

生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出

研究開発総括 (PS): 吉村 昭彦 (慶應義塾大学医学部)

研究開発副総括 (PO): 横溝 岳彦 (順天堂大学医学部)



公募要領 P.46

生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出



研究開発目標

生体組織の適応・修復機構の時空間的理解に基づく生命現象の探求と医療技術シーズの創出

適応とは傷害やストレスを受けた組織が機能を維持するための生体反応全般を意味する。

達成目標

組織適応・修復という、複雑かつ未解明の生体維持システムへと切り込むことで、生命現象や疾患の理解を飛躍的に深化させ、健康・医療技術の創出を目指す。具体的には、免疫、発生・再生、神経、代謝、内分泌等の生体制御システムに関する分野において、4次元イメージング、オルガノイド技術など関連する最先端の技術の開発・活用も加速させつつ、各分野の枠組の中に留まらず、複数分野の戦略的糾合を図ることで、以下の達成を目指す。

- (1) 生体組織適応・修復機構の維持・破綻メカニズムの解明
- (2) 生体組織適応・修復機構の時空間(4次元)解析技術の確立とその活用・展開
- (3) 生体組織適応・修復機構の制御因子の同定、予防・診断・治療技術シーズ創出

研究開発領域の概要



生体は、様々な組織損傷や過重な臓器ストレスに対して、組織を**適応・修復**することで、その**機能を維持**している。しかしながら、その制御機構が**破綻**すると、組織は機能不全に陥り、やがて重篤な**疾患**の発症に至る。

(例)

※損傷後の**線維化**によって生じる**腎疾患や肝疾患、心疾患**
※組織ストレスによって生ずる**神経変性疾患や生活習慣病**
※腎臓、神経、免疫が関与する**心筋梗塞、脳梗塞**の増悪化



○局所の現象に止まらず、**臓器間や組織間、細胞間の相互作用**も含めた**生体組織の適応・修復機構の維持・破綻メカニズム**を解明し、その知見に基づく**有効な治療法や予防法を確立**することが望まれる。

○そのために、これまで免疫、発生・再生、神経、代謝、内分泌システムなど、**生体制御システム分野ごとにおこなわれてきた生体組織の適応・修復機構に関わる研究を融合し、新たな研究分野**としてさらに発展させる。

本領域でのテーマ設定の留意点

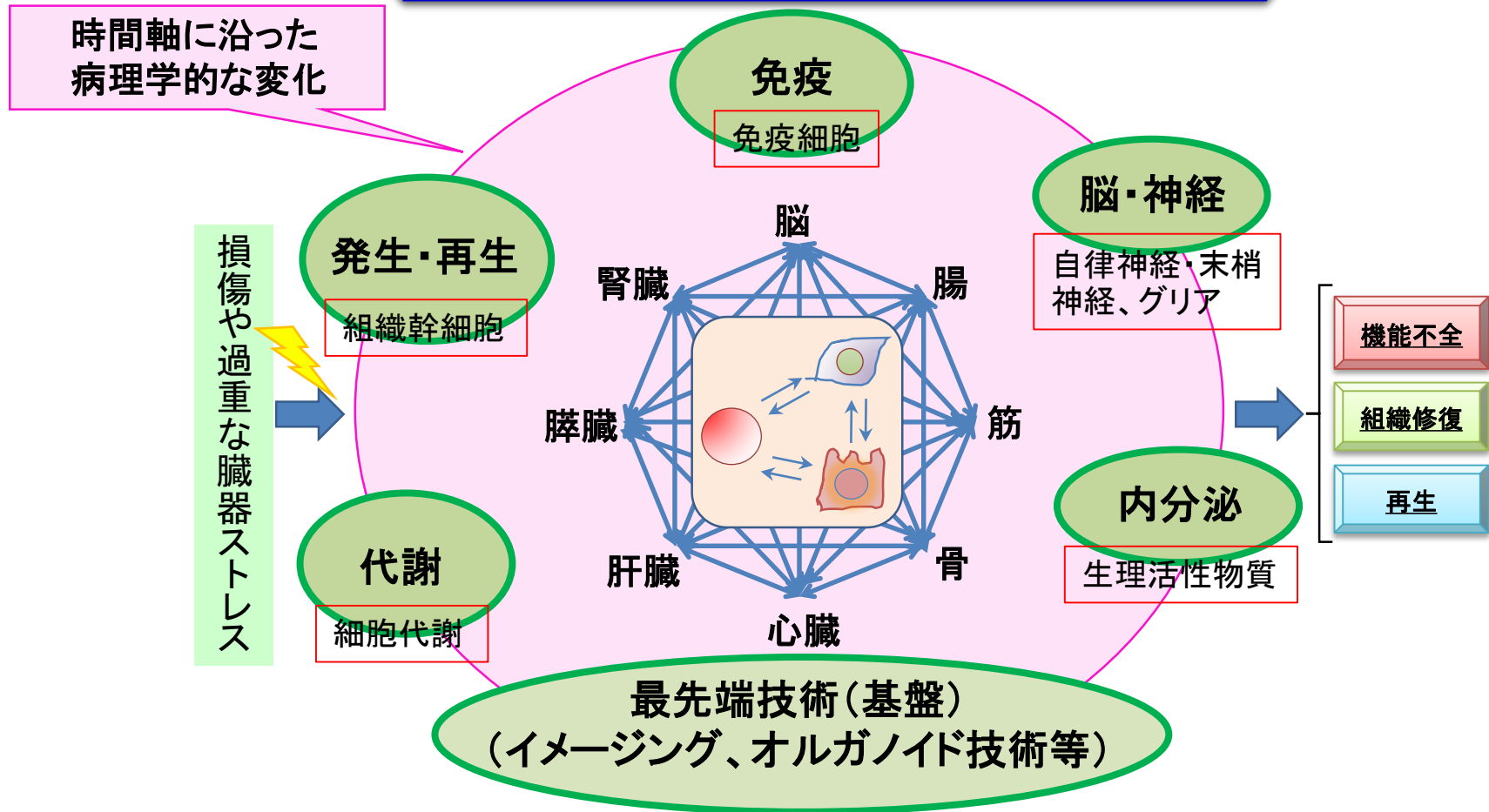


- 複数の**細胞・臓器間の相互作用**(生体制御システム)を対象として、**総合的な理解**を深めることが重要であり、免疫、脳・神経、発生・再生、代謝、内分泌などの複数の**研究分野を融合**し、最先端技術(遺伝子解析技術、オミックス技術、一細胞解析技術、オルガノイド技術、イメージング等)を活用し研究開発を進める。
- 健全な状態から組織の損傷や変性を経て、疾患、或いはリモデリングを経て定常状態に至るまでの**時空間軸**に沿った病理学的な変化の過程を、**分子、細胞レベルで詳細に解析**する。或いはイメージング技術を用いた生体内での**ダイナミックな病態変化**を捉える。
- 単一臓器の傷害であっても複数の細胞(外部から流入する細胞や因子も含む)あるいは他の臓器(組織)との相互作用を時空間的に解析する。

研究開発領域の分野連関イメージ



生体組織の「適応・修復」



研究開発領域の概念図



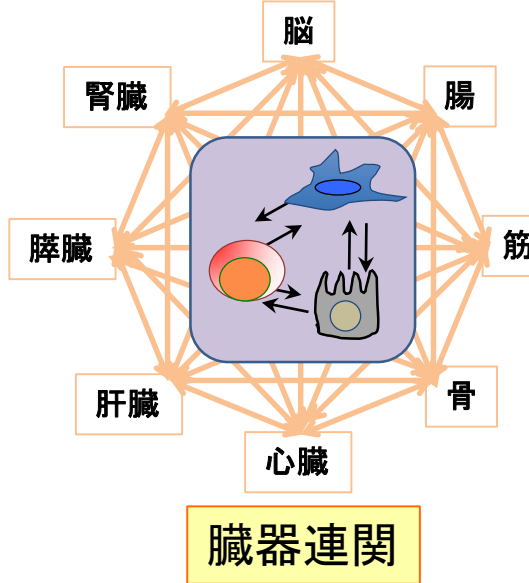
損傷や過重な臓器ストレス

外因性損傷
(虚血、外傷等)

内因性損傷
(酸化ストレス, ERストレス, 精神的ストレス等)

神経変性

適応・修復機構による組織機能の維持



炎症

組織修復

リモデリング

組織幹細胞による再生

機能不全

<疾患例>

- ・線維化の進行による心疾患、肝疾患、腎疾患

- ・組織ストレスにより生ずる神経変性疾患、生活習慣病

- ・腎臓、神経、免疫が関与する心筋梗塞、脳梗塞などの増悪化

破綻

回復

時間軸に沿った病理学的変化

最先端技術を活用した解析

- ・一細胞解析
- ・NGS遺伝子解析
- ・オルガノイド技術
- ・イメージング技術
- ・オミックス解析等

修復担当細胞の同定

修復因子、遺伝子の同定

時空間解析技術の確立とその活用・展開

維持・破綻・慢性化メカニズム解明

予防・診断・治療技術シーズの創出

研究開発提案例(1)



- 疾患モデル動物、ヒト疾患サンプルを用いた組織の適応・修復機構の維持・破綻のメカニズム解明。**生理活性物質や神経系、免疫系を介した臓器間、組織間、細胞間の時空間相互作用(生体制御システム連関)**による組織の適応・修復機構の解明。単なる現象の記載ではなく、具体的に相互作用を担う遺伝子、分子、物質、細胞の同定とその制御機構の解明を含有すること。
- 組織の適応・修復機構の維持・破綻から疾患に至るまでの分子・細胞レベルでのプロセス(時間的経過に沿った病理学的変化)を明らかにする解析や組織の**適応・修復機構における革新的な概念の確立**。あるいは**新たな手法の開発**。例えば最先端のイメージング技術、網羅的オミックス解析技術、一細胞遺伝子発現解析などのバイオインフォマティクス、全ゲノムATACシーケンス、ChIPシーケンスなどを活用した解析。

研究開発提案例(2)



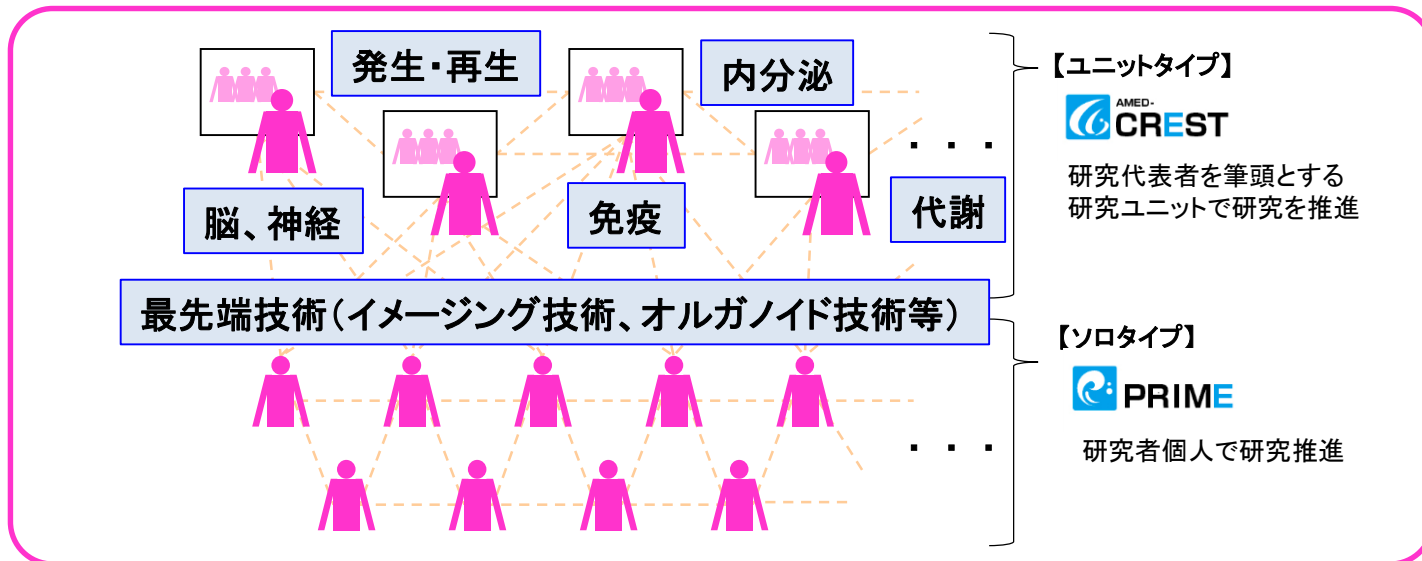
- 多様な細胞種(実質細胞/間質細胞、幹細胞、免疫細胞、神経細胞等)、それら細胞群を取り巻くニッチ環境、血管・リンパ球・末梢神経などを兼ね備えた複雑系オルガノイドの開発・確立とそれを用いたヒトの病態や生理反応を再現する組織適応・修復モデル実験系の確立とその治療への応用。
- 遺伝学的な解析が比較的容易なモデル生物を用いた研究。**哺乳動物への展開を含めた提案が望ましい。**
- 各種臓器(皮膚、骨髄、脳脊髄、神経系など含む)の損傷に伴う、**組織幹細胞の再生や修復への意義**の解明と治療への応用。
- 加齢や肥満に伴う組織内、生体内の代謝に注目した研究。
- 組織損傷から組織修復あるいはリモデリングにおける過程での**急性および慢性炎症、獲得免疫の役割**の解明。

※これらに限らない独創的な提案を歓迎します

本領域の研究開発体制



- 組織の適応・修復機構という極めて複雑な生命現象を理解するために、幾つかの研究分野を内包した研究ユニットを編成する研究提案、あるいは研究代表者のひとつのグループが主体であっても異分野間の連携、融合を積極的に行う研究提案を歓迎します。
- なお、採択課題の構成については、領域内の分野バランス等についても考慮します。



採択方針



- 新しい健康・医療技術シーズの創出につながる、**生体組織の適応・修復機構の維持・破綻メカニズムの解明**に関する革新的な研究の提案を募集。
- さらに、生体組織の適応・修復機構の**時空間的解析技術の確立と展開**をおこなう研究提案、その**制御機構をもとにした予防・診断・利用技術シーズの創出**を目指した研究提案を募集。
- PRIMEでは特に独創性の高い、挑戦的な研究を期待。
組織再生モデル生物を利用した研究、数学的モデル解析を用いた研究、組織損傷や修復に関わる新規生理活性物質の発見、リポドミクス、オミックス解析、獲得免疫系の意義の解明も含む。
 - 既に応用段階にあっても極めて新しい視点からその作用機序を解明しようとする試み
 - 基礎研究に大きく貢献する革新的新技術の創出に関するもの

本研究開発領域の研究費・研究期間



- 本領域では、組織の適応・修復機構に関わる多種多様な研究課題を採択するため、以下の条件で研究提案を募集します。

| 提案タイプ | 研究開発費 | 研究期間 | 課題数 |
|-------------------------|-----------------------|-------|---------|
| AMED-CREST (ユニットタイプ) | 総額3億円以下 (直接経費) | 5年半以内 | 3～5件程度 |
| PRIME (ソロタイプ) | 総額4,000万円以下 (直接経費) | 3年半以内 | 8～12件程度 |

総括からの個人的メッセージ



本領域のミッションをよく理解して応募してください。

- 若いチームがこの支援を契機に大きく発展させられるような研究テーマを期待します。
- 単一臓器の傷害であっても複数の細胞（外部から流入する細胞や因子も含む）の相互作用を時空間的に理解する。
- 単なる現象論にとどまらない、可能な限り物質（遺伝子）や新規細胞に立脚した理解と応用をめざす。→治療応用へ進める。
- 異分野融合を含めて、これまでにないアプローチを歓迎。

副総括からの個人的メッセージ



- 本領域では、組織の適応・修復機構という極めて複雑な生命現象の理解を目指す、そこに実体を伴った「分子」の視点があるとよい。
- 特にPRIMEでは、採択後に研究者間の連携が生じ、共同研究の結果、予想を超えた研究成果が得られることが少なくない。若手研究者の積極的な応募を期待する。