序にかえて

恒常性維持機構 ー現状と今後

春日雅人

科学技術振興機構による「恒常性」領域の研究が2012年度からはじまり，「CREST」の研究総括を永井良三先生が，そして「さきがけ」の研究総括を私が担当した[1)2)]．「恒常性」領域の重要性に鑑み，永井良三先生を中心として2013年に“実験医学”の増刊号として「臓器円環による生体恒常性のダイナミクス」が刊行されている[3)]．この「CREST」「さきがけ」領域研究が終了し多くの成果が発表されたタイミングに，「恒常性」に関する書籍を編集しないかというお誘いをいただいた．明確な構想があったわけではなかったが，先の増刊号の発刊から6年も経過しており，この領域で個々の研究として興味ある論文も出ているのでお引き受けすることとした．

◆

本増刊号では，第1章でオートファジー，小胞体ストレス，糖鎖修飾ならびにユビキチン修飾が細胞での「恒常性」の維持にどのような役割を果たしているか，そしてその破綻によりどのような異常を生じるかを中心に解説をお願いした．第2章－Ⅰでは，各組織・臓器を構成する細胞がその相互作用を含めてそれぞれが「恒常性」の維持と破綻に果たす役割をご紹介いただいた．第2章－Ⅱでは組織・臓器を横断的に制御して個体の「恒常性」に関与するシステムとして腸内細菌叢，自然免疫，獲得免疫をとり上げ解説をお願いした．第3章では，2つの臓器間のクロストークから多くの臓器が次々と関与する臓器連環までをとり上げ，臓器間をつなぐシグナル（生理活性物質，神経，免疫細胞）によって分類し，それぞれの「恒常性」の維持と破綻における役割について解説をお願いした．

◆

臓器連環が個体の「恒常性」維持に関与しているという概念の確立は，臓器特異的あるいは臓器特異的かつ時期特異的遺伝子欠損マウスを用いた研究の成果によるところが大きい．すなわち，これらのマウスの作製により，当該臓器のみならず予想外の臓器に各種の表現型が認められ，臓器間シグナルの存在が次々明らかになってきた．こういった知見は，生体の精緻な「恒常性」維持機構を明らかにするのみでなく，疾患における病態の新たな理解や診断・治療法の

Homeostatic mechanisms: their current understandings and future prospects

Masato Kasuga：The Institute for Adult Diseases, Asahi Life Foundation（朝日生命成人病研究所）

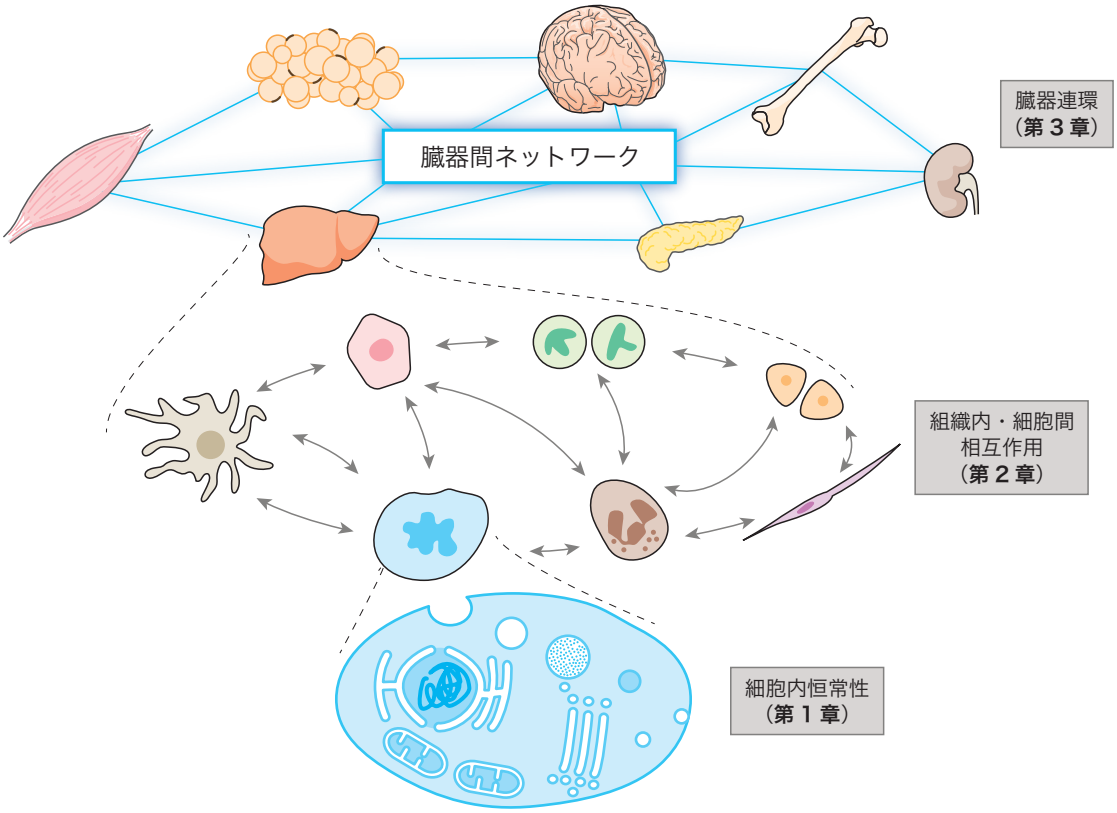

図　生体の恒常性にみえる階層構造（イメージ）
生体の恒常性を司る「連環」には，ミクロ（細胞内）からマクロ（臓器間）まで，多様な階層が存在する．一時点でのスナップショットである恒常性に，時間軸による変化を加えた概念を「動的恒常性」とよぶ．発達，成長，疾患，老化など各ライフステージ・状態において，維持される恒常性の形は変容する．

開発につながるという観点からも重要である．加えて，これらの知見は研究の新しい局面を拓くことが期待される．まずは，臓器連環を細胞という臓器の構成要素に立ち返って見直すという視点から新しい局面が得られるかもしれない．これには，single cell assay などの各種テクノロジーの進歩が不可欠であり，これらを用いて従来均一と考えられていた臓器の構成細胞がその空間的配置や各種の負荷に対する反応性の相異により細分化されていく可能性がある．そしてそのことが臓器連関を担当する各種細胞の同定につながるかもしれない．また，同時に「細胞」，「臓器」という“階層”を超えて「恒常性」維持機構を理解するための第一歩となる可能性がある（図）．

◆

個体における「恒常性」の維持は，われわれが生存して活動していくにあたって，最も本質的なそして重要な生命活動の１つである．今後，この途方もなく複雑な「恒常性」維持機構の研究が，生物学や医学にとどまらず，数理科学や情報処理の専門家等も含めて学際的に研究され，発展していくことを期待したい．

最後に，貴重な時間を割いて担当領域の新知見に関して熱心に執筆していただいた先生方に心より御礼申し上げる．

文献

1）「さきがけ　生体における動的恒常性維持・変容機構の解明と制御」www.jst.go.jp/presto/hody/
2）「CREST　生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」www.jst.go.jp/kisoken/crest/research_area/completed/bunyah24-2.html
3）「臓器円環による生体恒常性のダイナミクス」（永井良三，入來篤史／編），実験医学増刊号Vol.31，No.5，2013

＜著者プロフィール＞

春日雅人：1973年東京大学医学部医学科卒業．東大病院内科研修医を経て'75年東京大学医学部第三内科入局．'79年から3年間米国留学（NIHならびにジョスリン糖尿病センター）．東大第三内科助手，講師を経て'90年より神戸大学医学部第二内科教授．2008年より国立国際医療センター研究所長．'12年より国立国際医療研究センター総長．'18年より朝日生命成人病研究所 所長．恩師小坂樹徳先生の「これからは受容体の時代だ」の助言により，インスリン受容体の研究に着手．以後，糖尿病を中心とした内科臨床を行うとともに，インスリンの作用機序ならびに糖尿病の成因についての研究を行う．特に分子生物学的手法を用いた細胞や個体レベルでのインスリンシグナルの解析ならびに2型糖尿病の遺伝素因の解明に従事．