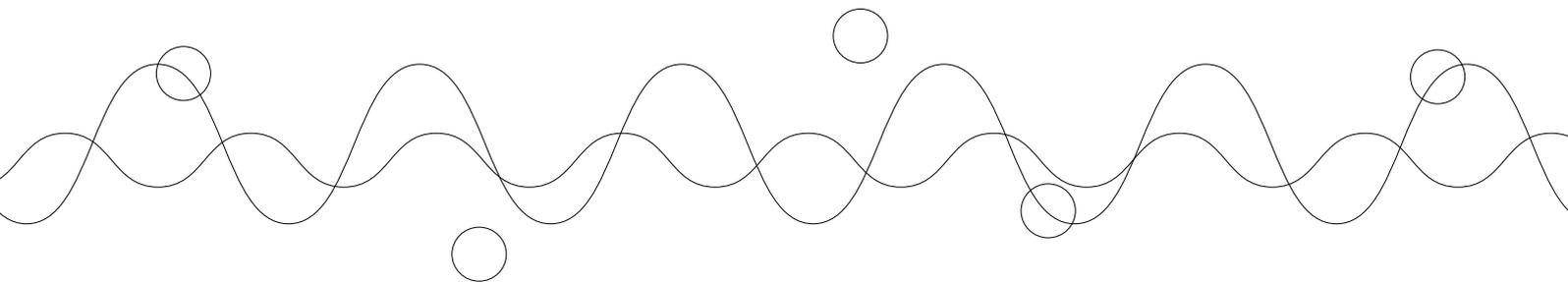


CRDS-FY2011-WR-03

科学技術未来戦略ワークショップ報告書
ホメオダイナミクスの研究推進



独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency

Executive Summary

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、日本における恒常性維持機構の解明にもとづく統合的な生命現象理解と医療技術の創出を目指した包括的な研究戦略の立案を行い、戦略プロポーザル「ホメオダイナミクス ―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―」¹⁾を発表した。報告書においては、恒常性高次ネットワークの時間の推移により変動する動的な恒常性維持機構を「ホメオダイナミクス」と定義し、この解明に主眼をおいた統合的な研究開発の推進を提言した。

「恒常性」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、重要な制御因子（シグナル分子）や機能細胞が日本の研究者から報告されるなど、国際的に高い評価を受けている一方で、研究の統合による複雑系としてのホメオダイナミクスの研究は、これから発展していく可能性のある分野となっている。

本報告書は、このホメオダイナミクス研究のトップダウン型推進方策を検討するためのワークショップの結果を纏めたものである。ワークショップでは、発生生物学、幹細胞学、内分泌学、免疫学、脳神経科学、臨床医学、数理生物学などの分野から外部有識者を招聘し、以下の項目について検討を行なった。

- ・「ホメオダイナミクス」に関連する要素研究の現状
- ・重要と思われる分野融合研究テーマ
- ・研究開発の推進上の課題ならびに対応策

各項目に関する話題提供では、慢性疾患、多臓器の連関、恒常性制御系に共通するシグナル伝達、腸内環境と免疫系の相関、幹細胞研究、神経変性疾患、数理科学等、多様な分野からとらえた「ホメオダイナミクス研究のあり方と展開の可能性」について識者より報告があり、指定コメントを経てフロア討論を行なった。

本ワークショップを通して、戦略プロポーザルにおいて提案した「ホメオダイナミクス」研究、すなわち、免疫・（自律）神経系・内分泌を核にしつつ代謝、循環器などの要素も取り入れた融合的研究が今後のライフサイエンス研究において重要な鍵を握るという認識を参加者が共有し、また関連する萌芽的研究が急速に発展している機運が再確認できた。一方、恒常性を維持する様々な生命現象の要素間を繋いでいる生体メカニズムを精緻に調べあげる研究手法の確立は未だ困難であることも示され、継続的な研究技術開発の必要性について認識も共有された。また、数理生物学の関与により、分子、細胞、組織、臓器といった階層を越える、あるいは繋ぐ新たな研究手法の開発が期待された。

疾患論の近代化以降、関連する研究開発は、細分化され、臓器ごとに専門的な知識を積み上げた分野縦割り構造の中で研究が進められてきた。本ワークショップでは、疾患発症の根元的な課

1) <http://crds.jst.go.jp/output/pdf/10sp12.pdf>

題である恒常性の破綻や維持に関して、これまで蓄積された分野毎の知見を統合し、疾患の全体像を個体レベルで理解するライフサイエンス研究の新たな展開の萌芽を確認することができた。一方、同時に、そのような歴史的な分断構造を超えて行う研究開発には様々な障害が存在することも明らかになった。それらは例えば生体の複雑な分子ネットワークの解析などの科学技術的な課題、要素分野に従事する研究コミュニティ間の協力体制、政府によるファンディングや基盤の整備などである。本報告書では、これらの課題に対するいくつかの対応策を提案することが出来たが、研究開発の本格的な実施にあたってはさらなる検討が必要である。とりわけ、ワークショップでも議論が集中した多臓器の連関やダイナミクスの解析については、研究者コミュニティによる意識改革や政府による研究基盤の整備ならびに研究システムの改革が肝要である。本分野の推進にむけ多様なステイクホルダーによるさらなる検討が進められるとともに、本分野が疾患研究に留まらない新たなライフサイエンスとして認知されることを期待したい。

目次

Executive Summary

1. ワークショップ開催にあたって	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テーマ	2
2. セッション報告	3
2.1. セッション1 研究開発のサイエンティフィックメリットについて (1)	3
(以下 敬称略)	
コーディネーター 坂口 志文 (JST-CRDS特任フェロー、大阪大学 免疫学フロンティア研究センター)	
2.1.1. 慢性疾患の視点から見たホメオダイナミクス Klf5とマクロファージの役割	4
真鍋 一郎 (東京大学大学院 医学系研究科)	
2.1.2. ホメオダイナミクス ～代謝恒常性・代謝疾患研究の事例～	9
片桐 秀樹 (東北大学大学院 医学系研究科)	
2.1.3. 生体調節シグナルの統合的研究	14
小島 至 (群馬大学 生体調節研究所)	
2.1.4. 腸内細菌と免疫システムの恒常性維持機構の統合的理解とその応用	18
本田 賢也 (東京大学大学院 医学系研究科)	
2.2. セッション2 研究開発のサイエンティフィックメリットについて (2)	23
コーディネーター 入來 篤史 (JST-CRDS特任フェロー、理化学研究所 脳科学総合研究センター)	
2.2.1. ホメオダイナミクスって何? 発生、造血、幹細胞、病態生理から考えたけれど	24
仲野 徹 (大阪大学大学院 医学系研究科・生命機能研究科)	
2.2.2. ホメオダイナミクスー神経変性疾患の視点から	29
山中 宏二 (理化学研究所 脳科学総合研究センター)	
2.2.3. 高次生理機能の動態の解明へ向けて	34
望月 敦史 (理化学研究所 基幹研究所・東京工業大学大学院 総合理工学研究科)	
2.3. セッション3 まとめ全体討議	40
進行 川口 哲 (JST-CRDS フェロー)	
指定コメント 須田 年生 (JST-CRDS特任フェロー、東京大学 医学部附属病院)	
永井 良三 (JST-CRDS特任フェロー、慶應義塾大学 医学部)	
3. まとめと考察および今後の展望	46
付録	
プログラム	50
参加者一覧	51

1. ワークショップ開催にあたって

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、重要な制御因子(シグナル分子)や機能細胞が日本の研究者から報告されるなど、国際的に高い評価を受けている一方で、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。

このような認識に立ち、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、日本における恒常性維持機構の解明にもとづく新たな人間理解と医療技術の創出を目指した包括的な研究戦略の立案を行い、戦略プロポーザル「ホメオダイナミクス—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—」¹⁾を発表した。報告書においては、恒常性高次ネットワークの時間の推移により変動する動的な恒常性維持機構を「ホメオダイナミクス」と定義し、この解明に主眼をおいた統合的な研究開発の推進を提言した。また、報告書作成過程においては外部有識者へのインタビューを実施したほか、研究開発の具体的な内容の策定や研究推進上の課題の整理ならびに解決策の抽出をするために、外部有識者と科学技術政策担当者を交えた深掘ワークショップを2011年1月29日(土)に開催し、報告書「恒常性維持解明に関する研究推進」²⁾としてとりまとめた。

JST-CRDSでは、これらの経緯を踏まえ、トップダウン型のホメオダイナミクス研究の施策化の実現に向け、関連分野を担当するJST-CRDS特任フェローを中心に、2回の準備会合を行い、発生生物学、幹細胞学、内分泌学、免疫学、脳神経科学、臨床医学、数理生物学などの分野から外部有識者を招聘して開催された。ワークショップにおいては、

- ・「ホメオダイナミクス」に関連する要素研究の現状
- ・重要と思われる分野融合研究テーマ
- ・研究開発の推進上の課題ならびに対応策

についての認識を参加者の間で共有し、今後研究コミュニティーが取り組むべき研究開発課題の策定に向けた方向性を見極めることと、ホメオダイナミクス分野の融合研究の推進において特に問題となることが予想される制度上の課題(支援体制、人材など)について研究者と科学行政関係者の間での問題意識を共有し、その解決策についても議論を深めていくことを目的として、研究開発に携わる外部有識者のみならず、施策立案を担う科学行政関係者にも参加いただいた。

1) <http://crds.jst.go.jp/output/pdf/10sp12.pdf>

2) <http://crds.jst.go.jp/output/pdf/11wr02.pdf>

1.2. ワークショップ構成ならびに各セッションのテーマ

セッション1 研究開発のサイエンティフィックメリットについて（1）

コーディネーター 坂口 志文

（JST-CRDS特任フェロー、大阪大学免疫学フロンティア研究センター）

慢性疾患の視点から見たホメオダイナミクス、多臓器関連のホメオダイナミクス、恒常性制御系に共通するシグナル伝達、腸内環境と免疫系の相関についての話題提供と、それに関する議論を行う。

セッション2 研究開発のサイエンティフィックメリットについて（2）

コーディネーター 入来 篤史

（JST-CRDS特任フェロー、理化学研究所脳科学総合研究センター）

幹細胞の視点から見たホメオダイナミクス、神経変性疾患の視点から見たホメオダイナミクス、ホメオダイナミクスの数理科学的研究についての話題提供と、それに関する議論を行う。

セッション3 まとめの全体討議

進行 川口 哲（JST-CRDS フェロー）

指定コメント：永井 良三（JST-CRDS特任フェロー、東京大学 医学部附属病院）

須田 年生（JST-CRDS特任フェロー、慶應義塾大学 医学部）

本日の議論をまとめた指定コメントの後、本日の討論全般に関する討論を行い、今後の研究推進の方策を検討する。

2. セッション報告

2.1. セッション1 研究開発のサイエンティフィックメリットについて（1）

ファシリテーター：坂口 志文

（JST-CRDS特任フェロー、大阪大学 免疫学フロンティア研究センター）

セッション1においては、現在行われている恒常性に関する専門分野を統合した領域での研究事例の紹介により、参加者の分野統合研究に関する現状認識を共有し、各テーマの話題提供から今後のホメオダイナミクス研究の展開を議論した。慢性疾患の視点から見たホメオダイナミクス、多臓器関連のホメオダイナミクス、恒常性制御系に共通するシグナル伝達、腸内環境と免疫系の相関について個別の講演概要と、講演後に出された意見ならびに質疑応答を後述する。

2.1.1. 慢性疾患の視点から見たホメオダイナミクス Klf5とマクロファージの役割
真鍋 一郎（東京大学大学院 医学系研究科）

2.1.2. ホメオダイナミクス ～代謝恒常性・代謝疾患研究の事例～
片桐 秀樹（東北大学大学院 医学系研究科）

2.1.3. 生体調節シグナルの統合的研究
小島 至（群馬大学 生体調節研究所）

2.1.4. 腸内細菌と免疫システムの恒常性維持機構の統合的理解とその応用
本田 賢也（東京大学大学院 医学系研究科）

2.1.1. 慢性疾患の視点から見たホメオダイナミクス Klf5とマクロファージの役割

真鍋 一郎 (東京大学大学院 医学系研究科)

発表概要：

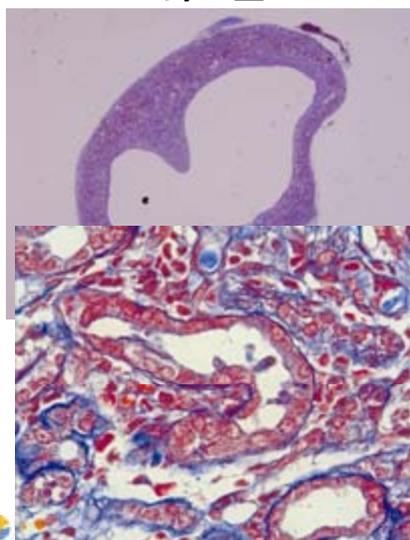
慢性疾患の観点から研究の紹介をする。メタボリックシンドロームでは1人の患者さんにいろいろな疾患が併発することから、臓器間に連関があると言われている。最近心腎連関も注目されているがメカニズムはよく分かっていない。一方で様々な生活習慣病に免疫機能が重要だと言うことも分かってきた。このような複数臓器の機能障害が関連しながら併発する現在の生活習慣病を検討するには、今までの単一臓器の解析だけでは不十分で、末梢-末梢臓器間連関や中枢-末梢連関も重要である。老化の生物学的な意味も重要になってくる。病気は長期にわたって進行する。慢性疾患では時間軸の解析も必須となる。

脂肪組織の肥満研究を紹介する。内臓脂肪の肥満では、脂肪細胞の周りにマクロファージのような細胞が集まっているような所見が見られる。内皮細胞と白血球の相互作用が亢進し、リンパ球、マクロファージなどの細胞浸潤が起こり、線維化も起きる。脂肪組織の肥満の過程でも様々な免疫細胞が関与して炎症プロセスを制御していることがだんだん明らかになってきている。脂肪組織では絶食のような生理学的な変化に応じても免疫応答が起こることがだんだん分かってきた。

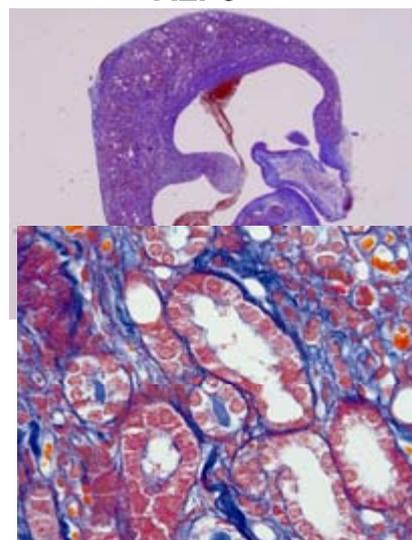
転写因子Klf5のデータから紹介する。Klf5は腎臓では集合管上皮だけに発現している。慢性腎臓病モデルの片側尿管結紮マウスでは、水腎症の様になり腎臓皮質の組織が破壊されるが、Klf5ヘテロノックアウトマウスでは組織構築はきれいに残存するが線維化はむしろ亢進する。

Klf5^{+/-}では糸球体障害は抑制され、線維化は亢進する

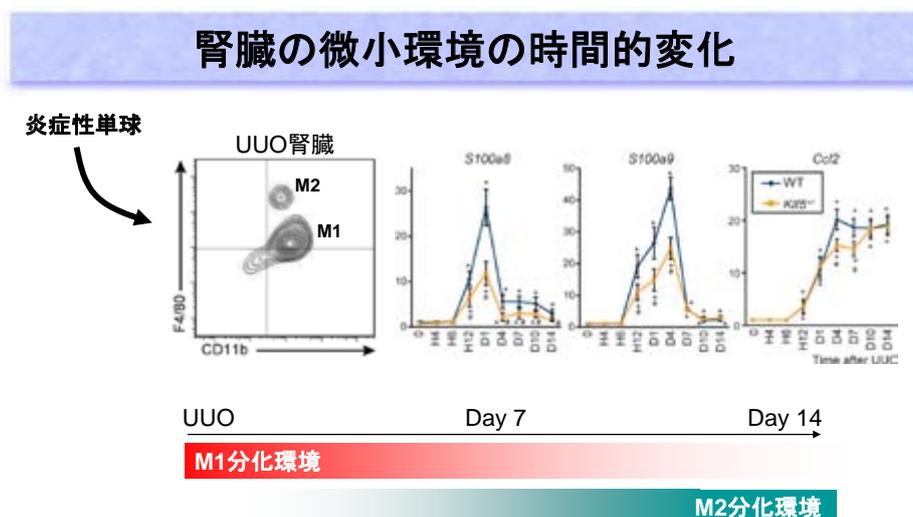
野生型



KLF5^{+/-}

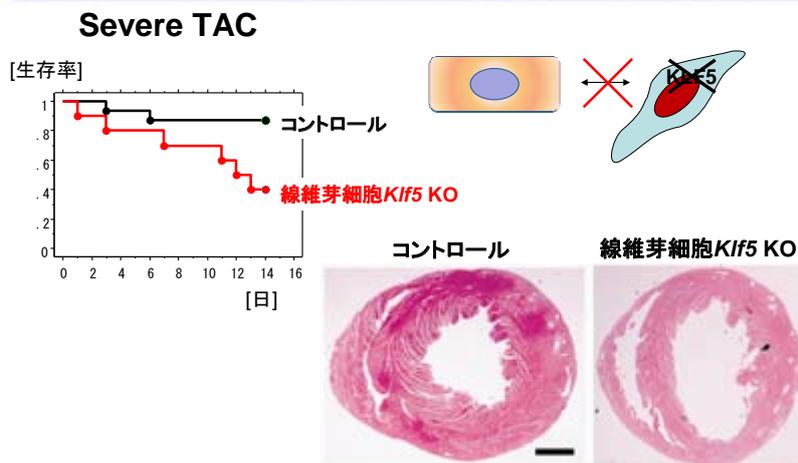


亢進する組織破壊と線維化が共存しない奇妙な状況であり、マクロファージの検討を行った。炎症を進めるM1マクロファージに加えて、それ以外の線維化を進めたり免疫抑制をしたりすると言われていた、いろいろな機能のあるマクロファージをM2マクロファージという。組織に常在するマクロファージはM2だが、結紮により最初に末梢の単球がリクルートされM1マクロファージになる。時間がたつとM1は減り、その後、M2マクロファージが増加する。このメカニズムは、尿管上皮障害によりKlf5がS-100タンパク質の合成を促し、S-100タンパク質が単球をリクルートしてM1マクロファージへ活性化させる。M1マクロファージは組織の破壊をするが、時間の経過により単球がM2マクロファージに分化しやすい環境となり、その結果線維化が亢進する。このような尿管結紮モデルでも、時間的にダイナミックな推移が起こっている。



心臓の実験の紹介となるが、マウスで心臓の大動脈結紮 (TAC) では圧負荷がかかり、心肥大を起こす。Klf5ヘテロノックアウトマウスに圧負荷を行うと、野生型と比較して心肥大が抑制される。心筋肥大では心筋細胞の肥大が起こるが、心筋細胞でKlf5をノックアウトしても心肥大に影響しなかった。そこで、心臓の線維芽細胞のKlf5をノックアウトしてみたところ、圧負荷への心肥大が著明に抑制された。線維芽細胞と心筋細胞とのコミュニケーションにより心筋細胞の肥大を促していることを示唆する。TACでは圧負荷を強くして心不全を惹起できるが、正常マウスでは心不全を起こさない圧負荷であっても、線維芽細胞Klf5ヘテロノックアウトマウスでは、心不全でマウスが死亡する。これは、心臓の圧負荷の適応応答に線維芽細胞は必須であることを示す。心臓へのストレスにおいて、ホメオスタシスの維持は様々な細胞のコミュニケーションによって成り立っていると考えられる。

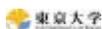
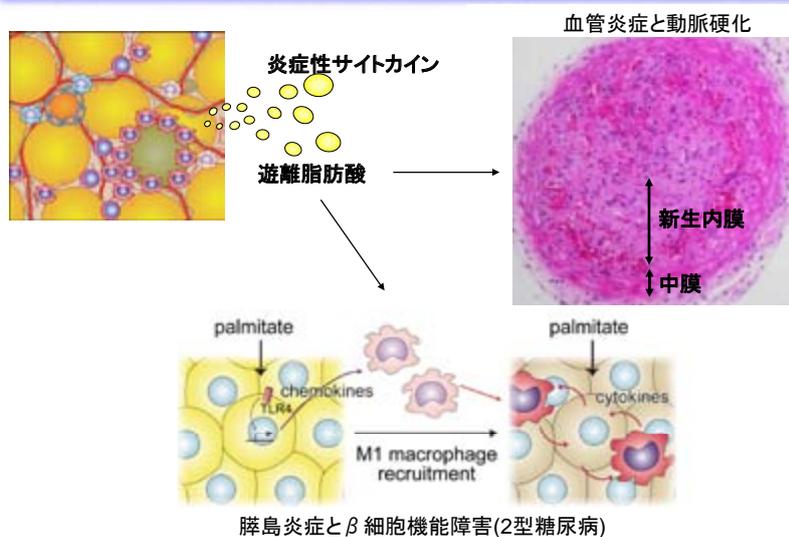
心筋線維芽細胞のKLF5は心筋保護に必須



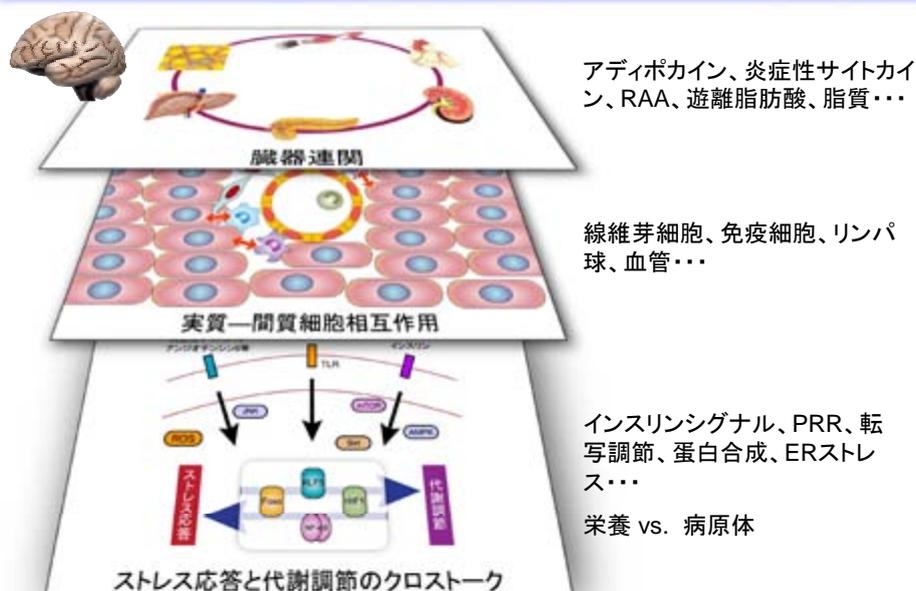
また、心筋組織の圧負荷への応答には、マクロファージも必須であると考えられる。心筋のメタボローム (CE-MASSデータ) では、マクロファージが心筋代謝に大きく影響していることが分かる。

細胞間のコミュニケーションの応答破綻が疾患に繋がるのではないかと考えている。さらに臓器連関に注目すると、肥満した脂肪組織から炎症性サイトカインとともに遊離脂肪酸が放出されて、血管に炎症を起し病態を悪化させる。同時に膵島ではマクロファージをリクルートして炎症を惹起し、 β 細胞の障害を起すと考えられる。さらに、腎臓だけで遺伝子改変しても心血管系の異常を呈することも分かってきた。このような臓器間連関がホメオスタシスを維持して適応するのに大事であることを示している。

内臓脂肪肥満による遠隔臓器での炎症プロセス活性化



複数レベルでのダイナミックな相互作用



臓器レベル、細胞レベルあるいは分子レベルでの相互作用は重要で、このどのレベルに対しても中枢の影響は大きいと考えている。

意見ならびに質疑応答：

●内臓脂肪細胞が免疫と代謝の連関に一番重要な細胞と考えるか。

A：内臓脂肪の炎症が起こるメカニズムはまだよく分かっていないが、内臓脂肪組織には在住マクロファージやT細胞、B細胞がいて免疫担当細胞がもともと多数存在する。細胞傷害性を持つ脂質を蓄積しているため、恒常性を維持するために、すぐに免疫応答できるような環境を作っている可能性がある、と考えている。

●線維芽細胞とマクロファージと心筋細胞も含めて、三者の関係をもう少し補足して欲しい。また、年齢や高血圧で線維芽細胞とマクロファージの比率に変化はあるか。

A：線維芽細胞でKlf5だけをノックアウトした状態で、定常的な状態では心筋に全く異常は見られない。心筋細胞が圧負荷をセンスすることはよく知られており、最初に心筋細胞が圧負荷に応答して、周りに働きかけてコミュニケーションが成立しているのではないかと考えている。ただし、線維芽細胞が直接圧負荷をセンスする可能性も残されている。線維芽細胞は加齢により数が増えて線維化が進行することは分かっている。マクロファージに関する研究はこれからで、サブタイプが変わる可能性等が考えられるだろう。

●ストレス応答でKlf5はどのような働きをしているか。例えば集合管で。また、集合管である必然性はあるか。

A：細胞によってKlf5のターゲット遺伝子は異なる。集合管では定常状態ではE-カドヘリンの発現を制御して集合管上皮細胞の上皮性維持に重要なのではないかと考えている。障害を受けるとS-100タンパク質の発現を促してマクロファージをリクルートするようになる。集合管がこのモデルでセンサとなる必然性についてはまだよく分かって

ていない。

- メタボロームは心筋と線維芽細胞を分けているか。

A：心臓全体で取っている。将来的には分けて測定する必要があると思うが、心臓全体でもこの場合は心筋細胞が主要な要素になっていると思う。

- マクロファージはローカルで見ていると思うが、全身性マクロファージとのコミュニケーションはどうなっているか。

A：組織障害により骨髄や末梢血中の炎症性単球の数が増える等の影響が見られるので、全身性の制御も重要と考える。

- 線維芽細胞に意味があるのは興味深い。免疫疾患で、関節リウマチがあり、マクロファージと線維芽細胞様の滑膜細胞は注目されているが、他の臓器に敷衍することはできないか。

A：心臓以外でも線維芽細胞は生体防御や恒常性に必須であると思う。例えば、肝臓のイトウ細胞は障害を受けると線維芽細胞に分化する。

- マウスは齢による影響はあるか。

A：我々が用いている病態モデルでは、多くの場合若いマウスの方が反応しやすい。老化とともに炎症応答は緩和していく。

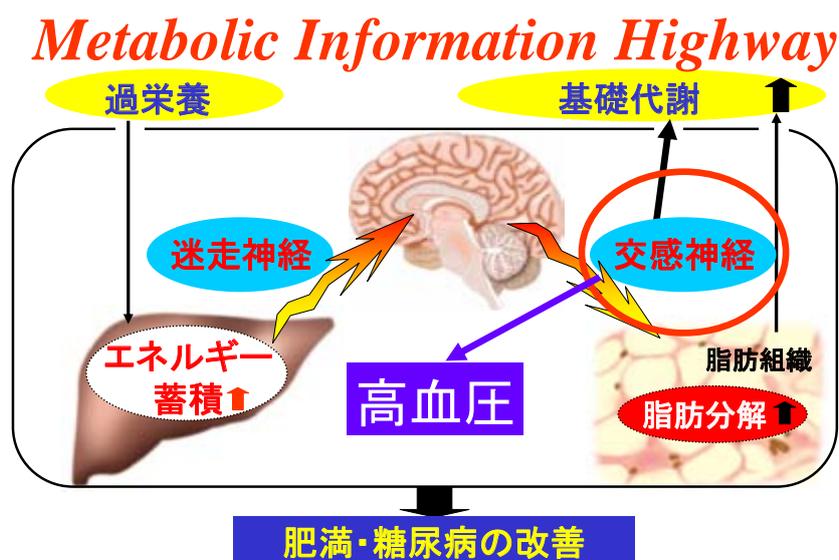
2.1.2. ホメオダイナミクス ～代謝恒常性・代謝疾患研究の事例～

片桐 秀樹（東北大学大学院 医学系研究科）

発表概要：

代謝に関するホメオダイナミクスの研究事例について話す。個体全体での糖代謝・エネルギー代謝調節を考えると、各臓器がばらばらに代謝をしているのではなく、個体としての恒常性を維持するよう連携していると考えられる。さらに、管制塔のように全体の統御をしているところがあるとも考えた。このシステムを臓器間代謝ネットワークと名付けて研究を進めてきたところ、液性因子に加えて、神経系、特に求心性神経が全身の代謝情報ネットワークに重要であることが、いくつかの重要な代謝調節に関して分かってきたので、その研究を紹介する。

まず、肝臓にエネルギーを蓄積させると他臓器の代謝はどうなるかを検討した。アデノウイルスを使って脂肪を蓄積させるマスターレギュレータとなる転写因子PPAR γ 遺伝子を肝臓に発現させてみたところ、目論見どおり肝臓に脂肪が溜まって1週間で脂肪肝になった。肝臓だけに転写因子を導入しているが、興味深いことにそのマウスの脂肪組織では、逆に、脂肪蓄積が減少した。このメカニズムとして、エネルギー蓄積が過剰であるという情報が肝臓から迷走神経の求心性経路で伝わり、脳は交感神経の遠心路を使って基礎代謝を上げて脂肪の燃焼を起こることが解明された。つまり、エネルギー蓄積過剰に対応して、エネルギー消費を増やすことで個体としてのエネルギー代謝の恒常性を保つ機構であり、肥満の予防機構として働いているものと考えられた。これはエネルギー代謝の恒常性機構が全身レベルで動いていること、さらに、脳がその管制塔の役割を果たしていることを示唆したもので、これをMetabolic Information Highway（代謝情報ハイウェイ）として紹介した。

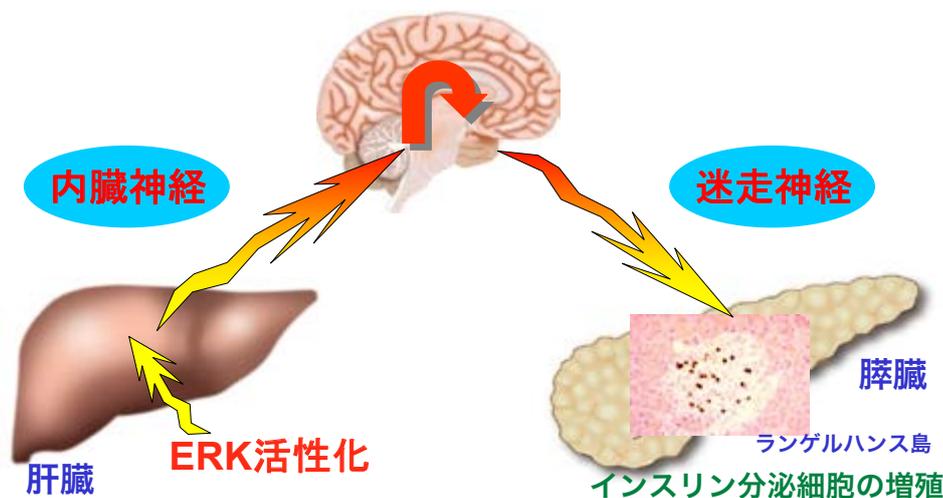


Uno K et al. Science 312: 1656-9, 2006

肥満の時に多くの患者さんで交感神経系の活性化が認められる。これは肥満の時の高血圧発症に繋がっている。神経切断などによりこのMetabolic Information Highway経路を遮断すると、体重は増加しても血圧は上がらなくなることが示された。このことは、エネルギー代謝恒常性を維持しようとする臓器間ネットワークシステムがかえって高血圧の発症にも関わっていることを意味する。

次に、糖代謝についての臓器間神経ネットワークについて紹介する。肥満の時には、糖尿病を発症しやすいが、その機序としてインスリン抵抗性になることが知られている。つまり、インスリンの効きが悪くなるわけだが、少し太ってきてインスリン抵抗性になるとすぐに糖尿病になるわけではなく、体はインスリンをたくさん出して均衡を保とうとする。そのときにβ細胞の増加が起こる。肝臓にインスリン抵抗性の状況を模倣させる目的でc/aMEK遺伝子をアデノウイルスで導入する（ERK活性化）と、肝臓から内臓神経求心路で脳へ、脳から迷走神経遠心路で、膵臓のランゲルハンス島選択的にβ細胞だけが増殖を示した。求心性神経の関与は、脳の関わりを意味するため、脳の中での伝達を調べる目的で中脳の神経線維を切断すると、β細胞は増えずインスリン分泌も増加しなかった。このことから、脳に入った情報は中脳を走る線維により上位中枢に伝えられ、指令を送っていることが示唆される。

A Drive along the Metabolic Information Highway



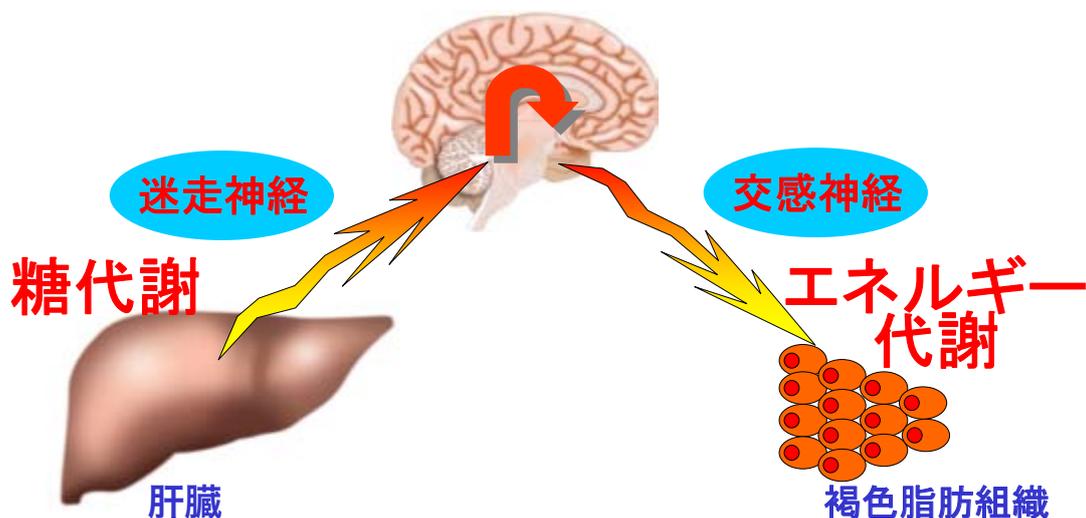
Imai J. et al. Science 322: 1250-4, 2008

一つの臓器の状態を変えると、別な臓器が神経を介して反応する、という現象は他にも見ることができる。脂質異常（中性脂肪が増える病態）では肝臓から出る神経ネットワークが関与し、神経の遮断によって脂質異常が起こりにくくなる。また、心筋梗塞も、心臓からの求心性神経遮断をすると、遮断していない対照マウスと同じように冠動脈を結紮しても心筋梗塞の起こり方が違う。心筋虚血情報が脳に伝わると、虚血をカバーしようとして虚血部にシグナルが来ていることが見いだされつつある。従来より液性因子は全身性に代謝に関して非常に大きな役割をしていることはわかっていたが、我々は、このような研究結果から、神経ネットワークも重要な役割を果たしていることを示してきた。

私のホメオダイナミクス理解としては、まず一番は脳の統御があげられる。液性因子（ホルモン）の分泌は、血管を通じてほぼ同時に全身の臓器にシグナルが伝わるグロスの調節であるが、神経シグナルは求心路を通り、いったん脳で統合と処理過程を経て、脳が全身性のファインチューニングを担っていると考えることができる。さらに、液性因子と神経の相互作用も考えられる。環境やストレスが脳に影響することで脳の情報処理過程に影響して全身の制御機構に影響を与えるかもしれない。環境応答、外界との相互作用が今後のホメオダイナミクスのもう一つのテーマとなると考えられる。

ダイナミクス研究としては、時間軸を含めた研究を進める必要がある。時間軸で考えることとしては、1) 代謝調節の時間的な検討、液性因子と神経シグナルの代謝制御における役割分担、2) 発生から成長、老化に至るまでの時間軸での生体内の調節システムの変化、3) 慢性疾患の進展はファインチューニングの異常と考えられるが、その時間軸の3つがあげられる。高血圧や高インスリン血症、高中性脂肪血症など、いくつかの疾患の発症機構への関与が分かっているため、ホメオダイナミクスの研究は、新たな診断マーカーや治療法の開発にも繋がっていく。治療法の例としては、 β 細胞の少なくなった糖尿病で肝臓への遺伝子導入により血糖値の低下を続けることができることが示され、生体に備わる臓器間ネットワークによる治療応用の可能性が示されている。これは、関わるシグナル分子、行動生物学や創薬分野も関係してくるものと考えられる。

肝における糖代謝はBATでの熱産生を調節



肥満になりやすさを規定

Tsukita S. et al. submitted

最後に、ホメオダイナミクスは個人差もあるものと考えられる。たとえば、肝臓で糖代謝を変えると、褐色脂肪組織（産熱組織）のエネルギー代謝が変化することを見出した。この臓器間神経ネットワークは、マウスの系統差における太りやすさの差を規定していることが認められ、これがヒトにおいても太りやすさの個体差になるのではないかと考えている。今まで学問は細分化して、分子レベルの解明に研究が進んできたが、ここから臓器、個体、

さらには環境応答の方向へも今生物学は進みつつある。個体・全身を対象として、さらに時間軸としてのダイナミクス解明がこれから必要とされる方向性ではないかと考える。

意見ならびに質疑応答：

●統合的なダイナミクスを考えると、臓器の反応に神経系を使うと、ハイウェイでは早すぎる可能性もあるが、どのように考えるか。

A：fMRIを使って時間軸を見ていく解析をしている。求心性神経の反応は遅いとも言われ、脳では何十分や何時間の変化が起きているようなので、脳でのプロセスに時間がかかっている可能性もあり、さらに検討が必要となっている。

●交感神経を介して、どのようにして膵臓のランゲルハンス島のβ細胞だけが応答するのか、カスケードが分かれば教えて欲しい。

A：それは、メカニズムを検討しているところで、ランゲルハンス島を増やしている遠心路は迷走神経で、解剖学的に迷走神経の末端はランゲルハンス島に入っているらしい。しかし、迷走神経の末端の行き先の細胞選択性はなく、外分泌腺にも分布しているかもしれない。神経終末から分泌される物質がβ細胞に働きかける段階では、受容体をβ細胞が多く発現している、または、それにより増殖するというシステムをβ細胞が持っているといった可能性が考えられるが、それらを明らかとするために、神経終末から分泌される最終的なシグナル分子と細胞内シグナル伝達を検討している。

●神経系での反応は早いと思うが、BrdU陽性細胞（細胞増殖を行っている細胞）の出てくるまでのタイムラグはどの程度か。緊急性があると液性因子ではなく神経系を使う、というイメージはあるか。

A：早い段階ではBrdU陽性について見ていない。先程のスライドは肝臓にアデノウイルスを静注してから3日目で、その後はだんだん減少している。アデノウイルスによるタンパク質発現は1週間もすれば消えるため、アデノウイルスの遺伝子発現量とほぼ相関している様な状態で膵臓での細胞増殖が起こっているのではないかと考えている。私も緊急性が必要なら神経を使うのではないか、というイメージを持っていたが、液性因子でもインスリンは例えば数秒で全身に到達するため、代謝応答の観点からは、十分早い反応である。数秒単位で起こる液性因子とミリからマイクロ秒単位で起こる神経反応とは、代謝応答を考えると、より早いということに大きな意味はないであろう。むしろ、神経ネットワークでは、脳が仲介して情報を統御していることが重要なのではないかと。

●標的器官の特異性が神経系の方が液性因子より高いことに意味があるのか。

A：今は、極端な単独刺激だけを脳に与えている。通常では様々な情報が脳に伝えられて、情報を集めて最適な方法で動かす機能を脳が担っていて、脳の処理過程の介在が必要なことに働いていると考えている。

●複雑系として多要素連関を理解していく向きの研究をすることは、多要素連関の理論の裏付けが必要となると思うが、学問的にそのような研究をしているか。理論的な研究が外国などでもやられているか。やる価値があるか。

A：ホメオダイナミクスに関わるいろいろな役者が分かってきたというのが現在の段階。これからは、時間軸も加え、検討することが始められるのではないかと考えている。複雑なところを見ていくには全部のパラメータを同時に動かしても分からないので、

大事そうな所から一つ二つを動かして見ている。そのようなところから始めて、徐々に広げて多要素連関の研究をする価値が広がると思う。複雑系の検討はこれからの重要なテーマとなってくる。システムバイオロジーの考え方でやっけていこうとしている人たちもいるようである。

- 病気の基礎研究から対象を広げているところに進歩があると思う。急性期の負荷への応答として位置づけているか、病態は生理的な反応の延長として位置づけて良いか。病態は進行すると応答は変わらなければおかしい。複雑な抑制系も関与してくると思うが、そこまで含めた研究をどのように考えているか。

A：それぞれのモデルで見ていくしかない。今は経路を一つ一つ明らかとしてるところ。太ってからどうなるか、 β 細胞が減ったあとどうなるか、治療介入の視点からの検討がほとんどで、身体が内部で普段どのようなことをするかは系が複雑すぎて全部は見えていない。今後の重要なテーマと考える。

- 病気のステージで、最終的に組織構築が変わっても本当に元に戻せるか。

A：もちろん、病態によって違うであろう。たとえば、 β 細胞の増殖シグナルについては、ある程度 β 細胞のタネが残っていれば、ひどい糖尿病のモデルマウスでも β 細胞は増えている。また、肥満状況でも、エネルギー代謝増強シグナルを活性化させると体重が減るので、十分可能性はあると思う。

- このテーマでは研究の出口は大丈夫でも、研究の土台は大丈夫か不安なところがある。タイムスケールの議論は重要な問題である。現象は面白いが、扱い方について、脳がフィードバックループの途中に入っている様では説明できない。脳はフィードフォワードの適応制御など、いろいろな制御に関わっている。フィードバックループだけでは話しは閉じない。タイムスケールの違う高級なタイプの制御のためにハイウェイは役立っていると思う。ある種の制御論的なモデル観が入ると現象論的な面白さがメカニズムの面白さにジャンプするのではないかと思う。将来、ダイナミクスが入ってくるときには、制御的な面白さにも是非取り組んで欲しい。

A：重要なお指摘に感謝。まず、ご指摘のように脳が関与することで複雑な制御が可能となる。また、このシステムは、個人差のところでも話したように、肥満の助長にも働いており、必ずしもフィードバックだけに関与しているわけではない。まさに脳の高級な制御が液性因子との機能分担と考えている。

2.1.3. 生体調節シグナルの統合的研究

小島 至 (群馬大学 生体調節研究所)

発表概要：

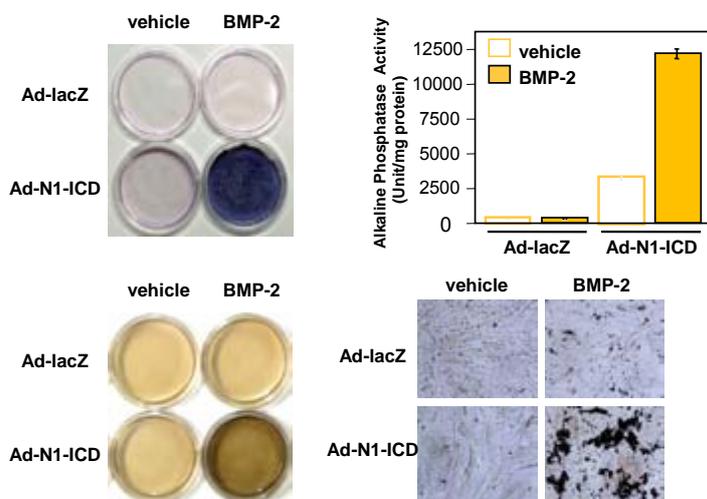
秋田大学と連携してグローバルCOE「生体調節シグナルの統合的研究」を実施している。群馬大学では内分泌系、神経系を、秋田大学では免疫系、がんを研究していて、3つの系の枠組みを超えてシグナル伝達を研究していくことでスタートした。3つの系を統合した領域、境界領域で、どのような研究をしているか、その意味合いやそこから生まれる可能性について紹介する。

複数の調節系で制御を受ける現象として、食欲とエネルギー代謝調節、動脈硬化と血管石灰化のメカニズムを解明するため、シグナル伝達からアプローチしている。

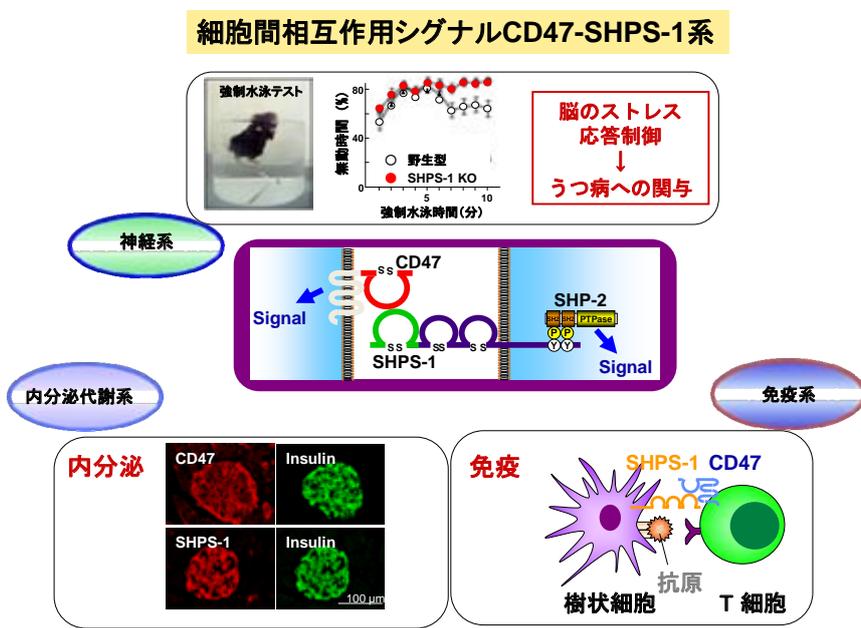
食欲とエネルギー代謝調節については、視床下部の食欲調節ホルモンの作用機構を研究し、同時に内分泌系を介した生体のエネルギー代謝の調節を研究している。中枢の食欲調節へのサイトカインTNF、IL-1、IL-6などの影響を解析している。脂肪組織でのマクロファージによる慢性炎症の病態解析のような研究もある。これらの研究を進める上で、脳を扱う独特の技法があり、研究対象は個体から細胞、分子に及ぶため、研究の展開では発想の違う、また研究手法の異なる多彩な手法を使って研究を進めることが重要と考える。

血管において、石灰化は血管の細胞に骨芽細胞様変化による骨形成に近い変化が起きる。この変化に働く重要な転写因子はMsx2で、ノッチシグナルを介して調節されている。一方、メタボリックシグナルはBMPシグナルを介して調節され、両方のシグナルは *in vitro* の骨形成実験でアルカリホスファターゼ活性に対し、また、石灰化促進において相乗効果を示した。この系も炎症性のサイトカインと代謝産物、ホルモンや増殖因子が石灰化を複雑に調節している。

Notch と BMP2 の相乗的作用による骨形成の促進



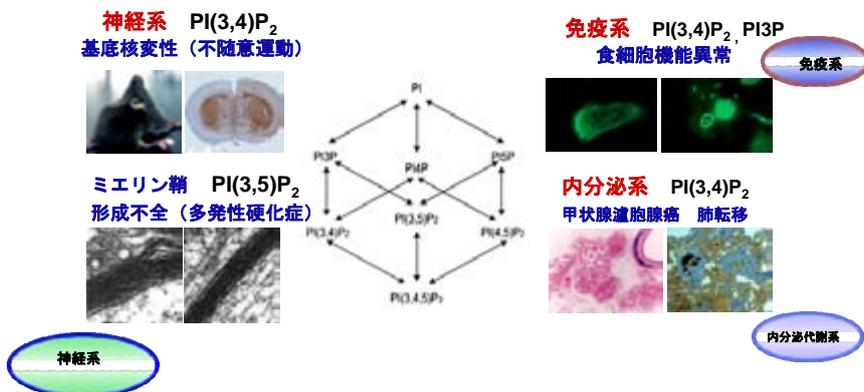
3つの系で共通のシグナルが、それぞれの系でどのような特性を発揮しているかは、あまりよく知られていない。その一つの例として、リン酸化脱リン酸化反応の調節シグナル分子CD47とSHPS1の研究を行っている。これらは細胞間シグナルで、それぞれレセプターのような膜貫通タンパク質で細胞内のリン酸化状態を調節している。中枢神経系では海馬に発現して、この分子をノックアウトすると脳のストレス応答が変わってくる。一方この分子は膵臓のβ細胞に発現していて、β細胞間で機能を抑制する働きがある。さらに免疫系では抗原の認識応答に関与していて、様々な自己免疫疾患に関係している。現在、それぞれの系においてシグナルの流れ方がどのように規定されているかなどの検討を行っている。



もう一つの例はTRPV2というイオンチャネルで、神経系、マクロファージ、β細胞などに発現している。ニューロンでは機械刺激を受容して神経突起の伸展、マクロファージでは細胞の進行方向にイオンチャネルが集まり細胞の遊走、β細胞ではインスリン分泌の調節や分泌されたインスリンによるチャネルの活性化を通じてβ細胞の増殖の調節をしている。

別の例では、イノシトールリン脂質による調節で、それぞれの組織で働きが異なっている。イノシトールリン脂質の代謝については、酵素ノックアウトにより、それぞれの代謝産物がどこで関与しているかを調べている。

イノシトールリン脂質による生体機能調節



最後に、従来の発想では予期できないシグナル伝達系が働いて、全く想定していないことが起きる例を紹介する。IRF2というインターフェロンシグナルを負に調節する分子は免疫系での働きを想定していたが、受容体をロックアウトしたマウスでは膵臓が白く小さくなっていて、膵臓の外分泌腺の分泌顆粒の分布が変化し、チモーゲン顆粒（分泌顆粒）は特定条件以外では開口放出できず、開口放出過程がブロックされているが、ホルモン信号伝達やシグナル産生には影響は見られない。開口放出系のどこでブロックされるか研究している。

3大調節系の枠組みを超えたシグナル伝達の研究

複数の系により制御をうける調節機構

食欲調節・エネルギー代謝調節
 血管病変 動脈硬化・石灰化

共通するシグナル伝達分子の系特異的な機能解析

燐酸化脱燐酸化による制御 CD47-SHPS-1系
 イオンチャネルによる制御 TRP
 イノシトール燐脂質による制御

予期せぬシグナル伝達系の存在

遺伝子改変動物から得られた知見

このような研究から、3つの系のシグナル伝達、そのマージの研究から新たな知見を得る研究を進めている。

意見ならびに質疑応答：

- 神経系特異的にIL6レセプターノックアウトで免疫系とのクロストークが見られるか。
A：まだそこまで行っていない。まだニューロンレベルでの反応解析を行っている。
- 中枢と免疫で制御に関する上下関係はあるか。それぞれの系における特異的な働きはたいへん興味深いですが、時間軸の考慮では、どの細胞でもそれぞれの分子は同じようなタイムスケールで働くのか。
A：発熱があると食欲が落ちるが、実際に食欲中枢のサプレッションがある。それだけではなく、ニューロンとグリアの相互作用で産生されたものが調節しているといったことがだんだん分かってきて、解析している。一般的にイオンチャンネルはミリ秒の単位で変化するが、TRPV2はかなり時間の単位で細胞内分布や反応するタンパク質が変わるので、長い時間軸での研究の対象にもなる。
- 神経系や免疫系で共通のシグナルが使われている、というレベルよりもっと緻密な関係をCD47で一般化できないか。もう少しこういう例があるとよいが。
A：まだ実例の記載段階で、その一般的な意味はこれから考えていく。例えば、CD47の系は、それぞれの内分泌系でMAPキナーゼについて、調節の時間軸が違ってくるように見られるので、他のシグナル分子についても検討したい。

2.1.4. 腸内細菌と免疫システムの恒常性維持機構の統合的理解とその応用

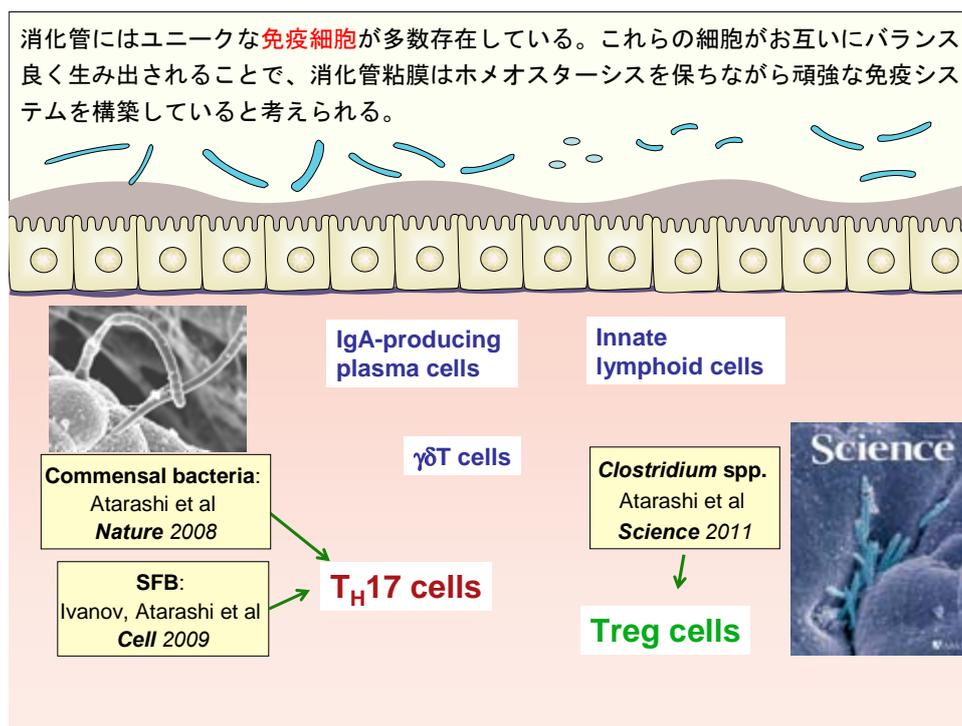
本田 賢也 (東京大学大学院 医学系研究科)

発表概要：

腸内細菌と免疫システムの恒常性維持機構について調べている。腸内細菌と宿主は互いに影響を及ぼしつつ生涯共生している。そこでは、ホメオダイナミクスが関わっている。

腸内細菌はおよそ1000種類の細菌から構成されていると言われている。その構成の異常 (Dysbiosis) により免疫疾患、代謝疾患、がんなどの原因となることが細菌徐々に明らかになってきた。しかし、腸内細菌の多くは未分類、未同定で、理解が進めば新たな疾患対策、治療開発に結びつく可能性が高い。

消化管には他の臓器には存在しないユニークな免疫細胞が多数存在していて、IgAを産出する形質細胞や $\gamma\delta$ T細胞が存在する。加えて、小安先生が発見された自然免疫を担うリンパ球のように、新しい免疫細胞も消化管において次々と発見されている。Th17細胞や制御性T細胞 (Treg細胞) も消化管には多く分布している。



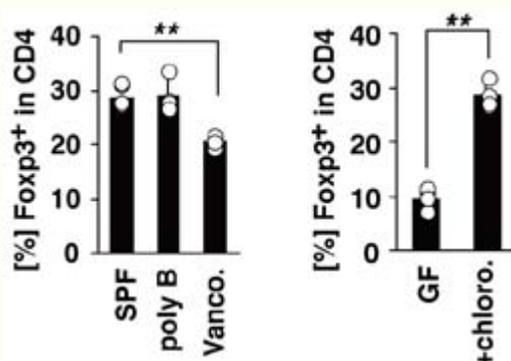
このような細胞がバランスよく保たれることで消化管は頑強な免疫システムを構築している。私たちは、Th17細胞は腸内細菌 (segmented filamentous bacteria ; SFB) により誘導されていることを報告した。本日はTreg細胞が消化管のクロストリジウム属の菌により誘導されていることを紹介する。

坂口先生によって発見されたTreg細胞はCD4陽性の細胞でありながら、Th1、Th2、Th17細胞とは異なり免疫抑制性の細胞で、胸腺で生み出されるが、末梢でもTreg細胞に変換するものもあると言われている。転写因子FOXP3を発現することが特徴で、CD4陽性T細胞の10%ぐらいの割合で、全身に分布している。一方、小腸や大腸ではそのパー

センテージが非常に高く、30%、あるいはそれ以上となっている。これは腸内細菌に依るものと考えて、研究室の普通の（SPF）マウスと無菌マウスを比較した。小腸ではTreg細胞の割合は変わりなかったが、大腸では通常35%程度のものが10%程度となり、無菌マウスに普通のマウスの便を摂食させると大腸のTreg細胞は35%程度になった。すなわち、腸内細菌の関与が確認された。さらに、腸内細菌の中に特異的にTreg細胞を誘導する菌があると考えた。

原因菌の探索のため、抗菌スペクトルの異なる抗生物質をマウスに投与した。グラム陽性菌に効くバンコマイシンとグラム陰性菌に効くポリミキシンBを投与すると、Treg細胞の割合は、ポリミキシンBでは変化しないがバンコマイシンでは有意に減少したことで、グラム陽性菌の影響が示された。無菌（GF）マウスに、クロロフォルム処理した普通マウス（SPF）の便を飲ませると、Treg細胞が強く誘導された。クロロフォルム耐性菌は芽胞形成菌であるため、原因菌はグラム陽性で芽胞形成菌であることが示された。

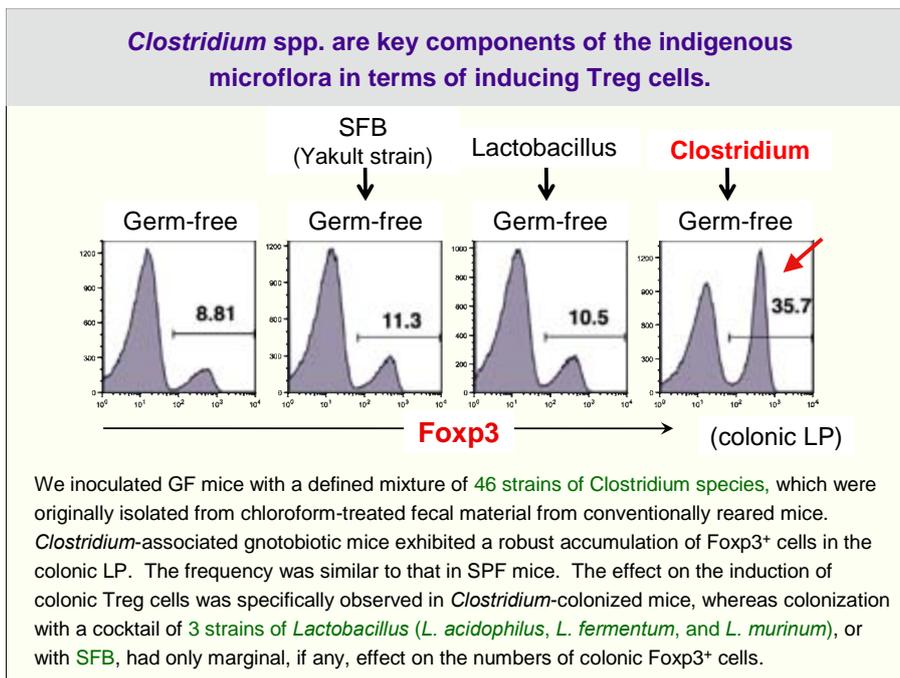
A specific component of the indigenous microbiota, belonging most likely to the Gram-positive, spore-forming fraction plays a critical role in the induction of colonic Treg cells.



Vancomycin mainly targets Gram-positive bacteria
polymyxin B targets Gram-negative bacteria
chloroform-resistant fecal fraction = spore-forming bacteria

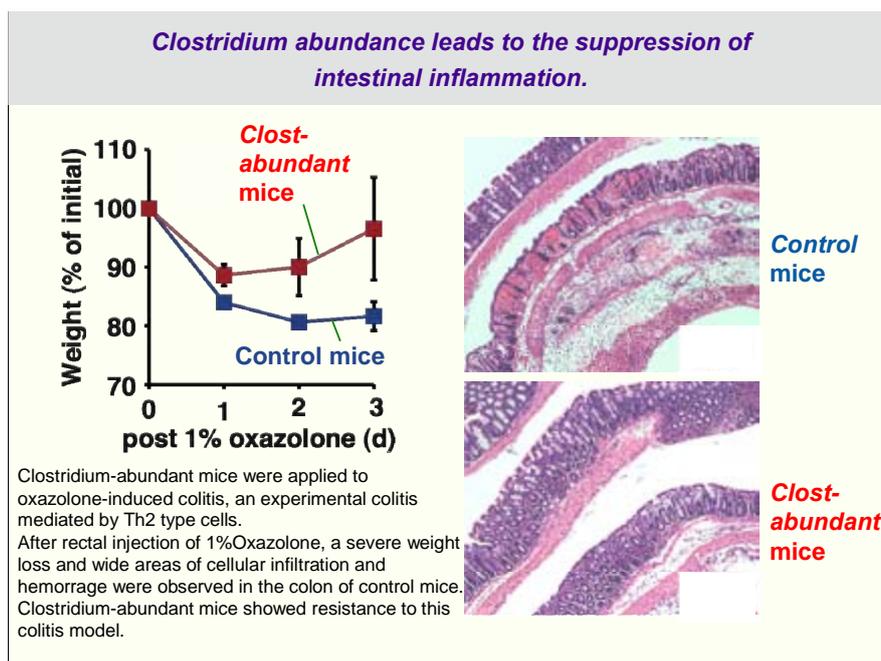
代表的なグラム陽性で芽胞形成する細菌としてはクロストリジウム属がある。そこで、クロストリジウム属とTreg細胞の相関関係を調べた。

クロストリジウム属菌だけを保有するノトバイオームマウスを検討した。日本ではマウスの腸内細菌のストックが企業研究所を含めて豊富にある。入手したバクテリアを無菌マウスに飲ませて、アイソレーター内で3週間飼育し、腸のTreg細胞の割合をフローサイトメトリーでスクリーニング（FACS分析）した。そうすると、クロストリジウム属の菌を飲ませたときにだけTreg細胞の誘導が認められた。

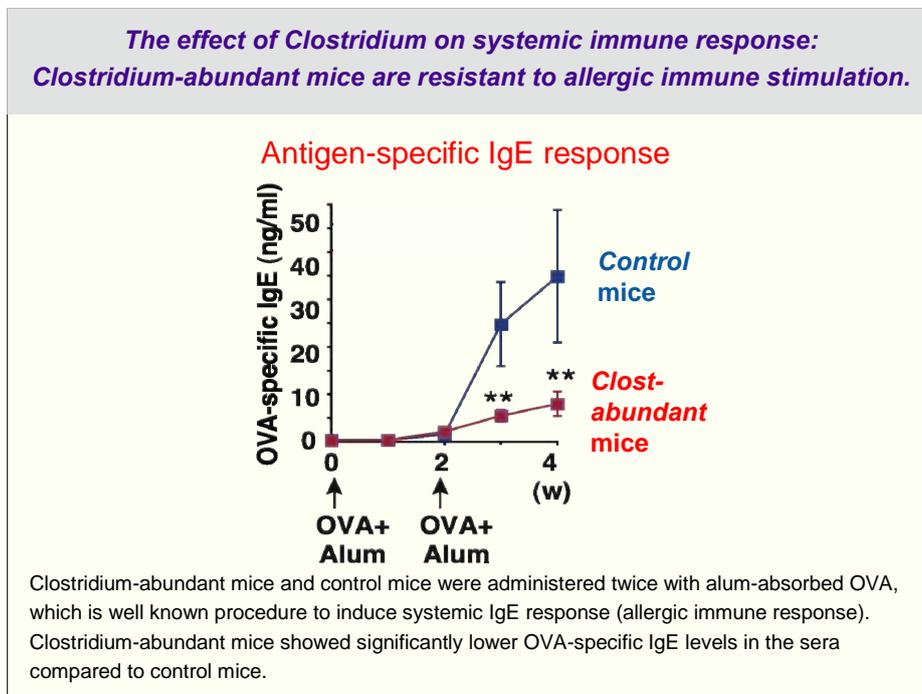


Th17細胞を誘導するSFBや、体によいとされているLactobacillus属の菌を飲ませてもTreg細胞は増えないが、46株のクロストリジウム属菌の混合液を飲ませると顕著なTreg細胞の誘導が認められた。これらの結果から大腸でクロストリジウム属の菌がTreg細胞を増やしていることが示された。

次に、Treg細胞による免疫応答の変化を調べた。通常のマウスにクロストリジウム属の菌を飲ませて、通常よりクロストリジウム属の多いマウス (clostridium abundant mouse ; CAM) を作成し、腸炎モデルを作成してみた。



通常のマウスでは体重減少が起こるが、CAMでは体重減少、組織の炎症が抑制されていた。さらに全身性のアレルギーへの影響を血中IgE量で見ると、CAMではIgE応答が抑制されていた。



クロストリジウム属の菌により、Treg細胞が増加し、腸管局所または全身性アレルギー反応に対して影響を与えることが分かってきた。今回使用した46株は東京大学農学部の伊藤先生がマウスの回盲部に存在する芽胞形成菌として単離されたもので、名前はないが16S rRNA遺伝子の配列解析で20程のクラスターのうちXIVaとIVであることが分かった。この菌はヒトの腸管にも多く存在し、米国では潰瘍性大腸炎、あるいはクローン病の腸管内割合が健康なヒトと比べて激減しているとの報告がある。これは、クロストリジウム属の菌が少ないとTreg細胞の数が減って、慢性の炎症が続くことに繋がるという考えと一致する。ヒトでも同じようなメカニズムが働いている可能性を示している。

今後、マウスでの成果をヒトに応用して、ヒト由来のクロストリジウム属菌や由来物質を投与して炎症抑制による炎症性腸疾患やアレルギーの治療を開発したい、と考えている。

意見ならびに質疑応答：

●クロストリジウムには病原性はないのか。

A：クロストリジウムはいろいろな菌を含んでいて、ディフィシル菌は偽膜性腸炎の原因菌と言われている。他にボツリヌス菌や破傷風菌もクロストリジウム属の細菌であるが、それらはクラスターXIVaかIVとは分類上遠いところにあり、クラスターXIVaかIVは毒素を持っていないと見られている。健康な状態ではTreg細胞を誘導してホメオスタシス維持に働いている。ヒトに障害がある場合、危険であることもあり得る

が、今のところ、危険を示すデータは持っていない。

●臓器間ネットワークの観点から何か研究をしているか。

A：腸管から発信して全身に影響していると考えている。特異的な臓器を対象にはしていないが、今後、代謝や発がんについてもこの実験系で調べていきたい。

●無菌マウスで増えたTreg細胞は何か機能しているか。

A：普通のマウスでTreg細胞が多くなったマウスでは、腸炎やアレルギーへの抵抗性の実験を行っているが、無菌マウスにおけるTreg細胞の機能については調べていない。

●細胞内に共生する細菌の存在も知られているが、共生細菌はないか。

A：ヒトやマウスでは共生細菌は腸管の管腔内に見ることができ、体内に侵入するのは病原菌ではないか、と考える。共生菌は、代謝産物など液性因子によって管腔内から宿主の体に影響を与えているのではないか。

●潰瘍性大腸炎でクロストリジウム属の菌が減る原因は何か。減ることの病状への寄与と、増やすことでどの程度回復できるか。菌ではなくTreg細胞を誘導する菌の成分が分かっているか。

A：全部分かっていない。クロストリジウムの減少は原因なのか、結果なのかも分からない。炎症により腸内細菌叢が変化し、クロストリジウムが減って炎症を慢性化させている可能性があり、クロストリジウムが回復に寄与できると良いと考えている。クロストリジウムの代謝産物である短鎖脂肪酸などの影響が考えられ、メタボローム解析をしたいと考えている。

●Treg細胞が腸管にたくさん存在する、ということは、腸管がTreg細胞を貯留していると考えられるか。偽膜性腸炎は不適切な抗生物質の使用で発生し、分離されるのがディフィシル (*C. difficile*) だと聞いているが、それはTreg細胞誘導と関連するか。

A：全身の免疫応答にどの程度腸管で誘導されたTreg細胞が寄与しているかまでは分かっていないが、腸管は常にTreg細胞を供給していると考えられる。ディフィシル菌は炎症を起こす毒素を産生していて、Treg細胞の誘導には関係していないと思う。

●臨床での大量抗生物質投与でクロストリジウムのような腸内細菌は死滅するのか。抗生物質の使用により常在菌の構成が変わって、別の平衡状態になり別の疾患を起こすことがあるか。

A：バンコマイシンでは死ぬと思う。メタゲノム解析では、抗生物質使用后、しばらく時間がかかるが元に戻ると言われているが、別の疾患を起こすことはあり得ると思う。

●癌研究の立場から言うと、腸内菌叢の変化は、大腸癌の発がんにも影響は大きい。ホメオダイナミクスの視点からは、神経系が腸のダイナミクスを変えたり、代謝系が輸送系に影響したりして菌叢を変えたりする、というようなところの研究をしているか。

A：まだそこまで研究はしていない。神経系は腸管免疫系に影響を与えるため、菌叢にも影響を与えると思う。潰瘍性大腸炎はプラセボ効果で治る人も多いと聞いている。神経系と腸管、腸内細菌、免疫系の関係も研究していきたい。

2.2. セッション2 研究開発のサイエンティフィックメリットについて (2)

ファシリテーター：入來 篤史

(JST-CRDS特任フェロー、理化学研究所 脳科学総合研究センター)

セッション2においては、ホメオダイナミクスに関係の深い専門分野および数理科学からホメオダイナミクス研究へのアプローチに関する講演により参加者の現状認識を共有した他、各テーマの議論から今後のホメオダイナミクス研究の展開を議論した。幹細胞の視点から見たホメオダイナミクス、神経変性疾患の視点から見たホメオダイナミクス、ホメオダイナミクスの数理科学的研究について個別の講演概要と、講演後に出された意見ならびに質疑応答を後述する。

- 2.2.1. ホメオダイナミクスって何？ 発生、造血、幹細胞、病態生理から考えたけれど
仲野 徹 (大阪大学大学院 医学系研究科・生命機能研究科)
- 2.2.2. ホメオダイナミクスー神経変性疾患の視点から
山中 宏二 (理化学研究所 脳科学総合研究センター)
- 2.2.3. 高次生理機能の動態の解明へ向けて
望月 敦史 (理化学研究所 基幹研究所)

2.2.1. ホメオダイナミクスって何？ 発生、造血、幹細胞、病態生理から考えたけれど 仲野 徹（大阪大学大学院 医学系研究科・生命機能研究科）

発表概要：

ホメオダイナミクスとは何か、発生・造血幹細胞を研究する立場から考えた。けれど、よく分からない。広辞苑にはホメオスタシスについてかなり詳しく述べているが、ホメオスタシスは動いてから戻るといふかなりダイナミックなことを含んでいる。ホメオダイナミクスについてネット検索や雑誌、ウィキペディアを参照してもよく分からない。どうも複雑系に関係ありそうだとということで、最近「細胞工学」に連載のある、魚の模様の専門家の近藤滋に聞いてみよう、ということで、阪大の近藤滋に「ホメオダイナミクス」PDFのWebアドレスを教えて、どう思うか聞いてみた。

そうだ、近藤滋に聞いてみよう！



「細胞工学」好評連載中



第1回 研究論文や申請書におけるジンクピリチオン効果について

「ジンクピリチオン配合。虚心に、この言葉だけに耳を傾けなければならない。そしてそうすれば、あなたは必ずこう思うはずなのである。『なんだか、すごそうだ。』その心の声こそが、この言葉を聞いた時の正しい反応なのである」（清水義範）

第2回 生命はシステムとして理解できるか？

30～40年前に「遺伝子を扱う研究分野」として分子生物学が生まれたが、その後ほぼすべての生物学研究に遺伝子が使われるようになったため、「分子生物学」という名前自体は特定分野を表す意味を失ってしまった。これはもちろん、分子生物学がすたれたのではなく、発展的に解消したわけである。システム生物学もこれに似た状況にあると感じる。北野氏自身も書いているように、すべての生命現象は「複雑で動的な相互作用=システム」である。「システムとして理解する」という思想が、完全に一般化すればその時「システムバイオロジー」という分野は発展的に解消するのであり、それはそんなに遠い将来ではないと思う。

作家の清水義範さんが名付けた「ジンクピリチオン効果」という言葉がある。誰も花王のシャンプーに含まれるジンクピリチオンはよく知らないが、実態が分からない偉そうな言葉を聞いて、はあ、そうか、と納得させる効果をジンクピリチオン効果と名付けていて、「研究論文や申請書におけるジンクピリチオン効果」は、たいへん有効であるということで、ホメオダイナミクスもジンクピリチオンと似たようなものである、と近藤滋が言った。雑誌連載ではシステムバイオロジー批判を展開しているが、「全ての生命現象は複雑で動的な相互作用システムをシステムとして理解しようとする思想が完全に一般化すればシステムバイオロジーは発展的に解消するのであり、それはそんなに遠い将来のことではないと思う。」と近藤さんは書いている。複雑で動的な相互作用システムであるホメオダイナミクスは全ての生命現象に当てはまるのではないか、ということをお枕にして、いろいろと考えてみた。

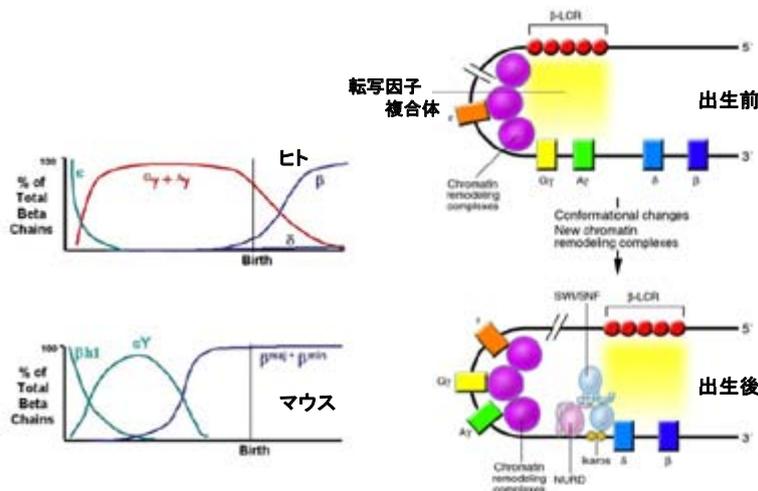
ホメオスタシスとホメオダイナミクスの違いを考えた。細胞レベルの恒常性、個体全体の恒常性、かなり動的システムの造血発生、幹細胞の恒常性維持、真鍋先生や片桐先生の言われる病的な平衡状態の恒常性、これらがジンクピリチオン効果ではないと言い切れるか、考えてみた。

造血発生では1個の幹細胞から8種類以上の血液細胞が分化してくる。細胞レベルでは

ホメオスタシスは考えにくいと思う。ES細胞をOP9細胞上で培養すると中胚葉系細胞となり、最終的に造血幹細胞に分化する。いったん分化が始まると、次々進んでしまう系がほとんどであり、全体としての定常状態は保たれているけれど、細胞レベルでの定常状態はちょっと難しい。分化が進んでいる段階で、PI3キナーゼ下流にあるAktを発現させると、特定の段階で細胞分化のブロックは不安定ながら可能であるものもある。分化をブロックできるものはむしろ例外で、ホメオスタシスやホメオダイナミクスでは、細胞レベルは考えにくく、組織以上のレベルになると思う。

造血発生は、最初に卵黄嚢で始まり、次に肝臓や胎盤でも造血が行われ、最終的に骨髄に移っていく。それぞれの細胞の移植実験では、マウスの卵黄嚢の幹細胞は新生児には移植できるが、成体には移植できない、といったかなり異なる状態にあることが示される。造血に関して有名なグロビンのスイッチングでは、ヒトは生まれたときに γ グロビンが δ と β に移行する。

出生におけるグロビン遺伝子のスイッチング



これこそ、ホメオダイナミクスと言って良いと思うが、出生により酸素分圧が変わることによりそれに適応したグロビンができてくる。これは、転写因子複合体によるクロマチンのリモデリングに帰着するであろうと分かってきた。ホメオダイナミックで複雑に見える現象といえども、解明されてみれば、整然と説明のできる場所に落ち着いている。

幹細胞に関して、ショウジョウバエの生殖巣（卵巣、精巣）では、幹細胞が分裂してニッチから離れると分化していく。ニッチに平行に分裂すると幹細胞が増えるが、ニッチに60°位の角度で幹細胞が分裂すると1つは幹細胞、もう1つは分化していく細胞となる。きちんと制御されたこの実験系はレーザー焼灼が可能で、ニッチ側の細胞だけを壊すことができる。それで分かったことは、幹細胞だけでなく、ニッチにも幹細胞的な性質があることが示されてきた。

毛胞や大腸のクリプト（陰窩）には幹細胞があり、休止期幹細胞と活性幹細胞があるが、そのメカニズムを維持する統一的なシグナル経路は、WntやNotch、BMPのあたりに最終的に落ち着いてきている。しかし幹細胞の数の維持については、きちんと制御されているが、シグナル全体がどのように関与して調節しているのかはまだ分かっていない。

大腸癌の話しになるが、ある種のアデノーマや大腸癌ではクリプトフィクション（陰

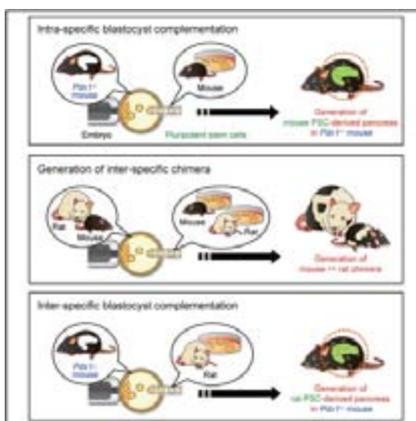
窩分裂) が起こる。疾患発症の段階として一つのクリプトが二つに分かれる状態があり、ニッチもクリプトとともに増えなければ説明できない。この例でも、ニッチの細胞に自己複製能が必要ではないかと考えている。このように、幹細胞とニッチというような、典型的なホメオスタシス維持にも、相当なダイナミズムが存在する。

ヒト腎臓の片側の形成不全 (agenesis) の場合、もう片方の腎臓は大きくなる (対側性肥大) が、適当な大きさで止まる。また、中内先生の実験 (胚盤胞補完法) で、ラットのiPS細胞を、膵臓を形成できないマウスに移植して膵臓を形成させたときに、ラットの膵臓の大きさではなく、マウスの膵臓の大きさになる、ということは、細胞の自律性やスペースの問題ではなく、臓器レベルでのダイナミックなレギュレーションだと思う。

病態生理的平衡状態 – 臓器の大きさ –



Contralateral Hyperplasia
 対側性肥大



Nakauchi et al, Cell 2010

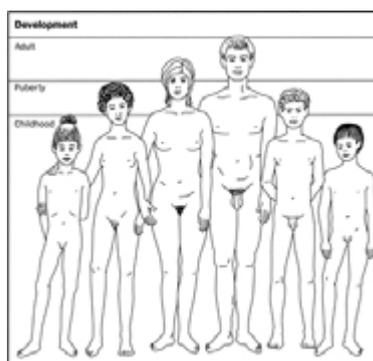
鎌状赤血球貧血のsickle cellは、ヘムの代謝から新たな平衡状態になりマラリアに罹りにくくなると言われているが、疾患のホメオダイナミクスの例となるのではないかな。

非ジンクピリチオンの効果的なテーマがあるか、ホメオダイナミクスとしては、オタマジャクシがカエルになる、ヒトでは思春期を通るところは精神的にも変わってきて誰が見てもホメオダイナミックな現象と思う。

「非ジンクピリチオン効果」的テーマはありや？



<http://comiya.net/fish/>



The New International Standard
 Medical & Health Encyclopedia

研究を推進する領域とするには、理想的な具体例を10テーマあげて、その例からホメオダイナミクスがイメージできるか、できなければ戦略目標にするのは止める方が良い、と近藤滋が言っていた。片桐先生の研究例など、たいへん興味深いのが、何をもってホメオダイナミクスと言うか、は、まだイメージするのが難しい。

クロードベルナルのホメオスタシスの概念は広く、新たにホメオダイナミクスと言われると、ジंकピリチオンかな、と思われるのではないか、という気がした。

意見ならびに質疑応答：

● どうしてか分からなくても必ずそうなる、ということが鍵のような気がした。分かる可能性、分からない可能性があると思うが、どう思うか。恒常性での予測に反することが出てきたらたいへん重要なのではないか。そのような事例があるか。

A：片側の臓器が形成されないときの反側性過形成など、当たり前でも、どうしてか、は、たいへん難しい。肝臓の再生では、一番研究が進んでいるところで結局HGFに落ち着いてしまうかと思う。要素還元的に、要素は分かっているけど、要素と要素を繋ぐメカニズムが分かっている。ノックアウトのような系ではなく、もっと精緻に調べることができれば違うことが分かってくるように思う。具体的にイメージできるかどうか、というのは重要な取りかかりで、重要な事例を集めることが戦略目標化に重要なのではないか。

● 臓器の大きさや幹細胞の数は精緻に制御されているが、そのメカニズムで特に分からないのはセンサの所ではないか。計量的なところが問題になるのではないか。

A：HGFをブロックすれば肝臓は元の大きさに戻らないので、HGFが効いているのは分かる。どう効いているか、そのプロセスが問題なのではないか。造血幹細胞の自己増殖（self renewal）に効く分子がノックアウトで調べると40も50もある。これでは幹細胞の自己増殖がどのように制御されているか分からない。必要な要素が何であるかは分かっても、その要素が平衡状態の推移にどのように影響していくかを知ることが大切ではないか。

● 要素はみつかったとしても、その定量的な記載を目指しても難しい。どう記載するかは、FACSみたいなプロファイルで、ログでとって、細胞の表面抗原の分布がガウス分布になるのはなぜか、とか、漠然と定量的に扱えば見えてくると考えている。物理や化学の研究者は、どうして生物はそんなに偏差（deviation）が大きいかと質問してくる。この問題はあまり論じられていないが、生物に本質的に偏差が大きいには意味があるのではないか。

A：FACSやノックアウトでは、ものすごく静的（static）なイメージしかみていないのではないか。ある局面から次に進む、というダイナミクス研究に進むことが重要である。しかし、ことばとしての「ホメオダイナミクス」は包括的に含みすぎているのではないか。生物学研究には本質的に偏差が含まれるか、要素を少し変えただけで結果が大きく変わる現象に着目すればよいのかもしれない。

● ノイズは、システムの状態に予測できない影響を与えるものとは限らない。場合によってはノイズに本質的なものがあり、システムの制御にノイズを用いている可能性もある。

●物理や化学のパラダイムでは、パラメータが少なく、単純で、因果関係が一義的に決まるものや、確率過程として大まかに測って偏差を検証するものを研究対象としている。生物は因果関係でも確率関係ではない複雑系、未知の系を扱っている。

A：ノックアウトしたとき、予想と異なる表現型を示すことがある。ノックアウトした遺伝子よりもずっと大きい変異の例もあり、形態形成の異常など、どのようなことが生じているか分からないものがある。遺伝子を一つノックアウトしただけで、偏差が大きく現れる。ものすごく不思議に思う。

●ニッチや細胞の三すくみの制御もあるのではないか。二者間ではバランスとなるが、三すくみによる安定の可能性もある。三すくみのような見方が必要ではないか。

A：何らかのルールはあっても、ルールを逸脱する現象があり、それを正常な状態に引きもどす調節はもっと段階的かつダイナミックなものではないか、という印象がある。そういった面からも「ホメオダイナミクス」として、具体的にイメージできる例をつかむのが大切と思う。

2.2.2. ホメオダイナミクスー神経変性疾患の視点から

山中 宏二 (理化学研究所 脳科学総合研究センター)

発表概要：

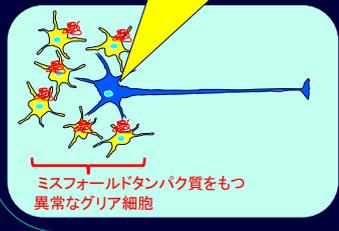
神経変性疾患の研究は、ニューロン病態解明が中心であったが、最近の研究対象は細胞間ネットワークに広がってきて、脳の中のニューロンーグリア相互作用から、神経外の相互作用が知られてきた。ここ20年、分子遺伝学の進展で、多くの原因遺伝子が特定されてきて、神経変性の細胞内の主要な病態仮説が分かってきた。それと同時に、神経細胞内の病的変化だけでは説明できない現象も多くあることが分かってきた。その中から、3つのポイントについて話す。

私の研究対象は、運動神経の細胞変性疾患である筋萎縮性側索硬化症 (ALS) であり、ALSの一部は遺伝性で、最初に見つかった遺伝子SOD1^{G37R}を発現する変異マウスは表現系が明確であり、疾患モデルとしての優位性がある。このモデル研究から、ニューロンだけに変異遺伝子を発現させても神経変性には不十分であり、非細胞自律性に (神経細胞の周りの細胞の影響で) 神経変性が起こることが分かってきた。

ALSにおける“非細胞自律性”の神経変性

“Non-cell autonomous” neuron death.
神経変性には、ニューロン周囲の環境(グリアなど非神経細胞)が積極的に関与する

周囲のグリア細胞異常により神経細胞死が加速する



ミスフォールドタンパク質をもつ異常なグリア細胞

ニューロンの変異SOD1を発現したモデルでは、神経変性は不十分。

Evidence support “Non-cell autonomous” neurodegeneration in ALS models

1. 単一細胞群に変異SOD1を発現したマウス(ニューロン、アストロサイトなど)はユビキタスに変異遺伝子を発現したモデルに比べて運動神経変性が十分に起こらない。(Gong, 2000; Pramatarova, 2001; Lino, 2002; Jaasma, 2008; Dobrowolney, 2008; Turner, 2010)
2. キメラマウスの実験により、野生型の非神経細胞の存在する環境では、変異SOD1を発現する運動ニューロンは保護される。(Clement, 2003; Yamanaka, 2008)
3. 変異SOD1をグリア細胞から選択的に除去すると疾患進行が遅延する。(Boillee, 2006; Beers, 2006; Yamanaka, 2008; Wang, 2009)

グリア細胞などの非神経細胞に変異型の遺伝子があると、そのようなグリア細胞に囲まれたニューロンの変性は加速することが実験で示された。運動神経が作れないOlig⁻/Olig⁻ノックアウト胚と運動神経はALSを発症する変異型遺伝子SOD1^{G37R}胚を用いてキメラマウスを作成した。

**細胞自律性仮説を検証する：
100% SOD1^{G37R} 由来の運動ニューロンをもつ
キメラマウスは作成可能か？**

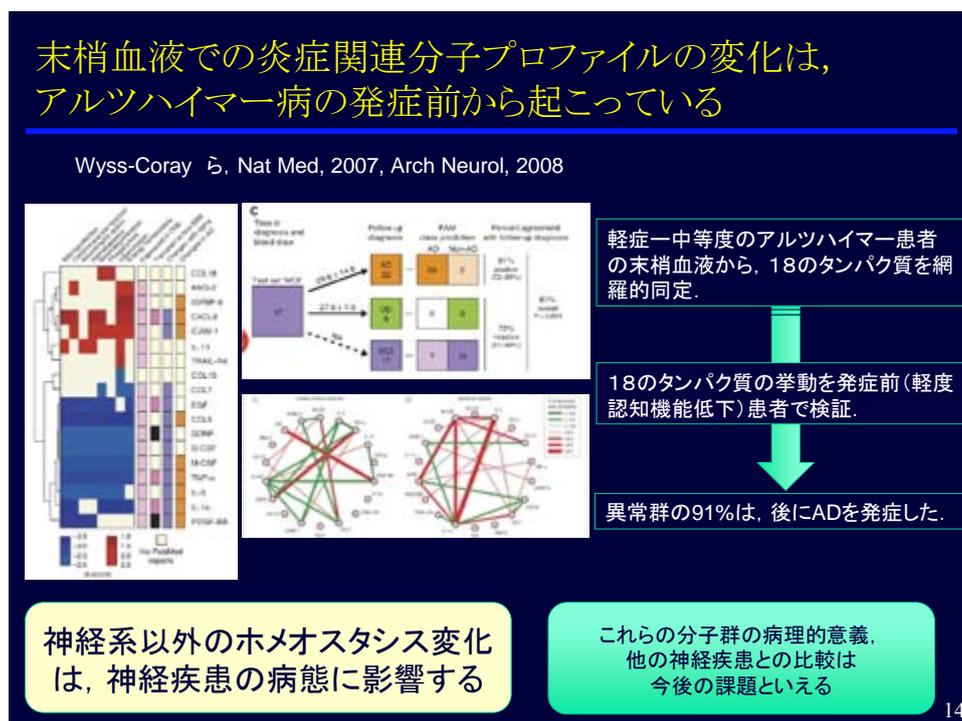
**Zhou and Anderson, Cell (2002)

このキメラマウスでは、運動神経は変異型となるが周囲の細胞はSOD1野生型細胞群が様々な割合で含まれている。このマウスでは、多くの運動神経根、軸索は変性を免れ、マウスも発症を免れる。これは、細胞変性が非細胞自律性であることを示している。

どのような非神経細胞が影響しているかを調べるため、2種類のグリア細胞に注目した。細胞群特異的に変異型SODをノックダウンできるCreマウス実験系を使った新たなマウスモデルを構築した。全身に変異型遺伝子が発現するとALSを発症するが、運動神経特異的なノックダウンをすると発症時期が遅延する。ミクログリアとアストロサイトをそれぞれノックダウンすると、発症時期は変わらないが、病気の進行が遅くなる。このことから、運動神経とグリア細胞では、変異遺伝子の働くフェーズが異なっていることが示された。グリアだけでなく他の細胞も見ると、Schwan細胞や骨格筋ではあまり効果がなかった。

ALSで見てきたような、グリアに発現した変異遺伝子が神経変性を起こす現象が、脊髄小脳変性症や多系統萎縮症のような他の変性疾患モデルマウスでも見られた。広く変性疾患で見られる現象であることが示唆された。

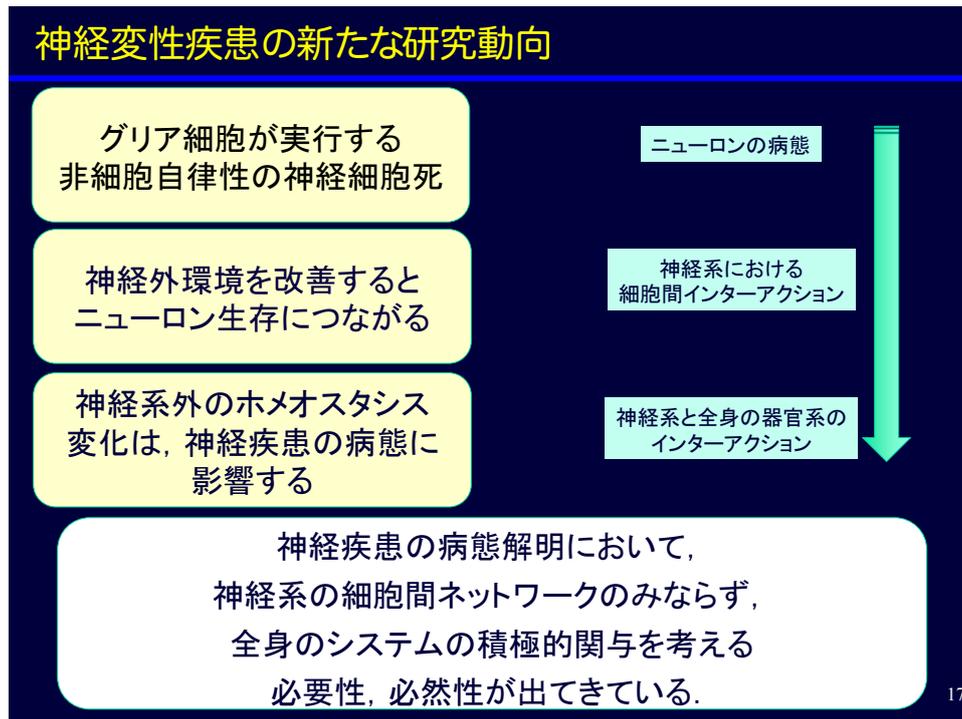
神経外の影響について紹介する。Nun Studyという有名な数十年にわたる修道女のコホート研究では、脳梗塞のような血管系のリスクのある事例ではアルツハイマー病のリスクが20倍に増えていた。動脈硬化や高脂血症のような血管系のリスクを治療すると認知症のスコアの悪化が抑えられることが、複数の国のコホート研究でも見られている。分子的世界では、スタンフォードのグループの研究で、軽度のアルツハイマー病の患者の末梢血炎症関連18分子の異常プロファイルを同定して異常を調べ、炎症関連18分子のプロファイルが異常であった軽度認知症機能低下患者をフォローアップしたところ、その後9割はアルツハイマー病を発症した。



発症前から末梢血中の炎症性サイトカインプロファイルは挙動変化を示していた。神経外の変化が神経病態に影響している例であり、分子群の意義や疾患との比較が興味深い。

ALSモデルにおける免疫系の関与は、感染とは関係なく、病巣においてミクログリアの活性化や炎症性サイトカインの放出、T細胞の浸潤も見られる。ALSモデルで獲得免疫系のT細胞を減らす実験が行われて、病気の進行の加速が示されている。自然免疫系については、孤発性ALS患者や疾患モデルマウスのグリア細胞試料のマイクロアレイによる網羅的解析により自然免疫関連遺伝子の異常発現が見られ、疾患モデルマウスのシグナル伝達経路のTRIFやMyD88をノックアウトすると、自然免疫系の遮断でALS進行が加速した。これらにより、神経系外のホメオスタシス変化は神経疾患の病態に影響することが示唆される。

神経疾患の病態解明において細胞間ネットワークや全身を見る必然性が出てきた。神経変性疾患を全身性の病気として捉えられないかと考えている。



意見ならびに質疑応答：

- 神経系の中での炎症という話だが、この炎症は神経系原発か？
A：疾患によって考え方が違うかもしれない。アルツハイマー病は脳の変性だが、すぐ外に血管があり、末梢血中の炎症性分子が発症前から上がっていることが見られている。ALSは末梢では骨格筋とのやりとりがある。神経の退縮といったプロセスは、末梢での炎症があると見ても良いと思う。
- ニューロンでSODの変異があってもALSにならないと示されたが、ニューロン周囲だけに変異がある場合にALSになるか。
A：ALSモデルでは神経に何らかの原因がなければ発病しない。神経と周囲の両方に変異が必要。しかし、他の病態モデル、ポリグルタミン病や脊髄小脳変性症では、Purkinjeニューロンのすぐ横にあるBirdmanグリアだけに変異があっても変性を示す。
- 運動した後のニューロンの形態が変わる例を見たことがあるが、病的な形態への変化の境界はあるか。
A：ALSは運動神経の疾患ですが、運動（exercise）による形態の変化は見られていないと思う。臨床試験では、運動の効果は否定的だった。
- ALSでの麻痺の発症部位の順番はあるか。発症部位について分かっていることがあるか。
A：弧発性の場合、足から発症が4割、上肢発症が3割で、喉の嚥下の筋肉からが2割と言われている。場所は一定していない。まだよく分かっていない。長いアクソン部位から起こる。
- ここでは神経細胞自体の細胞生物学の話しをされたが、神経を制御系として機能を見れば、研究は広がらないか。物質の実態と機能を結びつけるきっかけはあるか。

A：機能についての研究はこれから。視点が変わることによる先進性はあると思う。

●肥満のような全身疾患の状況を神経が全身の変化をセンシングするセンサーにはどのようなものがあるか。

A：自律神経や内分泌だけで分かるか、自信ない。

●神経変性疾患で、酸化ストレスに関連する分子はセンシングできると思う。センサーは可能性が考えられている程度。脳は領域特異性があり、部位によってセンサーは異なっていると思う。

A：神経疾患の部位特異性が末梢マーカーなどから見るといような新たな切り口となるのではないかと思う。

●神経変性原因タンパク質が感染性物質のように働いて、細胞内に放出されて、その細胞が次の細胞を攻撃する、という考え方も出てきた。細胞外に出た物質が全身に影響すると考えられる。中枢と末梢のシグナリングと相互作用で将来的には説明がつくと考える。

2.2.3. 高次生理機能の動態の解明へ向けて

望月 敦史 (理化学研究所 基幹研究所・東京工業大学大学院 総合理工学研究科)

発表概要：

私は、理論生物学あるいは数理生物学という生命現象を数理モデルやシミュレーションで解く研究を行っている。全ての生物現象を包括する一般則を作るというよりは、実験研究者と組んでできるだけ個別の問題に対応したモデル研究をしている。生物学は多様性と個別性が面白い。しかし、今回は個人的な興味から離れて、俯瞰した話をする。

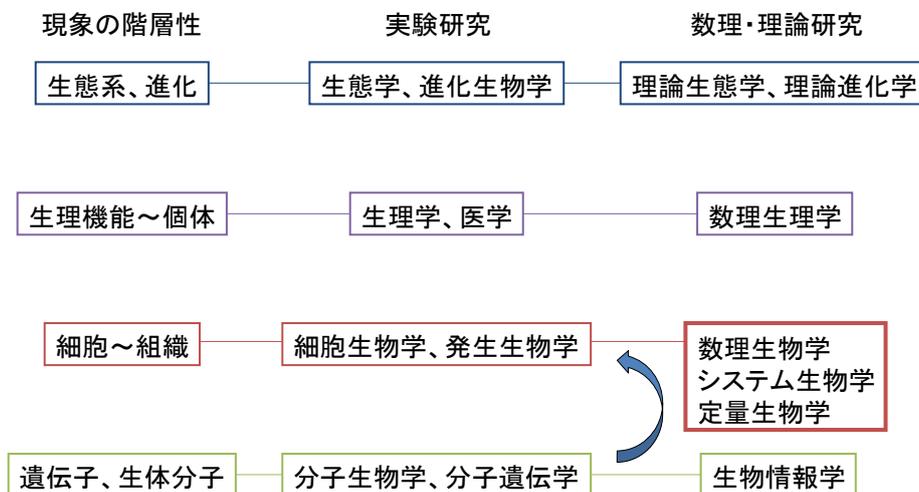
生命科学には階層性があり、分子、細胞組織、生理機能、生態系、それぞれの分野で研究が独自に発展している。また、それぞれに対応した理論的な研究がある。例えば、生体分子のレベルでは、20年ほど前からバイオインフォマティクスが成功してきた。

私は15年前から発生生物学会に参加してきた。当時は発生遺伝学が隆盛していた。分子機構の解明が盛んであった当時、理論生物学ではそれら分子の情報を十分に取込みせず、十分な信用を得てはいなかった。当時でも、分子レベルから離れた、マクロなレベルの理論生態学や進化生物学はコンスタントに成功していた。生理学の分野でも、数理生理学は比較的小さい分野ではあるが活動がなされている。

実験生物学は分子レベルの知識を積み立ててきた。古典的な数理的研究は分子レベルの情報に基づいていない一方で、高次生命現象解明に直接取り組むという立場であった。しかしこの方法は、見当違いの方向に進む可能性や、分子レベルの知見の蓄積により意味を失う可能性がある。

現在、数理生物学に加えて、システム生物学、定量生物学といった言葉も出てきて盛り上がりを見せている。一方でこれらの境界はあいまいである。これらの新しい取り組みは、生物現象に対して完全に理論だけで取り組むと言うよりも、実験と理論を組み合わせる方針を用い、マイクロレベル（例えば分子）とその上のレベル（細胞や組織の振る舞い）の理解の橋渡しとして分子生物学、細胞生物学、発生生物学現象の解明に貢献している。

生命科学の階層と理論研究(現在)

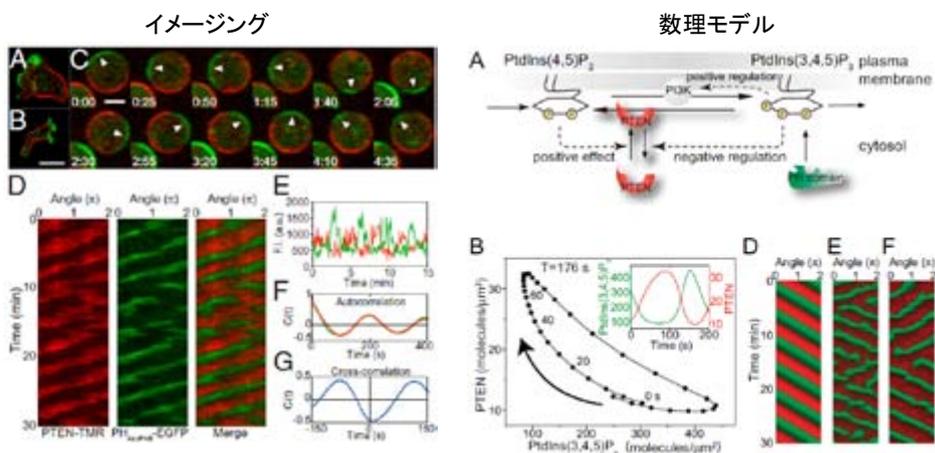
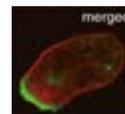


このように生命システムをダイナミクスとして理解し、分子細胞レベルでは実験と理論の共同研究は分野的な盛り上がりを見せている。最近このようなことに取り組む研究者に声をかけて本を編集したので、参考にしてほしい。粘菌の走化性、概日リズム、細胞運命の決定、遺伝子ネットワーク、細胞骨格、発生や形態形成といった分野では、実験研究者と理論研究者のコラボレートが成功している。このような研究活動への大規模な資金的なサポートは、戦略目標「生命システムの動作原理と解明の基盤技術」のもとで5年前に始まった中西先生達のCREST、さきがけが契機となっている。実験系のCREST、さきがけだけでなく、重定先生を領域代表とした理論系のさきがけも立ち上がり、その流れを引き継ぐように理論研究の重視をうたった生物系の新学術領域研究が、22年度に多数立ちあがった。非常に多くの分野が実験と理論の連携を標榜している。盛り上がりを見せているが、現在の理論研究者の活動は分断されている。原因としては、人材が育っていない。また、急な盛り上がりのため、分野間で理論家を取り合う傾向が生まれてしまった。理論研究者の横の連絡が取りにくくなっている。

研究の具体例として、ノイズや分子活性の定量解析と理論の結びつきについて紹介する。細胞性粘菌の走化性について細胞内タンパク質の局在をイメージングで調べると、時間とともに回転する進行波として、ぐるぐる場所が変わる様子が観測される。定量データはノイズだらけだが、統計処理をすると相図が書ける。この相図を実現するダイナミクスの数理モデルを作り、数理モデルを実現する分子の相互作用を予測することができ、分子レベルの機構とダイナミクスを結びつけて理解できた。これは理研の柴田達夫さんと大阪大学の上田昌宏さんとの共同研究でなされたものである。

細胞性粘菌の細胞内極性

分子イメージング → 統計解析 → 数理モデル
 分子レベルの機構に基づき、極性形成のダイナミクスを理解

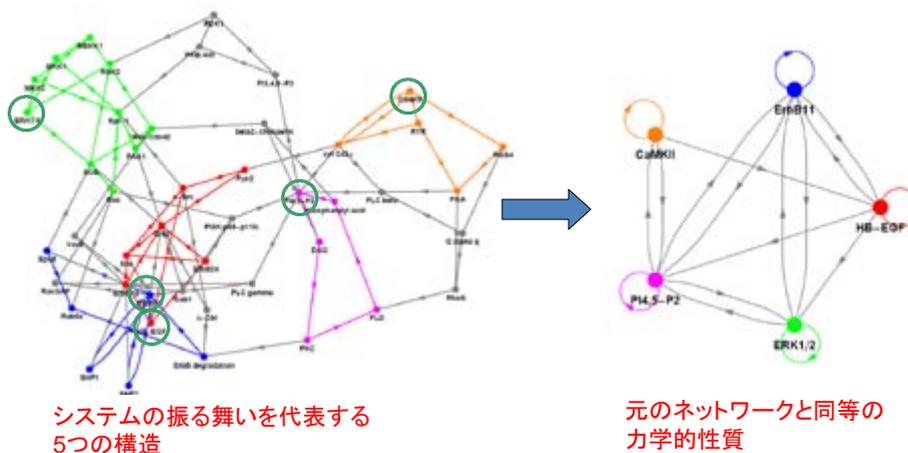


Arai et al. (2010) *PNAS* **107**, 12399–12404

もう一つの私の研究を紹介する。多くの生命システムで、分子間の制御が集まって非常に複雑なネットワークを作っている。このネットワークに基づいて遺伝子活性のダイナミクスが動き、このダイナミクスが生物の機能そのものと理解されている。しかし、ネットワークが分かってもダイナミクスは分からない。ネットワーク情報には関数やパラメータ情報はない。多くの研究ではネットワークから適当にモデルを作って、シミュレーションしている状態になっている。一方、ネットワークはどんどん複雑化して、シグナル伝達系の細胞行動決定のネットワークでは、キナーゼ、ホスファターゼなどが100種類以上含まれている。しかしネットワーク構造の持つ情報がダイナミクスの変数の依存関係であることに改めて注目すると、近似なしに多くの情報が引き出せる。この場合、100以上の分子が含まれていても、力学的に重要なポイントは5つしかない。その重要な分子だけを詳細に計測すれば、システムが理解できる可能性がある。

複雑ネットワークを切る

ネットワーク構造が持つ情報 = ダイナミクスの依存関係
⇒ 論理的に単純化



- ・様々な生体分子ネットワークの解明へ
- ・力学系の新しい理論(数学分野への広がり)

Mochizuki, A. and Saito D. (2010) *J. Theor. Biol.* **266**, 323-335.

数理生理学という生理現象をダイナミクスとして捉える研究分野は、かつてからあった。一方、最近分子細胞レベルの理論や複雑系ネットワークに切り込む理論もできてきた。これらの二つの動きが融合することで、新たな生理学の数理理論化の流れが起こることが期待される。病気や老化もダイナミクスとして捉えることや、発生生物学の統合的理解ができ、マクロなプロセスの解析や、階層を超えることに理論生物学が貢献できるのではないかと考える。

余談であるが、生物学の今後の流れは階層を超えた統合的な理解に進むことが予想される。既に分子はダイナミクスで捉えられているが、細胞レベルから生理現象に及ぶことが期待できる。ミクロからマクロまで一貫した理解が得られた後は、進化を実証的な科学として研究できるようになる。

理論はこれから成熟の段階に向かい、独自の発展をして盛り上がり、生物学の理論研究者が実験研究者と一緒に動くようになっていくと考えている。ホメオダイナミクスもこの研究の方向にあるのではないかと思う。

「古典的」数理生理学

生理現象をダイナミクスとしてとらえる視点(定常状態、振動)
ただし分子情報の取り込みは不十分
複雑システムは苦手

分岐理論、
Slow and fast dynamics

トップダウン研究と
ボトムアップ研究を融合

Network of networks
複数システムの統合

分子・細胞レベルの理論

システム生物学
定量生物学(分子から情報の抽出)
ネットワークの理論

生理機能全体の 統合的理解

- ・病気も一つの定常状態
- ・老化をダイナミクスとして理解
(死はカタストロフ?)
- ・発生全体を
一つのダイナミクスとして

意見並びに質疑応答：

- ネットワークに関して、ゆらぎは、エネルギー効率を入れた場合、どのように関係するのか。ネットワークに情報を溜め込むことが解析可能か。脳は回路だけでなく、血流というような力学的な観点も必要と思う。エネルギー効率も取り込む必要がないか。記憶の溜め込みについてはどのような解釈が可能か。
A：ゆらぎやエネルギーに関しては、力学系に落とし込むことさえできれば、理論を自然に発展させていくことができる。メカニクスの話はしなかったが、力学を取り込むことも必要と思う。情報の溜め込みについて一番単純に考えると、ダイナミクスの中に早いダイナミクスと遅いダイナミクスがあり、早いダイナミクスが短期の記憶を担い、遅いダイナミクスが長期の記憶に働く二重のシステムと考えれば自然に理解できる。
- 理論と実験の協力が成功している領域でも、理論側の人材が圧倒的に少ない。例えば、ヒトの睡眠、振動子のカップリングといった内容別に、理論側の相手を分けることが必要になる。シグナル伝達をネットワークで分析していたが、オシレータ同士の同調(entrainment)とか、他の相互作用もネットワークで分析可能か。
A：後半の質問については、力学系の理論で分析可能な振る舞いだと思う。ダイナミクスが作り出す振る舞いは、定常状態への収束、周期状態への収束(複数の周期をも含む)、収束しないカオスなどに分類できるが、それらに対して一般的な力学系の解があり、ゆらぎのある場合は、それらの組み合わせで理解できる。前半については、最近の理論生物学者は、実験結果の予測をしようという意識が大変に高い。例えば、ネットワークが分かっていたら、単純化して解析し、実際のダイナミクスを観察して、理論モデルとの矛盾があれば未発見の制御情報が存在すると分かる。それは、かなり強力で予測ができる。
- 理論研究者が予測して、実験研究者が探す時代になると、たいへん面白い。

●複雑な問題の勘所が分かるようになる。実例はあるか。

A：理研内の共同研究で、シグナル伝達系の5つの分子を測ってもらっている。細胞の行動決定の選択がこれらの分子の活性に対応するか検討している。しかし、5つの分子といえども同時測定の方法がないため、開発しなければならない。

●微分方程式で書かれていれば、可逆性の反応だと思う。生まれてから死ぬまでの相転移で位相幾何学的にダイナミックに変わる時点があると思うが、トポロジー的变化を調べられるか。

A：やり方がいろいろある。機能変化を、ネットワークの形の変化として理解するのは興味深い。しかし理論分野で新たな方法を作った後で、信頼性を確かめるのに時間がかかる。実験研究者の側から検証していくというやり方もあると思う。

2.3. セッション3 まとめの全体討議

進行 川口 哲 (JST-CRDS フェロー)

指定コメント：永井 良三 (JST-CRDS特任フェロー、東京大学 医学部付属病院)
須田 年生 (JST-CRDS特任フェロー、慶應義塾大学 医学部)

本セッションの最初に、行政関係者からのコメントが述べられた。その後、本日の議論をまとめた須田先生と永井先生の指定コメント、および本日の討論全般と今後の研究推進の方向性に関する意見が述べられた。指定コメントも含めて、議論を収録する。

(行政関係者) 文部科学省ライフサイエンス課

前回1月のワークショップがたいへん興味深く、さらに具体的な課題について検討していただきたいと考えた。戦略プロポーザルはJST-CRDSから戦略目標の候補として文部科学省に提案される。戦略目標は、全ての分野から4つ、5つCREST、さきがけのテーマを文部科学省が決めるが、決める場に専門家は全くいない。今年の戦略目標は5つ採択されたが、ライフイノベーションだけ採択されている。若手・女性向きの基金も、戦略目標もライフとグリーンになり、採択される質が落ちているのではないかと他の分野から厳しく見られることがあることを意識して欲しい。

ホメオダイナミクスの定義が議論されているが、戦略目標は定義を決めて当てはまらないものを排除するものではなく、研究ポテンシャルの高さがあり、将来の成果が期待され、決めた目標の受け皿が十分にあると言えるか、若い人材が入ってくるか、が注目される。プロポーザルどおりに実施するのではなく、新しい成果が期待できるものは何か、そのために何が必要か、組織、体制、人、研究費、基盤に何が必要か、を把握しておきたい。仲野先生の発表に出てきた近藤先生の指摘で重要なところは、この領域に含まれる10個の具体的な研究課題をあげて、その研究課題から領域を考えることができるか、と言うところにあると思う。本当にいい成果を生み出すテーマを提案いただいて、戦略目標として進めていきたい。

指定コメント：須田 年生 (JST-CRDS特任フェロー、慶應義塾大学 医学部)

前回のワークショップの議事録から面白いと思うことを抽出してみた。ホメオダイナミクスと言うことで臓器連関という話があった。G-COEや新学術領域で、複数の専門分野を結ぶプロジェクトの紹介もあった。チューリングの言った恒常性の維持には安定への回帰のイメージがあるが、坂口先生は不安定性への回帰もある、と指摘された。旅客機は戦闘機とは安定性の保ち方が違い、戦闘機は旅客機のような安定性は必要としないわけで、不安定性をどのように捉えるか、と興味深い議論を提起された。また、Developmental Origin of Health and Diseaseの視点でホメオスタシスを捉える、既往症や疾病の積み重ね、あるいはコホート研究を中心とする疫学はヒントを与えてくれるのではないかと、言う議論もあった。もう一方、新たな切り口を探るために、エイジングも話題となり、Werner症候群のような早老症研究からのエイジングにおけるホメオスタシスの話題もあった。細胞や組織、臓器の障害が多臓器不全と進んで死に至るステージの違いのホメオスタシスの捉え方、Point of No Returnを越える線維化のような

変化と、復旧する再生との差の見極めも興味深い。桜田先生（ソニー コンピュータサイエンス研究所）から、ばらつきの解析も大切という議論もあった。今回の話題提供とかなりオーバーラップしている。

ホメオスタシスのダイナミクスを考えると疾患や老化も大きい要因であるが、個体発生と系統発生という見方もある。造血幹細胞の存在する領域は、進化的に見ると、魚は腎臓、サメは心臓、一部の軟骨魚類は精腺を使うというように、造血発生もドラスティックな変化がある。我々の研究では、ゼブラフィッシュの造血発生は集合管に幹細胞が局在している。集合管の上皮を縦に切ると、内部に血液細胞が入り込んできている。集合管は水分のフローを検出する機能があると思うが、集合管が造血環境に適している理由は興味深い。ヒトでは骨髄が造血の場になっているが、水棲から陸棲になり、骨はカルシウム貯留の場となり骨の中央に空隙ができて、ほ乳類は骨髄として使っているが、トリは気嚢として使っている。陸棲から水棲になったマナティーでは緻密骨になり、重りとなっている。系統発生から見て、カルシウム代謝や体重に違いが見られる。

エリスロポエチンを投与すると、破骨細胞が活性化されて骨に空隙ができる。この影響を示す疾患では、βサラセミア（地中海貧血）では溶血が起きて赤血球が不足するため、エリスロポエチンの分泌が多くなり、骨が弓状に屈曲するといった影響が出る。赤血球を作るために、骨髄の容積を大きくすることで骨の形態にまで影響が出ると考えることができる。

このような臓器連関についても課題があると思うが、例えば機能面から見ると、気管、肺、赤血球、心血管というのは酸素供給システムとして一つにまとめてみることができる。臨床研究では、呼吸器内科、循環器内科、血液内科と別れるが、酸素供給組織としてみれば、まとめて捉えることが必要となる。

進化から見ると、骨髄と腎臓との結びつきは強い。ほ乳類ではエリスロポエチンは腎臓の間質で作っていて、集合管の周辺ではないかと言われている。集合管には優れた酸素センサシステムがあり、腎臓集合管は本来水分平衡に関係していて、そのためのセンサシステムがあり、センサ機能を腎臓に集めているように推察できる。腎臓はカルシウム代謝について、骨との連関においても重要である。

分子から見ると、RANKL-RANKLリガンドシステムは免疫で発見されたが、骨においても破骨細胞形成にきわめて重要な働きがある。これにより、骨免疫学（Osteoimmunology）という学問分野もできてきた。さらに進化分子遺伝学においては、乳腺でもRANKL-RANKLリガンドシステムは母乳によるカルシウム供給調節で重要であり、一方、卵生においては卵殻形成でカルシウムを必要としていて、カルシウム調節に関して、進化に関する興味も尽きない。ホメオスタシスについて疾病や老化から臓器連関を見るのも興味深いが、個体発生、系統発生からも面白いアプローチが可能と思う。研究を立ち上げる上でテーマに新奇性がないと、成熟している研究課題では、成果を出すのが困難になるのではないかな。

指定コメント：永井 良三（JST-CRDS特任フェロー、東京大学 医学部附属病院）

相談を受けたときはイメージを掴みにくかったが、ホメオスタシスに対するホメオダイナミクスで、時間軸を含むダイナミックな恒常性維持と理解した。定義はいろいろあると思うが、研究する以上、定義論にとらわれず、このようなところを基本にして何

ができるかを考えたい。

まず、時間軸があり、機能が構造がダイナミックに変わるところを押さえる必要がある。それにともないセットポイントが変わる。従来のホメオスタシスの意味は、定常状態に向かって揺れが収まってくることだが、ホメオダイナミクスではセットポイントが変わりながら恒常性を維持する。それからシステムや臓器間の連関を実証的に研究するのはなかなか難しい。しかし、その機は熟してきたので、そのような研究を支援しようということではないか。

基本は基礎研究が中心になると思うが、臨床家にはこのようなイメージはまさに病気の世界で、適応と破綻の問題ではいきなり病気になるわけではない。病的状態では、まず予備能が落ち、セットポイントが変わる。個体として維持していても、最終的には臓器の破綻が起こってくる。いろいろなステージがある。最後のPoint of No Returnで一気に不全になっていくのはどういうことか、それぞれにホメオスタシスがあり、そういうことをもっと研究しないといけないだろうと思う。どこかで悪循環が形成されているに違いない。これは臓器間、システム間の相互作用があると言うことで、基礎的な研究の代表例は須田先生の言われたように発生や再生で、そのカウンターパートとして病気がある。出口は、複雑なシステムで見えにくいように思えるが、悪循環があることを考えればターゲットは増える。いろいろな要素が出てきて悪循環のどこかを切るのであれば、出口は意外に見つけやすいのではないか、と思う。

今日の講演は最先端の研究のように思えても、実は昔の研究者はプリミティブではあってもいろいろ言っている。研究者の個体発生は医学の系統発生を辿っている、という感じがしないでもない。疾患論、病気はなぜ起きるか、についてはギリシア時代に始まる。大きな流れは体液説と個体説、臓器説、細胞説。はじめは悪い体液が病気を作る、とヒポクラテス、ガレノスから18、19世紀まで言われた。確かに病気になると悪い体液が出てくる。実際は結果として生じる化膿を、それが病気の原因だと考えた。反旗を翻したのはルネッサンス期のパラケルススで、病気が悪い体液を作ると言い出した。彼は毒をもって毒を制す、と水銀を使ったり金属を使ったりして新しい治療を試みた。それから、いろいろな病変が見つかり、局所の病気が大事だと18世紀のモルガーニが言った。局所病理学の時代が19世紀まで続く。片桐先生の話はブルセが唱えていて、ブルセは病変の起因は器官が興奮して起きた炎症が臓器間に神経を介して広がっていき、結果として局所に病変が出ると言った。つまり、病気を機能としてみななければいけないと言った。本田先生の話にありましたが、全ての病変は腸管にあると言った。彼を基にした医学、つまり生理学に基づく医学を作ろうという流れができ、ウィルヒョウやシャルコに影響を与える。その後、病理学が盛んになりロキタンスキーが体系化している。しかし彼は、細胞は体液が結晶化したものと考えて、間質にある異常な液体が細胞となって病気を作る、と考えた。その後、これに異を唱えたのがウィルヒョウで、細胞は細胞から生じて、細胞の異常が病気の原因になると言っている。ここから医学は近代化して、細菌学、生化学のような専門に分化していった。システム的な発想を持ったのは唯一、セリエのストレスへの不適應の生理学であった。

疾患論



ヒポクラテス

悪い体液
体液の混和の異常
→病気



ガレノス



パラケルスス

病気→悪い体液
毒をもって毒を制す



モルガーニ

局所の病理



ブルセ

器官の興奮
→臓器間の交感
→局所の病変



ロキタンスキー

異常な間質液
→局所の病変



ウィルヒョウ

細胞の異常
細胞・組織社会



セリエ

ストレスへの
不適応

疾患論を辿ると、今日議論されたものがずっとあって、今、分化してしまったものが統合に向かっていると思った。病気の世界では、ストレスに応答して細胞の形質転換があり、そこに液性因子や細胞が絡んで恒常状態を作る。これが炎症（～itis）状態で、これを繰り返しているうちに、どこかでセットポイントが狂って組織や細胞の機能状態を変えていき、炎症（～itis）が疾患（～osis）に変わるところが臨床側の大きな疑問となっている。こういうこともホメオダイナミクスの研究で応えていって欲しい。基礎研究は適応破綻の所まで挑戦して臨床側に示唆を与え、臨床側はいろいろ面白いモデルがあり、アイデアとしてライフサイエンス研究に貢献できる。

なぜこのような領域が必要か、と考えると、まず複雑な問題で、多くのプレイヤーが関わる円環となり、研究としては大がかりな従来の研究室の枠を越えた施設、設備が必要になる。発生工学やバイオイメージング、FACS、移植実験、SPFも必要となる。こういうことは、個々の研究者、特に若手にはなかなか手が出ない。そういう領域を立ち上げて底上げをする、拠点整備をする、ことを期待する。しかし、何でもありではない。ここで検討すべきは、どういう領域を重点化すべきか、ということで、日本の10年、20年後を考えてどういう研究者や研究領域を育てていくか、が課題になる。

ホメオダイナミクス

ダイナミックな恒常性維持？

機能や組織構造の大きな変化

セットポイントの変更

システム間・臓器間連関による高次の制御

適応・破綻の間の移行

病的状態への移行、病的状態での恒常性

臓器不全状態への移行

悪循環の形成(システム間の相互作用)

(疾病予防と臓器障害の治療標的)

重点化すべき課題は何か？

意見ならびに質疑応答：

- 永井先生が指摘されたセットポイント変更のメカニズムを考える、というのは良い研究ターゲットであると思う。ホメオスタシスはセットポイントの決まり方が分からなければ始まらない。須田先生の話されたセンサやレセプター同定が重要と言うことには異存がなく、着実に成果が出るが、それだけでは静的なホメオスタシス概念から外に出ないので機能的にはつまらない。ホメオスタシス概念の拡張でホメオダイナミクスと言うからには、セットポイントの変更をさらにダイナミックにとらえたものと期待している。また、ネットワークスオブネットワークスと言われてもちょっと内容が空疎に思われる。ネットワーク制御について、フィードバック制御の概念だけでは内容として弱い。フィードバック制御ではできないような、本当に脳を持ち込まなければ解けないような制御の問題を掘り起こしてもらいたい。体液性の制御は中間くらいの早さとすると、ものすごく早い制御は神経性の得意とする制御であり、逆にものすごく遅いところのフィードフォワード制御は制御論的に非常に難しいものを要求されるだろう。片桐先生の代謝恒常性の事例などは、現象としては非常に面白く、このようところが研究の手がかりになると思う。単なる臓器間連関のクロストークを越えてもらいたい。例えば、何で速い制御が可能な脳で超スローな制御をするのか、といった具体的な現象を取り上げて攻め込める、といった夢が語れば将来的な展望が出る。魅力あるテーマであると思う。
- ホメオダイナミクスはあまり耳慣れないのでWeb検索した。一部ではalternative medicineやspiritualな意味に使われたり、疑似サイエンス的な使われ方をしている。カタカナ表記での使用は問題ないが、英語表現の際には注意を要する。ネットワークオブネットワークの視点は必要だが、まだ研究対象がはっきり見えていない、というところは宮下先生の指摘されるとおりで、さらに研究を推進すべき。
- 発生、進化から見ると、ホメオスタシスはライフステージで単にファクターが変わるだけではないステップがある。両生類の変態のような体制までも、がらっと変化するセットポイントの変化がある。ヒトも二次性徴があり、増殖期から安定期への移行で基礎代謝量が変わったりする。若いときのホメオスタシスの状態が、セットポイントが変わった後のホメオスタシスにどのような影響を与えるか、将来のパフォーマンスにどのような影響を与えているか見ることは価値があると思う。今のままではホメオスタシスの延長というイメージがあり、コンセプトとしてはライフステージに応じたホメオスタシスの違いをきちんと押さえることは意味がある。日本の昔の60歳と今の60歳のパフォーマンスの違いを説明すれば説得力が出る。
- ホメオスタシスは言葉としては陳腐。須田先生から進化の話があったが、進化は安定方向ではなく不安定性 (instability) を許容するような方向に向かってきた。全体の生き残りということでは安定だが、個々の進化には不安定性があり、そのことが臓器間の連関などに繋がると思う。免疫では、リンパ球はいろいろなものに反応できる。その分、自己免疫の危険性も出てくる。逆説的だが、不安定性のエボリューションで考えると、病的なことや形態遺伝学、比較生理学的なことで新しいものが見える気が

する。

- 細胞生物学の世界で、細胞の形態について、あるときミチソンとカーシュナーがダイナミックインスタビリティで説明し始めた。望月先生の発表のような解析が、発生やいろいろなところで包括的に今までにない切り口となる。このようなアプローチの組み合わせでブレイクスルーがおきるのではないか。若い人を取り込むとよい。

(JST-CRDS) 新たな切り口を求めて、今後さらに学会でも多岐の分野が集まって引き続き検討をして欲しい。

3. まとめと考察および今後の展望

本ワークショップにおけるホメオダイナミクスに関する議論を以下のように総括した。

セッション1：

臓器間連関、細胞間コミュニケーションなどが、生体防御や恒常性に必須であろうとの議論があった他、代謝制御、加齢、慢性疾患の時間軸を考慮した研究を進めることの重要性や、複雑系として多要素連関を理解していく重要性についても指摘があった。また、神経・免疫・内分泌という3つの系の境界領域で、共通するシグナル伝達やイオンチャネルの特性が明らかになりつつあるという、融合研究の先行事例が紹介され、異分野間の境界領域の研究を展開していく上では、多彩な研究手法を用いる必要のあることが指摘されたほか、研究の過程において、単独の分野においては想定していなかったような発見が得られることも紹介された。さらに、腸内細菌と免疫システムの恒常性維持機構に関する研究から示唆される、臓器間ネットワークを腸管からとらえる研究展開の視点が呈示された。

セッション2：

冒頭に、ホメオダイナミクスという用語の意味についての問題提起があり、それを踏まえながら組織異常のレベルに視点を当てて、造血発生、臓器の形成の紹介があった。生命現象は一見複雑に見えても、要素還元していくと必要な要素は分かり、その要素が平衡状態の推移にどのように影響していくかを知ることが大切ではないか、との議論があった。また、神経変性疾患の研究対象が細胞間ネットワークに広がりつつあり、免疫系の関わりも含め、神経外の変化が神経病態に影響する「全身性の視点」の重要性が指摘された。さらに、理論研究の立場から、生命現象の階層性に対応した理論的アプローチの現状が俯瞰的に紹介されて、分子細胞レベルの実験と理論の共同研究が隆盛していることが示され、次の段階として「数理生理学」という個体を対象とした理論的アプローチへの方向性が示唆された。生物学分野への理論的研究の協力に関しては、理論側の人材の交流が分野間で断絶されている現状や圧倒的な人材不足が指摘される一方、理論研究者の予測をもとにした実証実験が生物学分野で盛んになることへの期待も述べられた。

セッション3：

セッション1ならびに2の内容を踏まえた科学行政関係者ならびに特任フェローからのコメントが述べられ、今後重要になることが予想される研究テーマの抽出や、「ホメオダイナミクス」というタイトルの妥当性についての議論があった。科学行政の立場からは、施策化における研究ポテンシャルの高さがあり、新しい成果が期待できるものは何か、そのために何が必要か、組織、体制、人、研究費、基盤に何が必要か、を把握することの重要性が述べられた他、特任フェローからは、系統発生、進化という切り口で臓器連関を見直すという視点の呈示や、個体の時間軸に沿って、恒常性の維持に関わる臓器間の機能や構造がダイナミックに変わっていく「セットポイントの転換点」を押さえることの重要性と困難さの指摘があった。システムや臓器間の連関を実証的に研究するのはなかなか難しいが、その機は熟しつつある点、医学の近代化による専門分野の細分化、詳細化から、システム的な発想をもって全身を扱う統合的アプローチがヒトを対象としたライフサイエン

分野においてみられている点も指摘された。

考察および今後の展望：

本ワークショップを通して、戦略プロポーザルにおいて提案した「ホメオダイナミクス」研究の重要性、つまり、免疫・(自律)神経系・内分泌を核にしつつ代謝、循環器などの要素も取り入れた融合的研究の展開が今後のライフサイエンス研究において重要な位置を占めるという認識を参加者が共有し、また関連する萌芽的な研究が急速に発展する機運が再確認できた。ただし、恒常性を維持する様々な生命現象に関与する要素を個別に探求する成果があがっていても、要素どうしを繋ぐメカニズムを精緻に調べあげる研究手法の確立は未だ困難であることも示され、継続的な研究技術開発の必要性について認識が共有された。また、数理生物学の関与により、生物実験が対象とする分子、細胞、組織、臓器といった階層間を超える、あるいは繋ぐアプローチに関する新たな手法開発への期待がもたれた。一方で、「ホメオダイナミクス」というタイトルの的確性、妥当性については疑問を呈する意見も聞かれ、今後の施策化に向けては、よりよい研究開発領域のタイトルの検討も必要であるという認識に至った。これらを踏まえて、2011年1月に開催したワークショップでの議論やプロポーザル策定時の提案を見直していくと、現時点で考えられる具体的な研究開発項目としては以下のものが挙げられる。

- 1) 複数のシグナル伝達の動態を生体内で同時に測定・可視化する手法の開発
- 2) 複数の系にまたがるシグナル分子の探索、機能同定手法の開発、ならびにそれらを活用したバイオインフォマティクス研究
- 3) 全身の代謝状態のモニタリングや末梢臓器の代謝制御に関わる脳神経系応答の非侵襲かつ長時間（長期間）の計測・解析手法の開発
- 4) 恒常性の維持や破綻に影響を与える内外の要因（環境応答、ストレスなど）の定量化手法の開発
- 5) 末梢臓器等に対する脳の「超低速制御」機能の理解
- 6) 消化管マイクロフローラを介した全身性の免疫応答の理解と制御
- 7) 精神・神経疾患の発症と重症化に寄与する神経外相互作用の解明
- 8) 「生体機能（酸素供給、カルシウム代謝など）」や「進化」を切り口とした複数臓器の連関の理解
- 9) 代謝性疾患をはじめとする各種慢性疾患のセットポイントの変更における複数臓器の連関機構の解明
- 10) 発生、成長、老化の時間軸に沿った代謝機能の長期的な変容機構の解明
- 11) (生体内外の環境の将来変動を考慮した) フィードフォワード制御型のオープンシステムとして個体をとらえる数理生命科学的アプローチによる、全身の恒常性維持機構の統御理論構築

上記のうち、1) から4) は基盤技術開発、5) から8) はホメオダイナミクスを構成する要素別の観察・実証研究、そして9) から11) は個体の全身性をより意識した統合的アプローチの範疇と考える。また、これらの研究開発項目を実現するためのロードマップの時間軸を考えると、図3-1のように、5年間の間にそれぞれの要素研究が実施される

のに伴いそれに必要な基盤技術開発が進められ、さらには要素研究の成果を全身性を意識した統合的アプローチに展開されていくことが予想される。そして、統合的アプローチからは橋渡し研究など、臨床応用や産業化に繋がる成果が創出され、イノベーションの実現に向っていくものの他、新たな基礎研究所の課題や仮説を生み出し、その検証のための要素研究や技術開発を促す成果も出てくるのが期待される。

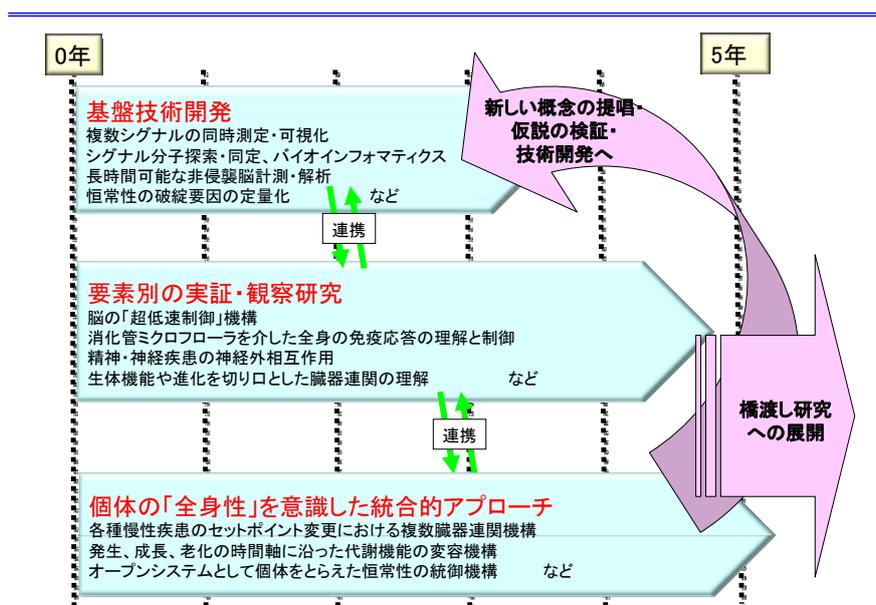


図3-1 ワークショップの議論を踏まえて挙げられた研究開発項目の実施時間軸のイメージ

疾患論の近代化以降、ライフサイエンス分野は、細分化されて専門的な知識を今まで積み上げた分野縦割り構造の中で研究が進められてきた。その歴史的な分断構造を超えて、恒常性維持に関する融合研究を多分野からの参画によって推進するためには、各分野間の協力体制の構築が欠かせないことは明らかである。そのためには、科学行政が主導して多分野融合研究を喚起できるテーマのトップダウン型研究によってこの分野の推進が支援されることを望むだけでなく、各分野で融合して研究を進めていく効果のある研究シーズの探索、呈示を研究者自らが行い、融合に伴う制度的課題の克服に自助努力を以って取り組んで行く姿勢も必要である。そうした研究者側の努力に呼応して、JSTなど資金配分機関は、多様な分野それぞれにおける最先端の研究のコラボレーション、融合を推し進めるための大型ラボ、コアファシリティの設置や研究支援人材の充実、また異分野の研究者間の交流や情報共有をうながすようなバーチャルネットワークの構築なども視野に入れた推進体制の整備が早急に必要である他、この分野に長期にわたって取り組んでくれる若手研究者の参入と定着に有用な「魅力的な研究テーマ」の抽出と呈示を心がけていくことが重要であろう。

戦略プロポーザルの発行とその施策化実現を見据えたフォローアップワークショップの開催を以って、JST-CRDSが主体となった恒常性維持機構の解明に関する研究開発領域検討は、一段落を迎えた。今後は「ホメオダイナミクス」に触発された、新たなタイトルの下で恒常性の融合研究のさらに具体的な研究課題が呈示され、実施にいたることを期待し、関連する研究者コミュニティ、科学行政との連携、協力を続けていく。

付 録

付録1 当日プログラム

開催日：2011年6月18日（土）

場 所：JST-CRDS 2F大会議室

全体司会進行：川口 哲 フェロー

13：00－13：15 CRDS挨拶および趣旨説明

挨拶 浅島 誠 上席フェロー

趣旨説明 鈴木 響子 フェロー

セッション1 13：15－15：00

「研究開発のサイエンティフィックメリットについて（1）」

コーディネーター：坂口 志文 特任フェロー

真鍋 一郎 先生（東京大学大学院 医学系研究科）

片桐 秀樹 先生（東北大学大学院 医学系研究科）

小島 至 先生（群馬大学 生体調節研究所）

本田 賢也 先生（東京大学大学院 医学系研究科）

セッション2 15：30－17：00

「研究開発のサイエンティフィックメリットについて（2）」

コーディネーター：入来 篤史 特任フェロー

仲野 徹 先生（大阪大学大学院 医学系研究科・生命機能研究科）

山中 宏二 先生（理化学研究所 脳科学総合研究センター）

望月 敦史 先生（理化学研究所 基幹研究所 東京工業大学大学院
総合理工学研究科）

セッション3 17：00－18：00

「まとめ」：全体討議およびCRDSによるまとめ

コーディネーター：永井 良三 特任フェロー

須田 年生 特任フェロー

以上

付録2 参加者一覧

(各項目50音順 敬称略)

<講演者>

片桐 秀樹 東北大学大学院 医学系研究科
小島 至 群馬大学 生体調節研究所
仲野 徹 大阪大学大学院 生命機能研究科
本田 賢也 東京大学大学院 医学系研究科
真鍋 一郎 東京大学大学院 医学系研究科
望月 敦史 理化学研究所 基幹研究所 東京工業大学大学院 総合理工学研究科
山中 宏二 理化学研究所 脳科学総合研究センター

<パネリスト>

阿形 清和 京都大学大学院 理学研究科
小安 重夫 慶應義塾大学 医学部
本間 さと 北海道大学大学院 医学研究科
松本 満 徳島大学 疾患酵素学研究センター
三宅 健介 東京大学 医科学研究所
宮下 保司 東京大学 医学部
和田 圭司 国立精神・神経医療センター 神経研究所

<ファシリテーター (JST-CRDS特任フェロー) >

入來 篤史 理化学研究所 脳科学総合研究センター
坂口 志文 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター
須田 年生 慶應義塾大学 医学部
永井 良三 東京大学 医学部附属病院

<パネリスト (JST-CRDS特任フェロー) >

油谷 浩幸 東京大学 先端科学技術研究センター
牛島 俊和 国立がんセンター 研究所発がん研究部
辻 省三 東京大学 医学部附属病院

<関係省庁>

文部科学省 研究振興局ライフサイエンス課

<JST-CRDS>

浅島 誠 ライフサイエンス・臨床医学ユニット 上席フェロー
及川 智博 ライフサイエンス・臨床医学ユニット フェロー
金子 健司 電子情報通信ユニット フェロー
川口 哲 ライフサイエンス・臨床医学ユニット フェロー
鈴木 響子 ライフサイエンス・臨床医学ユニット フェロー
中山 智弘 戦略推進室 調査役
森 英郎 ライフサイエンス・臨床医学ユニット 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・臨床医学ユニット
及川 智博	フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット
川口 哲	フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット
鈴木 響子	フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット
福士 珠美	フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット
森 英郎	フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット

※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-03

科学技術未来戦略ワークショップ報告書

ホメオダイナミクスの研究推進

平成23年9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。

