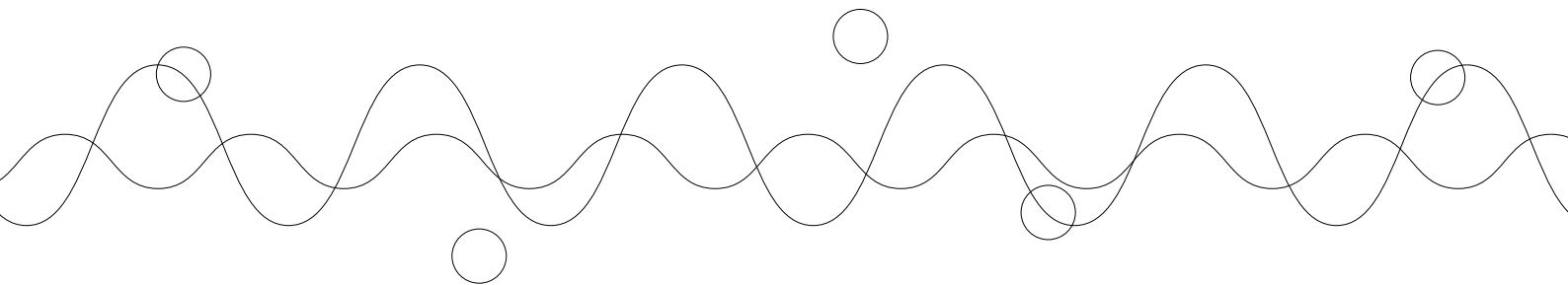


科学技術未来戦略ワークショップ報告書
恒常性維持解明に関する研究推進



Executive Summary

「恒常性」(homeostasis)は生命現象の基本原理の一つであり3つの制御システム(免疫系、内分泌系、脳神経系)がその中心的な役割を担う。従って恒常性の統合的な理解は、これらのシステムの相互作用の解析が鍵を握る。しかしながら、我が国では、各研究分野が独立して研究を推進する傾向が強く、上記に示した恒常性維持機構の統合的な理解に関する研究は十分に進んでいるとは言いがたい。一方、分野別の動向をみると、例えば内分泌・代謝研究分野などでは恒常性の維持に関係する新たな制御因子(シグナル分子)が日本の機関から多数報告されている。また、脳神経の分野でも研究の推進によって多くの知見が創出されている。よって恒常性に関する新たな枠組みの設定やこれに基づく統合的な研究開発の推進は我が国独自の進展が期待され、多様な成果も見込まれる。

以上を踏まえ、独立行政法人 科学技術振興機構(JST) 研究開発戦略センター(CRDS)では、我が国における恒常性研究の課題を明らかにするために、免疫系、内分泌系、脳神経系の有識者や各専門分野の間に位置する学際領域の研究者などが参加するワークショップを開催し、研究開発の推進方策などについて検討を行った。ワークショップは、恒常性の維持解明に繋がる分野融合の萌芽的研究および数理モデル化に関連する研究事例の紹介(セッション1)、研究開発の今後の展開と研究推進方策の検討(セッション2)、研究シーズと社会的ニーズとの邂逅に関する検討(セッション3)に分け、セッション2ならびに3においては、パネルディスカッションならびにフロアディスカッションを行う構成とした。

意見や議論をセッション別にまとめると、セッション1においては、提供された各論から、理論研究・数理モデル等の有効性、それを支えるインフォマティクス基盤のあり方およびインフォマティクス研究、モデル動物の開発・活用、コホート研究に代表されるヒト試料・臨床研究協力者の確保などを重要な視点として抽出した。また、セッション2前半においては、恒常性の定義や恒常性を構成するネットワークのサイエンスとしての目指すべきゴールが提示された。さらに、セッション2後半では分野を越えた研究連携や領域の融合が、恒常性維持機構の解明研究の推進に寄与するものであるという仮定のもとに、重要となる施設・設備やマネジメントに関する体制の整備方針について課題および方向性が明らかとなった。セッション3においては、セッション1、2での議論を踏まえ、疾患という恒常性の破綻した状態には、恒常性維持のメカニズム解明という基礎分野の融合研究によって解明すべきテーマは多くあることが示された。

全体では、恒常性維持機構の解明に関してトップダウン型で分野統合研究を推進することにより、専門分野単独ではアプローチできない様々な難治疾患の発症機構の理解や治療、予防技術などに関する成果が期待できることで、国として本課題に取り組む意義が明らかとなった。また、恒常性を構成する3つの制御システムや臓器間の相互作用、ならびに、それらの動的変化の解析などが重要な課題として抽出された。以上を踏まえ、JST-CRDSでは、上記を含めた研究開発の戦略提言書(戦略プロポーザル)を策定し、提言書を関連府省へ提案することとした。

目次

Executive Summary

1. ワークショップの概要	1
1.1. 開催経緯ならびに開催趣旨	1
1.2. ワークショップ構成ならびに各セッションの目的	2
2. セッション報告	3
2.1. セッション1（講演）	3
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（発表者 敬称略）	
2.1.1. 血管－神経ワイヤリングからのアプローチ（高橋 淑子 奈良先端大）	4
2.1.2. 食情報調節からのアプローチ（鳥居 邦夫 味の素）	6
2.1.3. 神経免疫分野からのアプローチ（山村 隆 国立精神・神経医療センター）	10
2.1.4. 脳神経科学と内科疾患との融合研究事例（片桐 秀樹 東北大）	13
2.1.5. 組織修復研究からのアプローチ（洪 繁 名古屋大）	16
2.1.6. 小児科領域における幹細胞からのアプローチ（平家 俊男 京大）	19
2.1.7. 環境ストレスが早期発達過程と精神機能に及ぼす影響、アロスタシス （山本 義春 東大）	22
2.1.8. 数理モデル研究からのアプローチ（小林 徹也 東大生産技研）	25
2.2. セッション2前半（パネルディスカッション）	27
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	
2.3. セッション2後半（パネルディスカッション）	36
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	
2.4. セッション3とまとめの討論（パネルディスカッション）	43
社会的期待との邂逅、ワークショップのまとめ	
3. まとめと考察および今後の展望	48
付録	
プログラム	52
参加者一覧	53

1. ワークショップの概要

1.1. 開催経緯ならびに開催趣旨

「恒常性」(homeostasis)は生命現象の基本原理の一つでありながら複雑な現象であり、主要な3つの制御システムである免疫系、内分泌系、脳神経系は、それぞれの専門研究分野に細分化されて、恒常性維持システムとしての統合的な理解と制御の研究は十分に進んでいない。それぞれの専門的基礎研究分野では、新たな制御因子(シグナル分子)の発見が日本の研究で報告されるなど、国際的に高い評価を受けていても、研究の統合による複雑系としての恒常性維持の研究は、これから発展していく可能性のある分野となっている。

JST-CRDSでは、平成22年度の研究推進を提言する分野として、ライフサイエンス分野の俯瞰の中から恒常性維持機構の解明に関する統合的な研究領域を選定し、2010年4月から提言作成検討チームを立ち上げた。そして、恒常性維持の統合的な研究を推進していくため、恒常性の統合的制御システムを、全身の恒常性制御システムネットワークと、局所の組織維持修復ネットワークの統合と捉え、それを恒常性の「高次ネットワーク」と仮定し、研究推進のフーズビリティスタディを開始した。

各専門分野あるいは分野間の境界に位置する学際領域や分野融合に萌芽的に取り組んでいる疾患研究者らを中心にインタビューを行い、それぞれの見地から恒常性維持の高次ネットワーク研究の現状、展開方向や推進方策などの意見をいただいた。その結果、今後の研究発展のために融合研究が必要という認識を持ちつつも、その具体策や克服すべき課題を共有する機会を研究者自身が設定することには困難が伴う現状が明らかになった。そこで、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、発生生物学、内分泌学、免疫学、脳神経科学、幹細胞、バイオインフォマティクス、数理科学等の関連する専門分野、学際領域の研究者、ならびに産業界や臨床医学のステイクホルダーを招聘しJST-CRDSにおいて2011年1月29日に下記開催趣旨の下ワークショップを開催した。

- ・恒常性高次ネットワーク機能解明研究を通して期待される研究成果の事例、統合研究の目標
- ・当該研究の推進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

1.2. ワークショップ構成ならびに各セッションの目的

1.1. に示した開催趣旨に添い、ワークショップは恒常性高次ネットワーク維持解明に繋がる萌芽的研究および数理モデル化に関連する研究例を紹介するセッション1、今後の展開と研究推進方策を検討するセッション2、社会的ニーズとの邂逅を検討するセッション3、として、セッション2と3では、パネラーによる話題提供の後、議論を行う構成とした。以下に各セッションの目的を記す。

セッション1

恒常性高次ネットワークの解明を目指す研究として、専門分野を統合する方向でどのような萌芽的研究が進められているか、また、数理生物学からのアプローチはどのような状況であるのか、8人の研究者による研究紹介の講演を行い、統合的な研究の現状認識をワークショップ参加者で共有する

セッション2前半

恒常性の定義・概念を設定し、恒常性の高次ネットワーク研究がサイエンスとして目指すべきゴールの明確化、さらに確定したゴールを達成するためにどのような研究を実施していくべきか、5年後、10年後に達成すべき研究目標を踏まえたロードマップ作成に向けたブレインストーミングを行い、今後の恒常性高次ネットワーク研究を進める上でサイエンスとして重要な方向性と研究のあり方と併せて提案する。

セッション2後半

前半の恒常性の高次ネットワーク研究がサイエンスとして目指すべきゴールとそれに向かうロードマップを踏まえ、達成するために必要となる研究インフラの整備、研究体制のあり方について、重要となる施設・設備やマネジメントに関する体制の整備方針について課題および方向性を明らかにして、またそのために必要と考えられる人材・リーダーの育成、適切な評価軸の設定、設備コストの側面についても議論する。

セッション3

セッション1、2での議論を踏まえ、恒常性維持機構の解明に関する研究に対して、患者や医療現場、および社会が求める研究成果は何なのか、その社会的期待を達成するために推進すべき研究領域を検討する。

2. セッション報告

2.1. セッション1（講演）

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

ファシリテーター：鈴木 響子（JST-CRDS）

セッション1においては、恒常性維持機構の統合的解明研究の推進をどのように行うか、の議論に先立って、現在行われている恒常性に関する専門分野を統合した萌芽的な研究事例や、ストレスへの適応、数理科学から生体リズムのモデル化の事例等について8人の研究者の講演により現状認識を共有し、今後の研究の展開を議論した。以下、個別の講演概要と、講演後の主な質疑応答を掲載する。

2.1.1. 「血管—神経ワイヤリング」研究から迫る恒常性の維持機構の解明 高橋 淑子（奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科）

発表概要：

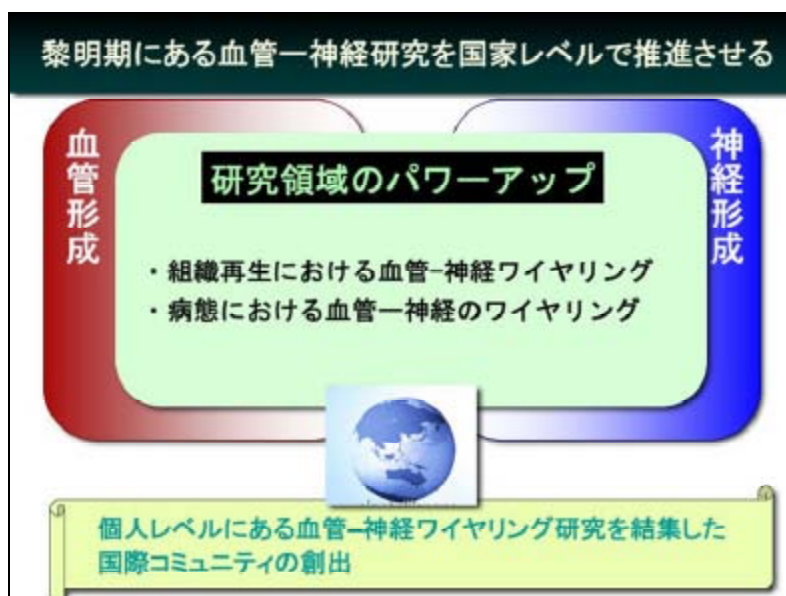
恒常性の維持という大きいテーマの中から、平成22年度に発足した文部科学省新学術領域研究（領域提案型）「血管—神経ワイヤリングにおける相互依存性の成立機構」の血管と神経の関係に関する発生生物学的な立場の研究の概略を紹介する。

血管と神経は走行性をはじめとして強い関係性を有しており、生体の恒常性維持にもこの相互作用は極めて重要なものだと考えられるが、現状において、血管生物学と神経科学を融合するというような学術的な研究はあまり見られない。そこで新たな研究領域として、その相互作用に注目した「血管—神経ワイヤリング研究」という融合型研究を提案した。具体的には、血管形成と神経形成それぞれの分野を横断する「血管—神経相互依存を支える細胞挙動」に関する組織—器官レベルでの研究と「血管—神経相互依存性を支える分子実体」に関する細胞間シグナリングや細胞外環境による制御の研究、の2つのグループ体制で研究を進めており、血管と神経の相互依存性や両者のコミュニケーション、組織・細胞間インタラクションについて解明していくことを目指している。



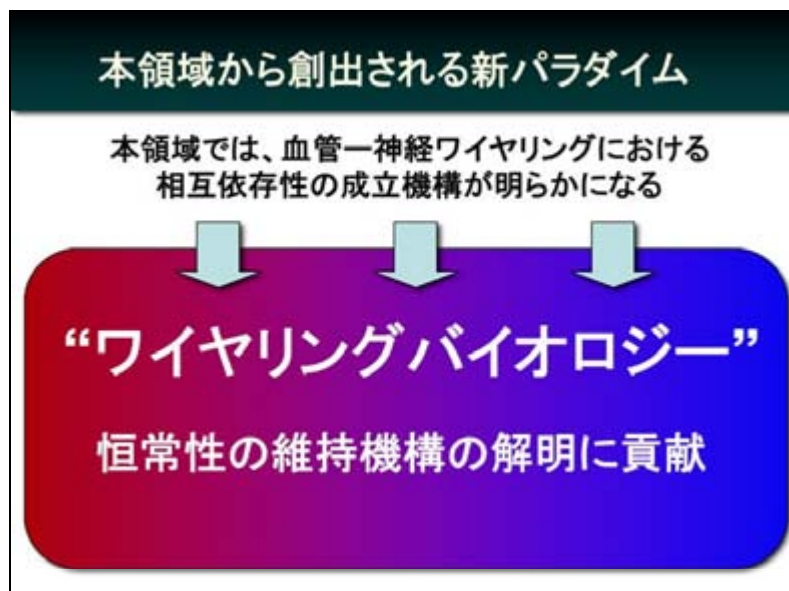
神経と血管の関わり合いには、血管に添って神経細胞が移動することや、腸管神経の分布・神経前駆細胞の分岐に血管が関わる現象が見られており、モデルマウスやゼブラフィッシュを使って研究を進めている。

さらに、新たな研究領域として、組織再生における血管—神経ワイヤリング、および病態における血管—神経ワイヤリングについても様々なアイデアを募集しており、恒常性の維持においても血管—神経が、いつ、どこで、どのように関わるか解き明かしていきたいと考えている。国際的にも研究成果を結集していくことを目指していきたい。



さらに、この血管-神経の研究領域を越えて、血管と様々な臓器、あるいは中枢・末梢神経と臓器とのワイヤリングに関する研究といった広い意味での相互依存性として「ワイヤリングバイオロジー」を提唱することができれば、生体の恒常性の維持機構の解明に対しても大きく貢献ができるものとする。

多分野の融合研究と言うと、技術・工学系分野との融合を考えがちだが、血管と神経という「なまもの」同志でもそれぞれバラバラの研究を融合していくことにも多分野融合研究があると考える。



主な意見ならびに質疑応答

- 発生学の前後軸、背腹軸、領域化を繋ぐワイヤリングの考え方と同様に、幹細胞の増殖性や恒常性を繋ぐ研究ができるとよいと思う。また、ラジアルグリア（放射状グリア）による神経や血管の誘導研究は新奇性のある研究分野だと思う。従来の発生学のラジアルグリアとワイヤリングがうまく繋がると良いと思う。

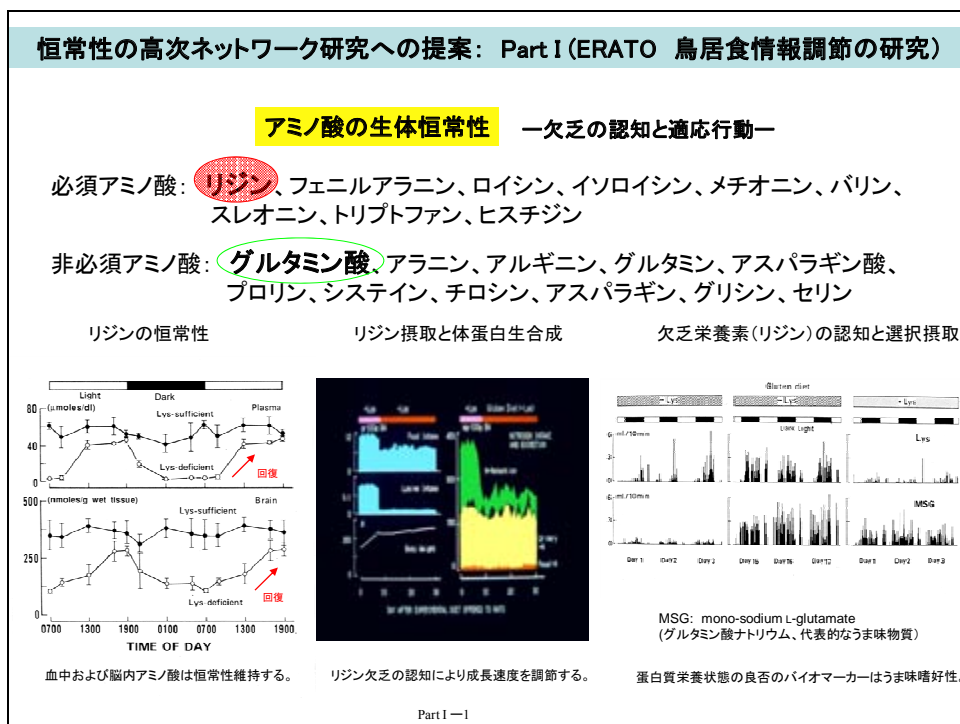
2.1.2. 食情報調節からのアプローチ

鳥居 邦夫 (味の素株式会社 イノベーション研究所)

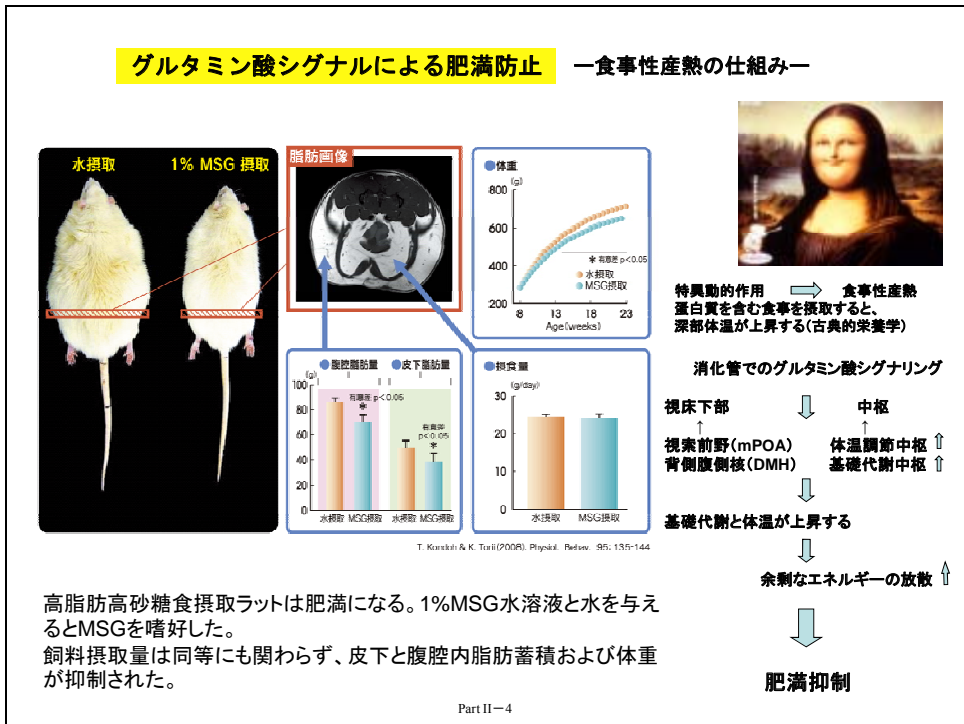
発表概要：

生体の恒常性について恒常性の高次ネットワーク研究への提案として、1990年にERATOで実施された食情報調節の研究とその後の展開から、栄養素の欠乏の脳内認知と適応現象について評価した研究成果を提供する。

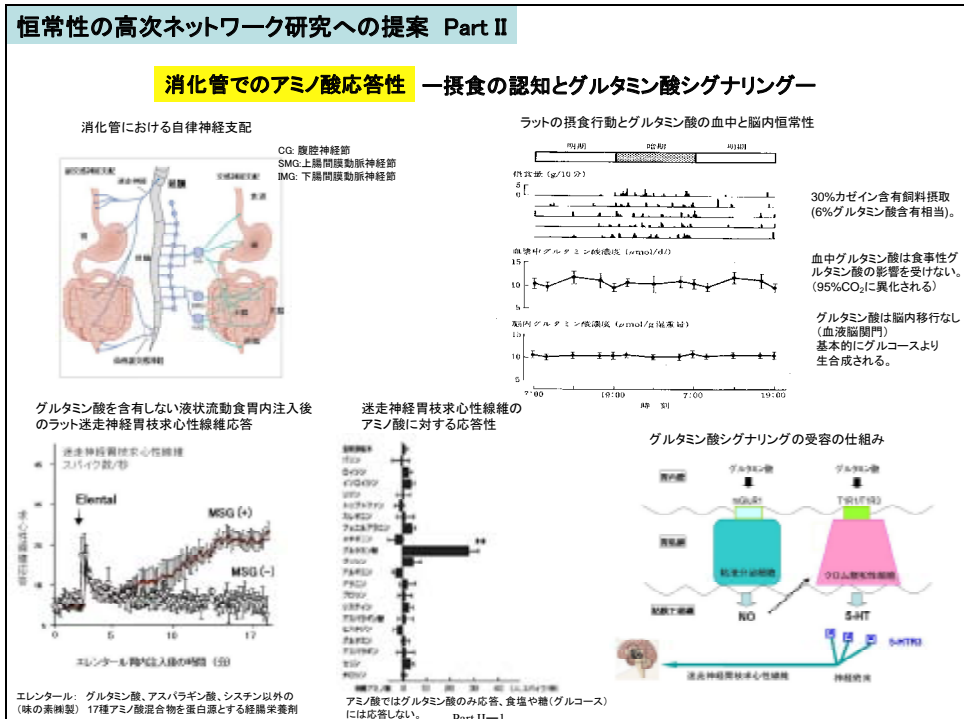
アミノ酸の生体恒常性に関して、ERATO研究の成果として必須アミノ酸であるリジンの欠乏による脳内認知と適応行動、さらにその後の研究展開による対象として非必須アミノ酸であるグルタミン酸の欠乏について、生体への影響と効果を明らかにした。リジン欠乏は、正常の場合ではグルタミン酸に応答するような視床下部の摂食中枢など、食行動に関わる部位に存在する味覚ニューロンが、リジン欠乏状態になるとグルタミン酸ではなくリジンに反応するという可塑的な変化によって認知されていること、また、ニューロンの可塑性はアクチビンAによって発生することが明らかになった。現在はMRI技術によって、ニューロンの可塑性が生じている脳部位や可塑性を起こす物質の同定も可能である。



ERATO後の研究においては、栄養状態がよい動物におけるグルタミン酸の嗜好性の向上に関して、味覚認知に関わる脳部位の特定や栄養摂取条件の変化に伴う脳活動の変容に関する実験を行っている。

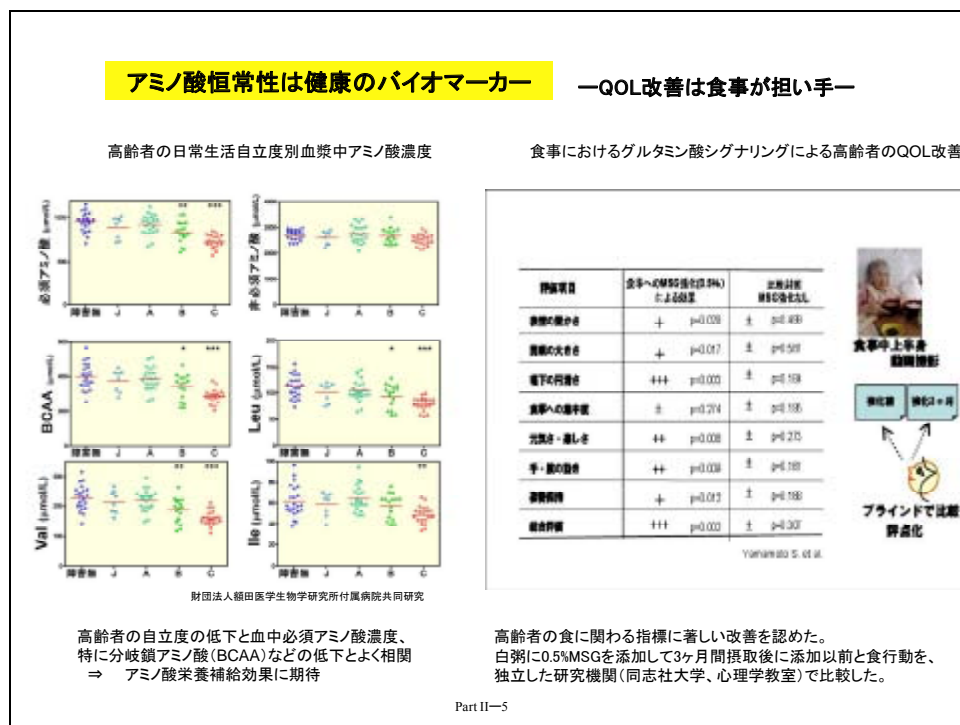


実験から、消化管でのグルタミン酸シグナリングは迷走神経から脳へ入力され、記憶学習に関わる海馬、栄養素の嗜好性に関わる扁桃体、体温調節中枢である視索前野、そして、基礎代謝の調整中枢である背側腹側核が応答することが明らかとなった。さらにグルタミン酸を摂取することによって、エネルギーの放散が促進され肥満抑止効果があることが示されている。



また、高齢者における自立度と血中必須アミノ酸濃度は相関関係にあるため、食事へ

の amino 酸添加などによりその状態を改善させることで QOL (クオリティオブライフ) が上がることが期待される。またグルタミン酸を摂取することで食行動が有意に改善される結果も見られ、amino 酸恒常性が健康に関するバイオマーカーとして機能することが考えられる。



今後5年間で達成を目指す方向性としては、1.各栄養素の恒常性に関わる脳内機構の解明、2.血中栄養素の測定法の確立とコホート研究の推進、3.栄養状態の総合的評価手法の確立が重要である。さらに10年後までの研究課題としては、1.日本人の体質に合わせた「食のあり方」の提案、2.高齢者のテーラーメイド治療によるQOLの改善、3.妊娠期栄養状態を含めた食育研究の推進を提案する。栄養欲求を越えた過食の原因を解明することで、メタボリックシンドロームなど社会的に問題となっている疾患の発症を抑え、個人・社会レベルでの損失低減に寄与することが期待される。そのために、amino 酸や代謝産物、蛋白栄養状態に関わるバイオマーカーの検索を可能にすることで、ライフスタイルに合わせた恒常性の維持療法の確立が必要である。

主な意見ならびに質疑応答

- このような恒常性研究にコホート研究は不可欠と思う。
- A: 久山町のコホート研究でamino 酸は測定されていない。保存血液でamino 酸を厳密に測定する技術の開発が必要と考える。
- 身体的に直接のストレスに関する研究について発表されていたが、ストレスはもう1種類ある。脳の高次処理依存性のストレス (刺激から間接的に生じるストレス) に関わる視床下部の研究が、生体内部環境の恒常性研究に貢献するのではないか。
- amino 酸への応答反応は即時的か。長期的な影響はみられるのか。

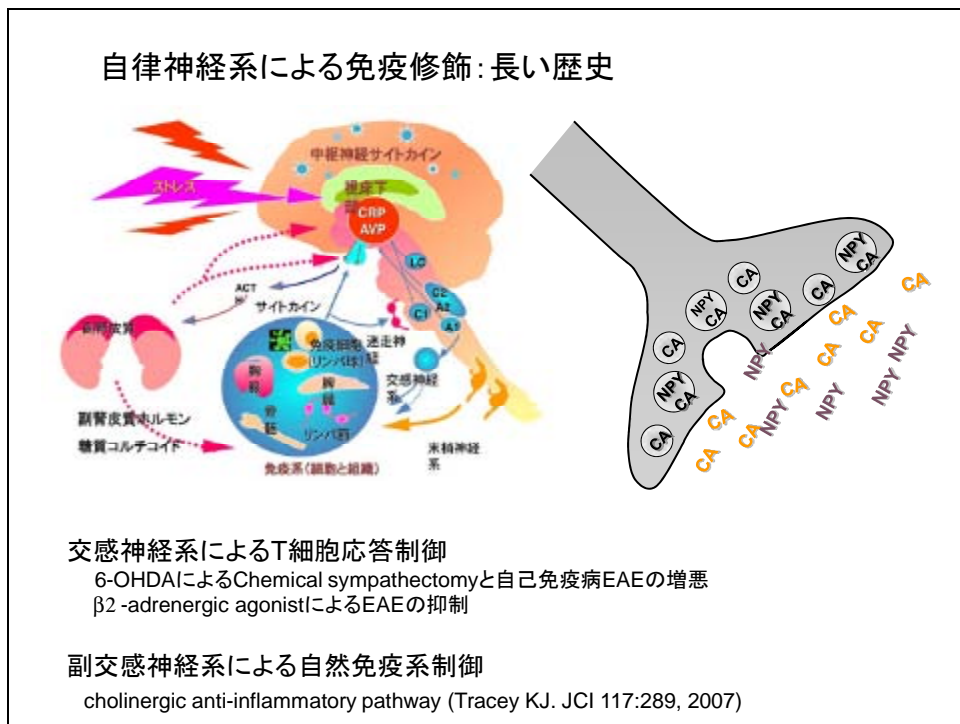
A：子供の時にリジンを欠乏させたモデルマウスは、6ヶ月後にトリプトファンのような他のアミノ酸欠乏も対応できるようになる。アミノ酸欠乏の経験のないマウスは対応できない。消化管の感受性に、経験による機能の付加の仕組みがあるのではないかと考えている。

2.1.3. 神経免疫分野からのアプローチ

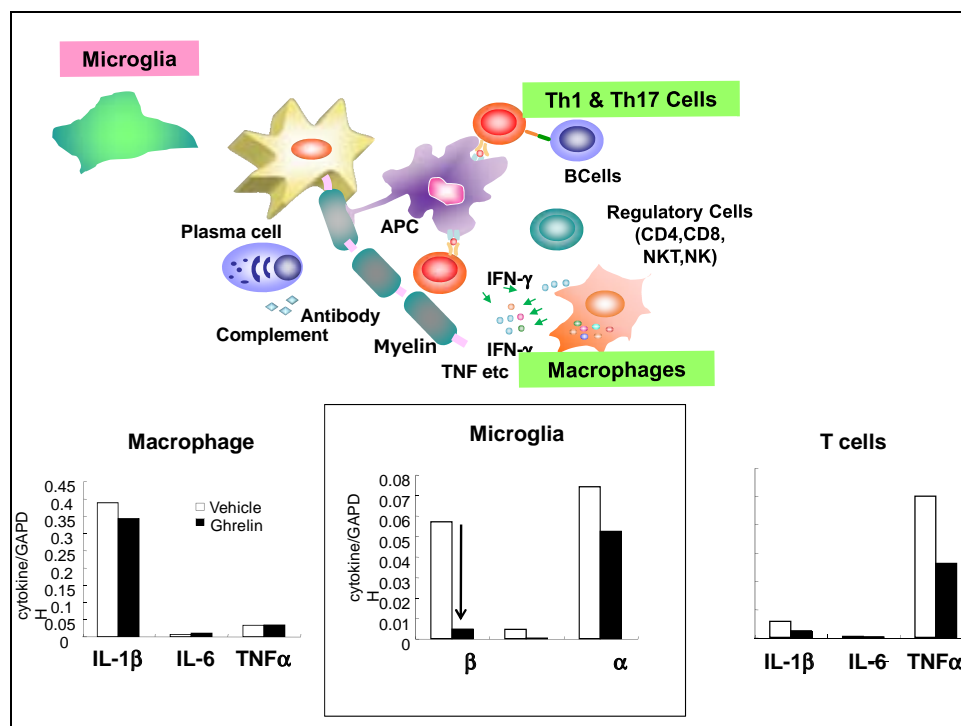
山村 隆（国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部門）

発表概要：

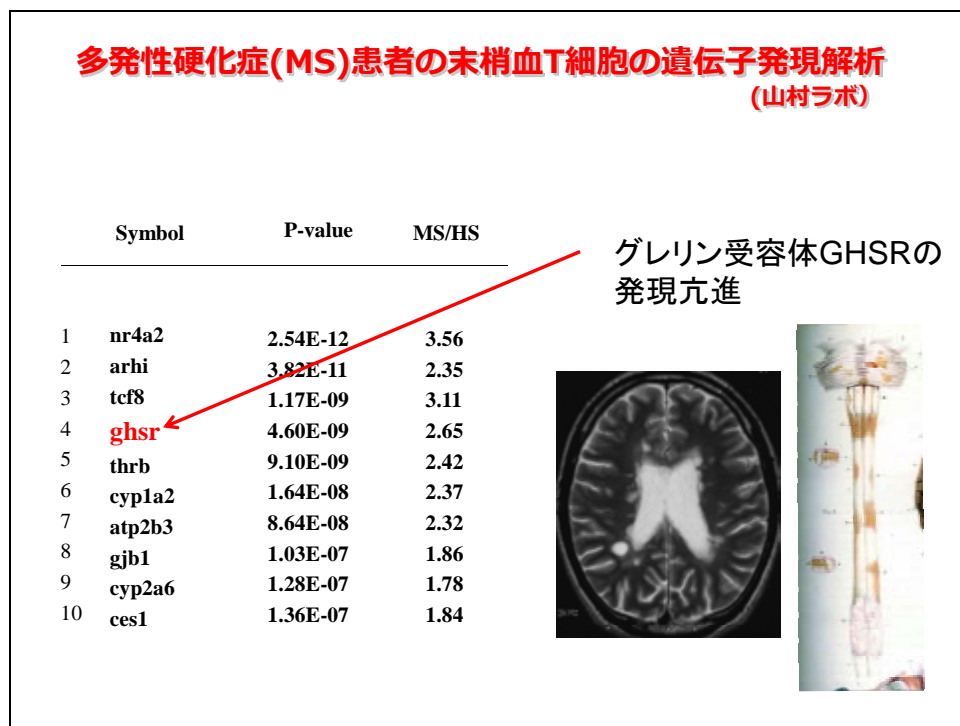
神経免疫分野からの恒常性研究の一例として、神経-免疫-内分泌ネットワークの介在因子、特に自律神経系に由来するニューロペプチドY（NPY）および胃粘膜の産生ホルモンであるグレリン（Ghrelin）に関して、免疫修飾の研究成果を報告する。神経系による免疫系の制御に関する研究には長い歴史があり、交感神経系によるT細胞応答制御と副交感神経系による自然免疫系制御の2つのポイントがあることがわかっている。自身の研究では交感神経系による制御を扱っており、古典的なChemical sympathectomy（交感神経切除術）による自己免疫疾患モデル動物の病態の変化を調べている。



NPYは交感神経の神経伝達物質であり、性質としては食物摂取の調節、神経・内分泌の調節、血圧調整、精神活動の調整、さらに免疫系に対する調整といった機能を有している。ヒトの多発性硬化症に相当するモデルマウス（自己免疫性脳脊髄炎（EAE））に修飾を加えアウトカムを評価することを行った。具体的にはNPYのもつ6種類のレセプターのうち、NPY1のレセプターに対する作動薬を投与するとEAEの症状が抑制されることを確認した。



グレリン (Ghrelin) によるEAE修飾実験では、EAEがグレリン投与により抑制される結果がでている。これはNPYによる抑制機構とは異なり、脳内のミクログリアの活性化が抑制される仕組みによることが解明された (ミクログリアは神経性疾患に対して非常に重要な働きをする細胞であり、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症などの病態に寄与することが知られている)。自律神経系が多様なトランスミッターを放出して免疫系に作用するのに対して、グレリンの場合は、粘膜から分泌されるホルモンが免疫系に作用する一例である。グレリンの産生は迷走神経に制御されており、神経・免疫・内分泌ネットワークにおいてかなり複雑な関係性を持っている。また、免疫系においてはT細胞にグレリンのレセプターが発現していることはわかっているが、innate (自然免疫) 系のリンパ球、innateとacquired (獲得免疫) 系の仲介であるNKT細胞などに対するNPYやグレリンの作用を解析することに興味を持たれる。例えば、リンパ球の発現する神経ペプチドやホルモンのレセプターを徹底的に調べることによって神経系、内分泌系による免疫系の修飾機序研究に非常に大きな進展があるのではないかと考えている。多発性硬化症 (MS) 患者の末梢血T細胞の遺伝子発現解析により、グレリン受容体のGHSRの発現亢進が確認されており、グレリンが乱れた恒常性の回復に影響を与える可能性も示されている。グレリンはヒトへの投与が可能であり、今後も研究を続けていく。



主な意見ならびに質疑応答

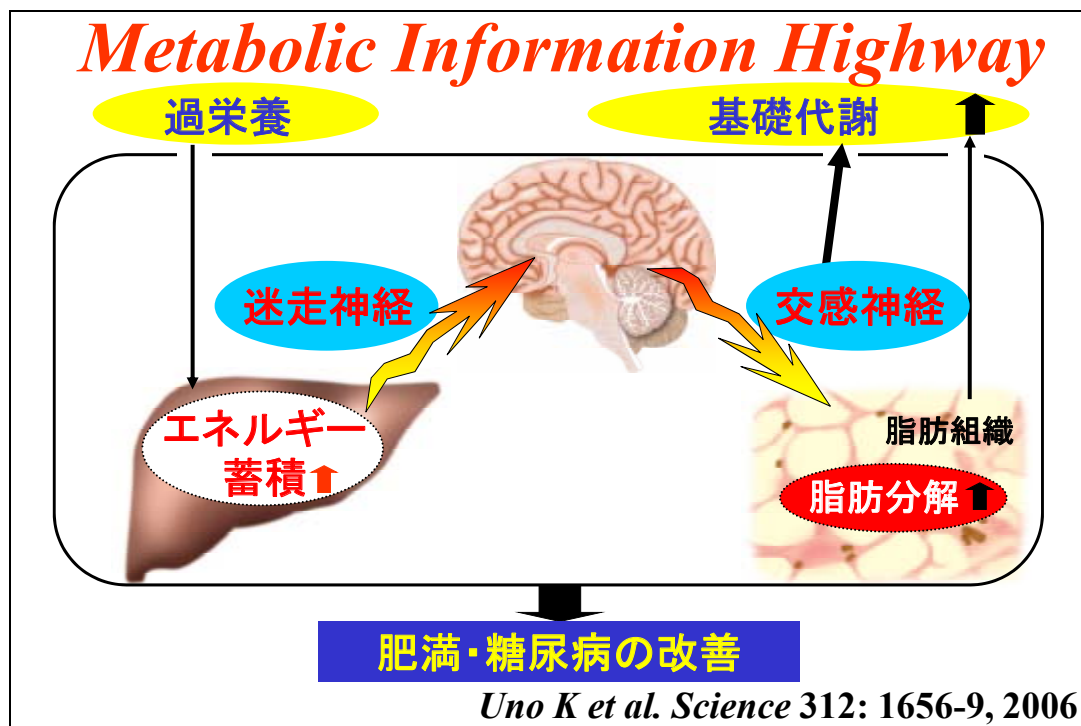
- ストレスにより視床下部や大脳辺縁系でサイトカインのIL-1 β が変動している。非感染性、ストレス性の免疫を総合的に考えることが重要。
- 免疫細胞が発現しているレセプターが神経細胞にも発現していると分かってきている。このワークショップの場で今後の研究のアプローチが議論されると良い。
- 獲得免疫がない生物は再生能力が大きい。組織再生の免疫抑制や寛容についても、研究対象に加えてみるとよい。

2.1.4. 脳神経科学と内科疾患との融合研究事例

片桐 秀樹（東北大学大学院医学系研究科代謝疾患医学コアセンター）

発表概要：

神経科学と内科疾患との融合研究事例として、糖代謝やエネルギー代謝の恒常性維持、血糖値や体重の調節の機構やその異常としての糖尿病・肥満について、研究成果を紹介する。まず、糖代謝については、食事などによる血糖値の上昇を膵臓のβ細胞が認知してインスリンを分泌し、それが血中の糖を様々な臓器に運び届けることが血糖値維持の基本である。しかし、このような簡単なシステムだけで個体全身の血糖値の精巧な調節が成り立っているのか、疑問を感じてきた。個体レベルでの代謝の恒常性維持という視点からみた場合、臓器と臓器は互いに代謝状況に関する情報共有をしながら、個体としての恒常性を保ち、血糖値の調整を図っているのではないかと考え、これを「臓器間代謝情報ネットワーク」と名づけた。

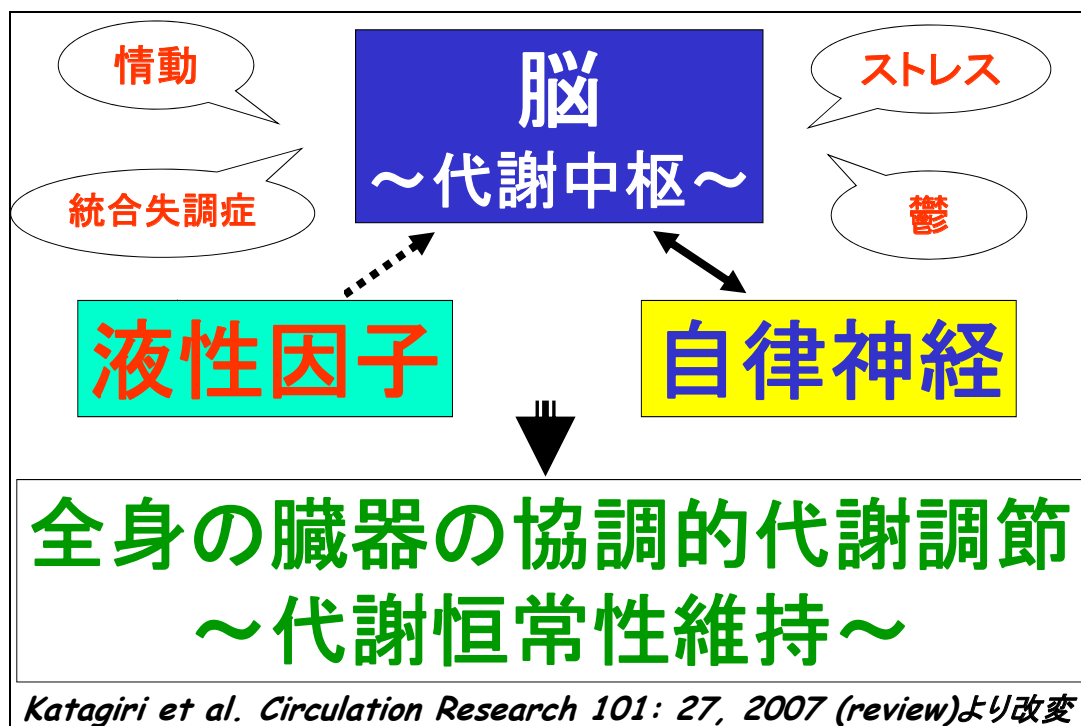


生体の臓器間の代謝調節には、インスリンやアディポカインのような液性因子に加えて、求心性神経をはじめとする神経シグナルが大きく関与していることが明らかとなってきた。求心性神経の関与は、とりもなおさず、脳の関与を意味しており、脳は刻一刻と、末梢の臓器からの代謝情報シグナルを受け取って、何らかの対応を行っているということが考えられる。例えば、エネルギーの体内への蓄積を知らせるシグナルが迷走神経求心路を通じて脳に入ると、基礎代謝を上げ脂肪分解を増やす、つまり基礎代謝をあげて体重を一定に、つまり、エネルギー代謝を一定に保とうとするシステムが働いていると考えられる。この成果をScienceに発表したところ、Metabolic Information Highwayという名称で紹介された。さらに研究を進めたところ、メタボリックシンドロームの大きな特徴の一つである高血圧にも、このMetabolic Information Highwayが関与していることが明

らかとなってきている。このように、個体レベルのエネルギー代謝の恒常性維持機構に関与しているシステム自体が、飽食の時代では、実は病気の発症にもつながるとも考えられる。

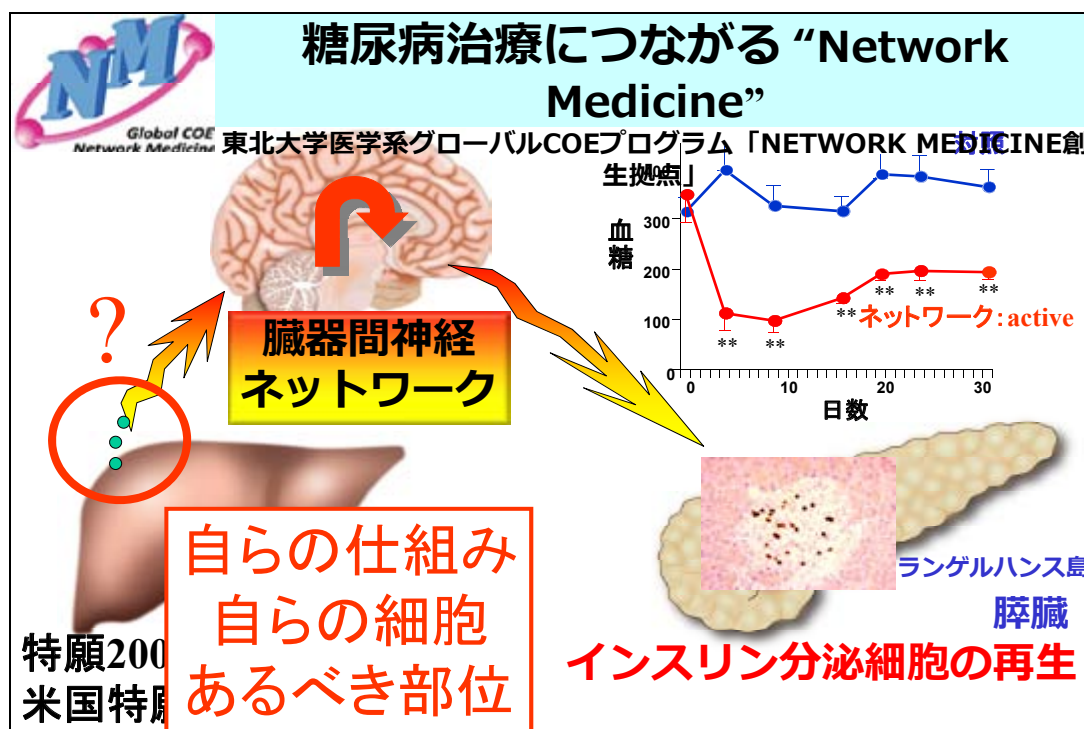
糖代謝においても、肝臓からのシグナルにより膵臓のβ細胞量が調節されることも明らかとなった。肝臓からの内臓神経求心路・迷走神経遠心路による自律神経ネットワークにより、インスリン抵抗性の際に膵β細胞が増加し血糖値を一定に、つまり、糖代謝を一定に保とうとしているわけである。さらに、臓器間の代謝情報の伝達に神経系が使われていることから、これらの糖代謝・エネルギー代謝の個体レベルの調節には、代謝中枢管制塔としての役割を脳が担っているものと考えられる。

液性因子と神経系による代謝制御を比べてみると、グロスなシグナルとして液性因子は一度に大量のシグナルを様々な臓器にほぼ同時に伝えるが、神経系の場合はいったん脳に伝わってから全身の臓器に対し、それぞれ個別に協調的に指令を送るといった点でファインチューニングの役割を持っており、両者には機能的分担が想定される。



恒常性維持機構解明に繋がる5年後10年後に達成すべきテーマとしては、1.臓器間神経ネットワーク機構の全貌の解明、2.個体全身での恒常性維持に関わる脳情報統括メカニズムの解明、3.精神疾患やストレスによる恒常性を乱す効果とその機序の解明、以上の3点を考える。臓器間神経ネットワーク機構は、もちろん今述べたものだけではなく、様々な個体レベルの現象に関与しているものと考えられる。これらのシグナルは脳で統括されているため、脳の代謝調節中枢としての新しい役割の解明を進めねばならない。さらに、さまざまな脳機能に影響が出る状況では、代謝の乱れが生じることはよく知られており、これらの研究の遂行は、現代社会のストレスなどが肥満や糖尿病に関与する機構の解明につながる。さらに、肥満・糖尿病・メタボリックシンドローム・動脈硬化症疾患の根治療法の開発などの社会的な問題や経済損失に対する寄与には、多臓器生物の個体レベルでの恒

常性維持機構の解明、内臓から求心性神経に働きかける分子機構の解明が必要だと考えられる。内科学においては、今後脳神経や神経生物学との連携を進め、さらには創薬に繋がっていくためにも、多方面からの融合的な研究が必要となる。

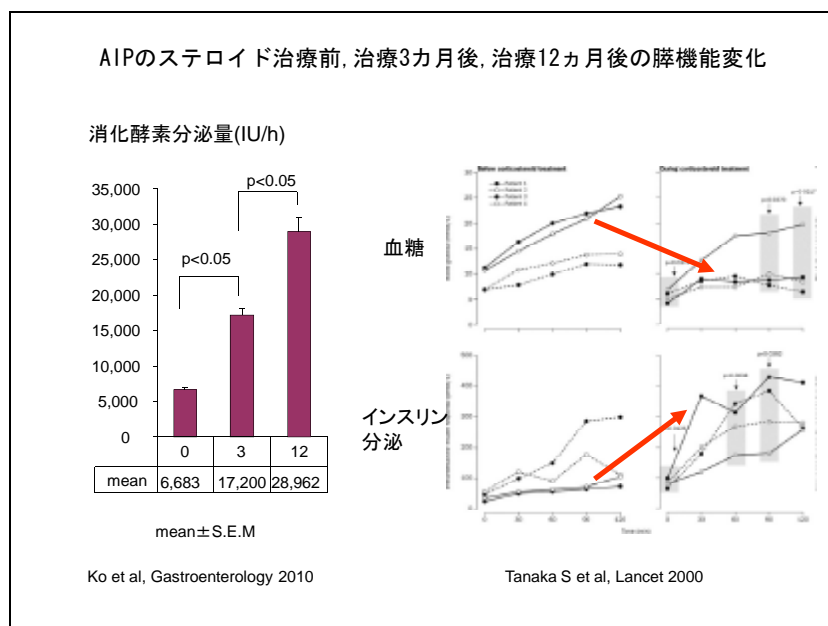


2.1.5. 膵臓の機能的・組織学的恒常性維持機構の解明 —ヒト膵の組織修復と組織幹細胞—

洪 繁 (名古屋大学大学院医学系研究科)

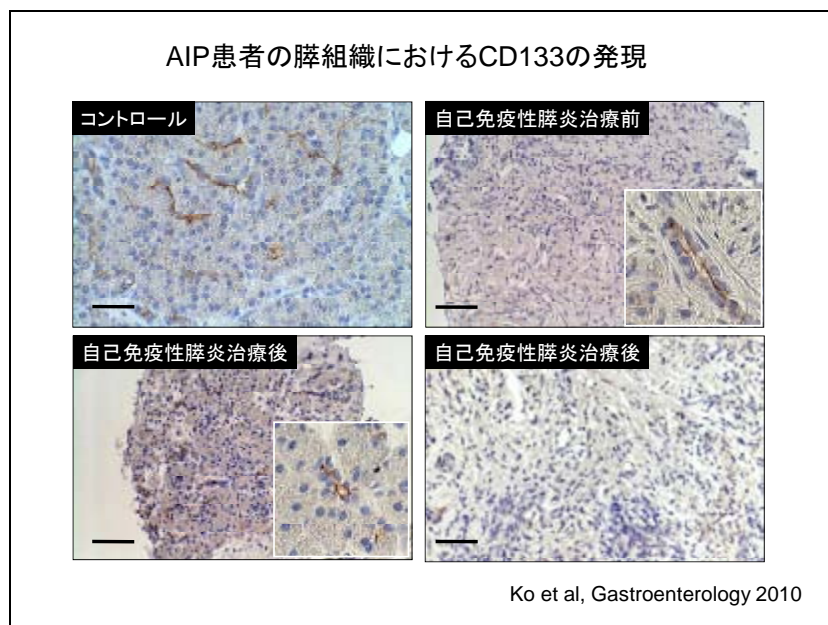
発表概要：

膵臓の恒常性に関して、炎症によって組織が阻害されると膵がどのように反応するかの一例を紹介したい。膵臓は体の中心にあり、内分泌・外分泌両方をつかさどる臓器であり、外分泌細胞と内分泌細胞、特にβ細胞（インスリンを作る細胞）から構成されている。膵臓において障害が起こると、外分泌機能と内分泌機能障害の両方が生じる。その中でもβ細胞機能異常を含め、糖尿病が大きな問題である。人口が高齢化し、糖尿病患者は異常な勢いで増加している（中国では現在約一億人が糖尿病患者であると言われている）。一部の糖尿病はβ細胞機能異常がその発症に関与していると考えられる。糖尿病の治療は血糖の恒常性を薬物的にコントロールする手法が一般的であるが、今後我々が考えなくてはならないのは、いかに臓器、組織レベルの恒常性を回復させることによって糖尿病の根治をめざすか、ということであり、そのための方法として幹細胞治療などが重要になってくる可能性がある。



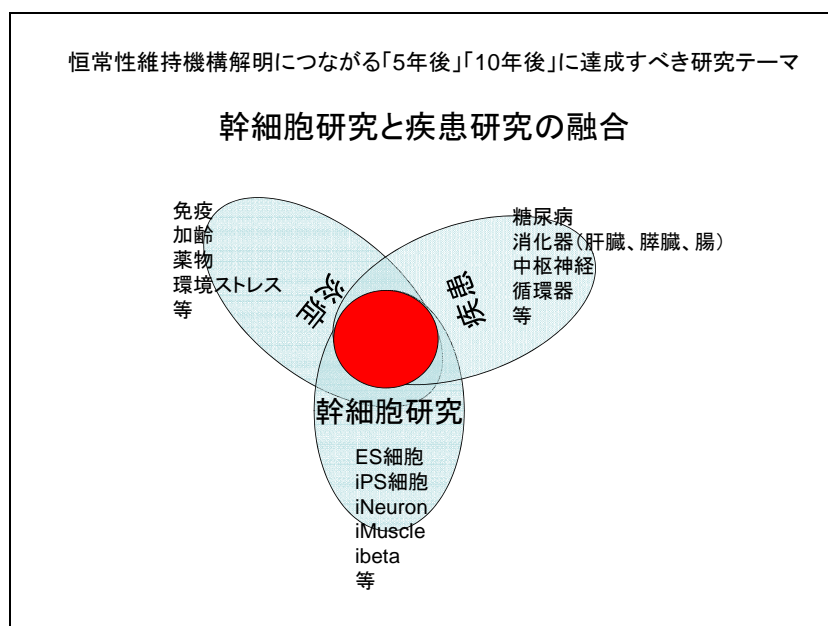
自己免疫膵炎によって糖尿病が発症した患者の例では、正常の10分の1ぐらいに細胞が減少するが、ステロイド治療によって炎症を抑えると外分泌障害が改善することが言われており、三ヶ月、一年と治療期間に応じて回復する。内分泌に関しても、治療により血糖は低下しインスリン分泌は上昇する。これらのことから、自己免疫膵炎に対して抗炎症治療を行なうと、膵臓が機能的に再生するということがわかる。（患者の膵臓組織の写真において）炎症が生じると健常人に比べて膵臓の組織は高度に障害されるが、三ヶ月間治療すると、細胞が再生してくる。膵臓の幹細胞マーカーの一つにCD133という蛋白があり、健常人では導管細胞に発現する。自己免疫性膵炎の治療前の患者ではCD133の発現はほとんど見られないが、治療後にはたくさん認められる。このことから、膵臓の再生に

はなんらかの幹細胞もしくは前駆細胞が関わっているのではないかと考えている。疾患というのは恒常性の破綻とも位置づけられるが、患者さんを治療する際に恒常性の維持機構を上手に利用することが臨床上大切である。



2.1
セッション1

5年後、10年後に達成すべきテーマとしては、糖尿病などの疾患と、ES細胞やiPS細胞といった幹細胞研究の融合的な研究を、進めていく必要があると考える。日本ではグローバルな問題として人口の減少、少子化、高齢社会などが顕在化してきているが、より健康で長寿な社会の実現を目指すために、組織・臓器の恒常性維持機構の解明と、それによる様々な疾患の克服が重要なファクターとなると考えられる。



主な意見ならびに質疑応答

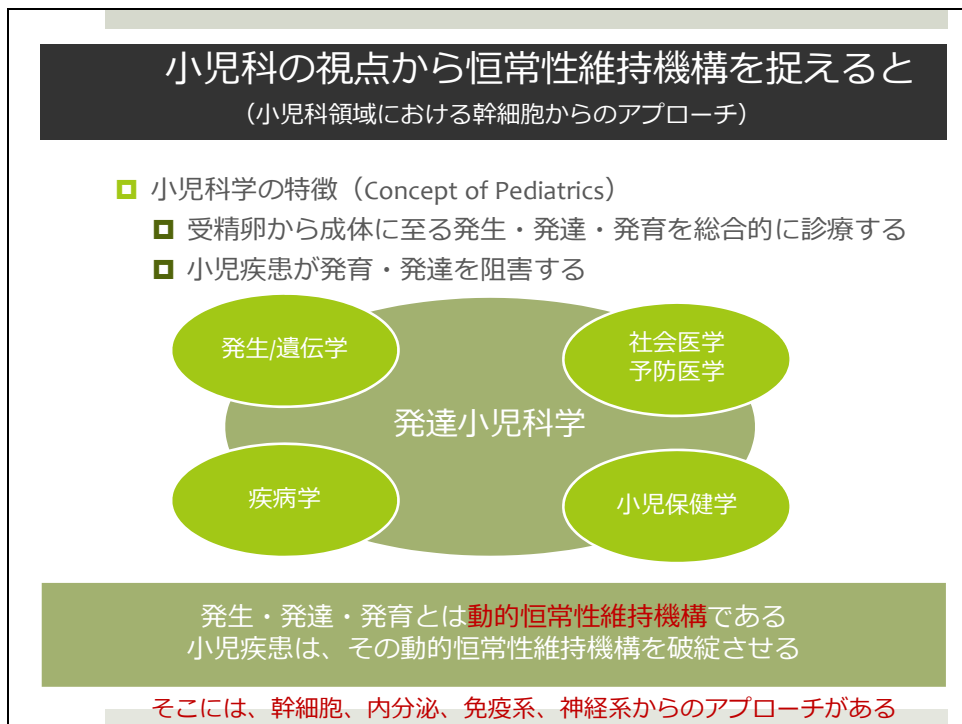
- 幹細胞はいろいろな疾患の治療にも使用されているが、疾患と幹細胞の融合研究は10年後にどうなると考えるか。
A：今後の疾患研究に多能性幹細胞は非常に大きく関わってくると考える。iPS細胞自体が疾患を理解するブレイクスルーとなり、幹細胞が治療を開発するために重要な役割を果たすと考える。狭い意味で、幹細胞治療を考えるだけでなく、生体内で組織幹細胞がきちんと働くことが100年生きることのできる恒常性維持機構の基本であり、疾患の克服のために恒常性維持機構として幹細胞の研究を進めていかなければならない。
- ステロイドでもβ細胞が回復してくるということは、幹細胞の経路によって内因性の疾患は回復する可能性がある、ということになる。それを理解する上で幹細胞研究は重要であり、幹細胞治療は、病巣を幹細胞によって置き替えるというイメージだけではないことを示している。
- 膵臓の再生プロセスは培養万能性幹細胞研究からは見ることはできない。今後の幹細胞研究で、恒常性を維持するための組織幹細胞の挙動を見ていくところがたいへん興味深い。

2.1.6. 小児科の視点から恒常性維持機構を捉えると (小児科領域における幹細胞からのアプローチ)

平家 俊男 (京都大学大学院医学研究科)

発表概要：

小児科学は、発生・発達・発育を総合的に診療するという特徴がある。動的な恒常性維持機構を考えることが小児科学の大きな特徴とも言える。従来の疾病学が協調されている小児科学に加えて、発達小児科学には発生・遺伝学、保健学や社会学も関与している。



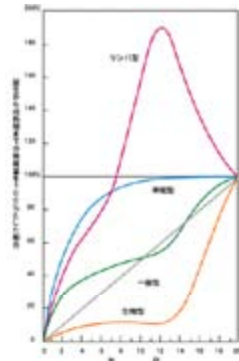
現在は、疾患や幹細胞の研究をベースに診療に当たっている。NICUでは、普通40週3000gで生まれるところ、23週350gで生まれるお子さんの治療をする経験から、発生過程にある恒常性維持機構を捉える研究も必要と考えている。脳については出生前にニューロン産生は終わっていて、その後はグリア形成やネットワーク形成による成熟過程と言われているが、直接観察はできない。さらに胎内とは異なった環境ではどのようなことが起こるか、検討すべき課題と考える。

NICUにおいて診療する低出生体重児の中には、PVLという脳室周囲の神経幹細胞領域の細胞死に基づくと考えられる病態が存在する。その後の神経的発達・発育に影響することが推測されるが、学習障害やADHDなどの精神神経発達障害を含めて、科学的な研究のアプローチはされていない。低出生体重児の障害に対するNICU内の環境の影響を科学的に捉えるアプローチが海外で始まっている。

臓器は全て同じ発育をするものではない。神経型、一般系型、免疫型、生殖型の4つのパターンがあると言われている。このような発育パターンにも配慮が必要である。

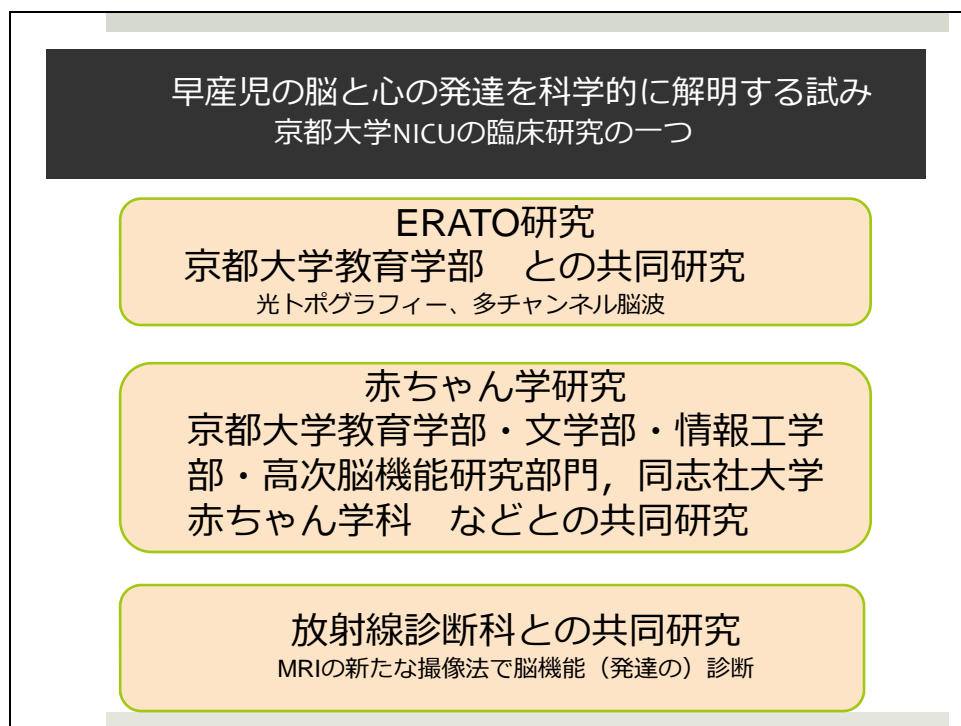
ヒトの年齢により恒常性維持機構が異なる

- 成長発達各ステージにおける恒常性の維持機構は異なっている
 - 胎芽期・胎児期→新生児期→乳幼児期→学童期→思春期→青年期→壮年期→老年期
- 小児期では各器官の形成・成熟がメインテーマである
 - Scammonの臓器別発育曲線：
神経系型・一般系型・免疫系型・生殖器型
幹細胞、内分泌系・免疫系の関与は？
- 成人期では各器官の定常状態維持がメインテーマである
 - 自己再生能（平時）
 - 自己修復能（緊急時）



小児期の恒常性維持機構の破綻は、
器官形成・機能獲得に永続的な欠陥や障害を残す

筋肉の発育は、乳児期と思春期にピークのある一般系型に属する。筋肉の疾患の一例としてDuchenne型筋ジストロフィーについて、幹細胞の生死が関わることを推測されている。筋肉は常時破壊されつつ幹細胞から再生されることにより、恒常性が維持されるが、Duchenne型筋ジストロフィーでは出生時は正常な様子でも、幹細胞による筋肉の細胞の供給が追いつかなくなり、4、5才で筋力低下が起きて寝たきりになる。この疾患の患者さんのiPS細胞を作成し、骨格筋としての寿命を延ばすような薬剤の開発ができないかと考えている。小児の場合、発生・発達に伴う非常に動的な恒常性維持機構の働きが非常に重要である。恒常性の破綻として捉えることにより、特異な生理現象や疾患が良く理解できる例である。



現在、早産児の脳と心の発達を科学的に解明する試みとして、1.ERATO研究として光トポグラフィー、多チャンネル脳波、2.赤ちゃん学研究、教育学・情報学などとの連携、3.放射線診断科との共同研究、が進められている。倫理委員会を通し、脳と心の発達のヒトへの研究展開が進みつつある。

主な意見ならびに質疑応答

- 遺伝性の早老症Werner症候群の研究をしているが、小児科だけが動的な恒常性維持機構を示すのではなく、小児科が上り坂とすれば、老年病学も下り坂として重用であり、そこまで考えるともっと豊かな研究が展開すると思う。
A：老化への、親からの胎児期や小児発達期への影響は大きいため、たいへん興味深い
- 発達障害や成長の研究は、システムティックに確実に分かるものからすすめるものではないか。
A：発生・発達に関する研究はできるところから少しずつ刻むように進めていかないと進めない。広く大きいバックグラウンドのある問題へのアプローチは、かけ声で終わらないよう切り込む必要がある。

2.1.7. ストレス科学と恒常性 —アロスタシスとアロスタティック負荷—

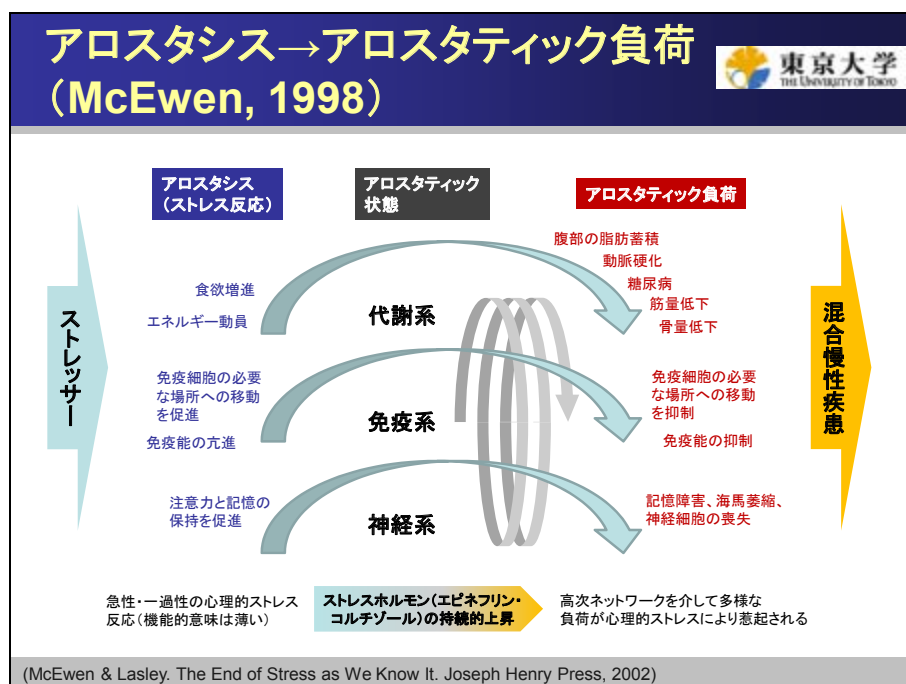
山本 義春 (東京大学大学院教育学研究科)

発表概要：

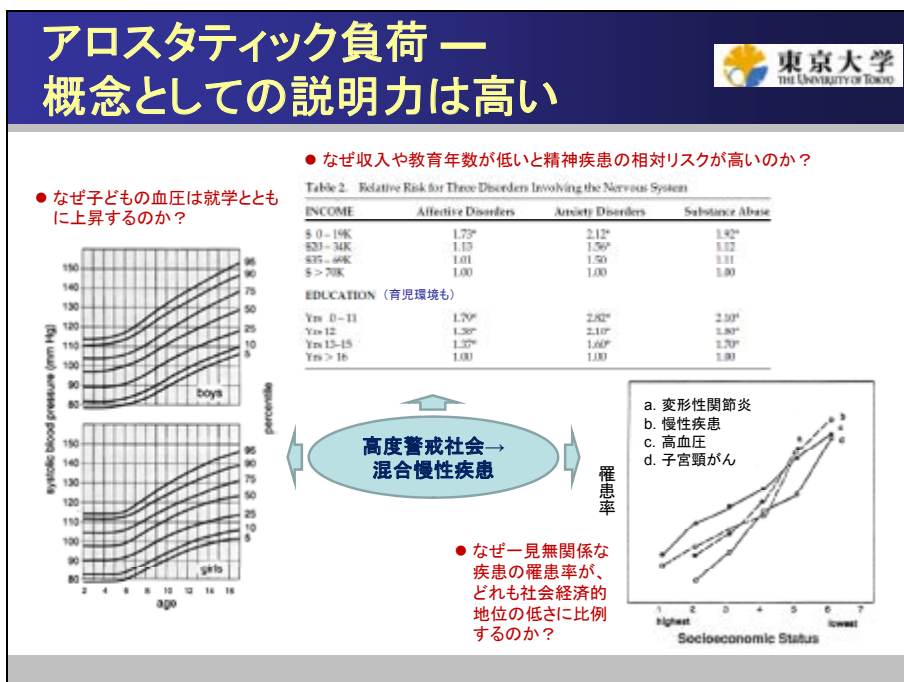
ストレスと恒常性に関連する概念として、アロスタシスおよびアロスタティック負荷、アロスタティック状態と言った観点の研究を紹介する。

生命維持のために（フィードバック制御で）内的環境の一定性を保つ「ホメオスタシス」に対して、Sterlingの提唱したアロスタシスという概念は、変化を通じた安定性である。生存維持のための恒常性とも言えて、例えば血圧、血糖値などが記憶・予測などの高次機能によってフィードフォワード制御を受けることである。アロスタシスは脳の高次機能と関連するストレス応答を想定しているが、むしろ、恒常性との関連で興味深いのはアロスタティック状態やアロスタティック負荷といった概念である。

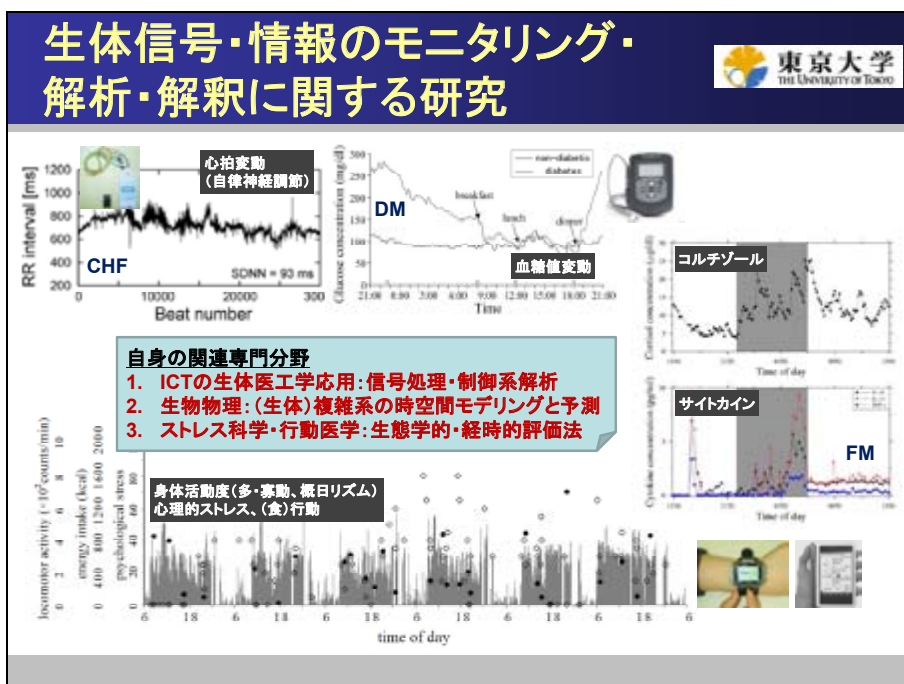
急性・一過性の（心理）ストレス反応、すなわちアロスタシスが持続的になると、代謝・免疫・神経系に様々な負荷が発現し慢性化する。その結果がアロスタティック負荷として混合慢性疾患というかたちで現れ、その途中の状態がアロスタティック状態と呼ばれる。



アロスタティック負荷への経過は時間的にも多様であり、例えば反応遅延や反応不足など、結果が対照的なことさえある。前者の例として高血圧、後者の例として慢性疲労症候群や線維筋痛症などが想定される。アロスタティック負荷は心理的、社会的なファクターと統合的に評価する必要があり、ストレス科学などの行動医学や公衆衛生など社会医学と親和性の高い概念である。例えば、社会経済的地位と精神疾患等との罹患率が相関するといったことも、経済的理由から高度な警戒を要する環境下で暮らし続けることで心理ストレスによる混合慢性疾患の罹患率が高くなり、罹患することで失業などさらに社会的経済的状況が悪化するという、健康格差の問題にも深く関係することが指摘される。




問題としては、アロスタティック負荷の測定・評価の議論が不十分である点である。また特に心理的なストレスに関しては、むしろ負荷に至るまでのアロスタティック状態の把握・測定が重要であるとも考えられる。これらのことを踏まえ、現状の研究では、生体信号・情報のモニタリングから経時的なストレスの評価手法の開発を行っている。

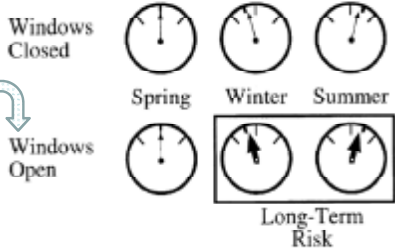


今後の課題として挙げられるのは、アロスタティック状態の観測と制御に関する研究の推進である。つまり、時系列のゆらぎの特性を手掛かりとした負荷への遷移の予測、生体センサー・マーカーおよび負荷指標の開発ならびに健康関連ICTの推進による早期状態診断・自己制御、神経系・内分泌系・免疫系の相互作用を含むモデリングなどが考えられる。

今後の課題 — アロスタティック状態の観測と制御



- **負荷への遷移の予測**
 - 動的な平衡系としてのアロスタティック状態
 - 時系列(ゆらぎ)の特性が状態遷移の手掛かりに
- **早期状態診断・自己制御**
 - 生体センサ・マーカーおよび負荷指標の開発
 - アロスタティック(高次ネットワーク)状態制御の定式化
 - 健康関連ICTの推進(ユビキタス、ネットワーク、ヘルスログ等)
- **高次ネットワークの機構解明**
 - 神経系・内分泌系・免疫系の相互作用を含むモデリング
 - 実データとの融合(データ同化等)



The diagram illustrates the transition from a stable state to a high-risk state. It features two rows of gauges. The top row, labeled 'Windows Closed', contains three gauges for 'Spring', 'Winter', and 'Summer', all showing low levels. The bottom row, labeled 'Windows Open', contains two gauges for 'Long-Term Risk', both showing high levels. An arrow points from the 'Windows Closed' row to the 'Windows Open' row, indicating a transition.

さらに、5年後、10年後に達成を目指すべき研究テーマとしては、5年後に健康・医療情報空間の拡充と組織化、10年後にはストレスによる慢性疾患の予測と制御といったことが挙げられ、そのためにもシステム科学や情報通信、社会科学分野との連携・融合が必要である。

主な意見ならびに質疑応答

● 研究を動物モデルに展開できないか。

A: 概日リズムのLocomotive Activityについては患者さんに対するモデルができている。長期の負荷を研究するために、技術も含めて情報環境も整えていかねばならない。

● ストレスのアロスタティック負荷への対応方法も考えるべきではないか。

A: 負荷自体の定義が盛んに研究されている。生物学的な情報、心理的な情報を合わせて一つの状態を定義として、どのような負荷の組み合わせに、どういうセンサーがよいか研究していくことになると思う。状態が定義できると、その制御の可能性が出てくる。

2.1.8. 恒常性の数理 ～概日リズムを例に～

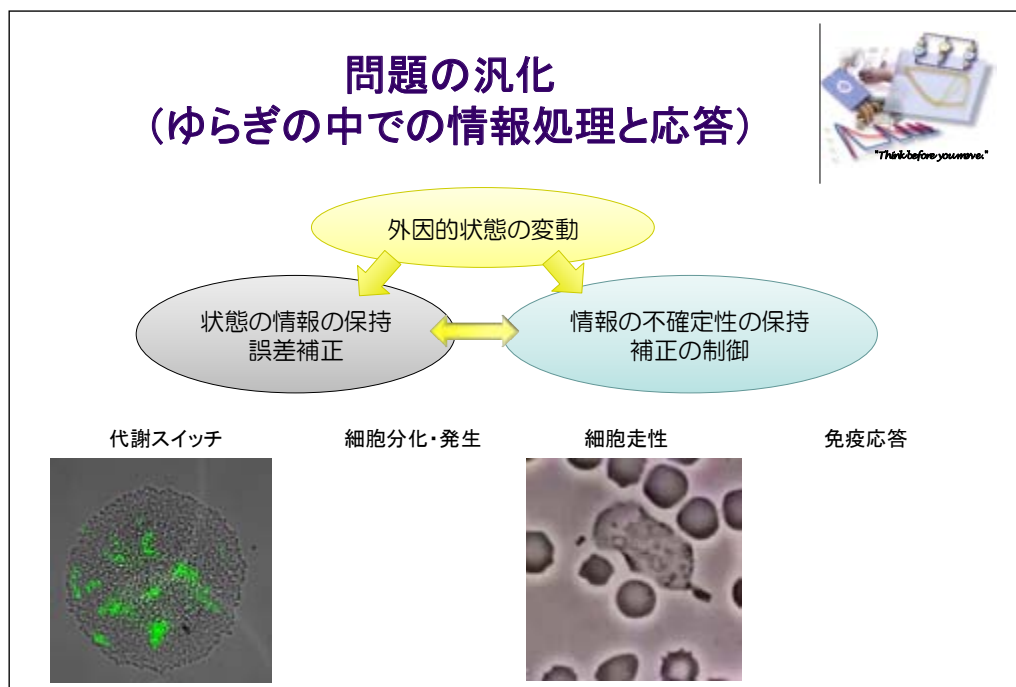
小林 徹也 (東京大学生産技術研究所)

発表概要：

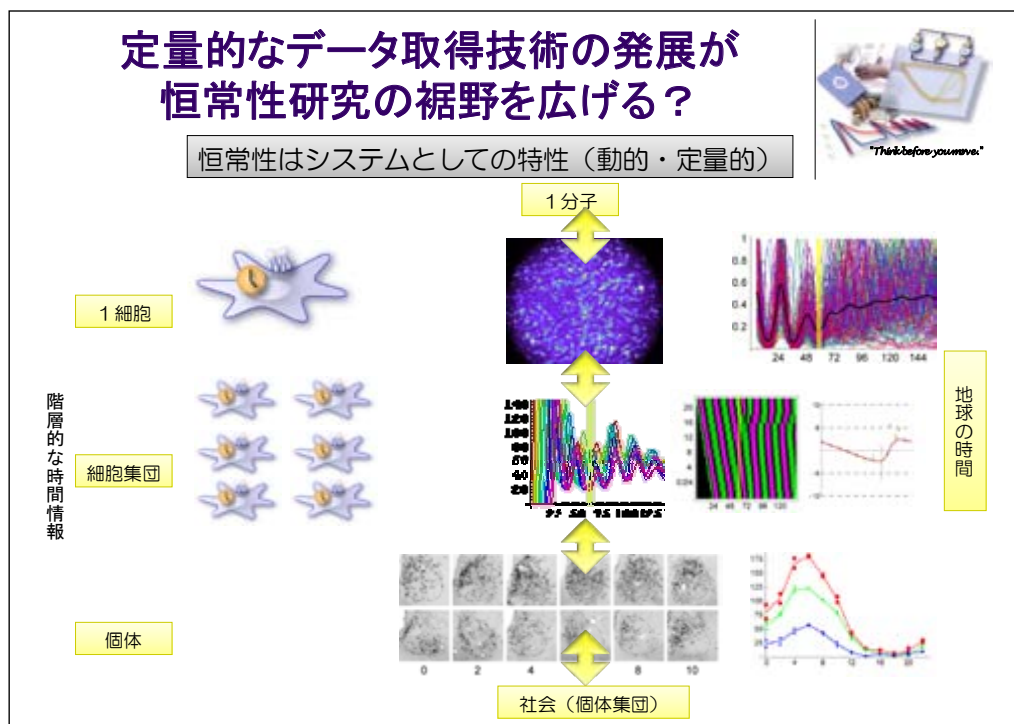
恒常性に対する数理的な側面からのアプローチについて、概日リズムを例にして紹介する。恒常性に対する数理的な視点として、反応すべき変化への追従性つまり目標値との誤差補正に関する観点と、反応してはいけない変化への非反応、不要な外乱へのロバスト性の観点、2つの観点の両立といった側面について研究結果を示す。

時間の恒常性機構としての概日リズムは、光刺激などを受けることで外界時刻と体内時刻の誤差を補正しそれに同調するシステムである。また同時に、システムは天気などに起因する日照環境の変化、すなわち揺らぎ・ノイズに対して応答しないというロバスト性を有している。誤差補正のメカニズムは、自己の体内で24時間の自律的振動を予測的に作成し、それに対する入力としての光シグナルとの誤差から外環境に応じて時刻をシフトさせる、誤差フィードバックとなっている。対して、不要な情報（ノイズ）に反応しないメカニズムは未解決であるため理論的・数理的な分析を行った。素早い誤差補正とノイズへのロバスト性は簡単には両立しないと考えられる。この問題を解決するために、外部刺激への応答反応の振幅に注目し、振幅が時刻補正の感度を制御するという仮説を立てた。

つまり外界時刻と体内時刻の差が大きい場合には応答の振幅が小さくなり、外部入力に対する感度が上昇する。外界時刻と体内時刻の差が小さい場合にはその逆となるとする構造が考えられ、実際のマウス培養細胞による実験データからも似たような応答が見られた。数理構造としての一般化においても、振幅を感度ではなく時間情報の信頼性とみることによって、外部入力に対する速い応答性とノイズに対する不応答性の両立が成立していることを示すことができた。



数理的な解析を行うことで、問題の汎化が可能であり、ある種の構造を持っている反応系において外因的状態の変動がノイズによってかく乱された場合にも、ノイズに影響されない構造を予測、解析できるようになると考える。



バイオイメージングの発達により、概日リズムに限らず、恒常性に関するミクロな定量的・動的なデータが取得できるようになると、新たな切り口でいろいろな現象が見えてくると思う。また、概日リズムの時間情報は、一分子、一細胞、細胞集団、脳、個体というミクロなレベルからマクロなレベルまで階層性があり、階層性も視野に入れると研究の裾野の広がりが期待できる。

主な意見ならびに質疑応答

- 恒常性研究には物理的な観点も必要であると思う。高橋淑子先生や片桐秀樹先生の発表における力学的な研究を発展させるべきではないか。
A：そう思います。数理分野では、恒常性は古いと思われていますが、恒常性から数理に新しいデータがフィードバックされると、古い概念で捉えきれなかったものが見えて、非常に面白いのではないかと思います。
- 分子、細胞から個体までの階層に理論が構築していけるか。また実験データと数理モデルの照合が必要と思うが、そこまでやっているか。
A：いきなり全階層をモデル化しても訳が分からないものになってしまうため、各階層についてモデル化するのはあり得ると思う。各階層の現象と状況に合わせて作っていき、それを統合する形が現実的と思う。
- 恒常性の維持における振幅には、ポジティブレギュレータとネガティブレギュレータがあると思う。幹細胞の系でもポジティブレギュレータとネガティブレギュレータがあり、ネガティブレギュレータが外れると振幅が大きくなる。振幅に関するたいへん興味深い問題だと思う。

2.2. セッション2前半（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

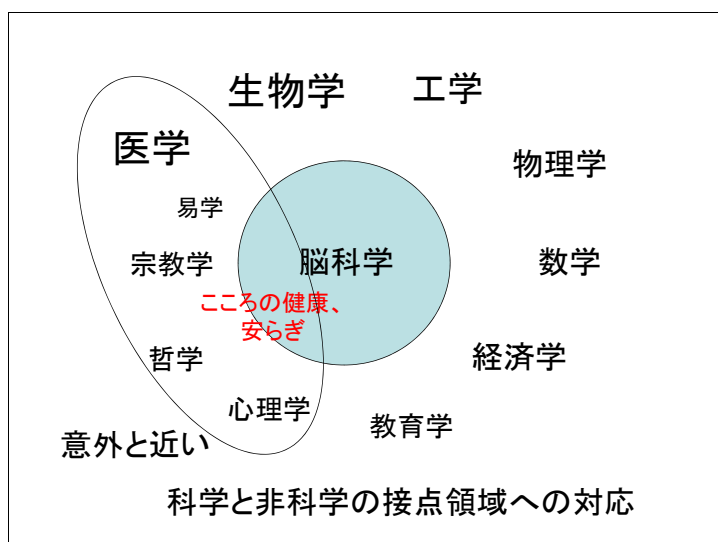
ファシリテーター：福士 珠美（JST-CRDS）

セッション2前半では、恒常性の高次ネットワーク研究がサイエンスとして目指すべきゴールの明確化、ならびに恒常性の定義・概念を設定することを第一の目的とし、さらに確定したゴールを達成するためにどのような研究を実施していくべきか、5年後、10年後に達成すべき研究目標を踏まえたロードマップ作成に向けたブレインストーミングを行った。また研究のゴールとする成果に向けたロードマップの達成のために必要とされる、今後新規の参入が期待される研究領域や既存の領域間の連携強化、新たに融合を推進すべき研究領域の組み合わせの提案を導くことも視野に入れ、議論を行った。

セッション1で提供された各論から、理論研究・数理モデル等の有効性、それを支えるインフォマティクス基盤のあり方およびインフォマティクス研究、モデル動物の開発・活用、コホート研究に代表されるヒト試料・臨床研究協力者の確保などが、重要な視点として抽出できた。これらを踏まえ、以下のパネリストとコメンテーターの発表から議論を展開し、今後の恒常性高次ネットワーク研究を進める上でサイエンスとして重要な方向性を、その研究のあり方と併せて検討した。以下に各発表の概要を記す。

パネリスト発表：和田 圭司（国立精神・神経医療研究センター 神経研究所）

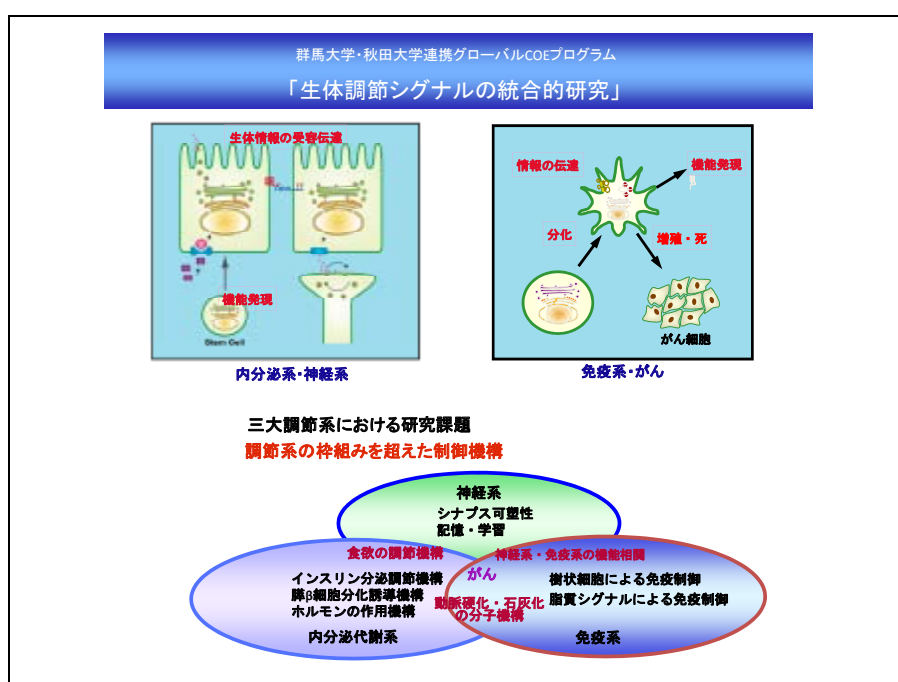
脳科学の立場から2点強調したい。2100年頃には日本の人口が半減すると予測されている一方、うつ病や発達障害、認知症患者の数は増えていく、という状況にある。それを踏まえると、日本における50年～100年先を見据えた大きな研究目標は高齢の予防・治療である。疾患における遺伝要因以外の環境要因などを評価するためには、脳と末梢を含めた組織間・臓器間インタラクションのメカニズムを明らかにすることが必要であり、そこにコホート研究、動物モデルによるメカニズム解明、外的刺激の受容・情報処理プロセスの分子メカニズム解明といったものが重要となる。また心の健康、科学的に明らかでない分野へのアプローチも必要である。



もう一つは、脳科学の特性である。脳科学は量子力学から占いの世界にまで通じる多様な分野と接点を持つ。特に「心の安らぎ」ということをキーワードにすると接点を持ってしまう研究分野が多い。つまり、科学と科学の対話ができる分野もある一方、解明されていない科学分野とも対話をしなくては行けなく、さらに非科学の分野とも接点がある。そして、国民の関心が高いのは非科学の分野の方が高い場合がある。我々はその非科学を非科学として片づけるのではなく、科学の面からアプローチしていくということも考えないといけない。脳科学研究の推進として、5年後までにメンタルヘルスに関する心理学との融合的発展、全ゲノムシーケンシングを活用した精神・神経難病の克服、環境要因の作用機序の解明、神経機能不全のバイオマーカーの同定、そしてリサーチソースの整備の推進が求められると考えられる。注意すべき点として、日本オリジナルの研究コンテンツを考えること、非科学領域に対する科学的なアプローチ、技術進歩の速度に対応した指針等の整備が必要なこと、などを指摘したい。

パネリスト発表：小島 至（群馬大学生体調節研究所）

内分泌系・神経系・免疫系という生体の三大調節系を統合的にとらえ、特にシグナル伝達の観点からアプローチすることを主眼として、群馬大学と秋田大学が連携したグローバルCOEプログラムを運営している。検討の当初は、三大調節系の統合的な研究はすでによく行なわれているのではないかという意見と、そんなことはできるのか、という二つの次元の違う批判があった。その後いろいろ検討を重ねたが、個別の系の枠を超えた研究というのは意外に少なく、特に、三大調節系の枠組みを超えてそれぞれのシグナル分子がどのようにインタラクションするかということを正面から据えて研究をしている場合は意外と少ないということが分かってきた。一方、現実的な研究テーマとしては枠組みを超えて2つの系にまたがっているような研究が実際に実施されていることもわかった。グローバルCOEではこれら既存の系を跨いだ研究課題を一步深く進めようとしている。

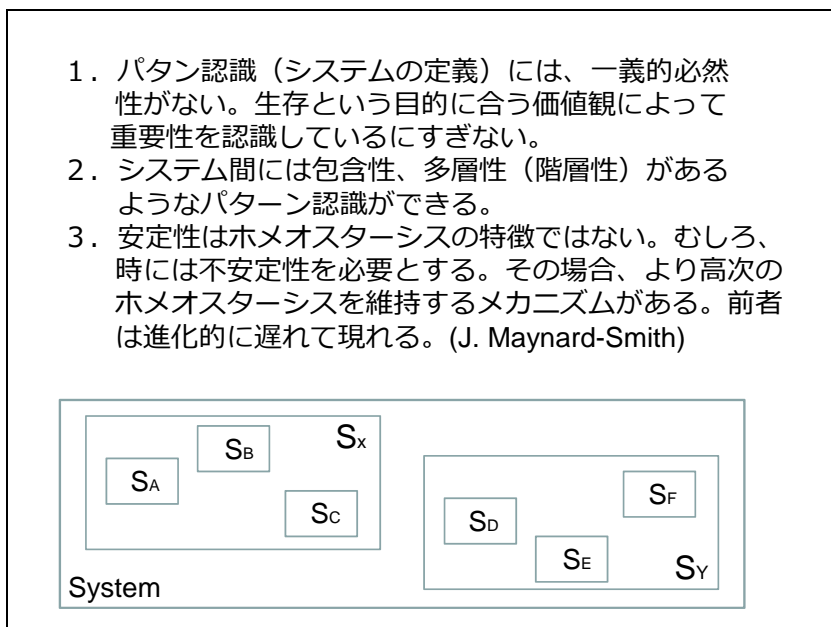


例えば、食欲調節機構においては、視床下部に作用するホルモンの他、免疫系のサイトカインも食欲調節に関与する、ということが分かっており、3つの系のシグナル分子のインタラクションの詳細を明らかにするための研究が進んでいる。また、動脈硬化では血管、肥満では脂肪細胞など、シグナル伝達系のインタラクションの生じている場の研究なども興味深い。

もう一つの違った観点としては、一つのシグナル分子が複数の系で作用する際に、それぞれの系で全く違ったアウトプットを調節していると同時に、それぞれの系におけるシグナルのインタラクション、関与するシグナル分子の違いなどの調節機能にも関与していることが分かってきた。3つの系を取り上げてシグナルのインタラクションを研究することによって従来では得られなかった新しい調節系ということも分かってくるのではないかと期待している。

パネリスト発表：坂口 志文（京都大学再生医科学研究所）

感染症などの疾患が減少している先進国においても、多発性硬化症やI型糖尿病などの自己免疫病や炎症性腸炎、アレルギーなどは増加傾向にあることが報告されている（J-F. Bach、NEJM、2002）。疾患とは遺伝因子と環境因子の関数であり、環境の変化が免疫系に影響を与えていることで疾患が増加していると推測される。恒常性における環境因子と遺伝因子の関わりについて、そのパターン認識には一義的必然性はないため、包含的・階層的に捉えて研究を進めていくことが重要である。



また恒常性にはより高次のホメオスタシスを維持するメカニズムがあり、そこでは「不安定性」が必要とされる。（ヒトの生体では）免疫反応が起きるということは炎症が起きるということであり、必ず周りの組織には影響がある。ストレスがあっても免疫反応を起こしていれば、組織はだんだん壊れていくわけですね。しかし、ストレスによる免疫反応を適度な強さや長さ収束させるような別の高次のメカニズムがある。そのようなメカニズムについても意識的にパターンとして捉え研究として見ていくこと

が、新たな研究のオリジナリティーの創出に繋がると考えられる。

パネリスト発表：須田 年生（慶應義塾大学医学部）

ホメオスタシスという言葉は広義であるため、どこがカッティングエッジになるのかということ、どこに主眼を置くかが問題となる。高次のホメオスタシスを探していくというのも非常に高邁な研究方法だとは思いますが、新しい考え方の導入が必要である。例えば、血管と神経のインタラクションというのは、昔から言われていたが、ワイヤリングという考えを出してきて検討すると心筋梗塞の治療にまでつながっていくかもしれないし、パーキンソン病に対しても、今まで以上に新しいフォーカスを与えるかもしれない。造血幹細胞は増殖率が非常に高い細胞なので、老化の問題を検討するには大変面白い材料で、細胞の老化と個体の老化がどこまで関与するかという見方の研究にも繋がる。さらには、造血幹細胞をサポートしている間葉系の細胞は、ドーパミンやカテコールアミンを分泌していることが分かってきて、造血幹細胞の使われ方から神経系とのインタラクションが非常に大事になってきている。骨に関しても、四肢を支える、動かすというだけではなく、内分泌器官ということが言われ始めている。より鋭い研究の切り口を捉えるため、どのような領域連携・融合においても日本発、日本オリジナルという視点を意識し、さらに数理系の優れたモデルを組み合わせることで極めて新規的で独創性の高い研究テーマを創出することができると思われる。組織間の相互関係、分子の介在の解明などを普通に進めるだけではオリジナリティーのある研究にはならないので、より中心的なテーマとして連携・融合を進め、既存にない新たな視点を組み込めるような研究を推進することが重要である。

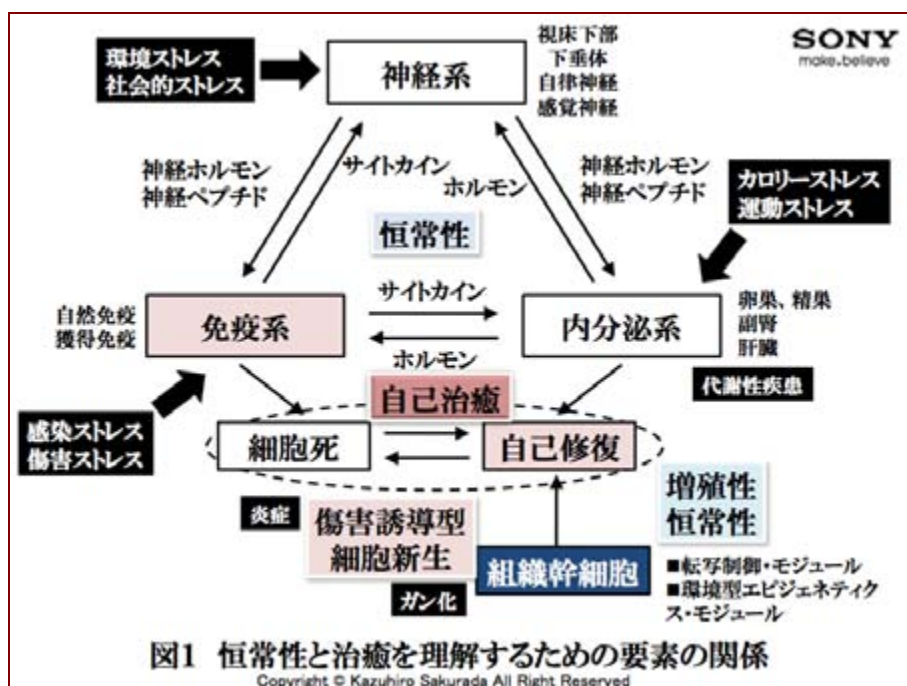
パネリスト発表：桜田 一洋（ソニー コンピュータサイエンス研究所）

JSTに期待したいのは、日本からイノベーションを起こしてほしいということである。イノベーションとは、新しい物の見方を出すことであり、そのことで新しい力を生み出すことである。新しい物の見方というのは、生命観、健康、医療というところに影響するような大きな物語が出てきてほしいな、という思いを込めている。

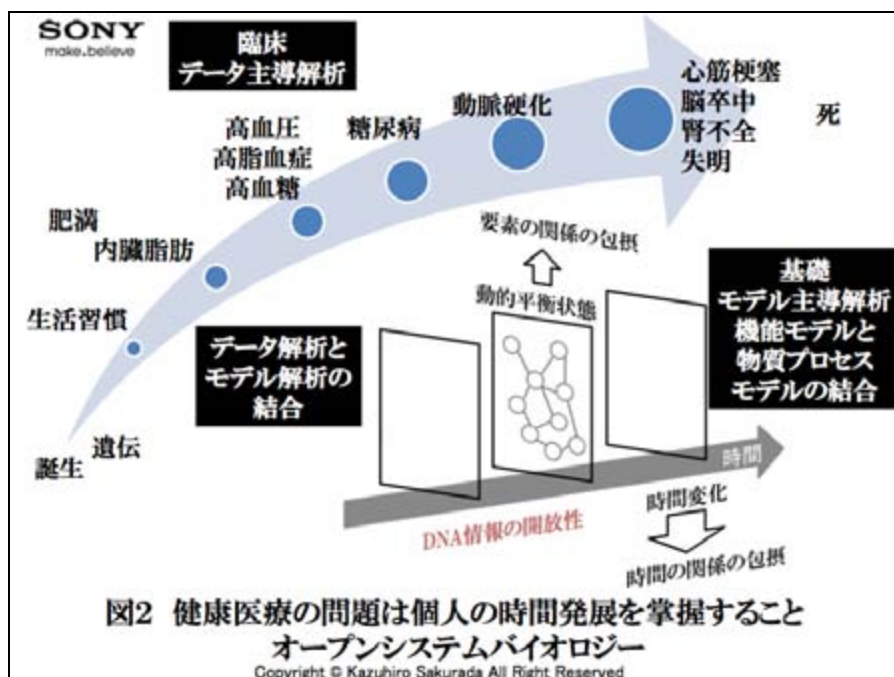
ソニーCSLの所眞理雄社長は21世紀の解決すべき問題は、「時間的に変化する複雑で巨大な統合システムの問題であり、それは未来を予想することで、我々が今何をしなければならぬかを明らかにする必要がある問題である」と定義した。これは健康医療の問題にもそのまま適応できる。それを私はオープンシステムバイオロジーと命名し自身の研究テーマにしている。これは具体的には二つの出口がある。一つは臨床開発をしっかりとやっていくための、レギュラトリサイエンスへの応用であり、もう一つは健康未来予想による疾患発症の抑制への応用である。この二つの方向の基盤にホメオスタシスの議論が使っていけたらいいんじゃないかというふうに考えている。

恒常性研究の応用の方法としては、ひとつは要素の関係性をより徹底的に解明していく方向がある。神経内分泌免疫系は組織再生とも関連している。それは再生医療の臨床試験において、プラセボ効果が観察されることでも示されている。組織修復という部分最適化ではなく、システム全体の大域的最適化という新しいホメオスタシスにより再生医療をはじめ様々な臨床上の問題解決を促進すると期待される。一方で、時間変化に対する恒常性との関係性として、組織・臓器間インタラクションの動的な平衡状態の経時的

な変化を捉えていく必要がある。



そのためには臨床データに基づく新しい推定システムを開発することが必要である。具体的にはモデルをベースとした新しいデータ主導解析と、データをベースとした新しい数理モデルの両方向から考えていくことが必要である。



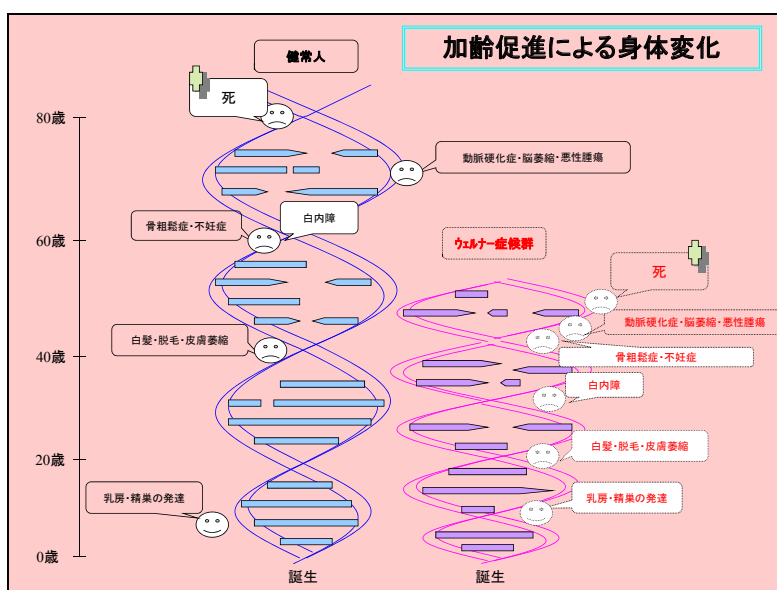
2.2
セッション2前半

老年学からの話題提供：後藤 眞（桐蔭横浜大学）

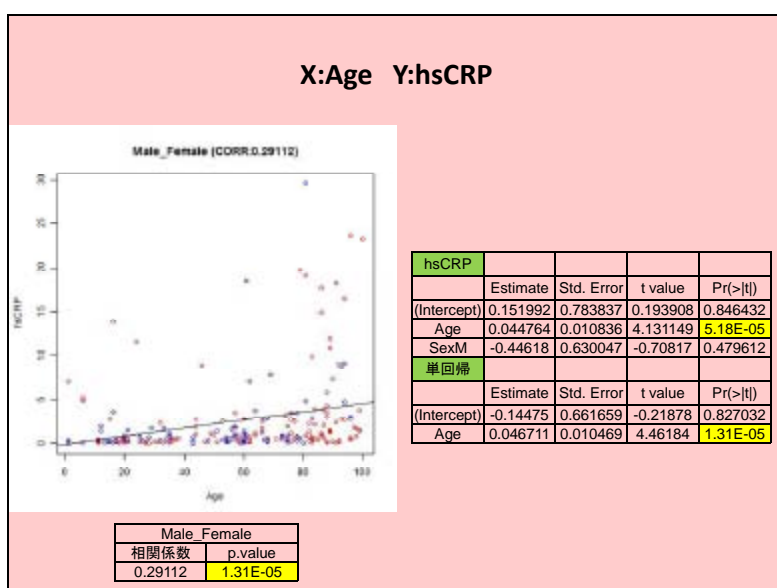
Werner症候群の臨床事例

恒常性維持機構の研究推進に関連して、老年学の立場からWerner症候群における恒常性の統合的な研究への展開の可能性を示す。

Werner症候群は炎症性老化による早老のモデルであり、この100年において約1200人の発症例（うち1000人が日本人）がある。通常は20歳過ぎから急速な老化が始まり最終的に40歳代で心筋梗塞か癌で死亡する症例が多い。RecQ3 DNAヘリカーゼの欠損によりWerner蛋白が正常に生成されないために発生する。



老化に関する病気は炎症に関係することが知られているが、Werner症候群においても正常人に比較すると、はるかに高いレベルで高感度CRP測定値が上昇していくことが判明している。



ただし、Werner症候群では神経系の異常は強く現れず、アルツハイマーやパーキンソンの症状は生じない。よって、通常の非分裂細胞の老化ということではモデルにならないが、分裂系の細胞の老化モデルとしては非常に優れていると考えられる。現状において、細胞の老化と個体の老化の関係についてはまだ解明されていない。そこで、このWerner症候群による分裂系の細胞老化モデルを用いることで、研究の推進が期待される。

このように、一つのモデルを用いることによって、内分泌系あるいは免疫系、神経系を統合的に研究することが可能となる、あるいはそのような方向からの研究推進の可能性を示すことができたと考える。

指定コメント：永井 良三（東京大学医学部）

基礎的なメカニズム研究においても疫学的な研究から学ぶことが必要である。研究者は、メカニズムに基づいた要素研究を踏まえ、個体レベルに繋げ、そこから集団・社会レベルへ持っていくことを目指す。しかし疫学研究はメカニズム研究に対する反証を行い、また、基礎研究のための新たな課題を提示する。そこから研究室レベルでの研究を推進して循環することが大切である。今後日本では高齢化に伴う年間死亡率の増加（これまでは6人/1000人・年程度の死亡率が14~15人/1000人・年へ）によって医療費が上がってくる（現在総額で30兆円ほどの医療費かかっている）が、特に75歳以上の高齢者の医療費は数年間で8兆円から10兆円近くに増加している。

ストレス、適応、破綻

破綻と臓器障害・個体レベルの機能低下の間の大きなギャップ

ストレス→適応→限局性慢性炎症・機能障害→
限局性・広範な構造異常→単一臓器障害・機能不全
→多臓器障害・不全→死

要素

細胞 液性因子 自律神経 環境因子
臓器連関、システム間連関、炎症再生連関

高齢者の多くは循環器、呼吸器をはじめとする臓器障害を抱えながら生きていくことになる。臓器障害は生活習慣病などにプラスαの要因がはたらいて最終的に生じると考えられるが、その詳しいメカニズムは分かっていない。生体の機能が下がってきた状態でのホメオスタシス、つまり「山下り」や「谷間を飛ぶ（飛行機の操縦術）」という観点から、ストレスに対する高次元の適応と破綻のメカニズムを明らかにする研究が重要である。

生体は外的・内的なストレスに対し代謝機能を変換し、構造を再構築することにより適応する。この過程において慢性炎症が生じる。これはストレスに対する適応であると

共に、機能障害や機能不全という破綻のメカニズムともなる。とくに負荷応答により新たなストレスが生ずると、単一臓器の機能障害から機能不全となり、最終的には多臓器障害や多臓器不全となって死に至る。この過程においては、細胞、液性因子、自律神経、内分泌系、循環系が相互作用をし、さらに臓器連関やシステム間連関など多様な反応がみられる。これらを解明すべき多彩な研究課題が残されている。また、炎症と再生がなぜ一緒に生じ、時には乖離するのかという問題もサイエンスとして非常に重要である。社会的な観点からは、メカニズム研究だけでなく、統計学的な研究の視点の重要性を認識し、両者が相互に補完して循環する研究体制が必要である。同時に、個別の医療におけるリスクと恩恵について患者・社会の了解をどう取っていくか、いかに対話していくかが課題である。

パネリストの発表ならびに会場からの話題提供、コメンテーターからの指定コメントの後、フロア討論を行なった。以下に主な意見を項目ごとに列挙する。

1) 恒常性研究においてサイエンスとして目指すべきゴール

- 世界を牽引できるような日本発のオリジナリティーの高い新たな研究テーマを目指す必要がある。先端的・応用的なテーマの発見が見込める研究領域を推進していくことが重要である。
- 高齢者における恒常性、低空飛行の恒常性の維持機構の解明が研究テーマとしてひとつ重要である。生存のために維持すべき恒常性に対して、恒常性維持機構の破たんしつつあるステージに応じた適応に関する研究が求められる。
- 生体の恒常性に対して、社会的認識、個体の集団としてのコミュニケーション関係がテーマとなる「集団のホメオスタシス」「社会のホメオスタシス」といった研究も視野に入れるべきである。

2) サイエンスとしてのゴールへ向かうためのロードマップ

- 研究の方向性について重要な領域への意識的なフォーカス、尤度設定が必要である。広範なテーマで漫然と進めては融合的な研究体制の構築は困難である。
- インタラクティブ・ダイナミクスという視点からのアプローチが考えられる。臓器・組織・個体それぞれの相互作用について、動的な変化、ダイナミズムの観点で経時的・空間的な動態を捉えた研究を進め成果とすることが重要である。
- 疫学研究、統計的・数理的な研究をもっと大事にしてよい。エビデンスベースではなく仮説を持った研究の方向性というものを重視すべきである。
- モデルとデータから社会における将来的な予測を行う研究というものが重要となる。その中でコホート分析やライフログといった研究手法の発展に、ITC技術の臨床統計への寄与が期待される。
- 神経科学への展開が期待できる。数理的な未来予測に関する理論、熱力学的な観点、ノイズ・揺らぎの観点などを組み込むことで、その発展に寄与することが期待される。

3) 研究領域の連携・融合

- 医学的・生物学的な領域のみを対象とせず、情報処理に関連するような数理統計学的視点や工学的な視点を取り入れることが必須である。数理科学・工学などと連携した新たな学問領域の設立が必要である。
- 神経・免疫・内分泌など異なる系の融合・連携では不十分であり、例えば情動・知性という視点が必要とされている場面では心理学など、まったく異なる研究分野との連携も見据えた研究推進を検討すべきである。

2.3. セッション2後半（パネルディスカッション）

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

ファシリテーター：丸山 浩平（JST-CRDS）

セッション2後半の目的：

これまでのディスカッションで議論された恒常性の高次ネットワーク研究がサイエンスとして目指すべきゴールとそれに向かうロードマップを踏まえ、それを達成するために必要となる研究インフラの整備、研究体制のあり方について討論を行なった。

討論にあたっては、分野を越えた研究連携や領域の融合が、恒常性維持機構の解明研究の推進に寄与するものであるという仮定のもとに、重要となる施設・設備やマネジメントに関する体制の整備方針について課題および方向性を明らかにすることを目的とし、そのために必要と考えられる人材・リーダーの育成、適切な評価軸の設定、設備コストの側面についても議論における一つの視点とした。

パネリスト発表：高津 聖志（富山県立薬事研究所）

私は文部科学省の免疫特定研究「免疫病の分子機構とその修復」に関する研究代表（4年間）、科学技術振興調整費総合研究「免疫システムの構築・作動の分子機構と制御技術の開発」の研究代表（6年間）を経験した。また、JSTのアドバイザーとして戦略的創造研究CREST「免疫難病の修復と制御の俯瞰技術の研究」（研究総括・岸本忠三）に参加し、現在「アレルギー疾患、自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」（研究総括・菅村和夫）を経験させて頂いている。平成22年度より戦略的創造研究推進事業（さきがけ）「炎症の慢性化機構の解明と制御」の研究総括を務めている。免疫特定研究においては、免疫応答に関与する分子や細胞がまだ分からない時代であり、個々の細胞の同定、抗原受容体やサイトカイン受容体とシグナル伝達の調節機構に焦点を合わせていた。そのような研究段階で、免疫系に関与する細胞に焦点を絞るだけでは駄目だということになり、造血幹細胞からリンパ系細胞への分化決定機構、リンパ節や脾臓などの免疫組織形成機構などが分からないといけないという問題意識になった。そこで、振興調整費総合研究においてはそれらの研究課題の解明に多くの時間を割き若手の研究者を動員した。それらの研究は今も推進されている段階である。

免疫現象や免疫病の研究を多面的に推進してきた経験から、炎症の慢性化機構を理解することが重要であることに気付いた。炎症研究と免疫研究は、これまで独立に推進されてきており、お互い接点が少なかったことが分かった。「炎症の慢性化機構」を多面的にしっかりと研究するために、何をすべきか提案をしてきた経緯がある。

「炎症の慢性化機構の解明とその制御」の研究領域は、炎症の慢性化の生ずる機構とその維持、あるいは炎症の慢性化が疾患をどのように惹起し、進行させ、重症化させるかを時空間的に解明すべく挑戦するものである。「時空間的」な解析が無くしてはなかなか、炎症慢性化の本体に迫ることができないと考えている。具体的には、分子の階層から迫る研究だけではなく、組織や臓器の階層から迫る研究、あるいは細胞や組織、多くの器官の相互作用や個体全体のダイナミクスを捉える視点を重視している。また、エピジェネティクス、機能性非コードRNAなど、他の分野からの視点、遺伝子産物、生

活、生物、細胞、その他動態を検出・測定する技術的な分野からの視点なども重要である。最終的には可能であれば、創薬を見据えた視点もである。そういうことを提案する研究を現在採択しているが、今年始まったばかりで286題の研究課題の申請があった(採択は13課題、採択倍率は20倍以上になる)。関係するのは腫瘍の領域、神経系、筋疾患、消化器、免疫、代謝、循環器、感覚器、骨、軟骨など、すべての領域から研究提案をいただき、11人のアドバイザーの先生と一緒に審査させていただいたが、非常によい提案が多かったという印象だ。

仮に恒常性維持というタイトルで研究提案を募るとすれば、1000課題を超える応募があり、そこからどのようにして10課題程度を採択課題として絞り込むかが重要であろう。研究総括が「恒常性維持」と課題に対するきちんとした概念を持ち、それをなんとか明らかにしようとする強たくゆめめ熱意があり、賛同する研究アドバイザーを多く探す、という多くのエネルギーがいると思う。それなくして、複雑系課題を研究開発領域として成立させることは極めて難しいと思われる。したがって、研究総括のリーダーシップが非常に大事で重要である、と述べるのは非常に簡単であるが、適任者を探し研究総括のリーダーシップを発揮しやすい環境を醸成するのは難しいかもしれない。しかし、それをやらなくてはいけないと思う。

もう一つ、最近の傾向として、日本の社会では若手に非常に大きな配慮をしている。若手研究者の研究環境とファンディングを整備することは重要であると思うが、ある程度シニアの研究者を上手に使う必要があると思っている。アメリカ、ヨーロッパの研究者分布や研究環境を見ると、シニアの人が若手の人を育てている。長年培った研究課題の推進をきちんと継続しながら、学会活動やシンポジウムなどを含めて若手研究者を育てていくという責務を担っている。しかし、日本の学会においては、国際シンポジウムでの座長経験をほとんど経験していない若手研究者が、座長をつとめシンポジウムなどが盛り上がらないことが平気で行われている。これは考えるべきことで、「恒常性の維持機構の解明」という超難問の研究課題に取り組むためには、シニア研究者をどういうふうのリクルートするかということが非常に重要であろうと思う。加えて、大型研究費でサポートされる研究者は研究成果が出なければエクスキューズはないという考え方を述べたい。私どもの世代は、研究費申請の機会や研究費総額も少なく、「研究費が無い」「共同研究者が少ない」「設備機器が無い」など研究の進まないことに対するエクスキューズが許された面もある。それでも、先端研究においては世界と互角に競ってきたという自負もある。若手のメンタリティーを啓発しながら、引っ張っていくすばらしい研究総括の発掘とそのリーダーシップを発揮しやすい環境設定を、プロジェクトの設計に当たっては探してもらいたい。

パネリスト発表：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)

基礎生物学研究所においてミジンコや魚類を対象とした生物学的研究を専門としている。恒常性の生物学と環境の関係については、Ecological Developmental Biologyという教科書がScott Gilbertにより作られており、数年前からDevelopmental Origin of Health and Disease、胎児期の影響は大人(成体)に影響するということがトレンドとして取り上げられている。


コホート研究の一例を紹介する。平成21年から環境省が子どもの健康と環境に関する全国調査として国内10万人の妊婦と生まれた子供を対象とした大規模な疫学調査の準備を進め今年から本格稼動する。



この「エコチル調査」の主旨は、尿道下裂などの先天奇形や免疫疾患、あるいは代謝内分泌異常、生殖異常、精神、神経、発達障害が増えているという世界的な傾向について、実際に日本で調べて実態を把握することである。中心仮説としては、胎児期から小児期にかけての化学物質曝露が（上記のような生体機能の異常の発現に）影響しているかということになり、今後3年間で10万人の妊婦に参加いただき、生まれた子供に対して13年間の追跡調査を行い、胎児・小児期の化学物質曝露の健康被害を調べる。これにより子供の健康に直接的に影響する環境因子の解明が期待され、かつ10万人分の生体試料バンクとしての機能も提供されることになり、化学物質の感受性疾患障害に関連する遺伝子の同定など、幅広い研究ニーズに応えることが可能と考えられる。



環境省 子どもの健康と環境に関する全国調査



本調査から期待される科学的成果

■ 直接的成果 ■

子どもの健康に与える環境要因を解明
⇒有害環境の排除

- 化学物質の製造、輸入、使用に対する規制の措置、自主的取組の促進
- 環境基準の改定・設定

化学物質感受性・疾患・障害に関連する遺伝子の解明 ⇒ 予防

- 出生時遺伝子診断
- ハイリスク児に特化した対策

子どもの疾病を低減
安心・安全な子育て環境を実現

少子化対策

■ 間接的成果 ■

環境要因に限らず幅広い視点からの子どもの健康研究の共通基盤を提供

生体試料バンクとしての機能を提供

科学的・倫理的な審査を経て、産官学の幅広い研究ニーズに応える

データアーカイブとしての機能を提供

我が国の環境疫学研究者の育成・強化

Japan Environment & Children's Study

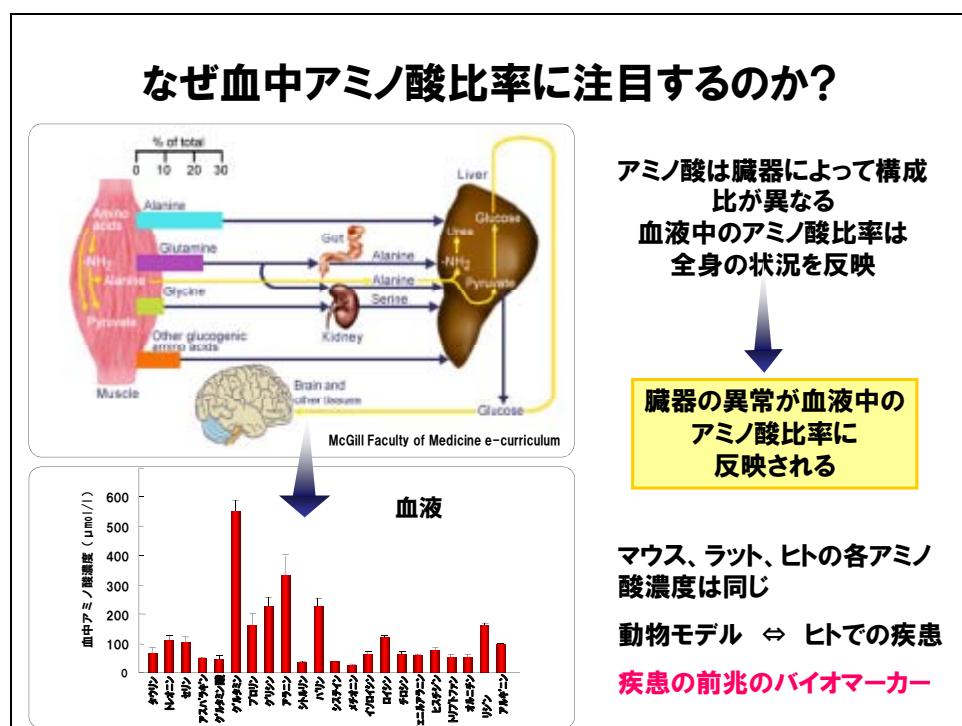
4

最後に、胎児期にうける環境の影響が大人になって表れるという例をいくつか紹介したい。鉛を胎児期に曝露されたネズミは、生後12カ月ぐらいになるとオスのみ体重が増えてくる。また、胎児期に合成女性ホルモンを投与されていたネズミは、対照のネズミに比して体重が増加する。自身も関係した研究事例では、トリブチルスズ (TBT) などの有機スズ (船の底に塗り海藻などの付着を防ぐ毒物) を妊娠中のネズミに与え、生まれた子どもを見ていくと、生後半以降、9カ月、12カ月と、体重が有意に増加していく。TBTの(体重増加に作用する)作用メカニズムを調べた研究では、ヒトの間質細胞の幹細胞でTBTを曝露して培養すると脂肪細胞に分化するものが増加した。これはネズミでもカエルでも起こる現象である。メカニズムとしては、おそらくRXRとPPAR- γ という核内の受容体をTBTが活性化し、脂肪細胞分化の遺伝子が発現することが考えられる。胎児期にそうした遺伝子が発現して(成年期の)体重増加がスタートしてしまうということがわかってくる。

パネリスト発表：鳥居 邦夫 (味の素株式会社 イノベーション研究所)

コスト面からアミノ酸解析について今一度話題提供したい。アミノ酸の分析は意外に高額で(健康診断の対象に入っていないため)、4万5千円くらいする。そこで、自身の研究チームが中心となり、最先端のアミノ酸分析技術を開発し、少量の検体でも信頼性が高く、数百円で20項目分析できるまでコストダウンしてきた。そのような経緯を踏まえ、コホート研究の中にぜひこれからはアミノ酸も入れていただきたいと思います。もう一つ大事なことは、マウスとラットとヒトの血中アミノ酸濃度に違いはなく、哺乳類はもともと同濃度のアミノ酸を体内に維持している。時間を経ても、食餌(事)性によっても変化しない、ということは、いつでも必要な蛋白質を体内から取り込んで作れるような環境を作っているという、大変な恒常性であると思う。

2.3
セッション2後半



癌、循環器疾患、糖代謝異常、神経系の疾患において、アミノ酸（の濃度）が変化しているという文献の報告がある。確定診断にはならないだろうが、こうした疾患の前兆を捉えるために、（健常時にはほとんど変化しない）アミノ酸濃度のわずかな変化を捕まえるということが極めて重要なテーマではないかと考える。臓器ごとに保有するアミノ酸は異なっており、肝臓にある幹細胞が肝臓で分化するためには、肝臓の栄養環境が必要であるというふうにも考えられる。このことより、ES細胞、iPS細胞を目的の細胞に分化誘導するための培地についても、各臓器内のアミノ酸のあり様（栄養環境）を基本にしてアミノ酸の調整で実現できるのではないかと考えている。

また、血中や脳内のアミノ酸は全部で20種類あるが、肝硬変になると三種の分岐鎖アミノ酸（バリン、ロイシン、イソロイシン）の血中濃度が下がってきて、最終的には肝不全になる。その際に該当する分岐鎖アミノ酸を投与すると、意識混濁状態の患者でも30分後には普通に会話できるようになる。一方、フェニルアラニンとチロシンというアミノ酸は肝硬変病状の進展に伴って濃度が上がってくる。アメリカ人のフィッシャーが、濃度が上昇するアミノ酸の濃度を分母に、下がるものを分子にすると、肝硬変の進行状態のステージがわかるという判別式の研究を1960年代ごろに行なったが、それ以降アミノ酸の判別式により病態の前兆を捕まえるという研究がなかなか進まなかった。そこで味の素社が国際的な研究開発グラントを設置している。毎年200件近くの応募があるハイレベルな研究を採択していく中で、アミノ酸を測るということから病態研究が進み始めた。例えば、脳脊髄液は蛋白栄養による変化は血中に比べて起きないが、筋組織や肝臓、そして生体恒常性等に関わるそれぞれの脳部位（視床下部など）では変化が生じている。このように、特定の身体部位で血中アミノ酸濃度を測定することで、恒常性に関わる問題を検出することに繋がる。

脳は、血中ではまだほとんど下がっていないうちから、必要な栄養素の欠乏を認知しており、適応現象がすぐに生じる。つまり、予知して認知して適応していくというダイ

ナミズムが元々脳に備わっており、守るべき恒常性は何なのか、我々のDNA上に載っているのではないかと思われる。そして（体内のアミノ酸濃度が）下がっていくのに合わせて体蛋白をどんどん分解して必要なアミノ酸を供給するという現象が起こる。この点からよい動物モデルがあれば一元的にアミノ酸解析が可能になり、コホート研究などでも同様の一元管理によるデータの収集、分析ができる。そして、病気の域を超え、体液の恒常性のわずかな変化を微量で分析できる技術の開発につなげることが重要である。生物学にとって恒常性というのは古くてカビの生えたテーマのように見えるが、実は健康に一番近いものが恒常性だと思われる。そういう意味では、最先端の技術によって栄養素の欠乏を認知して対応する機構や糖尿病における血糖値の上昇が、痛みや不快感を誘発しないのか、といった根源的な問題を解いていく必要がある。

まとめると、1.恒常性の対象を糖質、脂質、アミノ酸、電解質/水の4つにグループ分けする、2.それぞれの研究グループに共同が可能なサブグループを形成する、3.栄養素の摂取の認知と代謝調節動態を経時的にモニターする手法を確立する、4.研究グループの相互乗り入れを推進する、といった形でのプロジェクトの推進が考えられる。

パネリスト発表：有田 正規（東京大学大学院理学系研究科）

バイオインフォマティクスが出身分野で、データベースを自分で作っている経験からインフラに関する立場からコメントさせていただく。企業や学会ができないことを国がきちんとやらなくてはいけない、という個人的な意見を持っている。お金にならないことも含まれているが、それこそが税金で賄って行なうべき事業である。

大量に氾濫しているデータの解析が有効に実施できている組織・研究機関が少ないという問題があり、データのマネジメントについて本格的な検討が必要と考えられ、結局はデータをどうサマライズし、どのようなことまで記述していくのかという問題が重要である。また、異なる分野のデータベースの活用、普及に関する支援制度を国主導で整備することも必要である。

（シニア研究者の活用、というコメントに対して）シニアと若手の研究者の違いというテーマは非常に面白いと思う。シニアの方がどうして今の若手にふがいないかと思うのかという私見を言うと、シニアの方は戦後に自分たちで全て築きあげてきた世代であり、学会を作り上げ、いろいろなものを見てきた中で自分たちが面白いと思った研究対象を掘り進めてきて今のサイエンスの形を作ってきた。若い世代はその車輪の上に乗って同じところを追究しているから、どうしてもタコ壺みたいに小さいところに入ってしまい、上の人から見ると物足りないことばかりやっているというふうに思われる。それを踏まえると、（すべてを自分たちの手で築きあげるといふ）同様の経験を若手にさせるには、一旦学会の枠みみたいなものを取り去って、新しい融合、新しい学会を作ると言ったら語弊があるが、新しい研究グループを作るようなグラントにしていかななくてはならない。

米国にはグルーグラントという、年間10億円ほどを投資した、全米各地の異なる特徴を持った研究機関が協力しないと獲得できないグラントがある。欧州にもEBI、EMBLなど各国のそれぞれの研究機関が自分たちの特徴を出し合っている組織がある。日本にも同様な組織が必要で、少なくとも特徴が異なる研究機関、研究グループをまとめなくては研究資金が獲得できないような制度をつくっていかなければ新しいシーズやブレイクスルーは出てこないのではないかと思います。

各パネリストからの話題提供に続いて総合討論を行なった。以下に項目別に主な意見を列挙する。

1) 恒常性維持の解明研究に求められる研究体制

- 研究の継続的な展開のためにも人材育成が非常に重要である。そのためには優れたリーダーが必要であり、若手研究者を牽引するようなシニア研究者の発掘・リクルートするための体制が必要である。
- 新しいチャレンジングな課題に取り組む場合、研究の裾野を広げることも重要である。科研費など、ある程度小さな金額で多くの人がアプライできる枠を設定することで、真にポテンシャルの高い研究を推進できるようになる。
- グラント申請に関して、若い研究者でも獲得しやすくするようなサポート体制を整えるとよい。例えば、学会がワークショップを開催して、応募の指針や申請のポイントを議論することや、ファンディング・エージェンシーが、申請の評価結果に対するフィードバックを細やかに対応するなど。
- 海外の例にあるように、異なる領域の連携が申請条件となるようなグラント（グループグラント）を用意するなど、旧態依然とした分野の枠を外し、領域融合の推進を図ることが求められる。
- 専門性の高い技術による研究がそれぞれ相互に連携をすることが、研究的なブレイクスルーに繋がる。コスト・効率や連携・融合の側面からも先端的な技術とデータは一元的に管理されるべきである。

2) 研究推進に必要なインフラ基盤

- 研究領域・研究分野の違いに制限されずどの研究者でもデータが有効活用できるような共有のデータベースの整備、およびデータベース活用を推進するための制度的な支援が必要である。
- 時間軸を意識したデータの測定・蓄積ができる研究施設や設備が必要である。
- 高価な施設・設備への投資ができない個々の大学院研究室に対しても、その施設・設備を利用した研究に取り組む機会を与えるためには、民間の研究所と大学院の提携が一案として挙げられる。
- ユビキタス技術を用いた生体情報の収集手段、例えばライフログなどで簡便に測れるような体制が技術的に整備されてきた場合にデータの信頼性の確保が重要である。中心的な拠点における精度の高い測定と、ユビキタスでの個々のデータの収集という両輪の体制の整備が必要である。

2.4. 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

ファシリテーター： 金子 健司 (JST-CRDS)

パネルディスカッションの目的：

恒常性維持機構の解明に関する研究に対して、患者や現場、および社会が求めている研究成果は何なのか、研究に対する社会的な期待やニーズとは何なのかについて研究者・医師側の考えを整理し、その社会的期待を達成するための推進すべき研究テーマを抽出すること、さらには抽出した研究テーマに優先順位を付けうるかその可能性を議論することを目的とした。これまでのワークショップで提案された研究領域との関連、および海外での研究開発状況等との比較を踏まえ、社会的期待と科学技術の邂逅として、社会から求められている重要な研究とそのための研究推進の体制・方向性といったものに関する認識を医療・研究を進める側において共有することが期待された。

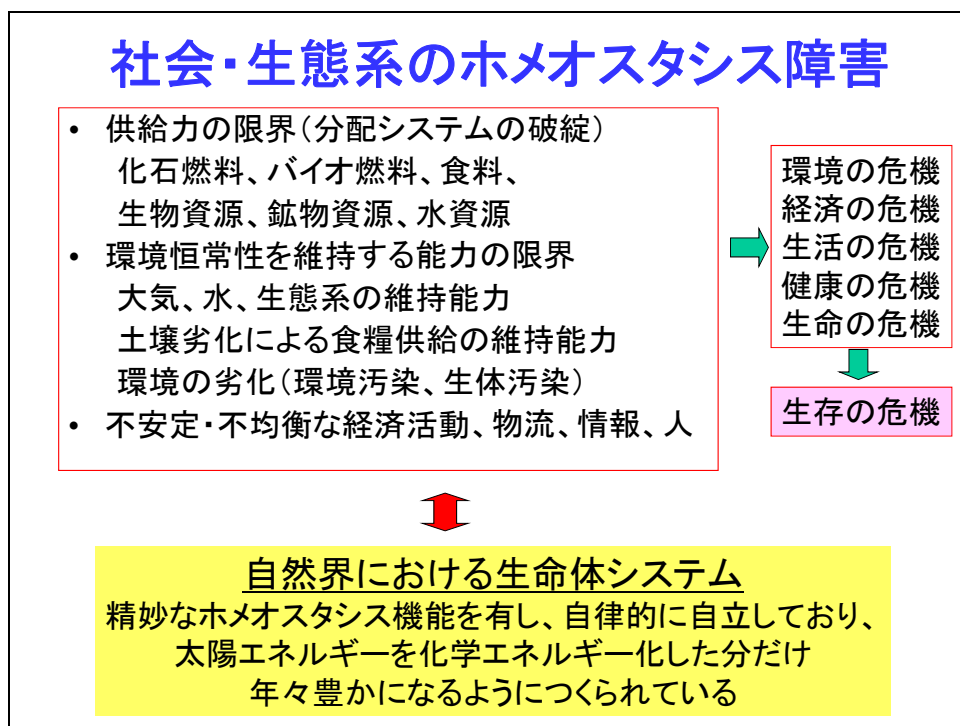
パネリスト発表：井口 泰泉

(基礎生物学研究所 岡崎統合バイオサイエンスセンター)

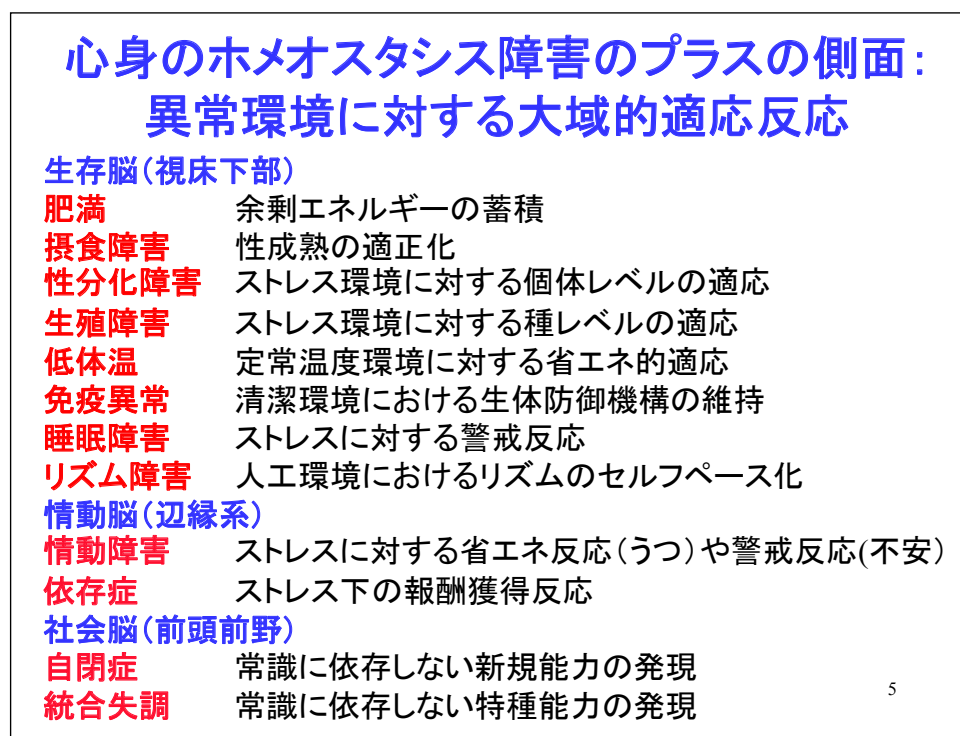
社会の要望に応じて、研究者は何を目指した研究を行っているのか社会に分かり易く伝える必要がある。しかし経験上、一般の市民はサイエンスに対して、何がどう効果があつて何が悪いといったAll or Noneの回答を常に要求してくることが言える。そのため、研究者側は社会におもねり要請をすべて受け入れるのではなく、研究として将来的にどういうことを目指してどういう効果が期待できるかというような情報公開に努めることが重要であると考え。それ以上に、研究の大枠を明確にし、より長期での研究を立ち上げることが必要と考える。

パネリスト発表：粟生 修司 (九州工業大学大学院生命体工学研究科)

病態のメカニズムや病因の解析研究は進んでいるにもかかわらず、生体の恒常性維持に関わる基本的な調節機構および社会機能の破綻による疾患・障害は増加している。この問題の解決には、環境と脳の間を多角的に調べる必要がある。内分泌攪乱物質の中枢影響の研究から感じたことは、個体レベルの恒常性破綻だけでなく、社会集団や地球全体のホメオスタシスに障害が及んでいるということで、自然の安定したシステムに問題が起きている。そのため、恒常性の問題は、もっと広い視点からの柔軟な対応が望まれる。



工学系の大学院に所属して、局所の最適解は真の最適解ではないと言うことが常識であると知った。システム全体の解析をきちんとやって、大域的な最適解を出すことが社会から強く求められている。そのような視点で見ると、さまざまな恒常性の障害は、異常な環境への適応反応であるという解釈も成り立つ。肥満も、発熱も、多分に適応反応であると思う。このようなことを社会に伝えることで、医療費や、過度の要求をする患者さんを減らし、疲弊した臨床の状況を改善できるのではないかと考える。



個体のホメオスタシス+集団のホメオスタシス、さらに大域的ホメオスタシスを考えることで、本質的、先進的、そして日本的な研究体制ができるのではないかと考える。恒常性維持障害が長く続く場合、アディクティブ（嗜癖的）な状況に陥っていることも分かってきており、その点も重点的に検討する必要がある。

パネリスト発表：永井 良三（東京大学医学部）

社会的期待をあげると、「人間とは何か、いかに良く生きるか、この国は誇りを持つ国か」といったことを知りたいという要求がまず挙げられる。これは、サイエンスを追究したいという期待につながっていると考えられる。ライフサイエンスについて言えば、近年要素研究が進む一方で統合的な研究推進が不十分であるという問題があり、恒常性研究も同様である。ホメオスタシスは歴史的なテーマであるが、どうやって定常状態を維持するか、だけではなく、個体機能、臓器連関まで含めたホメオスタシス研究が必要である。さらに、ステージに応じた恒常性研究、下り坂のホメオスタシス研究が重要と考えられる。そのような意味で、本日の恒常性維持研究というテーマは広すぎて議論が噛み合っていないように感じる。

神経・免疫・内分泌の中でも何が黒柱か、といった議論がまだまだ必要で、これを取りあげるならば、「〇〇における神経・免疫・内分泌の統合研究」、「〇〇におけるホメオスタシス」などのテーマを絞って議論を進めていくことが必要である。

臨床的な観点では、下り坂の恒常性維持が大きな問題と思う。病気の予防をどうするか、という意味で恒常性維持が必要となる。病気になると、「治りたい」だけではなく、「何故自分が」と考え、現状を理解して残った時間をいかに可能性を追求するか、ということも多くの方が感じていると思う。その上でいかに良く生きるか、ということが出てくる。腎臓が悪いが透析にはなりたくない、とか、心臓が悪く低空飛行だが移植や人工心臓にはしたくない、そう言うステージに応じたサポートはサイエンスが応えていくところである。やるべきことは多いが、この国が誇りに思えるところでサイエンスを進めると良い。

パネリスト発表の後、フロア討論を行なった。以下に主な意見を項目ごとに列挙する。

1) 社会が要請する恒常性研究への期待

- 社会の要望に対してあまりおもねることをせずに、むしろ科学者側が行っている研究の目的やその意義を社会に対して適切に伝えることが重要であり、そのためのインフラやファシリティを整備することが必要である。
- 生命現象や宇宙など市民の興味が高い分野における新たな発見などを社会に伝えていくようなこともサイエンスの貢献のひとつである。知識や話題の提供というかたちで還元を行うこともあってよい。
- 社会的な期待として「サイエンス」の追求というものがあり、人が良く生きるために貢献する研究、日本が誇るべき国であると示す研究といったものが必要とされている。
- 医療としての社会的期待を考えると、市民が求める「健康」というものは状況依存的

といえる。研究者側からの視点を発信することで社会的期待も変化し、社会へ貢献できる研究というものが議論できるようになる。

- 臨床的な問題を考えた場合、恒常性の破たん段階におけるステージに応じた恒常性の研究というものは重要となる。
- 生体のホメオスタシスに対して、本能や情動といった観点からの社会のホメオスタシス研究というものも進める必要がある。
- 個体または集団におけるホメオスタシスを個々のシステムとして見るのではなく、より大域的なホメオスタシスを考えていく必要がある。その大域的にみた最適解から社会的な問題を捉えることでより低コストでの解決が期待できる。

2) 社会的期待に応えるための研究体制

- 恒常性研究の方向性を議論するには、「恒常性」や「ホメオスタシス」ではテーマが広範でありすぎる。ライフサイエンス分野が進むべき方向に合わせたかたちでのテーマの絞り込みが恒常性研究においても必要である。
- 社会的期待をいう観点で、より適切な説明・情報公開の方法を検討する必要がある。
- 臨床・データの側面から適応についてみる研究と社会的な観点からの研究という2つの方向性の比率を適切に設定し研究を実施していくことが必要であり、そのためにデータ、モデル・理論が重要である。
- 日本人の体質、遺伝因子などに対応した日本型のパラダイム、研究データ・論文を充実させ、それを基に研究を進めていくことが必要である。
- ヒト・ほ乳動物以外の、より下等な生物を用いた恒常性研究も重要である。
- ICTの技術を利用して簡易に低コストでホメオスタシス機能をモニタするシステム、また収集したデータを研究者が共同で利用できるデータベースを構築することで、個体および集団のホメオスタシス研究の発展が期待される。
- 研究へのスタンスについて多様な視点を包含する評価制度を整備することが望まれる。評価軸の多様性が重要であり、アウトカム評価とプロセス評価を適切に組み合わせた評価系・評価軸を考えていく必要がある。
- 多分野の研究領域との連携を進めるためには、従来の予算の縦割り構造はその障壁となる。予算枠の縦割りを取り除くような体制を検討することが望まれる。
- 領域間融合を推進するためには、若い研究者に対して複数の研究分野に跨った研究活動を行えるような制度的な支援が必要であり、研究活動を適切に評価するような柔軟な評価軸の整備、予算枠の設置が必要とされる。

まとめの討論

セッション終了後に総合討論を設け、ワークショップの総括として以下のような意識共有を図った。項目別に列挙する。

1) 恒常性研究が目指すべきゴール

- 上り坂の恒常性、下り坂の恒常性という捉え方は重要な視点であり、恒常性の破たんが進む段階においてその段階に応じた恒常性の適応を研究テーマとして新たな視点・切り口がないか検討し、研究を行っていくことが必要である。
- 時間的な概念を盛り込んだ、ダイナミックな恒常性の変化といったものを見ていくことが重要である。

2) 恒常性研究の推進に必要な研究体制、領域融合

- 「恒常性維持」というテーマは非常に広範であるため、前提を設けてテーマを絞り込むことが望ましい。
- 「恒常性維持」というテーマを限定的にする際には、その主旨を明確にし、プロジェクト化・予算化へと移行した場合でもその主旨が変わらないように注意して監視する必要がある。
- 恒常性研究を領域化することで、研究を通じた人材育成が可能となると考えられる。

3) 恒常性研究に対する社会的期待

- 社会が何を求めているかを追求するのではなく、社会にどう説明できるか、推進する研究を社会に適切に情報公開していくことが重要である。

3. まとめと考察および今後の展望

我が国における恒常性研究の課題を明らかにして推進方策を探るために、関係する専門分野の有識者、ならびに各専門分野の間に位置する学際領域の研究者によるワークショップを開催し、学際領域や数理モデル化研究の現状を検討して議論を行った。本ワークショップで得られた成果をセッション毎に以下にまとめる。

○まとめ

セッション1においては、組織の発生・再生における血管－神経相互依存性と血糖値の調節に関わる肝臓－脳－脂肪組織のような臓器間のネットワークの講演から、従来の専門分野や単一臓器に限定されない研究が行われていることが示された。また、アミノ酸の欠乏が認知と行動適応に影響する事例の紹介では、アミノ酸のように現在のコホート研究では測定されていない物質に潜む重要性が示唆された。また、ニューロペプチドY (NPY) やグレリンの研究から、免疫細胞における神経ペプチドや消化管ホルモンの受容体の発現が示され、自己免疫性脳脊髄炎がNPY受容体の刺激やグレリン投与によって抑制されることが紹介されて、免疫抑制や免疫寛容による組織再生にまで観点を広げる議論があった。そのほか、自己免疫性膵炎のステロイド治療やDuchenne型筋ジストロフィーの発症に関して、組織幹細胞の恒常性維持への関わりを示す事例が提示された。小児期に発症する疾患と同様に、加齢による恒常性の破綻も重要な研究テーマとなることが指摘された。さらに、恒常性を一定の状態へのフィードバック制御であるという見方から一歩進めて、ストレスのアロスタティック負荷に対して、フィードフォワード制御による変化を通じた安定性というアロスタシスという概念が紹介された。さらに、ストレス負荷指標の開発が重要であることが指摘された。最後に概日リズムに例を取って、数理モデル化による研究の進め方が紹介され、生物を対象としている研究との融合により、古い概念では見えなかった新たな発見に繋がる可能性が示された。

それぞれの講演と質疑応答により、ワークショップ参加者の間で高次ネットワーク研究の萌芽とも言うべき研究事例への認識が共有された。また、様々なシグナル分子の恒常性維持への関与が重要であること、恒常性への組織幹細胞の関わりが重要であることなども確認された。さらに、小児期や加齢における恒常性維持の研究は着手されていない重要な研究分野であるという指摘から、時間の推移における恒常性維持機能の変化の研究は、トップダウンで進めるべき重要な研究推進テーマであることも示唆された。

セッション2の前半においては、まず、脳科学研究の立場から将来の研究目標は老化に伴う心身の機能低下の予防・治療であり、環境要因などを評価するために脳と末梢を含めた組織間・臓器間相互作用のメカニズム解明が重要だとの意見が出た。次に、シグナル伝達からのアプローチにより、三大調節系のシグナル分子の相互作用の詳細を明らかにする研究を進めているグローバルCOEから、2分野にまたがる研究は実施されているが、3分野の枠を超えたシグナル分子研究は意外に少ない、との指摘がなされた。また、恒常性にはより高次のホメオスタシスを維持するメカニズムがあり、ここでは「不安定性」が必要とされる、という概念に対してストレスと免疫反応の事例紹介があった。さらに、モデルをベースとした新しいデータ主導解析と、データをベースとした新しい数理モデル形成

の両方向から考えていくことが必要という指摘や、老年学の立場から、Werner症候群を例にとって特定の疾患研究を恒常性の統合研究へ展開していく可能性が示されたほか、炎症（による組織の損傷）と（損傷組織の）再生が一緒に生じ、時には乖離する現象の原因解明は、恒常性研究をサイエンスという視点から捉えた場合、非常に重要であるとの指摘があった。社会的な観点からは、メカニズム研究だけでなく、統計学的な研究の視点の重要性を認識し、両者が相互に補完して循環する研究体制が必要との指摘もなされた。

これらの問題提起ならびに議論から、より鋭い研究の切り口を捉え、どのような領域連携・融合においても日本発、日本オリジナルという視点を意識し、数理系の優れたモデルを組み合わせることで極めて新規的で独創性の高い研究テーマを創出することの重要性、そして、時間軸を考慮する際、乳幼児期（発達期）だけでなく高齢者（老化）における恒常性維持機構解明研究も重要であることが明らかになった。また、急激な社会環境の変化の中で、集団や社会のホメオスタシスという観点の重要性についても指摘がなされた。

セッション2後半においては、コホート研究の一例として、平成21年から環境省が実施している事業について、子どもの健康と環境に関する全国調査として国内10万人の妊婦と生まれた子供を対象とした大規模な疫学調査の準備を進め、今年から本格稼動することが紹介された。また、恒常性の研究対象を糖質、脂質、アミノ酸、電解質／水の4つにグループ分けして、栄養素の摂取の認知と代謝調節動態を経時的に監視する手法を確立し、研究グループの相互乗り入れを推進する、といった形でのプロジェクトの提案がなされた。研究インフラについては、大量に氾濫しているデータの解析が有効に実施できている組織・研究機関が少ないという問題があり、データのマネジメントについて本格的な検討が必要という意見が出された。また、研究体制としては、優れたリーダーシップの必要性や、異なる領域の連携が申請条件となるようなグラント（グルーグラント）の必要性が指摘された他、旧態然とした分野の枠を外し、領域融合の推進を図ることが求められるという意見があった。さらに、研究領域・研究分野の違いに制限されず、どの研究者でもデータが有効活用できるような共有のデータベースの整備、およびデータベース活用を推進するための制度的な支援が必要との意見もあった。

セッション3においては、社会的期待との邂逅という観点から、まず、研究者は何を目指した研究を行っているのか社会に分かり易く伝える必要があるという指摘があった。また、（個体の集合体である）集団における恒常性という捉え方から、恒常性と社会、環境との強い関連を意識すべきという意見もあった。その他、恒常性を維持しようとするがために恒常性が破綻し、疾患に至る例も研究対象として重視すべきでは、という指摘もなされた。そして、「疾患」という、恒常性の破綻した状態にも、恒常性の維持機構解明につながるテーマは多くあり、その中での優劣はつけがたく、（個体の）時間経過によって変化する種々の生命現象の動態研究が重要である、というところで出席者の意見の一致を見た。また、恒常性維持に関する基礎研究段階においても、コホート研究から得られるデータをもとに進めることも重要であるという指摘があった。

○考察および今後の展望

全体をまとめると、恒常性維持機構の解明に関してトップダウン型の研究推進をしていくことにより、統合研究の推進や、種々の難治疾患の発症機構の理解や治療、予防技術などに関する成果が期待される、という認識が参加者の間で共有され、当初の開催目的に見合った成果が一部達成できたと言える。また、時系列に伴う恒常性のダイナミックな変化の研究を統合的に推進する重要性だけでなく、「高次ネットワーク」の概念も、シグナル分子の重要性を織り込むことが必要であると認められた。具体的には、従来の説明（全身のネットワークと局所のネットワークによる高次ネットワーク）を、シグナル分子の恒常性維持に果たす役割の重要性に鑑み、「神経や血管のような構造のネットワークと、シグナル分子を介した機能のネットワークとの高次ネットワーク」と改める必要があると考えるに至った。

セッション2における、個体のみならず集団レベルの恒常性が重要であるという指摘については、今後の扱いにさらなる検討が必要である。

またコホート研究の重要性については、JST-CRDSで別途検討が進んでいる健康持続チームの提案と連携した推進の可能性も今後考慮していく必要があると考える。（参考：戦略イニシアティブ「健康破綻のリスクを予測する基盤技術の開発」¹⁾）

今後のプロポーザル作成にあたっては、本ワークショップの議論を踏まえて、恒常性維持機構の経時的、動的研究を分野融合的に推進する必要性とその支援体制について提案していく。

1) <http://crds.jst.go.jp/output/pdf/10sp07.pdf>

付 録

付録1 プログラム

開催日：2011年1月29日（土）

場 所：JST-CRDS 2F大会議室

10：00-10：15 開催挨拶 開催趣旨説明 発表順 敬称略

10：15-12：15 セッション1 招聘参加者によるプレゼンと質疑応答

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

血管-神経ワイヤリングからのアプローチ（高橋 淑子 奈良先端科学技術大学院大学）

食情報調節からのアプローチ（鳥居 邦夫 味の素）

神経免疫分野からのアプローチ（山村 隆 国立精神・神経医療センター）

脳神経科学と内科疾患との融合研究事例（片桐 秀樹 東北大学）

組織修復研究からのアプローチ（洪 繁 名古屋大学）

小児科領域における幹細胞からのアプローチ（平家 俊男 京都大学）

環境ストレスが早期発達過程と精神機能に及ぼす影響、アロスタシス

（山本 義春 東京大学）

数理モデル研究からのアプローチ（小林 徹也 東京大学）

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

パネリスト 和田 圭司（国立精神・神経医療センター）、小島 至（群馬大学）

坂口 志文（京都大学）、須田 年生（慶應義塾大学）、

桜田 一洋（ソニー）

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

パネリスト 高津 聖志（富山県立薬事研究所）、井口 泰泉（基礎生物学研究所）、

鳥居 邦夫（味の素）、有田 正規（東京大学）

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

パネリスト 井口 泰泉（基礎生物学研究所）

粟生 修司（九州工業大学）

永井 良三（東京大学）

17：15-17：30 まとめ 閉会挨拶

付録2 参加者一覧

(各項目50音順 敬称略)

<講演者>

片桐 秀樹 東北大学
洪 繁 名古屋大学
小林 徹也 東京大学
高橋 淑子 奈良先端科学技術大学院大学
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
山村 隆 国立精神・神経医療センター
山本 義春 東京大学

<パネリスト>

粟生 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
小島 至 群馬大学
後藤 眞 桐蔭横浜大学
桜田 一洋 ソニー コンピュータサイエンス研究所
高津 聖志 富山県薬事研究所
寺内 康夫 横浜市立大学
山田 尚之 味の素株式会社 イノベーション研究所
和田 圭司 国立精神・神経医療センター 神経研究所

<パネリスト (JST-CRDS特任フェロー) >

坂口 志文 京都大学
須田 年生 慶應義塾大学
永井 良三 東京大学

<関係省庁>

経済産業省 製造産業局生物化学産業課
文部科学省 研究振興局ライフサイエンス課
厚生労働省 医政局研究開発振興課

<JST-CRDS>

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

■ワークショップ報告書作成メンバー■

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
金子 健司	フェロー	電子情報通信ユニット
福士 珠美	フェロー	ライフサイエンスユニット
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-FY2011-WR-02

科学技術未来戦略ワークショップ報告書

恒常性維持解明に関する研究推進

平成23年7月

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・臨床医学ユニット

〒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。

