

恒常性

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

【研究開発目標】

先制医療や個人にとって最適な診断・治療法の実現に向けた生体における動的恒常性の維持・変容機構の統合的解明と複雑な生体反応を理解・制御するための技術の創出



研究開発総括 (PS)

永井 良三

自治医科大学 学長

本研究領域の目的は、個体の生から死に至る過程を、神経、免疫、内分泌、循環等の高次ネットワークによる動的な恒常性維持機構からとらえ、内的・外的ストレスに対する生体の適応と変容のメカニズムを時空間横断的に解明すること、さらに生活習慣病をはじめとする多くの疾患を「動的恒常性からの逸脱あるいは破綻」として理解し、これを未然に察知し予測的に制御する技術の開発を追求することにあります。

とくに近年、細胞特異的な遺伝子改変動物の作出や細胞分離技術などが大きく進歩したため、生命科学や医学のあり方が大きく変わろうとしています。そこで、これまで知られていなかった異なる細胞間、システム間、臓器間の連携による恒常性維持や負荷適応の機構を明らかにし、これを制御する生命科学と臨床医学の展開が求められています。

本研究領域では、生体の恒常性機構を制御する未知の分子・細胞・ネットワーク機構を解明し、その知見に基づいて新しい医療技術の開発を行います。

アドバイザー

入来 篤史

理化学研究所 生命機能科学
研究センター チームリーダー

大島 悦男

協和ファーマケミカル株式会社
代表取締役社長

寒川 賢治

国立循環器病研究センター
名誉研究所長 理事長特命補佐

小島 至

群馬大学 名誉教授

坂口 志文

大阪大学免疫学フロンティア
研究センター 教授

坂田 恒昭

塩野義製薬株式会社
シニアフェロー

砂川 賢二

一般社団法人循環制御システム
研究機構 理事

中尾 一和

京都大学大学院医学研究科
特任教授

長瀬 美樹

杏林大学医学部 教授

鍋島 陽一

神戸医療産業都市推進機構
先端医療研究センター長

望月 敦史

京都大学ウイルス・再生医学研究所
教授

代謝疾患克服のための臓器間ネットワーク機構の統合的機能解明

片桐 秀樹

東北大学大学院医学系研究科 教授



私たちは、ヒトをはじめとする多臓器生物において、代謝状態の恒常性を維持する全身の臓器間ネットワーク機構を見いだしました。本研究では、脳が制御するこの臓器間ネットワークを利用して、個体レベルで代謝が調節される仕組みを解明するとともに、糖尿病・メタボリックシンドロームの病態などにおける関与を明らかにします。さらに、臓器間ネットワーク機構の制御という新しい観点での代謝疾患の予防治療法開発を目指します。

個体における組織細胞定足数制御による恒常性維持機構の解明

三浦 正幸

東京大学大学院薬学系研究科 教授



生体における組織を構成する細胞数は、個体全体として定足数の調節がなされています。この背後には、細胞死あるいは増殖によって細胞数の変動を相殺する機構があります。本研究では組織細胞定足数調節機構を制御する全身性の仕組みを明らかにすることで、がんや変性疾患などの組織細胞数が増加する疾患に共通の生体応答を解明し、定足数制御因子に注目した新たな疾患の診断法、治療法の開発を目標とします。

細胞老化が引き起こす恒常性破綻の病態解明とその制御

原 英二

大阪大学微生物病研究所 教授



正常な細胞は異常を感知すると増殖を停止します。細胞老化はこの仕組みの1つであり、がん抑制機構として生体の恒常性維持に寄与しています。しかし、その一方で、体内に蓄積した老化細胞は様々な炎症性物質を分泌するSASPと呼ばれる現象を起こすことも明らかになっています。本研究では、SASPを様々な加齢性疾患を発症させる原因の一つと考え、SASP誘導機構の解明とその制御を可能にする分子標的の発見を目指します。

恒常性維持機構オートファジーに着目した栄養素過剰摂取に起因する疾患の原因解明と治療法確立

吉森 保

大阪大学大学院生命機能研究科 教授



栄養のとりすぎは、内分泌・代謝・免疫系が織りなすネットワークにより維持される生体の恒常性を損ない、糖尿病などの肥満関連疾患の発症や悪化につながります。私たちは、過栄養により「オートファジー」という細胞内浄化機構の活性が低下・不足し、臓器間ネットワークが障害されることに着目します。本研究ではそのメカニズムを解明し、オートファジー活性制御に基づく生活習慣病の新規治療法確立を目指します。

腸内常在細菌特性理解に基づく難治性疾患新規治療法の開発

本田 賢也

慶應義塾大学医学部 教授



ヒトの腸に住み着く約1,000種類の細菌(腸内細菌)は、宿主であるヒトと一生共存して全身の恒常性維持に大きな影響を与えます。本研究では、免疫細胞と深く関わる未知の腸内細菌を発見します。そして、これら未知の腸内細菌が機能を果たす仕組みや鍵となる物質を見つけることで、腸内細菌の構成異常から生じる種々の病態を制御する方法を確立し、炎症性腸疾患・自己免疫疾患・アレルギーなどの難治性疾患の治療に応用します。 「H28年度LEAP採択のため終了」

睡眠・覚醒リズムをモデルとした生体の一日の動的恒常性の解明

上田 泰己

東京大学大学院医学系研究科 教授



哺乳類の睡眠・覚醒には、一日における時間分布があります。私たちはその「平均(昼行性か夜行性か)」「分散(活動期の広がり大きさ)」「総量(寝不足と寝だめのバランス)」が環境や履歴に応じて動的に決定される仕組みを明らかにし、そこから生体が一日の動的恒常性を保つ普遍的な性質に迫ります。研究においては個体レベルのシステム生物学的アプローチを開発し、細胞・組織レベルと個体レベルの振る舞いの関係性を包括的に調べます。

組織修復に基づく恒常性維持機構の変容による生活習慣病の病態解明と制御

尾池 雄一

熊本大学大学院生命科学研究部 教授



加齢や生活習慣の偏重は、様々な組織・細胞に損傷を与えます。多くの場合、損傷は種々の細胞間で生じる相互作用などの恒常性維持機構により修復されますが、その機構の変容は生活習慣関連疾患の発症につながります。私たちはその仕組みを「組織修復機構と免疫応答機構のクロストーク」という観点で研究し、生活習慣関連疾患の発症・進展につながるメカニズムを理解し制御することで、新規予防・診断・治療法の開発を目指します。

心臓・骨・腎臓ネットワーク機構とこれを支える血管恒常性メカニズムの解明

望月 直樹

国立循環器病研究センター研究所 所長



心筋細胞から分泌される新しい因子を見出し、この因子を介して心臓・骨・腎臓が形成する臓器円環、そして、心筋細胞自身に対して作用することによる心臓再生・維持機構を調べます。さらに、遠隔臓器に分泌因子を到達させるインフラとしての血管の維持に寄与するメカニズムの解明を目指します。分泌因子と送達系がどのように心臓と骨・腎臓での生体恒常性維持と成長・加齢に伴う生体反応で機能するかを明らかにします。

骨を基軸とする代謝ネットワークの解明

佐藤 信吾

東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 講師



骨は重力に抗するためだけの静的な臓器ではなく、全身の代謝を調節する動的な臓器であることが明らかになってきました。私たちは本研究で、これまでに提唱してきた「骨と中枢神経」という新たな代謝ネットワークをさらに発展させ、骨に注目しながら脳、脂肪、腎臓などの多臓器間の連携を調べます。そして、骨・軟骨疾患や代謝疾患の新たな予防・治療法の開発も視野に入れながら、ヒトをはじめとする多臓器生物の代謝の恒常性の解明を目指します。

細胞間相互作用と臓器代謝ネットワークの破綻による組織線維化の制御機構の解明と医学応用

小川 佳宏

九州大学大学院医学研究院 教授



慢性炎症性疾患の終末期に認められる組織線維化は、臓器の機能不全や個体死をもたらします。本研究は、組織線維化の分子機構を解明すべく、臓器局所での細胞間相互作用と生体の恒常性維持機構である臓器代謝ネットワークの破綻を調べます。内臓脂肪型肥満を発端とする非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の早期発見・発症前診断のためのバイオマーカーや新しい創薬標的を同定し、NASH 先制医療の実現と革新的な抗線維化療法の開発を目指します。

平成26年度採択

生体内の異物・不要物排除機構の解明とその制御による疾患治療

宮崎 徹

東京大学大学院医学系研究科 教授



体内で生じた有害な異物（壊死細胞、がん細胞、毒素など）は速やかに排除され生体の恒常性が保たれています。私たちは、こうした有害な異物がどのようにして認識され除去されているかを解明します。この除去機構の破綻が様々な疾患の原因となることを証明し、私たちが発見した AIM という血中タンパク質などを用いた除去機構の増強によって、治療困難であった疾患の新規治療・予防法のための基盤を提供します。

リン恒常性を維持する臓器間ネットワークとその破綻がもたらす病態の解明

黒尾 誠

自治医科大学分子病態治療研究センター 教授



食事で摂取したリンは、生体内ではリン酸カルシウム結晶のコロイド粒子 CPP となって血中に“溶け”ています。CPP は骨へと運ばれますが、CPP が増えて骨以外の組織に作用すると、あたかも“病原体”のように慢性炎症を引き起こして老化を加速します。また、慢性腎臓病では CPP が早期から増えてきます。私たちは、このように生体内でのリン恒常性をつかさどる CPP に注目し、CPP を標的とした慢性腎臓病や老化の新しい早期診断法・先制治療法の開発を目指します。

環境適応・ストレス応答の 生体恒常性を司る 神経幹細胞の 制御と破綻



後藤 由季子

東京大学大学院薬学系研究科 教授 / 東京大学国際高等研究所
ニューロインテリジェンス国際研究機構 (RCN) 主任研究員

近年、学習・記憶やストレスからの回復に、成体脳でニューロンを作る神経幹細胞の重要性が示唆されています。私たちは、この成体神経幹細胞を作り出す胎生期の新しい細胞群を見出しました。そこで本研究では、これらの細胞群の特徴を解析し、発達期から成体期、老齢期というライフステージにおける制御機構を明らかにして個体の恒常性と神経幹細胞との関連に迫ることで、記憶障害や気分障害に対抗する手段の開発につなげます。

自律神経・ペプチド連関を基軸とするエネルギー代謝と免疫制御機構の解明



中里 雅光

宮崎大学医学部 教授

末梢に由来する摂食とエネルギー代謝情報は、自律神経求心路により視床下部に伝達され、自律神経遠心路を介して全身臓器や免疫系、血管、骨格筋を制御しています。本研究では、自律神経によるエネルギー代謝情報伝達に作動する新規ペプチドを探索します。自律神経・内分泌・免疫系による統合的制御システムとその物質的基盤、ならびに肥満や顕著なやせなどの生体の恒常性の破綻における病態の理解を目指します。

生理活性因子の 情報制御システムに 基づく革新的な 医薬品の創出



新藤 隆行

信州大学医学部 教授

生体内生理活性因子は、生体の恒常性維持のための情報伝達因子として臓器・細胞間の相互連携に中心的役割を果たしています。一方で、情報の受信側の臓器・細胞では、生理活性因子の情報制御システムが存在します。本研究では、生理活性因子の情報制御システム＝「RAMPシステム」による恒常性維持機構と、その障害から引き起こされる疾患発症のメカニズムを解明し、その研究成果を生活習慣病などに対する創薬に展開します。

組織・個体・次世代の恒常性を 制御するシグナル伝達 システムの解明



西田 栄介

理化学研究所 生命機能科学研究センター
センター長

本研究は、私たちのこれまでのシグナル伝達研究における先行性を生かし、生体応答機構を制御する細胞間・組織間コミュニケーションを『シグナル伝達システム』としてとらえ、生体恒常性維持機構の解明を目指すものです。具体的には、(1) 組織・器官の形成と恒常性維持を制御する細胞間シグナル伝達システムの解明と(2) 環境ストレスに対する個体レベルでの適応機構を制御する組織間シグナル伝達システムの解明を目標とします。

脳・腸連関を支える 自律神経系の理解から 恒常性維持機構の 解明へ



高橋 淑子

京都大学大学院理学研究科 教授 理事補

私たちの腸は頑強な恒常性を発揮することで、外界の変化に影響されことなく食べ物の消化・吸収を行います。ストレスなどによって腸の恒常性が破綻すると、過敏性腸症候群などの病気が起こると考えられていますが、詳しいことはよくわかっていません。そこで本研究では、腸の恒常性に重要な自律神経を調べることによって腸と脳(脊髄)の機能的な連関を理解し、内臓の恒常性疾患の予防と治療に向けた基盤技術の開発を目指します。