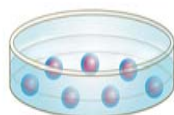


5. 実験研究からの期待

21世紀のライフサイエンス研究のパラダイムシフト

【これまで】

個別要素



遺伝子

(全ゲノム情報、約3万genes)

細胞

(細胞生物学)

幹細胞

(ES/iPS研究、分化)



【これから】

高次化・複雑化



遺伝子ネットワーク

(ポストゲノム研究、テーラーメイド医療)

組織・器官機能

(病態・病因解明、高度な創薬・薬理研究)

組織・器官の再生

(臓器レベルの再生医学)



複雑な生命現象を
単一要素に分解

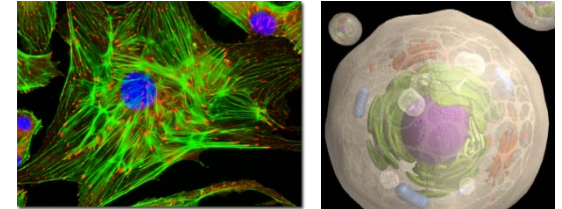
複雑な生命現象を
複雑なまま理解・操作

高度な多体問題、時系列データ

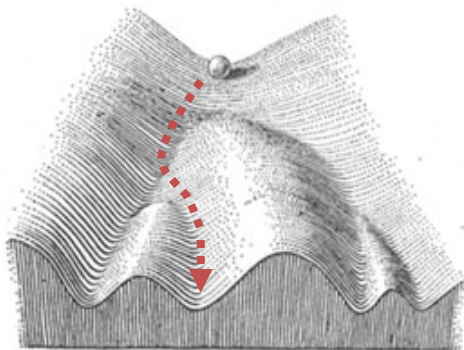
生物学と計算科学の連携による
統合的なアプローチが必須

細胞レベル

創薬・副作用研究などに役立つ予測性を有する
定量的でリアルタイムの細胞のin silico再現



300程度の基本細胞制御モジュールのモデル化と多モジュール間のネットワーク化
細胞を 10^5 – 10^6 Voxelに分割した空間情報を付与



「細胞分化のランドスケープ」の理解による
細胞分化・脱分化の自在な操作法の開発

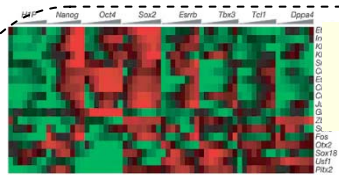
分化状態特異的な転写制御ネットワークとその遷移のシミュレーション

計算科学と実計測に基づく
細胞内制御モジュールの試験管内合成やde novo設計

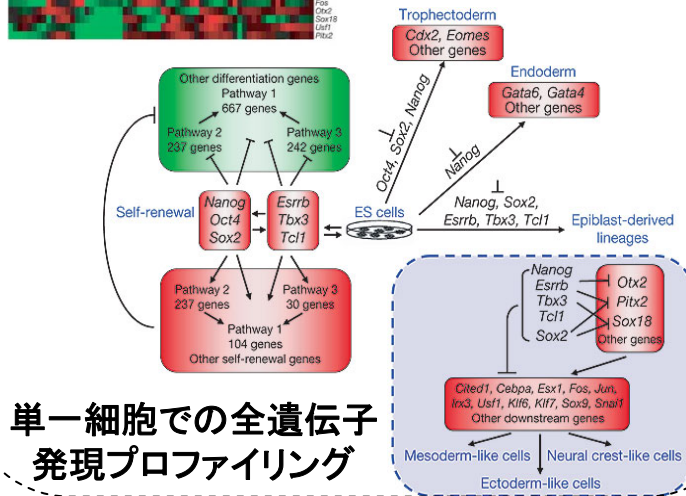
分子シミュレーションに基づく制御ネットワークの再現、操作と新規設計



予測に基づく分化・脱分化の自在操作

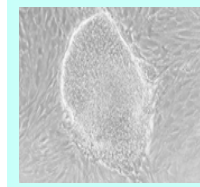


数百の制御遺伝子活性が揺らぎながら
分化特異的な制御ネットワークを形成

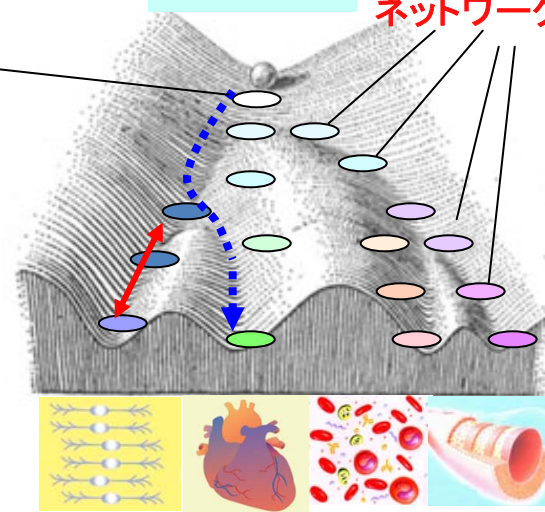


単一細胞での全遺伝子
発現プロファイリング

ES・iPS cells



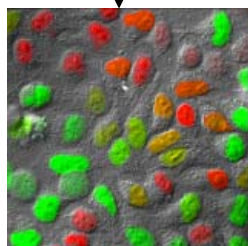
異なる中間分化状態
(準安定的な転写
ネットワーク間の遷移)



未分化

各種
分化細胞

スナップショットデータと
ライブデータとの統合処
理



時系列データ

- ① 個々の準安定ネットワークのモデル化
- ② ネットワーク間の遷移過程の理解と制御

多因子同時イメージング

ライブ計測技術の急速な進展！

予測とゆらぎに基づく遷移状態の微視的可逆性の制御

ロバストネス/脆弱性の予測に基づく
選択的分化・脱分化・分化転換の系統的制御

組織レベル例

理解—予測・操作—創成

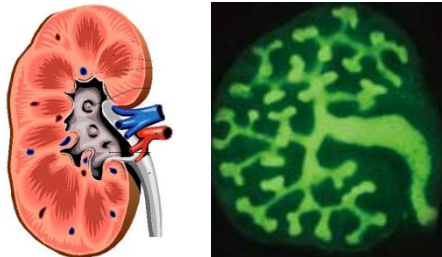


「形」を決める普遍性のある定量的な原理の解明

形や大きさを規定する原理の解明、形の制御を可能に
10万程度の細胞の力学的な相互作用、極性と増殖制御のシミュレーション

心臓、腎臓等の臓器形成のシミュレーション
による幹細胞からの in vitro 産生デザイン

複雑な力学的挙動や機能を持つ大型器官
をつくる次々世代の再生医学



シミュレーションに基づく

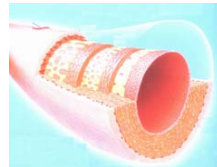
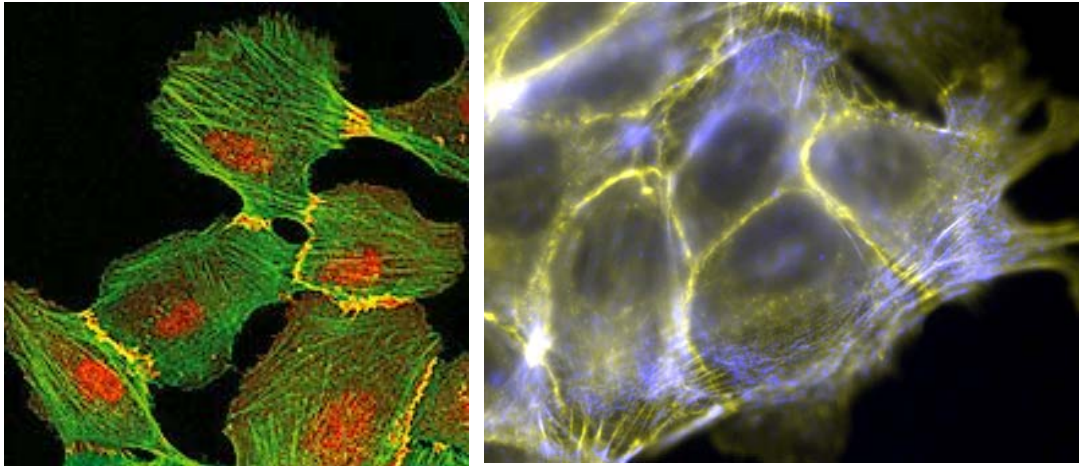
新規の機能性を有する器官の創成・設計

既存の器官の構成にとらわれない、より高度な機能性を持つ器官を創成

細胞接着から組織・器官形成へ

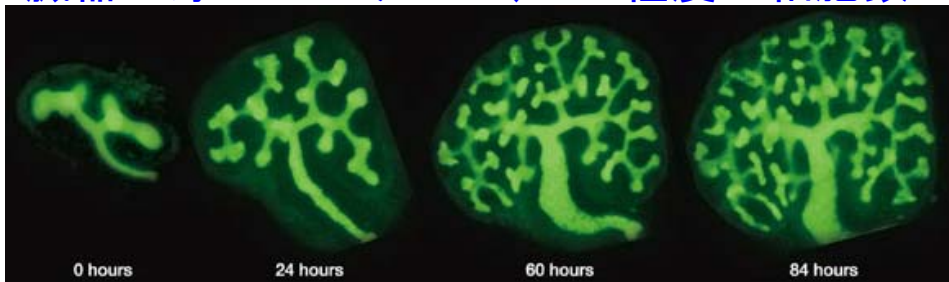
細胞の社会のダイナミズム

カドヘリンによる細胞間接着



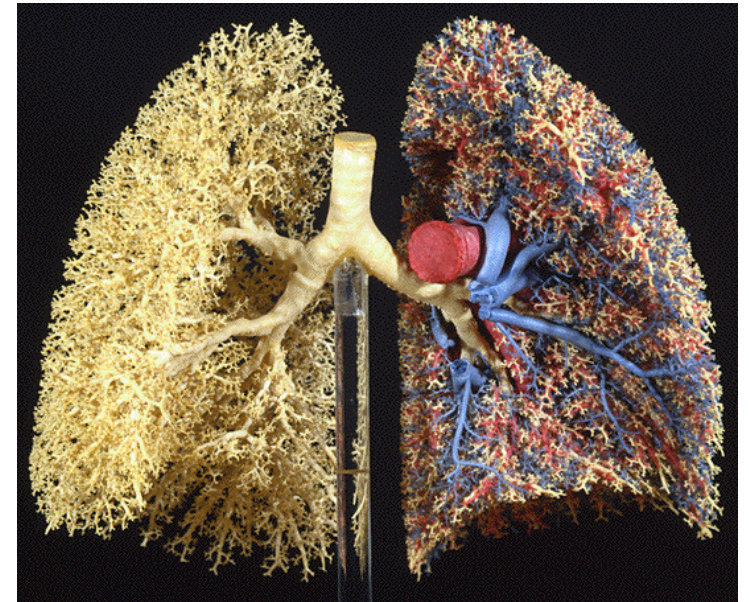
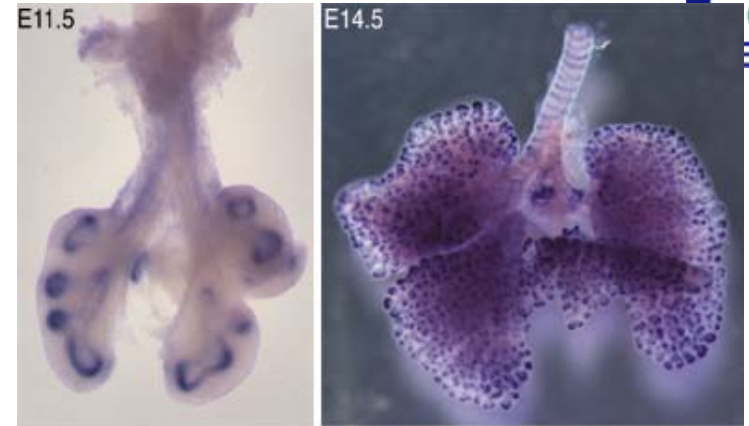
管腔形成
多層化

臓器の芽: mmスケール、 10^5 程度の細胞数



分岐による腎臓の集合管形成 (in vitro culture)

細気管支・肺胞形成 (in vivo)

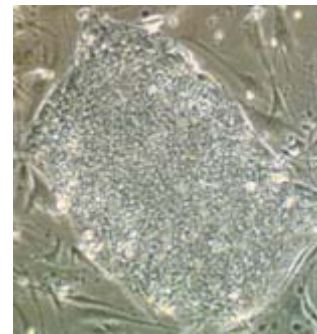
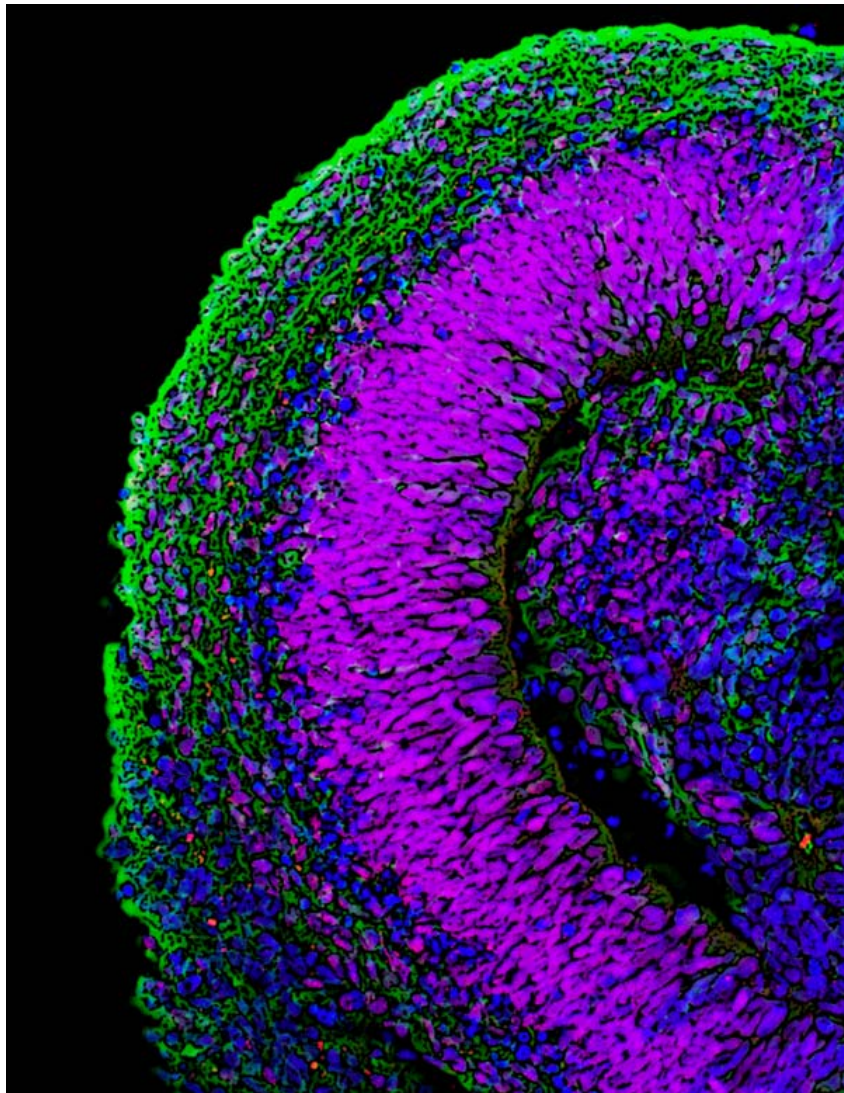


マイクロ器官の形成制御

ヒトES細胞からの大脳皮質組織のin vitro 自己組織化

大脳皮質組織(4層構造;胎児型)

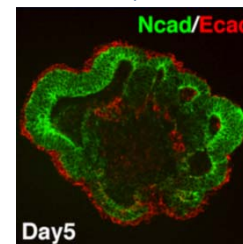
mmスケール 10^5 細胞 Eiraku et al (2008)



ヒトES細胞



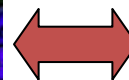
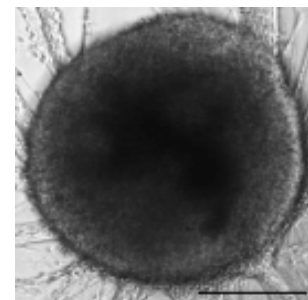
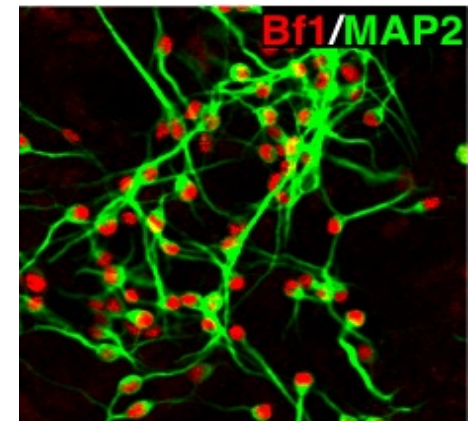
無血清浮遊培養(SFEBq法)



Watanabe et al (2005, 2007)



従来は細胞レベルの分化



3次元立体培養

大人型の6層構造をデザインできるか！？