

- RANKL → NFATc1 → 破骨細胞増
- PTHの作用の一部はT細胞を介する。
- 骨芽細胞が合成する osteopontin……骨基質糖タンパクであるが、マクロファージからも分泌され、炎症を惹起するほか、インスリン抵抗性、動脈硬化にも関与する。
- 内分泌器官としての皮膚 (memo 5)
 - 皮膚は血圧の維持に重要という説も提唱されている。(→「VEGF」p.569参照)
 - 皮膚のkeratinocyteからの chemokineが脂肪の炎症を起こすという説も提唱されている。
 - chalone……表皮の細胞増殖抑制因子。
- 「免疫系細胞—マクロファージ—脂肪細胞のネットワーク」が脂肪細胞の炎症に重要。(→「脂肪細胞における炎症」の項p.387参照)

3 | ネットワーク医学からみたホルモン

- このあらゆる臓器間の連関という領域は、Starlingのホルモンの定義(→「ホルモンの定義の変遷」p.5参照)が拡大された典型的な例である点、作用が多岐にわたるといふホルモンの本質的な特徴が現れている点という2つの意味において、内分泌代謝学のフロンティア領域でもある。
- さらに多くの臓器がホルモンを分泌し、多臓器間の連関に関与している(図11-13)。図はこれでもまだ簡略化したものである。単にある臓器からホルモンが分泌された他の臓器に働く関係のみを示したものであり、実際にはこれに、各ホルモン系の相互作用、フィードバック、冗長性(redundancy)、cross-talkが加わって、非常に複雑なネットワークを形成する。この複雑性がネットワークを安定化しているのである。
- 糖尿病やメタボリックシンドロームもこの臓器間のネットワークの異常、とくに弱いところの障害という面から捉えうる。(→第10章「糖尿病をめぐる最近の話題」の項p.465参照)
- 全臓器の連関は、情報伝達物質としてのホルモンを介して形成されている。
- このシステム全体を理解するにはSNPのような線型論的手法では

… memorandum 5
Dermato-Endocrinology 皮膚-内分泌学という雑誌も発刊された。

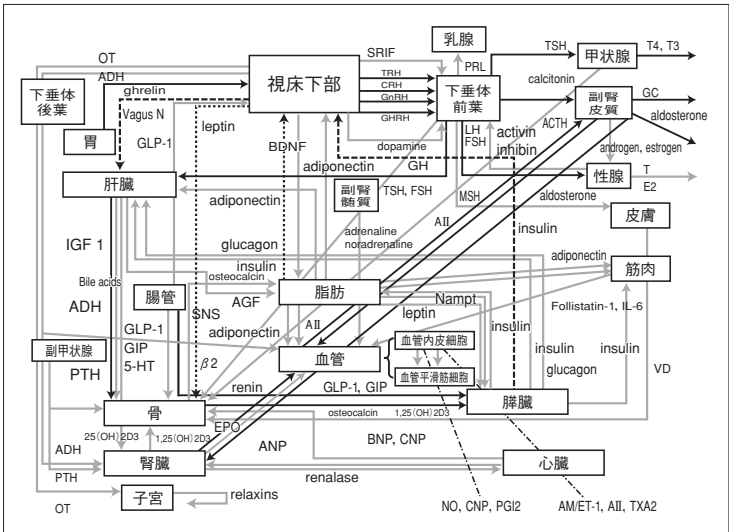


図 11-13 あらゆる器官のホルモンを介する連関マップ

不可能である。1つの手法は「複雑系 (complex system)」として生命を把握する方法 (サンタフェ研究所), もう1つはコンピュータ研究者らが提唱する「システム生物学 (systems biology)」である。

- さらに、「ネットワーク医学」の概念も内分泌代謝学に導入しなければいけない。代謝ネットワーク・疾患ネットワーク・社会ネットワークなど広い連関を指す。(→肥満および脂肪をめぐる新しい展開「肥満は社会的に「伝染」する」p.460参照)。ネットワークで捕らえた疾患群を“Diseasome”と呼ぶ。(図 11-14)
- 糖・脂質・アミノ酸の代謝経路マップ (図 11-15)。これは代謝ネットワーク (後述) の一部にすぎない。(memo 6)
- ネットワーク理論あるいはシステム生物学 (systems biology) の基本的概念→「ネットワーク医学」

1980年代から90年代にかけて、サンタフェ研究所の Stuart Kauffmannらを中心に複雑系、カオス理論が一世を風靡した。(実

… memorandum 6 …

代謝の研究は、19世紀にフランスのワイン製造会社が、酵母細胞がブドウ糖をアルコールと二酸化炭素に変えるプロセスをコントロールする必要に迫られて始まった。酵素 (enzyme) は「酵母の中に」という意味である。

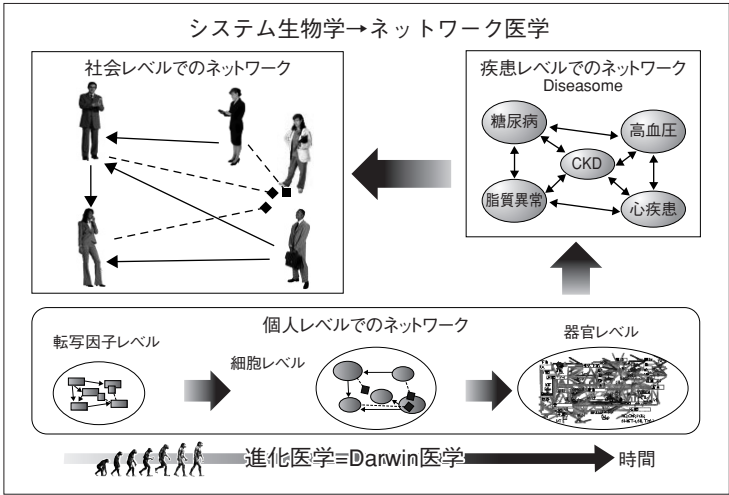


図11-14 システム生物学→ネットワーク医学

際には19世紀に既にポアンカレがカオスの概念を発見していたが、当時はqualitative theory of differential equations(微分方程式の質的理論と呼んでいた)。その後、Duncan Watts, Steven Strogatz, Arthur T Wintfree, Alberto Lazlo Barabasi, 蔵本由紀らによるネットワーク理論あるいは非線型科学が台頭してきた。それらの理論を生物学あるいは医学に応用しようとしているのがシステム生物学 (systems biology) であり、ネットワーク医学である。ちなみにシステム生物学のシステム (systems) は複数形であることは象徴的である。(memo 7)

- クラスター化……時間的・空間的に一緒に活性化される群が出現すること。組織特異的 mRNA 発現プロファイリングはこの例である。
- 小さな世界 (small-world network) ……クラスターが豊富に存在し少数のステップでどれともつながる小さいネットワーク。(memo 8)

… memorandum 7, 8 ……………

7. 映画化もされた M.クライトン (ハーバード大学医学部卒) のSF小説「The Lost World」は同じく医師であるコナン・ドイルの小説を、クローン技術とともにカオス理論を組み入れてリメイクしたものである。登場人物の台詞として「中間相においては、システムの迅速に発達する複雑性が、切迫したカオスの危険を隠してしまう。しかしリスクは存在するのだ」という複雑系の本質をついた言葉がある。
8. 「小さな世界ネットワーク」で比較的広く知られている事実は「世界の誰とでも6人でつながる」という「六次のへだたり (six degrees of separation)」である。

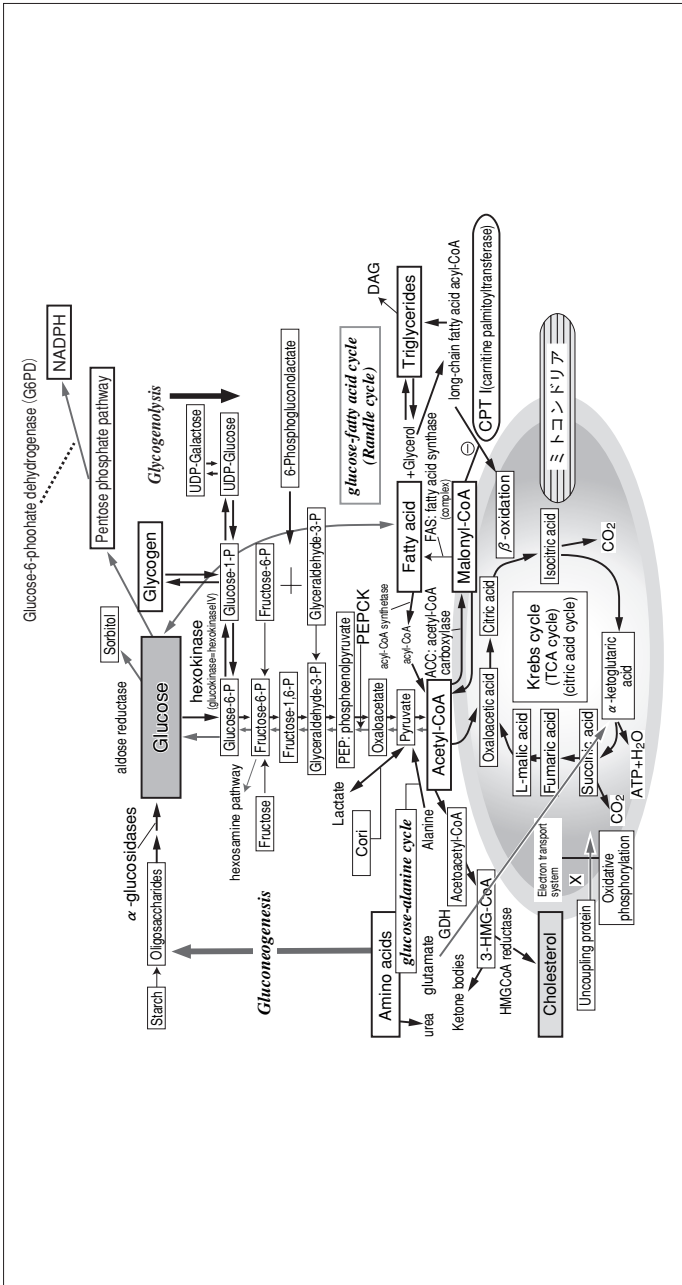


図11-15 糖・脂質・アミノ酸代謝の関係

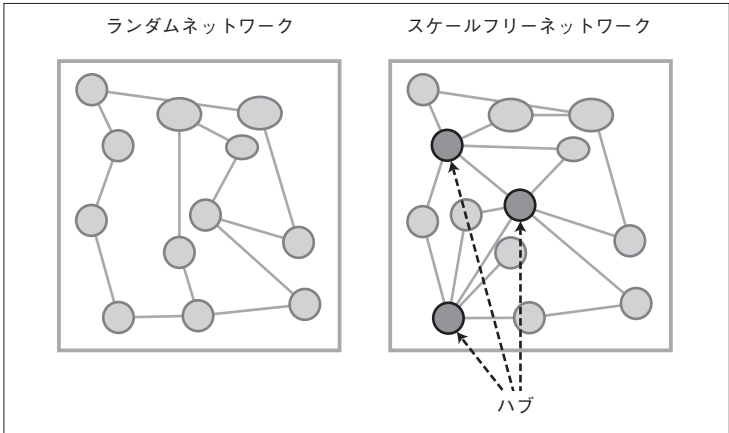


図11-16 ネットワークモデル

- 自己組織化 (self-organization) ……システム中のより低いレベルの構成要素間の数々の相互作用のみから、システム全体レベルのパターンが出現する過程。
- 創発 (emergence) ……相互作用から新しい性質が発現すること。
- システムは negative feedbackにより安定する。
- 相転移 (phase transition) ……物質の性質が突然変化すること。
(memo 9)
 - 一次相転移……物理量が不連続に変化する。
 - 二次相転移……転移点自体ははっきりしているが、物理量の飛躍はない。
- 非平衡開放系……外部世界に開かれており、かつ熱平衡状態から引き離された状態。
- ネットワークは次の2つに分類される (図11-16)。
 - random network ……要素としてのnodeにつながっているedge = linkの数が平均的であるもの。
 - scale-free network ……ほとんどのnodeには1つか2つのedge = link

… memorandum 9 ……

相転移の例としては、既述の時計遺伝子の集団振動の発生、ホタルの集団発光現象のほか、水が0℃で氷の結晶になること、低温で起こる超伝導現象などが挙げられる。「相転移」は進化医学でも用いられる概念である。アイゲンは、生物システムにとって突然変異によるエラーは好都合であり、あるしきい点を超えるまではより多くのエラーを犯すほど、より速く進化すると主張した。

しかないが、一部のnode（ハブhub）には大量のlinkが存在する。nodeとedge = linkの分布を両対数目盛で描くと直線になるのが特徴である。最大値に上限がないことから scale-freeと呼ばれる。

- 代謝ネットワーク、タンパク質相互作用ネットワークはscale-free networkである。
- システムはランダムから組織化へ相転移を示すが、臨界点の近くで無秩序から秩序が現れる時には、ベキ法則に従って自己組織化が起こる。現実のネットワークはこちらの形を取る。

linkの数はベキ法則に従う。⇒k個の分子と相互作用する分子の数はベキ法則に従って減少する。これをBarabási-Albertモデルと呼ぶ。

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

多くのネットワークでrは2から3の値をとる。

- 堅牢さ（robustness）……通常、変異に対するタンパクの「耐性」のことを指すが、最近ではシステムやエビデンスが安定していることを指すにも使う。
 - 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。これは総論に述べたように、内分泌代謝系そのものである。
 - 結合力の範囲が広いほど、すなわち nodeひとつに結合する数の変動が大きいほど、scale-free networkは安定化する。
- scale-free networkはランダムな変異には強い（robust）が、ハブを攻撃されると弱いという脆弱性を持つ。
- フラクタル（fractals）……自己相似的、すなわち部分が全体の相似形からなる構造で、ベキ法則に従う現象。World Wide Web（WWW）はその典型である。
- BZ反応（ペロウソフ・ジャボチンスキー Belousov Zhabotinsky 反応）……変化し続ける化学反応系。
- チューリングモデル（Turing model）……線形常微分方程式では安定なのに拡散が加わった偏微分方程式ではパターンが出現するもの。たとえば活性化因子と抑制因子がある場合に、抑制因子の拡散係数が活性化因子に比べてずっと大きい場合には、活性化因子のピークがある距離において周期的に繰り返されるパターンが出現する。（memo 10）
- 蔵本モデル……振動子間の相互作用は、位相差の正弦関数によるというもの。京都大学理学部 蔵本由紀名誉教授による。