

拙著 INS-EDEN は箇条書きのため、内容全体が把握しにくいという声もあり、

以下に、全体の解説として一文にまとめてみました。

この要約の著作権は三原医学社および著者にありますが、個人でダウンロードして利用されるのは自由です。

統合的ネットワークシステム 進化内分泌代謝学

~内分泌代謝系を、基礎医学と臨床医学との関連、さらに進化医学、
システム生物学の面から捉えることにより、
統合ネットワークシステムとして理解する~

Integrated Network Systems and Evolutionary Developmental Endocrinology

(INS-EDEN)

(財) 田附興風会 医学研究所 北野病院 糖尿病内分泌センター長

京都大学医学部臨床教授 (糖尿病・栄養内科)

越山裕行

{要約} 内分泌系は、ながらく線型のシステムとして考えられてきたが、「リアル・ワールド」の内分泌系は、いわゆる複雑系であって、従来の古典的線型的還元主義的な手法、たとえば単一塩基置換多型性 single nucleotide polymorphism (SNP), 全ゲノム解析 genome-wide analysis (GWAS), 動物では遺伝子ノックアウトモデルなどといった手法で迫るのにはおのずと限界がある。そこで、我々は内分泌系を複雑ネットワークシステムとして捉える新しい戦略を提唱する。すなわち、「複雑系理論」、「ネットワーク理論」、「システム生物学」、「進化医学」などの新しい概念を内分泌系に応用することによって、内分泌系全体を複雑ネットワークシステムとして理解するのである。このシステムはいわゆるスケール・フリー ネットワークであって、アセチル CoA, NAD, ATP などのキー分子をハブとしている。このシステムは単純な突然変異には頑強（ロバスト）であるが、ハブが攻撃されることによって様々な複雑疾患 complex diseases が発症する。またこのシステムは、低いレベルでは、細胞間、タンパクのあいだ、転写因子のあいだにネットワークがあり、高いレベルでは、器官のあいだのネットワーク、疾患のあいだのネットワーク、社会的ネットワークが存在するという、いわゆるフラクタル構造をとっている。

我々は、この内分泌系モデルを「統合的ネットワークシステム進化内分泌代謝学

Integrated Network Systems and Evolutionary Developmental Endocrinology

(INS-EDEN) 」と呼ぶことをここに提唱する。この新たな枠組みにより、内分泌系に係る様々な複雑疾患の病因の理解、創薬が進むと共に、複雑疾患の新しい統一理論がうち立てられることを希望する。

【これまで我々が提唱してきたモデル/仮説

～骨 脂肪 血管連関から器官の不吉なオーケストラへ～】

我々は、2003年頃より、内分泌系に関して様々なモデルあるいは仮説を提唱してきた。第一に、骨粗鬆症、脂質異常症、内臓肥満、心血管病という骨、脂肪組織、血管という3つの器官の疾患が合併しやすいことは広く知られているが、我々はこの合併は、これら一見関係のない3つの器官の間に、ホルモンや転写因子を介する密接な相互作用があることに基づいていると提唱し、この仮説を「骨—脂肪—血管連関 osteo-lipo-vascular interaction」*と名付けた。第二に、抗糖尿病作用（2型糖尿病の発症を抑える作用）を有する薬剤は動脈硬化抑制作用を同時に有する場合が多く、これは Stem が提唱した「共通土壌仮説」に一致していること、すなわち2型糖尿病と動脈硬化症は少なくとも一部、病因を共有することを提唱した。第三に、我々は視床下部の何らかの異常が末梢の糖代謝の異常、インスリン抵抗性、ひいてはメタボリックシンドロームや2型糖尿病の発症に関与している可能性があることを「視床下部仮説」として提唱した。我々と似た理論を提唱している研究者は他にもあり、例えば脂肪と骨の連関、骨粗鬆症と動脈硬化症の連関、血液と骨の連関を提唱している研究者たちがいる。また、骨、脂肪組織、血管以外の器官のあいだにも、たとえば、視床下部—肝臓回路、脂肪—肝臓回路、肝臓—筋肉回路、小腸—膵臓回路、骨-膵臓軸、心腎連関などの相互作用の概念が提唱されている。そもそもメタボリックシンドロームの概念そのものが、脂肪細胞と他の器官、例えば血管、肝臓、筋肉などの器官との相互作用を念頭においたものである。ただしメタボリックシンドロームの概念の臨床的意義については、当初より疑義が唱えられていることは周知のごとくである。これらの背景を基に、我々は第四のモデルとして、あらゆる器官の相互作用の異常が2型糖尿病などの疾患の基盤となっていることを提唱し、各器官の不吉なオーケストラ Ominous Orchestra of Organs」という修辞（メタファー）を提唱した。ホルモンを介した連関をオーケストラにたとえて、「脂肪中心仮説」は「プレーヤーの1人」としての脂肪の異常、「視床下部異常仮説」は指揮者の変調、「ステロイド過剰仮説」は1つのパート（たとえばバイオリン）の異常、「細胞内異常仮説」は楽器の部品の故障にそれぞれたとえられる**。

【上記のモデル/仮説の限界】

しかし上述のモデルおよび仮説には一定の限界がある。まず、これらのモデルは内分泌系を線型のシステムとして捉えることを前提にしている。すなわち、内分泌系は、リガンド（ホルモン）、受容体、シグナル伝達系、エフェクターから構成され、その間にフィードバックが存在するという古典的な概念である。しかしリアル・ワールドの内分泌系は、そのような単純な線型系では決してなく、複雑系であることは明らかである。ホルモンは一つの器官に作用することはむしろまれであり、また、違うリガンド - シグナル伝達系のあいだに多くのクロストークがあり、またホルモンの作用には冗長性 redundancy が存在しているのである。たとえば受容体はリガンドよりはるかに数が多いこと、一つの遺伝子産物が2個以上あることなども冗長性の例である(図 1)。

ポスト・ゲノム時代を迎えて、多くの新しい研究の手法が、内分泌学においても、ヒト、動物共に、導入されてきたが、それらの手法も依然、内分泌系は線型系であるという仮定に基づいているものがほとんどである。還元主義的手法は、単一遺伝子の異常による疾患については強力であるが、糖尿病を代表とする複雑疾患には、その有効性に限界がある。たとえば、単一塩基置換多型性 single nucleotide polymorphism (SNP)を用いた研究では糖尿病その他の疾患において、SNP との関連を示唆する多くの成績が発表されたが、そのほとんどは再現性に欠けている。全ゲノム解析 genome-wide analysis (GWAS)が広くおこなわれているが、GWAS も疾患の表現型と遺伝子型の関係が線型であると仮定していることには変わりない。一方、動物においてはノックアウト、ノックイン、ノックダウンなどの遺伝子手法が広く行われるようになったが、これらの手法も一つの遺伝子異常が表現型にどのように影響を与えるかを見ているという点では、線型であるという仮定に基づいている。

しかし、2型糖尿病や動脈硬化症を代表とする複雑疾患において、このような線型論に基づいた結果や理論は、疾患の全体像を把握するには限られた意義しか持ち得ないのは当然である。したがって、我々は、最近発展しているいくつかの理論戦略、すなわち複雑系理論、「ネットワーク理論」、「システム生物学」、「進化医学」、「発生医学」などを内分泌学に取り入れることを提唱したい。

【ネットワークモデルとシステム生物学の導入】

内分泌系は多くのホルモンから成るネットワークシステムであることは自明である(図2). 一般に, ネットワークは, ランダム・ネットワークとスケールフリー・ネットワークに分類される(図3). ランダム・ネットワークはノードがお互いにランダムに結合するもので, 結合の数は正規分布を取る. これに対して, スケールフリー・ネットワークにおいては, あるノードは他のノードより結合(リンク)が明らかに多く, これらのノードをハブと呼ぶ. スケール・フリーネットワークにおいては一般に「べき乗則」が成り立つ. k 個の分子と相互作用する分子の数 $N(k)$ は下記のべき法則に従って減少する. これを Barabási-Albert モデルと呼ぶ.

$$N(k) \sim k^{-r} \text{-----}(1)$$

r は通常およそ 2 であることが多い

ネットワーク理論は代謝学, バイオテクノロジー, 神経ネットワーク学, 社会学理論, テロ対策などに最近広く応用されている. ソニーコンピュータサイエンス研究所の北野宏明が初めて提唱した「システム生物学」もいくつかの領域で発展しているが, 内分泌学にネットワーク理論ないしはシステム生物学を組織的に応用した例は, 著者の知る限り, まだない. しかし, 上述のように, 内分泌系はネットワークそのものであり, 器官レベルでは視床下部, 脂肪組織などといった結合の多い器官があること, すなわちハブが存在することから, スケールフリー・ネットワークであろうと推定される. 器官より下位のレベルでは, 細胞, タンパク質, 転写因子, 遺伝子についてそれぞれのネットワークがある. 代謝ネットワークは典型的なスケールフリー・ネットワークであることが既に確立されており, そのハブはアセチル CoA, ニコチンアミド(NAD), アデノシン 3 リン酸(ATP)などである. 代謝ネットワークのフラクタル性のために, 代謝速度は「物質交換ユニット」の数が体サイズの $3/4$ 乗の関係にあるときに最大となる. これを Kleiber の法則と呼ぶ.

$$\text{基礎代謝率 BMR(basal metabolic rate)} \propto \text{body mass (kg}^{-3/4}\text{)} \text{-----}(2)$$

大腸菌の代謝マップは完成しており、700以上のノードと1000に近いリンクからなるとされるが、ヒトの細胞代謝マップはまだ完成していない。

器官より上位のレベルでは、疾患ネットワークや社会ネットワークがあり、疾患ネットワーク全体を *diseasome* と呼ばれている。このように、内分泌系を取り巻くシステムはまさにフラクタルであり、全体は相似形の部分から成り立っていると考えられる。また、これらの間に、無数とも言える多重フィードバックが働くことによって、きわめて複雑な調節制御系を形成し全体のシステムを安定させてホメオスタシスを保っている。ネットワークの堅牢さは、各々の構成要素の交互作用とフィードバック機構による。結合力の範囲が広いほど、すなわち一つのノードに結合する数の変動が大きいほど、システムは安定化する。

さらに、このネットワーク内分泌系は閉鎖された系ではなく、光・におい・音などの外界からの刺激に反応しているという意味で、いわゆる「非平衡開放系」であり、ノーベル賞学者であるプリコジンの提唱した「散逸構造」***である。

ランダムな状態から組織化されるという「相転移」が起こるに伴い、システムには同期化が発生する。その内分泌系における典型例が、時計遺伝子である。時計遺伝子がメタボリックシンドローム、肥満、糖尿病、高血圧などの発生に重要や役割を成していることが最近解明されている。時計遺伝子の同期化は蔵本モデルに従う。蔵本モデルにお

いては、各振動子は ω_i の自然周期を持ち、他の振動子と $\theta_j - \theta_i$ の位相差を有する。その

場合ある振動子の位相 $\dot{\theta}_i$ は次の式のように位相差の正弦関数で表される。

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \frac{K}{N} \sum_{j=1}^N \sin(\theta_j - \theta_i), \quad i = 1, \dots, N \quad \text{-----}(3)$$

K はカップリングの強さを表す。

【進化医学と発生医学の導入】

進化論は言うまでもなくチャールズ・ダーウィンが唱えた説であり、ニュートンの万有引力理論、アインシュタインの相対性理論と並ぶ3大理論であり、生物学では最も重

要な理論である。2009 年はチャールズ・ダーウィンの生誕 200 周年であり、いろんなトップ・ジャーナルがダーウィン特集を組んだ。分子生物学の進歩により、ダーウィンの唱えた進化学は、さらに発展をとげて、進化発生学 evolutionary developmental biology(よくエボデボと略される)という新しい学問も生まれた。ダーウィン自身は医学部を中退したくらいで医学には興味がなかったと言われるが、彼の祖父のエラスムス・ダーウィン****は既に進化の医学への応用を考えていたとされる。しかし、ごく最近になり、進化学を医学に取り込んだ「進化医学」あるいは「ダーウィン医学」と呼ばれる分野が発展してきた。進化医学の最大の利点は、通常の医学は疾患がどのように how 起こるのかという機序を解明するのに対して、「進化医学」は、疾患がなぜ why 起こるのかという理由を説明しやすい*****。従来の医学の説明を「至近要因」と呼ぶのに対して、進化医学からの説明を「究極要因」と呼ぶ。

進化医学を個々のホルモン、内分泌系に応用した例は散見されるが、全体への応用を俯瞰した論文も著者の知る限り少ない。最もよく知られている進化医学あるいは発生医学の内分泌系での例は「儉約遺伝子仮説」あるいは「儉約表現型仮説」であろう。ともに 2 型糖尿病の爆発的な増加を説明する仮説となっている。

我々は、前述のネットワーク学とともに、進化医学あるいは発生医学を組織的に内分泌学に導入することをここに提案する。すなわち長い時間軸としての「進化」、個体レベルの短い時間軸としての「発生」という新たな視点を加えることにより、システムの理解はより深くなると考える。

脊椎動物を含む多細胞生物は、前核細胞が細菌をミトコンドリアとして取り込み共生したことにより進化したが、ネットワーク学あるいはシステム生物学が示しているように、自己組織化は各構成要素の相互作用から生じるが、多細胞生物の相互作用を司る重要な構成要素の一つとして、ホルモンが挙げられる。ホルモンの交互作用が器官ネットワークの頑強さに寄与し、多細胞生物の進化を助けてきたと考えられる。

ホルモンそのものの進化としては、元来、細胞—細胞間の相互作用を司る分子からホルモンは進化してきたものと考えられる。特に、発生での器官形成に重要な分子を工具箱 tool-kit と呼ぶ。さらに、高等動物になり、これらの情報伝達分子が mating factor や捕食者—被捕食者間の相互作用を司る因子に進化し、最終的に「分泌腺から血液のなかに放出されて遠くに運ばれて作用を発揮するもの」としてのホルモンが出現したと考えられるのである。

「進化」から考えれば、脂肪細胞や血管内皮細胞から出るホルモンに「悪いホルモン」、
「良いホルモン」があるというのは、かなり短絡的かつナイーブな話であることがわか
る。「現在の環境においては」という条件を付けるべきである。全面的に悪いホルモンで
あれば進化の過程で淘汰されるはずで、環境とのミスマッチにより「悪いホルモン」に
なってしまったと言うべきである。ヒトの最近の食塩過剰摂取のために、本来、防衛的
に働くはずの RAS 系が血圧上昇、動脈硬化促進に働いてしまうのもその典型例である。

また、「個体発生 ontogeny は系統発生 phylogeny を反復する」というヘッケルの「反復
説」は現在は否定されているものの、発生と進化が密接に関連していることは間違いで
はない。上述の tool-kit 遺伝子もその例であるし、低出生体重児が肥満や糖尿病の危険因
子であるという健康・疾患の発達発生説 Developmental Origins of Health and Disease
(DOHaD) も現在注目されている。

【統合的ネットワークシステム進化内分泌代謝学

Integrated Network Systems and Evolutionary Developmental Endocrinology (INS-EDEN)】

ネットワーク・システム学およびシステム生物学に加えて、非常に長い時間軸、すなわ
ち進化医学の視点、短い時間軸すなわち発生学を加えることにより、内分泌系は四次元
モデルとなる。この統合的なモデルを統合的ネットワークシステム進化内分泌代謝学
Integrated Network Systems and Evolutionary Developmental Endocrinology
(INS-EDEN)と呼ぶことを提唱する(図4)。Ins Eden (ドイツ語でエデンの園への意味)と
したのは、人類の進化で重要な「出アフリカ」をエデンの園を出ることによく例えるの
で、それとは逆に、進化を逆にたどることにより、現在の内分泌系を理解する意義を強
調したものである。さらに遺伝子による制御のみでなく最近進歩の著しいエピジェネテ
ィックな制御の内分泌系における解明も重要である。エピジェネティックスの発達によ
り、食事などの環境要因により獲得された表現型も遺伝する。(「ラマルク Lamarck の亡
霊」)ことが明らかになってきたが、その遺伝にはホルモンが関与している例が多い。

進化の結果として必然的に起こる、重要なものに「クラスター化」がある。遺伝子ネ
ットワークで、ある疾患に関連する遺伝子群はクラスターを形成する。上述の

Disease も、関連する疾患はクラスター化することを前提としている。

生物が単純な経路よりも複雑な経路を用いるのには理由があり、同じ生物がある経路を違う目的に繰り返し使うことによって、弱い結合が生じて、やがてはその一部がハブになるのである。例えば、血糖を制御するシグナル経路として、グルカゴン/サイクリック AMP 経路は進化の過程で、違う細胞、違う生物において繰り返し使われている。

ネットワーク理論の主な利点の一つはその予知可能性にあるが、複雑系は初期条件に強く依存する性質があるため、しばしば予知が困難である。したがって、内分泌系において予知する方法を開発するためには、糖尿病を代表とする複雑な内分泌疾患の病因を進化の立場からも考察することが必要となってくる。遺伝子ネットワークはお互いの結合により構成され、単に部品をつなぎ合わせた場合に比べて、よりコヒーレント(干渉可能)でより堅固な全体を形作っている。進化医学の立場から見ると、ヒトの作った環境が人類を緩衝状態から連れ出して、カオスに陥りやすくした結果、複雑疾患に罹患しやすくなったと言えるのである。

【ネットワークシステムのロバストネスと複雑疾患の発生機序】

複雑なネットワーク・システムの主要な特徴は、繰り返し述べたように、そのロバストネス(頑強性)にある。ロバストネスとは、外部環境あるいは内部環境の変化に対するシステムの反応能力を指す。一般に、スケール・フリーネットワークのロバストネスは各構成要素の相互作用とネガティブ・フィードバックにある。スケール・フリーネットワークの自己組織化には、成長と優先的な結合が共に重要である。言葉を変えれば、広範囲な結合性(ノードあたりの隣のノードの数の変動の大きさ)がシステムを安定化させるのである。進化可能性とロバストネスは、一枚のコインの表裏の現象であって、その2つは、シグナル構成要素の機能的および遺伝的冗長性あるいは相互作用に基づく。実際に、アセチル CoA, NAD, GTP などの代謝性ハブは、RNA ワールドの遺残と言われている。遺伝子冗長性モデルは一つのシグナルに対するいくつかの遺伝子の存在による。

スケール・フリーシステムはランダムな突然変異にはロバストであるが、ハブを攻撃されると弱い。システムのハブ依存性はいわゆる「攻撃誘発性」を生じる。数個のハブを取り除くだけで、システムは粉々に破壊されるのである。ノックアウトマウスなど

の手法に限界があるのもこのような事情による。すなわち重要な遺伝子をロックアウトすると致命的となってしまうし、致命的でない遺伝子をロックアウトすると他の遺伝子が代償するために（この現象を「運河化」と呼ぶ）、純粋に生理的な作用を見ることが困難となるのである。したがって、ここに提唱した複雑系ネットワークシステムの全体像を把握するには、新しい手法の開発というブレークスルーが必要となってくる。

【結語】

ここに提唱した**統合的ネットワークシステム進化内分泌代謝学 Integrated Network Systems and Evolutionary Developmental Endocrinology(INS-EDEN)** という枠組みは様々な複雑疾患の病因の解明に役立つと共に、新しい治療薬の創薬にも役立つ事が期待される。さらには、従来の還元主義的立場を脱却したこのような概念から、内分泌学において、新しい学際的な仕事が生まれると共に、最終的には内分泌学全体を俯瞰できるような統一理論が確立されることを期待したい。そのためには、膨大な相互作用を解明するためのプラットフォームの開発などが必要である。そのような解析が可能となれば、現在、再現性の乏しいSNPの結果なども初期条件として有用性が増すかも知れない。

E.O.ウィルソンの言うように「知識の組織化」こそが、複雑な物事の解決にはもっとも確実な方法であると信じる。

(注)

- * その後、我々が提唱したこの概念を oteo-lipo-vascular endocrinology : OLIVE と略してくれた人がいるそうで、うまい略語と感心するので、今後はこれを使用させて頂こうと思っている。
- ** 別の音楽を用いた修辞 metaphor としては、システム生物学にも貢献したオックスフォード大学心臓生理学の名誉教授 Denis Noble が、「生命」そのものを「音楽」にたとえて、「ゲノム」が 30,000 本のパイプを持つ「オルガン」、(還元主義的なトップダウンの因果関係と対比した)「下向き因果関係」が「指揮者」、「進化」が「作曲者」、「器官」はオーケストラの「セクション」、内分泌系などの「システム」はセクションから構成される「グループ」、「脳」は(デカルト劇場にひっかけて)「オペラ劇場」であると、それぞれたとえている。
- *** 「動的平衡」という大衆向けの本はこれを言い換えたものに過ぎない。
- **** チャールズ・ダーウィンのもう一人の祖父は、陶磁器で有名なウェッジウッド Josiah Wedgwood である。
- ***** 実際に患者さんは、病気の発生機序よりもなぜ自分が罹患したのかという理由を求めることが多い。