の推進が可能となってきた。この中で、患者個人における薬効・毒性発現を予測し、個別化医療を実践するためには、薬物動態の理解が必要となる。薬物動態については、各臓器を一つのコンパートメントとして捉え、各臓器の生理学的情報を組み込んだ上で、臓器間を血液の流れにより結びつけることにより、生理学的薬物速度論モデルが構築されてきた。本モデルは、生体の仕組みに基づいて薬物体内動態を予測することを可能にした数理モデルであり、*in vitro*での代謝実験の結果からヒトでの薬物動態を予測することもでき(図10)、製薬企業での医薬品開発の効率化に役立っている。また、実際の医療においては、このモデルの考え方に従い、代謝酵素に遺伝的多型を有する患者における薬物動態を予測すること、また複数の薬物を服用することにより生じる薬物間相互作用に基づく薬物動態の変動を予測することが可能となり、個別化医療の実践においても大きな役割を果たしている。

さらに、生体の仕組みのモデル化と計算科学による解析により、薬物毒性の予測も可能となりつつある。分子標的薬は、特定のがんに高発現しているチロシンキナーゼ²⁰などの分子を標的として開発された薬物であるが、標的以外の分子を阻害することにより、予期せぬ重篤な毒性を発現することがある。生体内に発現している500種以上のチロシンキナーゼによる情報伝達マップを作成し、システムバイオロジーに基づく解析を進めたところ、どのキナーゼをどの程度阻害することにより、分子標的薬による心毒性が発症しうるかの理解が可能になりつつある。この解析を抗がん効果に適応することにより、効果的な標的分子を同定することが可能となることが期待される。

²⁰ タンパク質の中のチロシンをリン酸化する酵素。

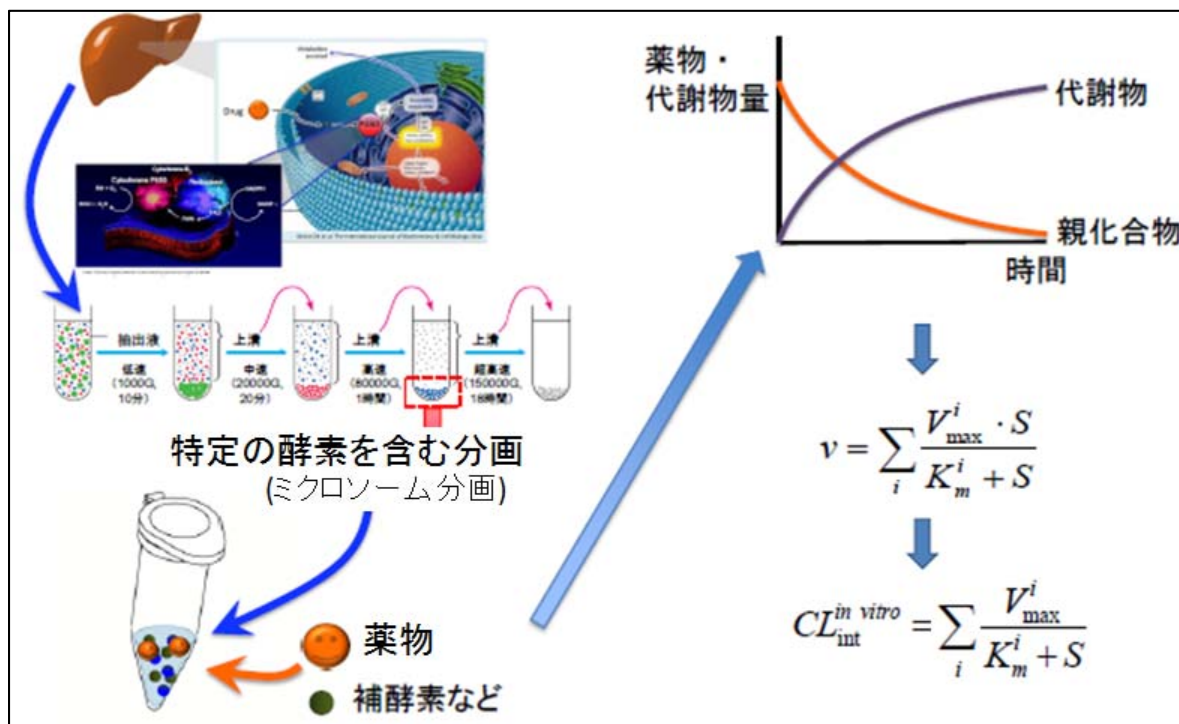


図 10 肝ミクロソーム²¹を用いた *in vitro*代謝実験からの薬物動態予測：
*In vitro*実験から、*in vivo*での薬物代謝を予測できる[18]

以上のように、生体の仕組みを理解し、生命科学と計算科学を融合させることにより、医療の発展、新規医薬品の創製が可能になってきた。

(3) 個体レベルのシステム生物学の実現に向けて—体内の「時間」を理解する—

250年以上も昔、スウェーデンの植物学者のカール・フォン・リンネはユニークな時計を発明した。「花時計」として発表されたその時計は、いろいろな花の開閉時間を観察し、これを利用して、午前6時から正午までに咲く花と、正午から午後6時までに閉じる花を1時間ごとに配置したものである。この花時計を一目見て、どの花が咲いているのか、あるいは、どの花が閉じているのかを観察すれば、地球上のその場所がいま何時かが分かる。つまり、花時計を通して花が知っている時間を人は教えてもらうことができる。では、それぞれの花がそれぞれ決まった時間に花開くことができるのはなぜか？それは、花は自然が創り上げた時計を備えているからである。

花と同じようにヒトの体中にも自然が創り上げた時計があり、「体内時計（概日時計）」と呼ばれるこの時計は、約24時間の周期でリズムをうち、光や温度の変化を感知してリセットされ、体内で起こる様々なイベントのタイミングを調節している。花が決まった時間に咲くように、ヒトは朝自然に目が覚め、花がある時刻が来ると閉じるように、ヒトも夜になると自然に眠たくなる。皮膚や心臓や血管を

²¹ 細胞内小器官の一種。小胞体とも言う。タンパク質合成（粗面小胞体）や脂質合成（滑面小胞体）を行う。

はじめとして、腸や肝臓などのほとんどの臓器の細胞は体内時計を持つ。決まった時間におなかがすいて「腹時計」が鳴るのも、物理的な実体が存在する。このように体全身に無数に散らばる時計細胞は、全体として統一的な時間を刻んでいる。

近年、これら一つ一つの時計細胞の中に、朝・昼・夜の3つのスイッチがあることが分かってきた[19-29]。このスイッチを押したり、消したりする役目を担っているのが「時計遺伝子」群で、20個程存在することが現在までに明らかになった。つまり、ヒトの体の隅々にある時計細胞という舞台の中で、これら20人あまりの役者たちによる体内リズムという劇が、朝・昼・夜の三幕構成で毎日繰り返されているのである(図11)。さらに、体内時計は、朝・昼・夜といった1日の中での時間だけではなく、春・夏や秋・冬といった1年の中での時間、即ち季節を感知する際にも重要であることが分かってきた。春・夏は「日が長い」ということで感知し、体は「日の長さ」によって四季を感じ取っている。体内時計は、日の長さの計測に、重要な役割を担っている。例えば、体がまだ「夜」の状態のときに光が飛び込んでくると「日が長い」と感じ、いまは「春・夏」だと結論する。体内時計と飛び込んでくる光の情報とを利用した、いわば「体内カレンダー(光周性)」が生物の体に備わっている。このように朝・昼・夜といった1日の時間や春・夏や秋・冬といった1年の中での時間が、体内では遺伝子の働きによって表現されている。

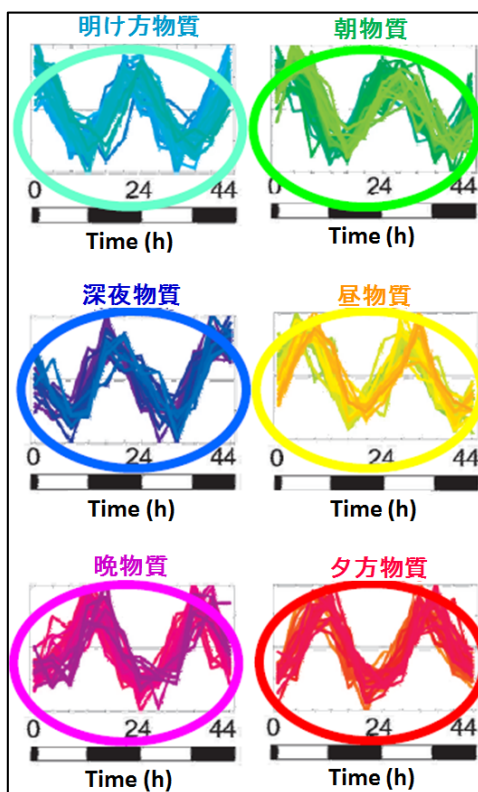


図11 時刻表示物質の時刻表(分子時刻表) [20]より改変。

(4) 予測医学の応用：マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータによる基礎医学、臨床医学研究の現状

マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ UT-Heart は過去十数年にわたる集中的な研究開発の結果、基礎医学や臨床医学に貢献が可能な水準に到達している。マルチスケールシミュレーションとは時空間の尺度が異なるマイクロモデル(例えばサルコメア²²内の収縮タンパクのキネティクス²³)とマクロモデル(心臓や血流のメカニクス)を連成させて解くことを意味し、これにより近年発展の著しい分子生物学の知見を臨床医学に結びつけることが可能となる。実際 UT-Heart では心臓モデルを構成する各有限要素に埋め込まれた多数のミオシン分子の確率的首振り

²² 筋原線維。アクチンとミオシンから構成され、筋収縮のための細胞内装置。

²³ 動力学。

運動を刻々計算することにより心筋の収縮ひいては心臓の拍動が実現され、またその結果心臓の各所で生じる歪や歪速度が個々の分子運動にフィードバックされる。したがって、ある一つのタンパク分子の異常が心臓の拍動にどのような影響を及ぼすかさえ知ることができ、既に肥大型心筋症の解明などをはじめとする研究が進められている (図 12)。このような計算手法の開発はもちろん膨大な計算パワーを必要とするが、近年の計算機の長足の進歩、さらには京などの超並列コンピュータの出現によりもはや夢物語ではなくなった。マルチフィジックスシミュレーションについては、UT-Heart では代謝モデル

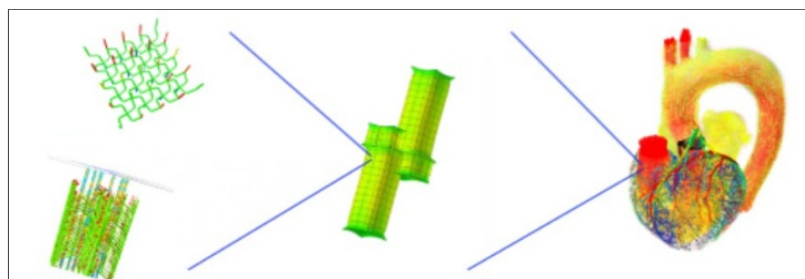


図 12 UT heart のマルチスケールシミュレーション [30]

に代表される化学反応から電気現象や力学現象までが連成系として統合された数理モデルとなっている。

以上のような観点から基礎医学に貢献できる心臓シミュレータは世界に類をみないが、一方で、個別患者の心臓機能をコンピュータ内に再現する研究も並行して行われ、既に臨床医学にも応用されはじめています。例えば東大附属病院を中心に、左右両心室をペースングする心臓再同期療法 (CRT) の後ろ向き研究が進められています。これにより responder (治療反応者)、non-responder (治療抵抗者) の区別が事前にできるようになり、また responder の場合、ペースング箇所やタイミングなどを最適化することも可能となる。外科手術についても、やはり後ろ向き研究が行われており、先天性心疾患などに対するコンピュータ上での仮想手術を通じて、事前に最適な術式を選択することができるようになる。厚生労働省から「先進医療」の認可を取得するには、これらの症例解析のさらなる蓄積が必須である。

この他、創薬や医療機器開発への応用も進んでいる。UT-Heart の研究開発は、決して欧米の研究の後を追ったわけではなく、また欧州での EU heart²⁴に見られるように大規模な連合を組織した大型プロジェクトとして行われたわけでもない。連続体力学とその数値解析法で研鑽を重ねた研究者と、臨床と基礎に精通した心臓医学の研究者が、独自の価値観と技術に基づき一つの理想を追求した結果、現段階に至っている。この種の前例に乏しい新たな研究開発では、海外を模範とした大規模プロジェクトを立ち上げればブレークスルーが期待されるというわけではないことに留意する必要がある。

(5) スーパーコンピュータを用いたバーチャルヒューマン構想

京におけるシミュレーションのグランドチャレンジ「次世代生命体統合シミュレ

²⁴ 欧州の多くの企業と研究機関が参画する心臓シミュレータプロジェクト。

ーション生体シミュレーション」[31]や革新的ハイパフォーマンス・コンピューティング・インフラ(HPCI)戦略分野1における「予測する生命科学・医療および創薬基盤」[32]として、人体を対象とした各種シミュレーション研究が推進されている。これらの研究では、複雑な生命現象を大規模な計算能力を持って再現することを目指している。現在解明されている小さなスケールや単数の数理モデルを統合して大規模計算を行い、さらに、複数事象を練成し解析することにより、生命現象のシミュレーションが可能となる。

生命現象の数値解析には、現象の素要素の理解とその対象のモデル化が必須である。素要素の数理モデル構築は、システムバイオロジーや生物物理学などの複数の観点・分野の研究から、生命現象のモデル化が進められている。一方、計算対象の形や場を表す空間の情報としては、医療用画像診断装置である、X線CTやMRIなどによる撮影情報が用いられている。これらのシミュレーションに利用できる画像情報として、米国におけるVisible Human Project、EUにおけるVirtual Physiological Human(VPH)、日本においても情報通信研究機構から公開されている全身数値モデル「TARO」「HANAKO」や人体全身シミュレーションを目的とした理研数値人体モデル5体などがある。これらの人体モデルには、撮影した画像情報、臓器組織の属性IDや臓器の形状のみならず、その箇所の臓器の属性、機械的特性、物性値、反応の場などの人体の種々の情報が格納されている。まさに地形データの地図情報から、緯度経度の測量情報に基づいた電子国土情報(国土地理院)に加えて、GPS情報による位置(座標)ごとの行政属性や建物、人口などが格納されているグーグルマップに類する人体情報の格納庫といえる。これらの数値人体モデルの構築には、撮影画像からの属性などの情報創出が必要であり、画像処理や人の判断に基づく作業に大変な労力を要している。

一方、ヒトは二人として同じ体を持たないことから、患者個別の疾患や薬理動態などのシミュレーションを行う場合には、標準的な人体モデルでの解析では不十分であり、個別別の情報を扱うことが必要である。ここでは、個別別のデータの収集に加えて、収集した情報から個別臓器の属性を付加するための情報処理技術の確立が必要である。医用画像処理の分野においては、疾患を検知する自動診断の技術開発が進められているが、シミュレーションに資する包括的な画像情報処理の研究は緒に就いたばかりであり、患者個別別の人体モデルを自動的に構築するまでには至っていない。

このような複雑な現象を解析する手法として、画像処理の分野では大量のデータを収集し、その情報から共通する現象、原理を導き出すデータ駆動型研究が威力を発揮している。大量のデータを利用するためには、データを集めるだけでは不十分であり、データを集める仕組み、計算機が自動的にデータを扱うことができるデータベースの構築が必要である。大量のデータを収集して画像処理を行う仕組みの例として理化学研究所で開発されたICP(Image Communication Platform)と構築した

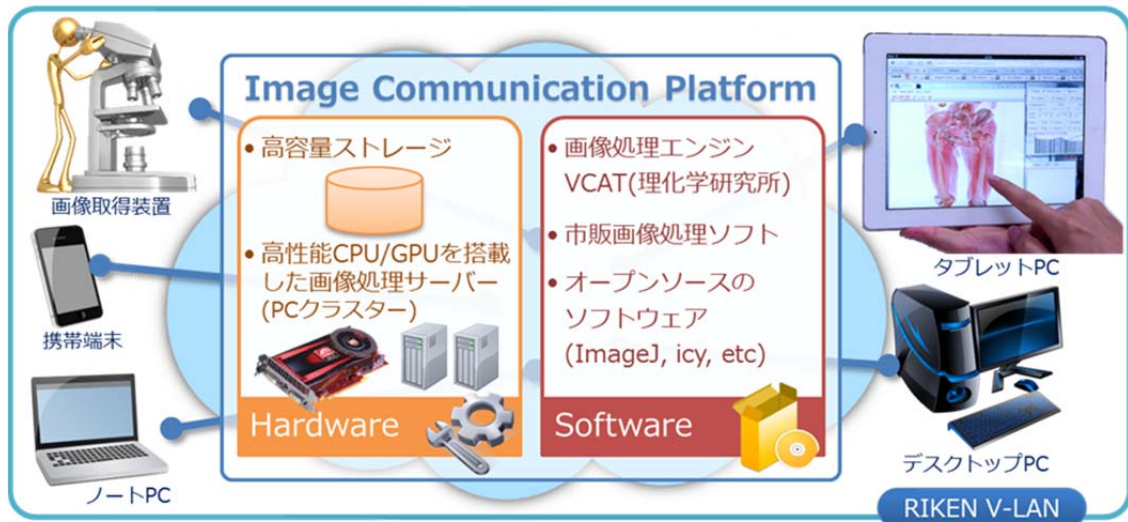


図 13 開発した新しい画像基盤システム ICP の概要

人体モデルを図 13、14 に示す [33]。

一方、我が国では、国の倫理指針として、医療画像の取り組みには、ヒト由来材料に準じた扱いが適用されている。このために、診断目的以外に医療画像を利用することができない。医療診断に関わる科学研究、工学研究に利用する際にも、患者の同意を得ること、倫理委員会の審査を受けることが条件となっている。これに対して、米国などにおいては、医用画像から患者名や生年月日などの個人を特定できる情報を切り離した匿名情報（連結可能を含む）は、倫理審査の対象外とされている。日本の画像処理研究者らは、患者からの同意を得た情報などの倫理委員会の承認を得た情報に加えて、外国で公開されている医療画像情報を使用して研究を実施しており、倫理審査やその取り扱い（情報処理により特定の臓器を認識した画像やシミュレーション結果も人由来情報として倫理委員会の管理下で保管が必要）に制限が加えられている。このような状況下では、外国で新たに生み出される画像にいち早くアクセスすることは困難であり、新たな画像解析技術の研究開発の足かせとなっており、日本国民固有の疾患に対する研究が停滞するのみならず、自動診断などの応用技術開発に遅れを生じる障壁となっている。患者の利益を損なわないよう匿名化した画像情報を研究に用いるための道筋を早急に確立する必要がある。

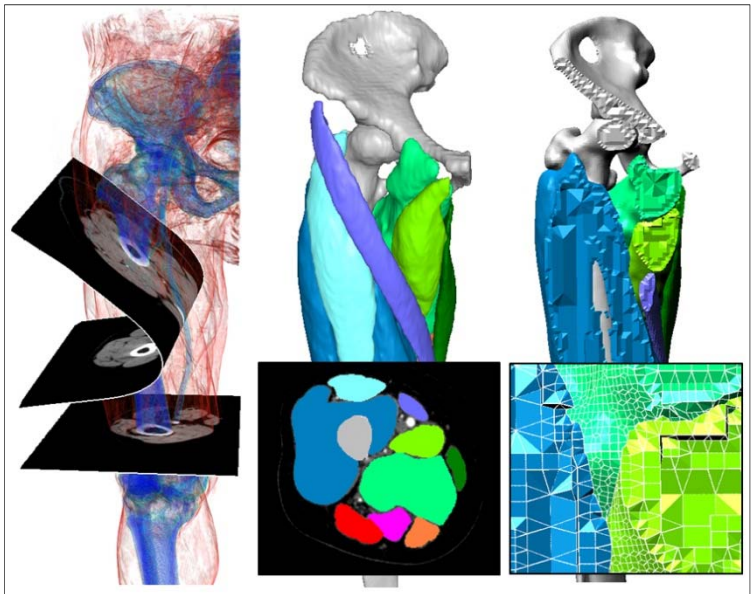


図 14 ICP を利用した高度な画像可視化・処理例

4 おわりに

ゲノム科学の進展とともに、ゲノムやプロテオーム情報の利用による医薬品開発が一気に進むことが期待されたが、期待通りの成果は、なかなか得られていない[34, 35]。医薬品開発に伴う困難の一つに、試験管内反応で得られた知見から予想される効果が、ヒトの生体内では必ずしも実現されない問題がある。したがって、このような問題を克服できる生命科学を推進することは喫緊の課題である。その一策として、「分子レベルで得られた生物学知見を統合化する手法を持つ研究者の育成」がある。現在、生命科学研究者の多くは、動物個体を用いた機能研究よりも、細胞・分子レベルの研究を先行させる傾向がある。*in vivo* 研究を行うには、動物の全身状態の管理、手術への熟練など、研究の精度に関わる様々の技術の開発や取得が必要となるが、大学や研究所では、定員削減や任期制の導入が進み、特任教員や博士研究員の割合が増大している[36]。このため、若手研究者にとって、個体レベルの研究は短期間で成果が上がりにくいと考えられ、敬遠される傾向にあることが一因となっている。さらに、教員に先立って技術系職員の定員削減が進んだ結果、動物飼育、動物実験をはじめ、長期の経験を要する多くの研究技術の継承が断絶しつつある。また、動物の維持にかかる費用や規制の増大に伴い、実験動物、特に、イヌや霊長類などの大型哺乳動物を扱える大学・研究施設の数が増えている。個体研究離れが続いてきた生命科学研究現場において、*in vivo* サイエンスの理念や技術を立て直すことは容易ではなく、国家的な取り組みが必要である。機能医科学分科会では、これまで培われてきた *in vivo* サイエンスの意義を見直し、これを先端的な研究手法と融合させつつ発展的に継承し、*in vitro* から *in vivo* までをシームレスに繋ぐ、21世紀の *in vivo* サイエンスの推進を提案する。

今、*in vivo* サイエンスを提案するもう一つの理由は、最近の *in vivo* 計測のための急速な技術革新にあることは、本報告で述べた通りである。このような先端技術を融合する先進的生体機能計測拠点を整備することで、統一したプロトコールでの生体情報計測を効率良く進めることができる。さらに、マルチスケール・マルチモーダルな計測・解析技術の研究開発により、生体機能情報の体系的集積化(フィジオーム・ファルマコーム)が進展する。これらの情報に基づき、インシリコで人体シミュレータ「バーチャルヒューマン」の構築を進める。このシミュレータを分子・細胞から個体にわたる機能計測で検証し、新たな概念を構築し、さらにそれを改善するというサイクルを繰り返し、できるだけ現実的なもの修正していく。このようなシミュレータを用いることで、生体機能・薬物作用のより正確な予測・制御が可能となり、医療費の削減、国民の健康寿命の延伸に大きく貢献できる。

一方、膨大な生体情報から必要情報をいかに抽出するかは、世界各国の共通の課題であり、今後さらに加速化する情報処理のために、分子・細胞・組織・臓器・個体レベルにわたるデータを選別し、包括的データの理解や処理ができる人材の育成が急務である[37]。これと同様に、数理モデルを理解し、良質なデータを提供することで、

実験研究とシミュレーションの両方を繋ぐことができる実験研究者の育成も、大きな課題である。このため、生体機能医科学と計算科学との連携、医工学の推進が強く望まれる。本報告で提案する *in vivo* サイエンスを推進することにより、医師の長年の経験や勘を必要としてきたこれまでの医療から、計算科学の導入によるテーラーメイドの予測医療・創薬へと展開することが期待される。

<参考文献>

- [1] 入來篤史. 2013, 近代科学発展史における『多臓器円環』の意義, *実験医学*, **31**, No.5 (増刊) 26-30.
- [2] “内臓同士が情報交換？体の恒常性維持に一役”、*日本経済新聞*、2012年、8月5日、17面 (サイエンス・ナゾ謎かがく).
- [3] Elsinga, P. et.al. (Ed), Trends on the role of PET in drug development, World Scientific Publishing 2012
- [4] Maruyama, M. et al. 2013, Imaging of Tau pathology. *Neuron*, **79**, 1094–1108.
- [5] 須原哲也、「創薬プロセスへの分子イメージングの応用—非臨床から臨床への迅速な橋渡し—」 *臨床薬理*, **43**, 191-192、2012年
- [6] Arakawa, R. et al. 2008, Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, **197**, 229–235.
- [7] <http://www.bm2.m.u-tokyo.ac.jp/theme.html#p1>
- [8] Boyden, E.S. et al. 2005, Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nature Neurosci* **8**, 1263-1268.
- [9] Zhang, F. et al. 2007, Multimodal fast optical interrogation of neural circuitry. *Nature* **446**, 633-639.
- [10] Armbruster, B.N. et al, 2007, Evolving the lock to fit the key to create a family of G protein-coupled receptors potently activated by an inert ligand. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104**, 5163-5168.
- [11] Kamitani, Y. & Tong, F. 2005, Decoding the visual and subjective contents of the human brain. *Nat Neurosci* **8**, 679–685.
- [12] Kamitani, Y. & Tong, F. 2006, Decoding seen and attended motion directions from activity in the human visual cortex. *Curr Biol* **16**, 1096–1102.
- [13] 宮脇陽一, 神谷之康. 2011, 脳情報デコーディング技術とその応用. *計測と制御*, **50**, 888–894.
- [14] Yamashita, O. et al. 2008, Sparse estimation automatically selects voxels relevant for the decoding of fMRI activity patterns. *Neuroimage* **42**, 1414-1429.
- [15] Miyawaki, Y. et al. Y. 2008, Visual image reconstruction from human brain activity using a combination of multiscale local image decoders. *Neuron* **60**, 915–929.
- [16] Fujiwara, Y. et al. 2013, Modular encoding and decoding models derived from Bayesian canonical correlation analysis. *Neural Computation* **25**, 1-27.
- [17] Horikawa, T. et al. 2013, Neural decoding of visual imagery during sleep. *Science* **340**, 639-642.
- [18] Sevier D.K., et al. 2012, Hepatocytes: The powerhouse of biotransformation. *Internat. J. Biochem. Cell Biol.* **44**, 257– 261.

- [19] Ueda HR, et al. 2002, A transcription factor response element for gene expression during circadian night. *Nature* **418**, 534-9 (2002),
- [20] Ueda HR, et al. 2004, Molecular-timetable methods for detection of body time and rhythm disorders from single-time-point genome-wide expression profiles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 11227-11232.
- [21] Ueda HR. et al. 2005, System-level identification of transcriptional circuits underlying mammalian circadian clocks. *Nature Genetics* **37**, 187-192.
- [22] Sato TK. et al. 2006, Feedback repression is required for mammalian circadian clock function. *Nature Genetics*, **38**, 312-319, *Nat Cell Biol.* 9, 1327-2434
- [23] Nakao N. et al. 2008, Thyrotrophin in the pars tuberalis triggers photoperiodic response. *Nature* **452**, 317-322.
- [24] Kumaki Y, et al., 2008, Analysis and synthesis of high-amplitude Cis-elements in the mammalian circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 14946-14949.
- [25] Ukai-Tadenuma M. et al., 2008, Proof-by-synthesis of the transcriptional logic of mammalian circadian clocks. *Nat Cell Biol.* **10**, 1154-1163.
- [26] Minami Y. et al. 2009, Measurement of internal body time by blood metabolomics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 9890-9895.
- [27] Isojima Y., et al. 2009, CKI epsilon/delta-dependent phosphorylation is a temperature-insensitive, period-determining process in the mammalian circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 15744-15749.
- [28] Masumoto KH. et al. 2010, Acute induction of Eya3 by late-night light stimulation triggers TSH β expression in photoperiodism. *Curr Biol.* **20**, 2199-2206.
- [29] Ukai-Tadenuma M. 2011, Delay in feedback repression by cryptochrome 1 is required for circadian clock function. *Cell* **144**:268-281.
- [30] <http://www.sml.k.u-tokyo.ac.jp/index.html>
- [31] <http://www.csrp.riken.jp/>
- [32] <http://www.kobe.riken.jp/stpr1-life/>
- [33] http://www.riken.jp/pr/press/2013/20131205_2/
- [34] Kulasingam, V & Diamandis, E.P. 2008, Strategies for discovering novel cancer biomarkers through utilization of emerging technologies *Nat. Clin. Prac. Oncol.* **5**, 588-599.
- [35] Pavlou, M.P. et al. 2013, The long journey of cancer biomarkers from the bench to the clinic. *Clin. Chem.* **49**, 149-157.
- [36] 日本学術会議基礎医学委員会、提言『生命系における博士研究員（ポスドク）並びに任期制助教及び任期制助手等の現状と課題』、2011年9月29日。
- [37] 科学技術研究開発の国際比較 2012年版 ライフサイエンス分野、研究開発の俯瞰報告書.科学技術機構 研究開発戦略センター。

<参考資料 1> 基礎医学委員会 機能医科学分科会審議経過

平成 23 年

11 月 16 日 日本学術会議幹事会（第 140 回）
基礎医学委員会機能医科学分科会設置、委員決定

平成 24 年

1 月 23 日 分科会（第 1 回）
委員長・副委員長・幹事を選出、第 22 期の活動について

4 月 18 日 メール審議（第 2 回）
分科会主催シンポジウムについて

11 月 19 日 分科会（第 3 回）
今期の意思の表出について、マスタープラン計画提案について
公開シンポジウム「先進的インビボサイエンス研究の推進」を開催し意見を徴収（北海道大学医学部学友会館フラテホール）

平成 25 年

1 月 13 日 分科会（第 4 回）
マスタープランについて

3 月 28 日 第 90 回日本生理学会大会（タワーホール船堀、東京）にて日本学術会議
後援のシンポジウム「*in vivo science* に迫る最新研究」を開催し、意見を徴収

4 月 6 日 メール審議（第 5 回）
分科会主催シンポジウムプログラムについて

4 月 30 日 分科会（第 6 回）
今期の提言・報告について

9 月 28 日 分科会（第 7 回）
「報告」のテーマと担当について
公開シンポジウム「心とからだの理解と治療に向けての新戦略—人体シミュレーションによる医療・創薬の推進—」を、総合工学委員会・機械工学委員会合同・計算科学シミュレーションと工学設計分科会との主催で開催し、意見を徴収（日本学術会議講堂）

平成 26 年

○月○日 日本学術会議幹事会（第○回）
基礎医学委員会機能医科学分科会報告「生体機能システムの理解と予測・制御技術開発：計算生命科学の導入による医療・創薬の推進」について承認

<参考資料 2> シンポジウム開催報告

平成 24 年 11 月 19 日

公開シンポジウム「先進的インビボサイエンス研究の推進」

開催場所：北海道大学医学部学友会館フラテホール（札幌市）

主催：基礎医学委員会・機能医科学分科会

共催：北海道大学大学院医学研究科、北海道大学大学院薬学研究院

後援：北海道大学未来創薬・医療イノベーション拠点形成、
日本生理学会北海道地方会

次第

第 1 部

司会：本間 さと（第二部会員）北海道大学大学院医学研究科・特任教授

「開会の挨拶」佐伯 浩 北海道大学・総長

「非侵襲機能画像法による高次脳機能解析」

宮下 保司（第二部会員）東京大学大学院医学系研究科・教授

「シナプス制御分子から脳高次機能と精神疾患へ」

三品 昌美（連携会員）立命館大学総合科学技術研究機構・教授

「消化管炎症と運動機能障害：運動と免疫機能を担う筋系細胞の生理と病態」

尾崎 博（第二部会員）東京大学大学院農学生命科学研究科・教授

第 2 部

司会：南 雅文（連携会員）北海道大学大学院薬学研究院・教授

「薬物動態の予測に基づく創薬支援システムの確立：—*In vitro* から *in vivo* の予測（IVIVE）、薬物間相互作用、個人間変動の予測を中心に—」

杉山 雄一（連携会員）理化学研究所・特別招聘研究員

「新しい心臓研究のツールとしての心臓シミュレータ” UT-Heart”」

杉浦 清了 東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授

「閉会の挨拶」玉木長良 北海道大学大学院医学研究科長

平成 25 年 3 月 28 日

日本生理学会第 90 回大会企画シンポジウム「*in vivo* science に迫る最新研究」

開催場所：タワーホール船堀（東京都）

後援：日本学術会議

次第

座長：高木 都（連携会員）奈良県立医科大学・特任教授

河西 春郎（連携会員）東京大学大学院医学系研究科・教授

「大脳皮質シナプス可塑性の生体内長期観察」

鍋倉 淳一（連携会員）自然科学研究機構生理学研究所・教授

「オプトジェネティクスによる行動制御を用いたインビボ神経回路機能の同定」

山中 章弘 名古屋大学環境医学研究所・教授

「ゼブラフィッシュを用いた生体蛍光イメージングによる循環器発生メカニズムの
解明」

望月直樹 独立行政法人国立循環器病研究センター・部長

「脳機能画像による脳腸相関の分析」

福土 審 東北大学大学院医学系研究科・教授

平成25年9月28日

公開シンポジウム「心とからだの理解と治療に向けての新戦略ー人体シミュレーションによる医療・創薬の推進ー」

開催場所：日本学術会議講堂（東京都）

主催：基礎医学委員会機能医科学分科会、総合工学委員会・機械工学委員会合同・計算科学シミュレーションと工学設計分科会

次第

第1部

「開会の挨拶」本間 さと（第二部会員）北海道大学大学院医学研究科・特任教授

「脳の暗号を解読する」

神谷 之康 株式会社国際電気通信基礎技術研究所脳情報研究所・室長

「『多臓器円環のダイナミクス』研究の科学史的意義」

入來 篤史（連携会員）理化学研究所脳科学総合研究センター・チームリーダー

「生命の仕組みに基づく薬の効果・毒性の理解から医薬品創製まで」

鈴木 洋史 東京大学医学部附属病院薬剤部・教授

第2部

「個体レベルのシステムバイオロジーの実現に向けて」

上田 泰己 東京大学医学系研究科・教授

「マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ UT-Heart による基礎医学、
臨床医学研究の現状」

久田 俊明 東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授

「閉会の挨拶」河西 春郎（連携会員）東京大学大学院医学系研究科・教授