

戦略イニシアティブ

ホメオダイナミクス (Homeodynamics)

—恒常性の維持に関わる神経、免疫、内分泌の
高次ネットワークの時空間的理解と制御—

Strategic Initiative

Homeodynamics

-Understanding and Control of Spatio-temporal Dynamics
between Neural, Endocrine and Immunological Networks-

戦略イニシアティブ

国として大々的に推進すべき研究で、社会ビジョンの実現に貢献し、科学技術の促進に寄与する

○戦略プログラム

研究分野を設定し、各チームが協調、競争的に研究することによって、その分野を発展させる

戦略プロジェクト

共通目的を設定し、各チームがこれに向かって研究することによって、その分野を発展させると同時に共通の目的を達成する

エグゼクティブサマリー

「恒常性」(homeostasis) は生命現象の基本原理の一つであり、その統合的な理解と制御は人類の健康持続に大きな寄与があるという認識は 20 世紀後半から研究者にあった。しかし恒常性は複雑な現象であり、専門研究分野に細分化されていて、その統合的解明に必要な専門研究分野間の情報交流が不足し、計測手段、データ利用技術、数理科学への応用手法の未熟さから研究の推進は困難であった。その後、1990 年代から遺伝情報を始めとする生命情報が、バイオインフォマティクスの進展、次世代シーケンサーの普及により蓄積されつつある。さらに、21 世紀に入り、スーパーコンピュータの性能向上により、生命現象のような複雑系のモデル化を可能とするシミュレーション技術が進展してきている。

本イニシアティブは、生体の恒常性を維持する神経、免疫、内分泌、脈管、組織修復等の各システムの機能を、発生、誕生、成長、発達、老化などの個体の生涯の各段階（ライフステージ）において変容する「ホメオダイナミクス (homeodynamics)」として捉え、さらに、各システムに共通して作用するホルモン（内分泌の伝達物質）、神経伝達物質、サイトカイン（免疫系の伝達物質）等のシグナル分子を介したシステム間の「高次ネットワーク (Networks of Networks)」という視点を導入して、恒常性に関する新たな理解と概念の創出を目指した統合研究を提案するものである。

生体は、恒常性を維持するために、神経や脈管のような全身に張り巡らされた構造的ネットワークを用い、血流・体液により、末端に必要な免疫細胞やサイトカイン、ホルモン等のシグナル分子を、適時、適量運んでいる。この働きは、生体の発生・発達、成熟、老化のライフステージによって異なり、ストレスや罹患などの状況に対して生体を健全に保つべく、個々のシステムがダイナミックに変容していく。この恒常性維持機構の動的な変化を、本イニシアティブでは「ホメオダイナミクス」と表現している。

さらに、免疫細胞やシグナル分子は、神経、免疫、内分泌の各系の恒常性システムに共通に作用し、相互に影響を及ぼしあっている。この相互関係を「高次ネットワーク」と呼ぶ。(図 1)。

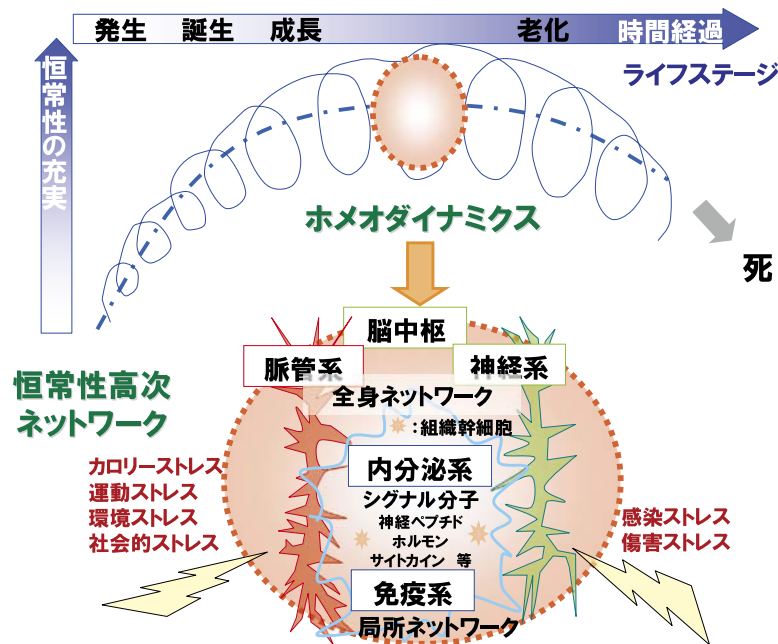


図1 本イニシアティブにおいて提案する「ホメオダイナミクス」と「高次ネットワーク」の概念図

恒常性の高次ネットワークを構成するホメオダイナミクスの解明、制御を目的として、本イニシアティブにおいて提案する研究開発領域は以下のようにまとめられる。

1. ホメオダイナミクス維持機構の「理解」に向けた研究
 - ・ 恒常性に関わる種々の外的要因・生体反応の定量化研究
 - ・ 定量化された情報をもとにした恒常性維持機構のモデル化研究
 - ・ モデル化された恒常性維持機構の生体における実証研究
2. ホメオダイナミクス機構の制御に向けた理論化研究
3. 医療への応用に向けた橋渡し研究

このような生体あるいは生体試料を扱う研究者と生物情報を扱う研究者が参画する研究開発では、個々の研究成果から得られる情報の共有化をもとに立てられた仮説を、モデル化と実証研究の両面から検証し、恒常性維持の高次ネットワークについての統合的理解を目指すことが重要である。そのため、研究開発の推進体制としては学際的なチーム型研究が望ましいと考えられる。また、チーム型研究の成果をさらに結集、統制する機能を持つ拠点あるいはプラットフォーム組織を設け、統合モデル化研究に必要なバイオインフォマティクス情報取得の支援や各チームの研究テーマの調整を行う。もっとも重要なのは、効果的に統合研究を進めるための全体調整を担う拠点リーダーのリーダーシップである。

本イニシアティブが提案する研究開発領域の推進により、基礎生物学と計算生物学の融合が進み、恒常性維持の理解において、欧米の後追いではない新たな研究分野の創出とその主導権を獲得することが期待できる。また、ヒトの疾患の多くは恒常性の破綻としてと

らえることが可能だが、ライフステージごとの恒常性の破綻特性に関する経時的变化を追うことにより、発達、成長、老化の各段階に応じ、さらに、「安らかな心」、「健やかな育ち」、「健やかな老い」につながる疾病の発症予防や治療技術の開発や、複数薬物の効果的かつ安全な投与方法の確立にも寄与しうる。このように、本イニシアティブが提案する「ホメオダイナミクス」の観点からの研究開発が進めば、新たな生命観を形成していく、という科学技術の発展への効果と、生体现象のダイナミックな変化の理解と制御に基づく健康長寿の実現につなげる成果を得ることができる。

Executive summary

We propose research promotion of homeodynamics as the dynamics of homeostasis in this strategic initiative. Homeostasis is one of the fundamental life phenomena. However, it is hard to get an integrated understanding of homeostasis because research in the fields of neurology, immunology, endocrinology, tissue repair, and stem cells is compartmentalized and complex, there are not adequate exchanges of information between these research fields, and the analytical methods, data utilizing technology and application of mathematical technology are still immature. An integrated understanding of homeostasis has thus been a problematic issue at the end of the 20th century.

In the 21st century, accumulation of genetic information in these two decades, advances in bioinformatics, and an increase in supercomputer performance open the way to simulation and modeling of a complex system like homeostasis.

In order to maintain homeostasis and protect the body from stress or diseases, the nervous and vascular systems are distributed throughout the body to form systemic structural networks. Through the vascular network, signal molecules (hormones, neurotransmitters and cytokines) and immunocytes are transported throughout the body to form local functional networks. We call such systemic structural networks and local functional networks "Networks of Networks." (Figure 1)

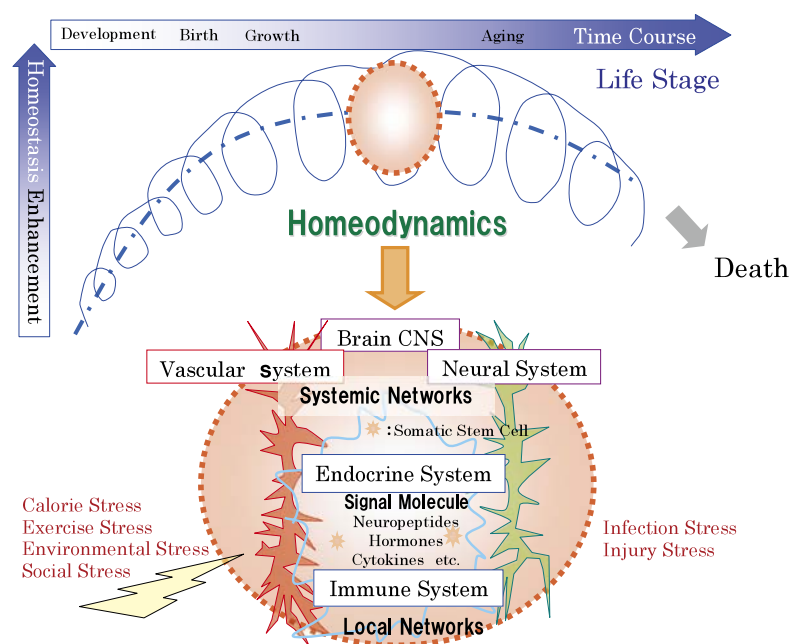


Figure 1 Homeodynamic Networks of Networks

Dynamic changes in homeostasis occur with time, through the life stages of development, birth, growth and aging. The homeodynamic "networks of networks" are spread throughout the body space. This initiative proposes that integrated homeodynamic research will provide a novel spatiotemporal understanding of homeostasis.

For the understanding and control of homeodynamic "networks of networks," the research involved in this initiative is as follows.

1. Understanding of the homeodynamic mechanism
 - 1) Quantitative study of stress, stimulation and the reaction of the body
 - 2) Modeling study based on the quantitative study
 - 3) Experimental study of the model
2. Logical research for control of the homeodynamic research
3. Translational research for the application of medical treatment

Since both the biologist handling a wet specimen and the informatician handling dry data join forces and cooperate to perform this research, the ideal interdisciplinary organization of the researchers is that of a team, and the results of the research must be shared in the team to make or test hypotheses. The research manager of the teams shares the aim of an integrated understanding of homeodynamics by the team leaders, helps the teams cooperate, and manages the research centrally. The research manager needs strong leadership to conduct such interdisciplinary research.

The promotion of this initiative relies on the integration of fundamental and computational biology, and thus opens a unique new and unexplored research area. Since most diseases are the result of the disruption of homeostasis, an understanding of the disruptive features will lead the way towards a healthy life through the respective life stages of development, growth, and aging. The eventual goal of this study is therefore a "calm mind," "healthy growth" and "healthy aging." On the way towards the goal, the integration of homeodynamic research will introduce novel understanding for the view of life, and the application of research will contribute to the prevention and treatment of diseases, combination of medicine and safe medications.

目 次

エグゼクティブサマリー

第 1 章	提案する研究の内容	1
第 2 章	研究投資する意義	4
第 3 章	具体的な研究開発課題	6
第 4 章	研究開発の推進方法	10
第 5 章	科学技術上の効果	13
第 6 章	社会・経済的效果	14
第 7 章	時間軸に関する考察	16
第 8 章	検討の経緯	18
第 9 章	恒常性研究に関する内外の動向	21

第 1 章 提案する研究の内容

本イニシアティブは、生体の恒常性を維持する神経、免疫、内分泌、脈管、組織修復等の恒常性維持システムの機能を、発生、誕生、成長、発達、老化などの個体の生涯の各段階（ライフステージ）において変容する「ホメオダイナミクス (homeodynamics)」として捉え、さらに、各システムの維持に共通して作用するホルモン（内分泌の伝達物質）、神経伝達物質、サイトカイン（免疫系の伝達物質）等のシグナル分子を介したシステム間の「高次ネットワーク (Networks of Networks)」という視点を導入して、恒常性に関する新たな理解と概念の創出を目指した統合研究を提案するものである。

恒常性とは、外界からの様々な刺激やストレスに適応応答を起こして、安定した状態に保つ生体现象のことを指す。ヒトをはじめとする哺乳類は、生得的に備わっている適応、調節を行う能力で恒常性を維持しているが、通常意図的、随意的に恒常性を維持するための生体反応を喚起することではなく、自律的なものとして恒常性は維持されているため、それを意識することは少ない。しかし、何らかの疾患や障害が起きて初めて、恒常性の存在とその維持に必要な生体システムの破綻がもたらす深刻な生命の危険に気づく。

生体は、恒常性を維持するために、神経や脈管のような全身に張り巡らされたネットワークを用い、血流・体液により、末端に必要な免疫細胞やサイトカイン、ホルモン等のシグナル分子を、適時、適量輸送している。この働きは、生体の発生・発達、成熟、老化のライフステージによって異なり、ストレスや罹患などの状況に対して生体を健全に保つべく、個々のシステムがダイナミックに変容していく。このような恒常性維持機構の動的な変化を、本イニシアティブでは「ホメオダイナミクス」と表現している。

さらに、免疫細胞やシグナル分子は、神経、免疫、内分泌の各系の恒常性システムに共通に作用し、相互に影響を及ぼしあっている。この相互関係を「高次ネットワーク」と呼ぶ。(図 1)。

恒常性の高次ネットワークを構成するシステムのホメオダイナミクスの解明、制御を目的として本イニシアティブにおいて提案する研究開発領域は以下のようにまとめられる。

1. ホメオダイナミクス維持機構の「理解」に向けた研究
 - ・ 恒常性に関わる種々の外的要因・生体反応の定量化研究
 - ・ 定量化された情報をもとにした恒常性維持機構のモデル化研究
 - ・ モデル化された恒常性維持機構の生体における実証研究
2. ホメオダイナミクス機構の制御に向けた理論化研究
3. 医療への応用に向けた橋渡し研究

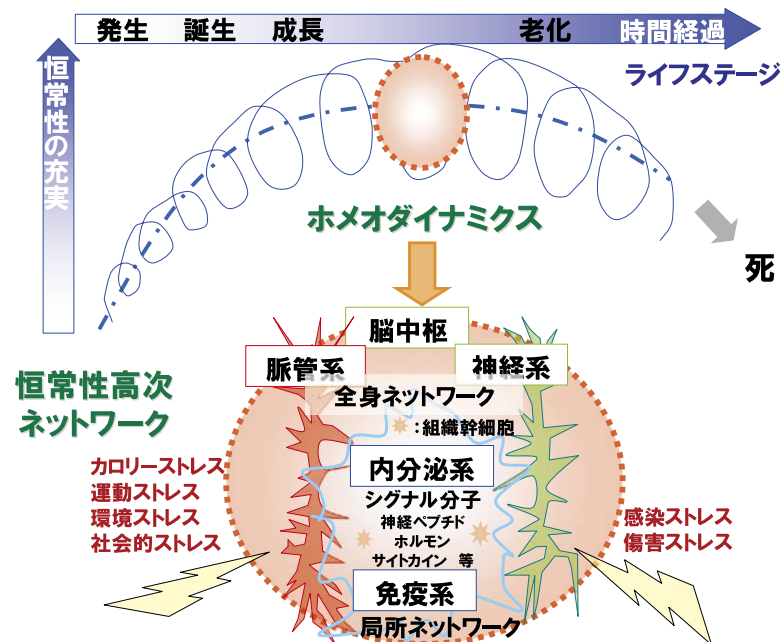


図 1. 本イニシアティブにおいて提案する「ホメオダイナミクス」と「高次ネットワーク」の概念図

本イニシアティブが提案する研究開発の推進により、「ホメオダイナミクスの高次ネットワーク」という観点から恒常性の維持機構を解明するための統合研究が戦略的に進められれば、既に国際的に高い研究水準にある我が国の神経、免疫、内分泌、組織修復ならびに幹細胞研究分野などの生体（あるいは生体試料）を対象とした生物学的研究成果の統合的な研究に向けたさらなる蓄積が促される。さらには、これら基礎生物学と計算生物学の融合が進み、恒常性維持の理解において、欧米の後追いではない新たな研究分野の創出とその主導権を獲得することが期待できる。

また、ヒトの疾患の多くは恒常性の破綻としてとらえることが可能だが、ライフステージごとの恒常性の破綻特性を解明することにより、発達、成長、老化の各段階に応じた疾病の発症予防や治療技術の開発や、複数薬物の効果的かつ安全な投与方法の確立にも寄与しうる。このように、本イニシアティブが提案する「ホメオダイナミクス」の観点からの研究開発によって恒常性維持機構の理解と制御技術の開発が進めば、従来の静的な生命観から、時間経過を考慮に入れた動的な生命観の形成を促し、ライフイノベーションへの寄与も期待できる統合的な研究の展開が可能となる。個々の研究開発成果を研究開発の進展と研究分野融合に向けて効果的に統合していくためにも、「ホメオダイナミクス」は国による戦略的な研究推進を必要とするテーマである。

恒常性の融合的研究に関する参考資料

- [1] Robert Ader 他 Psychoneuroimmunology 1981 年 Academic Press
- [2] 井村裕夫 神経内分泌免疫学 1993 年 朝倉書店
- [3] 大橋力 情報環境学 1989 年 朝倉書店
- [4] 合原一幸 脳と神経に学ぶニューラルコンピュータ 1988 年 東京電機大学出版局
- [5] 菅野晴夫・谷口維紹編 生命体システムの破綻 がん・免疫疾患・老化・プリオン病 1997 年 講談社サイエンティフィク

第2章 研究投資する意義

近年のライフサイエンス研究の進展により、恒常性維持に関与する神経系、免疫系、内分泌系、脈管系、組織修復系等に共通するシグナル分子や受容体、細胞内情報伝達経路や転写因子の研究成果が蓄積され、これらの統合研究の機運が高まっている。

しかし、複雑に変化する環境や生体の複数の因子の相関を科学的に分析していく方法論の確立が困難なため、融合研究の推進は停滞している。恒常性に関しても、神経免疫分野や神経内分泌分野のような学際領域の学会が活動しているが、学会内での専門分野間の研究交流は乏しいと言われている。

このような状況において、我が国では、神経系と脈管系の形成における相互作用に関する領域型研究（新学術研究課題 平成22年度採択「血管－神経ワイヤリングにおける相互依存性の成立機構」）や恒常性制御系を統合するシグナル伝達経路の拠点型研究（グローバルCOE 平成19年度採択「生体調節シグナルの統合的研究」）のような高次ネットワーク研究の萌芽と言える試みが始まった。さらに神経系、免疫系、内分泌系に関与するシグナル分子グレリンが平成11年に我が国で発見される¹など、専門分野を超えた統合的な研究を推進する下地が整ってきている。

上述の統合研究の萌芽をさらに伸ばしていくために、本イニシアティブでは、従来の研究における分野交流の困難さを克服し、萌芽的な融合研究を戦略的に展開することを見据え、「高次ネットワーク」という新たな視点に立った恒常性維持のメカニズム解明を時間軸から捉えるホメオダイナミクスの研究推進を提案する。これらの研究開発に投資することにより、恒常性維持に関与する専門分野間の協力を促し、わが国の科学技術の発展に役立つことが予想される。以下、二つの観点から具体的な意義を述べる。

●「科学技術の発展」という観点

- ・ 既に国際的に高い研究水準にある我が国の神経、免疫、内分泌、発生・再生科学（組織修復ならびに幹細胞研究）分野などの生体試料を用いた生物学的研究成果のさらなる蓄積が促される。
- ・ 神経、免疫、内分泌、発生・再生科学（組織修復ならびに幹細胞研究）分野などの専門分野の垣根を越えた交流が起こり、統合的な研究による、従来の静的な生命観から、時間経過を考慮に入れた動的な生命観の形成が期待できる。
- ・ 細胞動態の計測や可視化に必要となる膜タンパク質などの新規マーカー探索や計測技術の開発を促す。

さらに、生体試料を用いた生物学的研究において蓄積されてきた定量的な知見を、恒常性の動的平衡状態を維持するための生体機構の新たな原理の発見や理解につなげるために、理論生物学、バイオインフォマティクス、数理モデル、シミュレーション、システム生物学等に代表される計算生物学を積極的に取り込み、新たな研究開発課題を提示していく研

1 赤水尚史、寒川賢治 グレリンの内分泌代謝調節における意義と病態 実験医学 Vol24 No10 1492-1496

究体制の構築が必要となることによって、両者の融合が推進される。また、恒常性に関わる物質の相互作用を解明していく上で物理学や化学からの研究者の参画を促すことも可能である。このような融合研究の展開により、恒常性維持の理解において、欧米の後追いではない新たな研究分野の創出とその主導権を獲得することが期待できる。特に、生体現象の数理モデル化研究、理論生物学研究分野は世界的に研究者人口が少なく、諸外国に先んじて取り組むことで、国際的なプライオリティを確立できる。また、計算生物学研究を学究対象として追究できる知識と技量を持った人材の育成が喚起され、ライフサイエンス分野における計算生物学研究人材の増加と質の向上、そして新たなキャリアパスの創出が期待できる。

●「健康長寿の実現」という観点

- ・ 生体の恒常性とそこに作用する種々のストレスの定量化に基づく恒常性の維持機構の生物学的理解が進むことで、高齢社会で高い発症頻度を持つ代謝性疾患の予防、診断、治療に役立つ知見が得られ、医療費の削減とともに国民の「健やかな老い」に繋がる医療技術の創出が期待できる。
- ・ 発生・発達に伴う「恒常性維持機構の成熟」という時間的变化を対象とする研究の推進により、これまで解明が進んでいなかった胎生期、乳幼児期における恒常性の獲得過程や維持機構の形成過程、ストレスがそれらに与える影響に関する理解が進む。
- ・ 高次ネットワークを統合的にとらえることにより、薬物の効果を統合的にとらえ、複数薬の処方による治療効果を狙う研究に役立てることができる。また、医療においても、専門医療から統合医療への橋渡し研究の推進が期待できる。
- ・ 胎生期、乳幼児期における恒常性研究を、青年期に多く発症する精神疾患や、青年期以降に生じる社会的不適応行動との関係性を解明する研究へと展開することにより、精神障害の病態理解、ストレスに起因する社会的不適応行動（適応障害、児童虐待、薬物依存等）の発生メカニズムの解明など「健やかな育ち」治療技術、予防技術の確立繋がる成果が期待できる。

恒常性の維持は健康に直結する現象であるため、本イニシアティブにおいて提案する研究開発に投資することにより得られた成果が、非常時の心身の健康の維持に役立つことも期待される。平成 23 年 3 月に発生した東日本大震災のような大災害において、心身が受けたストレスの緩和、早急な回復策に貢献する知見の集約と実用化への展望が拓けることも期待できる。

このように、本研究提案は「安らかな心」「健やかな育ち」「健やかな老い」に繋がる、医療技術、予防手法の創出するための基盤的知見の蓄積を推進する。具体的にはホメオダイナミクスに影響を与えるストレスとなり得る外的環境や社会環境（衛生環境をはじめ、学校や職場などの人間関係も含む）、家庭環境（家族関係や生活習慣、食生活等を含む）に潜む要因を明確にして、その整備、改善に有用な知見をもたらすことができる。以上を踏まえると、恒常性の高次ネットワークの動的平衡状態の維持機構の解明、制御研究の推進は、我が国の科学技術力の向上と心身の健康長寿の実現を見据えた投資の意義があるといえる。

第3章 具体的な研究開発課題

第1章において述べたように、外界からの様々な刺激やストレスに対して適応するメカニズム（恒常性維持機構）の理解には、神経系、内分泌系、免疫系、脈管系等、発生・再生科学（組織修復ならびに幹細胞研究）分野などの学問体系の枠を超えた研究推進が必要である。

我が国では、神経系と脈管系の形成における相互作用に関する領域型研究（新学術研究課題 平成22年度採択「血管－神経ワイヤリングにおける相互依存性の成立機構」）や恒常性制御系を統合するシグナル伝達経路の拠点型研究（グローバルCOE 平成19年度採択「生体調節シグナルの統合的研究」）のような高次ネットワーク研究の萌芽と言える試みが始まった。これらを踏まえ、本イニシアティブでは、従来の研究における分野交流の困難さを克服し、萌芽的な融合研究を戦略的に展開することを見据え、「高次ネットワーク」という新たな視点に立った恒常性維持のメカニズム解明の研究推進を目指し、高次ネットワークにおけるシグナル分子の情報伝達動態を軸として、生体計測・可視化手法の導入や新規技術の開発を視野に入れ、発生・発達、老化のライフステージに注目した恒常性維持メカニズム解明の研究推進を目指す。

具体的な研究項目は以下のようにカテゴリー分けできる。

1. ホメオダイナミクス維持機構の「理解」に向けた研究
 - ・ 恒常性に関わる種々の外的要因・生体反応の定量化研究
 - ・ 定量化された情報をもとにした恒常性維持機構のモデル化研究
 - ・ モデル化された恒常性維持機構の生体における実証研究
2. ホメオダイナミクス機構の「制御」に向けた理論化研究
3. 医療への「応用」に向けた橋渡し研究

1. ホメオダイナミクス維持機構の「理解」に向けた研究

大きく分けると「恒常性に関わる種々の外的要因・生体反応の定量化研究」「定量化された情報をもとにした恒常性維持機構のモデル化研究」「モデル化された恒常性維持機構の生体における実証研究」となる。以下、個々の要素研究の具体案を記述する。

「恒常性に関わる種々の外的要因・生体反応の定量化研究」

恒常性は、生命を維持するための生体反応を表す用語として、一定の理解が得られているものの、それに関わる様々な要素についての定量的な理解と解釈が進んでいないことが、分野融合研究を困難にしていることの一因と考えられる。本研究開発においては、これを踏まえて以下のような研究課題を進めることで恒常性に関わる様々な生命現象を定量化し、多様な構成分野の研究者が共通の理解と認識を持って研究対象に取り組むことを可能にする。

- ・ 恒常性の維持機構に影響を与える「ストレス」の計測・分析技術開発
- ・ ストレス応答に関わるマーカー探索など、生体指標の計測・分析・可視化技術開発
- ・ 複数のシグナル分子や受容体の生体における代謝状態に関する同時計測・可視化技術開発

- ・ アミノ酸等、種々の栄養素の代謝状態を同時に検知している脳神経系の応答に関する非侵襲的計測ならびに分析技術開発
- ・ ストレスホルモン代謝関連遺伝子群の発現調節ならびにエピジェネティクスの定量研究
- ・ 神経－血管ネットワーク形成に関わるシグナル分子の探索とシグナル分子が細胞動態に与える影響の定量分析

「定量化された情報をもとにした恒常性維持機構のモデル化研究」

上記技術開発や分析研究によって定量化された情報をもとに、恒常性に関わる様々な生体現象を数値化して蓄積することで、それらを活用した恒常性維持機構のモデル化研究が可能になると考えられる。なお、モデル化に当たっては、複数の変数の時間的な変化を扱うため、複雑系の解析のためにスーパーコンピュータの導入が前提となる。具体的には以下のような学際分野での恒常性維持機構の破綻や動的変容に関するモデル化が期待される。

- ・ 成長期の体液栄養素及びシグナル分子の恒常性維持と、恒常性維持の脳内メカニズムのモデル化
- ・ 睡眠の質による生体リズムの変動のモデル化
- ・ 食欲調節機構とその破綻による摂食障害のモデル化

「モデル化された恒常性維持機構の生体における実証研究」

上記2つのカテゴリーに例示するような要素研究によって、数理モデルとして表現が可能になった恒常性維持機構が、実際に生体内で動的に変容しながら機能しうることを実証するための基礎生物学的アプローチを主体として、融合研究を展開する。特に、高次ネットワークとして捉えられる恒常性維持機能が攪乱された際、それに対する反応の結果として生じる局所の組織修復によって生体機能が正常に回復するかどうかの検証や、組織修復が進まないことにより臓器障害の重症化、慢性化過程の解明などが主体になると考えられる。組織の形成や修復に関して組織幹細胞の関わりにも着目できる²。以下に具体的な例を記す。

- ・ 成長期のアロスタティック負荷に対するストレスホルモン代謝変化と脳神経系への影響を起こすメカニズムの研究
- ・ 老齢期の臓器間神経ネットワークとシグナル分子の相互作用
- ・ 加齢による胸腺の萎縮、男性ホルモンの抑制による胸腺再生への組織幹細胞の関与
- ・ 加齢による副腎髄質機能低下への副腎幹細胞の関与
- ・ 高次ネットワークストレスモデルマウスなど、疾患モデル動物の開発とそれを用いた実証研究

2. ホメオダイナミクス機構の「制御」に向けた理論化研究

1の研究開発段階で得られた成果をもとに、それぞれの研究対象が関与する恒常性の動的維持機構のネットワーク（高次ネットワーク）の作動原理解明につながる知見が蓄積さ

れると、それらをもとに、さらに統合的な数理モデルとして全身の恒常性維持機構に必要な生命の動作原理の理解につながる理論的アプローチが可能となる。恒常性を、従来のフィードバック制御の観点から踏み出して、いずれは必ず破綻する動的な現象として、それぞれのシステムが相互に影響を与えつつ、内部、外部環境の将来変動を見越したフィードフォワード制御を行うオープンシステムとして捉え、システム分析的視点から、各要素研究を分析、共通する物質、現象を規格化して、各研究チームの研究を拠点で統合することにより、恒常性という生体现象の統合的理解を目指す。

3. 医療への「応用」に向けた橋渡し研究

1、2の成果をもとに、ライフイノベーションへの貢献を見据えて、医療現場への応用を見据えた研究を展開する。以下に具体的な例を記す。

- ・ 肥満による膵臓 β 細胞増加のメカニズムの解明とその制御
- ・ 変異誘発による組織幹細胞損傷のメカニズムと幹細胞損傷による早老症発症の抑制
- ・ 自己免疫性膵炎における組織修復メカニズムの解明とその制御
- ・ サルコペニア（筋肉量減少）における組織幹細胞の関与の解明とその制御
- ・ ストレスによって起こる発達障害、二極性障害等の病態解明と予防技術の開発

疾患に関わる以外にも、薬物の高次ネットワークを介した副作用の動態や、プラセボ（偽薬）効果、オープンラベル治験での認識（心の働き）による薬効の向上など、薬物に関する高次ネットワークの統合理解による適切な処方への寄与が考えられる。

恒常性維持の高次ネットワークを考える上で、「ライフステージ」「個体の時間経過」は重要な観点となる。恒常性は、発生、発達、成熟、老化のライフステージに合わせて調整されていく。恒常性維持機構を解明する上で、最終的なゴールは全ライフステージにおける恒常性維持機構の解明であるが、本イニシアティブにおいては、特に、研究を戦略的に進める上で、少子高齢社会が急速に進む日本の現状を鑑みて、「高齢者の健康と安全（＝健やかな老い）」に寄与できる老齢期と、「子供の健やかな発達（＝健やかな育ち）」に寄与できる成長期に焦点を当てた研究が必要と考える。恒常性機能維持の強さはヒトの成長期を見ると、成長に従って成熟していく一般的な器官の他に、細胞増殖という意味では出生前に発達がほぼ完了してしまう脳神経系のような器官もあれば、出生後に成熟して10代でピークを迎える免疫系のような器官、成熟によって機能する生殖器のような器官もある（図3）。このように器官の成長は血管や末梢神経のような一般型も含めて4つの型に大別されている。疾患によってそれぞれの機能は上下に波打ち、老化現象では身体全体が一斉に機能を落としていくことに特徴がある。このような成長期と老齢期の機能維持の違いを踏まえ、本イニシアティブにおいて推進する研究の対象とする器官と発達段階における時期の設定には、特に成長期において留意が必要である。

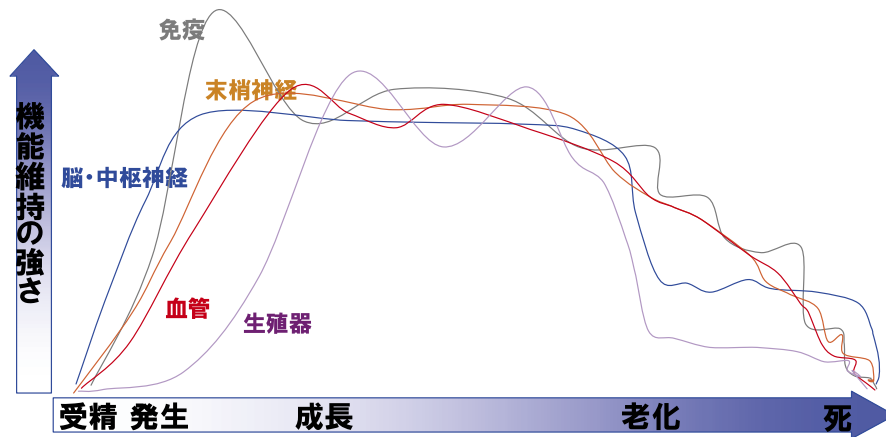


図 3. 器官の成長における 4 タイプの相異

第4章 研究開発の推進方法

ホメオダイナミクスのメカニズムを解明するための統合的研究を推進するには、第3章においても言及したように、恒常性維持に関わる高次ネットワークを「オープンシステム」として捉え、高次ネットワークを構成する要素を対象とした個別研究の成果を蓄積していくことがまず重要である。その上で、共通する物質や生体现象を定量化、モデル化して得られた恒常性維持機構をさらに生体において検証し、それらの成果を統合することにより、情報の共有化と恒常性維持の高次ネットワークについての統合的理解を目指すことが重要である。

上記の観点から、研究開発の推進体制としては、第3章に例示するような研究開発のカテゴリーを担う学際的なチーム型研究が望ましいと考えられる。図4は、本イニシアティブで提案する研究チームの構成要素に関する概念図である。各チームは、生物学、計測技術、計算生物学という3者を含む学際的なチームを構成し、一つの研究チームが複数の研究開発カテゴリーをカバーすること、そして、チームをまとめるリーダーには、第3章のカテゴリー2の達成とそれに基づくカテゴリー3における成果の創出を目指すビジョンが求められる。また、1人の研究者が複数の研究開発カテゴリーにまたがる活動を行い、個別研究の統合に向けた戦略立案や問題意識の共有がスムーズに進められることが望ましい。重要なポイントは、チームに参画するすべての研究者が情報と問題意識を共有しながら共通の科学的ゴールの達成を目指す研究を進めることであり、チームとしての科学的ゴールの設定とロードマップの作成にもとづいた、計画的な研究課題の遂行が重要となる。

また、チーム型研究の成果を結集、統制する機能を持つ拠点あるいはプラットフォーム組織を設けると、研究開発カテゴリー2における統合モデル化研究に必要なバイオフィンフォマティクス情報取得の支援や各チームの研究テーマの調整が推進され、カテゴリー2の科学的ゴールの達成からカテゴリー3への橋渡しを見据えた研究開発体制が強化できる。このような拠点・プラットフォーム組織には、総合的な研究戦略の方針を立てる拠点リーダーと、異なる専門背景のある複数のアドバイザーによる全体のマネジメントの下、ホメオダイナミクスの理解に向けた高次ネットワーク研究を可能にする個別要素の研究開発に取り組む研究チームを配置することが想定される。各チームは個別のテーマに関する学際研究を実施する一方、チーム間に共通な生体物質、生体现象、技術開発に関しての成果の共有や計測技術やインフォマティクスに関する技術支援、基盤インフラの享受が可能になるよう、拠点組織もしくはプラットフォームがその整備と維持の役割を担う。また、各研究チームが個別に設定するロードマップをもとに、全身の恒常性維持の動的機構の理解に必要な作業仮説を立て、高次ネットワークの動作原理の理論化と検証のための研究開発戦略を主導するのも拠点・プラットフォーム組織が主として担うべき役割である。拠点・プラットフォーム組織に求められる上記役割は本イニシアティブが提案する研究開発戦略の成否を握る重要なものであり、その設立に先立っては、個別課題の成果に関する適切な評価方法や、全体仮説の立案のためのフィージビリティ・スタディを行うことが望ましい。

さらに、医療への応用を目指す段階においては、薬剤や医療技術の知見や認可を迅速に行うための法制度の改革や整備への配慮も求められる。

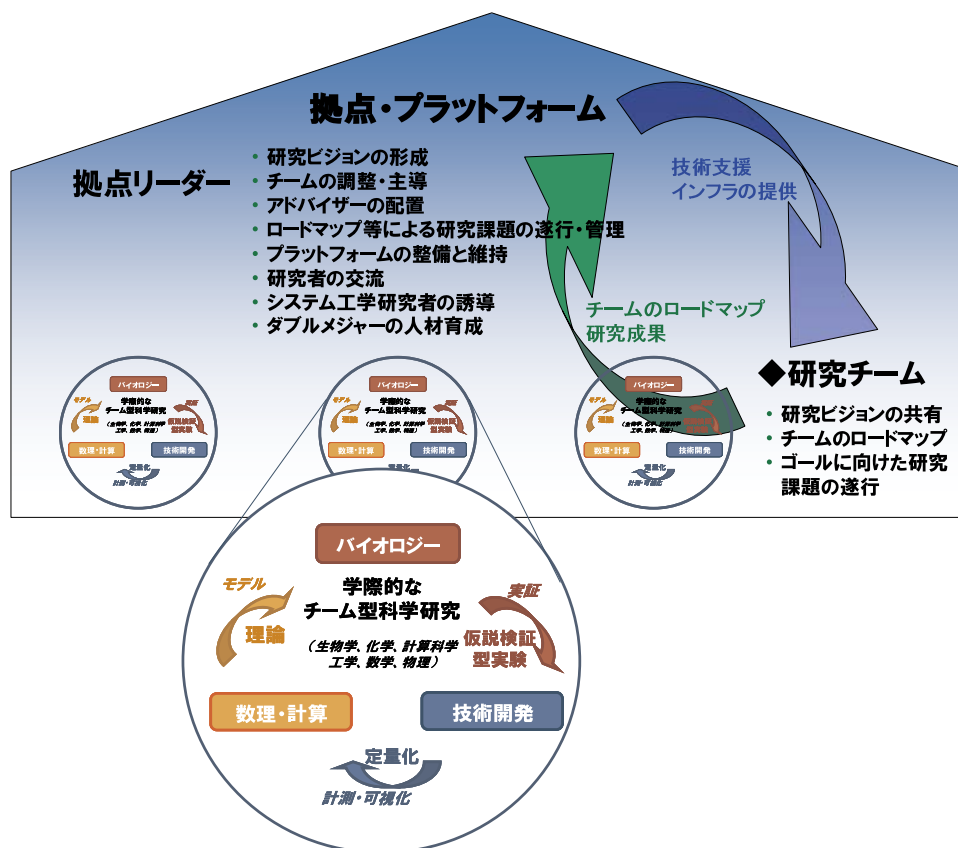


図 4. 本イニシアティブにおいて提案する研究拠点・プラットフォームと研究チームの概念図

以上の他、推進上の留意点としては、以下の項目が挙げられる。

■ 個々の研究チームならびに拠点・プラットフォーム組織を支える人材の育成と配置

研究チームに参画する研究者個人の「複数分野にまたがる学際領域研究の遂行と方法論」に関する意識の改革、向上を促すよう、他分野の研究者、研究チームとの交流ができる環境を整備し、意図的に交流の機会を提供する配慮が求められる。(図 4) また、数理モデル化を行えるシステム工学研究者をライフサイエンス研究に参画するようファンディングにより人材を誘導し、その成果とキャリアパスの活用に向けた成功例の呈示や評価システムの確立を行なうことが必要である。さらには、将来的に本研究開発領域を支えるであろう人材の育成においては、大学の学部教育の段階など、できるだけ早期からライフサイエンスと計算科学、システム工学のダブルメジャーを推奨し、複数分野にまたがる専門性を備えた人材の育成を進めることも重要である。

■ 社会的コンセンサス

本イニシアティブにおいて提案する研究の実施にあたっては、特に子どもの発達、成長や、社会的ストレスに苦しむ人々、さらには高齢者など、「社会的弱者」を対象とした研究の実施に関する、国民の理解や当事者の受容、そして倫理的手続きに則った説明と同意、などの配慮が求められる。また、研究成果の公表や社会実装段階において、研究開発の重

要性や成果のもたらす社会的影響について、正しい理解を促すための啓発を行なうことが重要である。これらを踏まえ、社会的コンセンサスの獲得を出来るだけ早期から実施していく必要がある。

第5章 科学技術上の効果

第2章においても触れたように、本イニシアティブにおいて提案する研究開発領域を推進するにあたっては、「科学技術の発展」「健康長寿の実現」という二つの観点からの投資の意義がある。本章においては、「科学技術の発展」の観点から科学技術上の効果について詳述する。

まず、ライフサイエンス研究への寄与としては、高次ネットワーク研究を推進することにより、内分泌学、神経科学、免疫学の分野融合研究が推進される。さらに、それぞれの専門分野間の交流が進み、恒常性の獲得、維持、破綻等に関わる神経、免疫、内分泌、発生・再生科学（組織修復ならびに幹細胞研究）分野などの生体ならびに生体試料を用いた基礎生物学研究と理論生物学、バイオインフォマティクス、数理モデル、シミュレーション、システム生物学等の計算生物学研究の融合により、恒常性という生命現象の原理に関する新たな概念の創出を目指した融合研究が展開され、既存の専門分野による個別の研究では得られないライフサイエンスのブレークスルーに繋がる研究成果と新たな研究課題の創出が期待できる。

また、基礎生物学研究分野においては、恒常性維持機構という観点からの研究の需要にはいまだ十分に対応しきれていない、モデル動物開発研究の加速や、恒常性維持の状態を反映するバイオマーカーの探索と化合物ライブラリーの整備、複数の蛍光プローブによる生体イメージング技術の開発を通じた可視化と測定技術の高度化など、ライフサイエンス研究の基盤技術力の向上に繋がる。さらに、計算生物学研究分野においては、生物学研究のツールとしてではなく、計算生物学研究分野が主体となって要素研究の成果を活用した数理・理論研究を展開することで、計算生物学分野から新たな課題、仮説の提示が可能になり、新たな恒常性維持に関わる原理の発見へ繋がっていく。このように、ライフサイエンス分野における計算生物学分野主導型研究開発の推進が期待できる。

第 6 章 社会・経済的效果

本章においては、第 2 章で述べた「健康長寿の実現」の観点から、本イニシアティブにおいて提案する研究の推進により得られる以下の 3 つの社会・経済的效果について詳述する。

1) ライフステージにおけるヘルスサポートの実現と社会的損失の低減

恒常性維持という生命現象の基本とも言えるメカニズムの定量的な理解や数理モデル化により、ヒトの出生から死に至る様々なライフステージにおける恒常性の維持状態の時空間的な変化が客観性、普遍性を以って記録、蓄積することが可能になる。蓄積された情報を元に、それぞれのライフステージにおける適切な健康状態の把握や疾患予防に役立つヘルスサポートを行うことによって、恒常性の維持機構の破綻による疾患がもたらす社会的な損失を軽減する。例えば糖尿病では現在の損失は、入院・通院を合わせた医療費は 1 兆 1,893 億円（厚生労働省医療費の年次推移の平成 20 年の金額）であるが、本研究開発戦略の推進はそれを軽減すると考えられる。

2) ストレスがもたらす疾患と社会問題の克服

ストレスに起因する神経症状や精神障害を持つ患者は、精神および行動の障害が約 53 万人、統合失調症、統合失調症型障害および妄想型障害が 25 万人、気分「感情」障害（躁うつ病を含む）が 11 万人神経症性障害、ストレス関連障害、および身体表現性障害が 5 万人と多い³。本研究開発で得られる生物学的、定量的な知見を、コホート研究等で得られた情報と組み合わせることにより、恒常性に影響を与える種々のストレスに関する情報についても理解が進みストレスの作用機序の解明が進む。それにより、ストレスに起因する神経症状や精神障害の病態研究が進むだけでなく、ストレスに起因する社会問題（適応障害、児童虐待、薬物依存、等々）の発生メカニズムの理解とそれらの予防、治療に有用な環境リスク評価の精度向上や、環境整備の推進がはかられる。

3) 要素研究の集約と融合による医療技術開発の効率化

本イニシアティブは、細分化されている基礎研究を、統合へと向かわせるための研究開発領域の提案である。従来より、細分化された研究の成果を直接医療に繋げることは困難で、様々な経済損失を生んでいることが報告されてきた。例えば、薬剤の開発においては、92% の新薬が臨床試験で失敗しているが、このような医療に結びつかない薬剤開発の費用は約 10 億ドル/ドラッグと見積もられ、新薬の高コスト化を生んでいる。また、部分的な治療効果に着目した医療技術の開発が進んでも、全身の恒常性が安定的に維持されることが検証されなければ個体として破綻が生ずる危険性が高い。米国では、医薬品の副作用による死者が年間 10 万人以上で（医療ミス除く）、心臓病、がん、脳卒中に次いで死因の第 4 位であるという報告がなされている⁴。また、国際的に脚光を浴びたゲノム創薬（アルツハイマー、パーキンソン病、心疾患、癌など各種の疾病を引き起こす遺伝子が突き止

3 厚生労働省 患者総数（入院・外来計）調査 2008 年版

4 Lazarou J. et al. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: a Meta-analysis of Prospective Studies. JAMA 279 1200-1205 (1998)

められれば、ピンポイント的に遺伝子レベルの治療技術を開発できるという考えに基づく薬剤開発) の分野で、28 種類もの SNPs を発見していたアイスランドの deCODE 社⁵ は、アイスランドの金融危機の影響もあり、当時の円相場にして約 35 億円 (\$313.9 million) の負債額を抱えて 2009 年 11 月に破産申請した。その後、別の投資会社による資金提供を受け再建されたが、その経営方針は創薬ビジネスの推進からヒトゲノムの基礎研究に有用な知見の提供へと、大きく転換した⁶。deCODE 社の例は、個別の遺伝子の個人差に対応する治療を開発しても、製品化することがいかに困難であるかを象徴している。薬物に関する高次ネットワークの統合理解による適切な処方への寄与をさらに進めて、ホメオダイナミクスの統合モデルが薬剤の効果や副作用のシミュレーションに利用できるようになれば、各種薬剤や治療技術について、その投与方法にかかわらず全身性の副作用の予測が簡便化される。さらに副作用の回避に資する治療法の開発、抽出、提供が迅速に行なわれるようになれば、副作用を死因とする人口の低減や大規模な治験の実施頻度の低減につながり、患者側の治療費負担の軽減、産業側の薬剤開発コストの削減に繋がる。

以上のように、本イニシアティブは、目標達成型の基礎研究推進によって、国民の健康と医療に関わる様々な社会的課題を解決し、経済効果をもたらす研究開発提案である。

5 <http://www.decode.com/>

6 <http://www.wired.com/wiredscience/2009/11/deCODE-Genetics-declare-bankruptcy,-will-sell-core-business-to-US-investors>

第 7 章 時間軸に関する考察

恒常性は生命現象の基本原理の一つであり、その理解と制御は人類の健康持続に大きな寄与があるという認識は 20 世紀後半から研究者にあった。しかしながら、複雑系のモデル化手法、計測手段、データ利用技術の未熟さからその実現は困難であった。その後、1990 年代から遺伝情報を始めとする生命情報がバイオインフォマティクスの進展、次世代シーケンサーの普及により蓄積されつつある。さらに、21 世紀に入り、スーパーコンピュータの性能向上により、生命現象のような複雑系のモデル化を可能とするシミュレーション技術が進展してきている。平成 23 年には、理化学研究所に生命システム研究センター（QBiC）が設置されるなど、次世代スパコンを活用した研究の展開が有望な分野の一つとしてライフサイエンス分野が挙げられている。さらに、全国で 10 万人を対象にし、胎児期から小児期にかけての化学物質曝露が、先天奇形（尿道下裂、ダウン症など）、免疫疾患（小児ぜん息）、代謝・内分泌系異常（小児肥満）、生殖異常（男児の出生率の低下）、精神神経発達障害の増加などとの関連を追跡調査する、出生コホート研究も始まり、さらに、膨大な生体データが蓄積されることになる。

以上を踏まえると、計算生物学の進展により、非常に複雑な生命現象の統合数理モデルの構築を目指した研究開発領域として本イニシアティブを提案する好機である。また、早急なファンディングの実現により、平成 23 年 3 月に発生した東日本大震災が遺留するストレスとその影響に関する知見蓄積の一助となり、今後の災害におけるストレスの緩和や心身の健康の回復策に貢献することが期待される。

本イニシアティブにおいて提案する研究開発領域の推進に要する時間については、図 7 に示すように、計算生物学研究者と、生体ならびに生体材料を用いる基礎生物学学者、あるいは臨床、基礎医学研究者との連携が、我が国において実績が少なく困難である現状を踏まえ、まず少額の研究費により、両者の融合を喚起するテーマを設定した 1～3 年程度のフィージビリティスタディを行い、実行可能性を調査した上で、最適な研究推進体制を構築し、さらなる推進を図ることが望ましいと考える。

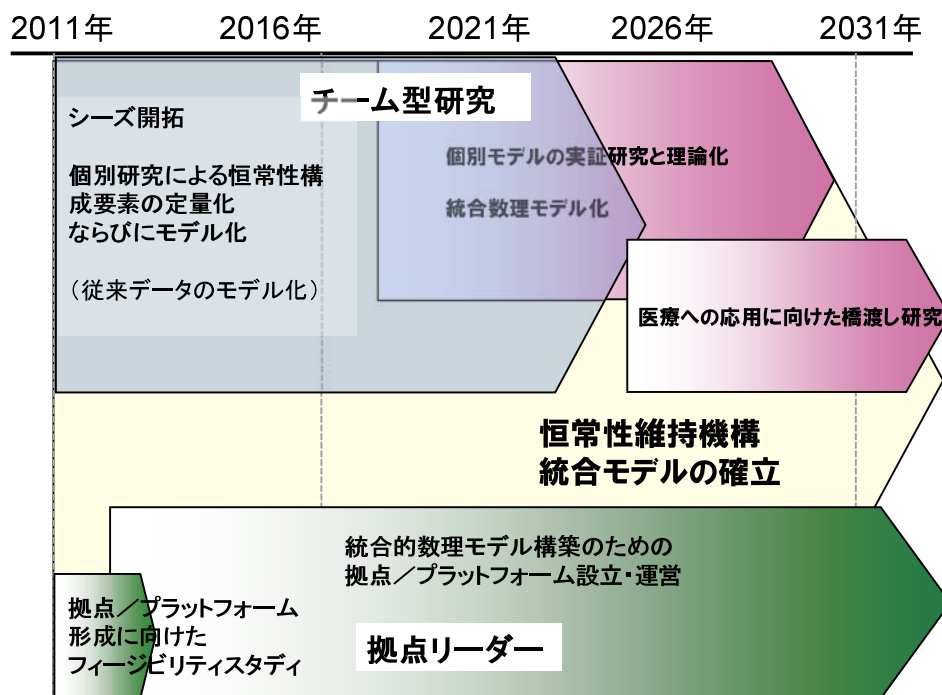


図 7. 提案する研究開発領域の推進に関する時間軸

第 8 章 検討の経緯

1. 有識者インタビュー

本イニシアティブの作成にあたり、関連する研究領域に高い専門性を有する有識者へ個別にインタビューを実施し、研究内容、統合研究の現状、分野を統合する研究シーズ、分野間の統合が必要な社会ニーズ等に関して意見を伺った。以下にインタビューを行った有識者を面会順に列挙する。

氏名	所属
井口 泰泉	自然科学研究機構基礎生物学研究所
Louis J Guillet Jr.	フロリダ大学
小島 至	群馬大学 生体調節研究所
坂口 志文	京都大学 再生医科学研究所
高津 聖志	富山大学
谷口 克	理化学研究所
寺内 康夫	横浜市立大学
本間 研一	北海道大学
本間 さと	北海道大学
大橋 力	国際科学振興財団
本田 学	国立精神・神経医療研究センター
河合 隆史	早稲田大学
須田 年生	慶應義塾大学
山本 義春	東京大学
合原 一幸	東京大学 生産技術研究所
渡邊 克実	東京大学 先端科学研究所
洪 繁	名古屋大学
鳥居 邦夫	味の素株式会社 イノベーション研究所
中岡 慎治	東京大学
平家 俊男	京都大学

※所属はインタビュー実施当時のもの

2. 科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ

「恒常性維持機構の解明研究」⁷

本ワークショップは、有識者インタビューにおいて得られた知見ならびにチームメンバーの基礎情報調査の成果を踏まえ、恒常性の維持における全身の神経・免疫・内分泌の統合制御と、局所の組織維持修復メカニズムとの間の高次ネットワークの解明に向けた研究推進のために、以下の点に関して、有識者を交えて検討を行なった。

- ・ 期待される恒常性高次ネットワークの研究事例、統合研究の目標
- ・ 恒常性高次ネットワーク機能解明研究に必要な研究領域間の統合を行うために克服すべき問題点と、研究協力体制を形成する方策
- ・ 恒常性高次ネットワーク機能解明研究の推進により期待される学術的・社会経済的効果と社会的期待との関連

本ワークショップの討論から、研究者自身が統合研究は必要と意識していても研究体制の構築は困難なこと、数理的な研究を組み込むべきであること、重要領域に意識的に焦点を絞るべきこと、ホメオスタシスは生態系や社会にも敷衍できること、臨床医学への展開においてライフステージに対応したホメオスタシス研究が重要であること、等々の戦略的な研究推進を考える上で重要な意見を多数いただいた。

<日時、場所>

平成 23 年 1 月 29 日（土）10 時 30 分～17 時 30 分

科学技術振興機構 研究開発戦略センター（東京都千代田区二番町）

<プログラム>

- | | |
|-------------|---|
| 10:00-10:15 | 開催挨拶ならびに開催趣旨説明 |
| 10:15-12:15 | セッション 1 : 恒常性維持機構解明のための高次ネットワーク研究の萌芽的事例と、各分野からの高次ネットワーク研究への期待 |
| 12:15-12:45 | ランチョンディスカッション |
| 12:45-15:15 | セッション 2 パネルディスカッション
高次ネットワーク研究のサイエンスとして目指すべきゴール
高次ネットワーク研究を推進するためのインフラ整備、研究体制のあり方 |
| 15:15-15:30 | 休憩 |
| 15:30-17:15 | セッション 3 パネルディスカッション
社会的期待との邂逅 |
| 17:15-17:30 | まとめ・閉会挨拶 |

⁷ JST/CRDS 戦略ワークショップ「恒常性維持機構の解明研究」報告書 平成 23 年 5 月発行予定

<ワークショップ参加者>

栗生 修司	九州工業大学
有田 正規	東京大学
井口 泰泉	基礎生物学研究所 岡崎統合バイオサイエンスセンター
小野 武年	富山大学医学部
片桐 秀樹	東北大学
洪 繁	名古屋大学
小島 至	群馬大学 生体調節研究所
後藤 眞	桐蔭横浜大学医用工学部臨床工学科
小林 徹也	東京大学 生産技術研究所
桜田 一洋	ソニー コンピュータサイエンス研究所
高橋 淑子	奈良先端科学技術大学院大 バイオサイエンス研究科
高津 聖志	富山県薬事研究所
寺内 康夫	横浜市立大学
鳥居 邦夫	味の素株式会社 イノベーション研究所
平家 俊男	京都大学
山田 尚之	味の素株式会社 イノベーション研究所
山村 隆	国立精神・神経医療研究センター
山本 義春	東京大学
和田 圭司	国立精神・神経医療研究センター

<オブザーバー参加>

文部科学省	ライフサイエンス課
厚生労働省	医政局研究開発振興課
経済産業省	生物産業課

< JST-CRDS 参加者 >

浅島 誠	(JST-CRDS 上席フェロー)
永井 良三	(JST-CRDS 特任フェロー／東京大学)
須田 年生	(JST-CRDS 特任フェロー／慶應義塾大学)
坂口 志文	(JST-CRDS 特任フェロー／京都大学 再生医科学研究所)
金子 健司	(JST-CRDS フェロー)
鈴木 響子	(JST-CRDS フェロー)
福士 珠美	(JST-CRDS フェロー)
丸山 浩平	(JST-CRDS フェロー)

第9章 恒常性研究に関する内外の動向

9-1. 関連する国際学会の動向

(40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience)⁸

Society for Neuroscience は北米地区の脳神経科学を包括する学術コミュニティであるが、国際学会としての機能も有している。その年次大会には約3万人の参加者と1万余の発表演題が終結し、実質的に脳神経分野における世界最大かつ最も権威のある国際学会組織である。当学会において、神経系と免疫系・内分泌系の融合分野の研究開発に関する情報収集を行った。以下に会期中に収集した情報をもとに整頓した研究開発動向を記す。

- 全体的な神経免疫・神経内分泌・恒常性研究発表の傾向として、生体（あるいは中枢神経系）にかかるストレスの計測・検出技術を開発する、というものが目立った。ストレスを計測し、制御するという二段階のプロセスのうちの「計測」の段階というように理解できる。光遺伝学 (Optogenetic) や Micro Array 解析、PET など、高次脳機能研究においても適用されてきている手法のこの分野への適用方法の最適化がキーになると思われる。
- セッション3 (オレキシン関連神経ペプチドの生物学的研究)⁹ は、睡眠や摂食行動の制御に関与するオレキシン産生神経の生物学的役割についての最新の研究成果を発表。オレキシン系が従来の恒常性維持よりももっと広範に代謝・肥満・報酬系・依存症などにも関与する可能性があることを示唆していた。
- 今年から新たに Pericyte のシンポジウムが始まった。Pericyte は脳の毛細血管の外側に位置する細胞で、脳血流や脳血液関門の制御に重要な役割を果たし、炎症を減弱させる機能を持つ。セッション4¹⁰ (健康と疾患における中枢神経系血管周皮細胞) のシンポジウムは、最新の研究成果から、血管周皮細胞が中枢神経系からの神経伝達物質のシグナルを受け取り、代謝系など体細胞の恒常性維持機構を調整するために重要な役割を担うことを示すものであった。
- 動物モデルはマウス・ラットが多くそれらの成果をどのようにヒトに展開するか、というところにおいての中型動物 (ヒト以外の霊長類を含む) のモデル開発や、コンピュータシミュレーション研究のニッチが存在することが確認された。
- 神経内分泌あるいは神経免疫系の実験的な操作による大脳皮質への影響について、解剖のみならず機能面における研究成果が多くみられた。解剖学的知見では、ストレスによるスパインの脱落や特定の脳部位の容積、白質密度の変化などで、機能面では、シナプス可塑性の変化や特定の脳部位間の活動の同期状態の変化などである。シナプス可塑性を評価するマーカーの開発が今後のトレンドになると予想している研究者もいた。
- 胎児期や出生直後のストレス (社会的ストレス、母子あるいは虐待を含む親子関係、

8 大会 HP: <http://www.sfn.org/am2010/home.aspx>

発表抄録検索サイト: <http://www.abstractsonline.com/plan/start.aspx?mkey=%7BE5D5C83F%2DCE2D%2D4D71%2D9DD6%2DFC7231E090FB%7D>

9 Anantha Shekhar and Gary S Aston-Jones (Chairs), Emerging Biology of Orexin/Hypocretin and Related Peptides, Soc Neurosci. Abstr. 3, 2010

10 David I Attwell and Turgay Dalkara (Chairs), Soc Neurosci. Abstr. 4, 2010

化学的ストレスなど) が認知機能にどのような影響を与えているか、という研究が非常に多くみられた。また、マウス・ラットのモデルの他、ヒトにおける疫学研究と脳画像データの組み合わせによる研究も見られた。

- 摂食行動を制御する脳神経機構や神経遺伝学的アプローチの発表が見られたが、そこに介在する内分泌系や代謝系との関わりまで追究している発表はほとんどみられなかった。
- 当該分野における日本の研究者の国際的プレゼンスはあまり高くないと予想される(ポスターセッション会場において目立った研究者、研究グループが見受けられなかった) が、さらに検証が必要である。

また、当学会に参加した有識者より、研究開発動向に関する情報提供をいただいたのでここに紹介する。

神経免疫分野の最近の動向について

ジョンズ・ホプキンス大学 加野 真一

神経免疫分野は、歴史的に、自己免疫系疾患・感染性疾患や脳神経傷害を扱う分野、神経変性疾患を扱う分野、炎症に伴う脳および行動異常に注目した精神神経免疫分野として、それぞれ独自に発展してきました。しかしながら、個別の疾患における知見や動物モデルの解析を超えて、脳における炎症免疫反応がどのように制御され、どう疾患にかかわるかを考えると、完全な理解にはまだまだほど遠いといえます。近年のトピックスとしては、ミクログリアおよびアストロサイトの疾患への関わり、末梢の免疫系と脳の相互作用、既知の免疫系分子の脳内での新たな作用、等があげられます。SFN ミーティングでは、以下の内容に特に注目致しました。

- Neuroinflammation and CNS injury¹¹

本シンポジウムは、末梢の免疫細胞の脳への遊走の仕組みと役割、脳と末梢で同じ免疫系のシステムがどのように違った働きをするか、がトピックでした。なかでも、脳へ遊走した免疫系の細胞の働きは、神経炎症を考える点で、非常に興味深い点です。Univ. Virginia の Kipnis らは、視神経傷害モデルを用いて、制御性 T 細胞が神経傷害を減弱する可能性を示していました。一方、同モデルでは、炎症を増悪する T 細胞の存在もみとめられており、末梢での炎症反応と同様に、神経炎症でも炎症性および抗炎症性の細胞が同時に存在することが示唆されます。同様に、SOD1 マウスでも病期の時期によって、抑制性の細胞および炎症性の細胞がそれぞれ主体的な役割を担うことが示されていました (Henkel ら。Methodis Neurolog Inst.)。また、Univ Wisconsin の Harris らは、オリゴデンドロサイトが T 細胞の脳への遊走を制御する可能性を報告していました。神経傷害や変性疾患における末梢の免疫細胞の役割はようやく解明がはじまったばかりであり、今後の多いなる発展が期待されます。

11 Jonathan Kipnis (Chair) , Soc Neurosci. Abstr. 427, 2010.

● CNS Pericytes in Health and Disease¹²

Pericytes は、脳の毛細血管の外側に位置する細胞で、脳血流や脳血液関門の制御に重要な役割を果たす点で、最近特に注目されています。今回の SfN では、初の Pericytes を中心にしたシンポジウムが開かれました。炎症免疫という点では、Wayne State Univ. の Dore-Duffy らが、in vivo での pericytes の役割に注目しており、多発性硬化症のマウスモデルである MOG 誘導 EAE において、pericytes が炎症を減弱させることを見いだしていました。一方、Hacettepe Univ. の Dalkara らは、脳虚血モデルにおいて、長期虚血後の再灌流に伴って産生される NO や O₂⁻ などが pericytes の機能障害を引き起こし、循環障害の原因になることを示していました。脳虚血は末梢の T 細胞を含めた細胞の脳への浸潤が報告されており、pericytes のように脳にごく近い部位に存在する細胞と免疫系の相互作用が今後注目すべきトピックかと考えられます。

なお、その他ポスターでの発表においては、Harvard の Beth Stevens らによって、脳発達期のシナプス除去における補体とミクログリアの役割について最新の報告がありました。彼らのイメージング研究によれば、補体 C3 によってタグ付けされたシナプスがミクログリアによって貪食されているようだ、とのことでした。シナプス除去のメカニズムは、いまだ未解明の部分が多いですが、アルツハイマー病や統合失調症のシナプス病変にも大変密接にかかわっている可能性があり、重要な研究分野です。Stanford の Carla Shatz らのグループにより、別の免疫系分子である MHC I の役割も指摘されており、これらの分子とミクログリアとの関係についての知見が今後さらに進むことが期待されます。

最後になりますが、恒常性の制御に関する、神経、内分泌、免疫、という観点からすると、今後これらの研究分野の相互交流がさらに必要になると予想します。私は、幸い免疫学と精神神経科学の両方を研究させていただく機会にめぐまれておりますが、例えば、神経科学と免疫学の垣根は想像以上に大きく、脳神経の研究に免疫学の最先端の概念や知見が十分に活かされていないと感じることが少なからずあります。一方、従来、免疫学においては、生体レベルで炎症免疫反応をとらえる際にも、神経系の影響を考慮することは比較的すくなかったのではないのでしょうか。こうした相互交流は、米国においても、決してすすんでいるとはいえません。したがって、これらの分野を横断的に理解する若手人材の育成が急務と思います。

Society for Neuroscience における内分泌—神経系の領域の最近の動向について

ジョンズ・ホプキンス大学 丹羽 美苗

遺伝要因と環境要因の相互作用によって、内分泌システムである視床下部・下垂体・副腎系 (HPA 系) が亢進し、副腎よりグルココルチコイド (ヒト, コルチゾール; げっ歯類, コルチコステロン) の分泌が促進されます。その結果、神経系の異常が引き起こされ、精神疾患の病態を反映する行動異常が観察されることが考えられます¹³。しかしながら、HPA 系が精神症状を示す病因となる神経系に影響を与えるのか、与えるとしたらどのように影響するのかといったメカニズムは、ほとんど明らかになっていません。

¹² David I Attwell and Turgay Dalkara (Chairs), Soc Neurosci. Abstr. 4, 2010.

¹³ Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR and Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. Nat Rev Neurosci. 10:434-445, 2009.

今回の Society for Neuroscience (SFN) シンポジウムでは、1) epigenetics や 2) endocannabinoid system の変化が、HPA 系の亢進から神経系の異常につながる経路に関連していることが多く報告されており、大変興味深く拝聴しました。1) の Endocrine-epigenetics-neuron の関係は、私が今一番着目している点です¹⁴。2) の Endocannabinoid system については、シンポジウム以外にも endocrinology を専門にしている Dr. McEwen のラボのポスター報告がありました¹⁵。Cannabinoid CB1 receptor signaling に着目しており、ストレス応答による cannabinoid receptor を介した神経伝達物質の変化を報告しております¹⁶。Early developmental 時期にストレスを与えたモデルが、ポスターで多く報告されておりました。これらの中にも、HPA 系の亢進→神経系の異常→行動異常が観察されておりました。ただ、HPA 系活性化から神経系異常へのメカニズム (epigenetics や endocannabinoid system がこのメカニズムに大きく関わっていると予想します)、神経系異常から行動異常へのメカニズムはまだ明らかになっていないように思いました。この点を今後明らかにしていくことが、innovative な仕事だと思います。また、ストレスに重要な部位である Thalamus や Hypothalamus の development のシンポジウムもあり、こちらも大変興味深かったです¹⁷。SFN に参加して、内分泌–神経系の領域は未知の部分が多いと感じました。

-
- 14 Tracy L. Bale and Frances A Champagne (Chairs) , Transgenerational Inheritance and Epigenetics Epigenetics: Animal Models of Neuropsychiatric Disease. Soc Neurosci. Abstr.312, 2010.
 - 15 M. N. Hill. Functional crosstalk between stress, glucocorticoids and cortico-limbic endocannabinoid signaling; Soc Neurosci. Abstr. 418.2, 2010.
 - 16 Hill MN and McEwen BS. Endocannabinoids: The silent partner of glucocorticoids in the synapse. Proc Natl Acad Sci USA 106:4579-4580. 2009.
 - 17 Matthew N Hill and Jaideep S Bains (Chairs) . Functional Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System: From Synaptic Signaling to Behavioral Output. Soc Neurosci. Abstr. 418, 2010.

9-2. 恒常性と数理科学の融合研究に関する学術文献の分析

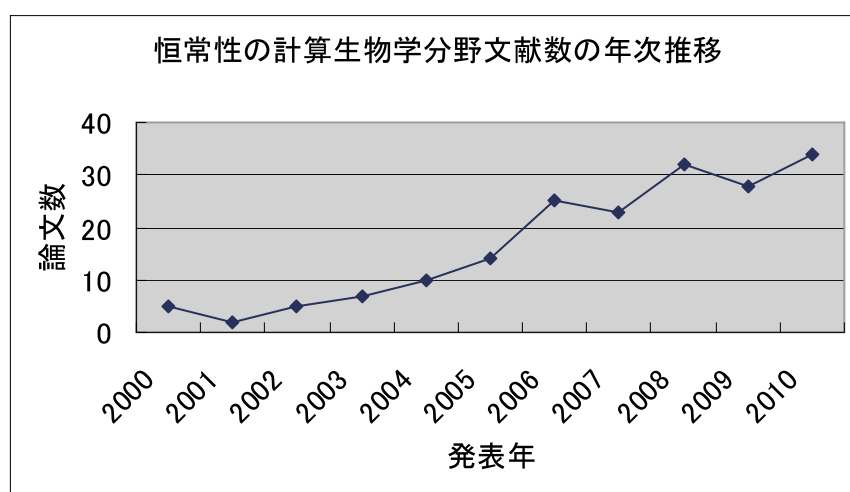
海外の「ホメオダイナミクス」と記載された論文の出現状況を知り、恒常性の計算生物学を用いた統合的な研究がどのような状況にあるか知るため、文献データベースとして ISI Web of Science (WOS) を用いて、2011 年 3 月 25 日現在 2000 ～ 2010 年に発行された標題および抄録中に homeodynamics と記述された論文 23 件、homeostasis と記述された論文 52,444 件のうち計算生物学関係の 186 件についてそれぞれ分析した。

(1) ホメオダイナミクスに関する論文

標題および抄録中に homeodynamics と記述された論文 23 件のうち、恒常性を統合的に扱った論文は 12 件あり、老化 7 件、炎症と免疫 2 件、健康 1 件、ストレス応答 1 件、内分泌 1 件であった。これらは全て高次ネットワークの個別要素研究の成果であり、本イニシアティブが目指している統合的な研究成果ではないが、萌芽的な成果を含んでいるものも含まれる。用語の定義も含め、今後の推移には注意が必要である。

(2) 恒常性の計算生物学分野の論文

標題および抄録中に homeostasis と記述されて、主題分野が計算生物学である論文 186 件の発表年別文献数を示す。



最多となる 2010 年でも 40 件に満たない件数ではあるが、論文数の増加は、今後の発展が期待できる分野であることを示している。186 件を国地域別に見ると、半数近くの 72 件が米国から発表されており、英国 25 件、ドイツ 23 件に次いで日本は 13 件となっている。また、米国における発表論文に関しても、著者や所属機関の分布を見てみると、上位に位置しているのは University of Warwick、Duke University、ポーランド科学アカデミー、サンタフェ研究所、Texas A&M University、ならびに University of California Los Angeles などであるが、いずれに研究機関も 5 報程度の査読論文の発表にとどまっている。つまり、強大な研究基盤と情報発信力を持つ研究グループが形成されているとはいいがたい。このように、恒常性維持の計算生物学分野は世界的にも参加者が少なく、研究者層は全体的に薄いといってよく、我が国においても、他国に先駆けた研究投資によって、主導的立場を狙えるポテンシャルが十分あることが示唆される。

9-3. homeostasis に関する PCT 出願特許の分析

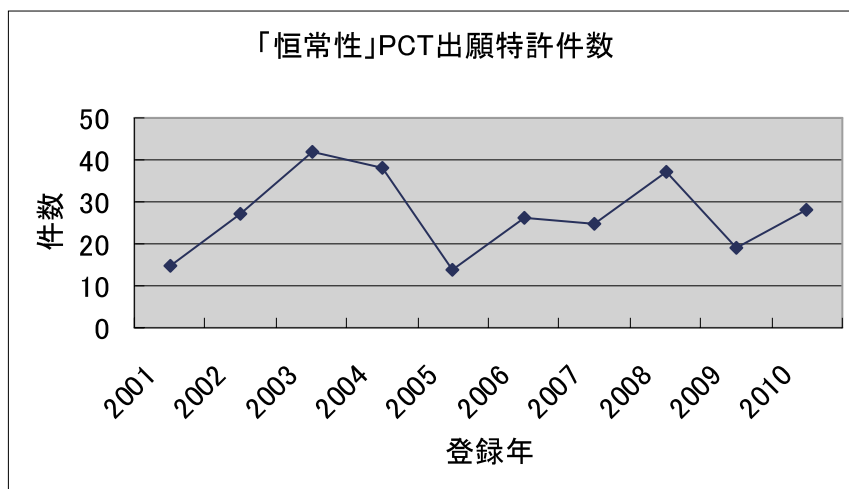
恒常性に関する技術開発の国際動向を知るため、PCT 出願特許の調査を行った。データベースには世界知的所有権機関の PATENTSCOPE¹⁸ を用いて、2001 ～ 2010 年に公開されたフロントページに homeostasis とある 316 件のうち、最近の 100 件について内容を分析した。

ほぼ 7 割は生理活性のある物質に関する特許であり、特に、用途の可能性が広い、特定の薬理作用が不明確な物質に homeostasis に関する記述を付す傾向が見られた。残りの 3 割は装置、遺伝子、検出法、実験動物に関する特許で、本イニシアティブで対象とするホメオダイナミクスを応用する特許はなかった。

(1) 経年推移と出願人所属国

2001 ～ 2010 年に公開された PCT 出願特許の年次別公開件数は増減があり、増加や減少の傾向は見られない。

最近の 100 件の分析では、出願人の所属国は、アメリカが 38 件、次いでオランダの 9 件、ベルギーの 7 件であり、全部で 16 カ国から出願されていた。大学よりも製薬会社の出願が多く、日本からの出願は 100 件中 2 件であった。



18 PATENTSCOPE <http://www.wipo.int/patentscope/en/>

9-4. 国内で進行中の関連プロジェクト

本イニシアティブにおいて提案する研究開発領域に関連して、恒常性維持に関する分野統合的な研究を行っているプロジェクト、および成長・発達に対する環境の影響のデータを収集する調査プロジェクトとして、平成 23 年 3 月現在、下記の 3 件がある。

■ グローバル COE 「生体調節シグナルの統合的研究」

統括 群馬大学 小島至

恒常性の 3 つの調節系を超えた統合的生体調節へのアプローチとしてシグナル伝達機構を研究している。

■ 新学術研究課題 「血管－神経ワイヤリングにおける相互依存性の成立機構」

統括 奈良先端科学技術大学院大学 高橋淑子

神経系と血管系のネットワーク形成における相互依存性の成立機構を理解するという目的の下で複数のチームがボトムアップ型研究を進めている。

■ 子供の健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）

環境省環境リスク評価室

子供の成長期への環境化学物質の影響を、平成 23 年度から 13 年間、胎児段階から前向きコホート調査する大型プロジェクトである。

統合的な細胞情報伝達機構へのアプローチ、および神経と血管のネットワーク形成における相互依存性の研究は、高次ネットワーク研究の萌芽として注目できる。また、出生前からの環境も含めた子供のコホートデータの蓄積は、胎児期からの環境影響がホメオダイナミクスに与える影響を研究していく基盤となることが期待できる。

■戦略イニシアティブ作成メンバー■

浅島 誠	上席フェロー	(ライフサイエンスユニット)
鈴木 響子	フェロー	(ライフサイエンスユニット)
福士 珠美	フェロー	(ライフサイエンスユニット)
金子 健司	フェロー	(電子情報通信ユニット)
丸山 浩平	フェロー	(環境・エネルギーユニット)

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

CRDS-FY2010-SP-12

戦略イニシアティブ

「ホメオダイナミクス(Homeodynamics)」

ー恒常性の維持に関わる神経、免疫、内分泌の高次ネットワークの時空間的理解と制御ー

Strategic Initiative

Homeodynamics

-Understanding and Control of Spatio-temporal Dynamics between Neural,
Endocrine and Immunological Networks-

平成 23 年 3 月 March 2011

独立行政法人科学技術振興機構研究開発戦略センター ライフサイエンスユニット
Social Wish Unit, Center for Research and Development Strategy
Japan Science and Technology Agency

〒 102-0084 東京都千代田区二番町 3 番地

電 話 03-5124-7486

ファックス 03-5124-7385

<http://crds.jst.go.jp/>

© 2011 JST/CRDS

許可無く複写／複製することを禁じます。

引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

No part of this publication may be reproduced, copied, transmitted or translated without written permission.

Application should be sent to crds@jst.go.jp. Any quotations must be appropriately acknowledged.

ATTAATC A AAGA C CTAAC T CTCAGACC
CT CTCGCC AATTAATA
TAA TAATC
TTGCAATTGGA CCCC
AATTCC AAAA GGCCTTAA CCTAC
ATAAGA CTCTAAC T CTCGCC
AA TAATC
AAT A TCTATAAGA CTCTAAC TTAAT A TCTAT
CTCGCC AATTAATA
ATTAATC A AAGA C CTAAC T CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAAC T
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA C CTAAC T CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAAC T
ATTAATC A AAGA C CT
GA C CTAAC T CTCAGACC
0011 1110 000
00 11 001010 1
0011 1110 000
0100 11100 11100 101010000111
001100 110010
0001 0011 11110 000101

