

【特別寄稿】

“内分泌至上主義” — ネクスト・ワールド

(2016年7月 第34回 内分泌代謝学サマーセミナー 代表理事講演より)

日本内分泌学会 代表理事
慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科 教授
伊藤 裕

1. 内分泌学会の未来図とホルモン力

このたび、日本内分泌学会代表理事として若い学会員を鼓舞するエールの講演を依頼され、どのようにお話すればいいか、大変悩みました。偉そうなことを言っても、今時の若い人たちは、かえって引くだけですし、指導すべき立場にいる人は、やはり自分自身が、内分泌学を十分楽しんで一生懸命その追及に日夜精進する姿勢を示すことではじめて、若い人はついてくると思っております。そこで今日は、私にとりましての内分泌学の魅力、そして内分泌学のこれからの展開への期待をお話しさせていただくことで、若い方々へのエールとさせていただきたいと思います。

昨年、私は第88回内分泌学会総会を東京で主催させていただきましたが、その時のテーマが「内分泌至上主義、PAX ENDOCRINOLOGIA」です。内分泌学は全ての生命医科学の源泉であり、これからもずっとそうであり続けるという思いでこの言葉を創りました。この言葉は、学会員の皆さんに大変熱く受け入れてもらいました。それは、内分泌学会の会員の皆さんが、やはり内分泌学は全ての生命科学の基盤になっていると信じていて、この言葉がすーと得心できたからだと思います。

今日は、「内分泌至上主義—ネクスト・ワールド」と題して、今後の内分泌学の展開に関する私なりのスコープを述べさせていただきたいと思います。

「内分泌至上主義—ネクスト・ワールド」を考えたとき浮かんだ私のイメージを一枚の絵にしました（図1）。この上の図の部分は、ルネッサンスの代表画家ラファエロが描いた「アテナイの学堂」です。いろんな人が、学堂に集まっています。真ん中にいるのがプラトンとアリストテレスです。

実はこのプラトンは、レオナルド・ダ・ヴィンチの顔を模して描かれています。それから、その隣にはソクラテスがいますし、ピタゴラスやユークリッドも下のほうに描かれています。中央部に、ラファエロは自分のライバルであったミケランジェロを配置しています。ミケランジェロとレオナルド・ダ・ヴィンチは犬猿の仲でしたが、ダビンチに可愛がられた自分を右端に描いています。



図1 内分泌学会未来図

私は、この図がとても好きです。なぜなら、ラファエロは、昔の非常に偉い人を描いてはいますが、自分も含め、きちっとラファエロと同世代の人物も同じ空間に配している。つまり、自分たちの力に対する自信を誇らしげに示しているのだと思います。この有り様を私は、いまの内分泌学会に望んでいます。偉い人はやはり威風堂々と活動していて、それと同じ空間で、若手も自信満々、発言権をもっているという雰囲気大切にしたいと思っています。

しかし、現在のそうした活動メンバーだけではだめです。この絵の下部分は、一昨年、土星の第2惑星エンケラドゥスに、探索船カッシーニがたどり着いた時のイメージを示しています。この衛星には、水があって、熱がある。そして有機物があるということがわかり、地球外生物がここにいるんじゃないかということで非常に注目されました。このイメージをこの

絵に配したのは、内分泌学会の豊かな土壌と熱気の中で、新しい人たちがどんどん登場してきてほしいという思いからです。

「内分泌至上主義」のイメージを、私は、大会ポスターにおいて、東京大学宇宙線研究所附属神岡宇宙素粒子研究施設のスーパーカミオカンデに託しました（図2）。

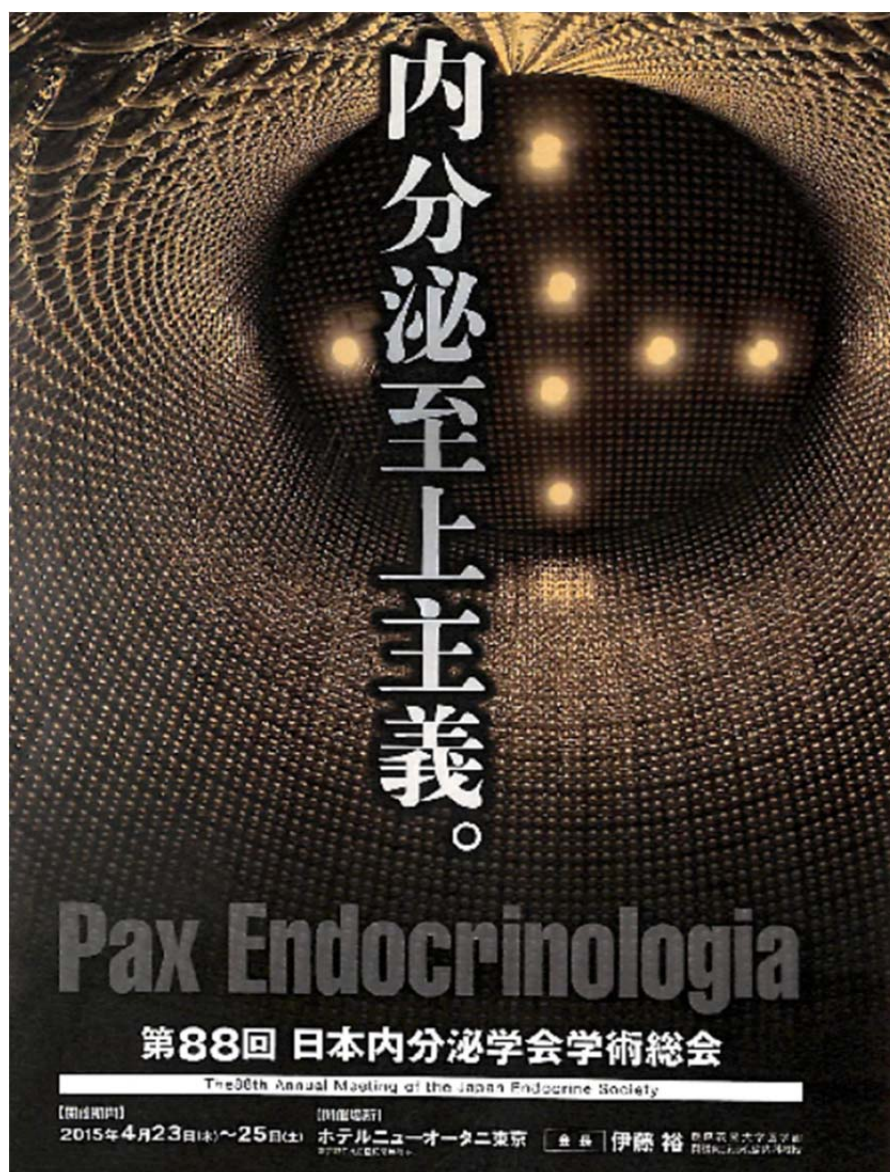


図2 第88回 日本内分泌学会学術総会ポスターテーマ「内分泌至上主義」

作成当時は、日本の誇る小柴昌俊東京大学特別栄誉教授のニュートリノ検出の栄誉に肖りたいとの思いでしたが、まさか大会六か月後に、梶田隆章教授が

ノーベル物理学賞を受賞されるとは思ってもありませんでした。この時空的広がりコンセプトは、私は 2003 年に「メタボリックドミノ」として表現いたしました。当時多くの批判もございましたけれども、次第に多くの方々に受け入れられてまいりました。そして 10 年経ちまして、今アップデートされるべき時に来ています（図 3）。内臓肥満をベースにしたメタボリックシンドロームの状態はかなり上流にあり、その後糖尿病の発症が見られます。慢性腎臓病（CKD；Chronic Kidney Diseases）という概念がその後登場し、CKD も、糖尿病と同じくドミノの中流あたりに位置します。なぜ CKD が重要かというと、CKD が心血管病を引き起こすからであり（心腎連関）、「メタボリックドミノ」はまさにこの臓器連関を正しく表しています。

当時、メタボリックドミノの流れと癌の関係はあまり認識されませんでした。現在では、糖尿病患者では癌の問題が大きいことが示され、「癌」のドミノも配すべきことが明らかになりました。すなわち現在、非感染性疾患（NCDs；Non-communicable Diseases）と称される疾患全体を「メタボリックドミノ」は表現するものとなっています。「メタボリックドミノ」では、「臓器連関」と「臓器の時間」の概念が重要です。そして NCDs のすべてにおいて、「ホルモンの力」は非常に大きいと私は考えており、これが「内分泌至上主義」ということです。

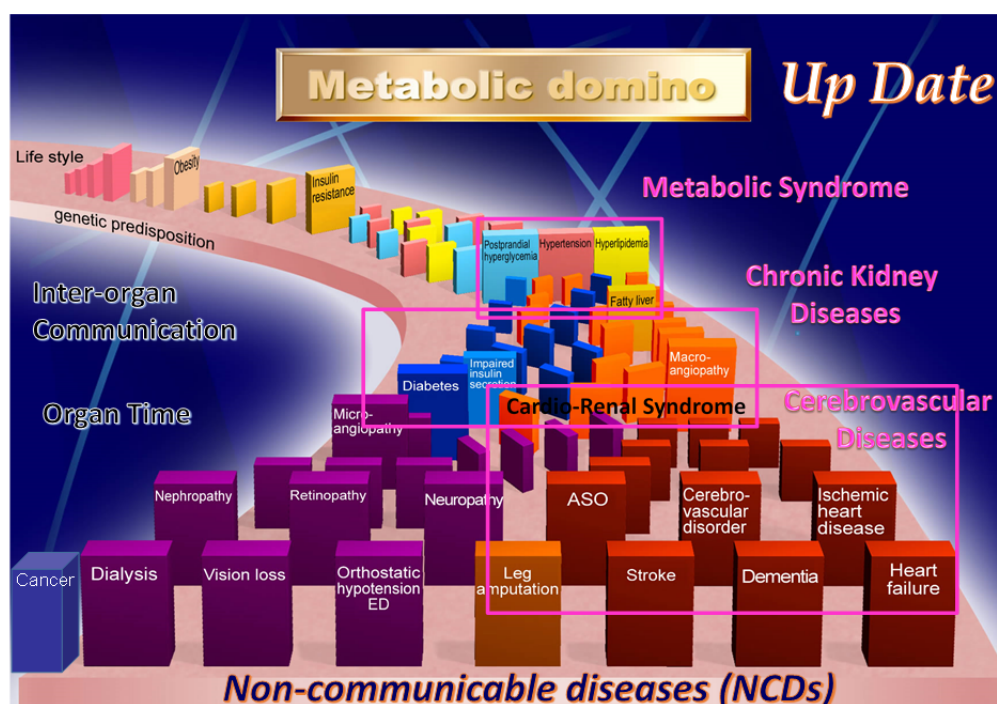


図 3 メタボリックドミノ・アップデート

2. ホルモンの新しい活路 – “群れ”をつなぐ力

高峰譲吉博士により、1901年、アドレナリンが結晶化され、20世紀とともに内分泌学は華々しく幕を開け、その後、数々のホルモンが発見されました。ホルモン発見の歴史を見ますと1971年、松尾先生によりLHRHが発見されてからは、日本人研究者の貢献は圧倒的であります。1980年以降のホルモン発見のゴールドラッシュ期におきまして、松尾壽之、寒川賢治、柳沢正史、北村和雄、児島将康先生らにより、ナトリウム利尿ペプチド(ANP,BNP,CNP)、エンドセリン、アドレノメジュリン、グレリンやオレキシンが次々と発見され、当時大学院生であった私は、体のすべての臓器がホルモン産生臓器になりうると感じました。

今世紀になり、FGF23、キスペプチンなどの新ホルモンの発見は、やや頭打ちとなっていますが、ホルモンの概念は進化していると私は考えています。

たとえば、オキシトシンは我々の学生の頃は、子宮収縮のホルモンとしか習いませんでしたが、生涯通じて、男でも定常的に分泌されています。最近の研究により、オキシトシンは、ドーパミン作動ニューロンにより形成される報酬系にも作用して、いわゆるコミットメント（絆の情感）—自分のパートナーとして、その人しかあり得ないと思える気持ちを引き起こすことが、ヒトでもある程度証明されつつあります。つまり、同じホルモンも末梢と中枢の双方で異なった作用を示し、一定の合目的な統合的な機能を発揮することが認識されるようになってきました。さらに、これまでホルモンは、一個人の中での内部環境の維持のために存在すると考えられてきました。しかし、一人の人間の中でホルモンを考えるだけではなくて、人と人との中でのホルモンの意義、あるいはもっと大きく社会全体の中でのホルモンの意義ということも、これからは考えていかなくてはいけない時代になってきました。

私は、人と人という関係だけにはとどまらないと思っています。ホルモン分泌環境とロボットの関係に注目しています。「マツコロイド」を作った大阪大学の石黒浩教授は、「ハグビー」とよばれる、抱擁するためのロボットを使用して実験を行いました。一方の群はiPhoneで15分間、誰かと話をする、一方はハグビーを抱くという行動をした時に、血液中や唾液中のコルチゾール濃度を測定したところ、ハグビーを抱いた群のほうが、有意にコルチゾール濃度は低下していました。ストレス社会、あるいは高齢者独居社会（たとえ家族と一緒に住んでいても老人は同居人に大変気を使っている

そうです。)において、我々のホルモン環境を整えることにロボットは一役買うのではないかと考えています。社会性とホルモンは大きな課題です。

ソフトバンクは、現在コミュニケーションロボット、ペッパー君の普及に力を入れています。このロボットに感情を植え付けようというプロジェクトが粛々と進んでいます。

実装された「感情エンジン」ですが、ペッパー君の目、耳から入る情報、あるいは体が揺すぶられたという体動情報などを統合して、32種類の“感情”として判断させ、行動としてアウトプットするプログラムがつくられています。感情の種類は更に、100種類以上に増やされる予定です。

快・不快、不審、抑うつ、思考停止、満足、自信、意欲など、いろいろな感情座標軸がありますが、私が非常に面白いと思ったのは、ソフトバンクの開発チームはこの感情の種類とその大きさをホルモンの種類とその量に置き換えようとしている点です。もちろん、一定の「感情」を便宜的な指標として「ホルモン」という表記に置き換えているのですが、大変興味深いと思います。オピオイド、メラトニン、ドーパミン、セロトニン、アンドロゲン、テストステロン（なぜか、アンドロゲン、テストステロンは不愉快の範疇にあります。）などの名前があります。我々の感情の問題は「ホルモンの多寡」で表されるとの彼らの気づきは、鋭くもホルモンの新しい本質を示していますし、今後、人と人とのコミュニケーションにホルモンはもっと活かしていけるということを象徴していると思います。

ロボットだけではなくて、私はホルモンと微生物との関係にも注目しています。現在、「腸内細菌叢、腸内フローラ」が注目されています。我々の腸の中には、別のキングダムが存在します。腸内細菌は100兆個ぐらい存在します。つまり、我々の体細胞一個に一匹の細菌がいる勘定になります。この我々の体のすぐ外に棲まう微生物とのコミュニケーションにおいてもホルモンは重要であると思われます。いわゆる、**Microbial Endocrinology**の概念です。我々ホストとマイクロバイオータの間には、神経内分泌学的作用が介在していて、二つのキングダムは、ホルモンを介して情報の共有、シグナル伝達を双方向性に行っているという考えです。

例えば、腸内細菌叢が作り出す短鎖脂肪酸である、酪酸、酢酸やプロピオン酸は、我々の体に取り込まれることによって、腸管に作用してインクレチン分泌などを制御するだけでなく体内を循環しホルモン作用を発揮したり、また腸管周囲の神経叢に作用して神経伝達物質として、エネルギー代謝更には、神経精神機能にも影響する可能性が示されています。

もう一つ重要な点は、彼らが作ったホルモン様物質は、我々自身も共通のシグナル分子として使うことができるということです。例えば腸内細菌由来の AI-3 という物質は、我々の細胞膜レセプターにも結合できますし、AHL という物質は我々の細胞においても核内受容体に作用することができます。ですから、広義のホルモンは人間と微生物との共生社会において、そのコミュニケーションにも使用されているわけで、今後の内分泌学の一つの方向性となりうると思います。

3. メタボリックドミノと臓器の時間

今後の内分泌学を考えるうえで、もう一つ大事な概念は「時間」です。メタボリックドミノにおいて糖尿病のドミノが倒れるときには、インスリン分泌不全のドミノが倒れている必要がありますが、最近このインスリン分泌不全において膵臓ラ氏島のベータ細胞の細胞量の低下も重要であることが示されています。最近我々は、時系列的にこのベータ細胞の数の変化について欧米人と日本人を比較した研究を行っています。欧米人では肥満が高度になってはじめて糖尿病が発生します。これは、肥満の状態ではラ氏島の肥大が起こり、ベータ細胞の数が増えてインスリン分泌が亢進するため、なかなか糖尿病には至らないことが一因であると考えられます。

一方、日本人では肥満になってもベータ細胞量は、非肥満者と比べ増加せず、肥満が軽症の段階でベータ細胞の減少が始まり糖尿病になっていくことが明らかになりました。このように時間の流れの中で病気の発症をとられることが重要です。

また、別の例として組織炎症が挙げられます。メタボリックシンドロームにおいて、内臓脂肪組織での炎症が中心的意義を有することはこの10年間言われ続けてきました。しかし、我々はそこにもやはり臓器連関を視野に入れた時系列的なイベントの把握が大切であると考えました。高脂肪食による肥満、耐糖能異常においては、実は最も早い段階で大腸で炎症が起こり、その次に肝臓、そして最後に脂肪組織で炎症が起こることを動物実験で証明しました。体内のローグレードの臓器慢性炎症においても、臓器間のヒエラルキーが存在する可能性があるのです。すなわち、腸管での炎症を抑制する遺伝子改変動物を作成すると、カロリー過多による肥満が生じても腸管で炎症が起こらなければ、肝臓や脂肪組織では炎症が起こらず耐糖能異常も認められませんでした。現在我々は、この肥満に関連した腸での炎症－肥満関連腸炎、

Obesity-associated Gut Inflammation という概念を提唱し、臨床的意義を探索しようとしています。

4. 臓器の記憶 — ホメオスタシスへの挑戦

さて、時間の流れの中での恒常性の維持、「ホメオスタシス」は、内分泌学のゴールデンスタンダードであり続けてきました。ブレナイ代謝環境が維持されるためにホルモンが存在するといっても過言ではありません。しかし、実際の生命活動は、螺旋階段のようなものです。同じプロセスをくりかえすことでなるべく軸がぶれないようにしている一方、螺旋状に階段を上がっていく、つまり全く同じ位置にはとどまてはいないという営みこそが生命です。臓器に対するストレスが生じると、そのストレス応答の中で、臓器の機能・構造がリモデリングを受けることによって再び同じストレス刺激が来ても、もはや全く同じ応答が起こることはないというスパイラルなモデルを私たち内分泌学者は頭に置いておかないといけないと思います。

私は、臓器のリモデリングにより生じる反応性の違いの発生を「臓器の記憶（メモリー）」と呼んでいます。記憶は、消去、書き換えできるものもあり、可逆性、不可逆性の問題（Plasticity）は重要です。私は、このメモリーの形成（学習）と改変におけるホルモンの意義に注目しています。

我々は、特に、治療のメモリー効果に注目しています。糖尿病合併症発症における血糖コントロールの意義を検証した UKPDS 研究では、15年間の試験期間中、厳格に血糖をコントロールした群と通常の治療群を比べてみると、確かにタイトに血糖をコントロールした群の方が、有意に心血管イベントが少なかったことが示されました。そして面白いことに、そのフォローアップスタディー、つまり両方の群に同じ血糖コントロールを施しその効果を見る試験では、やはりそれまで厳格に治療をした群のほうが、10年間のフォローアップにおいてもイベントの発生が少なかったことが報告されました。これは Glucose Memory あるいは、Legacy Effect と言われています。

我々は高血圧の治療記憶を研究してきました。SHR という遺伝的に血圧が上昇し脳卒中で死んでいくラットを用いて、高血圧発症時期だけレニン・アンジオテンシン系の阻害剤で治療すると、その後治療をやめたとしても血圧の上昇は抑制され続ける。あるいは、高血圧になってしまった場合でも、初期であれば短期間レニン・アンジオテンシン系を阻害すれば、投薬を中止しても高血圧は治ったままであることが示されました。こうしたことが人でも

起これば、我々は有効に予防（**prevention**）、あるいは退行（**regression**）を実現することができる可能性があります。そこで、更に我々は臨床研究も行いました。**prevention**の研究は、**Julius S** 先生が **TROPHY** 試験として実施され、高血圧前症の人に2年間だけレニン・アンジオテンシン系を阻害しておくのと休薬後も、高血圧が発症する率が有意に低いことが報告されました。**regression**に関しては、我々は高血圧になったばかりの人にレニン・アンジオテンシン系の阻害剤を1年間投与し高血圧を治療して、その後投薬を止めるという **STAR CAST** 試験を実施しました。その結果、投薬中止後カルシウム拮抗剤投与群より、レニン・アンジオテンシン系阻害剤投与群のほうが高血圧の再発までの時間が有意に長かったという結果を得ました。

この **Treatment Memory** の機序を明らかにするため、我々は塩分に注目して更に研究を行いました。遺伝的に高血圧になる **SHR** で、高血圧の発症のある一定の期間に高食塩を与えると更に血圧が上がり、その後正常食に戻しても血圧は通常食を与えた群より高いままでした。別のモデル、**Dahl** 食塩感受性高血圧ラットでも高塩分を与えると高血圧になりましたが、通常食に戻しても血圧は上がったままでした。つまり、「塩分メモリー」が存在することが示されました。

このメモリーが体のどこに格納されているかを明らかにするため、我々は腎臓の移植実験を行いました。一時的に高食塩にした後普通食に戻しても血圧が高いままのラット（塩分メモリーありのラット）の腎臓とずっと正常食で正常血圧のラット（塩分メモリーなしのラット）の腎臓をお互いに入れ換えると、正常血圧のラットは上昇し、高血圧のラットの血圧は正常化しました。つまり、「塩分メモリー」は腎臓の中にあつたのです。しかも、この「臓器の記憶」は移植することができました。

この臓器の記憶のメカニズムにはおそらく現在注目されている、エピゲノム制御が関与していると思われます。一時的な刺激でエピゲノム修飾が起こると、刺激が終息した後もそのエピジェネティックマーキングは残り遺伝子の発現の変化は持続するという現象は記憶の発生をうまく説明すると考えられます。

腎臓の記憶ということに関し、現在我々は精力的に仕事をしておりますが、まとめると、慢性腎臓病や糖尿病による刺激が反復することで転写因子やエピゲノム修飾因子の変化が生じ、エピゲノム修飾により長期的な影響を及ぼす可能性を示すことができました。

面白いことは、アンジオテンシンはエピゲノム修飾因子を変化させることが

できるということです。レニン・アンジオテンシン系を阻害することで、臓器記憶を書き換えることができるかも知れないのです。ですから、今後の内分泌学の一つの方向性としてホルモンとエピジェネティックス、メモリーという研究も有望ではないかと考えます。

5. 先制医療と“個”の未来予見

先制医療（pre-emptive medicine）は、井村裕夫先生が唱えられている今後の医療の新しいあり方です。個々人の臓器の変容を超早期に検出して直ちに正しく介入して未然に病を抑え込むというもので、これは完全に“個の医療”であります。各々の臓器でそれぞれスパイラルに進んでいく変化の蓄積の結果、NCDsや老化が起こってきます。こういった状況をより早く検出して介入することが先制医療であります。我々は糖尿病性腎症の先制医療に取り組んでいます。

我々が注目した分子は SIRTUIN で、これは NAD に依存した脱アセチル化酵素です。エネルギー代謝状態を感知して活性化されるエピジェネティックなモジュレーターです。Sirt1 は腎臓の尿細管とポドサイトの双方に発現していますが、我々は糖尿病では、まず高血糖が起こるとメタボリックに非常にアクティブな尿細管での Sirt1 の発現が落ち、このことがトリガーになって糸球体の Sirt1 発現が低下し、その結果、接着分子の Claudin1 がエピジェネティックにアップレギュレーションされて糸球体のスリット機能を傷害し、アルブミン尿の出現に繋がるということを報告しました。

更に、糸球体の Sirt1 の発現が下がるのは、NAD の前駆体である NMN（ニコチンアミドモノヌクレオチド）の糸球体への送達が減少するからであることも明らかにしました。

液性因子の減少があり病態が形成されるときには、この液性因子を補充して病気を治すという考えは、内分泌学の王道であります。そこで、我々は NMN をヒトに投与することで糖尿病性腎症の先制医療に応用しようと考えています。現在、健常人で安全性確認試験を始めたところです。

一方、米国では Precision Medicine というアプローチがあります。これは、個々人から集積したビッグデータをコンピュータ解析し、ある薬物に感受性が高い群やある疾患に罹患しやすい群などを、精度を高めて区分けするための医療—サブグルーピングにより効率の良い医療資源投下を行う医療ではないかと私流には考えています。的確に効率的な医療を施していく

“的確医療”であり、それがアメリカ政府の思惑ではないかと思います。的確医療を推し進めることで、公衆の医療から個の医療にまで行きつけるのが問題です。つまり、“群れのデータ”から“個のデータ”にまで本当に推し進めることができるのかが、私の大きな疑問であり関心事であります。

6. 人工知能と創発性

囲碁が AI “アルファゴ” に負けたことが話題となりました。チェスそして将棋でヒトがコンピュータに負けても、碁だけは今から 30 年間ぐらいの間は、人間は絶対に負けると言われていたのに一勝四敗でヨーロッパチャンピオンは負けました。ディープラーニングは我々の予想をはるかに超えたスピードで進んでいます。そうした中で、“群れ”の過去のデータから未来に起こる“個”の出来事を予測することができるようになるのでしょうか。

この点で私が、興味持ったのは、お亡くなりになられた神戸の理研の笹井芳樹先生が 2013 年にネイチャーにシングルネームで書かれたレビューです。そこで彼が取り上げている問題は **self-organization** という事象です。ES 細胞や iPS 細胞から 200 個ほどの細胞集団 **neurosphere** を作らせると、同じ細胞集団でありながら、自然と一部の細胞の陥入などが起こり眼球網膜の形態形成がなされ、それと並行して網膜色素細胞、網膜神経細胞への分化が見られます。パターン構造を持たない、同じエレメントの集団から、パターン、序列を持った構築が生まれることに彼は注目しました。下垂体、腸管、歯牙の形成においても同じような現象が観察されます。これはとても大ごとです。まえもって手本となるパターンがないところから、同じ顔をしたエレメントが集まるということだけで組織ができたのです。“群れ”の意味あい、群れることで得られる情報が存在することを示していると思います。

なぜこんな芸当ができるのかという理由について笹井先生は、**bi-stability** ということを挙げておられます。バイスタビリティというのは、個の細胞の“次”の状態として二つの状態が用意されている、そのどちらに転んでもいいし、そしてどちらになったとしてもエントロピー的に安定な状態であるという事態があり、そのことが大切だということです。その両極の二つの状態の間にいるときは、“個”は不安定でありその不安定さを解消するように系全体は動いていくとしています。そもそも二つの極がどうしてできるのかは不明ではありますが、この二つの極は自分自身の増殖を高め、

相手の極の細胞の増殖を抑制する液性因子を分泌する性質があります。

逆に言うとそのような状態がつくられたときに、**bi-stability** が実現します。「ヒステリシス、**hysteresis**（履歴効果）；ある系の状態が現在加えられている力だけでなく、過去に加わった力に依存して変化すること」は、私は「臓器の記憶」形成の理解において大切であると思っています。この現象にも、**bi-stability**—二つの極の間にある状態は非常に不安定であって、ちょっとした状況の揺らぎによってどちらの状態にも傾いていて、その結果が次の状態の選択に影響を及ぼすという状態が重要です。また、**bi-stability** は、いわゆる **Epigenetic Landscape** の図に示される細胞系譜の分化の進行においても、その考えが反映されています。再生医学における **reprogramming** は、**bi-stability** の不安定さを解消するために進行する、かなり“行き当たりばったりにも見える”、予測困難な分化の経路を逆行させようとするものであるともいえます。

このような集団における「偶然性」を、今日注目されている「システム医学」でどこまで予測できるのでしょうか。さまざまなオミックス解析から得られた膨大なデータを、既存のメタボリックパスウェイやタンパク相互作用マップなど、過去の経験から描いた“地図”を用いて見定めていくことで本当に生体の未来は予測できるのでしょうか。

笹井先生は、細胞集団のこうした挙動を **Cytosystems dynamics** という言葉で表現しています。そしてその把握には、細胞、細胞間、組織、臓器間などのいろいろな階層において、彼の言葉を使うと **in toto imaging**（**toto**とはトータル）を可能とする技術の開発が必要であるとしています。シングルセルオミックス、マルチチャンネルレコーディング、物理的力の分布マッピング法などを開発し、しかも一細胞レベルでその変化を操作することができるようになること。また、それらの情報をもとに数理モデルを構築し現実との隔たりを極限まで小さくしていく努力が今後の研究において実現されなければならないとしています。

ジャック・モノーの『偶然と必然』が書かれて40年経ちました。この大ベストセラーを私も大学の時読みましたが、全然理解できませんでした。原題は、**Le hazard et la necessite** ですが、偶然は **hazard** で、これはサイコロという意味で、根拠がないということです。もう少し具体的には、モノーは、偶然というのは創発、**emergence**、必然は合目的性、**teleomoie** であるとしています。生物の合目的性とは何かというと、多分、種の保存、個体の保存なのだとしています。そしてモノーが結論づけているのは、創発が

合目的性に先行するということです。(さらに、創発の結果が一見合目的性を有しているように見えるとありますが、この辺りは曖昧に感じられます。) 創発というのはまさに、笹井先生の組織自己構築実験で示されている高次元複雑性の実現であり、この上位の階層で見られる現象は下位の階層で構成する成分の性格からは演繹することができないと、モノーも記述しています。笹井先生は、これまでの科学研究での演繹的なやり方、ボトムアップ式のアプローチでは絶対にものごとの本質にはたどり着かないとしています。

これまで内分泌学は、ホルモンを一つ一つ丹念に発見し、“大物”のホルモンの演繹的な解析により、着実に生命現象の理解を深めてきました。木を探して森を知るやり方です。一方、笹井先生は集団のふるまいの中から一つのコアとなる制御原理、モジュールを見つけていくことこそが大事であるとしています。

私は、福岡伸一先生とは比較的親しくさせていただいておりますが、彼もその著書『世界は分けてもわからない』で、やっぱり **reductionism** からは脱皮しないといけないと述べています。人工知能は人間を超えるんですかと彼に質問すると、もうその質問は聞き飽きたと言われます。生物、生命体というのは同時性の中に有限の時間を作り出すことができる。しかし、AI というのは過去に起こったことのリストから選び出すだけである (**reductionism** そのもの)。AI は、フリーズされた時間を繋ぐことで繋がりを作ることができるが、そこには本当の時間が流れているわけではないと言っておられます。

今後、我々は本当に“群れの振る舞い”から“個人の将来”を予測できるようになるのでしょうか。過去の膨大な集団の情報から、偶然性、創発性を有する我々の将来を予知できるようになるのか—この問題は容易に結論づけられない大命題です。「予知とナビゲーションの医学」は、我々内分泌学者にとっても、今後大変大きなテーマになっていくと思います。

7. Endocrinology Continuum への希求 — “対馬の誓い”

最後に、内分泌学会への私の願いを述べてこの講演を終わりたいと思います。井村先生は最近『健康長寿のための医学』を書かれました。その中で、ライフコース・ヘルスケアという概念が示されています。我々は受精した時からある一定の方向に方向づけられていっており、出生後、社会の中で群れとして生きていく中で様々なエピゲノム制御のもと、どんどんプログラミングが

なされていきます。特に受精後の1000日間がそのヒトの一生において極めて重要であるともいわれています。最近では、井村先生が注目されているように、「社会」の重みがどんどん大きくなっています。こどもの虐待、子供を育てる気持ちを持たない親の出現などの社会環境の中でこどものプログラミングは粛々と進んでいく。このような人間の一生のコースを全体的に俯瞰して、社会全体で個々人のヘルスケアを考えていくべきであると書かれています。“個”と“群れ”の問題は常に我々について回ります。

受精した瞬間から死ぬまでのライフコースの行く末の決定に、ホルモンはそのメンバーの重要性は変わるとしても継続的に関わっています。ですから我々内分泌学会は、ライフスタイルのすべてに関わる必要がある。内科、外科のみならず、基礎医学、産婦人科、小児科学、泌尿器学、精神神経学、老年病学、ときには社会学（心理学、死生学など）など幅広い領域のアライアンスの中で内分泌学の全貌を俯瞰する姿勢を学会員全体がシェアすることが必要であると思います。

今後の内分泌学会の未来を一つの言葉に託しました。

「Endocrinology Continuum」です。

Continuumは、連続体ということです。一人の人間を見た時、受精卵から始まって死ぬまでのContinuumがあり、社会の中では一個人だけで終わることはなく、人対人、社会全体のなかでの関係があり、更にはヒト以外の生命体との共生関係もあり、そこにもContinuumが存在する。内分泌学会としても、我々と関連した学会との連続的なつながりContinuumが大切である。

こうしたいろいろな意味合いを込めて、Endocrinology Continuumという言葉进行提案します。この言葉を大切に、その実現を希求し、これからも精進していきたくて考えております。どうか、この言葉のもとに、若い人たちも希望をもって内分泌学を謳歌し極めてほしいと思います。

明日は皆さんとともに亜細亜大陸と日本列島の架け橋、対馬に渡ります。そこで、この宣言を「対馬の誓い；Tsushima Oath」とさせていただきますと思います。

[了]