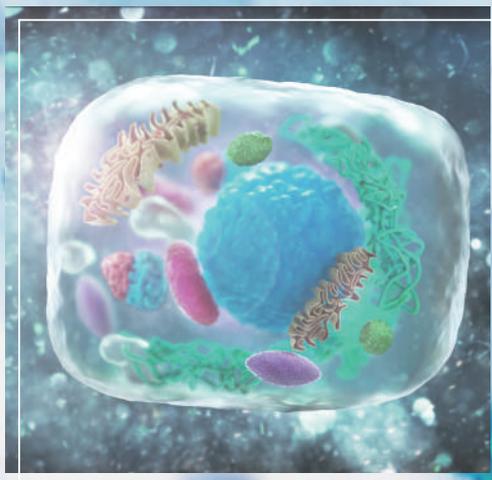
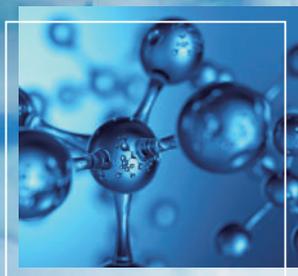
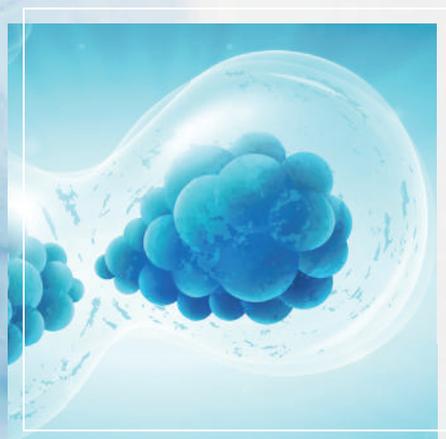
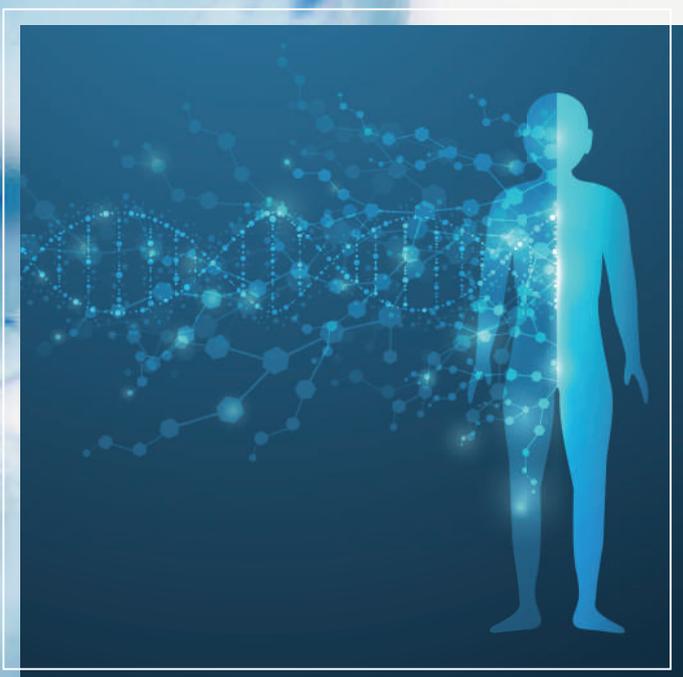


# 革新的先端研究開発支援事業

2023❖2024



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構  
シーズ開発・研究基盤事業部 革新的先端研究開発課

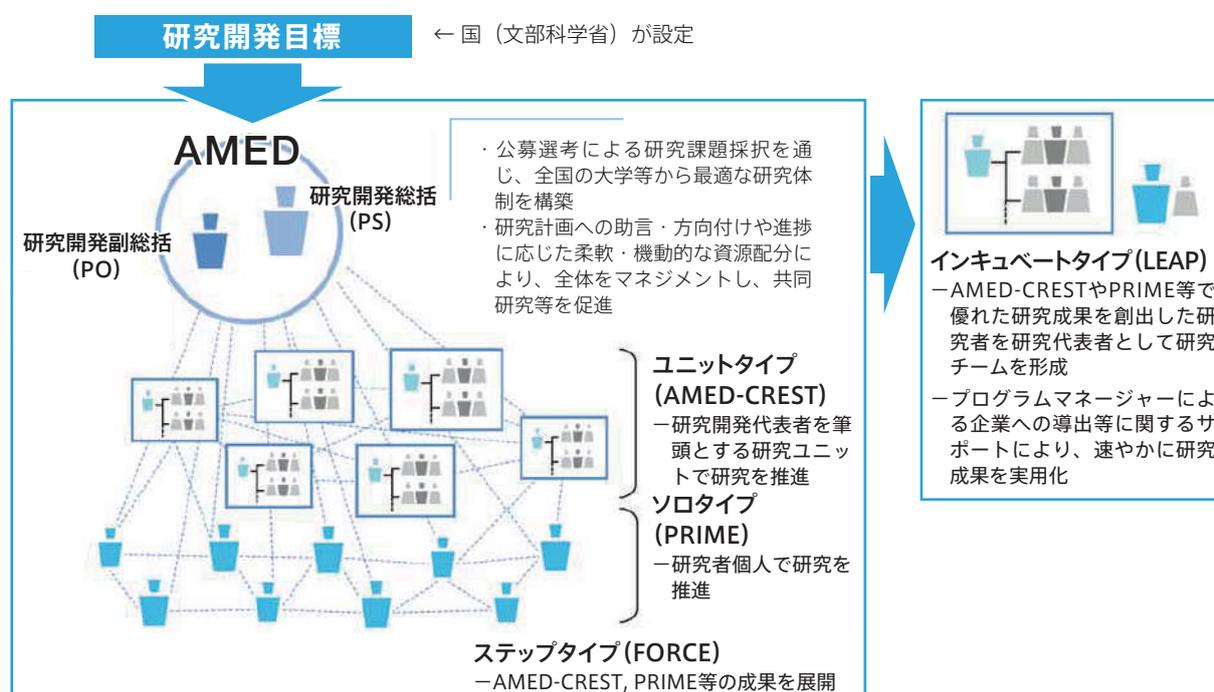
## Contents

革新的先端研究開発支援事業	1
.....	
AMED-CREST, PRIME	5
.....	
FORCE	73
.....	
LEAP	75
.....	
終了領域・課題	79
.....	
索引	92
.....	

# 革新的先端研究開発支援事業

## 主旨および目的

革新的な医薬品や医療機器、医療技術等に繋がる画期的シーズの創出・育成を目的に、国が定めた研究開発目標の下で大学等の研究者から提案を募り、組織の枠を超えた時限的な研究体制を構築し、先端的研究開発を推進するとともに、有望な成果について研究を加速・深化します。本事業は、ユニットタイプ(AMED-CREST)、ソロタイプ(PRIME)、ステップタイプ(FORCE)、インキュベートタイプ(LEAP)、の4つの研究タイプから構成されます。



## 研究タイプの特徴

### ■ AMED-CREST, PRIME

AMED-CRESTは研究開発代表者を筆頭とするユニットで研究を推進します。PRIMEは研究開発代表者が個人で研究を推進します。AMED-CRESTとPRIMEでは、研究開発総括(PS)・研究開発副総括(PO)によるマネジメントや研究開発領域内の連携によって、組織の枠を超えた研究開発体制を構築し、研究の可能性を最大に引き出すことを目指します。

### ■ FORCE

AMED-CRESTやPRIME等の終了課題のうち、ヒト疾患サンプル等を用いた疾患関連性の検証や、開発した分析法や測定機器の汎用性の検証を行うことを目的として、追加支援により大きな成果展開が期待できる研究を推進します。

### ■ LEAP

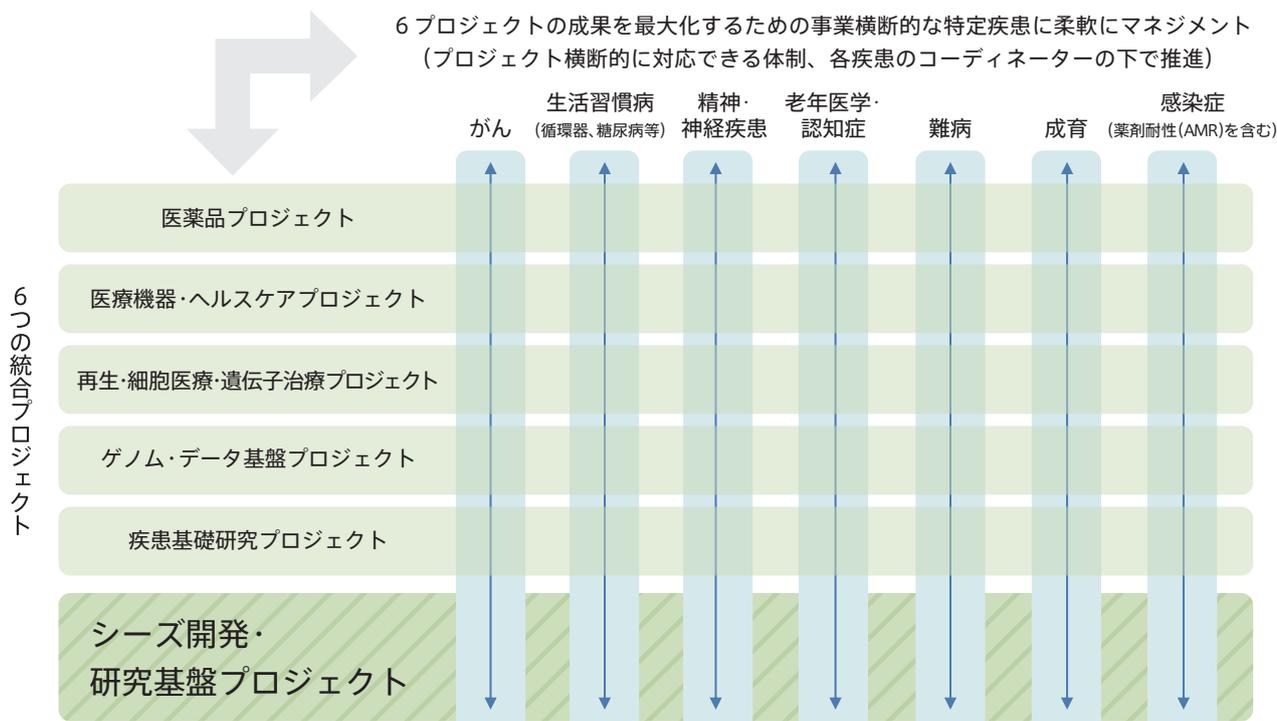
革新的先端研究開発支援事業のAMED-CRESTやPRIME等で創出された世界をリードする顕著な研究成果を加速的に発展させて、企業やベンチャーなどに研究開発の流れを継承することを目的としています。プログラムマネージャー(PM)によるイノベーション指向の研究開発マネジメントにより、技術的成立性の証明・提示、および適切な権利化を推進します。

## AMEDの6つの統合プロジェクトにおける シーズ開発・研究基盤プロジェクト

シーズ開発・研究基盤プロジェクトでは、アカデミアの組織・分野の枠を超えた研究体制を構築し、新規モダリティの創出に向けた画期的なシーズの創出・育成等の基礎的研究を行うとともに、国際共同研究を実施し、臨床研究開発や他の統合プロジェクトにおける研究開発に結び付けます。また、橋渡し研究支援拠点や臨床研究中核病院において、シーズの発掘・移転や質の高い臨床研究・治験の実施のための体制や仕組みを整備するとともに、リバース・トランスレーショナル・リサーチ (rTR)、実証研究基盤の構築を推進し、基礎研究から臨床研究まで一貫した循環型の研究支援体制や研究基盤を整備します。特に、異分野・モダリティ融合的なシーズの研究開発や、本プロジェクト以外のプロジェクトに将来的につながりうるシーズの継続的発掘及び育成に取り組みます。

革新的先端研究開発支援事業は、シーズ開発・研究基盤プロジェクトに属します。

健康・医療戦略(第二期)、中長期計画(第二期)に定められた  
6つの統合プロジェクトでの研究開発をAMEDは推進します。



## 革新的先端研究開発支援事業 プログラムディレクター (PD)



金田 安史

国立大学法人大阪大学  
理事・副学長

AMEDが平成27年に発足して以来、第1期では、革新的先端研究開発課(旧・研究企画課)において、文部科学省が定めた研究開発目標のもと、画期的なシーズの創出・育成に向けた革新的先端研究開発支援事業を推進し、数多くの研究成果を世に輩出してきました。第2期では、モダリティ等を軸とした6つの「統合プロジェクト」を定め、プログラムディレクター(PD)の下で、関係府省の事業を連携させて基礎から実用化まで一元的に推進します。革新的先端研究開発支援事業は、シーズ開発・研究基盤プロジェクトの構成要素で、これまでと同様に世界的な基礎研究成果を創出するとともに、拡充・強化した革新的医療技術創出拠点の機能を活用し、基礎と実用化の橋渡しと事業間連携をより一層推進することで将来に繋がる研究課題の継続的な発掘とその課題を基にした革新的な研究を推進していきたいと思えます。このために、他の5つのプロジェクトとの連携を深めることによって、異分野融合研究や新規モダリティ開発による次世代の医療を切り開く革新的シーズ開発を推進するとともに、その担い手となる若手研究者育成にも積極的に取り組んで参ります。

### Profile

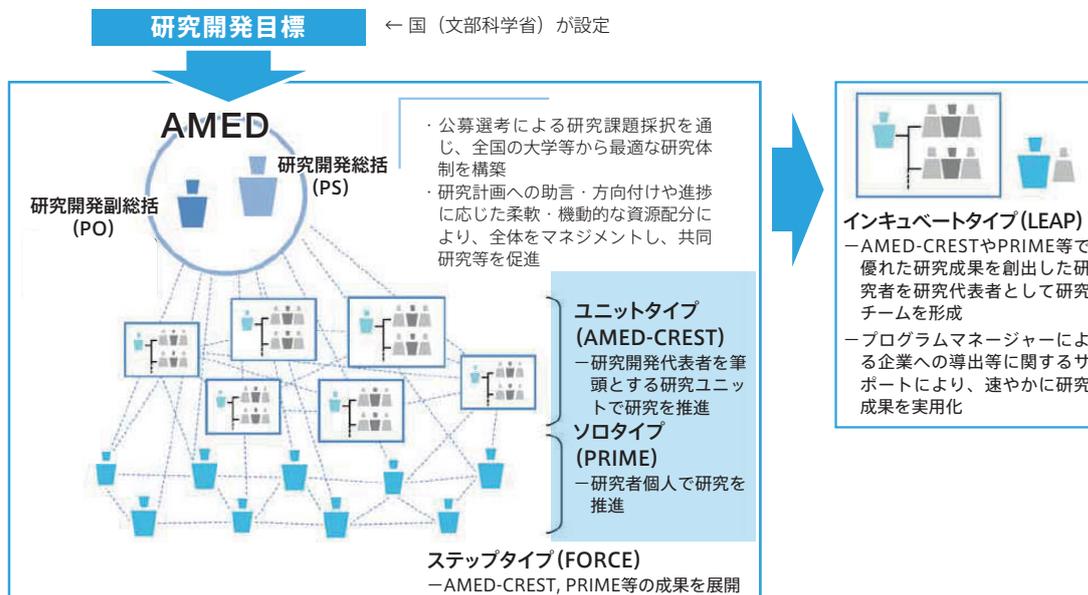
- 1984年 大阪大学大学院医学研究科博士課程修了・医学博士(大阪大学)  
大阪大学細胞工学センター助手
- 1988年 文部省長期在外研究員(1990年9月まで)
- 1992年 大阪大学細胞生体工学センター助教授
- 1998年 大阪大学医学部教授
- 1999年 大阪大学大学院医学系研究科教授
- 2013年 大阪大学大学院医学系研究科長・医学部長(2015年3月まで)  
大阪大学経営協議会委員(2015年3月まで)
- 2017年 大阪大学大学院医学系研究科長・医学部長、大阪大学総長参与
- 2019年 大阪大学副学長(2019年8月まで)  
大阪大学理事・副学長(2019年8月より現在)



# AMED-CREST, PRIME

## 目標・特徴

- ユニットタイプ (AMED Core Research for Evolutionary Medical Science and Technology, AMED-CREST) は、画期的シーズの創出に向けて国際的に高い水準の成果を目指すもので、研究開発代表者を筆頭とするユニット(研究体制)で研究を推進します。
- ソロタイプ (Precursory Research for Innovative Medical Care, PRIME) は、画期的シーズの源泉となる成果の創出を目指すもので、研究開発代表者が個人で研究を推進します。
- AMED-CRESTと PRIMEでは、国が定めた研究開発目標の下に、AMEDが推進すべき研究開発領域を定めます。また、プログラムの遂行においては、研究開発総括(プログラムスーパーバイザー(PS))及び研究開発副総括(プログラムオフィサー(PO))が責任者として領域を管理します。
- PSはPOとともに研究開発課題の選定、研究開発計画の調整と承認、課題評価等のマネジメントを行います。また、PS・POによるマネジメントや研究開発領域内の研究者間の連携によって、組織の枠を超えた領域としての研究開発体制を構築し、研究の可能性と成果の獲得を最大限に引き出すことを目指します。



## 研究開発期間と研究開発費

研究タイプ	研究開発期間	研究開発費 (直接経費)
AMED-CREST	原則5年半以内	1課題あたり総額1.5～5億円程度
PRIME	原則3年半以内	1課題あたり総額3～4千万円程度

## 研究開発領域 (AMED-CREST, PRIME)

キーワード	研究開発領域名		
ストレス	ストレスへの応答と疾病発症に至るメカニズムの解明		
老化	根本的な老化メカニズムの理解と破綻に伴う疾患機序解明		
免疫記憶	免疫記憶の理解とその制御に資する医療シーズの創出		
マルチセンシング	マルチセンシングネットワークの統合的理解と制御機構の解明による革新的医療技術開発		
感染症創薬基盤	感染症創薬に向けた研究基盤の構築と新規モダリティ等の技術基盤の創出		
プロテオスタシス	プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出		
早期ライフ	健康・医療の向上に向けた早期ライフステージにおける生命現象の解明		
適応・修復	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		
機能低下	全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明		
微生物叢	微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明		

## 終了領域

キーワード	研究開発領域名		
メカノバイオ	メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出		
脂質	画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明		
疾患代謝	疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出		
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		
エピゲノム	エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出		
慢性炎症	炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出		
脳神経回路	脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出		
iPS	人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 作製・制御等の医療基盤技術		
免疫機構	アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術		

研究開発年度

	PS / PO	発足年度	H28 2016	H29 2017	H30 2018	R1 2019	R2 2020	R3 2021	R4 2022	R5 2023	R6 2024	R7 2025	R8 2026	R9 2027	R10 2028	R11 2029	R12 2030	R13 2031	ページ
	PS :磯 博康 PO :一條 秀憲 PO :関谷 毅	令和 5 年度																	9
	PS :望月 直樹 PO :深水 昭吉 PO :安友 康二	令和 4 年度																	13
	PS :中山 俊憲 PO :竹田 潔	令和 4 年度																	19
	PS :永井 良三 PO :竹内 昌治 PO :西田 幸二	令和 3 年度																	23
	PS :土井 洋平 PO :松浦 善治	令和 3 年度																	31
	PS :永田 和宏 PO :遠藤 玉夫	令和 2 年度																	35
	PS :佐々木 裕之 PO :武田 洋幸	令和元年度																	43
	PS :吉村 昭彦 PO :横溝 岳彦	平成 30 年度																	51
	PS :西田 栄介 PO :原 英二	平成 29 年度																	59
	PS :笹川 千尋 PO :大野 博司	平成 28 年度																	67

	研究開発年度	ページ
	平成 27 年度～令和 4 年度	80
	平成 27 年度～令和 4 年度	82
	平成 25 年度～令和元年度	84
	平成 24 年度～令和元年度	85
	平成 23 年度～ 30 年度	86
	平成 22 年度～ 29 年度	87
	平成 21 年度～ 28 年度	88
	平成 20 年度～ 27 年度	89
	平成 20 年度～ 27 年度	89



# ストレス

## ストレスへの応答と疾病発症に至るメカニズムの解明

### 研究開発目標 ストレスへの応答と病態形成メカニズムの解明

本研究開発領域では、物理的、化学的、生物学的、あるいは心理・精神的ストレスにより引き起こされる分子・細胞レベルから個体レベルまでの様々な段階における生体応答を科学的に解明し、分子・細胞レベルから個体レベルまでのストレス応答とそのメカニズムを統合的に理解することを目指します。

私たちの身の回りには様々なストレスが存在し、近年のコロナ禍における生活習慣や社会環境の変化により新たなストレスも生じています。これらのストレスが引き金となる疾病の発症を予防することは、私たちのQOLの向上を図る上で重要です。

本研究開発領域では、(1) 疾病発症予防への応用を見据えた、ヒトのストレスに対する適応・回避システムの解明、ならびにその破綻から疾病発症に至るメカニズムの解明、(2) ヒトのストレス状態を客観的に評価できるマーカーやストレスによる疾病発症を予測できるマーカーの同定とその病態生理学的意義の解明、(3) ヒトのストレス暴露で微細に変動する生体情報を正確、詳細かつ長期的に計測できる新規技法・新規測定デバイスや信号処理技術等の研究開発、等を目指します。



#### 研究開発総括 (PS)

##### 磯 博康

国立国際医療研究センター  
グローバルヘルス政策研究センター  
センター長



#### 研究開発副総括 (PO)

##### 一條 秀憲

東京大学 大学院薬学系研究科  
教授



#### 研究開発副総括 (PO)

##### 関谷 毅

大阪大学 産業科学研究所  
教授

#### Advisor

##### 青木 伊知男

量子科学技術研究開発機構  
量子医科学研究所 上席研究員

##### 浅原 弘嗣

東京医科歯科大学  
大学院医歯学総合研究科 教授

##### 梅田 聡

慶應義塾大学 文学部心理学専攻  
教授

##### 大平 哲也

福島県立医科大学 医学部  
教授

##### 小川 公一

塩野義製薬株式会社  
創薬疾患研究所 グループ長

##### 鈴木 匡

理化学研究所 開拓研究本部  
主任研究員

##### 須藤 信行

九州大学 大学院医学研究院  
教授

##### 中山 啓子

東北大学 大学院医学系研究科  
教授

##### 夏目 徹

産業技術総合研究所  
細胞分子工学研究部門 首席研究員

##### 濱崎 洋子

京都大学 iPS細胞研究所  
教授

##### 森 泰生

京都大学 大学院工学研究科  
教授

##### 吉内 一浩

東京大学 医学部附属病院  
心療内科 病院教授

令和5年度採択 ●●● 第1期



### 革新的 AI 開発による分子ストレス・ 個体ストレスの統合的理解と新規ストレス病態発見



岡澤 均  
東京医科歯科大学 難治疾患研究所  
教授

本研究では、分子ストレス、細胞ストレス、個体ストレスに対応するビッグデータの関係をAIを用いて統合的に理解し、これに基づいて生体情報から細胞や分子のストレス状態を逆予測します。さらに、新たに開発したAI技術を組み込むことで、ウェアラブル脳波などの生体情報機器を用いて、ヒトの脳細胞の「分子ストレス状態」を生きたままリアルタイムに推定できる技術の開発を最終目標とします。

令和5年度採択 ●●● 第1期



### ストレスを介する疾病発症の分子メカニズムの 解明とバイオマーカー検出技術創成



村上 正晃  
北海道大学 遺伝子病制御研究所  
教授

ストレスは、様々な慢性炎症性疾患の発症や増悪を助長しますが、ストレスへの感受性や耐性は個人の遺伝的・環境的素因で異なるため、ストレスに対する生体の危険信号をいち早く捉え、疾病を予防することは困難でした。本研究では、独自の疾患モデルとヒト患者・健康診断コホートの検体を用いて、特異的なストレス応答因子・細胞の(1)探索、(2)病態形成との因果関係の証明、(3)高速・高感度な量子計測系を確立します。

令和5年度採択 ●●● 第1期



### メカノストレスによる脳ゲノム損傷と ライフコース疾患リスクの解明



見學 美根子  
京都大学 高等研究院  
教授

脳神経回路を構成するニューロンの多くは生涯置換されずに機能するため、酸化・転写などのストレスによるDNA損傷の蓄積は神経変性や脳機能不全を招きます。私達は脳発生の形態形成運動に伴うメカノストレスが大規模なDNA損傷を誘発することを発見しました。本研究ではライフコースのメカノストレスによるニューロンゲノム損傷と修復機構を明らかにし、その破綻や攪乱による疾病リスクを検証します。

令和5年度採択 ●●● 第1期



### 代謝ストレスと肝/脂肪の慢性炎症を繋ぐ 細胞死制御機構の解明



稲葉 有香  
金沢大学 新学術創成研究機構  
准教授

過栄養による代謝ストレスは、代謝臓器の慢性炎症を引き起こし、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) や2型糖尿病を引き起こします。特に、肝臓と脂肪組織の代謝ストレスは、互いに伝搬し、それぞれの慢性炎症に影響を与えます。代謝ストレスによる慢性炎症の発症に、細胞死が重要な役割を果たします。本研究開発では、過栄養での代謝ストレスと肝/脂肪の慢性炎症を繋ぐ細胞死制御機構の解明を目指します。

令和5年度採択 ●●● 第1期



### 精神ストレス反応制御技術を用いた ストレス性循環器疾患発症メカニズムの解明



中村 和弘  
名古屋大学 大学院医学系研究科  
教授

精神ストレスが臓器機能に影響を与え、疾患を起こすメカニズムは未解明です。本研究では、独自の精神ストレス反応制御技術を活用した動物実験とヒト臨床データをもとに、ストレスが循環器疾患を発症させるメカニズムを解明します。さらに、精神ストレスの神経科学的実体を担う中枢神経回路を探索し、脳内のストレス緩和標的を提示します。本研究の成果を通じて、ストレス性循環器疾患の予防と治療の技術開発に貢献します。

令和5年度採択 ●●● 第1期



### 可視化と操作により迫る ストレスによるホルモン動態変動



稲生 大輔  
大阪大学 大学院医学系研究科  
特任講師 (常勤)

ストレスによる心身への不調の背景には、様々なホルモンの量的な変化が想定されています。しかしながら、時々刻々と変化する体内ホルモン動態を直接観察することは達成されていません。さらに、ホルモンの量的変動と疾病発症の間に因果関係があるかどうかは不明です。そこで本研究では、ストレス関連ホルモンの「可視化」と「操作」を実現する革新的なバイオテクノロジーツールの開発と生体内実験への応用に挑戦します。

令和5年度採択 ●●● 第1期



### 非神経細胞のストレスエンGRAMから読み解く 心的フレイルの統合的理解と診断的治療への応用



増田 隆博  
九州大学 生体防御医学研究所  
教授

本研究では、胎生期や幼若期のストレス暴露に伴って蓄積された非神経細胞の器質の変化や脳-末梢を繋ぐ細胞ネットワーク変容 (ストレスエンGRAM) を可視化すると共に、精神疾患の発病につながる心的フレイルの分子メカニズムを包括的に理解し、ヒトにおける診断的治療への展開を目的とした機能的介入技術の確立、ストレスに対する感受性・脆弱性を評価する客観的指標および計測技術の創出を目指します。

令和5年度採択 ●●● 第1期



### 発達期ストレスによる行動変容を担う 分子・回路メカニズムの解明



川口 大地  
東京大学 大学院薬学系研究科  
准教授

生後発達期は種々のストレスに対する感受性が高く、発達期ストレスは大人になってからの精神疾患の発症リスクを高めることが知られています。しかし、発達期のストレス脆弱性を説明する機構については理解が進んでいません。本研究では、発達期のストレスに特有の応答を示す細胞と分子を同定し、それを基点とした脳全体の神経回路ネットワークの変化がどのように成長後の行動に影響を与えるのかを明らかにすることを目指します。



令和5年度採択 ●●● 第1期

パネート細胞に着目したクローン病の病態解析



松沢 優

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 准教授

炎症性腸疾患の1つであるクローン病では、小腸パネート細胞の異常が認められます。本研究では、まず細胞内のストレス蓄積によりパネート細胞死が生じる機構を調べます。次に、ある種のT細胞が分泌しパネート細胞死を防ぐ因子API5に着目し、API5がパネート細胞を保護する機構とT細胞からの分泌に影響する生体内外のストレス因子を調べ、API5をクローン病の治療標的・バイオマーカーとして利用することを目指します。



令和5年度採択 ●●● 第1期

オルガネラ膜脂質の非典型タンパク質修飾と細胞ストレス



坂巻 純一

順天堂大学 医学部 准教授

細胞内には脂質膜で囲われたオルガネラが多数存在し、シグナル伝達、生化学反応、ストレス応答などの機能を発揮しています。私たちはこれまでタンパク質のみに起きうると考えられてきたユビキチン化修飾がオルガネラ膜リン脂質に起きるという新しい膜脂質修飾を発見しました。本研究ではこのような非従来型の膜脂質のタンパク質修飾のオルガネラ機能制御やストレス応答機構における役割の解明を目指します。



令和5年度採択 ●●● 第1期

一重項水素を用いた脳代謝フラックスの超高感度センシングとストレス応答解析



松元 慎吾

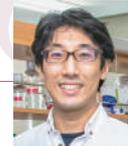
北海道大学 情報科学研究科 准教授

多様な内因性・外因性ストレスに共通して集中力やワーキングメモリの低下を伴う認知機能障害が誘発されます。本研究では、<sup>13</sup>C核磁気共鳴画像(MRI)の計測感度を数万倍に増幅するパラ水素誘起偏極技術を用いた超偏極<sup>13</sup>C MRIにより、脳の局所領域における代謝変容を可視化することで、異なるストレス併発時における認知機能障害の発症リスクを脳代謝変容から推定する生体計測技術の実現を目指します。



令和5年度採択 ●●● 第1期

非膜性オルガネラによるRNA時空間制御を介したDNA損傷応答



七野 悠一

理化学研究所 開拓研究本部 研究員

細胞は紫外線などの遺伝毒性ストレスによりDNA損傷を受けると、応答経路が動きDNAの修復を行います。この機構の破綻が、がんなどの疾患の原因となります。本研究ではDNA損傷応答に必要な遺伝子の発現調節と非膜性オルガネラの1つであるProcessing body (P-body)を介したmRNAの時空間的制御の関係性について追及し、その分子機構とがん細胞のDNA損傷感受性における重要性を明らかにします。



令和5年度採択 ●●● 第1期

血圧の長期連続計測に向けたストレッチャブル血中酸素濃度計の開発



横田 知之

東京大学 大学院工学系研究科 准教授

ストレスに対する微小な生体シグナルの動的変化を正確かつ長期的に計測可能な「ストレッチャブルな血中酸素濃度計」の開発を行います。さらに、従来は連続変化を計測できなかった血圧などのバイオマーカーを推定するために、血中酸素濃度計を用いて連続的に計測できる脈波や血中酸素濃度などの生体シグナルを生体オータナティブデータとして活用し、AIアルゴリズムで解析することにより、医学的な意義付けを目指します。



令和5年度採択 ●●● 第1期

ストレス応答性液滴の構成因子同定法による新たな細胞ストレス応答機構の解明



高橋 秀尚

横浜市立大学 大学院医学研究科 教授

生体外からのストレスは、最終的に細胞に伝達され、細胞ではストレスに応答するために必要な遺伝子の発現が促進されます。本研究ではストレス応答の際に遺伝子発現で機能するストレス応答性液滴に着目し、その構成因子を明らかとします。さらに、過度のストレスによって液滴形成が破綻する機構を解明することで、ストレス誘因性疾患の発症機構の一端を解明することを目指します。



令和5年度採択 ●●● 第1期

脳腸関連ネットワークの統合的理解による炎症性腸疾患病態の新規治療法に関する研究開発



寺谷 俊昭

慶應義塾大学 医学部 特任准教授

炎症性腸疾患が情緒に影響することは良く知られています。また、心的ストレスが炎症性腸疾患の症状に深く関わることも疫学研究により明確になっています。しかし、腸脳関連の摂動が炎症性疾患病態にどのように関わっているのか、その分子機序については明確になっていません。本研究開発課題では、腸脳相関に着目した解析を実施し、ストレスが炎症性腸疾患の発症・進展機序に果たす役割の解明を目指します。



# 老化

## 根本的な老化メカニズムの理解と破綻に伴う疾患機序解明

### 研究開発目標 老化に伴う生体ロバストネスの変容と加齢性疾患の制御に係る機序等の解明

本研究領域では、これまで蓄積された老化メカニズム解明等に関する研究成果をさらに発展させるとともに、加齢性疾患や病態の制御に係る新たな機序等の解明に貢献し、健康寿命延伸の実現に向けた取組を加速するため、生物における老化という生命現象の根本的な原理を探求するとともに、そのメカニズムや病態の機序の解明を目的とした老化研究を推進します。

ヒト由来細胞および動物モデル等を活用して、遺伝学的、生物学的、また環境要因等の物理学的な観点から、多角的に加齢が及ぼす分子/細胞(集団)、臓器、個体の変化を捉えることで老化原因を突き止め、

多様かつ複雑な連関の機序解明、加齢に伴う老化の理解に立脚した加齢性疾患のメカニズムの解明と老化抑制・制御機構の解明や老化制御法の開発を目指します。生体のロバストネスやレジリエンスの老化による変化の原理・メカニズムに基づき、新たな概念・着想による病態の解明に資する研究を推進します。それらにより老化制御機構の統合的理解に基づく老化指標、老化制御に係る因子の発見、新たなシーズの創出、加齢性疾患の予防、治療に向けたブレイクスルー等をもたらし、人々が生き活きと暮らせる健康長寿社会の実現に向けたイノベーション創出を目指します。



#### 研究開発総括 (PS)

##### 望月 直樹

国立循環器病研究センター  
研究所 研究所長



#### 研究開発副総括 (PO)

##### 深水 昭吉

筑波大学 生存ダイナミクス研究  
センター 教授/センター長



#### 研究開発副総括 (PO)

##### 安友 康二

徳島大学 大学院医歯薬学  
研究部 教授

#### Advisor

##### 饗場 篤

東京大学 大学院医学系研究科  
教授

##### 今井 俊夫

神戸大学 大学院医学研究科  
特命教授

##### 片桐 豊雅

医薬基盤・健康・栄養研究所  
医薬基盤研究所 所長

##### 佐谷 秀行

藤田医科大学 がん医療研究センター  
教授/センター長

##### 津田 誠

九州大学 大学院薬学研究院  
主幹教授

##### 仁科 博史

東京医科歯科大学 難治疾患  
研究所 教授/所長

##### 深見 希代子

東京薬科大学 生命科学部  
客員教授/名誉教授

##### 深見 真紀

国立成育医療研究センター  
研究所 副所長

##### 向山 政志

熊本大学 大学院生命科学研究部  
教授

##### 米田 悦啓

阪大微生物病研究会 理事長

令和4年度採択 ●●● 第1期



### 腸を起点とした 全身性エイジングネットワークの解明と制御



**井垣 達吏**  
京都大学 大学院生命科学研究所 教授

根本的な老化メカニズムを理解するためには、老化を司る責任細胞集団を同定し、それを起点とした生体ネットワークがいかにして生体の加齢変容を引き起こすかを明らかにする必要があります。本研究では、加齢に伴ってショウジョウバエの腸に出現する「老化の責任細胞」に着目し、その生成メカニズムとそれが惹起する全身性のエイジングネットワークの動作原理を解明するとともに、これを人為的に操作する方法論の確立を目指します。

令和4年度採択 ●●● 第1期



### 老化研究支援・推進に関する 研究開発



**南 康博**  
神戸大学 大学院医学研究科 教授

老化研究では、加齢マウスを用いた解析や多岐にわたる高精度・最先端技術を用いた解析が重要な役割を担っています。本研究開発では、老化研究領域における研究開発課題への加齢マウスの安定かつ低価格での供給体制を構築し、適正・迅速に供給します。また、各研究開発課題による老化研究の推進に必要な多面的な高精度・最先端の技術支援を原則、共同研究として提供するとともに、老化研究の将来を担う若手人材の育成を目指します。

令和4年度採択 ●●● 第1期



### 幹細胞を中心とした皮膚レジリエンスの 加齢性変容と臓器間フレイル関連機構の解明



**西村 栄美**  
東京大学医科学研究所 教授

皮膚は、外界とのバリアを形成し、様々な環境因子から個体を守っている大型臓器です。組織幹細胞はそのレジリエンスを長年にわたり担い続けながら、加齢性の変容を遂げ衰えます。私たちは幹細胞の動態と運命に着目し、このプロセスを担う細胞、シグナル、分子を同定します。個体老化へとつながる要因と臓器のフレイル関連を明らかにし、そのメカニズムを解明することによって、加齢関連疾患の治療や予防への応用を目指します。

令和5年度採択 ●●● 第2期



### ミトコンドリア恒常性と 細胞・臓器・個体老化の連関解明



**尾池 雄一**  
熊本大学 大学院生命科学研究所 教授

生体維持に必須の多面的な生物学的機能を有するミトコンドリアの恒常性維持機構が加齢に伴いどのように変化し、どのように老化や加齢関連疾患の発症・進展に関わるか等、十分に解明されていません。本研究では、加齢に伴うミトコンドリア恒常性維持機構の変容と、その変容がどのように細胞・臓器・個体老化と連関するのかを解明し、その機構への適切な介入法確立による健康寿命延伸戦略の創出を目指します。

令和4年度採択 ●●● 第1期



### 腸内細菌と老化細胞のクロストークが引き起こす 加齢に伴う恒常性破綻機構の解明とその制御



**原 英二**  
大阪大学 微生物病研究所 教授

ライフステージを通じた健康の維持には遺伝要因以外にも様々な外的要因が関与します。しかし、ライフステージを超えてゆっくりと作用する外的要因を同定することは困難であり、これまで解明が進んできませんでした。本研究では、そのような外的要因を腸内細菌叢と細胞老化の関係に着目することで明らかにします。本研究を通して加齢に伴う生体機能の低下や疾患の発症リスクを検出し、予防するための分子標的の同定を目指します。

令和5年度採択 ●●● 第2期



### 加齢に伴うホスホイノシタイドの変容と 老化・疾病の本態解明



**佐々木 雄彦**  
東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授

老化は様々な生命現象に影響を与え、身体機能を低下させ、疾患発症リスクを高めます。同様に、細胞膜リン脂質群であるホスホイノシタイド (PIPs) も、多様な細胞機能の制御と疾患病態の発生に関与します。本研究で、PIPs 代謝酵素による老化制御の実態を遺伝学的に解明し、老化制御性 PIPs 分子種構成を把握し、PIPs 代謝系への介入による老化制御法の開発を目指します。

令和4年度採択 ●●● 第1期



### 神経細胞とグリア細胞の老化制御機構の 解明とそのアルツハイマー型認知症の 診断・治療法の開発への応用



**水谷 清人**  
徳島大学 先端酵素学研究所 教授

アルツハイマー型認知症 (AD) では、生理的加齢により神経細胞が変性し神経細胞死が引き起こされます。しかし、神経細胞老化の制御機構はほとんど未解明です。また、ADの発症・進展におけるグリア細胞と神経細胞との相互作用の破綻機構も十分には解明されていません。本研究開発では、神経細胞とグリア細胞の老化制御機構とその破綻によるADの発症・進展機構を解明し、ADの早期診断法・根治療法の開発に繋がります。

令和5年度採択 ●●● 第2期



### 骨格筋の質的变化を中核とした 抗老化方法の開発



**高橋 智**  
筑波大学 医学医療系 教授

骨格筋の機能低下は QOL 低下に直結するとともに、神経活動や血流を介して認知機能や代謝機能、さらには免疫機能に大きな影響を及ぼすため、個体寿命、各種疾患の予後や認知機能と強く関連します。本研究では、これまでアプローチできなかった骨格筋の「質」を中心とした個体老化との関係を解明します。本研究成果をもとに骨格筋の質の変容を誘導する手法開発につなげ、骨格筋の質を標的とした抗老化方法の可能性を検討します。



令和 4 年度採択 ... 第 1 期

糖鎖異常に起因する  
幹細胞老化プロセスの理解と制御



佐田 亜衣子  
九州大学 生体防御医学研究所  
熊本大学 国際先端医学研究機構 教授

糖鎖は、DNA、タンパク質に次ぐ「第3の生命鎖」と言われ、老化や疾患の新たな標的として注目されています。我々は、レクチンアレイ法を用いることで、加齢に伴って起こる皮膚幹細胞の糖鎖変化を捉えることに成功しました。糖鎖は、タンパク質の構造、安定性、局在を制御することで、生物学的プロセスに影響を与えます。本研究では、糖鎖を介した幹細胞老化の分子基盤を解明し、老化の理解と制御を目指します。



令和 5 年度採択 ... 第 2 期

加齢に伴う血管の臓器多様性喪失による  
個体老化機構



福原 茂朋  
日本医科大学 先端医学研究所  
大学院教授

「人は血管とともに老いる」といわれますが、個体老化における血管の役割は未だ十分に理解されていません。血管は単に血液を運搬する管ではなく、臓器ごとに特有の機能を獲得し、私たちの生命を維持しています。本研究では、加齢により、内皮細胞が担う臓器特有の機能が破綻する機構を解析し、その臓器・個体老化における役割を解明します。それにより、血管老化さらには加齢関連疾患の予防法・治療法の開発につなげていきます。



令和 4 年度採択 ... 第 1 期

代謝産物センサー分子を標的にした  
老化現象の解明と医療応用



関谷 元博  
筑波大学 医学医療系  
准教授

我々は様々な代謝産物と結合し、その代謝産物によって活性が正負に調節される代謝産物センサー機能を持つ転写共因子を同定しました。標的転写経路も代謝経路が中心で代謝の中核因子であることが判明し、肥満病態において中核的な役割を果たしており、効果的な治療標的になる可能性が明らかになってきました。本研究ではこの代謝産物センサー分子を軸にしながら代謝と加齢・老化、その関連疾患の病態解明を行い、医療応用性を追求します。



令和 5 年度採択 ... 第 2 期

老化における細胞外廃棄の生理学、および  
その破綻による加齢関連疾患の病態生理学



松井 秀彰  
新潟大学 脳研究所  
教授

老化に伴う生理機構としての老廃物の細胞外への廃棄処理システムと、その破綻が惹起する疾患病態生理との関連を研究します。そして老廃物の細胞外への廃棄処理を通して、老化や様々な加齢関連疾患の共通点と個別の病態を分子から個体レベルで理解し、加齢関連疾患の予防や治療および健康長寿への大きな礎を築きます。



令和 4 年度採択 ... 第 1 期

新規腫瘍内 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 可視化技術から迫る  
酸化ストレスが発がんに及ぼす影響の本質的理解



高橋 重成  
京都大学 白眉センター  
特定准教授

活性酸素種 (ROS) は加齢性疾患発症を引き起こす鍵分子として長年注目されています。しかし、ROSがどのような機構で病態を発症させるか等、本質的な理解は現代においても欠如しています。本研究では、我々が開発した組織集積型ROSプローブを駆使してROSが発がんに及ぼす影響を解き明かすことで、「細かいことはよくわからないが加齢性疾患を引き起こす因子」という漠然たるイメージであるROSの位置づけを一新させます。



令和 4 年度採択 ... 第 1 期

加齢変容細胞の  
デコーディング技術の開発と応用



沖 真弥  
京都大学 大学院医学研究科  
特定准教授

本研究では老化細胞が周辺細胞に与える影響について理解し、さらに老化に伴って形成される非膜型オルガネラの「全」トランスクリプトーム解析に挑みます。



令和 4 年度採択 ... 第 1 期

加齢によるプロテオスタシス破綻に伴う  
記憶低下機構の解明



殿城 亜矢子  
千葉大学 大学院薬学研究院  
准教授

認知症など加齢に伴う記憶低下は、異常タンパク質が神経細胞内に蓄積し、脳機能を支える神経回路を破綻させることで生じます。細胞内にはタンパク質を分解するプロテオスタシス機構が備わっていますが、加齢によりその機能が低下します。本研究では、加齢によるプロテオスタシス機構の低下が神経細胞の機能や神経回路を破綻して記憶能を低下させる機構の解明を目指します。



令和 4 年度採択 ... 第 1 期

肝臓マクロファージの加齢性変容機構と  
その病態生理学的意義の解明



酒井 真志人  
日本医科大学 大学院医学研究科  
教授

慢性炎症は加齢性疾患に共通した基盤病態であり、生理的な老化の制御にも重要な役割を担うと考えられています。肝臓マクロファージは生体内で最大の組織マクロファージ集団ですが、加齢に伴ってさらに増加するとともに、炎症性サイトカインを分泌して慢性炎症を引き起こします。本研究では、肝臓マクロファージの数・質の加齢性変容機構、さらには老化肝臓マクロファージによる生体ロバストネスの変容機構の解明を目指します。

令和4年度採択 ●●● 第1期



**NAD代謝の破綻による  
老化メカニズムの解明**



**中川 崇**  
富山大学 学術研究部医学系  
教授

補酵素であるニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) は、老化制御因子の一つとして近年注目を集めています。しかしながら、個体レベルでのNAD代謝経路や老化との関わりについては、不明な点が多く、まだ十分理解されていません。本研究課題では、NAD代謝の時空間的な制御機構を解明し、その破綻が老化にどのように影響を及ぼすか明らかにします。そして、将来的な抗老化のための創薬や栄養学的介入法の開発に繋げていきます。

令和5年度採択 ●●● 第2期



**臓器周囲脂肪組織における免疫細胞の  
挙動の理解による器官老化メカニズムの  
解明と治療戦略の構築**



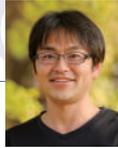
**上田 和孝**  
東京大学 医学部附属病院  
助教

心臓や血管で生じる病気の多くが、加齢による影響を受けています。最近、血管周囲に存在する脂肪組織が心臓や血管の病気の形成メカニズムに深く関わることが分かってきました。本研究は、血管およびその周囲組織を舞台に、様々な細胞種が繰り広げるやり取りを最新の解析技術を用いて時間空間的に解析することで、心血管疾患に対する老化制御に基づく治療の開発につながる知見を得ることを目指します。

令和4年度採択 ●●● 第1期



**老化腸幹細胞ニッチを大量・並列に再現し、  
ニッチ内コミュニケーションを解く**



**服部 一輝**  
東京大学 先端科学技術研究センター  
特任助教

老化した腸の機能回復には、老化幹細胞の再活性化が鍵となりますが、その手法の開発は遅れています。それは、多様な腸幹細胞ニッチを高精度に再現するモデルの欠落により、腸幹細胞ニッチの理解が不十分なことが一因です。本研究では、大量・並列解析可能なオルガノイド+免疫細胞モデルで老化腸の幹細胞ニッチを再現し活用することで、老化腸ニッチ内の細胞間相互作用を明らかにし、老化幹細胞の再活性化法の開発を目指します。

令和5年度採択 ●●● 第2期



**核を起点とした新たな神経活動制御と  
その破綻による脳機能老化**



**桑子 賢一郎**  
島根大学 医学部  
准教授

生理的な脳老化ではおもに個々のニューロンの活動やその可塑性が徐々に低下していくことで神経機能の衰退が起こるとされています。しかし、その仕組みは未だに多くが不明のままであり、分子メカニズムに立脚した抜本的な抗脳老化戦略は確立されていません。本研究では、我々が発見した「核を起点とする新しい神経活動制御システム」から普遍的な脳老化のメカニズムに迫り、脳の健康長寿促進技術の開発につなげていきます。

令和4年度採択 ●●● 第1期



**生体機能を最適化する  
機構としての老化の再定義**



**森 雅樹**  
国立循環器病研究センター 研究所  
室長

小児期には成長や発達が遺伝子をメカニズムとした年齢依存的な仕組みで進行します。では老化も同様に年齢依存的な遺伝子プログラムで規定されているのでしょうか?これまでに明らかにした年齢依存的な生体分子メカニズム「若年性遺伝子プログラム」の様態を調べ、小児が生まれながらにもつアドバンテージである「若年性」を操作し、老化や寿命を規定する仕組みに迫り、疾患の予防や生物種差を規定する機構の解明に挑みます。

令和5年度採択 ●●● 第2期



**個体老化における視床下部タニサイトの  
ネクチン-1の機能と作用機構**



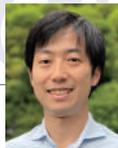
**清水 達太**  
神戸大学 大学院医学研究科  
特命助教

様々な生物の寿命は食事制限によって延伸するため、摂食行動は個体老化と寿命の制御に重要です。視床下部のタニサイトは、グルコース濃度を感知して摂食行動を制御するだけでなく、成体でも神経幹細胞機能を持っています。しかし、これらの制御機構は十分に解明されていません。本研究では、タニサイトで発現する細胞接着分子ネクチン-1に着目し、個体老化におけるネクチン-1の機能と作用機構の解明を目指します。

令和4年度採択 ●●● 第1期



**配偶子に染色体転座を発生させる  
生殖細胞老化の本態**



**安原 崇哲**  
京都大学 大学院生命科学研究所  
教授

生殖細胞では「老化」が頻りに問題となり、配偶子では染色体転座をはじめとするゲノム異常が高頻度で見られますが、その間をつなぐメカニズムはよくわかっていません。当研究では、生殖細胞において転写・核小体ストレスに対する忍容性を規定するような加齢性の変化と、それが染色体転座を引き起こす機序を解明することで、以前は漠然と「老化」と呼ばれてきた生命現象の背後にある具体的なメカニズムの解明を目指します。

令和5年度採択 ●●● 第2期



**造血幹細胞エイジング制御機構の理解と  
その破綻による慢性炎症疾患誘導機構の解明**



**田所 優子**  
金沢大学 がん進展制御研究所  
助教

老化は、その背景に慢性炎症が関与しており、造血の加齢変化が慢性炎症を進展させる一因であると考えられます。その造血の加齢変化を引き起こす根本原因は造血幹細胞エイジングにありますが、その進展メカニズムについては十分に解明されていません。本研究では、造血幹細胞エイジングの進展メカニズムを明らかにし、制御することにより、加齢性慢性炎症疾患の予防や治療につなげることを目指します。



令和 5 年度採択 ... 第 2 期

脂質特殊性から迫る老化による  
脳血管機能低下のメカニズム



柳田 圭介  
国立国際医療研究センター  
上級研究員

脳血管には神経活動を支える栄養の供給と繊細な神経細胞の保護を両立するための特殊な機能が付与されています。これら脳固有の血管機能は加齢とともに低下し、認知症などの発症や進行の素地になると考えられてきました。しかし、そのメカニズムの全容は明らかになっていません。本研究では脳血管内皮細胞の有するユニークな脂質代謝に注目し、老化に伴うその破綻が脳血管・認知機能低下のトリガーとなる可能性を追求します。



令和 5 年度採択 ... 第 2 期

正常細胞の単一細胞レベルオミックス解析による  
老化の生物学的機序の研究



吉田 健一  
国立がん研究センター研究所  
分野長

加齢に伴い内因性因子や環境因子により遺伝子異常が蓄積することで、がんなどの加齢性疾患の原因となっていますが、体細胞性変異の蓄積が老化の原因となることも報告されています。本研究では高齢者を含めた健康人および早老症候群症例由来の正常組織から単一細胞由来の造血細胞コロニーやオルガノイドを作製し、全ゲノム解析などの単一細胞レベルオミックス解析により正常老化および病的老化の生物学的機序の研究を行います。



令和 5 年度採択 ... 第 2 期

自己免疫応答を誘導する老化関連抗原発現細胞と、  
その病的変容機構の解明



塚本 博丈  
京都大学 大学院医学研究科  
特定准教授

多様な老化細胞の形質、多型性は、老齢個体の疾患感受性、フレイルのリスク予測を困難にする要因となる一方、それらを明らかにすることは治療戦略開発の基盤となります。本研究では、免疫細胞の標的となる自己抗原という観点から、個体老化に伴い蓄積する、あるいは除去される老化細胞の違いを明らかにし、それらの“正の側面”と“負の側面”、老化の状況を客観的に評価するための標的を見出すことを目指します。



令和 5 年度採択 ... 第 2 期

脈管系物流の破綻に伴う  
全身老化過程の解明



中嶋 洋行  
国立循環器病研究センター 研究所  
室長

血管とリンパ管から成る脈管系は、体内の物流を担う中心的な組織であり、脈管系を通じて、滞ることなく物質の循環が維持されることが生体の恒常性維持には必須となります。本研究では、全身の血管・組織の老化過程を生きたまま経時的に可視化する in toto 老化ライブイメージングを実施し、血管レジリエンスの低下に伴う脈管系物流の変容として老化を捉えることで、老化の新たな根本原理の解明を目指します。



令和 5 年度採択 ... 第 2 期

加齢関連慢性炎症疾患の悪化を担う筋線維芽  
細胞の細胞老化機構の解明とその治療応用



仲矢 道雄  
九州大学 大学院薬学研究院  
准教授

線維化とは組織にコラーゲン等の細胞外マトリックスが過剰に蓄積された状態であり、様々な加齢関連慢性炎症疾患を呈する組織において認められます。線維化を実行するのは、コラーゲン等を産生する筋線維芽細胞であり、その細胞老化は、様々な加齢関連慢性炎症疾患の増悪の元凶となります。そこで本研究では、筋線維芽細胞の細胞老化機構を解析し、それを標的とした加齢関連慢性炎症疾患の新しい治療法開発を目指します。



令和 5 年度採択 ... 第 2 期

Resident memory T細胞の  
可塑性低下に伴う免疫老化機構の解明



渡辺 玲  
大阪大学 大学院医学系研究科  
特任准教授

多くの末梢組織には、組織に常駐する resident memory T 細胞 (TRM) が分布します。TRM は、抗原に対し強い応答機能を発揮し、「組織の番人」として働くと同時に、抗原刺激により増殖し循環 memory T 細胞に変化する可塑性を持ち、「全身の免疫記憶の貯蔵庫」としても機能します。本研究では、皮膚 TRM の可塑性低下が免疫老化につながる可能性を検証し、免疫老化に拮抗できる方策を追究します。



# 免疫記憶

免疫記憶の理解とその制御に資する医療シーズの創出

## 研究開発目標 免疫細胞に宿る記憶の理解とその制御に資する医療シーズの創出

免疫記憶は生体防御の主要なシステムの1つとして感染症において機能するのみならず、がんやアレルギー・自己免疫疾患等の多くの疾患の病態に深く関係しています。これらの疾患の発症予測や予防・治療法の標的として免疫記憶の機構を理解することは、これらの疾患に対する医療の発展に向けた基礎を構築する上で極めて重要です。また、自己と非自己の認識に基づく記憶免疫、病原微生物と共生微生物に対する記憶免疫、生体防御に資する有益な記憶免疫と病原性記憶免疫、等の研究を進めることで、免疫記憶現象において新たなコンセプトが導き出されることが期待されます。

これまでの免疫研究は主にマウスを対象とし、短期的な免疫応答研究を中心に行われてきました。また、マウス等の動物モデルとヒトとの種間の免疫機構の

違いが、基礎研究を医療応用へつなぐ際の障壁となっています。一方で今般のコロナウイルス感染症対策として、急速にヒト免疫学が重要視されるようになり、基礎研究によってヒトの免疫記憶機構を理解することの重要性が高まってきました。ヒト免疫記憶が如何に形成、維持され、また状況に応じて如何に活性化され、消失するかを理解することにより、免疫に関わる多くの疾患対策に新たな視点を与えることが期待されます。

本研究開発領域では、近年のシングルセル・レパトア解析やクライオ電子顕微鏡を用いた構造解析等の最先端の研究技術を駆使し、がんや感染症、アレルギー・自己免疫疾患等に関わる免疫記憶機構を、ミクロからマクロまで、階層的・多面的に理解することで、これらの疾患の予測・制御に資する医療シーズの創出を目指します。



### 研究開発総括 (PS)

**中山 俊憲**

千葉大学 学長



### 研究開発副総括 (PO)

**竹田 潔**

大阪大学大学院  
医学系研究科 教授

### Advisor

**石井 健**

東京大学医科学研究所 教授

**椛島 健治**

京都大学大学院医学研究科 教授

**川口 寧**

東京大学医科学研究所 教授

**久保 允人**

東京理科大学生命医科学研究  
所 教授

**黒崎 知博**

大阪大学免疫学フロンティア  
研究センター 特任教授

**渋谷 和子**

筑波大学医学医療系 教授

**千葉 健治**

田辺三菱製薬株式会社創薬本部  
フェロー

**山本 一彦**

理化学研究所生命医科学研究  
センター センター長

※記載の情報は 2023 年 10 月 1 日時点のものです

令和4年度採択 ●●● 第1期



**免疫チェックポイントを基軸とした新規自己反応性記憶 T 細胞の同定による革新的治療法の創出を目指した研究**



**岡崎 拓**  
東京大学定量生命科学研究所 教授

多くの自己免疫疾患は記憶型の自己反応性T細胞により発症・悪化すると考えられています。近年、その制御には免疫チェックポイントを担う分子群が深く関与していることが明らかになってきていますが、その背後にあるメカニズムは未解明です。本研究では、免疫チェックポイントに着目することにより自己反応性記憶T細胞の新規集団を同定してその特性を解明し、新たな治療戦略の創出につなげることを目指します。

令和4年度採択 ●●● 第1期



**自己免疫疾患における細胞傷害応答と適応免疫応答双方の免疫記憶に関連する T 細胞サブセットの解明**



**藤尾 圭志**  
東京大学大学院医学系研究科 教授

自己免疫疾患で重要な臓器炎症のメカニズムはいまだ不明です。私達は自己免疫疾患の炎症臓器に、細胞障害分子とB細胞機能促進分子を発現する高度に増殖したCD4陽性T細胞が浸潤することを見出しました。この細胞集団は健康人の末梢血では加齢とともに増加しており、Age-associated T(ThA)細胞と名付けました。本研究ではThA細胞の機能解明を進め、自己免疫疾患の新たな治療戦略と層別化を目指します。

令和4年度採択 ●●● 第1期



**時空間マルチサンプリング検体の単一細胞解析によるヒト免疫療法の基盤となる免疫記憶の解明**



**片岡 圭亮**  
慶應義塾大学医学部 教授

本研究では、同種造血幹細胞移植や免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) などの免疫療法を受けた多数の患者から得られた多時点・多部位サンプリング検体と、最先端の単一細胞マルチオミクス解析・高精度の免疫レパトア解析を利用して、ヒト悪性腫瘍に対する免疫療法の基盤となる細胞分子動態の解明、さらに、機能解析やマウス病態モデルを用いて、保護・病原性の免疫記憶に関わる詳細な機構の検証を試みます。

令和5年度採択 ●●● 第2期



**ネオセルフ応答性記憶 T 細胞を標的とした自己免疫疾患の病態解明と治療法の開発**



**荒瀬 尚**  
大阪大学微生物病研究所 教授

正常の自己抗原とは異なる「ネオセルフ」が自己免疫疾患における自己免疫応答に関与していることが明らかになってきました。そこで、本研究ではネオセルフの生成機構や認識機構を解明することで、ネオセルフ応答性記憶 T 細胞がどのように自己免疫疾患の発症にどのように関与しているかを解明し、ネオセルフ応答性記憶 T 細胞を標的とした新たな自己免疫疾患の治療法・予防法を開発します。

令和4年度採択 ●●● 第1期



**神経・免疫連関を介したヒト自然免疫記憶制御に関する研究開発**



**熊ノ郷 淳**  
大阪大学大学院医学系研究科 教授

免疫記憶はこれまで獲得免疫固有の特性と考えられてきましたが、自然免疫系の免疫記憶や神経系との連関の存在が示され、疾患制御およびワクチン効果増強・維持という観点から、ヒト自然免疫記憶制御の重要性が指摘されています。本研究では、「神経・免疫連関によるヒト自然免疫記憶制御」という独自の切り口から、ワクチン効果増強や免疫疾患制御のためのヒトの自然免疫系の免疫記憶誘導・維持・制御機構を明らかにします。

令和5年度採択 ●●● 第2期



**防御性・病原性ヘルパー記憶T細胞レパトアの形成・生存・活性化の機構解明と新規免疫制御法の開発**



**伊勢 渉**  
大阪大学感染症総合教育研究拠点 教授

液性記憶免疫応答は病原体からの感染防御に必須であると同時にアレルギーや自己免疫疾患の発症・再燃にも強く関与します。したがって液性記憶免疫細胞の分化や活性化を制御することで、様々な免疫疾患の制御が可能になると考えられます。本研究開発では、液性免疫応答をドライブする濾胞性ヘルパー T 細胞の分化・長期生存・再活性化の機構解明を目指します。さらに病原性 T 細胞を標的とした高精度免疫制御法の開発研究を行います。

令和4年度採択 ●●● 第1期



**ウイルス免疫逃避に対抗する液性免疫記憶の進化機序の解明**



**高橋 宜聖**  
国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター センター長

液性免疫記憶は、新型コロナワクチンによる予防効果の獲得に必要な免疫現象です。ワクチン接種を重ねるごとに、液性免疫記憶が使用する抗体の質が進化することがわかりました。これはオミクロン株のような変異株に対抗する免疫の基盤現象の一つとなります。本研究開発では、この進化現象を革新的免疫プロファイリング技術を駆使することで理解し、変異するウイルスに有効な新しいワクチンなどの開発に繋げることを目指します。

令和5年度採択 ●●● 第2期



**病原性記憶 B 細胞による自己免疫応答メカニズムと疾患病態の理解**



**馬場 義裕**  
九州大学 生体防御医学研究所 教授

通常、自己反応性 B 細胞は免疫寛容により除去されますが、このシステムの破綻が自己免疫疾患発症の原因の一つと考えられています。そのなかでも、病態増悪の起点となる自己反応性記憶 B 細胞の重要性が指摘され、治療標的として有望視されています。本研究では、自己免疫疾患病態の鍵を握る病原性記憶 B 細胞の特徴を理解し、分化誘導と維持ならびに活性化のメカニズムを解明することで、新たな治療法の開発を目指します。

## 外部環境刺激による組織炎症記憶形成機構の 解明と難治性アレルギー性疾患の 病態制御治療戦略の基盤構築

平原 潔

千葉大学大学院医学研究院  
教授



難治性アレルギー性炎症疾患の病態形成には、炎症組織に誘導・維持される CD4 陽性組織常在性記憶 T 細胞や異所性リンパ組織などによる組織炎症記憶の形成が重要です。しかし、炎症組織における外部環境の変化が組織炎症記憶にどのように影響するかは不明です。本研究課題では、外部環境刺激による組織炎症記憶の制御機構を解析し、ヒト難治性アレルギー疾患に対する新たな治療法開発の分子基盤を築くことを目指します。

ストレス

老化

免疫記憶

マルチセンシング

感染症創薬基盤

プロテオスタシス

早期ライフ

適応・修復

機能低下

微生物叢



# マルチセンシング

マルチセンシングネットワークの統合的理解と制御機構の解明による革新的医療技術開発

## 研究開発目標 ヒトのマルチセンシングネットワークの統合的理解と制御機構の解明

本研究開発領域では、生体感覚システムおよび末梢神経ネットワークを包括した「マルチセンシングシステム」の統合的な理解、および活動の可視化や制御法の開発を目標とします。

感覚器と中枢神経(脳)、身体の深部臓器(胃腸や肝臓等の内臓)とそれらに幅広く存在する末梢神経は、解剖学および機能的に連関しており、各々が協調的に作用することで生体の種々の機能維持に重要な役割を果たしています。一方、近年、加齢をはじめとする内的・外的ストレス等による感覚機能の低下や喪失、末梢神経ネットワークの障害は、単に各々の機能障害によるQOLの低下だけでなく、直接あるいは

間接的に生活習慣病や認知症、癌などの発症・進展に関係していることが明らかになってきました。そこで、生体感覚システム・末梢神経ネットワークを包括した「マルチセンシング」の生理機構を統合的に理解することにより、全身の様々な臓器あるいは疾患を標的とした新規治療法の開発や、QOLの向上、ひいては健康寿命の延伸が可能になると期待されます。また、マルチセンシングシステムを制御する革新的技術の創出および社会実装は、感覚代行、感覚シェアなどの実用化を通じて、より豊かで幸福な社会の実現に大いに貢献するものと考えられます。



### 研究開発総括 (PS)

**永井 良三**

自治医科大学 学長



### 研究開発副総括 (PO)

**竹内 昌治**

東京大学 大学院情報理工学系研究科 教授



### 研究開発副総括 (PO)

**西田 幸二**

大阪大学 大学院医学系研究科 教授

### Advisor

**岡田 随象**

東京大学 大学院医学系研究科 教授

**岡部 繁男**

東京大学 大学院医学系研究科 教授

**小川 佳宏**

九州大学 大学院医学研究院 主幹教授

**桜田 一洋**

慶應義塾大学 医学部 教授

**砂川 賢二**

循環制御システム研究機構 理事

**関谷 毅**

大阪大学 産業科学研究所 教授

**高井 まどか**

東京大学 大学院工学系研究科 教授

**竹田 潔**

大阪大学 大学院医学系研究科 教授

**塚田 信吾**

日本電信電話株式会社 物性科学基礎研究所 NTT フェロ-

**平松 隆司**

神戸医療産業都市推進機構 客員部長

**藤山 文乃**

北海道大学 大学院医学研究院 教授

**眞鍋 一郎**

千葉大学 大学院医学研究院 教授

**満倉 靖恵**

慶應義塾大学 理工学部 / 医学部 教授

**米田 悦啓**

阪大微生物病研究会 理事長

令和3年度採択 ●●● 第1期



高齢者難治性骨髄炎患者を担う神経ネットワークの探索と機能解析に基づく臨床応用のための技術基盤の創出



片山 義雄  
神戸大学医学部附属病院  
講師

ヒト骨髄の健康耐用年数は約50年であり、その後特定の造血器腫瘍の発症例が急速に増加します。そしてこれらは、それぞれの疾患特異的な骨代謝異常を呈します。本研究提案では、老化骨髄とそれを発症母地とする骨髄腫瘍における神経系-骨代謝-造血ネットワーク変容の実態を定量的に明らかにし、神経活動性を基盤にした病態や予後評価のバイオマーカーと新たな薬理標的や治療法を開発することを目指します。

令和3年度採択 ●●● 第1期



神経科学を活用する複合性局所疼痛症候群に対する intelligent neuromodulation system の開発



平田 仁  
名古屋大学大学院医学系研究科  
個別化医療技術開発講座 特任教授

神経科学技術を駆使して複合性局所疼痛症候群 (CRPS) 患者で見られるマルチセンシングネットワーク障害の根底にある病態メカニズムを解明し、我々が開発を進めてきた独自の多チャンネル神経刺激装置、暗黙知に介入する人工知能、革新的センサー技術を活用してマルチセンシングネットワークを正常化する革新的な神経調節技術を開発します。コア技術開発を担当する3グループが統括班の元で緊密に連携して研究・開発を強力に推進します。

令和3年度採択 ●●● 第1期



自律神経左右非対称が創造する脳腸相関の統合的理解と電気刺激療法研究開発



金井 隆典  
慶應義塾大学医学部  
教授

生物は、認知・栄養吸収・循環・免疫・代謝・解毒・呼吸を司る臓器の集合体ですが、生物をかたどるためには臓器間相互作用が不可欠です。迷走神経をはじめとする自律神経の機能的左右差に着目し、物理的に大きな隔たりのある腸と脳の相互作用が高次脳機能に与える影響を明らかにします。さらに、超選択的な迷走神経刺激術を開発し、炎症性腸疾患や多発性硬化症などの内臓および中枢神経疾患の新しい治療法を開発を目指します。

令和3年度採択 ●●● 第1期



網膜神経回路機能に着目した脳-感覚ネットワークの統合的理解に基づく発達障害の治療戦略の構築



古川 貴久  
大阪大学蛋白質研究所  
教授

自閉症スペクトラムを含む発達障がい、世界的に大きな社会問題となっています。近年、これらの障がい、高い頻度で感覚異常を伴うことが注目されています。研究開発代表者らは、網膜神経回路の構築と機能の研究を行ってきました。本研究においては、網膜回路機能に着目して、脳-感覚ネットワークの解明を進めるとともに、その理解に基づいた非侵襲的な神経発達障がいの治療に向けたデバイスの開発につなげることを目指します。

令和3年度採択 ●●● 第1期



感覚創薬技術のヒト臨床実用化への理論基盤



小早川 高  
関西医科大学附属生命医学研究所  
准教授

生物は危機状態を生き抜く保護能力を持ちますが、これらを人為的に誘導する医療技術は未開発です。私達は、チアゾリン類恐怖臭が三叉・迷走神経のTRPA1と結合し、脳幹肺-中脳の危機応答中枢を活性化すると、致死的な環境や病態モデルでの生存率が上昇することを発見しました。TRPA1がアゴニストを区別し異なる応答を誘導する原理や、脳中枢が保護作用を統合誘導する原理を解明し、感覚創薬の早期実用化を目指します。

令和4年度採択 ●●● 第2期



非視覚型光受容体による光マルチセンシング機構の解明と光新規治療法開発



栗原 俊英  
慶應義塾大学医学部  
准教授

非視覚型オプシンが眼と眼以外の臓器に発現し、光受容によって視覚情報を超えた様々な光マルチセンシング機構を制御します。本研究課題では、新規近視予防・進行治療の開発に向けて、眼に存在する非視覚型オプシン (OPN3, OPN4, OPN5) が近視進行抑制に関与するかを検証し、光受容による眼の形態機能を制御する神経回路の検証、オプシン活性もしくは回路に介入する光以外のリガンドの探索・開発を行います。

令和3年度採択 ●●● 第1期



加齢性難聴の克服に資する病態解明と次世代型医療の基盤技術の創出



日比野 浩  
大阪大学大学院医学系研究科  
教授

加齢性難聴は、QOLを悪化させ、認知症やうつ病のリスクを高めます。この難聴の多くは内耳の障害によりですが、病態機序の理解は不十分です。本研究では、先進計測系を含めたマルチモダリティ解析基盤によりモデル動物の内耳を調査し、加齢性難聴の発症や進展の仕組みを解明します。さらに、結果を活用して、新発症の予防・治療薬や次世代型的人工内耳の基盤技術を開発します。成果は、健康寿命の延伸につながります。

令和4年度採択 ●●● 第2期



情動による多感覚システム統合機構解明と革新的疼痛治療法開発



南 雅文  
北海道大学大学院薬学研究院  
教授

多様な感覚情報が、どのように統合され、嫌悪、不安、恐怖、抑うつなどの負情動を生成するかは未解明です。本研究では、拡張扁桃体を中心とした神経回路に着目し、多様な感覚情報の統合機構を解明し、異なるモダリティの感覚情報間の相互作用メカニズムを明らかにします。また、仮想空間での運動訓練と成功体験により、痛みへの不安、恐怖、囚われを取り除き患者の生活の質や社会活動性を向上させる疼痛治療法開発を目指します。



令和 5 年度採択 ... 第 3 期

生体ストレスによる痛み発生・変調機構の解明と慢性疼痛診断治療技術の開発



津田 誠  
九州大学大学院薬学研究院 教授

多くの国民が悩まされている慢性の痛みと、身体・精神的な生体ストレスとの関連が注目されています。本研究では、先端的な神経回路標識・操作技術等を用い、痛みの発生および変調に重要な脳部位を同定し、生体ストレス負荷による影響などを解析することで、ストレスによる慢性疼痛の責任脳部位と神経回路を明らかにします。そして、得られた成果をもとに慢性疼痛に対する革新的診断・治療技術開発を目指します。



令和 3 年度採択 ... 第 1 期

ヒト味蕾オルガノイドの作製と味覚センサーの性質決定



岩槻 健  
東京農業大学応用生物科学部 教授

我々は、マウスやサルの味蕾幹細胞の培養系を確立し、生体外で味細胞の性質を解析してきました。しかし、味を感じる味細胞の性質は、げっ歯類と霊長類とは異なり、ヒトの味覚や味細胞の再生を研究するには、ヒト味蕾幹細胞の培養系が必要とされています。本課題では、ヒト味蕾オルガノイドを構築し、ヒト特有の性質を見出す事を目標とします。将来は、味覚障害を改善する創薬や移植医療にも貢献したいと考えています。



令和 3 年度採択 ... 第 1 期

脳の情報処理様式に基づく体性感覚 BMI の開発



梅田 達也  
京都大学大学院医学研究科 准教授

脳と機械を直接繋ぐブレイン・マシン・インターフェース (BMI) は、脳活動から義手や機械を操作できることで脳・脊髄に障害を持つ人の生活の質を向上させると期待されます。しかし、指先の器用な動きに必要な体性感覚を脳に入力する手法は確立されていません。本研究では手を動かした時の脳内の体性感覚処理を参考にして脳に感覚情報を直接入力する方法を設計し、モノの形の知覚を誘発させる体性感覚BMIの開発を目指します。



令和 3 年度採択 ... 第 1 期

視覚から海馬空間知覚への変換をになう神経回路機構の解明



北西 卓磨  
東京大学大学院総合文化研究科 准教授

新しい土地を訪れると、私たちは周りを見回して自分のいる場所を把握します。こうした経験からも分かるように、視覚は空間知覚を支える要素です。しかし、視覚情報がどのような脳領域間の情報伝達を経て、海馬や関連領域における空間表象へと変換されるかは不明です。本研究は、多領域にわたる神経活動計測や新規の光遺伝学技術を用いて、視覚情報から空間情報への変換をになう神経回路メカニズムを解明します。



令和 4 年度採択 ... 第 2 期

脳機能障害の malignant loop 抑制手法の開発



村松 里衣子  
国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長

脳と末梢の多階層に連結したネットワークが精神疾患を引き起こす機序を明らかにします。特に、肺を介した臓器間ネットワークが脳機能の異常を促すか検討し、その経路の様式を同定します。各臓器が受容する情報の臓器内での情報処理機構を解明し、見出すメカニズムを基にした医薬品の創製へ向けた技術開発を行います。



令和 4 年度採択 ... 第 2 期

革新的BMI技術と視覚認知ネットワークの理解と制御に基づく次世代人工視覚装置の研究開発



森本 壮  
大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座准教授

人工網膜は失明した患者さんの眼に電極を埋植し、電気刺激によって視覚を再建させる装置です。しかしながら、現在の人工網膜は見えることを可能にしましたが、日常生活で使えるレベルには達していません。本課題では革新的で格段に優れた人工網膜装置の開発と視覚認知機構の解明による視覚認知機能を向上させるソフトウェアを組み合わせた新たな次世代人工網膜装置の研究開発を行い、真に使える人工網膜の開発を目指します。



令和 5 年度採択 ... 第 3 期

性ステロイドホルモンを介した母子間マルチセンシングネットワークの解明と周産期創薬



木村 郁夫  
京都大学大学院生命科学研究所 教授

周産期において性ステロイドは正常な分娩以外に胎児発達にも影響を及ぼすと考えられていますが、その正確な機序については不明です。そこで本研究では胎児各種感覚器に高発現する細胞膜上受容体群に着目し、母体由来性ステロイドが胎児受容体群により感知されることでその発達を促し、更には生後の母体認識にまで影響する可能性について検証します。また、受容体選択的化合物創成による新たな周産期医療に繋げることも目指します。



令和 5 年度採択 ... 第 3 期

ミネラルストレスの感知・応答機構の理解に基づく慢性腎臓病の包括的ケアシステムの開発



黒尾 誠  
自治医科大学抗加齢医学研究部 教授

脊椎動物では、リンはリン酸カルシウムの形で骨に大量に存在します。しかし、リン酸カルシウムが骨以外の場所に出現すると、慢性炎症や細胞老化を誘導し、個体老化を加速します。血中や尿中では、リン酸カルシウムはCPPと呼ばれるコロイド粒子となって分散します。CPP が惹起するミネラルストレスの感知・応答機構を理解することで、脊椎動物に特有の老化加速因子リンがもたらす病態を解明し、新たな抗加齢医学を創出します。

令和3年度採択 ●●● 第1期



**マルチサーモセンサー情報の統合と  
修飾による個体の温度適応制御**



久原 篤

甲南大学理工学部 /  
統合ニューロバイオロジー研究所 教授

温度は生死に直結する環境情報であるため、体内外の温度を感知するサーモセンシング機構とそれに影響を与える感覚情報処理の破綻は疾病の原因となります。本研究では、体内や細胞内の複数箇所を受容されたマルチサーモセンサー情報の集約状況と生体の温度適応を調節する仕組みの解明を目指します。また、温度以外の感覚情報がサーモセンシングに影響を与える神経回路機構の解明も目指します。

令和3年度採択 ●●● 第1期



**皮膚の湿度受容体を介した  
全身の湿度ストレスセンシング制御機構の解明**



竹馬 真理子

慶應義塾大学医学部  
准教授

生体は常に環境湿度の変動(湿度ストレス)に晒されており、このストレスに対する応答・制御機構を獲得していると考えられますが、その詳細なメカニズムは不明です。本研究では、皮膚に発現する湿度ストレス受容体を探索し、これらの受容体を介した湿度ストレスに対する皮膚と全身でおこる応答制御を調べます。皮膚と個体全身を包括する湿度ストレスへのマルチセンシングネットワーク機構の解明を目指します。

令和3年度採択 ●●● 第1期



**機械的ストレスに対する  
皮膚センシングシステム応答機構の解明**



小林 哲郎

理化学研究所生命科学センター  
副チームリーダー

皮膚は上皮-免疫ネットワークが管理するバリア臓器であり、クロストークの破綻が様々な疾患の病態に関わると考えられます。本研究は機械的ストレスを受容する上皮センサーとレスポンスとして働く免疫細胞の相互作用によって構築される皮膚センシングシステムを明らかにします。これにより掻き行動という持続的な機械的刺激によって悪化するアトピー性皮膚炎の病態の理解と新規治療戦略の発信を目指します。

令和3年度採択 ●●● 第1期



**脳の体内エネルギー恒常性維持機構の  
破綻メカニズム解明および治療法の開発**



戸田 知得

熊本大学大学院生命科学部  
准教授

脳は身体の内部と外部の情報をマルチセンシング機構により感知し、その状況に応じて食欲や代謝を調節することで体内エネルギー量を一定に保ちます。肥満・糖尿病状態では脳の誤作動により全身の代謝調節が悪化することが分かってきました。本研究では様々な刺激に応答する脳内の神経群がどのように情報を統合するか、その情報統合によって起こる発火パターン(神経活動の波形)が肥満によってどのように変化するかを解明します。

令和3年度採択 ●●● 第1期



**ヒトiPS細胞由来の神経オルガノイドを用いた  
新しい疼痛評価システムの確立**



芝田 晋介

新潟大学大学院医歯学総合研究科  
教授

様々な生体感覚の中でも患者数が最大で、QOL(生活の質)を最も低下させるのが痛覚です。しかし痛覚の研究はこれまで多数行われているが、主観的な評価基準に基づく研究が多いです。本課題では痛みを客観的かつ自動的に定量評価する測定系の確立を目指し、高度な顕微鏡イメージング技術、精緻な分子生物学的解析技術、特殊培養デバイスの開発技術を集約して、客観的かつ定量的なセンシング・システムの新規開発に取り組みます。

令和3年度採択 ●●● 第1期



**心血管ストレスの新しい感知・統合機構による  
恒常性維持機構とその破綻機序の解明**



藤生 克仁

東京大学医学部附属病院  
特任准教授

心臓や血管は様々なストレスを受けています。これらのストレスは、末梢神経や液性因子などを介して脳や複数の臓器で統合され、その結果に基づいて循環制御が行われています。本研究では脳・神経系を構成する複数の細胞を同時に扱い、脳神経系がどのように心血管ストレスを感知し制御しているかについて検討します。さらにどのようなときにそのストレスを乗り越えられずに疾患を発症してしまうかについて解明します。

令和3年度採択 ●●● 第1期



**体性感覚神経系チップの開発と  
疼痛制御法への応用**



榎葉 健太

東京大学大学院新領域創成科学研究科  
准教授

痛みに対する有効な治療法の開発には、関連する神経ネットワークの挙動を包括的に理解することが重要です。本研究では、マイクロ加工技術を駆使し、チップ上に痛覚を含む体性感覚神経ネットワークを再構成します。神経ネットワークに対する精密光刺激と電気計測から、痛みが伝達・増幅されるメカニズムの解明を目指します。さらに、多感覚情報の統合を利用した新たな疼痛治療法の可能性を探ります。

令和4年度採択 ●●● 第2期



**痛みと孤独：末梢痛覚チューニングを通じた  
社会性形成を規定する神経基盤**



石井 健一

東京大学大学院理学系研究科  
助教

「孤独」すなわち社会的な個体間相互作用の欠如は、ときに病的な痛覚異常を引き起こします。また自閉症を初めとする発達障害では、痛覚異常が一因となって周囲との接触機会が減少し、対人関係の形成不全に繋がります。本研究ではショウジョウバエをモデルとして、動物の個体間相互作用を通じて末梢における痛覚感知が制御される神経回路原理を解明し、孤独や発達障害に伴う痛覚異常の分子メカニズムの理解を目指します。

PRIME

令和4年度採択 ●●● 第2期

様々なストレス・刺激により活性化される神経回路を介した腎保護・抗炎症メカニズムの解明



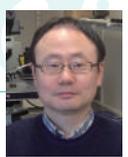
田中 真司  
東京大学医学部附属病院 助教

神経-免疫連関を介した抗炎症効果は、多くの臓器における炎症性疾患で新規治療戦略として期待されています。腎臓病の成立・進展には、炎症が重要な役割を果たしていますが、腎臓病において神経-免疫連関がどのような役割を果たすかについては未解明です。本研究では、様々なストレスや刺激が神経-免疫連関を介してもたらす抗炎症効果・腎保護効果を明らかにし、腎臓病の新規治療戦略の可能性を探ります。

PRIME

令和4年度採択 ●●● 第2期

小脳依存的タイミング知覚を担うマルチセンシングネットワークの解明



橋本 浩一  
広島大学大学院医系科学研究科 教授

時間知覚は、五感を含めた情報の処理・統合の結果生じる“感覚”であると捉えることができます。本研究では、「感覚入力」と「そこからのミリ秒レンジの経過時間」の知覚に着目し、関与する神経ネットワークとそこで働くメカニズムの解析を目指します。特に、そのような時間レンジで働くとされている小脳と、中脳-間脳領域を含む小脳への感覚信号伝達ネットワークの関与に焦点をあてて解析を行います。

PRIME

令和4年度採択 ●●● 第2期

管腔ストレスと心的ストレスを感知・応答する胃の多重神経支配の解明と胃疾患との関連



早河 翼  
東京大学医学部附属病院 講師

国内の胃疾患患者は非常に多く、特に慢性胃炎は胃潰瘍・胃癌の原因ともなります。胃は豊富な神経を含み、管腔内ストレスからの刺激を脳へ伝達する一方、心的ストレスによる中枢神経活性化を胃内へ伝達する働きもあります。このストレス感知・応答メカニズムを理解するため、本研究では、独自マウスモデルと最先端オミクス・イメージング技術を活用し、胃脳相関を介した胃疾患の新規メカニズムの解明と新規予防・治療戦略に貢献します。

PRIME

令和4年度採択 ●●● 第2期

多感覚情報の統合・分離の神経基盤



船水 章大  
東京大学定量生命科学研究科 講師

渋谷のスクランブル交差点を想像してください。私達は常に、無数の感覚刺激に晒されています。これらの多感覚刺激から、外界を知覚するためには、同一発信源からの信号を統合し、他を分離する脳の機構が必須です。本研究は、多感覚刺激の統合と分離の神経基盤を、心理学・生物学・情報学を統合した手法で解明します。本研究は将来、脳のように外界を知覚する人工知能の開発を目指します。

PRIME

令和4年度採択 ●●● 第2期

食のもたらす多感覚の統合と情動生成の神経基盤



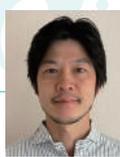
小澤 貴明  
大阪大学蛋白質研究所 助教

食のもたらす「おいしさ」は、複数の感覚を含んだ五感の織り成す、複雑な相乗作用によって生み出されます。しかし、味覚が食のおいしさを引き起こしたり、香りがおいしさを促進したりする際に働く脳の仕組みの多くは謎に包まれています。本研究では、最先端の神経科学研究法を組み合わせることにより、この問題の解明に挑みます。この研究の成果は、私たちの豊かな食生活、食と関連した健康問題の解決に貢献します。

PRIME

令和4年度採択 ●●● 第2期

認知症病態における多感覚情報の統合メカニズム破綻



下條 雅文  
量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所 研究統括

認知症を呈する神経変性疾患において、感覚統合メカニズムに破綻を生じている事が指摘され始めており、病態理解の観点からその解析技術の開発が急務となっています。本研究課題では、多感覚統合障害に迫るイメージング法と制御法を駆使することで、認知症モデル動物脳における同障害の中心的役割を実証し、認知症の脳機能変容を客観的に評価し治療する革新的アプローチの基盤構築を目指します。

PRIME

令和4年度採択 ●●● 第2期

多感覚受容プロセスを制御する脂質と酸化ストレス障害メカニズムの解明



曾我部 隆彰  
自然科学研究機構生命創成探究センター 准教授

健康寿命を伸ばすために感覚機能を維持する方策が求められていますが、老化や慢性疾患によって感覚機能が障害される機序は解明が進んでいません。本研究では、感覚受容プロセスで働く脂質分子の制御的役割を示すとともに、老化や疾患と深く関わる酸化ストレスがどのように脂質依存的な感覚機能を障害するかを明らかにします。その回復を試みることで、長寿社会の生活の質(QOL)向上に貢献する技術基盤の創出を目指します。

PRIME

令和4年度採択 ●●● 第2期

超音波センシングによる非侵襲的かつ時空間特異的な内臓機能の精密制御



竹内 雄一  
北海道大学大学院薬学研究院 准教授

超音波は人の耳で聞くことを目的としない音であり、その生体透過性、時空間特異性、および安全性の高さから非侵襲的神経活動操作に適したモダリティであると考えられます。本研究では、超音波感受性機械受容チャネルを介した自律神経中枢の活動操作により、生体外から内臓機能を精密に制御する新技術を開発します。特に心臓をモデルに、遺伝子導入から機能制御までオール非侵襲に完結する医工学技術の概念実証に挑みます。

令和4年度採択 ●●● 第2期



**シナプス刈込による感覚統合の制御とその破綻による発達障害**



**圓岡 真宏**  
 京都大学高等研究院  
 特定助教

幼児期の脳では過剰なシナプス形成の後、不要なシナプスが除去される「シナプス刈込」により神経回路が成熟します。このとき、末梢の感覚器が受容した様々な感覚刺激に応答し、個々の感覚が統合されるように神経回路が改変されますが、それがうまくいかないと発達障害を引き起こします。本研究ではシナプス刈込不全に起因する発達障害のモデルマウスを樹立し、その解析を通じて感覚統合のメカニズムを解明します。

令和5年度採択 ●●● 第3期



**内臓痛の新規センシング機構の解明と治療法開発**



**田中 達英**  
 奈良県立医科大学医学部  
 講師

過敏性腸症候群は、精神的ストレスや自律神経失調等により引き起こされ、便通異常や腹痛を呈する消化管の機能性疾患ですが、その病態発症メカニズムについては不明な点が多くあります。本研究では、遠位結腸に分布する一次求心性神経がどのようにして痛覚情報を受容しているのかを神経免疫関連の側面から明らかにします。将来的には内臓痛に対する分子標的治療を目指した新規鎮痛薬の開発に繋がります。

令和5年度採択 ●●● 第3期



**多様な感覚情報を統合し記憶を構築する脳システムの理解**



**大川 宜昭**  
 獨協医科大学先端医科学統合研究施設  
 准教授

エピソードの記憶は、新奇経験の中にちりばめられた多様な感覚情報で構成されています。一方、大脳皮質の広域に散らばって存在する感覚野が多様な感覚情報を感知すると、これらの感覚情報が脳の中で統合され一つの記憶情報へと変換されるものと推測されますがそのメカニズムは不明です。本研究では、新奇経験中に感知された多様な感覚情報を統合しエピソード記憶として符号化・定着させる脳の広域活動の解明を目指します。

令和5年度採択 ●●● 第3期



**直腸知覚による脳排便中枢を介した排便機構の解明**



**田中 義将**  
 九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科  
 助教

慢性便秘症は近年、循環器疾患と脳血管疾患のリスク要因となり、生命予後にも悪影響を及ぼす疾患であることから注目されています。原因の一つに直腸における便知覚低下が挙げられますが機序の理解は不十分です。本研究では、直腸知覚による排便機構を、直腸知覚-脳排便中枢-直腸肛門運動の連関に着目した基礎研究、慢性便秘症患者を対象に直腸肛門機能検査を用いた臨床研究の両面からのアプローチにより解明を目指します。

令和5年度採択 ●●● 第3期



**嗅覚情報処理を担う背側海馬ニューロンの機能解析**



**坂本 雅行**  
 京都大学大学院生命科学部  
 准教授

ヒトを含む多くの生物は、匂いを介して食べ物の認知や危険の察知、交配相手の認識など、さまざまな行動選択をおこなっています。しかし、嗅球で処理された嗅覚情報が高次脳領域でどのように表現されるかについてはよく分かっていません。本研究では、生体感覚システムを可視化ならびに制御を可能とする革新的な高精度計測技術を創出し、嗅覚情報処理における背側海馬ニューロンの機能を明らかにします。

令和5年度採択 ●●● 第3期



**間葉系細胞-腸管神経-中枢神経による新たな三者間消化管センシング機構の解明**



**玉田 宏美**  
 福井大学学術研究院医学系部門  
 助教

「脳腸連関」に関する不調は、現代社会においてより身近かつ深刻な問題となってきています。しかしながら、これを説明する消化管内の構造基盤についてはほとんどわかっていません。本研究では、消化管管壁内に存在する複雑な内在性の神経と膨大な間葉系細胞、それらと脳をつなぐ中枢神経の新たな三者間ネットワークに注目し、これらの統合的知覚情報伝達システムを機能と形態の両面から解明することを目指します。

令和5年度採択 ●●● 第3期



**マクロファージ温度センシング機構の解明と免疫応答制御への治療応用**



**武田 憲彦**  
 自治医科大学分子病態治療研究センター  
 教授

寒冷環境では免疫応答低下により感染症が増加する、あるいは血圧が上昇するなど様々な病態が引き起こされます。近年、これらの病態につき生活環境病と言う呼称も提唱されていますが、その詳細な分子病態については未だ明らかにされていません。本研究では温度環境がマクロファージ機能に及ぼす影響を明らかにすることで、生活環境病に対する新たな治療法開発へと繋げることを目指します。

令和5年度採択 ●●● 第3期



**時計中枢オルガノイドを用いたヒト概日リズムセンシングネットワークの解明と個別化医療に向けた体内時計作動薬の探索**



**田宮 寛之**  
 京都府立医科大学大学院医学研究科  
 プロジェクト研究員

私たちの体内時計の中枢は脳の視交叉上核 (SCN) です。SCNは光などの情報を統合し、体内時計の時刻を決定していますが、その機序の詳細は不明です。私は最近、ES/iPS細胞からSCNを試験管内で作製することに成功しました。本研究ではこの技術を活用し、体内時計ネットワークを試験管内で再現することで、時刻情報統合機序の解明を目指します。この研究は個人に合った体内時計作動薬の開発に有用と考えられます。

令和5年度採択 ●●● 第3期

PRIME

## 覚醒—睡眠状態で変化する 情報処理様式の法則性と意義の解明

野本 真順

富山大学学術研究部医学系  
准教授

脳は夢を見るように、覚醒時と同様に睡眠時も活動しています。睡眠時の脳活動は記憶の定着や様々な認知機能に必要ですが、睡眠中の脳が情報処理する仕組みの多くは謎に包まれたままです。本研究では、睡眠時の影響を受けにくい嗅覚経路に注目し、光による疑似嗅覚刺激を用いて、覚醒—睡眠時の匂いに関する脳内表現と記憶情報をシームレスに追跡し、覚醒—睡眠状態における脳の情報処理の作動原理の解明を目指します。

令和5年度採択 ●●● 第3期

PRIME

## 神経-免疫ネットワーク変容と光センシング 機構破綻の修復に資する自然免疫記憶を用いた 難治性視覚障害に対する革新的治療の開発

畑 匡侑

京都大学大学院医学系研究科  
特定講師

世界の失明原因の上位に位置する加齢黄斑変性 (AMD) は、自然免疫応答による神経炎症や病的血管新生を基本病態とする難治性網膜疾患です。我々は、過去の肥満や感染が、自然免疫細胞内にエピジェネティック記憶を形成し、加齢とともに蓄積することで、AMDの発症・進展へと繋がることを示してきました。本課題では、自然免疫記憶による神経-免疫ネットワークの制御機構を明らかにし治療応用に繋げることを目標とします。

令和5年度採択 ●●● 第3期

PRIME

## 感覚情報を適切な行動選択につなげる 霊長類ドーパミン神経回路の衝動制御機能

松本 正幸

筑波大学医学医療系  
教授

たとえば我々は、赤信号を見て早く目的地に到着したい衝動を抑制したり、空腹感の具合によっては目先の小さな報酬を得ようとする衝動を抑えて大きな報酬を待つことができます。このような衝動制御は多くの精神疾患で障害されます。本研究では、ヒトに近縁なマカクザルを対象に、精神疾患と関係が深いドーパミン神経系に注目して、どのような神経回路の異常が衝動制御機能を障害しているのか理解することを目指します。



# 感染症創薬基盤

感染症創薬に向けた研究基盤の構築と新規モダリティ等の技術基盤の創出

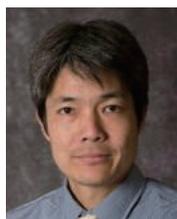
## 研究開発目標 感染症創薬科学の新潮流

本研究開発領域では、感染症創薬分野における基礎研究を飛躍的に加速させるための基盤および技術の確立を目指します。

新興・再興感染症の流行時に即時対応するためには、病原体の性状や宿主との相互作用を理解した上で予防・診断・治療薬の開発を行い、更には実用化するというプロセスを迅速に進めていく必要があります。一方で、病原体の多様性、潜伏感染等に起因する完治の難しさ、流行予測の困難さ、流行時の即時対応の必要性といった感染症特有の問題等により、創薬シーズを先々の研究開発につなげていく流れの中で、とり

わけ基礎研究のプロセスが律速となっています。

本研究開発領域では、細菌、真菌、ウイルス等の感染症創薬研究の基盤・技術や研究リソース、既存創薬シーズを、実用化を見据えて戦略的に組み合わせ、また、異分野融合研究を強力に推進することにより、感染症創薬の基礎フェーズにおいて律速となっている課題の解決を目指します。また、将来にわたり予想される新たな感染症に対して創薬の観点から即応できる体制構築に向けて、新規モダリティの創出や既存モダリティの最適化、感染症創薬の革新的基盤技術の創出につながる成果を蓄積します。



### 研究開発総括 (PS)

#### 土井 洋平

藤田医科大学医学部 教授  
ピッツバーグ大学  
医学部 教授



### 研究開発副総括 (PO)

#### 松浦 善治

大阪大学感染症総合教育  
研究拠点 拠点長  
大阪大学微生物病研究所  
特任教授

### Advisor

#### 岩崎 甫

山梨大学 副学長

#### 佐藤 淳子

医薬品医療機器総合機構  
国際部 部長

#### 澤 洋文

北海道大学創成研究機構  
ワクチン研究開発拠点 教授

#### 高橋 宜聖

国立感染症研究所 治療薬・ワクチン  
開発研究センター センター長

#### 俵 修一

岡山理科大学獣医学部 教授

#### 津本 浩平

東京大学大学院工学系研究科/  
医科学研究所 教授

#### 平井 敬二

北里大学大村智記念研究所  
客員教授

#### 本間 光貴

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

#### 山野 佳則

塩野義製薬株式会社  
創薬疾患研究所  
感染症領域シニアフェロー

#### 山本 友子

千葉大学 監事

令和3年度採択 ●●● 第1期



**ウイルス感染時の膜とイオンダイナミクスに関する研究開発**



**大場 雄介**  
北海道大学 大学院医学研究院 教授

本研究開発では、高速原子間力顕微鏡を用いて、ウイルスが宿主細胞へ侵入する際の細胞膜ナノダイナミクスを観察・解析します。また、ウイルスと宿主細胞分子間の相互作用や細胞内シグナルの動態を同時に可視化し、ウイルス侵入プロセス制御に関わる宿主細胞の分子メカニズムの全貌を理解します。最終的には、種々のウイルスが宿主細胞への侵入に用いる「共通言語」を解読し、それを標的とした創薬基盤形成を目指します。

令和3年度採択 ●●● 第1期



**仮想人体モデルを基盤とした感染症創薬プラットフォームの構築**



**高山 和雄**  
京都大学 iPS 細胞研究所 講師

新興・再興感染症のパンデミックの被害を最小限にするためには、即時対応できる感染症創薬プラットフォームをあらかじめ構築・維持し、治療薬を迅速に開発できる体制を整える必要があります。本課題では、ウイルス（特に呼吸器感染症の原因ウイルス）を含む各種病原体による生体バリア破綻とそれに続く臓器機能障害を評価可能な仮想人体モデルを開発し、臨床予測性の高い in vitro 評価系の構築を目指します。

令和3年度採択 ●●● 第1期



**細菌感染症創薬に向けた新規抗菌カプシドの技術基盤の創出**



**崔 龍洙**  
自治医科大学 医学部 教授

抗菌薬が効かない薬剤耐性菌の出現とその急速な蔓延は、世界規模の問題ですが、新しい抗菌治療薬の開発は停滞しています。そこで本研究では、ファージを新たな創薬モダリティとして、新規抗菌薬の創出のための基盤技術を開発します。具体的には、ファージのカプシドに様々な外来遺伝子カセットを搭載して、細菌感染症に対する新規の抗菌薬、検出試薬、そして、ワクチンの開発を目指します。

令和3年度採択 ●●● 第1期



**免疫系ヒト化動物を活用した抗感染症ヒト抗体創成基盤の確立**



**富塚 一磨**  
東京薬科大学 生命科学部 教授

COVID-19の脅威を背景に、感染症に対する予防・治療薬の研究開発への社会的要請が高まっています。私たちは、重症化リスクの高い感染者や曝露後の予防等に有効な中和抗体療法 of 早期実現を目指し、独自開発したヒト抗体産生動物、mRNA創薬技術等を融合して、様々な感染症に対する予防・治療用ヒト抗体医薬候補品を迅速に同定する「Express Hu-mAbシステム」の確立に取り組みます。

令和3年度採択 ●●● 第1期



**革新的化合物探索・合成手法による新規抗菌アジュバントの創出**



**鈴木 仁人**  
国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター 主任研究官

ESKAPE 病原細菌や非結核性抗酸菌などの薬剤耐性菌株に対する抗菌薬開発は長く停滞しており、異なる戦略による研究開発が必要です。本研究では、人類が長い歴史の中で生み出してきた貴重な財産である抗菌薬の活性を取り戻すため、ハイコンテントイメージングによる化合物探索法と AI 支援による化合物合成法を駆使して、既存抗菌薬の活性を向上させる新規抗菌アジュバントの創出を目指します。

令和4年度採択 ●●● 第2期



**感染症治療薬の新モダリティ天然物 2.0**



**浅井 禎吾**  
東北大学 大学院薬学研究所 教授

天然物は様々な医薬品の開発に貢献してきた歴史的にも重要な医薬資源であり、特に、感染症分野で多大な力を発揮してきました。本研究開発では、未知天然物や有用生体触媒の宝庫である微生物遺伝子資源を、休眠遺伝子の覚醒、ゲノムマイニング、合成生物学や化学-酵素ハイブリッド合成等で高度に活用する革新的天然物創製を實踐し、持続可能な感染症治療薬開発の基盤となる新しいモダリティ"天然物2.0"の確立を目指します。

令和3年度採択 ●●● 第1期



**難治性感染症制御に資する細菌持続感染機構解明と次世代型抗感染症化合物の創出**



**高屋 明子**  
千葉大学 大学院薬学研究院 准教授

抗菌薬耐性菌が生じる要因の一つに、抗菌薬寛容性細胞“パーシスター”の存在が挙げられますが、細菌が抗菌薬や宿主免疫応答を回避し生存する分子機構の詳細は不明です。本研究では、過酷な環境下におけるパーシスター細胞生存の分子機構を解明し、パーシスターの制御因子を標的とした化合物の感染症治療の有用性を明らかにするとともに、抗菌薬開発のための新型プリビレッジド構造を同定し、革新的分子の創出を目指します。

令和4年度採択 ●●● 第2期



**革新的リバーシジェネティクスを駆使した新たなウイルス学研究の創出**



**福原 崇介**  
北海道大学 大学院医学研究院 教授

革新的リバーシジェネティクス法を開発、改良し、あらゆる新興・再興ウイルス感染症に即時対応可能な組換えウイルス作製手法を確立することが本研究開発の目的です。網羅性、高速化、簡便化、応用ツール、ライブラリー化の5項目をキーワードとして、新興再興ウイルスが出現した際に、自身のグループだけでなく、あらゆる研究者が我々の技術を用いることで、迅速に創薬やワクチン開発に取り組める体制を構築することを目指します。

令和4年度採択 ●●● 第2期



### 天然変性蛋白質 (IDP) を標的とする、 中分子化合物による、新しい創薬フィールドの開拓



松本 壮吉  
新潟大学大学院医歯学総合研究科  
教授

蛋白質の概念を変えつつある天然変性蛋白質 (IDP) は、従来の鍵と鍵穴型の創薬対象から逸脱するため、膨大な薬剤標的として手つかずに残されています。本研究では、細菌の遅発育性や Dormancy を誘導する結核菌 IDP をモデル標的として、「微生物学」「構造生物学」「生物物理学」「MD 計算」「有機化学」の融合循環による、中分子を主体とする IDP 創薬の実践理論の確立と、難治性抗酸菌症の治療薬開発を目指します。

令和5年度採択 ●●● 第3期



### バイオヒステリシスを考慮した難治性感染症の 治療抵抗性要因の解明と、普遍的効果を示す 次世代型抗菌薬創薬への応用



港 雄介  
藤田医科大学 医学部微生物学講座  
講師

非結核性抗酸菌症など治療効果予測が困難な慢性細菌感染症に対する新規治療法の開発が切望されています。本研究開発は、バイオヒステリシス解析と名付けた独自のアプローチで病原体因子と患者因子を併せて解析し、治療抵抗性因子の全容を解明します。さらに、治療抵抗性因子を反映した創薬標的評価モデルを確立し、多様な難治性症例に対して普遍的効果を示す新規抗菌薬開発のためのプラットフォーム構築を目指します。

令和4年度採択 ●●● 第2期



### 広域スペクトルを有する抗ウイルス薬開発を目指した 創薬標的探索と次世代創薬モダリティの基盤構築



渡辺 登喜子  
大阪大学 微生物病研究所  
教授

エボラ出血熱、鳥インフルエンザ、COVID-19 等の新興感染症の多くは RNA ウイルスによって引き起こされるため、様々な RNA ウイルスに適用可能な対応システムの構築は最重要課題です。本研究では、RNA ウイルス増殖機構を解明し、創薬標的分子を同定するとともに、抗ウイルス活性を有する中分子医薬の開発研究を行うことにより、広範なウイルス感染症に対応可能な広域スペクトルを有する新規治療薬の開発を目指します。

令和5年度採択 ●●● 第3期



### 老いる免疫を若返らせる 革新的老化感染症モダリティの研究開発



押海 裕之  
熊本大学大学院生命科学研究部  
教授

老化は感染症の最大のリスクであり、そのためワクチン接種が勧められていますが、高齢者ではワクチンによる予防効果が低下しています。本研究では、高齢者の感染リスクを回避するため、老化した免疫を若返らせる新しいモダリティを開発します。候補となるモダリティの有効性とメカニズムをマウス感染モデルで検証し、感染症の最大リスクである老化問題を解決することを目指します。

令和5年度採択 ●●● 第3期



### 非抗菌性物質を用いた細菌感染症治療薬に 対する新規モダリティ創出技術の開発



佐藤 豊孝  
北海道大学大学院獣医学研究院  
准教授

本研究では、従来の抗菌薬とは異なる物性かつ作用を有する物質を対象に独創性の高い新規細菌感染症治療薬のモダリティ創出技術を確立します。具体的には、『非抗菌活性物質』に抗菌活性を付与する新規技術を確立することで世界的に類を見ない細菌感染症治療に対する新規モダリティ創出を目指します。



# プロテオスタシス

## プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出

### 研究開発目標 プロテオスタシスの理解と医療応用

本研究開発領域は、タンパク質が翻訳され生成してから、最終的に分解を受けるまでの分子基盤の理解に基づいて、タンパク質が最終的に不可逆的方向へ向かう変性・凝集・分解反応や、タンパク質の機能に不可逆的な影響を及ぼす翻訳後修飾について、生化学的・構造生物学的なアプローチで得られたエビデンスを駆使して構造・機能相関を明らかにし、様々な疾患を生じる分子背景を解明し、将来的に医療シーズや健康維持に資するシーズを創出することを目指します。対象となる疾患は、神経変性疾患や精神疾患、

難治性がん、慢性炎症疾患、アミロイドーシス、線維症、希少疾患、感染症、動脈硬化や糖尿病等生活習慣病等が考えられますが、これらに限定されるものではなく、老化や健康状態からの逸脱も対象となります。また、タンパク質や糖鎖研究分野のみならず、構造生物学、免疫、代謝、神経系等の基礎・臨床研究者や、分析化学、バイオインフォマティクス等の異分野から参画いただき、互いの分野の強みを生かして切磋琢磨することで、世界的に独自性の高い研究開発を推進します。



#### 研究開発総括 (PS)

##### 永田 和宏

JT 生命誌研究館  
館長



#### 研究開発副総括 (PO)

##### 遠藤 玉夫

東京都健康長寿  
医療センター 研究所  
シニアフェロー

#### Advisor

##### 足立 健

防衛医科大学校医学教育部  
医学科 教授

##### 稲田 利文

東京大学医科学研究所 教授

##### 岩井 一宏

京都大学  
プロボスト / 理事・副学長

##### 加藤 晃一

自然科学研究機構  
生命創成探究センター 教授

##### 木下 タロウ

大阪大学 感染症総合教育研究拠点  
特任教授

##### 清水 律子

東北大学大学院医学系研究科 教授

##### 鈴木 蘭美

モデルナジャパン株式会社  
プレジデント 代表取締役

##### 田中 啓二

東京都医学総合研究所 理事長

##### 藤本 豊士

順天堂大学大学院医学研究科  
特任教授

##### 三善 英知

大阪大学大学院医学系研究科  
教授

##### 山田 尚文

中外製薬株式会社 取締役  
上席執行役員

令和2年度採択 ●●● 第1期



**神経変性疾患における  
アグリゲーションと翻訳の陰陽**



**岩崎 信太郎**  
理化学研究所 開拓研究本部  
主任研究員

近年の研究により、プロテオスタシスの異常が神経変性疾患を直接引き起こすことが明らかになりつつあります。アグリゲーション形成とタンパク質合成とは表裏一体の関係にあり、神経変性疾患の原因であると考えられている一方で、現在でもその理解には至っていません。本研究開発では神経変性疾患で生じるプロテオスタシスの破綻の基盤を理解するために、特に神経軸索局所で起きる翻訳異常を解明します。

令和2年度採択 ●●● 第1期



**組織特異的小胞体ストレス応答の分子機構に基づく  
ヒト慢性疾患治療戦略の創出を目指した研究**



**森 和俊**  
京都大学 大学院理学研究科  
教授

近年増加する神経変性疾患、非アルコール性脂肪肝炎、慢性腎臓病等に対する根本的治療法の確立は高い社会的要請を有します。小胞体ストレス（構造異常タンパク質の小胞体内蓄積）は様々な慢性疾患発症の鍵となり、これに対処するためすべての細胞には小胞体ストレス応答(UPR)と呼ばれる恒常性維持機構が備えられています。本課題では、臓器ごとに特徴的なUPR分子機構の理解を深め、臓器ごと、病気ごとの治療戦略を立てることを目指します。

令和2年度採択 ●●● 第1期



**タンパク質の交通が制御するミトコンドリア  
プロテオスタシスの解明**



**遠藤 斗志也**  
京都産業大学 生命科学部  
教授

神経変性疾患等様々な病態がヒトミトコンドリアタンパク質の交通異常と関連することが明らかになりつつありますが、こうした交通の制御とプロテオスタシスの関係は十分に理解が進んでいません。本研究では構造生物学的アプローチに主力をおき、PINK1やMICOS等も含めてタンパク質の交通制御を介したプロテオスタシス維持機構を明らかにし、ヒト疾患への新たな治療戦略、老化対策の道を拓く基盤をつくることをめざします。

令和3年度採択 ●●● 第2期



**ケミカルプロテオスタシス：レドックス、pH、金属イオン  
が織りなすタンパク質品質管理機構の研究開発**



**稲葉 謙次**  
東北大学 多元物質科学研究所  
教授

小胞体とゴルジ体からなる初期分泌経路における、酸化還元、pH、金属イオンという三つの化学パラメータに依存した全く新しいタンパク質品質管理システムのメカニズムと生理的役割について、構造解析、細胞イメージング、プロテオミクスなどの統合的アプローチにより解明します。特に、これら化学パラメータの制御を担う膜輸送体に着目し、その機能不全と疾患発症との相関を明らかにするとともに、阻害剤開発にも取り組みます。

令和2年度採択 ●●● 第1期



**細胞質における糖鎖生物学-  
細胞恒常性維持の包括的理解を目指して**



**鈴木 匡**  
理化学研究所 開拓研究本部  
主任研究員

タンパク質のN型糖鎖修飾は小胞体内腔で行われ、糖タンパク質は分泌経路を介して様々な場所へ運ばれます。一方、分泌経路とは脂質二重膜で隔てられた細胞質においても糖鎖が関与する現象が存在することが知られています。私たちはN型糖鎖脱離酵素、NGLY1とN型糖鎖結合性ユビキチンリガーゼサブユニットFbsタンパク質の機能研究を中心に、糖鎖の機能から迫るプロテオスタシスの理解と疾患治療への応用を目指します。

令和3年度採択 ●●● 第2期



**プロテオスタシスの異常を是正する  
ネオユビキチンコードの解明**



**大竹 史明**  
星薬科大学 先端生命科学研究所  
特任准教授

本研究はプロテアソーム依存的なプロテオスタシス維持を担うネオユビキチンコードを包括的に解明します。定量プロテオミクス技術を駆使して、異常タンパク質の分解を担うネオユビキチンコードの形成・調節機構や、プロテアソーム経路におけるコード解読機構を解明します。また個体レベルでプロテオスタシス維持機構を解明します。さらにネオユビキチンコード形成を誘導する化合物を創製し、神経変性疾患タンパク質分解法の開発を目指します。

令和2年度採択 ●●● 第1期



**翻訳後修飾によるオルガネラ・ホメオスタシスの  
分子機構と生理作用の解明**



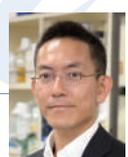
**松田 憲之**  
東京医科歯科大学 難治疾患研究所  
教授

低品質なオルガネラは選択的オートファジーを介して除去されます。この時、様々な翻訳後修飾とアダプタータンパク質が連携して、分解の対象やタイミングを精緻に制御しています。しかしながら、翻訳後修飾と分解を共役させる仕組み、生理的な重要性、病気との関わりなどは未解明です。本研究課題では、酵母の知見を基盤としつつ、ヒト疾患に関係する「ユビキチンやUfm1修飾とリンクしたオルガネラ分解制御」の全容解明を目指します。

令和3年度採択 ●●● 第2期



**プロテオスタシスにおける  
タンパク質構造形成機構の包括的解明**



**田口 英樹**  
東京工業大学 科学技術創成研究院  
教授

タンパク質の立体構造形成（フォールディング）は細胞内プロテオスタシスの起点として必須で、その破綻や攪乱は多くの疾患につながることは知られていますが、その分子機構は未解明です。本研究開発では、これまで欠けていた再構成系レベルから細胞レベルでの実験アプローチを導入することで、疾患関連タンパク質の翻訳に伴うフォールディングの分子機構を解明し、新規の治療戦略や創薬につなげます。



令和4年度採択 ●●● 第3期

**神経細胞におけるミスフォールドタンパク質分解機構と神経変性疾患における役割の解明**



**中西 真**  
東京大学 医科学研究所 教授

タンパク質品質管理 (PQC) システムの破綻は、ミスフォールドタンパク質の蓄積を促進し、様々な加齢性変化と密接に関連していることが示唆されています。とりわけ神経系においては、PQCシステムの破綻が様々な脳老化症状と直結します。本研究課題では、ミスフォールドタンパク質を選択的に除去する分子やそれらの構造基盤を明らかにし、これらの破綻による神経変性疾患を含めた様々な加齢性疾患の病態を解明します。



令和4年度採択 ●●● 第3期

**細胞内膜動態によるプロテオスタシス制御の理解：健康長寿の実現に向けて**



**吉森 保**  
大阪大学 大学院生命機能研究科/医学系研究科(兼) 教授

細胞内外のたんぱく質の分解・リサイクルを担うリソソームへたんぱく質を輸送するオートファジー経路とエンドサイトーシス経路は、プロテオスタシス制御に重要な膜動態です。これらの膜動態の異常は、老化促進・寿命短縮に繋がります。本研究では、リソソーム関連膜動態によるプロテオスタシス制御の分子背景を明らかにし、健康長寿実現につながるシーズを創出することで、超高齢化社会を迎える我が国喫緊の課題解決を目指します。



令和3年度採択 ●●● 第2期

**アミロイドの生成・脱凝集過程に着目した神経変性疾患の病態解明と医療応用**



**田中 元雅**  
理化学研究所 脳神経科学研究センター チームリーダー

線維状のタンパク質凝集体であるアミロイドの生成は多くの神経変性疾患に関わっています。しかし、アミロイドの凝集・脱凝集過程を詳細に解析する技術や実験系は十分に確立されていません。本研究では新規な各種構造生物学的手法と低侵襲の生体イメージングからアミロイドの凝集・脱凝集過程の理解を通し、認知症などの神経変性疾患の分子病態解明と疾患バイオマーカーや革新的治療法に繋がるシーズの開発を目指します。



令和3年度採択 ●●● 第2期

**不可逆的タンパク質メチル化を介した進行性および加齢性心腎障害の分子基盤**



**深水 昭吉**  
筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 教授

心腎障害が引き金となる心不全や腎不全は、世界の主な死因の一つであり、ハイリスク因子として生活の質にも大きく影響します。細胞の働きにはタンパク質修飾の機能調節が必要ですが、組織障害におけるメチル転移反応の役割は未解明です。本研究課題では、進行性および加齢性心腎障害について、生化学、バイオインフォマティクス、構造生物学のアプローチから、不可逆的なタンパク質メチル化を介した分子基盤の解明を目指します。



令和4年度採択 ●●● 第3期

**糖鎖による神経回路形成制御とその破綻：精神疾患の病態解明**



**門松 健治**  
名古屋大学 糖鎖生命コア研究所 教授

糖鎖はタンパク質・糖鎖相互作用の制御が神経細胞の構造的可塑性を生むことで、シナプス形成や除去などの可塑性変化を誘導することが理解され始めています。本研究では、糖鎖構造の包括的取得を可能にする新技術を適用し、iPS細胞由来脳オルガノイドなど患者に基づいた材料を用いて、ゲノムから糖タンパク質、神経回路までの一気通貫型の研究により糖鎖の神経制御機能を多階層的に理解し、糖鎖変容による病態解明を目指します。



令和2年度採択 ●●● 第1期

**相分離を介するプロテオリシス制御化合物**



**有本 博一**  
東北大学 大学院生命科学研究所 教授

細胞内分解システムであるオートファジーは、有害物質の除去を通じて疾患や老化の抑制に関わっています。本課題では、生物学的相分離とオートファジーの関係に注目しつつ、細胞内の有害物質除去を促進する有用化合物を創製します。



令和4年度採択 ●●● 第3期

**ゴルジプロテオスタシスの理解と疾患への応用**



**清水 重臣**  
東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授

Golgi membrane-associated degradation (GOMED) は、ゴルジプロテオスタシスの中心的役割を果たしています。GOMEDは、細胞膜タンパク質や分泌タンパク質の質的、量的調節をおこなっていて、欠損マウスでは様々な異常が引き起こされます。本研究では、GOMEDが体内のどこで、いつ実行されるのかを明らかにします。また、GOMEDの異常による疾患に対して、創薬開発研究を行います。



令和2年度採択 ●●● 第1期

**新生ポリペプチド鎖の品質管理から理解するオルガネロスタシス—新たな疾患治療戦略の創出を目指した分子基盤の構築—**



**井澤 俊明**  
兵庫県立大学 大学院理学研究科 准教授

異常タンパク質の蓄積は細胞機能の破綻を引き起こし、様々な疾患の原因となります。近年、翻訳の失敗により作られる異常タンパク質には「CATテイル」と呼ばれる特殊なペプチド鎖が付加されることが分かってきました。しかしその機能についてはよく分かっていません。本研究ではオルガネラに輸送される異常タンパク質に着目し、CATテイルの機能と役割を明らかにします。また、プロテオスタシスを制御する分子基盤の構築を目指します。

令和2年度採択 ●●● 第1期

**PRIME**

**リボソームの細胞種類特異的なプロテオスタシスの理解と新規疾患発症機構の解明**

**岩崎 未央**  
 京都大学 iPS 細胞研究所 講師



ダイヤモンド・ブラックファン貧血は赤血球造血の障害や小頭症、小顎症といった奇形を伴う難病であり、約4割の患者については発症原因が不明な疾患です。本研究では、DBA疾患と関連すると報告されているリボソーム関連遺伝子のタンパク質の合成と分解の定常性が病態に関与しているのではないかと推察し、タンパク量の制御機構を探ることで新規の疾患発症機構の解明を目指します。

令和2年度採択 ●●● 第1期

**PRIME**

**プロテアソーム定量・摂動技術確立によるプロテオスタシスダイナミクスの理解**

**濱崎 純**  
 東京大学 大学院薬学系研究科 講師



プロテアソームによるユビキチン化タンパク質分解はプロテオスタシスに欠かせず、プロテアソーム機能の変調が様々な病態発症の基盤となることがわかってきています。そこで本研究では、プロテアソーム機能を中心に細胞ごとのプロテオスタシスを定量的に評価・可視化する解析法の確立とプロテアソーム機能摂動によるプロテオスタシス制御法の確立により、予防医療の新たなアプローチ創出を目指します。

令和2年度採択 ●●● 第1期

**PRIME**

**超高感度・絶対定量グライコム解析法の開発および組織微小環境における糖鎖修飾恒常性の理解と医療応用**

**川井 隆之**  
 九州大学 大学院理学研究院 准教授



タンパク質機能を制御する重要な生体分子として糖鎖が長年注目されていますが、高感度かつ定量的な糖鎖標準分析法が未だに存在せず、糖鎖研究における大きな障害となっていました。本研究では超高感度キャピラリー電気泳動技術を用いることで糖鎖を10 zmol (6200分子)の感度で絶対定量できる次世代グライコム解析法を開発し、疾患組織微小環境における糖鎖機能を世界に先駆けて解明することを目指します。

令和2年度採択 ●●● 第1期

**PRIME**

**相分離によるオートファジーの駆動原理**

**藤岡 優子**  
 北海道大学 遺伝子病制御研究所 准教授



加齢などによって細胞内に変性したタンパク質などが溜まることで、神経変性疾患やがんなどの重篤な疾病につながるかと考えられています。オートファジーはタンパク質を分解し、新しいタンパク質合成の材料を供給することで、変性タンパク質の蓄積を防いでいます。本研究開発ではタンパク質の相分離という新しい概念を用いて、オートファジーの制御メカニズムを明らかにすることを目指します。

令和2年度採択 ●●● 第1期

**PRIME**

**成体神経幹細胞の機能維持におけるプロテオスタシス制御**

**小林 妙子**  
 東京大学 医科学研究所 准教授



成体の脳内に存在する神経幹細胞のほとんどは増殖も分化もしない「休眠状態」で維持されています。私はリソソームの働きがこの休眠制御に重要であることを見いだしてきました。本研究では、リソソーム機能の視点から休眠状態におけるプロテオスタシス制御の分子機構の解明を目指します。さらに、細胞外環境の違いによるプロテオスタシス制御に着目し、神経幹細胞の機能維持のための新たなアプローチ法の開発を目指します。

令和2年度採択 ●●● 第1期

**PRIME**

**ジストログリカンの糖鎖伸長終結因子グリセロールリン酸による生理的調節機能とがん悪性化機構に関する研究開発**

**矢木 宏和**  
 名古屋市立大学 医薬学総合研究院(薬学) 准教授



これまでに私たちは、グリセロールリン酸 (GroP) 修飾が、ジストログリカン (DG) 上の糖鎖の伸長を調節していること、転移性大腸がんで特異的に発現していることを見出してきました。本研究では、糖鎖伸長終結因子 GroP による DG 上の糖鎖伸長の生理的調節機構を明らかにするとともに、その破綻により生じうる、がんの悪性化機構の解明を目指します。さらに GroP をターゲットとした抗がん剤の開発にも取り組みます。

令和2年度採択 ●●● 第1期

**PRIME**

**精神疾患関連分子ポリシアリル化NCAMを利用した診断および治療に向けた基盤的研究**

**佐藤 ちひろ**  
 東海国立大学機構 名古屋大学 糖鎖生命コア研究所 教授



精神疾患においては脳内の様々な分子に異常が見出されており、その異常性の分子機構を理解することが疾患の診断や治療に繋がります。そのような分子の一つポリシアリル化NCAMは、通常、神経細胞接着分子 (NCAM) 上に時空間的に制御されて発現、機能しています。本研究は、ポリシアリル化 NCAM に着目し、その分子動態および発現制御機構を解明することによって、精神疾患の診断および治療に向けたシーズ開発を目指します。

令和3年度採択 ●●● 第2期

**PRIME**

**TDP-43の病的相転移に起因する細胞毒性の理解と制御**

**浅川 和秀**  
 国立遺伝学研究所 遺伝形質研究系 特命准教授



筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、脳からの運動指令を筋肉に伝達する神経細胞 (運動ニューロン) が失われる神経変性疾患であり、運動ニューロンで RNA/DNA 結合タンパク質 TDP-43 が凝集する、という特徴があります。本研究開発では、TDP-43 の光操作技術を駆使して TDP-43 毒性のメカニズムを理解し、毒性を緩和する手法を開発することで、新しい ALS の治療戦略を提案することを目指します。

PRIME

令和3年度採択 ●●● 第2期

体液プロテオスタシスを制御する腎スリット膜の包括的解析



藤田 尚信  
東京工業大学 科学技術創成研究院 准教授

本研究は、体液のろ過装置である『腎臓』を体液タンパク質の分解の場として捉え直し、腎による体液タンパク質のクリアランスの実体と、腎機能と全身性アミロイドーシスの因果関係を明らかにします。また、ショウジョウバエを用いた独自の解析系により、ろ過機能の本体である腎スリット膜が形作られるメカニズムの全容解明を目指します。

PRIME

令和3年度採択 ●●● 第2期

ユビキチン依存的なプロテアソーム相分離によるプロテオスタシス制御



遠藤 彬則  
東京都医学総合研究所 基礎医学研究分野 主任研究員

ユビキチン・プロテアソーム系によるタンパク質分解は、プロテオスタシス制御に必須であり、その異常が神経変性疾患を引き起こすと想定されていますが、直接的な因果関係は不明です。本研究では、ユビキチン・プロテアソーム相分離のプロテオスタシス制御機構解明とともに、相分離異常が神経変性疾患発症の起因となる可能性を検証し、プロテオスタシスの更なる理解、神経変性疾患の新しい治療戦略の基盤構築を目標とします。

PRIME

令和3年度採択 ●●● 第2期

アミロイド選択的ヒスチジン酸化化によるアミロイドスタシス制御



堀 由起子  
東京大学 大学院薬学系研究科 准教授

アルツハイマー病などのアミロイド蓄積を原因とする疾患に対する根本治療戦略として、アミロイド動態、すなわちアミロイドスタシスの制御が重要です。アミロイドスタシス制御法として、我々はアミロイドに酸素付加する手法を開発してきました。本研究では、そのアミロイドスタシス制御メカニズムを解明すると共に、ヒトに適用しうる新たな酸化化技術の開発を目指し、酸化化によるアミロイドスタシス制御の意義を明らかにします。

PRIME

令和3年度採択 ●●● 第2期

細胞死を制御する新規複合型ユビキチン修飾と炎症性腸疾患への寄与



及川 大輔  
大阪公立大学 大学院医学研究科 准教授

タンパク質のユビキチン修飾は、ユビキチン分子内のリジン残基やN末端メチオニン残基を介した単一連結型のポリユビキチン鎖に加え、複数種の連結を包含する複合型ユビキチン鎖を介して、多彩な細胞機能を制御します。本研究では、細胞生死を制御する複合型ユビキチン修飾の分子機構を解明すると共に、その機能破綻が炎症性腸疾患を生じる分子背景を明らかにし、創薬標的や健康維持に資するシーズの創出を目指します。

PRIME

令和3年度採択 ●●● 第2期

Non-AUG 翻訳開始によるプロテオスタシス制御機構と疾患発症機構の解明



松本 有樹修  
東海国立大学機構 名古屋大学大学院理学研究科 教授

私たちは、精密に開始コドンを同定するTISCAという新技術を開発したところ、非常に多くのタンパク質がAUG以外の開始コドンから翻訳されることを見出しました。Non-AUG開始コドンから翻訳されることにより、タンパク質の複雑性は著しく増加します。そこで本研究では、Non-AUG翻訳開始によって創出されるプロテオスタシス制御機構と、それに関連する疾患の原因解明などを目指します。

PRIME

令和3年度採択 ●●● 第2期

加齢に伴うプロテオスタシス破綻のメカニズム解明に基づく老化制御法の開発



城村 由和  
金沢大学 がん進展制御研究所 教授

個体内で老化細胞を同定・単離・遺伝子変化が可能なマウスモデルやアデノ随伴ベクターシステムを用いて、加齢や様々な加齢性疾患においてプロテオスタシス破綻を示す老化細胞種の網羅的同定、性質やその背後にあるメカニズムの解明、さらには制御アプローチを開発することで、老化細胞のプロテオスタシスの理解と制御の観点から健康・医療の質の向上のための新たな予防・介入法確立のための分子基盤の構築を目指します。

PRIME

令和3年度採択 ●●● 第2期

選択的オートファジーによる in vivo でのプロテオスタシス制御とその破綻による病態の理解



森下 英晃  
九州大学 大学院医学研究科 教授

生体が正常に発生し、恒常性を維持するためには、細胞内の成分を状況に応じて選択的に分解するシステムの存在が不可欠と考えられます。本研究では、代表的な選択的分解系である「選択的オートファジー」に注目し、生体内のさまざまな細胞内分解現象におけるその役割や、他の分解系との連携機構をゼブラフィッシュやマウスを用いて解明します。本研究を通じて、多様な細胞内分解機構についての包括的理解を目指します。

PRIME

令和3年度採択 ●●● 第2期

リソソーム維持機構の理解に基づく神経変性疾患の革新的治療法開発



白川 龍太郎  
東北大学 加齢医学研究所 講師

オートファジー・リソソーム経路による異常タンパク質の排除は、神経変性疾患など多くの疾患の抑止に重要であることが知られます。本研究では、ダブルプレニル基による極めて稀な翻訳後修飾を受けるSNAREタンパク質Ykt6によるオートファゴソーム・リソソーム膜融合の分子機構を明らかにし、神経変性疾患に対する新しい医療シーズを創出することを目標とします。

令和3年度採択 ●●● 第2期



**オルガネロスタシスの破綻と血管障害**



**森戸 大介**  
 昭和大学 医学部 講師

イメージング、質量分析などの技術革新により細胞生物学の姿が変わりつつあります。従来、均一で独立した構造体であると考えられてきたオルガネラは、実は不均一で複合的な構造を持ち、複雑なネットワークを形成しているようです。独自に見出したオルガネラ恒常性(オルガネロスタシス)制御機構と、その破綻による生じる血管障害について解析を進めます。

令和4年度採択 ●●● 第3期



**翻訳時分解を介した小胞体内と外のプロテオスタシス連関の理解**



**門脇 寿枝**  
 宮崎大学 医学部機能生化学分野 助教(学部准教授)

タンパク質の品質は厳密に管理され、適切な翻訳・折畳み・輸送が行われなかったものは、修復または分解されます。この品質管理システムが破綻すると、タンパク質は凝集し、様々な疾患を引き起こします。本研究開発では、ストレス時に小胞体内外のプロテオスタシスを維持するために、小胞体で合成される分泌タンパク質などが細胞質で翻訳時分解される分子機構を解明し、脳神経疾患治療の新たな分子標的の開発に繋がります。

令和3年度採択 ●●● 第2期



**RNA相転移によるプリオン性タンパク質のプロテオスタシス破綻機構**



**矢吹 悌**  
 熊本大学 発生医学研究所 准教授

「G4」は、Guanineが豊富なDNA・RNA配列領域で形成される特殊な核酸高次構造体です。最近、私たちはG4RNA相転移が遺伝性神経変性疾患に関わるプリオン性タンパク質の病原性獲得に寄与することを発見しました。本研究では、G4RNAによるプリオン性タンパク質の凝集・伝播メカニズムを解析し、孤発性神経変性疾患の発症に共通した革新的細胞内メカニズムの解明を目指します。

令和4年度採択 ●●● 第3期



**シングルセル共変動ネットワーク解析による代謝関連タンパク質のプロテオスタシス変動制御機構の解明**



**加納 ふみ**  
 東京工業大学 科学技術創成研究院 准教授

細胞染色画像からタンパク質共変動ネットワークを構築するPLOM-CON解析法と独自の多重染色蛍光抗体法を組み合わせることで、特定の環境にある細胞の代謝関連タンパク質のプロテオスタシスをネットワークとして解析します。アルツハイマー病患者由来iPS細胞を用いて神経分化過程での細胞環境変化による代謝関連タンパク質の共変動ネットワーク変動を検証し、その制御機構を明らかにすることを目指します。

令和4年度採択 ●●● 第3期



**核内膜プロテオスタシスの制御**



**有井 潤**  
 神戸大学 大学院医学研究科 特任准教授

膜オルガネラにおけるプロテオスタシスの破綻は、遺伝性疾患を含めた様々な疾患の原因となります。近年、核内膜タンパク質特異的な分解経路の存在が明らかになりつつありますが、その全容は未だに不明です。本研究開発は、「異常な核内膜タンパク質の蓄積が引き起こす疾患群」に共通して適応可能な、革新的治療法の確立を目指して、「核内膜特異的なプロテオスタシスの制御機構の解明、およびその介入手法の開発」を目標とします。

令和4年度採択 ●●● 第3期



**シナプスタンパク質の品質管理と神経変性疾患における破綻機構の解明**



**木瀬 孔明**  
 東京大学 大学院理学研究科 特任准教授

アルツハイマー病やパーキンソン病といった神経疾患は神経細胞の機能の根幹を担うシナプスタンパク質のローカルな品質管理機構の破綻が引き金となっていることが明らかにされてきています。本研究は、シナプスタンパク質の品質管理機構を、クライオ電子顕微鏡を用いた構造生物学的アプローチによって原子レベルで解明することを目標とします。さらに本研究成果を基盤として、神経疾患の新規治療法開発を目指します。

令和4年度採択 ●●● 第3期



**上皮組織におけるストレス応答による相分離形成とバリア恒常性の維持機構**



**小田 裕香子**  
 京都大学 iPS 細胞研究所 准教授

上皮細胞のバリア機能は、タイトジャンクション(TJ)と呼ばれる細胞間接着によって担われています。TJの破綻により炎症やがんが進行することから、TJの形成制御は重要です。近年、TJ構成因子であるZO-1の相分離によりTJ形成が促進されることが報告されました。本研究では、ZO-1の相分離からTJ形成へのメカニズムを明らかにするとともに、上皮組織のストレス応答におけるTJ形成の役割を明らかにします。

令和4年度採択 ●●● 第3期



**血管内皮型アミロイドβ前駆体タンパク質の翻訳後修飾と生体内運命への理解と医療応用**

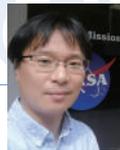


**北爪 のぶ**  
 福島県立医科大学 保健科学部 教授

本研究課題では血管内皮型APPに着目し、研究代表者らが自ら開発した新規のアルツハイマー病モデルマウスを駆使して、AD病態の中でも見落とされがちであった脳血管病態の発症に至る分子メカニズムの解明を目指すと共に、APPの翻訳後修飾がAβ産生経路とどのような分子メカニズムによって連結されているか、さらにはsAPPの生体内運命を明らかにすることを目標とします。

令和4年度採択 ●●● 第3期

PRIME

細胞内プロテオスタシスを維持する  
シャペロン RNA の作動機序解明

北村 朗

北海道大学 大学院先端生命科学研究所  
講師

タンパク質性分子シャペロンがプロテオスタシスの維持に多大な貢献をしていることは分子細胞生物学において周知となり久しいです。一方、分子シャペロンの役割を持つ生体分子は果たしてタンパク質のみに限定されるのでしょうか。我々の着想はそこからスタートしました。我々は分子シャペロン機能を持つRNA、すなわちシャペロンRNAがタンパク質に対し細胞内でダイナミックに働き機能する姿を明らかにします。

令和4年度採択 ●●● 第3期

PRIME

極性局在する膜タンパク質の  
プロテオスタシス制御機構と疾患

瀬川 勝盛

東京医科歯科大学 難治疾患研究所  
教授

上皮細胞の胆汁酸輸送体は極性をもって配置され、そのプロテオスタシスが厳密に制御されています。フリッパーゼは膜リン脂質を非対称に分布させる分子であり、その変異は胆汁酸輸送体のプロテオスタシスを崩壊させ、進行性家族性胆汁うっ滞症(PFIC)を引き起こします。本研究では、膜脂質が関与する胆汁酸輸送体のプロテオスタシスの分子機構を解明し、PFICの疾患発症メカニズムを明らかにすることを目指します。

令和4年度採択 ●●● 第3期

PRIME

クロノプロテオスタシス：タンパク質分解の破綻による  
概日リズム睡眠障害の病態解明と治療の試み

平野 有沙

筑波大学 医学医療系  
助教

概日時計は一日周期の生理リズムを生み出す重要な生体システムです。本研究計画では、概日時計の分子振動に必要な時計タンパク質のプロテオスタシス=クロノプロテオスタシスに注目します。クロノプロテオスタシスの破綻した「睡眠相後退型」・「不規則睡眠覚醒型」概日リズム睡眠障害モデルマウスを用いて、タンパク質制御の破綻がもたらす影響を分子・個体レベルで明らかにし、さらに概日リズム睡眠障害の治療法の確立を目指します。

令和4年度採択 ●●● 第3期

PRIME

2型糖尿病発症を運命づける膵β細胞の  
プロテオスタシス変容・破綻の包括的理解

三宅 雅人

徳島大学 先端酵素学研究所  
准教授

膵β細胞において小胞体を中心としたプロテオスタシスの維持は、正常なインスリン産生と分泌に必須です。インスリンの過剰産生などによるプロテオスタシスの破綻は、インスリン分泌を低下させて2型糖尿病を引き起こします。本研究では、2型糖尿病発症に先立って起こる膵β細胞内のプロテオスタシスの変化についてタンパク質の翻訳と相互作用に着目し明らかにすることで膵β細胞の機能回復に向けた分子基盤の構築を目指します。



# 早期ライフ

健康・医療の向上に向けた早期ライフステージにおける生命現象の解明

## 研究開発目標

### 健康・医療の質の向上に向けた 早期ライフステージにおける分子生命現象の解明

本研究開発領域は、早期ライフステージ(受精～若年成人期)を対象として、環境要因が生体に与える影響の統合的な理解を進め、健康・医療の向上に向けた生命現象の解明を目指します。

近年、妊婦の低栄養と出生体重低下、発達障害などの脳機能障害、栄養不足/過多に起因する若年成人期の痩せや肥満、アレルギー等の免疫疾患、そして出生数や次世代の健康に影響するリプロダクティブヘルスの課題など、早期ライフステージの健康・疾患には、生物学的要因に加え様々な環境要因が関与することがわかってきました。また、それらの要因がライフコー

ス中後期(成人以降)の疾患リスクとなり得ること、さらに疾患リスクが次世代に継承される可能性があることを示唆する報告が相次いでおり、早期ライフステージに着目した研究は、ライフコースのあらゆる時期の生活の質の向上に寄与すると考えられます。

本研究開発領域では、早期ライフステージの生命現象解明に向け、多様な分野の研究者が結集し、かつ相互に連携することで、一連の生命現象の統合的理解を進めることを目指します。また、これらの理解を深めるための基盤解析技術の確立と活用展開、制御シーズの探索にも取り組みます。



#### 研究開発総括 (PS)

##### 佐々木 裕之

九州大学  
生体防御医学研究所 特別主幹教授・特命教授



#### 研究開発副総括 (PO)

##### 武田 洋幸

京都産業大学  
生命科学部 教授

#### Advisor

梅澤 明弘  
国立成育医療研究センター研究所 所長

大谷 直子  
大阪公立大学大学院医学研究科 教授

金井 弥栄  
慶應義塾大学医学部 教授

木村 宏  
東京工業大学科学技術創成研究院 細胞制御工学研究センター 教授

須原 哲也  
量子科学技術研究開発機構  
量子生命 医学部門 部門長

瀬原 淳子  
京都大学医生物学研究所 連携教授

角田 達彦  
東京大学大学院理学系研究科 教授

松本 満  
徳島大学 名誉教授

吉川 武男  
理化学研究所  
脳神経科学研究センター  
センター長室長

吉田 智一  
シスメックス株式会社  
取締役常務執行役員 CTO

令和元年度採択 ●●● 第1期



ヒト胎盤の発生・分化に関する理解と臓器チップモデルの作製



有馬 隆博  
東北大学大学院医学系研究科教授

本研究では、ヒト胎盤の発生・分化のメカニズムの理解を深めるため、胎盤異常を呈する疾患のエピゲノム変異を明らかにし、病態解明とバイオマーカーの探索を行います。また、疾患胎盤幹 (TS) 細胞を分離培養し、胎盤異常の病態を再現します。さらに、マイクロ流路デバイスを用い、ヒトTS細胞の三次元培養系 (人工胎盤) を確立、胎盤の機能を評価できるシステムを開発します。国際エピゲノムコンソーシアム (IHEC) への貢献も行います。

令和元年度採択 ●●● 第1期



胎児・母体免疫クロストークによる生体恒常性維持と疾患感受性決定の分子基盤



福井 宣規  
九州大学生体防御医学研究所 主幹教授

免疫系は子どもを守り育てるために巧妙な仕組みを進化させてきましたが、分子レベルでの理解は進んでいません。本研究では、①免疫特権環境形成と②移行抗体に焦点を絞り、その分子基盤や生理的・病的意義を明らかにすると共に、③母体環境がアレルギー疾患や発達障害に与える影響を解析し、その鍵となる分子を同定します。また、④早期ライフステージを代表するアレルギー疾患であるアトピー性皮膚炎を対象にその治療薬リードを開発します。

令和元年度採択 ●●● 第1期



ヒト新生児期、乳児期アレルギー発症に関与するTfh2反応メカニズムの解明



上野 英樹  
京都大学大学院医学研究科教授

本研究では、小児期アレルギーに関わる濾胞性ヘルパーT細胞2型 (Tfh2) と抑制性濾胞性T細胞 (Tfr) のヒトでの分化メカニズムを解明し、小児アレルギー患者でアレルギー反応を制御する新たな治療戦略の確立を目指します。この目的達成のための方法として、免疫学、バイオインフォマティクスおよび数理解析を融合した研究を展開し、多層的な単細胞オミクス解析を基本とした新たなヒト免疫細胞分化経路同定法を確立します。

令和2年度採択 ●●● 第2期



エピゲノム不安定性の機構とAYA 癌予防戦略の解明



牛島 俊和  
星薬科大学 学長 (先端生命科学研究所長)

思春期・若年成人の癌には成人の場合に比べて悪性度が高いものがありますが、その理由はほとんど分かっていません。本研究では、若年者の組織幹細胞は周囲の環境に適応する能力が高いことに着目、ピロリ菌感染などの刺激に曝露したときには逆にエピゲノムが不安定になってしまうことを証明します。若年者のエピゲノムが高い適応力をもつ仕組み、それがエピゲノム不安定性に転じる畏を解明し、若年者の癌を予防する戦略を樹立します。

令和元年度採択 ●●● 第1期



神経発達障害の病態解明を目指した革新的イメージングプラットフォーム



岡部 繁男  
東京大学大学院医学系研究科教授

ヒト脳における神経ネットワーク形成や経験依存的なシナプスリモデリングの障害が神経発達障害や精神疾患の発症に関与すると考えられています。本研究では革新的シナプスイメージング技術とヒト患者由来のiPS細胞リソース、さらに分化したヒト神経細胞の移植技術を組み合わせて早期の脳発達における回路障害を解析する方法論を開発し、得られたデータを基盤として自閉症・統合失調症の中核となる病態の解明を目指します。

令和2年度採択 ●●● 第2期



生活習慣病予防に働く早期ライフステージの生活環境記憶の解明



酒井 寿郎  
東北大学大学院医学系研究科教授

受精前の父親の寒冷環境刺激は子孫にエネルギーを消費し熱産生しやすい体質として継承され、現代社会にあっては肥満や生活習慣病になりにくい体質を形成することがわかりつつあります。本研究ではこの寒冷環境を記憶するエピゲノム機構を中枢・脂肪組織における一細胞レベルでの解析、ヒトにおける臨床データ解析、中枢神経操作などから解明し、この機構に基づく生活習慣病への画期的な予防・治療法の創出を目指します。

令和元年度採択 ●●● 第1期



胎児における神経幹細胞の制御はいかにして生後脳の発達と自閉症様行動に影響するか



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 (IRCIN) 主任研究員

胎生早期の神経幹細胞の挙動は、生後の脳の構築と機能に大きく影響します。例えば、神経幹細胞の増殖期からニューロン分化期への運命転換が正確に起こらないと脳の大きさや機能に異常をきたします。本研究では神経幹細胞の運命制御機構を明らかにし、その異常と自閉症様行動との関連を示したいと考えています。更に、自閉症リスクとして知られる母体感染の模倣刺激が、いかなる神経幹細胞と免疫系細胞の異常を引き起こし疾患に寄与するかも検討します。

令和2年度採択 ●●● 第2期



環境変化誘発性精神・神経疾患の発症共通原理の解明ならびに完全非侵襲的細胞置換による治療法の創出



中島 欽一  
九州大学大学院医学研究院教授

メチル化DNA結合因子MeCP2の変異や早期ライフステージの環境要因変化は、自閉スペクトラム症及び不安障害を含む精神・神経疾患の発症に関与することはわかっていますがその詳細は不明です。そこで本研究では、これらに共通した発症機序の解明を目指します。また、外科的手術を必要としない非侵襲的な方法により、異常な細胞を置換することで精神・神経疾患病態を改善するという新しい治療法の開発も行います。

令和2年度採択 ... 第2期 CREST

母体腸管由来因子による代謝・免疫系のインプリンティング機構の解明



長谷 耕二  
慶應義塾大学薬学部 教授

近年、妊娠期における環境が、出生児の疾患感受性に影響を与える可能性が示唆されているものの、そのメカニズムは不明です。これまでの研究から、母親由来の腸内代謝物が胎児の健全な発達を促し、出生後の疾患感受性に影響を与えることが分かっています。本研究では、母体腸内細菌による代謝プログラミングの分子機構を解明するとともに、子宮免疫系の構築に及ぼす影響を解析します。

令和3年度採択 ... 第3期 CREST

痛覚感受性の組織発達制御メカニズムの包括的理解と新規研究プラットフォーム創出を目指した研究



榎本 和生  
東京大学大学院理学系研究科 教授

慢性疼痛や痛覚過敏症などの痛覚異常疾患の発症リスクは、早期ライフステージの環境因子や経験により大きく変動します。本研究では、痛覚神経回路の組織発達に着目することにより、早期ライフステージにおける痛覚感受性制御メカニズムの解明に取り組みます。さらに、ex vivo 3D皮膚培養システムを確立することにより、薬剤やセンサーの開発へとつなげる実験プラットフォームの構築を目指します。

令和3年度採択 ... 第3期 CREST

幹細胞を利用したヒト初期発生学の創出



高島 康弘  
京都大学 iPS 細胞研究所 准教授

本研究では、ヒト初期発生を模倣した革新的な試験管内における胚モデルを確立します。モデルを用いて、ヒト初期発生の生命現象を理解し、基盤となる分子メカニズムを解明することを目指します。遺伝子発現・エピゲノムを解析し、早期ライフの細胞アトラスを作成し、着床不全や流産、発生異常といった疾患を理解するための基盤を作っていきます。新たな生命科学分野であるため、生命倫理に関する規制調査も行っていきます。

令和3年度採択 ... 第3期 CREST

サブプレート神経活動のダイナミズムによる脳神経回路の発達機構



丸山 千秋  
東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野 脳神経回路形成プロジェクト プロジェクトリーダー

胎児期に脳ができる際、数百億のニューロンの移動、配置や、神経回路形成は正確に制御されており、サブプレートニューロン (SpN) はそのキープレイヤーとして脳構築を促します。SpN 活動の不具合は発達障害等の原因になると考えられますがメカニズムは不明なままです。本研究は、マウスモデルとヒト早産児の解析から SpN の役割を明らかにすることで、SpN の神経活動ダイナミズムによる脳発達過程の全容解明を目指します。

令和元年度採択 ... 第1期 PRIME

早期ライフステージにおける神経回路成熟機構の解明<sup>(\*)</sup>



石田 綾  
理化学研究所脳神経科学研究センター チームリーダー

生まれた直後の未熟な脳は、やがて多彩な機能を司る神経回路へと成熟します。この過程で脳領域間を繋ぐネットワーク構造が大きく変化しますが、そのメカニズムについては多くが未解明です。本研究では、脳領域間のシナプス形成に必須の分子を同定し、早期ライフステージにおける神経回路の成熟機構を解明します。シナプス、回路、環境の三要素がどのように関わるのかを明らかにし、発達障害の病態理解に繋げることを目指します。

令和元年度採択 ... 第1期 PRIME

幼若期ストレス経験による消去神経ネットワーク異常に対する治療法開発<sup>(\*)</sup>



植松 朗  
産業技術総合研究所人間情報インタラクション研究部門 主任研究員

幼若期にストレス暴露されることで、成熟後に心的外傷後ストレス障害 (PTSD) のリスクが増加することが知られていますが、その脳内メカニズムは解明されていません。本研究では恐怖記憶を抑制する神経回路に着目し、幼若期ストレスによる神経回路・遺伝子発現変化を動物モデルにおいて解明します。さらに、幼若期ストレスによる神経回路・遺伝子発現変化を特異的に操作し、正常な情動制御を誘導する方法の開発を目指します。

令和元年度採択 ... 第1期 PRIME

光環境に応答する表現型多型の分子・神経制御機構<sup>(\*)</sup>



奥村 美紗子  
広島大学大学院統合生命科学研究科 准教授

光は生命にとって不可欠ですが、発生段階における光環境が、形態形成や将来的な疾患や健康に対しどのように影響するかはほとんど解明されていません。表現型多型は同じ遺伝子型であっても、生育環境に応じて異なる不連続的な表現型を示す生命現象です。本研究では幼虫期の光環境が、口腔形態の表現型多型に影響する線虫を用いて、発生過程における光が形態形成にどのように影響しているのか、分子メカニズムの解明を目指します。

令和元年度採択 ... 第1期 PRIME

発生・発達早期の環境要因が障害・疾患発症に結びつくメカニズムに関する研究開発<sup>(\*)</sup>



久保 健一郎  
東京慈恵会医科大学解剖学講座 教授

胎生期の環境要因が時間経過とともに脳機能障害を引き起こすモデルマウスを用いて、発生・発達の早期に負荷される環境要因が、どのようにして脳の発達に影響を与え脳機能の障害や疾患の発症に帰結するのか、そのメカニズムを明らかにします。特に、早期ライフステージにおける環境要因が、どのような分子細胞応答を生じるのかを、時系列を追って分子細胞生物学的に明らかにし、予防・診断・治療のシーズ開発を目指します。

令和元年度採択 ●●● 第1期



### 活性型自然リンパ球による腸管免疫寛容に関する研究<sup>(\*)</sup>



澤 新一郎  
九州大学生体防御医学研究所 教授

本邦ではアレルギー疾患が急増しています。減感作療法は長期間のアレルギーの寛解維持が期待できる有望な治療法ですが、分子および細胞レベルの理解は進んでいません。本研究では統合エピゲノムの手法を用いて早期ライフステージにおける腸管自然リンパ球や制御性T細胞の機能的特徴を規定する分子基盤および小腸免疫寛容の誘導機構を解明し、減感作療法の科学的基盤に迫ります。

令和元年度採択 ●●● 第1期



### 世代を超えてエピゲノムは本当に伝達されているのか?<sup>(\*)</sup>



森田 純代  
群馬大学生体調節研究所 助教

環境要因により変化したエピゲノムは子孫に伝わり、表現型に影響を与えている可能性があることが報告されています。これまで生殖細胞で起きたエピゲノムの変化が次世代に伝わり、表現型に影響を与えるかどうかは明らかではありませんでした。そこで生殖細胞で起きたエピゲノムの変化と同じ変化を人工的に誘導し、子孫において伝わることを確認することで、世代を超えてエピゲノムが伝達されているかどうかを検証します。

令和元年度採択 ●●● 第1期



### 早期ライフステージにおけるヒト固有大脳皮質発生プログラムの解明<sup>(\*)</sup>



鈴木 郁夫  
東京大学大学院理学系研究科 准教授

脳をはじめとするヒト進化過程で高度に特殊化した器官の発生や機能は、モデル動物ではなく、ヒトを用いた実験系において直接研究する必要があります。本研究では、比較オミクス解析によりヒト固有のゲノム要素を包括的に抽出し、大脳皮質発達における機能を明らかにします。加えて、組織間相互作用を介した発生機構により大脳皮質のヒト固有性が構築される可能性を、異種キメラマウスを用いた実験により明らかにします。

令和元年度採択 ●●● 第1期



### 霊長類生殖細胞形成におけるDNAメチル化の確立に関する研究<sup>(\*)</sup>



渡部 聡朗  
国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター 専門職

生殖細胞のDNAメチル化は生殖細胞発生の特定の時期に確立します。その時に引き起こされたメチル化異常は、生殖細胞形成後期さらには次世代まで伝わります。本研究では、霊長類生殖細胞発生におけるメチル化確立の時期、さらにはその際に働くメチル化配列を決定するメカニズムを明らかにします。生殖細胞のメチル化異常を理解するための基盤を作り、それを原因とする不妊や発生異常の克服に貢献します。

令和元年度採択 ●●● 第1期



### 分子進化学的研究から迫る母体低酸素化に伴う母子疾病の発症機序解明<sup>(\*)</sup>



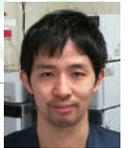
高橋 重成  
京都大学大学院工学研究科 准教授

胎生は進化上獲得した優れたシステムであり、胎児の外敵からの防衛や栄養の直接供給など様々な利点があります。一方で、大量の血液・赤血球が必要であり、妊婦は貧血になりやすいという欠点も存在します。実際、周産期における母子疾患の原因の多くは低酸素ストレスと何らかの関連性があります。本研究では、母子を繋ぐ器官である子宮・胎盤・臍帯における低酸素ストレス感知・応答機構、またその破綻が及ぼす母子疾病への影響を解明します。

令和2年度採択 ●●● 第2期



### 発生期環境による寿命制御機構の解明



小幡 史明  
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

発生・発達期に一過的に曝露された環境が、多くの老化関連疾患のリスクとなり、健康寿命を伸縮させる事が示唆されています。しかしながら、多因子が複雑に関連し合う老化の分子機構を、発生期からの長大な時間軸に沿って解析するのは困難です。本研究では、生活環が短く遺伝学的ツールが豊富なショウジョウバエを利用し、個体寿命を伸縮させる発生期栄養・細菌叢環境を同定し、その分子機構を解明します。

令和元年度採択 ●●● 第1期



### クロマチンモデリングによる神経発生制御と自閉症の発症メカニズムの解明<sup>(\*)</sup>



西山 正章  
金沢大学医薬保健研究域医学系 教授

近年、クロマチンモデリング因子 CHD8 が最も有力な自閉症原因候補遺伝子として同定され、世界中で大きな反響を呼んでいます。これまでの研究において、自閉症患者の CHD8 変異を再現したモデルマウスが自閉症様の行動異常を再現することを確認しました。本研究では CHD8 機能喪失型マウスと CHD8 機能獲得型マウスを組み合わせることによって自閉症の発症時期、責任部位、責任細胞種を特定すると共に、自閉症の発症メカニズムを解明します。

令和2年度採択 ●●● 第2期



### 頑健なデータ駆動型エピゲノム解析を実現する情報解析システムの構築



中戸 隆一郎  
東京大学定量生命科学研究所 准教授

次世代シーケンサーを用いることで様々なゲノム情報を網羅的に観測可能となりましたが、そのような大規模かつ多様なデータをうまく統合し、重要な生命情報を精度良く抽出する情報解析はなお困難な課題です。本研究では多細胞種・多アッセイから成る大規模データから新規知見を抽出する頑健なエピゲノム統合解析システムを構築し、データ駆動型エピゲノム解析を展開することで早期ライフステージの生命現象解明を目指します。

令和2年度採択 ●●● 第2期 PRIME



母性リボソームの品質管理不全による貧血症機構の解明

三嶋 雄一郎  
京都産業大学生命科学部 准教授

タンパク質合成装置であるリボソームの機能低下は個体の異常に繋がります。しかしリボソーム品質が卵形成期にどのように維持され、その異常が個体発生に及ぼす影響を与えるのかは不明です。本研究では、リボソーム品質管理機構の破綻によって引き起こされる母性効果貧血をモデルとして、卵形成期から初期発生にかけてのリボソームの品質動態を解明し、その品質異常が発生初期において貧血を引き起こす分子機構を明らかにします。

令和2年度採択 ●●● 第2期 PRIME



必須脂肪酸の母子間追跡と時空間的操作による精神発達基盤の解明

柳田 圭介  
国立国際医療研究センター 上級研究員

ドコサヘキサエン酸やアラキドン酸などの必須脂肪酸は、脳の生体膜リン脂質の主要脂肪酸です。胎児期や幼若期におけるこれら必須脂肪酸の不足は将来の精神発達の遅延や疾患リスクにつながると考えられていますが、その母子間輸送経路や分子メカニズムの多くが未解明です。本研究ではリビドミクス、時空間的リン脂質操作マウスモデル、エピゲノム解析を駆使し、必須脂肪酸の母子間輸送経路および精神発達における役割に迫ります。

令和2年度採択 ●●● 第2期 PRIME



冬季適応生存戦略に発達期環境が影響を及ぼす分子機序の理解

山口 良文  
北海道大学低温科学研究所 教授

現代社会では、季節に伴うからだの生理変化と、空調や照明の発達した生活環境とのミスマッチに起因する問題が生じています。ヒトの冬季うつ症などの季節性疾患もその一つといえます。本研究では、哺乳類の冬季適応戦略である冬眠をモデルに、発達期の光と栄養という環境条件が、からだの季節適応に影響を及ぼす分子機構に迫ります。これらを通じて、哺乳類の冬季適応戦略の分子基盤の理解を目指します。

令和2年度採択 ●●● 第2期 PRIME



環境要因によって誘導される疾患表現型の多様性の解析

吉田 圭介  
日本医科大学先端医学研究所 准教授

多くの疾患は、個人の持つDNA配列（遺伝要因）と生育した環境（環境要因）の両者が関係することで発症する多因子疾患であると考えられています。特に最近の研究から、両親の受けたストレスが子供へと遺伝し、疾患の発症率に影響することが分かってきました。当研究では、最新のゲノム編集技術を利用し、親の環境ストレス処理による多因子疾患のモデル系を構築・検証することによって、発症機序の解明を目指します。

令和2年度採択 ●●● 第2期 PRIME



霊長類における着床後胚発生研究の基盤創出

中村 友紀  
京都大学白眉センター 特定准教授

ヒトを含む霊長類は、着床直後に本格的な形態形成を開始します。しかし試料採取が極めて困難なことから、分子レベルで行われた研究がほぼありません。本研究ではカニクイザルをモデルに、霊長類の着床直後胚に出現する全細胞種の遺伝子発現動態を明らかにします。そしてこれを基に in vivo の発生を正確に再現した胚の体外培養系を確立し、着床後胚の安定供給を可能にすることで、霊長類着床後胚発生の研究基盤構築を目指します。

令和2年度採択 ●●● 第2期 PRIME



新生児の呼吸パターン成立に対する機械受容感覚神経の寄与の研究

野々村 恵子  
東京工業大学生命理工学院 准教授

哺乳類の新生児にとって、呼吸の開始は生存に関わる重要なイベントです。しかしながら、新生児において呼吸が開始される機序は十分理解されていません。本研究開発では、私たちの先行研究により新生児の呼吸に必要であることが判明した機械受容チャネル PIEZO2 に着目し、PIEZO2 を発現する感覚神経が新生児呼吸パターンに及ぼす影響についてオプトジェネティクス（光遺伝学）を用いて明らかにします。

令和2年度採択 ●●● 第2期 PRIME



早期ライフステージにおける前頭前野の髄鞘形成は社会性を制御するのか？

牧之段 学  
奈良県立医科大学医学部医学科・精神医学講座 准教授

不良な小児期を過ごした児らは、のちに精神疾患を高率に発症し、社会性が障害された状態に至りやすいことが知られています。また、彼ら彼女らの前頭前野の髄鞘形成は障害されやすいのですが、その社会性障害との因果関係は不確かです。本研究では、マウス幼若期の前頭前野髄鞘形成が社会性を第一義的に制御するのかを検証します。同時にヒトの発達期における髄鞘形成をMRIによって描出して社会性との相関関係を明らかにします。

令和2年度採択 ●●● 第2期 PRIME



早期ライフステージの脳内免疫細胞から紐解く正常脳形成と中枢性疾患発症

増田 隆博  
九州大学生体防御医学研究所 教授

血管周囲空間や髄膜といった中枢神経系組織の境界領域には脳境界マクロファージが存在していますが、その役割は分かっていません。本研究では、早期ライフステージから成体に至るまでの脳境界マクロファージの分布・動態・遺伝子発現プロファイルなどの基礎的データベースを創出すると共に、発生・発達期における脳境界マクロファージの存在意義、さらにはその異常活性化や機能破綻が齎す中枢神経系疾患の全容解明を目指します。

令和3年度採択 ●●● 第3期



**疾患モデル動物を用いた  
生殖可能ライフスパンに関する研究開発**



石黒 啓一郎  
 熊本大学発生医学研究所  
 教授

減数分裂には雌雄性差が知られています。雌性生殖細胞では胎児期のごく限られた一時期に減数分裂が開始され、いったん長期休眠の状態に入ります。この休眠卵子のプールによって女性の生殖ライフスパンが決まるのですが、長期休眠のメカニズムは未解明です。本研究では、減数分裂・生殖細胞分化の制御を支える遺伝子の同定と疾患モデル動物を駆使して、不妊の原因解明と卵子長期休眠のメカニズムに迫ります。

令和3年度採択 ●●● 第3期



**次世代への運動情報伝達器官  
としての胎盤機能の新定義**



楠山 譲二  
 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科  
 テニュアトラック准教授

妊婦の生活習慣や代謝状態は子の疾病リスクに影響を与えることが分かっており、子の将来の健康を守るための実行可能な実践的予防方策の確立が必要です。本研究では、胎盤が母体情報を子に伝達するインターフェースであると捉え、妊娠期運動が子にもたらす有益性の次世代伝播経路の解明を目標とします。更に胎盤機能を検査・診断・調節して、次世代の疾病リスクを永続的に低減する、革新的な予防先制医療の策定に挑みます。

令和3年度採択 ●●● 第3期



**経世代ヒストン修飾を介した  
疾患素因の形成機構**



井上 稔  
 理化学研究所生命科学研究センター  
 チームリーダー

エピゲノムには環境応答性があるため、親世代の環境が配偶子のエピゲノム変化を介して次世代に影響する可能性があります。その実体は不明です。本研究では、卵子から次世代の胎盤に伝承されるヒストン修飾に着目し、妊娠以前の環境が卵子と胎盤を介して次世代に影響する仮説を検証します。

令和3年度採択 ●●● 第3期



**若年期体細胞モザイクの発生要因・拡大原理の  
解明とその制御による新規治療基盤の創出**



久保 亮治  
 神戸大学大学院医学研究科  
 教授

皮膚領域には、早期ライフステージに発症要因を持つ多くの体細胞モザイク疾患が存在します。本研究は、モザイク疾患の新たな治療基盤を創出することを目標としています。先天性母斑と線状汗孔角化症を主な解析モデルとして、モザイクの発生と拡大のメカニズムを解析し、モザイク疾患病態形成メカニズムの統合的理解と、モザイク発生の予防および拡大の制御を可能とするコントロールポイントの同定を目指します。

令和3年度採択 ●●● 第3期



**新生児期腸内細菌叢に存在する  
免疫寛容誘導細菌の同定**



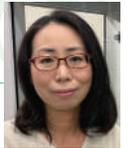
鎌田 信彦  
 大阪大学免疫学フロンティア研究センター  
 特任教授

近年、新生児期の腸内細菌への曝露が将来的な炎症性、アレルギー性疾患のリスクを低減することがわかってきました。本研究では、ヒト新生児期腸内細菌叢に特異的に存在する細菌に着目し、それら細菌の宿主免疫への作用、疾患発症抑制作用の解明を目標にします。また、責任細菌を同定・単離し、炎症性腸疾患をはじめとする様々な疾患の発症や予防を目標とした新規微生物製剤の開発を目指します。

令和3年度採択 ●●● 第3期



**早期ライフステージにおける胃の細菌叢と誘導される  
自然リンパ球による疾患制御に関する研究**



佐藤 尚子  
 理化学研究所生命科学研究センター  
 専任研究員

ピロリ菌感染は胃ガンだけではなく特発性血小板減少性紫斑症 (ITP) や MALT リンパ腫の原因になると考えられていますが、乳幼児期にのみ感染成立する胃での免疫応答などは解明されていません。そこで本研究では、若齢期と成体期における免疫応答について特に自然リンパ球制御に着目し細菌叢との相互作用を制御する分子基盤について明らかにすることで、早期ライフステージでの予防につながるメカニズム解明を目指します。

令和3年度採択 ●●● 第3期



**早期ライフステージ特異的に産生される  
Neonatal T細胞の胸腺内分化機構の  
解明とその長期モニタリングによる機能解析**



木村 元子  
 千葉大学大学院医学研究院  
 教授

早期ライフステージには、成人期とは異なる特別な機能を有する Neonatal T 細胞群が分化し、成人期に至るまで生体内で維持されることで、様々な病原体への免疫応答に寄与します。しかし、各種 Neonatal T 細胞群の詳細はよくわかっておりません。本研究では、Neonatal T 細胞をラベル・モニタリングすることで、その特徴や機能を明らかにします。そして環境要因が Neonatal T 細胞の分化・機能に及ぼす影響を明らかにし、成人期の免疫疾患との関連を解明します。

令和3年度採択 ●●● 第3期



**ストレスレジリエンスの個体差を生み出す  
分子・神経回路基盤の解明**



篠原 亮太  
 神戸大学大学院医学研究科  
 講師

幼少期のストレスはレジリエンス (ストレス抵抗力) を低下させ、うつ病など精神疾患の生涯発症率や重症度を高めます。しかし、幼少期ストレスがレジリエンスを低下させる機序は不明です。本研究では、幼少期ストレスによる神経回路変容を同定し、レジリエンスの個体差を生み出す神経基盤を明らかにします。更に、レジリエンスを担う神経回路の機能成熟の分子基盤を解明し、精神疾患のリスク予測や予防・治療法開発につなげます。

令和3年度採択 ●●● 第3期



## 早期ライフステージにおける 骨成長の維持及び破綻機構の解明



塚崎 雅之

 東京大学大学院医学系研究科  
特任助教

骨は身体支持、ミネラル代謝調節、造血といった多彩な機能を宿し、脊椎動物を特徴づける臓器です。しかしながら、胎生期における骨の発生機構や、生後の爆発的な骨成長のメカニズムは十分に理解されていません。本研究では、近年同定された「骨格幹細胞」の恒常性維持機構の解明を通して、低身長症をはじめとした様々な骨疾患の予防・治療法開発に向けた基盤創出を目指します。

令和3年度採択 ●●● 第3期



## 母体胆汁酸による 胎児臓器形成制御機構の解明



三原田 賢一

 熊本大学国際先端医学研究機構  
特別招聘教授

胎児は発生の過程で自らが作り出せない必須因子の供給を母体に依存していると考えられますが、その多くは未解明のままです。近年、胆汁酸は脂質分解のみではなく幹細胞制御や細胞分化にとっても重要であることがわかってきました。本研究では、母体由来の胆汁酸が胚発生や胎児臓器形成において担う未知の役割を、胆汁酸減少マウスモデルや1細胞遺伝子発現解析、先進的プロテオミクスを駆使して明らかにします。

ストレス

老化

免疫記憶

マルチセンシング

感染症創薬基盤

プロテオスタシス

早期ライフ

適応・修復

機能低下

微生物叢

FORCE

LEAP

終了領域課題



# 適応・修復

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

本研究開発領域では、生体組織の適応・修復機構の時空間的な理解を深めることにより、健康・医療に資する技術シーズの創出を大きく加速することを目指します。

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ますが、その過程で、どのような細胞群がどのような機構で経時的に作用し合うのか、あるいは臓器間でどのように相互作用し、どのような変化が起こるのかについてはまだ十分な理解に至っていません。ま

た、適応・修復の制御機構の破綻によって組織は機能不全に陥り、やがて重篤な疾患の発症に至りますが、そのメカニズムについても不明な点が多く残されています。

本研究開発領域では、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挑みます。また、その時空間的理解を深めるための解析技術の確立と活用展開、さらに本領域で得られた知見をもとにした予防・診断・治療技術シーズの創出に取り組みます。



#### 研究開発総括 (PS)

##### 吉村 昭彦

慶應義塾大学  
医学部  
教授



#### 研究開発副総括 (PO)

##### 横溝 岳彦

順天堂大学  
大学院医学研究科  
教授

#### Advisor

##### 石井 優

大阪大学  
大学院医学系研究科 教授

##### 今井 由美子

医薬基盤・健康・栄養研究所  
プロジェクトリーダー

##### 片桐 秀樹

東北大学  
大学院医学系研究科 教授

##### 高倉 伸幸

大阪大学  
微生物病研究所 教授

##### 高橋 雅英

藤田医科大学  
統括学術プログラムディレクター  
特命教授 国際再生医療センター長

##### 田村 康一

株式会社ヘリオス 執行役 CSO  
研究領域・生産領域管掌 兼  
神戸研究所所長

##### 古屋敷 智之

神戸大学  
大学院医学研究科 教授

##### 松島 綱治

東京理科大学  
生命医科学研究所 教授

##### 南野 徹

順天堂大学  
大学院医学研究科 教授

##### 宮島 篤

東京大学  
定量生命科学研究所 特任教授

平成 30 年度採択 ●●● 第 1 期



### 新しい 4 次元モデルシステムを用いた腸管線維化疾患の病態解明



佐藤 俊朗  
慶應義塾大学医学部  
教授

上皮組織傷害は、速やかな上皮再生と間質反応による組織修復によって治癒されます。一方、組織修復機構の破綻は、間質細胞の異常活性化を特徴とする線維化疾患を導きます。これまで、上皮-間質細胞機能解析系の欠如のため、組織修復不全や線維化疾患の理解は不十分でした。我々は、オルガノイド技術による時空間的な解析システムを構築し、腸管上皮細胞を起点とした組織修復機構とその腸管線維化疾患への関与を明らかにします。

平成 30 年度採択 ●●● 第 1 期



### 神経-生体システム連関のレジリエンス機能の統合的解明



山下 俊英  
大阪大学大学院医学系研究科  
教授

「生体システム連関によるレジリエンス制御」を中心課題として機構解明のための基礎研究を推進するとともに、神経疾患の予防・遅延・回復のための手法を開発します。神経疾患の形成過程においては、神経と生体システム間の双方向的機能連関が劣化し、神経組織の回復力および修復力の減弱、即ちレジリエンスの低下により、病態の悪化がもたらされます。レジリエンス維持機構とその破綻による神経病態悪化のメカニズムを解明します。

平成 30 年度採択 ●●● 第 1 期



### NASHにおける肝リモデリングを制御する細胞間相互作用の解明と革新的診断・治療法創出への応用



田中 稔  
国立国際医療研究センター研究所  
室長

肝臓は障害を受けても再生する臓器として知られています。しかし、慢性的な肝炎では肝再生が適切になされないと、肝線維化や肝発がんを来します。本研究では患者数が増加している非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を中心に、慢性肝疾患における肝線維化と再生の制御機構の解明を目指します。特に、細胞死、組織幹細胞、細胞間相互作用の視点から解析することで、診断法や治療法の開発に繋げることを目指します。

令和元年度採択 ●●● 第 2 期



### 多細胞間相互作用による皮膚バリアの適応・修復機序の解明



椋島 健治  
京都市立大学大学院医学研究科  
教授

皮膚バリアの恒常性、および外因に対する適応・修復機構を多細胞相互作用の観点から明らかにするため、「表皮内の多細胞クロストークによるバリア形成とその破綻の解明」、「神経・免疫・代謝による皮膚バリアの修復機構の解明」を図ります。本研究課題を通して、皮膚バリアの恒常性、および外因に対する適応と修復機構における標的分子を同定し、アトピー性皮膚炎などに対する新規治療の開発に向けた基盤形成を目指します。

平成 30 年度採択 ●●● 第 1 期



### 気道組織における病的リモデリング (線維化) 機構の解明と病態制御治療戦略の基盤構築



中山 俊憲  
千葉大学  
学長

本研究課題では、私たちが最近発見した「線維化誘導-病原性ヘルパー T 細胞」と炎症性好酸球、さらには異所性リンパ組織 (IBALT) を構成する微小環境細胞の相互作用によるエピジェネティック変化に基づく時空間的な病理学的変化という観点から、組織の病的リモデリング (線維化) 機構、さらには生理的修復機構の解明を目指します。また、線維化を主徴とする難治性呼吸器疾患の病態解明と新規治療戦略の発信を目指します。

令和元年度採択 ●●● 第 2 期



### ニューロン移動による傷害脳の適応・修復機構とその操作技術



澤本 和延  
名古屋市立大学大学院医学研究科  
教授

生後の脳に内在する幹細胞によるニューロン新生に着目し、傷害によって死んだニューロンを再生させる適応・修復のメカニズムを解明します。特に、傷害を受けた脳に存在する様々な細胞が、どのように相互作用して、新生ニューロンの傷害部位への移動と、機能的な神経回路の再生の過程に関わっているのか、その細胞・分子メカニズムを明らかにし、治療技術のシーズを得ることを目標とします。

平成 30 年度採択 ●●● 第 1 期



### 幹細胞システムに基づく 4 次元眼組織リモデリング機構とその破綻による疾患発症機序の解明



西田 幸二  
大阪大学大学院医学系研究科  
教授

我々は、幹細胞が組織ホメオスタシスやリモデリングに寄与しており、従来細胞のターンオーバーが生じないとされる血管系や神経系などにおいても、その破綻が種々の病態の基盤になっているという仮説を立てています。本研究では様々な外的ストレス(光)や内的ストレス(高血糖など)に暴露されている目の組織を対象として、血管系(網膜血管)、神経系(神経節細胞と視細胞)、上皮系(角膜、水晶体)において本仮説を検証します。

令和元年度採択 ●●● 第 2 期



### 組織修復型免疫細胞の解明とその制御による疾患治療の開発



高柳 広  
東京大学大学院医学系研究科  
教授

免疫系は、生体を感染から守るだけでなく、全身のあらゆる組織の修復にも深く関与します。組織損傷に応じて特定の免疫細胞が発動し、組織を構成する実質細胞や間葉系細胞と適正に連携することが組織修復に必要と考えられます。本研究では様々な外因的・内因的損傷を対象として、組織修復を誘導する免疫細胞に焦点を当てた組織修復機構の解明を目指します。最終的に組織修復型免疫細胞を標的とした組織再生技術の開発に繋がります。

令和元年度採択 ... 第2期 AMED-CREST

腎臓病において組織障害と修復を制御する微小環境の解明と医学応用



柳田 素子  
京都大学大学院医学研究科  
教授

腎臓の障害と修復はダイナミックに制御されていますが、その詳細な制御機構は未解明です。腎臓の主座である近位尿管が障害されると、近位尿管をとりまく細胞間相互作用が動的に変化し、ユニークな「微小環境」を形成することで、組織リモデリングが制御されます。本研究では、この「微小環境」に焦点をあてて、腎臓の障害と修復を司る細胞動態と分子機構を解明し、腎臓病の診断・治療の基盤知識を得ることを目標とします。

令和2年度採択 ... 第3期 AMED-CREST

脳卒中・認知症の完全回復に向けた持続可能な神経回路の再構築を実現する治療開発



七田 崇  
東京医科歯科大学難治疾患研究所  
教授

脳血管障害と認知症は、高齢者の脳において併存して見られることが多く、双方の病態は互いに脳機能障害を悪化させます。脳は再生しない臓器であると考えられてきましたが、損傷に伴った脳機能を修復するメカニズムは大変ダイナミックであることが分かってきました。本研究では、神経回路の再構築に関わる分子メカニズムを解明することによって、脳卒中・認知症に対して脳機能を持続回復させる研究開発を行います。

令和2年度採択 ... 第3期 AMED-CREST

加齢造血変化をもたらす代謝リプログラミングの解明と回復技術開発



田久保 圭誉  
国立国際医療研究センター研究所  
プロジェクト長

加齢に伴って生じる分化血液細胞の数や機能の変化は、各種の疾患発症の原因となります。この加齢造血変化の一因は、造血幹細胞に代謝学的なリプログラミングが生じてバランスの取れた分化細胞産生能や骨髄修復能が失われるためと考えられます。本研究では、造血幹細胞に代謝リプログラミングを誘導する環境因子と細胞内イベントを解析して、加齢造血変化をもたらすメカニズムを解明し、回復技術の開発に繋がります。

令和2年度採択 ... 第3期 AMED-CREST

ヒト肝オルガノイドモデルを用いた内分泌系の破綻と炎症・線維化機構の解明



武部 貴則  
大阪大学大学院医学系研究科  
教授

我々は、ヒト iPS 細胞から多細胞系からなる肝オルガノイドを創出する技術を確認してきました。本研究では、炎症・線維化過程を再現する疾患オルガノイドモデルを樹立するとともに、ヒト脂肪性肝炎における炎症・線維化増悪機構の理解を試みます。さらに、独自の工学的評価系を駆使した創薬スクリーニング系を構築し、オルガノイドを診断や創薬ツールに利用する、Human organoid Trial in a dish (HoT) 戦略という革新概念を具現化します。

令和2年度採択 ... 第3期 AMED-CREST

疾患脂質代謝に基づく生体組織の適応・修復機構の新基軸の創成と医療技術シーズの創出



村上 誠  
東京大学大学院医学系研究科  
教授

脂質代謝の異常は組織適応修復の破綻を導き、様々な疾患と関連します。本研究開発では、脂質の視点から組織適応修復の分子機構の解明に迫ります。皮膚疾患、線維症、多臓器不全等を対象に、脂質代謝酵素 PLA<sub>2</sub> 分子群の遺伝子改変マウスにメタボロームを総合展開するとともに、ヒト疾患との相関性を証明することで、脂質を基軸とした組織適応修復の新規メカニズムを解明し、将来の医療応用に向けての理論基盤の確立を目指します。

平成30年度採択 ... 第1期 PRIME

肝疾患の病態に応じた肝内胆管系の適応的リモデリングによる肝再生機構の解明<sup>(\*)</sup>



伊藤 暢  
東京大学定量生命科学研究所  
特任准教授

肝臓には、肝細胞が分泌する胆汁の通り道である『胆管』という配管が張り巡らされています。薬物などにより肝臓がさまざまな障害を受けると、胆管は、その姿形をダイナミックかつ多様に変化させます。こうした『胆管のリモデリング』が何故、どのように引き起こされるのか、いかにして障害を受けた肝組織の修復を促すのかを調べることで、肝臓のもつ高い再生能力の謎を解き明かすと同時に、肝疾患の克服への貢献を目指します。

平成30年度採択 ... 第1期 PRIME

組織の適応・修復のための神経シグナルを介した細胞増殖制御機構の解明<sup>(\*)</sup>



今井 淳太  
東北大学大学院医学系研究科  
准教授

生物においては、臓器傷害に応じて、それを修復するために実質細胞の増殖を促進する機構が存在します。本研究では、この組織適応・修復機構を、神経シグナルが制御するメカニズムを解明することが目的です。これにより、多臓器生物における適応・修復機構という生物学的根本原理の解明のみならず、これらの機構が破綻して生ずる疾患の病態解明、本来生物に内在するシステムを基盤とした組織修復促進・再生治療の開発を目指します。

平成30年度採択 ... 第1期 PRIME

グリア瘢痕制御による新規中枢神経再生技術に関する研究開発<sup>(\*)</sup>



岡田 誠司  
大阪大学大学院医学系研究科  
教授

中枢神経が再生しない最大の要因は損傷周囲に形成されるグリア瘢痕であると言われていますが、現在グリア瘢痕にアプローチする治療法は存在しません。本研究に於いては、マウス脊髄損傷モデルを用いてグリア瘢痕の形成・維持メカニズムを解明するとともに、一旦形成されてしまったグリア瘢痕を解除し、中枢神経系を修復可能な環境へと変換させる技術の研究開発を行います。

平成 30 年度採択 ●●● 第 1 期



### 末梢神経の軸索再生を支える細胞機構と接着因子の解明<sup>(\*)</sup>

角家 健

北海道大学医学研究院  
特任准教授



末梢神経が損傷されると、運動麻痺を生じますが、機能回復のためには、断裂した軸索をいち早く再生させる必要があります。しかし、軸索再生に関する細胞分子機構の詳細は未だ良くわかっていません。本研究では、末梢神経を構成する、軸索、シュワン細胞、マクロファージの3者の相互作用を、細胞表面分子に注目しながら、時空間的に明らかにし、新しい軸索再生方法開発につながる知見を創出することを目指します。

平成 30 年度採択 ●●● 第 1 期



### 腸の再生における炎症記憶メカニズムの解明<sup>(\*)</sup>

谷口 浩二

北海道大学大学院医学研究院  
教授



これまでは炎症や感染に対する細胞の記憶は免疫細胞のみに起こると考えられていました。しかし、最近の研究で皮膚においては免疫細胞のみならず、上皮幹細胞も炎症を記憶し、次の刺激に対して素早く反応して創傷治癒を促進する事が報告されました。腸も皮膚と同様に人体と外界のバリアとして機能しますが、腸において炎症記憶の研究はなされていません。今回の研究では腸の再生における炎症記憶メカニズムの解明を目指します。

平成 30 年度採択 ●●● 第 1 期



### 4D マルチスケールイメージング研究で解き明かす生体組織修復機構とその破綻<sup>(\*)</sup>

菊田 順一

大阪大学大学院医学系研究科  
准教授



生体の組織修復は、臓器間のダイナミックな相互作用により行われています。修復機構が破綻すると臓器の線維化が引き起こされますが、生体内の実態についてはよく分かっておりません。本研究では、生体内の“生きた”細胞動態を観察するイメージング技術をさらに発展させ、線維化の“現場”を臓器横断的に解析し、生体組織の線維化を制御する細胞・分子メカニズムを明らかにすることで、画期的な線維化治療薬の開発につなげます。

平成 30 年度採択 ●●● 第 1 期



### 血管内皮幹細胞システムを基軸とした血管の恒常性維持と修復機構の解明<sup>(\*)</sup>

内藤 尚道

金沢大学医薬保健研究域医学系  
教授



生体が恒常性を維持し、障害を受けた際に正常に修復するには、酸素や栄養分を組織に運搬する血管が必要です。近年、血管の内腔を覆う血管内皮細胞に多様性が存在し、幹細胞としての性質を示す、特殊な内皮細胞が存在する事が明らかになっています。しかし、この内皮幹細胞の生理的機能や制御機構はわかっていません。本研究では、内皮幹細胞の解析を通じて、血管と組織の維持と修復機構、そして血管障害機構の解明を目指します。

平成 30 年度採択 ●●● 第 1 期



### 臓器形態形成におけるストレス依存的な適応・修復機構の解明<sup>(\*)</sup>

進藤 麻子

熊本大学発生理学研究所  
独立准教授



卵生の胚は自然界の環境の変化に柔軟に対応しながら組織・器官を形成します。そこには胚特有の活発な遺伝子発現や細胞運動を利用した適応・修復機構が存在すると考えられます。本研究では、栄養環境に依存して変化する器官の形態形成に着目し、発生中の栄養操作が容易な両生類胚を使用してその制御メカニズムを探索します。モデル動物を用いる in vivo 実験系を活用し、未知の器官形態制御分子の発見を目指します。

平成 30 年度採択 ●●● 第 1 期



### 心臓ストレス応答における個体シングルセル四次元ダイナミクス<sup>(\*)</sup>

野村 征太郎

東京大学医学部附属病院  
特任助教



心臓への血行力学的負荷は心不全を、虚血は心筋梗塞を引き起こします。その過程で様々な臓器の細胞・分子が連携した適応修復機構が生じると考えられますが、その全容は明らかではありません。本研究は、心臓ストレス応答の多臓器連関性をシングルセル解析することで、臓器間・臓器内のどの細胞・分子の相互作用・挙動・リモデリングが適応修復に貢献するかを解明し、適応修復機構を利用した新たな心臓疾患治療法の開発を目指します。

平成 30 年度採択 ●●● 第 1 期



### 交感神経を介するリンパ組織リモデリングの細胞・分子基盤の解明と制御<sup>(\*)</sup>

鈴木 一博

大阪大学免疫学フロンティア研究センター  
教授



ウイルス感染や炎症によってリンパ器官の組織構造が破壊され、免疫不全状態に陥ることがあります。私達は、その後のリンパ組織の修復（リモデリング）と免疫機能の回復に交感神経が関わっていることを見出しました。本研究では、交感神経によるリンパ組織リモデリングのメカニズムを細胞・分子レベルで解明します。それに基づいて、感染症や炎症性疾患の治療に応用し得るリンパ組織リモデリングの制御法を開発します。

令和元年度採択 ●●● 第 2 期



### 環境温度ストレス適応におけるベージュ脂肪組織の誘導機構及び加齢による影響<sup>(\*)</sup>

池田 賢司

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
准教授



生体には、環境の寒冷ストレスに対して熱産生脂肪であるベージュ脂肪細胞を誘導する適応機構が存在します。加齢に伴いベージュ脂肪細胞の誘導は低下しますが、その分子機構はほとんど明らかになっていません。本研究では、ヘテロな細胞集団であるベージュ脂肪細胞のサブタイプに着目し、各々の分子制御メカニズムを解析することで、加齢によるベージュ脂肪細胞の誘導低下機構を解明し、肥満症の新規治療法の開発を目指します。

PRIME

令和元年度採択 ... 第2期

間葉系ストローマ細胞と免疫細胞の相互作用による腸管恒常性維持機構に関する研究開発<sup>(\*)</sup>



香山 尚子  
大阪大学高等共創研究院  
准教授

腸管組織における適切な炎症応答は、病原体の排除と組織修復の誘導に必要です。しかし、慢性的な炎症は炎症性腸疾患 (IBD) の発症や病態に深く関与するため、腸管組織には免疫細胞の活性化とその終息を厳密に制御する多様な分子機構が存在します。本研究では、腸管粘膜固有層内のストローマ細胞と免疫細胞の相互作用による炎症応答制御機構を明らかにすることで、IBD の新規治療法開発につながる基礎基盤提供を目指します。

PRIME

令和元年度採択 ... 第2期

脳損傷における免疫細胞による神経修復機構の解明<sup>(\*)</sup>



伊藤 美菜子  
九州大学生体防御医学研究所  
准教授

脳梗塞や多発性硬化症、アルツハイマー病などによる脳内炎症において、T 細胞、B 細胞による獲得免疫系とミクログリア、マクrophage を中心とした自然免疫系が脳細胞と相互作用し、脳組織の修復に関与していると考えられています。本研究ではそうした相互作用を解析することで脳内炎症における脳特異的リンパ球や修復性マクrophage の発生機構を明らかにし、さらに組織修復・神経再生への寄与とメカニズム解明を目指します。

PRIME

令和元年度採択 ... 第2期

血管・リンパ管の独立性を担保する分子機構とその病態への応用<sup>(\*)</sup>



久保田 義顕  
慶應義塾大学医学部  
教授

血管とリンパ管は、別々のネットワークを全身に張り巡らせ独立した機能を発揮します。しかしながら、血管とリンパ管、特に静脈とリンパ管の組織学的特徴・構造を比べると、ほぼ見分けがつかないほど酷似しており、両者がお互いをどのように見分け、独立性を担保しているのかは、古くからの疑問として残されています。本研究では、その細胞・分子機構の全容を解き明かし、がん手術後リンパ浮腫の治療法の開発へと発展させます。

PRIME

令和元年度採択 ... 第2期

神経-免疫系を介した慢性腎臓病進展抑制における細胞相互作用機構の解明<sup>(\*)</sup>



井上 剛  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
教授

腎臓には、さまざまな異なる細胞が存在することが知られています。我々は、神経-免疫系を介して腎臓が障害から保護されることを見出してきました。そこで、本研究では、神経刺激により活性化された免疫細胞がどのようにして腎臓を保護するのか(細胞相互作用)、神経を介した腎臓への直接的な保護作用が存在するのか(臓器連関)に着目し、未知の腎臓保護メカニズムの解明を目指します。

PRIME

令和元年度採択 ... 第2期

制御性 T 細胞を介した組織適応・修復促進機構の解明と制御<sup>(\*)</sup>



堀 昌平  
東京大学大学院薬学系研究科  
教授

抗炎症機能を持つ制御性 T 細胞 (Treg) は組織恒常性の維持に重要な役割を担っています。我々は、組織局在型 Treg の破綻が線維症など病的組織リモデリングの一因であり、組織 Treg を操作することで病的組織リモデリングを正常な組織再生に転換できるのではないかと考えています。本研究はこの仮説を検証し、得られた知見を基盤に病的組織リモデリングが関係する様々な疾患の克服に貢献することを目指します。

PRIME

令和元年度採択 ... 第2期

新規生理活性ペプチドによる上皮組織修復機構の解明<sup>(\*)</sup>



小田 裕香子  
京都大学 iPS 細胞研究所  
准教授

上皮組織のバリア機能を担うタイトジャンクション (TJ) の破綻は炎症を助長することが知られています。炎症の進行や組織の損傷を抑えるためには TJ の再編成が必要ですが、TJ が体内でどのようにして形成されるかについてはほとんどわかっていません。本研究では、最近我々が同定した、TJ を形成誘導する新規生理活性ペプチドを中心に、上皮組織の炎症・創傷に対する組織適応・修復機構の解明を目指します。

PRIME

令和元年度採択 ... 第2期

時空間的異常センシングによるがん変異細胞除去修復<sup>(\*)</sup>



丸山 剛  
早稲田大学高等研究所  
准教授

異常細胞が上皮細胞層に生じると、周辺の上皮細胞が時空間的に連続した機構でこれを認識し、排除・修復応答が惹起されます。しかし、どのようにして異常細胞を認識するか、またどのように上皮細胞で排除能が惹起されるのかは未だ不明です。本研究では、非免疫系細胞である上皮細胞が異常細胞の抗原提示変化を認識するという我々の発見をもとに、異常細胞発生に対する多角かつ緻密な認識機構の全容を解明することを目的とします。

PRIME

令和元年度採択 ... 第2期

分子相関ネットワーク解析による疾患特異的 iPS 細胞の神経分化機構の理解と制御<sup>(\*)</sup>



加納 ふみ  
東京工業大学科学技術創成研究院  
准教授

アルツハイマー病 (AD) は病態発現まで時間がかかるため、発症時には既に多くの異常が生じた後の結果を見ている可能性があります。本研究では、AD 患者由来 iPS 細胞の神経分化過程を対象とし、細胞染色画像データを用いた新規分子相関ネットワーク解析により、未病の細胞状態を知り、さらに AD 病態に至る分子機序解明を目指します。これにより病態発現前の細胞状態制御・修復を可能にする革新的な方法論を構築します。

令和元年度採択 ●●● 第2期



**劣化した神経組織  
修復システムの復旧<sup>(\*)</sup>**



**村松 里衣子**  
国立精神・神経医療研究センター  
神経研究所 部長

加齢とともに組織の修復力は劣化します。傷ついた脳も加齢に伴い修復しにくくなりますが、なぜ高齢者の脳で修復力が劣化するのかについての理解は不十分です。本課題では、高齢者の脳の修復システムに劣化を引き起こす分子メカニズムを解明します。さらに、見出した分子メカニズムに介入し、加齢により劣化した脳の組織修復システムを賦活化させた際に、脳機能が改善するか検証します。

令和2年度採択 ●●● 第3期



**粘膜修復・線維化の起点となる  
間葉系-神経系相互作用の解明**



**倉島 洋介**  
千葉大学大学院医学研究院  
准教授

組織修復と線維化には、線維芽細胞や筋線維芽細胞を始めとした間葉系細胞が深く関わっていますが、生体の様々な臓器・組織に分布しているこれらの細胞を線維化疾患の治療標的とするためには臓器、疾患特異的な形質や標的分子を見出す必要があります。本研究では、粘膜組織の組織学的特徴に着目し、間葉系と神経系の相互作用による粘膜修復と線維化の観点から、炎症性腸疾患がもたらす線維化の解明と新規治療法の開発を目指します。

令和2年度採択 ●●● 第3期



**腸管神経機能を介した腸内環境変化に伴う  
適応・修復機構の時空間的解析**



**石亀 晴道**  
関西医科大学附属光免疫医学研究所  
准教授

腸管では腸管神経系や免疫細胞が外的刺激を感知し、内部環境変化に適応することで恒常性を維持しておりますが、その機能異常は炎症性腸疾患や蠕動運動障害といった疾患に直結します。本研究では、特定の腸管神経サブセットの機能を操作可能な技術基盤を確立し、免疫学的解析やイメージング技術と組み合わせることで、神経系と免疫系との相互作用を介した新たな組織適応・修復機構を解明することを目指します。

令和2年度採択 ●●● 第3期



**細胞間相互作用テンポラルネットワーク解析による  
線維化肺修復機構の解明**



**七野 成之**  
東京理科大学生命医科学研究所  
講師

本研究では、肺修復過程の細胞間相互作用ネットワークの経時的変動とその制御機構を解明するため、独自の高精度 scRNA-seq 変動 TAS-Seq を用いて得た各種肺修復モデルの時系列解析データから細胞間相互作用テンポラルネットワークを構築し、その起点候補細胞・分子群を同定後、それらの肺修復・線維化への意義を検証します。また、肺修復の細胞間相互作用ネットワークの経時的モデル化と修復起点・介入点の予測手法の確立を目指します。

令和2年度採択 ●●● 第3期



**造血幹細胞を中心とした多細胞間の  
適応・修復ネットワークの解明と制御**



**井上 大地**  
神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター  
部長

造血を司る骨髄内では造血幹細胞が周囲のあらゆる細胞からサポートを受け機能しています。これまでの研究で老化や遺伝子変異などの障害を受けた造血幹細胞もまた周囲の環境を介して適応・修復していることが明らかとなりました。本研究では造血幹細胞由来の細胞外小胞に着目し、単一細胞レベルでのオミックス解析、時空間的イメージングを用いて、造血および全身性の変化をきたすネットワークの解明と医療シーズの創出に挑みます。

令和2年度採択 ●●● 第3期



**重炭酸イオンがシグナル伝達分子として引き起こす  
時空間作用 - 脳内微小環境(NVU)の修復機構の解明**



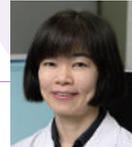
**城(渡辺) 愛理**  
順天堂大学医学部  
特任准教授

脳虚血再灌流後の組織修復では、脳内微小環境 (Neurovascular Unit: NVU) における細胞間相互作用が重要な役割を果たします。私は、生体内 pH 調節因子とされてきた重炭酸イオンが NVU の構成細胞を活性化することを見出しました。本研究では、「NVU における重炭酸イオンシグナルの時空間作用」の視点から、脳虚血再灌流障害の適応・修復機構の新規メカニズムを解明します。将来的には、分子を標的とした新規治療法の開発を目指します。

令和2年度採択 ●●● 第3期



**細胞代謝が規定するマクロファージの  
多様性に基づく筋修復メカニズムの解明**



**大石 由美子**  
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
教授

骨格筋は優れた再生能を備え、その再生にはマクロファージが必要です。また、細胞代謝は細胞機能の調節に重要です。本研究では、「細胞代謝が支えるマクロファージの多様性が、細胞間相互作用ネットワークを介して骨格筋の傷害により引き起こされた炎症を制御し、再生と組織修復を主導する」との仮説を検証します。研究を通して、加齢による筋損傷後の再生不全やサルコペニアの病態解明を目指します。

令和2年度採択 ●●● 第3期



**活性化アストロサイトが示す超少数の  
「隠れた」組織損傷・修復反応場の解析**



**洲崎 悦生**  
順天堂大学大学院医学研究科  
教授

本研究課題では、疾患進展過程の中でもこれまで研究ターゲットとすることが困難だった、疾患最初期の「隠れた」組織損傷・修復過程とその分子機序を明らかにすることを目指します。特に、我々が最近報告した早期活性化アストロサイト巢をターゲットとし、開発を進める最先端の組織3次元可視化技術や細胞損傷技術を駆使しながら、中枢神経系の加齢や老化関連疾患との関連を解明します。

令和2年度採択 ●●● 第3期



## 酸素空間による心臓線維化誘導機構の 解明と治療法開発

武田 憲彦

自治医科大学分子病態治療研究センター  
教授

心臓の過剰な線維化は心臓のポンプ機能を低下させ、心不全と呼ばれる致命的病態を引き起こします。私達はこれまで組織の酸素環境が線維芽細胞や炎症細胞など、間質を構成する細胞機能を調節していることを明らかにしてきました。本研究では、細胞代謝・生体エネルギーの観点から虚血空間における線維芽細胞活性化様式を解明することで、心臓線維化・心不全に対する新たな治療法開発を目指します。

令和2年度採択 ●●● 第3期



## 胆汁輸送路を備えた肝オルガノイドを用いた胆汁うっ滞性 肝障害モデルの構築と疾患発症機序の解明

谷水 直樹

東京大学医科学研究所  
准教授

生体内では隣接する上皮組織が互いの「管腔」を接続することで、臓器の機能発現や恒常性維持に寄与しています。肝臓では肝細胞と胆管が接続し胆汁が輸送されていますが、この接続構造が破綻すると、肝組織に胆汁が滞留（うっ滞）し重篤な肝疾患の原因となります。本研究では、我々が開発した胆汁輸送路を備えた肝オルガノイドを用いて、胆汁うっ滞性肝障害の病態発生、進行のメカニズム解明と障害改善方法の確立を目指します。

令和2年度採択 ●●● 第3期



## 異常細胞の除去・修復応答に関わる 多細胞ネットワークの解明と制御

諸石 寿朗

熊本大学大学院生命科学研究部  
教授

がん細胞などの異常細胞が生体組織に生じると、免疫系を中心とした様々な細胞集団が協調的に働き、異常細胞を除去し組織を修復します。一方、除去・修復応答がうまく働かない場合は炎症応答が慢性化し、線維化やがんの進展につながります。本研究では、このような異常細胞の除去・修復応答に関わる多細胞のネットワークを包括的に理解し、異常細胞に対する組織応答の運命を決定する仕組みの解明と、その制御法の開発を目指します。

ストレス

老化

免疫記憶

マルチセンシング

感染症創薬基盤

プロテオスタシス

早期ライフ

適応・修復

機能低下

微生物叢

FORCE

LEAP

終了課題は研究開発課題名に<sup>(\*)</sup>を附記した  
所属・役職は研究開発期間終了時

終了領域課題



# 機能低下

全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明

## 研究開発目標 全ライフコースを対象とした個体の機能低下メカニズムの解明

本研究開発領域では、全ライフコースを対象として、個体の機能低下メカニズムを解明することにより、機能低下の評価・制御を可能とするなど、将来の健康・医療につながるシーズ創出を目指します。

生体は発生から死に至るまでの間、自らを取り巻く外部環境から様々な刺激を常に受けています。それら個体への外的要因が、内的・遺伝的な要因に影響を与え、また長い時間軸に渡って影響を及ぼすことで、結果として個体の機能低下を引き起こすことが明らかになってきました。また、それらの反応が次の世代の機能に影響を与えることも示唆されています。

しかし、外部環境からの刺激などに対する反応が、個体中でどのような因子により記憶され、また、どのようにして長い時間をかけて個体の機能に影響を与えて、個体の機能低下を引き起こすのかといった基本的なメカニズムはほとんど明らかになっていません。

本研究開発領域では、発生、免疫、幹細胞、タンパク質品質管理機構、エピジェネティクス等の幅広い研究分野を結集して、全ライフコースを対象とした個体の機能低下のメカニズムの解明に挑み、その評価や制御のための基盤的な技術シーズの創出に取り組みます。



### 研究開発総括 (PS)

#### 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



### 研究開発副総括 (PO)

#### 原 英二

大阪大学  
微生物病研究所  
教授

### Advisor

#### 一條 秀憲

東京大学  
大学院薬学系研究科 教授

#### 今井 俊夫

神戸大学  
大学院医学研究科 特命教授

#### 倉永 英里奈

東北大学  
大学院生命科学系研究科 教授

#### 竹田 潔

大阪大学  
大学院医学系研究科 教授

#### 松崎 文雄

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

#### 柳田 素子

京都大学  
大学院医学研究科 教授

#### 横手 幸太郎

千葉大学  
大学院医学研究院 教授

平成 29 年度採択 ●●● 第 1 期



### 成長期の栄養履歴が後期ライフステージに与える機能低下のメカニズム<sup>(\*)</sup>



上村 匡  
京都大学大学院生命科学研究所 教授

幼い個体は食餌から栄養を摂取し、劇的な成長を遂げます。この成長期での栄養環境(栄養履歴)は、成熟個体の生殖能力や老化などの後期のライフイベントにまで影響を与えることが示唆されています。このメカニズムを、種を越えて保存された生命現象の理解に貢献しているショウジョウバエを用い、独自開発した個体活動自動測定システムを導入して解明します。さらに、時間と共に低下する個体機能をコントロールする方策を探ります。

平成 29 年度採択 ●●● 第 1 期



### 精子形成を支える幹細胞のホメオスタシスと機能低下<sup>(\*)</sup>



吉田 松生  
基礎生物学研究所 教授

長期間(ヒトでは数十年)にわたって多数(数兆個)の精子を作ることは、生命を次世代へと受け継ぐために不可欠な営みです。本研究では、精子を作るおもとの幹細胞が長期間安定してホメオスタシス(定常状態)を維持する仕組みとともに、幹細胞が長期間働くことが精子形成の質的・量的な機能低下を引き起こす仕組みを調べます。これによって、成体期のホメオスタシスと加齢期の機能低下を一連のライフコースとして理解します。

平成 29 年度採択 ●●● 第 1 期



### 成体脳神経幹細胞の機能低下メカニズムの解明と<sup>(\*)</sup>



影山 龍一郎  
理化学研究所脳神経科学研究センター センター長

神経幹細胞は加齢とともに増殖能や分化能を失い、非活性化状態になります。胎生期はHes1がAscl1の発現振動を誘導して活性化状態になるが、成体期ではAscl1の発現が抑制されて非活性化状態になると考えられます。本研究では、Ascl1の発現振動によって成体脳神経幹細胞の活性化を試み、活性化に関わる他の遺伝子も同定します。本解析から、神経幹細胞の機能低下メカニズムを解明し、再活性化に向けた技術開発を目指します。

平成 30 年度採択 ●●● 第 2 期



### ミトコンドリアの経年劣化による個体機能低下の分子基盤



石原 直忠  
大阪大学大学院理学研究科 教授

加齢に伴いミトコンドリア内部の遺伝子(mtDNA)に変異が蓄積し、呼吸低下・酸化ストレス増加等のミトコンドリア機能低下が観察されます。しかし変異型mtDNAの体中での増え方(遺伝機構)の多くは不明です。本研究では変異型mtDNAを持つモデルマウス群を構築し、経年的な機能低下に至る分子基盤の理解を通じて、mtDNAを正常に保つことで老化や様々な病態進行を抑制する新技術の構築を目指します。

平成 29 年度採択 ●●● 第 1 期



### プロテアソーム機能調節介入による健康寿命の延長<sup>(\*)</sup>



村田 茂穂  
東京大学大学院薬学系研究科 教授

プロテアソームは細胞内タンパク質恒常性維持に必須の超分子複合体プロテアーゼです。線虫やハエではプロテアソーム機能増強による個体寿命延長が実証されていますが、哺乳類では機能増強のための介入方法が存在しません。本研究では、加齢に伴うプロテアソーム機能低下機構、プロテアソーム機能低下が個体機能低下を招く過程の理解を通じて、プロテアソーム機能増強による哺乳類個体寿命延長の実証と介入方法の創出を目指します。

平成 30 年度採択 ●●● 第 2 期



### 全ライフコースおよび次世代におよぶエピジェネティック記憶の研究



武田 洋幸  
京都産業大学 生命科学部 教授

生物個体は、環境からの様々な刺激を受容、応答し、epigenetic修飾としてゲノム上に記憶します。特に個体発生、成長期に受けた環境刺激は、その刺激がなくなっても影響が長期間残存し、時として生涯(全ライフコース)、さらに生殖細胞を通して次世代へ伝わる例も報告されています。本研究では、優れたモデル生物であるメダカを用いて、幼魚期の高脂肪食に対する影響を中心に、epigenetic記憶の長期間の維持や次世代への伝達の理解を目指します。

平成 29 年度採択 ●●● 第 1 期



### 時空間老化制御マウスを用いた細胞老化が及ぼす個体生命機能の理解<sup>(\*)</sup>



山田 泰広  
東京大学大学院医学系研究科 教授

独自に開発した様々な細胞老化制御マウスを使って、「細胞老化」が及ぼす「個体レベルでの生命機能」への影響について解析します。細胞老化による細胞自律的变化のみならず、非自律的な近接相互作用、さらには臓器間での遠隔相互作用を解析し、細胞レベルから個体レベルに至るいくつもの階層における生体応答の包括的理解を目指します。さらに、細胞老化に介入することで、細胞老化に関連した個体生命機能の制御を試みます。

平成 30 年度採択 ●●● 第 2 期



### 睡眠の質の変化が引き起こす個体の機能低下～睡眠構築の操作によるメカニズムの解明と応用～



林 悠  
東京大学大学院理学系研究科 教授

睡眠の質は、レム睡眠とノンレム睡眠のサイクル、すなわち睡眠構築で決まります。睡眠構築は成長や老化に伴い大きく変化し、その異常は様々な疾患で見られます。しかしながら、高等脊椎動物固有の現象である睡眠構築の意義はわかっていません。本研究では独自の睡眠構築制御技術を活かし、睡眠構築の加齢変化や破綻の機序及び個体機能への影響を解明し、睡眠構築を標的とした健康寿命延長のための革新的な治療法開発を目指します。

平成 30 年度採択 ... 第 2 期



### T 細胞の老化、疲弊による生体機能不全とその解除方法の開発



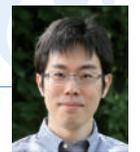
吉村 昭彦  
慶應義塾大学医学部  
教授

加齢に伴う自己免疫疾患やがんの発症には免疫系の機能低下、特に T 細胞の疲弊と老化が重要であると考えられています。また老化 T 細胞は慢性炎症を起こし、腫瘍化しやすいことも知られています。老化 / 疲弊 T 細胞が生まれる本質的な原因や環境因子は十分解明されていません。本研究では遺伝子改変マウスや新規培養技術を用いて T 細胞の疲弊と老化のメカニズムを解明し、良質なメモリー T 細胞へと回復させる方法の開発を目指します。

平成 29 年度採択 ... 第 1 期



### 加齢性心不全発症における 心筋ターンオーバーの役割<sup>(\*)</sup>



木村 航  
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

加齢は心血管疾患発症の最大のリスク因子であり、我が国での心不全患者の多くは高齢者です。しかし加齢に伴う心不全発症の機序は不明です。我々は酸素代謝による酸化ストレスが加齢による心筋細胞の入れ替わり（ターンオーバー）の枯渇に重要な役割を果たすことを示唆する結果を得ています。そこで本研究課題では、心筋ターンオーバーが加齢性心不全発症に与える影響と、酸化ストレス抑制によるその発症抑制の可能性を探ります。

令和元年度採択 ... 第 3 期



### 老化リボソームの実体解明と 機能強化による健康寿命の延長



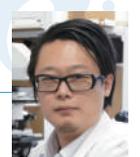
稲田 利文  
東京大学医科学研究所  
教授

加齢に伴う異常タンパク質の蓄積は、タンパク質の恒常性を破綻させ、様々な細胞機能障害を引き起こします。従って、翻訳の正確性を向上させ、異常タンパク質の合成自体を抑制することは、老化抑制の有効な手段です。本研究では、加齢に伴うリボソーム機能の変化を正確に評価し、かつリボソームの品質を制御する方法の開発を目指します。さらに、リボソーム機能増強による哺乳類個体寿命延長を担う分子標的の同定を目指します。

平成 29 年度採択 ... 第 1 期



### 加齢に伴って変化する新規マクロファージ サブタイプの同定とその制御機構の解明<sup>(\*)</sup>



佐藤 荘  
東京医科歯科大学大学院  
医歯学総合研究科 教授

私達は加齢に伴って癌、メタボリックシンドローム、感染症などの様々な病気にかかり易くなります。これは“免疫系の老化”が原因の1つと考えられます。そこで、加齢によって変化する免疫細胞と病気との関係性の研究は、病態解明・治療薬開発へと繋がります。本研究では、免疫系の中でもマクロファージに焦点を絞って、老化によって影響を受ける新規マクロファージとその分化メカニズム、病気との関係性について研究を行います。

令和元年度採択 ... 第 3 期



### 加齢や炎症に伴う 組織の再構築と機能低下



小川 誠司  
京都大学大学院医学研究科  
教授

一見正常に見える組織において、加齢に伴って、がんで特徴的に認められる遺伝子の変異を有するクローンの拡大が頻繁に生じていることが報告され、がんの前駆病変として注目を集めています。本研究では、加齢に伴う正常組織の遺伝子変異クローンの拡大が、ライフサイクルを通じた臓器機能の低下や変調にどのような影響を及ぼすか、また、様々な環境因子がクローン拡大にどのような影響を及ぼすかについて明らかにします。

平成 29 年度採択 ... 第 1 期



### 生殖腺によるオートファジー活性化を介した 寿命制御機構の解明<sup>(\*)</sup>



中村 修平  
奈良県立医科大学学生化学講座  
教授

生殖腺は精子や卵を作るだけでなく、個体の寿命にも影響を与えることが知られていますが、その分子機構はよく分かっていません。近年、生殖腺からのシグナルが細胞内分解経路であるオートファジーを活性化し、寿命延長に寄与することが示唆されています。本研究開発では、このカスケードの鍵となる候補分子の全ライフコースを対象とした解析を行い、生殖腺によるオートファジー活性化を介した寿命制御機構の解明を目指します。

令和元年度採択 ... 第 3 期



### 加齢に伴う老化細胞蓄積メカニズムと その病的老化形質に対する関与の解明



南野 徹  
順天堂大学大学院医学研究科  
主任教授

加齢やそれに伴う生活習慣病は、ヒトの体内に老化した細胞の蓄積を促進することで、心臓病・動脈硬化や脳卒中などの加齢関連疾患の発症や健康寿命の短縮に関わっていると考えられていますが、その詳細な機序については明らかではありません。そこで本研究では、加齢に伴う老化細胞の蓄積が加速される機序を明らかにすることで新しい抗老化治療開発の基盤とすることを目指します。

平成 29 年度採択 ... 第 1 期



### 液性免疫機能の 経年劣化メカニズムの解明<sup>(\*)</sup>



馬場 義裕  
九州大学生体防御医学研究所  
教授

年齢とともに免疫機能が低下していくと、感染症の重症化や免疫寛容維持機構の破綻による自己免疫疾患発症のリスク増大につながると考えられていますが、その仕組みは理解されていません。本研究では、液性免疫を担う B 細胞の加齢にともなうサブセット変化と機能の経年劣化、さらに、それらを支える分子基盤を解明し、B 細胞の液性免疫機能低下と自己免疫病態への関与を明らかにすることを目指します。

平成 29 年度採択 ●●● 第 1 期



**線維化誘導 - 病原性ヘルパーT細胞による  
 イムノエイジング病態形成機構の解析と病態制御<sup>(\*)</sup>**



平原 潔  
 千葉大学大学院医学研究院  
 教授

身体の老化にともない、免疫系では免疫老化（イムノエイジング）がおこり、難治性疾患や感染症に罹りやすくなります。イムノエイジングの制御は、健康寿命の延長にむけて重要な課題ですが、その詳細は不明です。我々は、最近、組織の線維化を誘導する病的な免疫細胞の同定に成功しました。本研究課題では、この病的な免疫細胞の出現・増加という観点からイムノエイジングを解析し、老化関連疾患の病態解明を目指します。

平成 29 年度採択 ●●● 第 1 期



**老化の遺伝学的・  
 非遺伝学的分子基盤の解明<sup>(\*)</sup>**



兪 史幹  
 理化学研究所開拓研究本部  
 主任研究員

本研究は、ショウジョウバエを用いて、老化メカニズムの解明を目指します。そのために、発生中の環境が後々の老化に与える影響や腸幹細胞における老化の影響を調べます。また、ショウジョウバエの遺伝学を最大限に活かすことで、老化やささまざまなストレスに強い個体を作り、その個体を調べることで老化やストレス耐性のメカニズムを解明します。このように多角的なアプローチにより、老化プロセスの統合的理解を目指します。

平成 29 年度採択 ●●● 第 1 期



**組織マクロファージの変遷による  
 個体の機能低下機構の解明<sup>(\*)</sup>**



藤生 克仁  
 東京大学大学院医学系研究科  
 特任准教授

多くの臓器・組織にマクロファージが存在していますが、その生理的機能はまだ良く分かっていません。組織マクロファージは自分が身を置いた組織で、その組織特異的な機能を発揮し、個体の機能を維持していると考えられています。循環器系組織を中心にこの恒常性維持機構を明らかにし、さらに生涯を通じた変化破綻機序を解明することで、個体の機能低下を生じさせる鍵を同定し、個体の機能低下の抑制法の創出を目指します。

平成 29 年度採択 ●●● 第 1 期



**時計老化に基づく個体の機能低下を  
 分子レベルで解明する<sup>(\*)</sup>**



吉種 光  
 東京都医学総合研究所  
 基礎医学研究分野 プロジェクトリーダー

睡眠障害、発ガン、高血圧やメタボリック症候群など現代病とも呼ばれる疾病の多くは、体内時計の攪乱に起因する可能性がマウスモデルなどで示され、さらにこれら体内時計の異常に基づく個体の機能低下は、一般成人が老化に伴って発症する機能低下と酷似しています。個体老化に伴う体内時計の異常を時計老化と定義し、老化に伴う個体の機能低下の一部は時計老化による出力異常である、という作業仮説を分子レベルで検証します。

平成 29 年度採択 ●●● 第 1 期



**全身の発生と恒常性を支える  
 細胞系譜をまるごと観察するテクノロジー<sup>(\*)</sup>**



谷内江 望  
 Associate Professor and Research Director, University  
 of British Columbia, School of Biomedical Engineering

哺乳動物の受精卵から個体全身が発生する際の細胞系譜や個体が恒常性を保つために繰返される細胞分裂の系譜全てを十分な解像度で追跡する技術はこれまでに実現されていません。本研究開発では、ゲノム編集と DNA バーコード技術によって細胞系譜を記録する DNA メモリーシステムを持つマウスを作成し、発生から老化まで、すべてのライフコースを通じて、全身機能の恒常性を支える細胞動態を捉える技術群を開発します。

平成 30 年度採択 ●●● 第 2 期



**ストレス経験が長期にわたり  
 個体に及ぼす影響の解明と制御<sup>(\*)</sup>**



安部 健太郎  
 東北大学大学院生命科学研究所  
 教授

精神的ストレス経験は、脳の慢性的な機能低下をおこし、それにより全身性の機能低下が誘発されますが、その詳細は不明です。本研究では、研究代表者によって開発された独自技術を使用し、慢性的ストレスを負荷したマウスの状態を、脳内細胞の転写因子活性に着目し、定量的に評価します。新たに転写因子活性を指標にすることで、ストレスによる個体機能低下の新規予防的介入法または機能低下に対する対処療法の開発を目指します。

平成 29 年度採択 ●●● 第 1 期



**細胞障害関連分子 (DAMPs) が  
 加速する炎症と免疫老化メカニズムの解明<sup>(\*)</sup>**



柳井 秀元  
 東京大学先端科学技術研究センター  
 特任准教授

生体は一生の間に紫外線や外来微生物の感染、外傷などの多様な障害・ストレスを受けています。このような障害・ストレスに際し、細胞障害関連分子 (DAMPs) と呼ばれる分子群が生体内に放出されることが知られていますが、DAMPs が個体の機能低下と疾患発症に与える影響については未だ多くのことが不明のままです。本研究では DAMPs による炎症及び免疫老化の促進機構と疾患発症との関わりについて解明を目指します。

平成 30 年度採択 ●●● 第 2 期



**代謝疾患の母子間エピゲノム  
 遺伝機構の解明<sup>(\*)</sup>**



井上 梓  
 理化学研究所生命医学研究センター  
 チームリーダー

肥満人口が急増している昨今の世界情勢のもと、肥満に伴う生活習慣病の遺伝性が注目されています。二型糖尿病を罹患した母体から生まれた子において代謝疾患リスクが高まる現象があり、その遺伝に配偶子のエピゲノムが関与することが示唆されていますが、その機構は不明です。そこで本研究開発では、独自のマウスモデルと微量エピゲノム解析技術などを用いて、ゲノム変異によらない代謝疾患の母子間遺伝機構の解明を目指します。

平成 30 年度採択 ●●● 第 2 期



**個体の機能低下の抑制にミトコンドリアオートファジーが果たす役割の解明<sup>(\*)</sup>**



**神吉 智丈**  
新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授

ミトコンドリアの機能低下は、加齢により進行する個体の機能低下の一要因です。マイトファジーは、機能低下に陥ったミトコンドリアを分解することでミトコンドリアの機能維持に貢献すると考えられていますが、その動物個体での理解は進んでいません。本研究では、マイトファジーが動物個体でミトコンドリアの機能維持に重要であることを示し、さらに人為的なマイトファジーの誘導により個体の機能低下を防ぐ方法の創出を目指します。

平成 30 年度採択 ●●● 第 2 期



**社会環境が個体の機能低下に及ぼす影響とそのメカニズムの解明<sup>(\*)</sup>**



**古藤 日子**  
産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門 主任研究員

生物の健康と寿命は個体をとりまく社会的環境に影響され、特に社会的孤立環境は寿命を短縮させる危険要因の一つとして知られています。本研究は高度な社会性を有し比較的短時間で老化プロセスを評価可能な労働アリをモデルとし、全ライフコースに渡り経験してきた社会的環境が個体の機能低下に及ぼす影響を明らかにし、統合的オミックス解析により生物が共通して備える社会環境と個体機能の連関メカニズムの理解を目指します。

平成 30 年度採択 ●●● 第 2 期



**長時空間において進行する心身機能老化の超マルチスケール解析<sup>(\*)</sup>**



**佐々木 拓哉**  
東北大学大学院薬学研究科 教授

老化に伴う心身機能低下は、遺伝子発現から多臓器連環まで、全身で随時、非線形的に生じる連鎖的な反応です。こうした複雑な生命現象の理解を目指して、本研究では、一つの動物個体が老化に至る時間次元において、多数の生体反応を網羅的に計測し、生体因子群がどのように時空間的に蓄積され、その変動が老化に寄与するか明らかにします。多数の実験手技を融合し、分子から個体レベルの研究階層を縦断的に取り扱います。

平成 30 年度採択 ●●● 第 2 期



**上皮幹細胞の老化プロセスの包括的理解：分裂頻度の異なる幹細胞に着眼して<sup>(\*)</sup>**



**佐田 亜衣子**  
熊本大学国際先端医学研究機構 (IRCMS) 特任准教授

古典的なモデルにおいて、組織幹細胞は、分裂頻度を低く抑えることで、DNA 損傷・テロメア短縮等の影響を最小限にし、老化を防ぐと考えられてきました。しかし我々は近年、マウス表皮においては、分裂頻度の低い細胞だけでなく、活発に分裂する細胞も、長期的な幹細胞として働くことを発見しました。本研究では、分裂頻度の異なる幹細胞に着目し、皮膚、口腔、眼の3つの上皮組織において幹細胞老化の共通原理を探ります。

平成 30 年度採択 ●●● 第 2 期



**アミノ酸応答異常による個体の機能低下機構の解明<sup>(\*)</sup>**



**福山 征光**  
東京大学大学院薬学系研究科 講師

我々の体は、食生活の変化に適応し、恒常性を維持する能力を秘めています。近年、このような食餌環境適応機構の破綻が、ストレス耐性の低下や老化進行に関与することが示唆されています。本研究では、食餌中のアミノ酸に対する個体レベルでの応答機構を明らかにし、その破綻がライフコースにおける発生発達や老化にどのような影響を与えるか解析することで、機能低下の制御に向けた基盤的技術のシーズを創出することを目指します。

平成 30 年度採択 ●●● 第 2 期



**老化に伴う神経可塑性遺伝子の発現変化<sup>(\*)</sup>**



**本城 咲季子**  
筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IHIS) 助教

脳は経験に応じて神経間の情報伝達効率を変化させますが、この現象を神経の可塑性と呼びます。老化に伴い、この神経の可塑性は低下します。本研究開発は、遺伝子発現解析を通じて、老化に伴って神経が可塑性、つまり経験に応じて変化する能力を失う原因の解明を目指します。本研究開発により、新たな神経活動可視化ツールの開発や、老化に伴う神経の可塑性低下予防の創薬ターゲットの発見に繋がる事が期待されます。

平成 30 年度採択 ●●● 第 2 期



**腸管エコシステムの恒常性の変容に起因する、社会性行動を制御する脳機能低下メカニズムの解明<sup>(\*)</sup>**



**宮島 倫生**  
慶應義塾大学 医学部解剖学教室 特任講師

腸管は多様な腸内細菌と腸管細胞とが相互作用することで複雑な腸内生態系を形成し恒常性を維持しています。本研究課題では腸管における免疫バランスや腸内細菌叢の変化が個体の行動を制御する脳機能にどのように影響を及ぼし脳機能低下へとつながるのかについて、特に社会性行動を制御する脳機能に焦点を絞り研究を進めます。そして脳機能低下の抑制や評価マーカーへとつながりうる化合物を同定することを目指します。

平成 30 年度採択 ●●● 第 2 期



**長期造血幹細胞から見た造血系における加齢性変化メカニズムの解明<sup>(\*)</sup>**



**宮西 正憲**  
神戸大学大学院医学研究科 特命教授

毎日数千億もの新しい血液細胞が、造血幹細胞を頂点とする造血システムの中で産生されます。なかでも生涯に渡る寿命を有する長期造血幹細胞には、加齢に伴う変化が蓄積することで、造血機能の低下を引き起こすと考えられています。しかし、細胞の希少性ゆえ、その詳細は不明なままです。本研究では、独自に開発した長期造血幹細胞モニタリングシステムを用い、造血系における加齢性変化とそのメカニズムの解明を目指します。

令和元年度採択 ●●● 第3期



### エンハンサーの包括的同定による 生体内ニューロンの発生・老化機構の解明<sup>(\*)</sup>



岸 雄介  
東京大学定量生命科学研究所  
准教授

思考や行動を司る脳において中心的な役割を果たすニューロンの成熟過程では、外界刺激に応じて回路を組み替えるためのニューロン可塑性を獲得しますが、一方で加齢に伴いニューロン可塑性は失われニューロンの機能は低下していきます。本研究では、ニューロン可塑性を制御するエンハンサー領域のジェネティックな、またクロマチン・エピジェネティックな変化を包括的に調査しニューロン機能低下の基盤を明らかにすることを目的とします。

令和元年度採択 ●●● 第3期



### 原始後生動物における若返り現象の仕組みの解明と その適用による個体機能の活性化<sup>(\*)</sup>



中嶋 悠一朗  
東京大学大学院薬学系研究科  
講師

ヒトを含む複雑化した動物の多くは、老化に伴う個体機能の低下や寿命が存在します。一方、より単純な原始後生動物は長期間にわたって個体機能を維持することが知られていますが、その分子実体はほとんど不明です。本研究では、原始後生動物であるエダアシクラゲをモデルとして、生活環を通じた個体機能の活性化や「若返り現象」の仕組みを体系的に解明し、高等動物の個体機能を再活性化する方法を見出すことを目指します。

令和元年度採択 ●●● 第3期



### 全ライフコース全脳イメージングによる 力覚応答反応低下機構の解明<sup>(\*)</sup>



杉 拓磨  
広島大学大学院統合生命科学研究所  
准教授

加齢は感覚機能の衰えをもたらします。その理解にはライフコース上で刺激をパラメータとして振り、神経ネットワークの情報処理を系の応答として測るシステム生物学的解析が必要です。本研究では力覚低下機構解明のため、ライフコース上の全脳イメージング技術を開発し、入力と応答の相図から伝達関数と力学系を推定し機能低下モデルを示します。本研究は臨床医学上の重要問題である多くの感覚機能低下を理解する試金石になります。

令和元年度採択 ●●● 第3期



### 霊長類における時間制限摂食の分子機構と 老化による変容<sup>(\*)</sup>



羽鳥 恵  
名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所  
特任准教授

加齢に伴い中年太りが発症し、肥満は様々な疾患の元となります。健康長寿を実現するためには代謝恒常性維持機構を理解し、肥満を解消しなくてはなりません。代謝能改善に、概日リズムの理解に基づく食事時間の調整が極めて有効である事を明らかにしました。本研究では、腸内細菌叢などに着目し、概日時計と肥満の関連が老化に伴いどのように変化するのか、メカニズム解明に挑みます。

令和元年度採択 ●●● 第3期



### 個体の機能低下を引き起こす 細胞老化の不均一性の解明<sup>(\*)</sup>



高橋 暁子  
がん研究会がん研究所  
細胞老化研究部 部長

内因性・外因性のストレスに対する生体応答の1つとして細胞老化が誘導され、SASP (Senescence-associated secretory phenotype) 因子を介して機能低下を引き起こす可能性が示唆されています。一方で、生体内の臓器や組織における細胞老化の誘導状態やSASP因子の分泌は不均一であることから、個々の老化細胞の多様性を理解しそれを評価することで細胞老化がライフコースにおける個体の機能低下に与える影響を明らかにすることを目的とします。

令和元年度採択 ●●● 第3期



### 加齢に伴うオステオカインの変化をもたらす 個体機能低下機構の解明<sup>(\*)</sup>



林 幹人  
東京医科歯科大学大学院  
歯学総合研究科 准教授

不動化が進むことにより加齢の影響がより深刻化すると考えられています。骨は力学的刺激を含めた様々な刺激を感受し能動的に個体機能維持に関わる制御器官です。この過程において骨から産生される液性因子はオステオカインとよばれていますがその解析は進んでいません。本研究では、*in vivo*で骨細胞由来タンパク質の同定と局在を解析する方法を確立し、新規オステオカインによる個体機能維持機構の解明を目指します。

令和元年度採択 ●●● 第3期



### 老化による代謝変化を介した 記憶能低下メカニズムの解明<sup>(\*)</sup>



殿城 亜矢子  
千葉大学大学院薬学研究院  
准教授

老化に伴い学習・記憶する能力は低下します。近年、糖尿病や肥満などを引き起こす食事習慣とそれに伴う代謝変化が原因の一つとして示唆されていますが、その詳細な機構は理解されていません。本研究は、老化に伴う記憶低下や代謝変化を短期間で容易に評価可能なショウジョウバエをモデルとして、脳と他臓器の関連に着目し、老化による代謝変化を介した記憶能低下メカニズムの解明とそれを制御する食事習慣の同定を目指します。

令和元年度採択 ●●● 第3期



### ミトコンドリアDNAの漏出が起こす個体機能低下 及び諸臓器の加齢関連疾患の解析<sup>(\*)</sup>



松井 秀彰  
新潟大学脳研究所  
教授

ミトコンドリアDNAが細胞質に漏出すると、高い毒性を持つことは知られていますが、そのセンサー、惹起される反応、その毒性が惹起する個体への悪影響、疾患、などその機能や影響に着目した研究は進んでいません。本研究では細胞質に漏出したミトコンドリアDNAのセンサーを同定し、さらに細胞質に漏出したミトコンドリアDNAが惹起する諸臓器の加齢関連疾患を明らかにします。

## S-アデノシルメチオニン (SAM) 代謝が関与する 寿命延長メカニズムの解明<sup>(\*)</sup>

水沼 正樹

広島大学大学院統合生命科学研究科  
教授



様々な環境因子で生じた特定の代謝産物が、老化・寿命などの複雑な生命現象を司ることがわかってきました。本研究開発では、全ライフコースにおけるメチオニン代謝産物・S-アデノシルメチオニン (SAM) 代謝の寿命制御における役割を明らかにします。寿命研究の優れたモデル生物である単細胞・酵母と多細胞・線虫を用いた研究から、寿命延長メカニズムの普遍性を検証し、新規老化介入法を提唱することを目指します。

## 年齢特異的に変動するスーパーエンハンサーと3Dゲノム 構造が制御するリンパ球分化・増殖機構の解明<sup>(\*)</sup>

宮崎 正輝

京都大学医生物学研究所  
准教授



獲得免疫リンパ球 (T, B 細胞) は、新生児期に大量に産生される一方、加齢に伴いその産生が低下し、免疫老化の一因となっています。このことはリンパ球前駆細胞の分化・増殖能の低下に起因しますが、その細胞内在性プログラムについては未だ解明されていません。本研究では、年齢依存的に形成されるスーパーエンハンサーとその領域の3Dゲノム構造制御の観点から、リンパ球の分化プログラムの解明を目指します。



# 微生物叢

微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明

## 研究開発目標 宿主と微生物叢間クロストーク・共生の解明と健康・医療への応用

本研究開発領域では、ヒト微生物叢の制御に着目した新しい健康・医療シーズの創出に資する、微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズムを解明することを目的とします。

消化器、皮膚、口腔、鼻腔、呼吸器、生殖器等の人体が外部環境と接するあらゆるところに、細菌や真菌、ウイルス等の様々な微生物が生息しており、それぞれ特異な微生物叢を形成しています。近年、この微生物叢が多くの疾患や病態において健常者と異なることが明らかとなり、微生物叢が私たちの健康や疾患に深

く関与していることが示唆されています。しかしながら、微生物叢の形成・変化、健康や疾患発症・進行への関与といった、微生物叢と宿主の相互作用・共生・疾患発症のメカニズムについては未だ多くの点が不明のままです。

本研究開発領域では、そのメカニズムを包括的に理解し、微生物叢と宿主の相互作用という新しい機序に基づく健康・医療技術シーズの創出につなげることを目指します。



### 研究開発総括 (PS)

#### 笹川 千尋

千葉大学 真菌医学研究センター  
センター長



### 研究開発副総括 (PO)

#### 大野 博司

理化学研究所  
生命医学研究センター  
副センター長

### Advisor

#### 椋島 健治

京都大学大学院医学研究科 教授

#### 北野 宏明

システム・バイオロジー研究機構  
会長

#### 熊ノ郷 淳

大阪大学大学院医学系研究科  
教授/学部長

#### 黒川 顕

国立遺伝学研究所 副所長

#### 坂田 恒昭

大阪大学共創機構 特任教授

#### 白髭 克彦

東京大学定量生命科学研究所 所長

#### 土肥 多恵子

慶應義塾大学薬学部 客員教授

#### 林 哲也

九州大学大学院医学研究院 教授

#### 福崎 英一郎

大阪大学大学院工学研究科 教授

#### 松木 隆広

株式会社ヤクルト本社 中央研究所  
共生システム研究室 室長

平成 28 年度採択 ●●● 第 1 期



**皮膚細菌叢と宿主の相互作用  
 理解に基づく炎症性疾患制御法の開発<sup>(\*)</sup>**



**天谷 雅行**  
 慶應義塾大学医学部皮膚科  
 教授

皮膚微生物叢を構成する細菌種が、健常状態においてどのように宿主の免疫応答を制御するか、細菌叢のバランスが崩れるとなぜ皮膚炎が誘導されるのか、皮膚細菌叢と炎症の関係を明らかにします。さらに、皮膚細菌叢が生息する場である角層（皮膚最外層）を統合的に理解し、細菌叢生態に影響する宿主側の要因を明らかにします。角層環境を制御することにより炎症を抑制する、アレルギー疾患に対する新たな治療法の開発を目指します。

平成 28 年度採択 ●●● 第 1 期



**腸内細菌叢のがん免疫応答への  
 関わり の 解 明 に よ る が ん 治 療 へ の 展 開<sup>(\*)</sup>**



**西川 博嘉**  
 国立がん研究センター  
 先端医療開発センター免疫 TR 分野 分野長

がん治療の新たな選択肢としてがん免疫療法が注目を集めているが、依然として臨床効果が認められない患者が存在する。治療有効例と無効例を規定する要因は、腫瘍側と患者側の両者の多様性に帰趨すると考えられる。本研究では宿主代謝・腸内細菌叢という体内環境因子の多様性について解析し、免疫応答への影響を解明する。腸内細菌叢が「がん」に与える影響を通じて、免疫寛容—免疫監視と腸内細菌叢の関連の解明へと発展させる。

平成 28 年度採択 ●●● 第 1 期



**パーキンソン病の起因となる腸管 α-synuclein  
 異常蓄積に対する腸内細菌叢の関与の解明<sup>(\*)</sup>**



**大野 欽司**  
 名古屋大学医学系研究科  
 教授

腸管神経叢に異常蓄積したα-synuclein がプリオン性の性質を有し、パーキンソン病 (PD) の原因となることが近年明らかになり、腸内細菌叢の関与が示唆されています。本研究は、PD と Lewy 小体型認知症 (DLB) を対象として経時的な臨床症状・バイオマーカー・腸内細菌叢の取得・解析を行い、機械学習手法を用いて PD の腸管発症における腸内細菌叢の役割を横断的かつ縦断的に明らかにすることを目指します。

平成 29 年度採択 ●●● 第 2 期



**腸内代謝物に基づく宿主エネルギー  
 恒常性維持への腸内細菌叢関与の解明と  
 生活習慣病予防・治療基盤の確立<sup>(\*)</sup>**



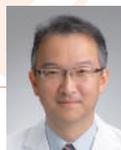
**木村 郁夫**  
 京都大学大学院生命科学系研究科  
 教授

近年、腸内細菌が宿主のエネルギー恒常性維持を介し、肥満や糖尿病等の生活習慣病に大きな影響を及ぼすことが明らかとなりつつあります。この中で、我々は腸内細菌が発酵によって産生する短鎖脂肪酸と、宿主側に存在する短鎖脂肪酸受容体に焦点をあて、食と腸内細菌叢が関連する生活習慣病の発症メカニズムを解明し、また更に本研究成果を生活習慣病予防・治療を目的とする機能性食品素材、医薬品の開発に繋げることを目指します。

平成 28 年度採択 ●●● 第 1 期



**腸内細菌—上皮細胞相互作用から読み解く  
 疾患発症メカニズムの解明<sup>(\*)</sup>**



**金井 隆典**  
 慶應義塾大学医学部  
 内科学 (消化器) 教室 教授

近年の研究成果により、腸内細菌叢の多様性が、ヒトの健康維持や疾患発症と関連していることが示唆されています。本研究では、新規に確立した2次元ヒト腸管オルガノイド培養系を用いて、腸内細菌と宿主 (ヒト) における相互作用から波及する効果の分子メカニズムを読み解くことで、糞便移植の最良の条件による新規治療法開発、またその背後に存在する神経・免疫疾患との関連性を理解し、創薬開発に繋げることを目的とします。

平成 29 年度採択 ●●● 第 2 期



**腸管 IgA 抗体による  
 腸内細菌叢制御機構の解明<sup>(\*)</sup>**



**新藏 礼子**  
 東京大学定量生命科学研究所  
 教授

私たちがマウス腸管から分離した IgA 抗体の一つ W27 抗体は、大腸菌など腸炎惹起菌を認識し、乳酸菌やビフィズス菌といった発酵菌は認識しない。W27 抗体のマウスへの経口投与により実際に「良い菌」が優位になる腸内環境へ変化させる効果を確認した。腸管 IgA 抗体によるヒトの腸内細菌叢全体を制御するための細菌標的分子を見極め、抗生剤や免疫抑制剤に頼らない新規の腸内細菌叢制御法を開発する。

平成 28 年度採択 ●●● 第 1 期



**腸内微生物叢の宿主共生と  
 宿主相互作用機構の解明<sup>(\*)</sup>**



**竹田 潔**  
 大阪大学大学院医学系研究科  
 教授

腸内微生物叢が腸管腔に共生するメカニズムや全身の生理機能に関わるメカニズムは理解されていません。本研究では、ヒト腸内細菌叢と真菌叢を標的として、腸内微生物叢間の相互作用による宿主共生メカニズムを明らかにします。また腸内微生物叢が、腸管腔内に炎症を惹起することなく定着・共生し、宿主と相互作用するメカニズムを、特に腸内微生物叢が産生する代謝産物に着目し、明らかにします。

平成 29 年度採択 ●●● 第 2 期



**ヒトマイクロバイオーム  
 研究開発支援拠点の形成<sup>(\*)</sup>**



**豊田 敦**  
 国立遺伝学研究所 ゲノム・進化研究系  
 特任教授

本研究開発支援拠点では、領域全体を対象にシーケンスや情報解析の支援に加えて解析技術の高度化、データ共有体制の整備、倫理指針の提案などを実施するとともに、公開情報を始め領域内からのデータや知識を集約することにより、解析結果の検索・閲覧・比較が可能となるマイクロバイオーム統合 DB を構築します。また、これらの過程で得られた基盤技術を通して、我が国の科学・産業の発展に資する研究拠点となることを目指します。

平成 30 年度採択 ... 第 3 期 

**腸肝軸を介した腸内細菌叢が関わる  
肝疾患発症メカニズムの解明とその制御**



**大谷 直子**  
大阪公立大学大学院医学研究科  
病態生理学 教授

ヒトと共生する腸内細菌叢は様々な代謝物を産生し、それらがま  
ずは腸から吸収され肝臓に移行します。したがって肝臓は腸内細  
菌叢の影響を非常に受けやすい臓器ですが、腸内細菌叢と肝疾  
患との関りについての詳細は未だ十分にはわかっていません。本  
研究では、この「腸肝軸」を介した腸内細菌叢が関わる肝疾患  
発症メカニズムの解明を目指すとともに、がんを含む肝疾患予防  
に役立つ腸内細菌叢やその代謝物を明らかにしていきます。

平成 30 年度採択 ... 第 3 期 

**歯周病による口腔内の細菌環境悪化と  
全身状態の変化を繋ぐ分子機構の解明**



**村上 伸也**  
大阪大学大学院歯学研究科  
教授

歯周病は歯を支える歯周組織が口腔内細菌により破壊されてい  
く疾患です。本研究は、歯周病進行に伴う口腔内細菌叢の悪化  
を明らかにし、その悪化に伴う腸内細菌叢の変動、さらには宿  
主・細菌相互作用により産生される代謝分子群の変化の詳細を  
解析します。これにより、歯周病の病態を新たな視点で解き明か  
し、歯周病が全身状態の変調に関与する分子メカニズムの解明  
を目指します。

平成 30 年度採択 ... 第 3 期 

**腸内細菌叢を介した神経炎症・変性・  
神経発達障害の修飾機序に関する研究**



**山村 隆**  
国立精神・神経医療研究センター  
神経研究所 特任研究部長

グリア細胞活性化を伴う慢性炎症は、中枢神経系病態の重要な  
誘導因子である可能性が推測されている。本研究では、神経変  
性疾患や神経発達障害発症における腸内細菌叢の関与を動物モ  
デルおよびヒト試料を用いて検証し、新たな病態機序の解明や  
治療標的の同定を目指す。神経変性/発達障害の新たな動物モ  
デルの腸内細菌叢解析や介入研究（無菌化など）、さらに患者試  
料を活用したトランスレーション研究を展開する。

平成 28 年度採択 ... 第 1 期 

**遺伝統計学が紐解く微生物叢・宿主・  
疾患・創薬のクロストーク<sup>(\*)</sup>**



**岡田 随象**  
大阪大学大学院医学系研究科  
遺伝統計学 教授

遺伝統計学は、一次的に処理された多彩な大容量データを解釈  
し、社会還元する際に有用な学問分野として注目を集めています。  
本提案では、次世代シーケンサーなどの最新技術により得ら  
れた、微生物叢に関わる多層的なオミクス情報を対象に、遺伝  
統計解析手法に基づく分野横断的な統合を行います。微生物叢  
と宿主との関わりにおける個人間の多様性に着目した、疾患病態  
の解明や新規創薬シーズの導出を目指します。

平成 28 年度採択 ... 第 1 期 

**発現マッピング法による細菌叢電気相互作用の  
追跡と制御基盤の構築<sup>(\*)</sup>**



**岡本 章玄**  
物質材料研究機構高分子・バイオ材料研究センター  
グループリーダー

自然環境中では電子を細胞間で移動させ、そのエネルギーを分け  
合い「電気共生」する細菌叢が知られています。これまで、電気  
共生はヒトや疾患関連の細菌叢では知られていませんでしたが、  
私たちは世界に先駆け複数の病原細菌で電気共生を可能にする特  
性を発見し、研究を進めています。本研究では、バイオフィルム内  
の個々の細菌の遺伝子発現を追跡する技術を開発し、細菌間の電  
気相互作用を検証、細菌叢を電気制御する技術へ繋げます。

平成 28 年度採択 ... 第 1 期 

**高完成度ドラフトゲノム構築による  
種内変異レベル解像度のメタゲノミクス<sup>(\*)</sup>**



**梶谷 嶺**  
東京工業大学生命理工学  
院 助教

微生物叢の組成を調べるためには、16S rRNA 配列などの、菌  
ゲノム中のごく一部のマーカー配列を読み取る手法が広く用いら  
れます。しかし、菌ゲノム中の点変異などの小規模な変化が、薬  
剤耐性などの菌の形質を決定的に変えることもまた判明してい  
ます。本研究では、微生物叢内の菌のゲノム全体を詳細に解析す  
ることで、マーカー配列を調べるだけでは解明できないような微生  
物叢の性質を、情報解析を中心に探ります。

平成 28 年度採択 ... 第 1 期 

**幼児期の IgE 応答制御による  
腸内細菌仮説の検証<sup>(\*)</sup>**



**金 倫基**  
慶應義塾大学薬学部  
教授

食物アレルギーを持つ患者は、この数十年の間増加傾向にあり  
ますが、未だ根本的な予防・治療法は確立されていません。近年、  
腸内細菌叢の構成異常と食物アレルギーとの関連性が指摘され、  
注目を浴びています。そこで本研究では食物アレルギー反応に重  
要な役割を果たしている IgE の産生を抑えるヒト由来の腸内細菌  
を探索し、その抑制機構を明らかにすることで、食物アレルギー  
に対する新規治療法の開発を目指します。

平成 28 年度採択 ... 第 1 期 

**腸管上皮細胞の糖鎖を介した  
腸内微生物叢制御機構の解明<sup>(\*)</sup>**



**後藤 義幸**  
千葉大学真菌医学研究センター  
感染免疫分野 准教授

腸内には無数の微生物が住み着いています。腸管を覆う上皮細  
胞はこれら微生物に直接対峙しており、糖鎖の一種であるα 1,  
2-フコースを細胞表面に発現することで、微生物との共生環境を  
作り出しています。本研究では、腸管各部位において上皮細胞の  
糖鎖やその他の共生・免疫因子による微生物叢の恒常性制御機  
構を明らかとし、微生物叢の破綻によって引き起こされる炎症性  
腸疾患や代謝疾患の発症機序の解明を目指します。

平成 28 年度採択 ●●● 第 1 期



**メタゲノムアセンブリに基づくメタトランスクリプトーム解析手法の構築とコモンマーモセットメタトランスクリプトーム地図の作成<sup>(\*)</sup>**



**榊原 康文**  
 慶應義塾大学理工学部 教授

日本で開発され世界で利用されているメタゲノム専用アセンブラである MetaVelvet を応用することにより、感度良く存在比率の低い細菌群まで深く検出可能な高精度メタトランスクリプトーム解析のハイオインフォマティクス手法を構築します。次に、次世代前臨床研究実験動物であるコモンマーモセットを用いて常在細菌叢を形成する大腸をはじめとする臓器のメタトランスクリプトーム地図を作成します。

平成 29 年度採択 ●●● 第 2 期



**腸内細菌により駆動される成人病胎児起源説 DOHaD の分子機構解明<sup>(\*)</sup>**



**小幡 史明**  
 理化学研究所生命機能科学研究センター 栄養応答研究チーム チームリーダー

胎児期や乳幼児期に触れる一時的な環境要因は、一生にわたって健康に影響を及ぼします。このような現象は「成人病胎児起源説 (DOHaD)」と呼ばれていますが、その機構は不明です。本研究では「発生期環境が、腸内細菌の不可逆的な変化を介して健康寿命を変化させる」という仮説のもと、DOHaD 機構の解明を目指します。寿命が 2 ヶ月と短いショジョウバエをモデル生物として採用することで、迅速な研究を展開します。

平成 28 年度採択 ●●● 第 1 期



**難培養微生物の分離培養と微生物間共生機構の解明<sup>(\*)</sup>**



**坂本 光央**  
 理化学研究所バイオリソース研究センター 微生物材料開発室 専任研究員

ヒトの腸内細菌叢は多種多様な種で構成されており、その多くが未分離・未分類の細菌であることが明らかになっています。本研究では、難培養微生物を単離するために、新たな培養システム系や複数種による共培養系の確立を目指します。さらに、分離培養株を用いてその特性を明らかにするとともに、得られた情報を基にした複数種での共培養を行うことで、微生物叢と宿主の相互作用に関するメカニズムを解明するための基盤を構築します。

平成 29 年度採択 ●●● 第 2 期



**消化管内分泌細胞と腸内細菌叢との相互作用メカニズム解明<sup>(\*)</sup>**



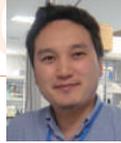
**倉石 貴透**  
 金沢大学医薬保健研究域薬学系 生体防衛応答学研究室 准教授

腸内細菌叢の乱れが糖尿病や肥満につながると示唆されています。しかし、どのような腸内細菌が関与しているかわかっていません。消化管では、インスリンの分泌や食欲を制御するさまざまなホルモンが作られています。私は、消化管ホルモンの合成を制御する腸内細菌を探索し、腸内細菌からのシグナルを受け取る受容体の同定を目指します。見つかった受容体を調節する化合物を作成して、新規医薬品を創出に繋げることを目指します。

平成 28 年度採択 ●●● 第 1 期



**新生児腸内細菌叢形成メカニズムの解明<sup>(\*)</sup>**



**澤 新一郎**  
 九州大学生体防御医学研究所 附属システム免疫学統合研究センター 教授

新生児期は腸内への細菌生着が開始する重要な時期ですが、特定の種類の細菌が選択的に生着する仕組みはこれまで解明されていません。本研究では新生児腸管に豊富に存在する自然リンパ球に注目し、腸管内への細菌生着や宿主免疫系のデザインに果たす役割を解明します。本研究により、新生児壊死性腸炎の病態解明や、成人での発症が増加している炎症性腸疾患や肥満等の代謝疾患と腸内細菌の関係が明らかになり、新たな疾患予防法の開発に繋がることが期待されます。

平成 29 年度採択 ●●● 第 2 期



**細菌叢-神経叢間相互作用による腸内環境維持機構の解明<sup>(\*)</sup>**



**倉島 洋介**  
 千葉大学大学院医学研究院 准教授

消化管には、粘膜下層のマイスナー神経叢及び外筋層のアウエルバッハ神経叢と呼ばれる2種類の「腸管神経叢」によって消化管運動(蠕動運動)が調整されています。腸は「第2の脳」と呼ばれるほど神経細胞が多く分布しており、免疫やバリア機能にも影響を与えていると言われてますが、その全貌は分かっていません。本研究では、腸から神経細胞を分離し、その解析を通じて、神経叢が腸管粘膜や腸内細菌叢に与える影響を調べ、腸管神経叢による腸内環境維持機構を明らかにします。

平成 29 年度採択 ●●● 第 2 期



**腸内細菌叢と病原細菌の相互作用解析に基づくマウス腸管感染モデルの構築とその応用<sup>(\*)</sup>**



**芦田 浩**  
 東京医科歯科大学大学院 医学総合研究科 准教授

細菌感染症は年間数百万の人命を奪う人類の脅威です。現在は多剤耐性菌の出現や有効なワクチンが存在しないことが問題となっており、腸管病原菌感染症の対策として新規治療法の確立が望まれています。本研究では腸内細菌と腸管病原菌の相互作用解析により、未だ確立されていない「マウス腸管感染モデル」を構築すると同時に、腸内細菌による病原細菌感染防御機構を明らかにし、ワクチン開発や新規治療薬開発への応用を目指します。

平成 29 年度採択 ●●● 第 2 期



**ヒト腸内細菌種による免疫細胞誘導機構とがん免疫への寄与の解明<sup>(\*)</sup>**



**田之上 大**  
 慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室 講師

腸内細菌叢は宿主の様々な生理機能に強く影響することが知られています。これらの作用を人為的にコントロール・リプロデュースできれば健康増進や疾患制御につながると期待されています。本研究では特に宿主免疫系への影響に着目し、ヒト由来腸内細菌種が免疫細胞を誘導する分子メカニズム、とくにキーとなる細菌由来抗原について研究します。さらには、がん免疫との関連性を調べることで、腸内細菌叢の生理機能理解を目指します。

平成 29 年度採択 ... 第 2 期

**PRIME**

**皮膚常在微生物による  
宿主皮膚炎症反応制御メカニズムの解明<sup>(\*)</sup>**

中島 沙恵子  
京大大学院医学研究科  
炎症性皮膚疾患創薬講座 特定准教授

尋常性乾癬やアトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患において皮膚炎症反応を増悪・制御する皮膚常在微生物種の同定と微生物株の樹立を行います。同じ部位から採取した皮膚サンプルを用いて免疫学的な解析を行います。さらに、モデルマウスやヒト皮膚モデルを用いて詳細なメカニズムの検討を行い、皮膚常在微生物による皮膚炎症反応制御分子メカニズムの解明を目指します。

平成 30 年度採択 ... 第 3 期

**PRIME**

**シングルセルグライコミクスによる  
微生物叢の一斉解析<sup>(\*)</sup>**

舘野 浩章  
産業技術総合研究所細胞分子工学研究部門  
研究グループ長

哺乳細胞のみならず微生物の最外層も糖鎖で覆われており、宿主細胞とのクロストークの「起点」として機能していると考えられます。しかしこれまで微生物叢を構成する個々の微生物表面のグライコームを解析する方法がなく、その機能は全く理解されていませんでした。本研究では微生物叢グライコームを高スループットに解析するための新たな技術を開発することで、微生物叢研究の新たな突破口を拓くことを目標とします。

平成 29 年度採択 ... 第 2 期

**PRIME**

**胃発癌過程における胃内細菌叢変化と、  
消化管内連関を介した下部消化管への影響および  
神経関連シグナルとの相互作用の解明<sup>(\*)</sup>**

早河 翼  
東京大学医学部付属病院  
消化器内科 特任講師

胃癌はピロリ菌による慢性胃炎と密接な関連がありますが、慢性胃炎ではピロリ菌以外の細菌にも劇的な変化が生じます。本提案では、慢性胃炎・胃癌の胃の中の細菌を解析し、疾患の原因となる細菌の同定を目指します。また、胃の中の細菌が腸内細菌に及ぼす影響、そして病気との関係を検討します。代表者は消化管の神経細胞群による幹細胞や発癌の制御について研究しており、この中で細菌が果たす役割についても検討します。

平成 30 年度採択 ... 第 3 期

**PRIME**

**生活習慣病に関わる「未知腸内細菌 - ウイルス -  
宿主」間相互作用メカニズムの解明<sup>(\*)</sup>**

玉木 秀幸  
産業技術総合研究所生物プロセス研究部門  
研究グループ長

生活習慣病の発症には腸内細菌叢が関与するとされていますが、どの細菌が疾患を誘起するかは不明です。本研究では、糖尿病や肥満の原因となる未知の腸内細菌を培養し、腸内細菌と生活習慣病の因果関係を明らかにします。また疾患の原因菌を抑制する未知腸内ウイルスを発見・特定し、疾患原因菌 - ウイルス - 宿主の相互作用を包括的に理解することで、生活習慣病発症メカニズムの解明と発症抑制技術開発につなげたいと考えています。

平成 29 年度採択 ... 第 2 期

**PRIME**

**皮膚感染症・慢性炎症性疾患予防および  
治療法開発のための黄色ブドウ球菌のゲノム  
変異制御と細菌叢コントロール<sup>(\*)</sup>**

松岡 悠美  
大阪大学免疫学フロンティア研究センター  
皮膚アレルギー生体防御学 教授

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) の皮膚定着は、アトピー性皮膚炎や市中感染型黄色ブドウ球菌感染症を中心に、近年問題となっています。本研究では、これらの皮膚疾患の制御のターゲットとして、皮膚由来 *S. aureus* 細菌全ゲノムと遺伝子発現パターン、細菌叢解析のデータを統合解析します。本研究により、皮膚への *S. aureus* の定着と排除のメカニズムが明らかになれば、予防法や治療法開発につながると考えています。

平成 30 年度採択 ... 第 3 期

**PRIME**

**腸内細菌叢による T 細胞の老化と  
がん化促進メカニズムの解明<sup>(\*)</sup>**

中司 寛子  
千葉大学大学院薬学研究院  
免疫微生物学研究室 准教授

加齢とともに免疫系、特に T 細胞の機能が低下し、感染症や免疫疾患、がん発生の危険性が高まることが知られています。その原因のひとつとして、加齢による腸内細菌叢の変化が消化管の T 細胞老化を促進することが示唆されていますが、その詳細なメカニズムは解明されていません。本研究では、腸内細菌叢が T 細胞の老化や発がんへ与える影響やそのメカニズムを解明することを目指します。

平成 30 年度採択 ... 第 3 期

**PRIME**

**D-アミノ酸を介した細菌叢 - 宿主相互作用  
による粘膜免疫構築機構と免疫疾患における  
病態生理学的意義の解明<sup>(\*)</sup>**

笹部 潤平  
慶應義塾大学医学部  
専任講師

哺乳類は微生物がつくる代謝物や構造を認識し、微生物に対する免疫を構築します。生命は L-アミノ酸を優位に生命現象に用いますが、真正細菌は例外的に光学異性体の D-アミノ酸を多量に合成します。本研究では、宿主-細菌叢の相互作用として、細菌特異的な代謝物 D-アミノ酸に着目し、D-アミノ酸認識による宿主の免疫構築機構を明らかにします。さらに、免疫疾患における細菌性 D-アミノ酸認識の意義を明らかにします。

平成 30 年度採択 ... 第 3 期

**PRIME**

**免疫抑制化レセプターに着目した微生物叢と  
宿主の共生および疾患発症メカニズムの解明<sup>(\*)</sup>**

平安 恒幸  
金沢大学先進予防医学研究センター  
免疫・マイクロバイーム部門 准教授

常在細菌叢は宿主と共生関係を成立させて宿主の免疫に影響を及ぼしますが、そのメカニズムは十分に分かっておりません。本研究では、ある種の微生物や腫瘍細胞が、免疫抑制化レセプターを利用して宿主の免疫へ作用することに着目し、免疫抑制化レセプターと常在細菌叢との相互作用を解析します。そして、免疫抑制化レセプターに基づいた微生物叢と宿主の相互作用・共生を理解し、疾患との関係解明を目指します。

平成 30 年度採択 ●●● 第 3 期



### 微生物叢と宿主の相互作用に基づく 膵がん発症メカニズムの解明<sup>(\*)</sup>



福田 晃久

京都大学大学院医学研究科  
消化器内科学 講師

最難治性の膵がんは近年増加傾向にあり、発症機序に基づく新しい予防・治療法の開発は急務の課題です。炎症は膵がんのリスクファクターのひとつであり、本研究では腸内細菌に関連する膵臓の免疫応答や炎症が、前がん病変の形成、がんへの進行、がん幹細胞に及ぼす影響を、多面的に検討します。遺伝子改変マウス、ヒト臨床検体から樹立した生体外モデルを用いて、腸内細菌とヒトの相互作用に基づく膵がん発症機序を明らかにします。

平成 30 年度採択 ●●● 第 3 期



### 栄養素特異的腸内細菌制御機構と腸内細菌由来 代謝産物を介した免疫・代謝ネットワークの解明<sup>(\*)</sup>



藤坂 志帆

富山大学学術研究部医学系  
准教授

様々な疾患の発症や進展に関与することが知られる腸内細菌叢を最も強力に制御する因子は食事である。腸内細菌は食事由来の栄養素を利用し様々な代謝産物を生み出す。しかしながら、いかなる栄養素によって、いかなる腸内細菌叢由来代謝産物が宿主の代謝や免疫に作用するのかは十分に明らかになっていない。本研究を通じて、栄養素特異的な視点で腸内細菌叢の変化とそこから産生される代謝産物、代謝への作用を明らかにしたい。

平成 30 年度採択 ●●● 第 3 期



### ヒト腸内細菌 *Bacteroides* 2 菌種の抗炎症作用 機序の解明と慢性炎症性疾患治療への応用<sup>(\*)</sup>



山下 智也

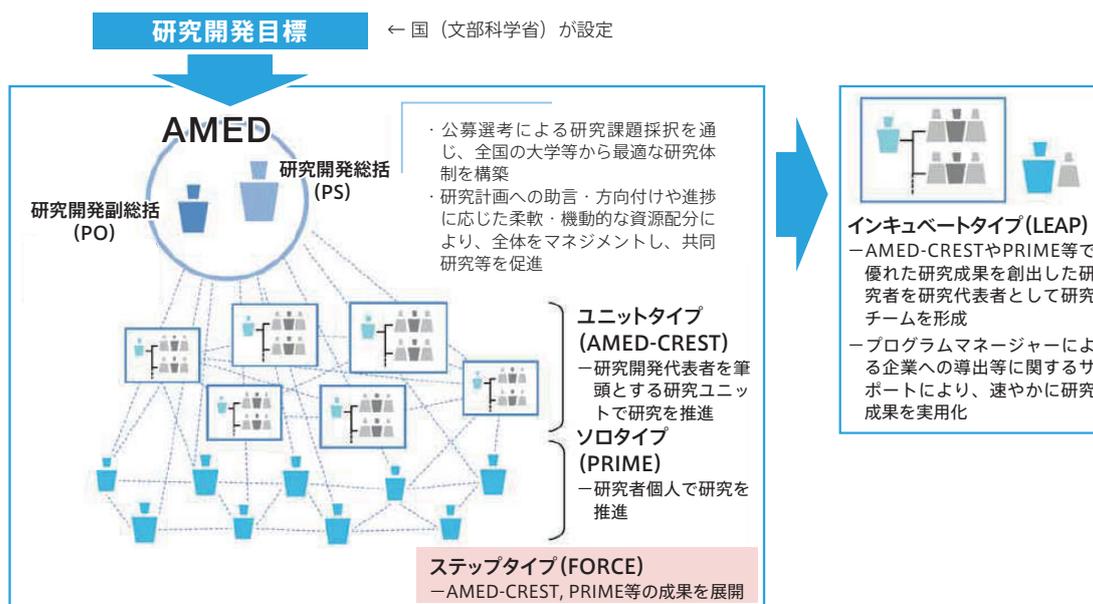
神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科  
先端医療学分野 教授

臨床研究にて、冠動脈疾患患者の腸内細菌叢の特徴を明らかにし、コントロールに比べて有意に減少する *Bacteroides* 属の 2 菌種を見出しました。その 2 菌種をマウスに投与すると、炎症反応が減弱し、動脈硬化が抑制されました。本研究課題では、*Bacteroides* 2 菌種の抗炎症作用機序を明らかにして、動脈硬化以外の炎症性疾患への効果も検証します。最終的に、この菌種を用いた微生物製剤の臨床応用をめざします。

# FORCE

## 目標・特徴

- ステップタイプ (Frontier Outstanding Research for Clinical Empowerment, FORCE) は、AMED-CRESTやPRIME等の終了課題のうち、ヒト疾患サンプル等を用いた疾患関連性の検証や、開発した分析法や測定機器の汎用性の検証を行うことを目的として、追加支援により大きな成果展開が期待できる研究を推進します。
- 目的1：ヒト疾患との相関性を示すデータの取得および疾患標的としての可能性の探索（ヒト疾患との相関性の検証）
  - ・ヒト検体サンプルを使った、研究対象（タンパク質、遺伝子、生命現象等）とヒト疾患との相関性の探索（対象疾患の絞り込み）
  - ・該当疾患のモデル評価系の確立
- 目的2：医療につながる分析法や測定機器の多様な条件下での実施結果に基づいた汎用性の検証（分析技術の汎用性の検証）
  - ・ヒト検体サンプルを用いた複数の実施事例での検証、有効性の証明
  - ・実施状況に応じて、技術、試作機の改良、最適化



## プログラム・スーパーバイザー (PS)

大島 悦男

協和発酵バイオ株式会社 シニアフェロー

## プログラム・オフィサー (PO)

小田 吉哉

東京大学大学院医学系研究科 特任教授

河野 隆志

国立がん研究センター ゲノム生物学研究分野 分野長

本橋 ほづみ

東北大学加齢医学研究所 教授

## 研究開発期間と研究開発費

研究タイプ	研究開発期間	研究開発費 (直接経費)
FORCE	2年度以内	1課題当たり、2千万円/年以下

令和4年度採択 ●●● 第4期



### Proteoform レベルの酵素機能網羅的解析に基づく疾患診断技術の開発



小松 徹  
東京大学 大学院薬学系研究科 助教

本研究課題では、生体サンプル中に存在するタンパク質の機能を1分子ごとに網羅的に解析する技術を用いて臨床検体を用いた血中酵素活性解析をおこない、疾患と関わる酵素の機能異常のデータを蓄積し、これを背景とする疾患早期診断技術の確立を目指します。蛍光プローブ開発、マイクロデバイス開発、解析プラットフォーム構築を進め、疾患および未病状態の超早期検出を可能とする新規バイオマーカーの発見から実用化までを達成します。

令和5年度採択 ●●● 第5期



### ヒト心不全における心筋 DNA 損傷の病的意義の解明とその制御



小室 一成  
東京大学医学部附属病院 特任教授

心不全は癌と並んで世界中で多くの人々の命を脅かす重大な疾患です。機械的刺激に対する心臓の応答機構の破綻が心不全発症の本質と考えられていますが、我々は DNA 損傷がその中心的な分子メカニズムであることを明らかにしました。そこで本研究は、DNA 損傷が心不全を発症する分子機序を解明し、待望されている病態に基づいた心不全治療薬の開発を目指します。

令和4年度採択 ●●● 第4期



### がん特異的なアクロレインをトリガーとするプロドラッグ技術



田中 克典  
理化学研究所開拓研究本部 主任研究員

がん治療の現場では、抗がん剤の副作用をいかに抑えるかが重要なテーマです。本課題では、研究代表者が発見したがんが発生する新たなバイオマーカー、アクロレインをトリガーとしたプロドラッグ法を実現します。すなわち、患者由来のがんサンプルにも普遍的にアクロレインが高発現していることを検証するとともに、オルガノイドやゼノグラフトでプロドラッグの活性化を実施して、効率的な治療法開発を目指します。

令和5年度採択 ●●● 第5期



### ヒト腸管免疫・上皮バリアの機能制御機構の解析



竹田 潔  
大阪大学大学院医学系研究科 教授

我々は、ヒト腸内細菌叢および腸内細菌由来代謝物の解析により、炎症性腸疾患 (IBD) 患者における変化をとらえ、その変化の個体レベルでの影響を、マウスの腸炎モデルを用いて解析してきました。本研究では、これまでの「ヒト腸内細菌叢・代謝物—マウス個体」の解析で明らかにしてきた IBD の病態を、「ヒト腸内細菌叢・代謝物—ヒト腸管粘膜細胞」に発展させ、ヒト IBD 病態の根本的な解明を目指します。

令和4年度採択 ●●● 第4期



### 腸内細菌叢に焦点を当てた肺動脈性肺高血圧症に対する革新的な治療法・診断法の開発



中岡 良和  
国立循環器病研究センター研究部 部長

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は遺伝的素因に炎症などの環境因子が交絡して発症する難病です。PAH 病態で interleukin-6 (IL-6)/Th17/IL-21 シグナル軸や転写因子 aryl hydrocarbon receptor (AHR) の重要性を報告して来ましたが、本研究では上記シグナル経路と強く関連する腸内細菌叢変容が PAH 病態形成で担う役割を解明して、新しい診断法・治療法の実現に繋がります。

令和5年度採択 ●●● 第5期



### 免疫1細胞機能計測チップデバイスの開発と抗腫瘍活性診断への応用



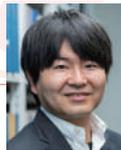
民谷 栄一  
大阪大学産業科学研究所 特任教授

バイオセンシングとマイクロ流体デバイス技術を用いて細胞機能を1細胞ごとに同定し、1細胞の機能と疾患との関係、また、1細胞を分取して遺伝子解析に繋げることで1細胞のゲノム特性と機能との関係の解明を目指しています。肺がんにおける ICT 治療の効果予測に1細胞 GZMB 活性評価が有用であるか開発したチップを用いて検討し、癌免疫療法の治療効率向上や、抗腫瘍免疫の理解への貢献を目指しています。

令和4年度採択 ●●● 第4期



### ヒトの時計老化年齢を評価する血液バイオマーカーの探索とその応用



吉種 光  
東京都医学総合研究所 体内時計プロジェクト プロジェクトリーダー

本研究では、PRIME 研究においてマウスを実験材料に提唱してきた「時計老化」の概念をもとに、i) ヒト血液成分における概日性リズムマーカーの探索、ii) マウス血液成分における時計老化マーカーの探索、iii) ヒト血液成分における時計老化マーカーの探索と時計老化年齢と疾患の連関評価、の3つのテーマを柱にしてヒトの時計老化年齢を評価する血液バイオマーカーの探索とその応用を目指します。

令和5年度採択 ●●● 第5期



### 血管内皮幹細胞を標的とした虚血性疾患の革新的治療法の実現



内藤 尚道  
金沢大学医薬保健研究域 教授

虚血性疾患の克服には、血管新生を制御することが重要です。私たちは、血管の幹細胞である血管内皮幹細胞が、血管新生と血管の修復に重要であることを明らかにしてきました。本研究では、これまでの研究を発展させ、ヒトにおける血管内皮幹細胞の同定を目指します。また血管内皮幹細胞だけでなく、様々な機能を持つ血管内皮細胞の細胞多様性と虚血性疾患との相関性を明らかにすることで、新たな治療標的の探索に取り組みます。

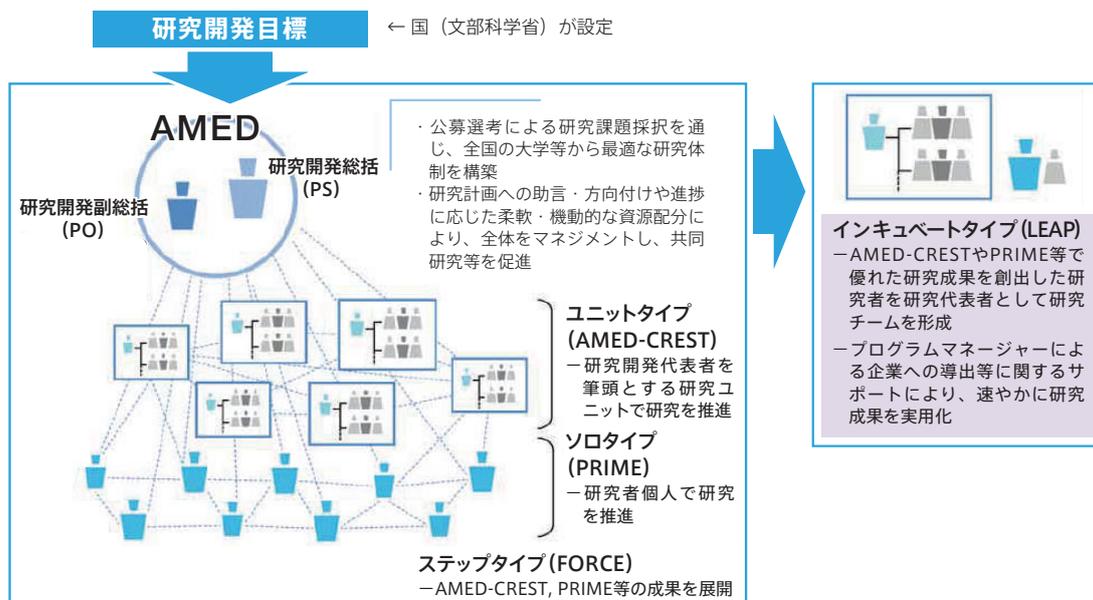
# LEAP

## 目標・特徴

LEAP(インキュベータタイプ、Leading Advanced Projects for medical innovation)は、革新的先端研究開発支援事業で推進するプログラムのひとつです。革新的先端研究開発支援事業のユニットタイプ(AMED-CREST)やソロタイプ(PRIME)等で創出された世界をリードする顕著な研究成果を加速的に発展させて、企業やベンチャーなどに研究開発の流れを継承することを目的としています。

具体的には、世界をリードする顕著な研究成果につい

て、プログラスマネージャー (PM) によるイノベーション指向の研究開発マネジメントにより、技術的成立性の証明・提示、および適切な権利化を推進します。これにより、トップサイエンスの成果を基にした研究開発の流れが、医療応用に向けて、企業や臨床医、他事業などで継承され、将来において革新的な医薬品や医療機器、医療技術の創出に繋がることで、社会的変革に向けた広がりのある研究開発の潮流が生まれることを期待しています。



## プログラム・スーパーバイザー (PS)

上村 みどり

(特非)情報計算化学生物学会 CBI 研究機構  
量子構造生命科学研究所 所長

## プログラム・オフィサー (PO)

内田 毅彦

サナメディ株式会社 代表取締役

小川 淳

株式会社アイコン・ジャパン 代表取締役社長

## 研究開発期間と研究開発費

研究開発期間と1課題あたりの研究開発費は、原則として下記のとおりです。

研究タイプ	研究開発期間	年間研究開発費(直接経費)
LEAP	5年以内	3億円を上限とする

※提案された研究開発費は、選考を通じて査定を受けます。また、実際の研究開発費は、研究開発課題の研究開発計画の精査・承認により決定します。

## 研究開発体制

LEAP は、研究開発代表者と PM が協働して、他の共同研究者も含むチーム全体をマネージし、技術的成立性の証明・提示に向けた研究開発を推進します。

- 研究開発は、研究開発代表者が行います。
- 研究開発課題毎に PM を配置します。研究開発代表者は、課題提案時に PM 候補者案を提示します。
- 研究開発代表者は、研究開発全体に責任をもち、PM が示す技術的成立性の証明・提示に必要となる研究開発を推進します。PM は研究開発代表者と協力し、担当する研究開発課題のマネジメントを行います。

- 研究開発代表者及び PM は、技術的成立性の証明・提示を行うために必要十分で最適な研究開発体制を編成します。
- PM は、課題評価委員会の評価及び PS・PO からの助言の下、医療応用への展開を見据えて、専門家との対話や参画研究者間の相互連携、また国内外との連携によるネットワークを自ら積極的に形成し、活用しながら、研究開発を推進します。



※ PS、PO は課題評価委員として事前評価に参画します。中間評価と事後評価にはオブザーバーとして参画可能です。



令和5年度採択

デザイン染色体による  
免疫系ヒト化動物の創成と創薬応用

香月 康宏  
鳥取大学染色体工学研究センター 教授  
プログラムマネージャー 齋藤 宏暢  
鳥取大学染色体工学研究センター 特任教授



In vitro 試験や動物実験によってヒトの免疫応答を予測することの難しさは、医薬品開発の成功確率を下げる大きな要因の一つです。本研究では独自の染色体工学技術により、ヒトの細胞性免疫・液性免疫における、外来異物認識システムを忠実に再現するヒト免疫系トランスクロモソミック (TC) マウス群を開発します。本 TC マウス群は、有効性と安全性を兼ね備えたバイオ医薬品の研究開発加速に貢献するプラットフォームとして有用です。



令和元年度採択

メチニコフ創薬: AIM による  
食細胞機構の医療応用実現化

宮崎 徹  
(一社) AIM 医学研究所 所長  
プログラムマネージャー 黒川 清  
(一社) AIM 医学研究所 名誉所長



生体由来の様々な異物(セルフパソジェン)が体内に蓄積すると病気になる。食細胞によるその除去が上回れば健康は維持されます。近年、高齢化や生活習慣病の蔓延により、セルフパソジェンの蓄積が過多となり、腎臓病や認知症など、根治が困難で莫大な医療費を要する慢性病患者が著しく増加しています。私たちは、セルフパソジェン除去を増強し疾患の治癒を促進する AIM を用い、食細胞機構を初めて臨床に応用することで、腎臓病を始めとする難治疾患の治療を目指します。



令和2年度採択

難治性神経筋疾患の画期的治療に向けた  
筋特異的受容体チロシキナーゼ活性化剤の開発

菅 裕明  
東京大学大学院理学系研究科 教授  
プログラムマネージャー 久保 祐一  
東京大学大学院理学系研究科 特任専門員



本事業では、これまで根本的な治療が困難であった重症筋無力症や筋萎縮性側索硬化症、さらに高齢化により患者が増加しているサルコペニアといった社会的に要請の高い難病性神経筋疾患の治療に資する筋特異的受容体チロシキナーゼ活性化剤を開発し、医療応用への展開を迅速に進めることを目指します。その活性化を担う薬剤として、本事業では異なる薬効特性をもつ2種類のモダリティー分子の開発を並行し前臨床相を目指します。



令和3年度採択

化学を基盤とした mRNA の分子設計・製造法の  
革新とワクチンへの展開

阿部 洋  
名古屋大学大学院理学研究科 教授  
プログラムマネージャー 金 承鶴  
名古屋大学大学院理学研究科 特任教授



現状の mRNA 医薬は、①製造コスト、②大量合成、③品質・純度、④保存管理、⑤安定性・持続性、⑥翻訳効率、⑦デリバリーなどにおいて解決すべき課題を抱えています。本研究では mRNA 創薬における独自のプラットフォーム技術開発をすすめ、上記課題を解決します。さらに、現在あるいは今後起こるパンデミックに対応するために、化学修飾 mRNA の製造技術を確立し、製薬会社とも協力して安定供給を可能とする拠点を作ります。



令和4年度採択

運動機能の増進から健康長寿を高めるシーズと  
モダリティ開発

浅原 弘嗣  
東京医科歯科大学歯学総合研究科 システム発生・再生医学分野 教授  
プログラムマネージャー 下川 晃彦  
東京医科歯科大学 統合イノベーション機構 特任教授



超高齢化社会においてヒトの運動機能は、「健康寿命」や「健康長寿社会」という概念の提唱や、ロコモティブ症候群、フレイルなどの新しい疾患群としての医療課題に繋がっています。この機能を司る運動器の疾患・傷害・老化に対して、関節組織疾患に対する核酸医薬、バイオ靱帯、細胞賦活化化合物に関する新しいシーズとモダリティを開発し、新たな治療法に繋がります。



# 革新的先端研究開発支援事業 終了領域・課題

## AMED-CREST, PRIME

メカノバイオ	80
脂質	82
疾患代謝	84
恒常性	85
エピゲノム	86
慢性炎症	87
脳神経回路	88
iPS	89
免疫機構	89
FORCE	90
LEAP	91

# メカノバイオ

メカノバイオリジー機構の  
解明による革新的医療機器  
及び医療技術の創出



## 【研究開発目標】

革新的医療機器及び医療技術の創出に  
つながるメカノバイオリジー機構の解明

### 研究開発総括 (PS)

曾我部 正博 金沢工業大学  
人間情報システム研究所 教授

### 研究開発副総括 (PO)

安藤 謙二 獨協医科大学医学部  
生体工医学研究室 特任教授

本研究開発領域は、生体における物理的刺激の感知・伝達・応答機構を解明し、医療応用につながる基盤技術を創出することを主要な目的としています。

生体を構成する細胞は骨格筋や臓器の動き、血流や重力、あるいは隣接する細胞や基質に起因する様々な物理的刺激に晒されていると同時にそれらを自らの増殖、分化、死、形態形成、運動の調節などに利用しています。しかし、物理的刺激がどのように感知され、細胞内でシグナルに変換された後、最終的な生理的応答や病理的応答を導くかの具体的な仕組みは明らかではありません。メカノバイオリジーは、この問題の解明を通して細胞、組織・器官、個体の構造と機能の調節に果たす物理的刺激の役割を明らかにするため、物理学、工学、医学、生物学が融合して誕生した新しい研究開発領域です。

物理的刺激の感知、応答機構の解明は、個体の発生、成長や組織形成、その破綻としての疾病、あるいは組織・臓器の再生医療など、未解決の重要課題の解明に向けた新たな突破口を開くことが期待できます。また、物理的刺激を定量的に負荷・制御できるデバイスや物理的刺激に対する生体反応を高精度に計測する基盤技術の開発が期待できます。

### アドバイザー

小寺 秀俊 京都大学 名誉教授  
佐藤 正明 東北大学 名誉教授  
重松 貴 富士フイルム株式会社 R&D 統括本部  
武田 伸一 国立精神・神経医療研究センター  
神経研究所 名誉所長  
成瀬 恵治 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
システム生理学 教授  
西本 尚弘 株式会社島津製作所  
基盤技術研究所 所長  
水村 和枝 名古屋大学 名誉教授



平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

細胞質から核に至る力覚機構の解明と新技術開発から医学展開を目指す基礎研究

小椋 利彦  
東北大学加齢医学研究所 教授

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

幹細胞の品質保持培養のための  
メカノバイオマテリアルの開発

木戸秋 悟  
九州大学先端物質化学研究所 教授

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

骨恒常性を司る骨細胞の  
メカノ・カスケードの解明

中島 友紀  
東京医科歯科大学医歯学総合研究科 教授

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

内耳による音のナノ振動の受容・応答  
機構の解明と難聴治療への展開

日比野 浩  
大阪大学 大学院医学系研究科薬理学講座 教授

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

血管疾患発生機構の解明に向けた組織・  
細胞・核のメカノトランスダクションの  
統合解析技術の開発

松本 健郎  
名古屋大学大学院工学研究科 教授

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

血管のメカノバイオリジー：血流センシング  
と脳動脈瘤形成の分子機構

山本 希美子  
東京大学大学院医学系研究科 准教授

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

腱・靭帯をモデルとした細胞内・外  
メカノ・シグナルの解明と  
その応用によるバイオ靭帯の創出

浅原 弘嗣  
東京医科歯科大学医歯学総合研究科  
システム発生・再生医学分野 教授

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

機械受容応答を支える膜・糖鎖環境の  
解明と筋疾患治療への展開

金川 基  
愛媛大学大学院医学系研究科 教授

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

がん一問質における  
メカノバイオリジー機構の解明

芳賀 永  
北海道大学大学院先端生命科学研究院 教授

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

筋萎縮の病態に迫るミトコンドリアの  
メカノバイオリジー

東谷 篤志  
東北大学大学院生命科学研究所 教授

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

細胞-基質間の力を基盤とした  
細胞移動と神経回路形成機構の解明  
およびその破綻による病態の解析

稲垣 直之  
奈良先端科学技術大学院大学  
バイオサイエンス領域 神経システム生物学 教授

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

周期的圧刺激によって制御される血管新生  
のシグナル伝達機構の解明-非接触超音  
波を用いた創傷治療法の開発を目指して-

小川 令  
日本医科大学大学院医学研究科  
形成再生再生医学 (形成外科学) 分野 教授

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

心筋メカノバイオリジー機構の  
解明による心不全治療法の開発

小室 一成  
東京大学大学院医学系研究科 教授



平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

人工オルガネラ熱源の作製と  
細胞機能の温熱制御

新井 敏  
金沢大学ナノ生命科学研究所 准教授

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

伸展刺激による心筋リプログラミング制  
御の分子機構解明と心臓再生への応用

家田 真樹  
筑波大学 医学医療系循環器内科 教授

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

生体の機械受容機構の分子基盤と  
生理的意義の解明による  
革新的医療ターゲットの確立

片野坂 友紀  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 講師

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

圧反射求心性神経のメカノバイオリジー  
機構の解明と、神経操作医療の試作

神谷 厚範  
岡山大学医学部 細胞生理学分野 教授

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

ストレス強度に応じた関節軟骨細胞の  
メカノレスポンスの変容機構の解明

齋藤 琢  
東京大学大学院医学系研究科整形外科 准教授

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

**細胞核のマイクロメカニクスと機械受容メカニズムの解明**

島本 勇太  
国立遺伝学研究所新分野創造センター 准教授

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

**癌細胞の浸潤・転移を司る細胞膜の張力を介したシグナル伝達機構の解明**

辻田 和也  
神戸大学バイオシグナル研究センター 講師

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

**生体内のメカニカル刺激を模倣したデバイスの開発と造血機能の再現**

鳥澤 勇介  
京大大学白眉センター 特定准教授

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

**ゆらぎを利用した低侵襲な力測定による神経細胞オルガネラ輸送の解明**

林 久美子  
東北大学大学院工学研究科 准教授

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

**血管新生におけるメカノトランスダクション機構の解明**

福原 茂朋  
日本医科大学先端医学研究所 教授

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

**心臓メカノセンサー pannexin を標的とする革新的医療技術の創出**

古川 哲史  
東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

**ナノ構造による遺伝情報選択制御の力学機構の理解と幹細胞分化制御への応用展開**

三好 洋美  
首都大学東京システムデザイン学部 准教授

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

**メカニカルフィードバックによる繊毛の自律的運動制御機構の解明**

吉村 建二郎  
芝浦工業大学システム理工学部 教授

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

**光駆動型動的細胞操作材料の開発と構造力学場記憶機構の解明**

宇都 甲一郎  
物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 (WPI-MANA) 独立研究者

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

**アクチン骨格再構築に関連するメカノセンサー蛋白質の同定とその機能解明**

大橋 一正  
東北大学大学院生命科学研究所 教授

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

**上皮組織の形状変化を介したメカノフィードバックによる器官形成機構の解明**

近藤 武史  
京都大学大学院生命科学研究所 特定助教

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

**アクチン線維がメカノセンサーとして働くメカニズムの解明**

辰巳 仁史  
金沢工業大学バイオ・化学部 応用バイオ学科 教授

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

**腎糸球体ポドサイトのメカノバイオロジーの解明と糸球体内圧評価法の開発**

長瀬 美樹  
杏林大学医学部解剖学専攻 教授

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

**リン脂質フリッパーゼを介する膜張力感知機構の筋管形成における役割**

原 雄二  
京都大学大学院工学研究科 准教授

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

**脳内浸透圧 /Na<sup>+</sup> レベルセンサーの動作機序と生理機能の解明**

檜山 武史  
岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 講師

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

**低侵襲細胞表面イメージングによる細胞の内因性力発生・維持システムの動作原理の解明**

吉村 成弘  
京都大学大学院生命科学研究所 統合生命科学専攻 准教授

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

**DNA ナノバイオデバイスを用いた心筋細胞の力場イメージングと光制御技術の開発**

岩城 光宏  
理化学研究所生命機能科学研究センター 副チームリーダー

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

**微小培養環境制御に基づく幹細胞組織のメカノバイオロジー研究**

オケヨ ケネディ オモンディ  
京都大学ウイルス・再生医科学研究所 講師

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

**新規温度センサー分子の単離とそれを用いた応用技術の創出**

久原 篤  
甲南大学 理工学部 / 統合ニューロバイオロジー研究所 生物学科 教授

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

**応力場・変形場・シグナル場の同時計測とデータ同化による成長する上皮組織の力学の理解と予測**

杉村 薫  
東京大学 理学系研究科 生物科学専攻 准教授

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

**間質流に誘起されるグリオーマ幹細胞の細胞集団浸潤機構の解明**

須藤 亮  
慶應義塾大学理工学部システムデザイン工学科 教授

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

**HSF1 依存的な熱ストレス応答が加齢により鈍化する機序の解明と克服 - 物理療法による健康寿命の延伸を目指して**

田村 優樹  
日本体育大学体育学部 助教

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

**皮膚の新陳代謝におけるメカノセンサーの機能解明**

豊島 文子  
京都大学ウイルス・再生医科学研究所 教授

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

**機械的刺激を感知し、組織の線維化を促進する転写共役因子の機能解析とそれを基盤とした新規線維化治療法の開発**

仲矢 道雄  
九州大学大学院薬学研究院 准教授

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

**リンパ液循環を支えるメカノセンシング機構の解明**

野々村 恵子  
基礎生物学研究所 初期発生研究部門 助教

※所属・役職は研究開発期間終了時

# 脂質

画期的医薬品等の創出をめざす  
脂質の生理活性と機能の解明



## 【研究開発目標】

画期的医薬品等の創出をもたらす機能性  
脂質の総合解明

### 研究開発総括 (PS)

**横山 信治** 中部大学生物機能開発研究所  
客員教授

### 研究開発副総括 (PO)

**五十嵐 靖之** 北海道大学  
先端生命科学研究院 招聘・客員教授

本研究開発領域では、脂質分子の機能発現を介した様々な疾患機序を解明することを通じ、必要な技術開発を行うとともに、最終的には、画期的医薬品や診断マーカー等、疾患の克服に資する新たな実用化シーズを創出することを目的とします。

具体的には、

1. 脂質分子の機能に着目した様々な疾患の機序を解明し、創薬ターゲットや診断マーカー等を始めた画期的な実用化シーズの創出に貢献します。
2. 伝統的な生化学・分子生物学的手法に加え、ケミカルバイオロジー的手法や脂質-タンパク質相互作用等の生物物理学的手法を活用し、脂質分子機能を自在に操作するための制御技術創出を目指します。
3. 質量解析(マスマススペクトロメトリー;MS)技術をはじめ、CT、PET等を用いたイメージング技術など、超高感度・高精度な次世代脂質解析に資する革新的技術を開発します。

本研究開発領域では、我が国に蓄積された脂質研究の知見や、創薬基盤技術等を活用しつつ、不均一系を含む脂質特有の技術的障壁を解消し、幅広い疾患研究において脂質分子の機能に着目した疾患の機序解明等を行うことにより、創薬等の画期的な実用化シーズの創出を目指します。

### アドバイザー

**石井 健** 東京大学医科学研究所 教授  
**上杉 志成** 京都大学化学研究所 教授  
**岡田 康志** 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  
**小川 佳宏** 九州大学大学院医学研究院 教授  
**千葉 健治** 田辺三菱製薬株式会社 創薬本部 フェロー  
**西島 正弘** 国立感染症研究所 名誉所員  
**半田 哲郎** 京都薬科大学 監事  
**深見 希代子** 東京薬科大学生命科学部 客員教授 / 名誉教授  
**福島 大吉** 公益財団法人小野医学研究財団 理事  
**最上 知子** 国立医薬品食品衛生研究所 生化学部 前部長



平成 27 年度採択 …… 第 1 期

1 分子・質量イメージング  
顕微鏡の開発と細胞膜機能解析

**上田 昌宏**  
大阪大学大学院生命機能研究科 教授

平成 27 年度採択 …… 第 1 期

脂質による体表面バリア形成の  
分子機構の解明

**木原 章雄**  
北海道大学大学院薬学研究院 教授

平成 27 年度採択 …… 第 1 期

脂肪酸の鎖長を基軸とした疾患の制御  
機構と医療展開に向けた基盤構築

**島野 仁**  
筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科 教授

平成 27 年度採択 …… 第 1 期

光による脂質の同定制御観察技術  
すなわちオプトリピドミクスの創生

**瀬藤 光利**  
浜松医科大学国際マスマイミゼンセンターセンター長

平成 27 年度採択 …… 第 1 期

病原体による宿主脂質ハイジャック  
機序の解明と創薬への応用

**花田 賢太郎**  
国立感染症研究所 品質保証・管理部 主任研究官

平成 28 年度採択 …… 第 2 期

グルコース関連脂質の作動機序を  
基軸とした疾患メカニズムの解明

**上口 裕之**  
理化学研究所脳神経科学研究センター副センター長

平成 28 年度採択 …… 第 2 期

プロスタグランジン受容体の立体構造を基盤  
とした創薬開発を目指す革新的技術の創出

**小林 拓也**  
関西医科大学医学部 医化学講座 教授

平成 28 年度採択 …… 第 2 期

酸化ステロールによる代謝制御基盤の  
構築と疾患発症の分子機構解明<sup>1)</sup>

**佐藤 隆一郎**  
東京大学大学院農学生命科学研究科 教授

平成 28 年度採択 …… 第 2 期

S1P 輸送体による細胞遊走制御機構の  
解明と輸送体を標的とした新しい  
創薬基盤技術の創出

**西 毅**  
大阪大学産業科学研究科 准教授

平成 28 年度採択 …… 第 2 期

病原体糖脂質を介する新たな宿主免疫  
賦活機構の解明と感染症治療への応用

**山崎 晶**  
大阪大学微生物病研究所 教授

平成 29 年度採択 …… 第 3 期

生体膜機能性リン脂質の操作と新規  
可視化技術による革新的脂質研究

**進藤 英雄**  
国立国際医療研究センター 副プロジェクト長

平成 29 年度採択 …… 第 3 期

ストレス関連疾患を担う機能性脂質の  
探索と機能解析に基づく  
臨床応用のための技術基盤の創出

**古屋 敷 智之**  
神戸大学大学院医学研究科 教授

平成 29 年度採択 …… 第 3 期

酸化脂質をターゲットとした疾患  
メカニズム解明および創薬基盤研究

**山田 健一**  
九州大学大学院薬学研究院 教授



平成 27 年度採択 …… 第 1 期

宿主・腸内フローラ相互作用の理解向け  
たミリュリピドミクス基盤技術の構築

**池田 和貴**  
理化学研究所統合生命医科学研究センター  
メタボローム研究チーム 副チームリーダー

平成 27 年度採択 …… 第 1 期

上皮間葉転換における細胞膜脂質の  
変化とその意義の解明

**池ノ内 順一**  
九州大学理学研究院 教授

平成 27 年度採択 …… 第 1 期

光遺伝学を基にしたイノシトールリン脂質制  
御による精神疾患病態の正常化の検証

**上田 善文**  
東京大学大学院総合文化研究科広域  
システム科学系 特任研究員

平成 27 年度採択 …… 第 1 期

炎症がん由来エクソソームにおける  
脂質の役割

**幸谷 愛**  
東海大学総合医学研究所 教授

平成 27 年度採択 …… 第 1 期

酸化リン脂質由来の生理活性脂肪酸  
に基づく医療基盤技術の開発

**河野 望**  
東京大学大学院薬学系研究科 准教授

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

**細胞膜における脂質動態の制御機構の解明とその応用**

鈴木 淳  
京都大学物質・細胞統合システム拠点(iCeMS) 教授

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

**新規エネルギー代謝センサー分子によって制御される脂質代謝経路の解明と医療応用**

関谷 元博  
筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科 准教授

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

**生きた患者由来組織中の脂質組成を同定できる振動分光顕微鏡の開発**

長島 優  
東京大学医学部附属病院 神経内科 助教

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

**脳シナプスにおける膜受容体パルミトイル化の1分子動態解析**

林 崇  
国立精神・神経医療研究センター神経研究所室長

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

**子宮の生理的機能に関わる脂肪酸代謝産物の同定と機能の解析**

廣田 泰  
東京大学医学部附属病院女性診療科・産科 講師

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

**コレステロールが制御する繊毛機能とその破綻**

宮本 達雄  
広島大学原爆放射線医学科学研究所 准教授

平成 27 年度採択 ●●● 第 1 期

**生理活性脂質アルケニル型リソリン脂質の機能の解明**

山本 圭  
徳島大学大学院社会産業理工学研究部 准教授

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

**リガンドが不要な革新的 GPCR ツールを用いた脂質関連オーファン受容体の機能解明**

井上 飛鳥  
東北大学大学院薬学研究科 准教授

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

**肺高血圧症の病態形成に関わる機能性脂質の質的量的制御による新たな治療戦略の創出**

遠藤 仁  
慶應義塾大学医学部循環器内科 専任講師

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

**新規 T 細胞サブセットを規定するコレステロール代謝酵素の機能解析と疾患制御への応用**

高橋 勇人  
慶應義塾大学医学部皮膚科 専任講師

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

**PI4P 駆動型脂質対向輸送システムの分子機構とその生理機能の解明**

中津 史  
新潟大学大学院医歯学総合研究科 准教授

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

**ポリホスホイノシタイド代謝異常による疾患発症機構の理解および病態改善**

中村 由和  
東京理科大学 理工学部応用生物科学科 准教授

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

**糖脂質の代謝と分子相互作用を解明する分子ツール創製**

平井 剛  
九州大学薬学研究院 教授

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

**プリン作動性化学伝達を制御する機能性脂質代謝物の同定とその分子メカニズムに基づく創薬基盤の構築**

宮地 孝明  
岡山大学自然生命科学研究支援センター 研究教授

平成 28 年度採択 ●●● 第 2 期

**脂質輸送タンパク質の高感度機能解析にむけた生体膜マイクロチップの開発と創薬への応用**

渡邊 力也  
理化学研究所 渡邊分子生理学研究室 主任研究員

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

**脂肪酸が繋ぐ「免疫 - 代謝 - 再生」システムの分子機構の解明**

大石 由美子  
日本医科大学大学院医学研究科 代謝・栄養学大学院教授

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

**高密度リポタンパク質(HDL)の形成初発反応の分子基盤解明**

木村 泰久  
京都大学大学院農学研究科 准教授

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

**神経組織の修復過程に関わる機能的脂質の同定と治療応用**

七田 崇  
東京都医学総合研究所 脳卒中リネサンスプロジェクト プロジェクトリーダー

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

**膜リン脂質特異的な核酸医薬の創出とその応用に関する研究**

水津 太  
北海道大学 遺伝子病制御研究所 准教授

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

**細胞内小器官特異的脂質環境が制御するシグナル伝達とその破綻に起因する疾患の分子機構の解明**

田口 友彦  
東北大学大学院生命科学系研究科 教授

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

**リン脂質輸送ネットワークから理解するミトコンドリア機能維持機構**

田村 康  
山形大学理学部 教授

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

**リン脂質とスフィンゴ脂質・中性脂質の酵素蛍光定量法および膜脂質非対称分布評価法の開発**

森田 真也  
滋賀医科大学 准教授

平成 29 年度採択 ●●● 第 3 期

**食事中脂質による生殖機能障害の分子メカニズム解明とその医療応用基盤の構築**

山梨 義英  
東京大学医学部附属病院薬剤部 助教

※所属・役職は研究開発期間終了時

# 疾患代謝

疾患における代謝産物の  
解析および代謝制御に基づく  
革新的医療基盤技術の創出



## 【研究開発目標】

疾患実態を反映する生体内化合物を  
基軸とした創薬基盤技術の創出

### 研究開発総括 (PS)

**清水 孝雄** 国立国際医療研究センター  
脂質シグナリングプロジェクト長

本研究領域は創薬・診断・予防といった医療応用を見据え、生体内化合物の動態解析を出発点とした、疾患を反映する代謝産物等の探索およびその情報に基づく疾患制御標的分子の分析を加速する技術の創出を目的とします。具体的には、メタボロミクスをはじめとするオミクス解析等による疾患関連因子のプロファイリングとその分析・同定に資する技術を開発します。また、見出された因子に関係するタンパク質等の分子を同定する技術を構築します。さらに、これらを基盤としてヒトの疾患制御の概念実証を行うことにより成果の医療応用を目指します。

本研究領域では、複数の研究課題が共通の技術目標のもとで推進されるべく、その技術の構築に向けて一体的に運営します。さらに、対応するJSTさきがけ研究領域とも緊密に連携し、相互の技術の向上を図ります。なお、成果の迅速な臨床応用に向けて、必要に応じて他の創薬関連プログラム等との連携を実施します。

### アドバイザー

- 阿部 啓子** 東京大学大学院農学生命科学研究科 特任教授
- 上村 大輔** 神奈川大学 特別招聘教授
- 小田 吉哉** 東京大学大学院医学系研究科 特任教授
- 佐藤 孝明** 株式会社島津製作所 フェロー/同基盤技術研究所ライフサイエンス 研究所所長
- 鈴木 蘭美** ヤンセンファーマ株式会社 メディカルアフェアーズ本部 本部長
- 高井 義美** 神戸大学大学院医学研究科 特命教授
- 高木 利久** 富山国際大学 学長
- 長野 哲雄** 東京大学 名誉教授/同創薬機構 客員教授
- 成宮 周** 京都大学大学院医学研究科 メディカルイノベーションセンター長/同 特任教授
- 西島 正弘** 昭和薬科大学 名誉教授
- 松澤 佑次** 一般財団法人住友病院 名誉院長・最高顧問

平成 25 年度採択 ●●● 第 1 期

疾患関連リソリン脂質の  
同定と医療応用

青木 淳賢  
東北大学大学院薬学系研究科 教授

平成 25 年度採択 ●●● 第 1 期

生体膜リン脂質を基軸とした  
医療基盤技術の開発

新井 洋由  
東京大学大学院薬学系研究科 教授

平成 25 年度採択 ●●● 第 1 期

代謝産物解析拠点の創成とがんの  
代謝に立脚した医療基盤技術開発

曾我 朋義  
慶應義塾大学先端生命科学研究所 教授

平成 25 年度採択 ●●● 第 1 期

生理活性代謝物と標的タンパク質  
同定のための基盤技術の創出

袖岡 幹子  
理化学研究所袖岡有機合成化学研究室 主任研究員

平成 25 年度採択 ●●● 第 1 期

医歯工連携によるユーザーフレンドリーな  
メタボロミクス技術の開発  
ならびに生活習慣病研究への応用

福崎 英一郎  
大阪大学大学院工学研究科 教授

平成 25 年度採択 ●●● 第 1 期

PLA<sub>2</sub> メタボロームによる疾患脂質代謝  
マップの創成とその医療展開に向けての  
基盤構築

村上 誠  
東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 教授

平成 26 年度採択 ●●● 第 2 期

ケミカルバイオロジーによる  
脂質内因性分子の新機能研究

上杉 志成  
京都大学化学研究所 教授

平成 26 年度採択 ●●● 第 2 期

臨床検体を用いた疾患部位特異的な  
代謝活性のライブイメージング探索  
技法の確立と創薬への応用

浦野 泰照  
東京大学大学院薬学系研究科 教授

平成 26 年度採択 ●●● 第 2 期

オミクス解析に基づくアレルギー  
発症機構の理解と制御基盤の構築

大野 博司  
理化学研究所生命医学研究センター チームリーダー

平成 26 年度採択 ●●● 第 2 期

代謝システム制御分子の系統的探索に  
よる治療戦略創出と創薬展開

加部 泰明  
慶應義塾大学医学部 准教授

平成 26 年度採択 ●●● 第 2 期

パーキンソン病の代謝産物バイオマーカー  
創出およびその分子標的機構に基づく  
創薬シーズ同定

服部 信孝  
順天堂大学大学院医学研究科 教授

平成 26 年度採択 ●●● 第 2 期

腸内細菌叢制御による代謝・免疫・脳異常  
惹起メカニズムの解明と治療応用

ファガラサン・シドニア  
理化学研究所生命医学研究センター チームリーダー

平成 26 年度採択 ●●● 第 2 期

包括的メタボロミクス・ターゲットプロテオミクスによるがん診断・薬効診断マーカー探索  
と革新的統合臨床診断ネットワーク構築

吉田 優  
神戸大学大学院医学研究科 准教授

# 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】

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・再生医科学研究所 教授

平成 24 年度採択 ●●● 第 1 期

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

平成 24 年度採択 ●●● 第 1 期

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

平成 24 年度採択 ●●● 第 1 期

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

平成 24 年度採択 ●●● 第 1 期

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

平成 24 年度採択 ●●● 第 1 期

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

平成 25 年度採択 ●●● 第 2 期

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

平成 25 年度採択 ●●● 第 2 期

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

平成 25 年度採択 ●●● 第 2 期

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

平成 25 年度採択 ●●● 第 2 期

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

平成 25 年度採択 ●●● 第 2 期

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

平成 26 年度採択 ●●● 第 3 期

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

平成 26 年度採択 ●●● 第 3 期

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

平成 26 年度採択 ●●● 第 3 期

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 (IRCNI) 主任研究員

平成 26 年度採択 ●●● 第 3 期

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

平成 26 年度採択 ●●● 第 3 期

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

平成 26 年度採択 ●●● 第 3 期

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

平成 26 年度採択 ●●● 第 3 期

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

※所属・役職は研究開発期間終了時

CREST / PRIME  
ストレス  
老化  
免疫記憶  
マルチセンシング  
感染症創薬基盤  
プロテオスタシス  
早期ライフ  
適応・修復  
機能低下  
微生物叢  
FORCE  
LEAP  
終了領域課題

# エピゲノム

エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出



## 【研究開発目標】

疾患の予防・診断・治療や再生医療の実現等に向けたエピゲノム比較による疾患解析や幹細胞の分化機構の解明等の基盤技術の創出

### 研究開発総括 (PS)

山本 雅之 東北大学大学院医学系研究科 教授

### 研究開発副総括 (PO)

牛島 俊和 国立がん研究センター研究所  
エピゲノム解析分野 分野長

本研究開発領域は、細胞のエピゲノム状態を解析し、これと生命現象との関連性を明らかにすることにより、健康状態の維持・向上や疾患の予防・診断・治療法に資する、エピゲノム解析に基づく新原理の発見と医療基盤技術の構築を目指します。

具体的には、がんや慢性疾患（例えば、動脈硬化、糖尿病、神経疾患、自己免疫疾患など）において適切な細胞のエピゲノム解析を行い、病因または病態進行の要因となるエピゲノム異常を見いだすことで、エピゲノムの変動と維持に関する新原理の発見や画期的な予防・診断・治療法に資する基盤技術の創出を目指す研究を対象とします。また、幹細胞の分化過程の各段階におけるエピゲノムプロファイルの比較を行うことにより細胞分化のメカニズム解明に挑む研究や、それを通して組織指向的に細胞を分化誘導するための基盤技術も対象とします。さらに、メチロームやヒストン修飾プロファイルなどのエピゲノムの効率的な解析・解読法などの要素技術、エピゲノム制御のための要素技術の開発を目指す研究なども含みます。

本研究開発領域では、一部の課題において国際ヒトエピゲノムコンソーシアム (International Human Epigenome Consortium, IHEC) との連携を進めます。

### アドバイザー

高木 利久 東京大学大学院理学系研究科 教授  
高橋 政代 理化学研究所生命機能科学研究中心 プロジェクトリーダー  
田嶋 正二 大阪大学 名誉教授  
千葉 勉 関西電力病院 院長  
西島 和三 持田製薬株式会社 医薬開発本部フェロー  
深水 昭吉 筑波大学生存ダイナミクス研究センター 教授  
本橋 ほづみ 東北大学加齢医学研究所 教授  
諸橋 憲一郎 九州大学大学院医学研究院 主幹教授  
吉田 稔 理化学研究所環境資源科学研究センター グループディレクター

平成 23 年度採択 ●●● 第 1 期

定量的エピゲノム解析法の開発と細胞分化機構の解明

五十嵐 和彦  
東北大学大学院医学系研究科 教授

平成 23 年度採択 ●●● 第 1 期

精神疾患のエピゲノム病態の解明に向けた新技術創出

加藤 忠史  
理化学研究所脳科学総合研究センター チームリーダー

平成 23 年度採択 ●●● 第 1 期

ヒト消化器上皮細胞の標準エピゲノム解析と解析技術開発

金井 弥栄  
慶應義塾大学医学部 教授

平成 23 年度採択 ●●● 第 1 期

幹細胞における多分化能性維持の分子機構とエピゲノム構造の三次元的解析

白川 昌宏  
京都大学大学院工学研究科 教授

平成 23 年度採択 ●●● 第 1 期

エピゲノム解析の国際標準化に向けた新技術の創出

白髭 克彦  
東京大学分子細胞生物学研究所 教授/所長

平成 23 年度採択 ●●● 第 1 期

肝細胞誘導におけるダイレクトリプログラミング機構の解明とその応用

鈴木 淳史  
九州大学生体防御医学研究所 教授

平成 23 年度採択 ●●● 第 1 期

高次エピゲノム機構の作動原理と医学的意義の解明

中尾 光善  
熊本大学発生活医学研究所 教授

平成 23 年度採択 ●●● 第 1 期

エピゲノム創薬による広汎性発達障害の克服

萩原 正敏  
京都大学大学院医学研究科 教授

平成 23 年度採択 ●●● 第 1 期

生活習慣病による進行性腎障害に関わるエピジェネティック異常の解明と診断・治療への応用

藤田 敏郎  
東京大学先端科学技術研究センター 名誉教授

平成 24 年度採択 ●●● 第 2 期

エピゲノム変異誘導に対する調整因子・抵抗因子の同定

金田 篤志  
千葉大学大学院医学研究院 教授

平成 24 年度採択 ●●● 第 2 期

生殖発生にかかわる細胞のエピゲノム解析基盤研究

佐々木 裕之  
九州大学生体防御医学研究所 教授

平成 24 年度採択 ●●● 第 2 期

ヒストンリジンメチル化制御系に基づく脳機能の理解と治療戦略への展開

眞貝 洋一  
理化学研究所眞貝細胞記憶研究室 主任研究員

平成 24 年度採択 ●●● 第 2 期

エピゲノム成立の分子メカニズム解明と制御

仲野 徹  
大阪大学大学院生命機能研究科 教授

平成 24 年度採択 ●●● 第 2 期

ダウン症に合併するTAMをモデルとしたがんの発症と退縮に関わるエピジェネティクスの解析

中畑 龍俊  
京都大学 iPS 細胞研究所 特定拠点教授

平成 25 年度採択 ●●● 第 3 期

環境要因によるエピゲノム変化と疾患

石井 俊輔  
理化学研究所 開拓研究本部 副本部長

平成 25 年度採択 ●●● 第 3 期

エピジェネティクスによるエンハンサー動態制御メカニズムの解明と細胞機能制御への応用

古関 明彦  
理化学研究所生命医学研究センター チームリーダー

平成 25 年度採択 ●●● 第 3 期

世代継承を担うエピゲノム制御の解明

松居 靖久  
東北大学加齢医学研究所 教授

平成 25 年度採択 ●●● 第 3 期

2型糖尿病・肥満における代謝制御機構とその破綻のエピゲノム解析

山内 敏正  
東京大学大学院医学系研究科 教授

平成 25 年度採択 ●●● 第 3 期

T細胞のエピジェネティック変化による免疫疾患制御

吉村 昭彦  
慶應義塾大学医学部 教授

# 慢性炎症

炎症の慢性化機構の解明と  
制御に向けた基盤技術の創出



## 【研究開発目標】

炎症の慢性化機構の解明に基づく、がん・  
動脈硬化性疾患・自己免疫疾患等の予防・  
診断・治療等の医療基盤技術の創出

## 研究開発総括 (PS)

宮坂 昌之 大阪大学未来戦略機構 特任教授  
フィンランドアカデミー FiDiPro 教授

本研究開発領域では、炎症が慢性化する  
機構を明らかにし、慢性炎症を早期に検出  
し、制御し、消退させ、修復する基盤技術  
の創出を目的とします。

具体的には、(1) 炎症制御の破綻機構  
を明らかにすることにより、炎症の慢性化  
を誘導、維持する因子を同定する、(2) 炎  
症の慢性化によりどのようにして特定の疾  
患(がん、神経変性疾患、動脈硬化性疾  
患などを含む)が発症するのか、その機序  
を明らかにし、制御する基盤技術を創出す  
る、(3) 炎症の慢性化の早期発見および  
定量的な評価を可能にする基盤技術を創出  
する、などを目指した研究を対象とします。  
なかでも、従来の基礎のみ、あるいは臨床  
のみの研究ではなく、十分なエビデンスに  
基づいた知見を高次炎症調節機構の理解に  
まで昇華させ、新たな先制医療基盤技術の  
開発につなげられるような視点をもつ研究  
を重視します。

## アドバイザー

- 稲垣 暢也 京都大学大学院医学研究科 教授
- 今村 健志 愛媛大学大学院医学系研究科 教授
- 植松 智 千葉大学大学院医学研究科 教授
- 大杉 義征 大杉バイオファーマ・コンサルティング株式会社 代表取締役会長
- 高 昌星 社会医療法人城西医療財団 理事  
城西病院 院長
- 高津 聖志 富山県薬事研究所 所長
- 高柳 広 東京大学大学院医学系研究科 教授
- 瀧原 圭子 大阪大学キャンパスライフ健康支援セン  
ター 教授
- 村上 正晃 北海道大学遺伝子病制御研究所 所長  
大学院医学院 教授
- 横溝 岳彦 順天堂大学大学院医学研究科 教授
- 吉村 昭彦 慶應義塾大学医学部 教授

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

RNA 階層における炎症の  
時間軸制御機構の解明

浅原 弘嗣  
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

次世代の生体イメージングによる慢性  
炎症マクロファージの機能的解明

石井 優  
大阪大学大学院医学系研究科 教授

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

脳内免疫担当細胞ミクログリアを主軸とする慢  
性難治性疼痛発症メカニズムの解明

井上 和秀  
九州大学大学院薬学研究院 教授

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

炎症性腸疾患の慢性化制御機構の  
解明と治療戦略の基盤構築

清野 宏  
東京大学医科学研究所 教授

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

炎症の慢性化における造血幹細胞・  
前駆細胞ニッチの役割とその制御

長澤 丘司  
大阪大学大学院生命機能研究科 教授

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

プロスタグランジンを引き金とする  
炎症慢性化機構の解明

成宮 周  
京都大学大学院医学研究科 特任教授

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

慢性炎症に伴う臓器線維化の  
分子・細胞基盤

松島 綱治  
東京大学大学院医学系研究科 教授

平成 23 年度採択 ●●● 第 2 期

老化関連疾患における慢性炎症の  
病態生理学的意義の解明

赤澤 宏  
東京大学大学院医学系研究科 講師

平成 23 年度採択 ●●● 第 2 期

気道炎症の慢性化機構の解明と  
病態制御治療戦略の基盤構築

中山 俊憲  
千葉大学大学院医学研究院 教授

平成 23 年度採択 ●●● 第 2 期

慢性炎症による  
疾患発症機構の構造基盤

濡木 理  
東京大学大学院理学系研究科 教授

平成 23 年度採択 ●●● 第 2 期

臓器特異的自己免疫疾患の病態解明に  
よる慢性炎症制御法の開発

松本 満  
徳島大学先端酵素学研究所 教授

平成 23 年度採択 ●●● 第 2 期

稀少遺伝性炎症疾患の原因遺伝子同  
定に基づく炎症制御法の開発

安友 康二  
徳島大学大学院医歯薬学研究部 教授

平成 23 年度採択 ●●● 第 2 期

環境応答破綻がもたらす炎症の  
慢性化機構と治療戦略

山本 雅之  
東北大学大学院医学系研究科 教授

平成 24 年度採択 ●●● 第 3 期

消化器がんの発生・進展過程における  
慢性炎症の誘導と役割の解明

大島 正伸  
金沢大学がん進展制御研究所 教授

平成 24 年度採択 ●●● 第 3 期

慢性炎症におけるガイドンス因子の病  
的意義の解明とその制御

熊ノ郷 淳  
大阪大学大学院医学系研究科 教授

平成 24 年度採択 ●●● 第 3 期

制御性 T 細胞による  
慢性炎症制御技術の開発

坂口 志文  
大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任教授

平成 24 年度採択 ●●● 第 3 期

自然免疫における転写後調節を介した慢  
性炎症抑制メカニズムの解析

竹内 理  
京都大学ウイルス・再生医科学研究所 教授

※所属・役職は研究開発期間終了時

CREST / PRIME  
ストレス  
老化  
免疫記憶  
マルチセンシング  
感染症創薬基盤  
プロテオスタシス  
早期ライフ  
適応・修復  
機能低下  
微生物叢  
FORCE  
LEAP  
終了領域課題

# 脳神経回路

脳神経回路の形成・動作原理の  
解明と制御技術の創出



## 【研究開発目標】

神経細胞ネットワークの形成・動作の  
制御機構の解明

### 研究開発総括 (PS)

小澤 滯司

高崎健康福祉大学健康福祉学部  
教授

本研究領域は、脳神経回路の発生・発達・再生の分子・細胞メカニズムを解明し、さらに個々の脳領域で多様な構成要素により組み立てられた神経回路がどのように動作してそれぞれに特異な機能を発現するのか、それらの局所神経回路の活動の統合により、脳が極めて全体性の高いシステムをどのようにして実現するのかを追求します。また同時に、これらの研究を基盤として、脳神経回路の形成過程と動作を制御する技術の創出を目指します。

具体的には、神経回路の構成要素である神経細胞及び神経回路の形成・動作に大きな影響を与えるグリア細胞の発生・分化・再生・標的認識・移動に関する分子機構の解明、特異的発現分子や蛍光タンパク質を用いた特定神経細胞の可視化/多数の神経細胞の活動の同時記録/ケージド化合物による局所刺激法等の新技術の結集による神経回路の動作様式の解明、モデル動物を用いたネットワークレベル/システムレベルの研究と分子・細胞レベルでのシナプス伝達の調節機構との研究の組み合わせにより脳の高次機能とシナプスの機能変化との関連を明確にする研究、臨界期や障害後の神経回路再編成のメカニズムの解明とそれらの制御法に関する研究、などが含まれます。

### アドバイザー

伊佐 正 京都大学大学院医学研究科 教授

大森 治紀 京都大学学際融合教育  
研究推進センター 特任教授

岡部 繁男 東京大学大学院医学系研究科 教授

木村 實 玉川大学脳科学研究所 所長

工藤 佳久 東京薬科大学 名誉教授/  
東京医科大学八王子医療センター 客員教授

久場 健司 名古屋大学 名誉教授

津田 一郎 北海道大学大学院理学研究院 教授

西澤 正豊 新潟大学 名誉教授  
脳研究所 フェロー

本間 さと 北海道大学脳科学研究教育センター  
招聘教授/医療法人社団慶愛会札幌  
花園病院 医師・嘱託職員

和田 圭司 国立精神・神経医療研究センター  
トランスレーショナル・  
メディカルセンター センター長

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

感覚情報を統合する高次神経の  
回路構造と機能のシステム解析

伊藤 啓

東京大学分子細胞生物学研究所 准教授

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

大脳皮質の機能的神経回路の  
構築原理の解明

大木 研一

東京大学大学院医学系研究科 教授/  
九州大学大学院医学研究院 教授

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

言語の脳機能に基づく  
神経回路の動作原理の解明

酒井 邦嘉

東京大学大学院総合文化研究科 教授

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

海馬神経回路形成における細胞接着  
分子と関連分子の機能と作用機構

高井 義美

神戸大学大学院医学研究科 特命教授

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

可塑的神経回路を支えるシグナル  
伝達の分子基盤解明と制御

尾藤 晴彦

東京大学大学院医学系研究科 教授

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

中枢神経障害後の神経回路再編成と  
機能回復のメカニズムの解明

山下 俊英

大阪大学大学院医学系研究科 教授

平成 23 年度採択 ●●● 第 2 期

生体内シナプス長期再編における  
グリアーシナプス機能連関

鍋倉 淳一

自然科学研究機構生理学研究所 教授

平成 23 年度採択 ●●● 第 2 期

霊長類の大脳・小脳・基底核ネットワーク  
における運動情報処理の分散と統合

星 英司

東京都医学総合研究所 プロジェクトリーダー

平成 23 年度採択 ●●● 第 2 期

サル大脳認知記憶神経回路の  
電気生理学的研究

宮下 保司

順天堂大学医学部 特任教授

平成 23 年度採択 ●●● 第 2 期

神経細胞の個性がつくる  
神経回路とセリアセンブリ

八木 健

大阪大学大学院生命機能研究科 教授

# iPS

人工多能性幹細胞  
(iPS細胞) 作製・  
制御等の医療基盤技術



## 【研究開発目標】

細胞リプログラミングに立脚した幹細胞作製・制御による革新的医療基盤技術の創出

### 研究開発総括 (PS)

須田 年生

熊本大学国際先端医学  
研究機構 機構長

本研究領域は、近年著しい進歩の  
見られる、iPS細胞を基軸とした細胞  
リプログラミング技術の開発に基づき、  
当該技術の高度化・簡便化を始めと  
して、モデル細胞の構築による疾患  
発症機構の解明、新規治療戦略、  
疾患の早期発見などの革新的医療に  
資する基盤技術の構築を目指す研究  
を対象とするものです。

具体的には、ゲノミクス・染色体構  
造・エピジェネティクス解析を通じた  
リプログラムおよび細胞分化機構の  
研究、遺伝子導入の制御などの研究、  
リプログラムを誘導する化合物のハイ  
スループットスクリーニングを行う研  
究、先天性疾患の患者細胞から作製  
された多能性幹細胞を用い疾患発症  
機構の解明を目指す研究などが含ま  
れます。

さらには、こうした幹細胞研究と  
病態研究等の統合による、これまで  
にない新規治療法や予防医療の開発  
に繋がる研究も対象とします。

### アドバイザー

- 佐々木 裕之 九州大学生体防御医学研究所 教授
- 塩見 美喜子 東京大学大学院理学系研究科 教授
- 高井 義美 神戸大学大学院医学研究科 特命教授
- 竹市 雅俊 理化学研究所多細胞システム 形成研究センター チームリーダー
- 仲野 徹 大阪大学大学院生命機能 研究科 教授
- 林崎 良英 理化学研究所社会創成事業 予防医療 診断技術プログラム プログラムディレクター
- 宮園 浩平 東京大学大学院医学系 研究科 教授

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

直接リプログラミング  
による心筋細胞誘導の  
確立と臨床への応用

家田 真樹  
慶應義塾大学医学部  
専任講師

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

iPS細胞を用いた  
造血器腫瘍の病態  
解明と治療法の探索

黒川 峰夫  
東京大学大学院  
医学系研究科 教授

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

ヒトiPS細胞の  
高品質化とその検証・応用

花園 豊  
自治医科大学分子病態治療  
研究センター 教授

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

肝分化指向性iPS細胞  
からの高機能性肝組織の  
構築

宮島 篤  
東京大学分子細胞生物学  
研究所 教授

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

iPS細胞による  
肝臓ヒト化モデルの  
構築と治療実験

山村 研一  
熊本大学生命資源研究・  
支援センター 教授

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

核エピゲノムと  
ミトコンドリアゲノムの  
化学的制御とその応用

吉田 稔  
理化学研究所吉田化学遺伝学  
研究室 主任研究員

# 免疫機構

アレルギー疾患・  
自己免疫疾患などの  
発症機構と治療技術



## 【研究開発目標】

花粉症をはじめとするアレルギー  
性疾患・自己免疫疾患等を克服  
する免疫制御療法の開発

### 研究開発総括 (PS)

菅村 和夫

宮城県立病院機構  
宮城県立がんセンター  
特任部長

本研究領域は、アレルギー疾患や  
自己免疫疾患を中心とするヒトの免  
疫疾患を予防・診断・治療すること  
を目的に、免疫システムを適正に機能  
させる基盤技術の構築を目指す研究  
を対象としています。アレルギー疾患  
や自己免疫疾患を中心とする疾患に  
は国民のQOLを低下させるとされる  
ものから重篤な場合は死に至るもの  
まであります。このような疾患につい  
てこれまでに深められてきた分子、細  
胞、器官・組織といったレベルにおけ  
る免疫機構や制御に関する理解を個  
体レベルの高次調節免疫ネットワーク  
システムの理解へと発展させ、臨床  
応用へとつないでいきます。

具体的な研究課題としては、制御  
性細胞による免疫調節機構、粘膜免  
疫系・自己免疫系・獲得免疫系・自  
然免疫系の構築機構とその制御、自  
己免疫疾患・アレルギー疾患の発症  
機構、免疫と感染制御機構、疾患に  
対する薬剤・ワクチンなどの開発と効  
果測定、疾患の診断・治療法の確立、  
などが含まれます。

### アドバイザー

- 斉藤 隆 理化学研究所統合生命医科学 研究センター グループディレクター
- 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
- 渋谷 和子 筑波大学医学医療系 准教授
- 高津 聖志 富山県薬事研究所 所長
- 徳久 剛史 千葉大学 学長
- 能勢 真人 愛媛大学 名誉教授 客員教授
- 花井 陳雄 協和発酵キリン株式会社 代表取締役社長
- 宮坂 信之 東京医科歯科大学 名誉教授
- 山本 一彦 東京大学大学院 医学系研究科 教授

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

ヒト肥満細胞活性化  
制御技術の開発による  
アレルギー疾患の克服

渋谷 彰  
筑波大学医学医療系  
教授

平成 22 年度採択 ●●● 第 1 期

自然免疫系を標的  
とした腸管免疫疾患の  
制御技術の開発

竹田 潔  
大阪大学大学院  
医学系研究科 教授

# FORCE



ストレス

老化

免疫記憶

マルチセンシング

感染症創薬基盤

プロテオーム

早期ライフ

適応・修復

機能低下

微生物叢

令和元年度採択 ●●● 第1期

細胞膜脂質動態の異常による神経疾患発症の理解並びにその治療戦略の提案

鈴木 淳  
京都大学高等研究院  
物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS) 教授

令和元年度採択 ●●● 第1期

RNA 結合蛋白質のヒト炎症性疾患への関連性解明とその制御法開発

竹内 理  
京都大学大学院医学研究科 教授

令和元年度採択 ●●● 第1期

ホルモン療法抵抗性乳がんの RNA 病態に基づく腫瘍ナビゲーション戦略の開発

中尾 光善  
熊本大学発生病学研究所 教授

令和元年度採択 ●●● 第1期

興奮性シナプスの制御異常がもたらすヒトてんかん及び PTSD に関する研究開発

林 崇  
産業技術総合研究所 バイオメディカル部門 主任研究員

令和元年度採択 ●●● 第1期

PLA<sub>2</sub> メタボロームに基づく脂質代謝マップの確立とそのヒト疾患との相関性の検証

村上 誠  
東京大学大学院医学系研究科 教授

令和2年度採択 ●●● 第2期

メタゲノムワイド関連解析による疾患特異的微生物叢解明と個別化医療実装

岡田 随象  
大阪大学大学院医学系研究科 教授

令和2年度採択 ●●● 第2期

好中球活性化制御分子のヒト肺癌における抗腫瘍免疫応答への関与の解明

熊ノ郷 淳  
大阪大学大学院医学系研究科 教授

令和2年度採択 ●●● 第2期

ヒト腫瘍でプロスタグランジン EP2 及び EP4 受容体依存的に免疫回避を行う細胞集団の同定

成宮 周  
京都大学医学研究科 特任教授

令和2年度採択 ●●● 第2期

ヒト子宮内膜を用いた着床障害の診断ツールの開発

廣田 泰  
東京大学大学院医学系研究科 准教授

令和2年度採択 ●●● 第2期

自己免疫疾患関連精神症状に關与する代謝産物の解析

ファガラサン シドニア  
理化学研究所生命医科学研究センター  
チームリーダー

令和3年度採択 ●●● 第3期

ヒト浸潤癌における細胞膜の質的变化の検証と細胞膜を標的とした治療法開発

池ノ内 順一  
九州大学大学院理学研究院 教授

令和3年度採択 ●●● 第3期

ヒト大腸がんポリクローナル転移機構に関する研究開発

大島 正伸  
金沢大学がん進展制御研究所 教授

令和3年度採択 ●●● 第3期

偽エクソン型スプライス異常に起因する遺伝性難病の個別化医療の実現

萩原 正敏  
京都大学大学院医学研究科 教授

令和3年度採択 ●●● 第3期

NFIA を標的としたヒト肥満治療法開発のための研究展開

山内 敏正  
東京大学大学院医学系研究科 教授

令和3年度採択 ●●● 第3期

AHR と NRF2 活性化によるアトピー性皮膚炎の発症機構解明と治療法開発

山本 雅之  
東北大学 大学院医学系研究科 教授

## 平成 26 年度採択

### インフルエンザ制圧を目指した革新的治療・予防法の研究・開発

研究開発代表者	河岡 義裕	東京大学医科学研究所 教授
プログラスマネージャー	山下 誠	東京大学医科学研究所 特任教授

## 平成 26 年度採択

### がん治療標的探索プロジェクト

研究開発代表者	間野 博行	国立がん研究センター 研究所 細胞情報学分野 分野長
プログラスマネージャー	合川 勝二	国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 トランスレーショナルリサーチ推進部 シース開発支援室 室長

## 平成 27 年度採択

### DOCK ファミリー分子の生体機能と動作原理の 理解に基づく革新的医薬品の創出

研究開発代表者	福井 宣規	九州大学生体防御医学研究所 主幹教授
プログラスマネージャー	小林 正和	九州大学生体防御医学研究所 プログラスマネージャー

## 平成 27 年度採択

### 発生原理に基づく機能的立体臓器再生技術の開発

研究開発代表者	中内 啓光	東京大学医科学研究所 東京大学特任教授部門 幹細胞治療部門 特任教授
プログラスマネージャー	渡部 素生	東京大学医科学研究所 東京大学特任教授部門 幹細胞治療部門 特任研究員

## 平成 28 年度採択

### 腸内細菌株カクテルを用いた新規医薬品の創出

研究開発代表者	本田 賢也	慶應義塾大学医学部 教授
プログラスマネージャー	塩田 淳	慶應義塾大学医学部 特任教授

## 平成 29 年度採択

### リゾリン脂質メディエーター研究の医療応用

研究開発代表者	青木 淳賢	東京大学大学院薬学系研究科 教授
プログラスマネージャー	岸川 勝哉	東京大学大学院薬学系研究科 特任教授

## 平成 30 年度採択

### 制御性 T 細胞を標的とした 免疫応答制御技術に関する研究開発

研究開発代表者	坂口 志文	大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任教授
プログラスマネージャー	三上 統久	大阪大学免疫学フロンティア 研究センター 招へい教員

※所属・役職は研究開発期間終了時



		CREST	疾患代謝	……	84*	岡崎 拓	おかざぎ たく	CREST	免疫記憶	……	20
上田 和孝	うえだ かずたか	PRIME	老化	……	16	岡澤 均	おかざわ ひとし	CREST	ストレス	……	10
上田 泰己	うえだ ひろき	CREST	恒常性	……	85*	岡田 誠司	おかだ せいじ	PRIME	適応・修復	……	53*
上田 昌宏	うえだ まさひろ	CREST	脂質	……	82*	岡田 康志	おかだ やすし	CREST/PRIME	脂質	AD	82*
上田 善文	うえだ よしぶみ	PRIME	脂質	……	82*	岡田 随象	おかだ ゆきのり	CREST/PRIME	マルチセンシング	AD	23
上野 英樹	うえの ひでき	CREST	早期ライフ	……	44			PRIME	微生物叢	……	69*
植松 朗	うえまつ あきら	PRIME	早期ライフ	……	45*			FORCE		……	90*
植松 智	うえまつ さとし	CREST	慢性炎症	AD	87*	岡部 繁男	おかべ しげお	CREST/PRIME	マルチセンシング	AD	23
上村 大輔	うむら だいすけ	CREST	疾患代謝	AD	84*			CREST	早期ライフ	……	44
上村 匡	うむら ただし	CREST	機能低下	……	60*			CREST	脳神経回路	AD	88*
牛島 俊和	うしじま としかず	CREST	早期ライフ	……	44	岡本 章玄	おかもと あきひろ	PRIME	微生物叢	……	69*
		CREST	エピゲノム	PO	86*	小川 淳	おがわ あつし	LEAP		PO	75
内田 毅彦	うちだ たかひろ	LEAP		PO	75	小川 公一	おがわ こういち	CREST/PRIME	ストレス	AD	9
宇都 甲一郎	うと こういちろう	PRIME	メカノバイオ	……	81*	小川 誠司	おがわ せいし	CREST	機能低下	……	61
梅澤 明弘	うめざわ あきひろ	CREST/PRIME	早期ライフ	AD	43	小川 佳宏	おがわ よしひろ	CREST/PRIME	マルチセンシング	AD	23
梅田 聡	うめだ さとし	CREST/PRIME	ストレス	AD	9			CREST/PRIME	脂質	AD	82*
梅田 達也	うめだ たつや	PRIME	マルチセンシング	……	25			CREST	恒常性	……	85*
浦野 泰照	うらの やすてる	CREST	疾患代謝	……	84*	小川 令	おがわ れい	CREST	メカノバイオ	……	80*

### え

榎本 和生	えもと かずお	CREST	早期ライフ	……	45	奥村 美紗子	おくむら みさこ	PRIME	早期ライフ	……	45*
遠藤 彬則	えんどう あきのり	PRIME	プロテオスタシス	……	39	小椋 利彦	おぐら としひこ	CREST	メカノバイオ	……	80*
遠藤 仁	えんどう じん	PRIME	脂質	……	83*	カヨケステイロモンディ	おけよけねていおもんでい	PRIME	メカノバイオ	……	81*
遠藤 玉夫	えんどう たまお	CREST/PRIME	プロテオスタシス	PO	35	小澤 澁司	おざわ せいじ	CREST	脳神経回路	PS	88*
遠藤 斗志也	えんどう としや	CREST	プロテオスタシス	……	36	小澤 貴明	おざわ たかあき	PRIME	マルチセンシング	……	27
						押海 裕之	おしうみ ひろゆき	CREST	感染症	……	33
						小田 裕香子	おだ ゆかこ	PRIME	プロテオスタシス	……	40

### お

及川 大輔	おいかわ だいすけ	PRIME	プロテオスタシス	……	39	小田 吉哉	おだ よしや	FORCE		PO	73
尾池 雄一	おいけ ゆういち	CREST	老化	……	14			CREST	疾患代謝	AD	84*
		CREST	恒常性	……	85*	小幡 史明	おぼた ふみあき	PRIME	早期ライフ	……	46
大石 由美子	おおいし ゆみこ	PRIME	適応・修復	……	56			PRIME	微生物叢	……	70*
		PRIME	脂質	……	83*						

### か

						影山 龍一郎	かげやまりょういちろう	CREST	機能低下	……	60*
						梶谷 嶺	かじたに れい	PRIME	微生物叢	……	69*
						香月 康宏	かづき やすひろ	LEAP		……	77
						片岡 圭亮	かたおか けいすけ	CREST	免疫記憶	……	20
						片桐 豊雅	かたぎり とよまさ	CREST/PRIME	老化	AD	13
						片桐 秀樹	かたぎり ひでき	CREST/PRIME	適応・修復	AD	51
								CREST	恒常性	……	85*
						片野坂 友紀	かたのさか ゆき	PRIME	メカノバイオ	……	80*
						片山 義雄	かたやま よしお	CREST	マルチセンシング	……	24
						加藤 晃一	かとう こういち	CREST/PRIME	プロテオスタシス	AD	35
						加藤 忠史	かとう ただし	CREST	エピゲノム	……	86*
						門松 健治	かどまつ けんじ	CREST	プロテオスタシス	……	37
						門脇 寿枝	かどわき ひさえ	PRIME	プロテオスタシス	……	40
						角家 健	かどや けん	PRIME	適応・修復	……	54*
						金井 隆典	かない たかのり	CREST	マルチセンシング	……	24
								CREST	微生物叢	……	68*

金井 弥栄	かない やえ	CREST/PRIME	早期ライフ	AD	……	43	久場 健司	くぼ けんじ	CREST	脳神経回路	AD	……	88*
		CREST	エピゲノム		……	86*	久原 篤	くはら あつし	PRIME	マルチセンシング		……	26
金川 基	かながわ もと	CREST	メカノバイオ		……	80*			PRIME	メカノバイオ		……	81*
金田 篤志	かねだ あつし	CREST	エピゲノム		……	86*	久保 亮治	くぼ あきはる	PRIME	早期ライフ		……	48
金田 安史	かねだ やすふみ			PD	……	3	久保 健一郎	くぼ けんいちろう	PRIME	早期ライフ		……	45*
加納 ふみ	かのう ふみ	PRIME	プロテオスタシス		……	40	久保 允人	くぼ まさと	CREST	免疫記憶	AD	……	19
		PRIME	適応・修復		……	55*	久保 祐一	くぼ ゆういち	LEAP			……	77
椛島 健治	かばしま けんじ	CREST	免疫記憶	AD	……	19	久保田 義顕	くぼた よしあき	PRIME	適応・修復		……	55*
		CREST	適応・修復		……	52	熊ノ郷 淳	くまの ごう あつし	CREST	免疫記憶		……	20
		CREST/PRIME	微生物叢	AD	……	67			CREST/PRIME	微生物叢	AD	……	67
加部 泰明	かべ やすあき	CREST	疾患代謝		……	84*			FORCE			……	90*
鎌田 信彦	かまだ のぶひこ	PRIME	早期ライフ		……	48			CREST	慢性炎症		……	87*
上口 裕之	かみぐち ひろゆき	CREST	脂質		……	82*	倉石 貴透	くらし たかゆき	PRIME	微生物叢		……	70*
上村 みどり	かみむら みどり	LEAP		PS	……	75	倉島 洋介	くらしま ようすけ	PRIME	適応・修復		……	56
神谷 厚範	かみや あつり	PRIME	メカノバイオ		……	80*			PRIME	微生物叢		……	70*
香山 尚子	かやま ひさこ	PRIME	適応・修復		……	55*	倉永 英里奈	くらなが えりな	CREST/PRIME	機能低下	AD	……	59
川井 隆之	かわい たかゆき	PRIME	プロテオスタシス		……	38	栗原 俊英	くりはら としひで	CREST	マルチセンシング		……	24
河岡 義裕	かわおか よしひろ	LEAP			……	91*	黒尾 誠	くろお まこと	CREST	マルチセンシング		……	25
川口 大地	かわぐち だいち	PRIME	ストレス		……	10			CREST	恒常性		……	85*
川口 寧	かわぐち やすし	CREST	免疫記憶	AD	……	19	黒川 清	くろかわ きよし	LEAP			……	77
寒川 賢治	かんがわ けんじ	CREST	恒常性	AD	……	85*	黒川 顕	くろかわ けん	CREST/PRIME	微生物叢	AD	……	67
神吉 智丈	かんぎ とまたけ	PRIME	機能低下		……	63*	黒川 峰夫	くろかわ みねお	CREST	iPS		……	89*

き

菊田 順一	きくた じゅんいち	PRIME	適応・修復		……	54*
岸 雄介	きし ゆうすけ	PRIME	機能低下		……	64*
岸川 勝哉	きしかわ かつや	LEAP			……	91*
木瀬 孔明	きせ よしあき	PRIME	プロテオスタシス		……	40
北爪 しのぶ	きたづめ しのぶ	PRIME	プロテオスタシス		……	40
北西 卓磨	きたにし たくま	PRIME	マルチセンシング		……	25
北野 宏明	きたの ひろあき	CREST/PRIME	微生物叢	AD	……	67
北村 朗	きたむら あきら	PRIME	プロテオスタシス		……	41
木戸 秋 悟	きどあき さとる	CREST	メカノバイオ		……	80*
木下 タロウ	きのした たろう	CREST/PRIME	プロテオスタシス	AD	……	35
木原 章雄	きはら あきお	CREST	脂質		……	82*
金 倫基	きむ んぎ	PRIME	微生物叢		……	69*
木村 郁夫	きむら いくお	CREST	マルチセンシング		……	25
		CREST	微生物叢		……	68*
木村 宏	きむら ひろし	CREST/PRIME	早期ライフ	AD	……	43
木村 實	きむら みのる	CREST	脳神経回路	AD	……	88*
木村 元子	きむら もとこ	PRIME	早期ライフ		……	48
木村 泰久	きむら やすひさ	PRIME	脂質		……	83*
木村 航	きむら わたる	PRIME	機能低下		……	61*
清野 宏	きよの ひろし	CREST	慢性炎症		……	87*
金 承鶴	きん しょうかく	LEAP			……	77

<

楠山 譲二	くすやま じょうじ	PRIME	早期ライフ		……	48
工藤 佳久	くどう よしひさ	CREST	脳神経回路	AD	……	88*

け

見學 美根子	けんがく みねこ	CREST	ストレス		……	10
--------	----------	-------	------	--	----	----

こ

高 昌星	こう しょうせい	CREST	慢性炎症	AD	……	87*
幸谷 愛	こうたに あい	PRIME	脂質		……	82*
河野 隆志	こうの たかし	FORCE		PO	……	73
河野 望	こうの のぞむ	PRIME	脂質		……	82*
小島 至	こじま いたる	CREST	恒常性	AD	……	85*
古関 明彦	こせき はるひこ	CREST	エピゲノム		……	86*
小寺 秀俊	こてら ひでとし	CREST/PRIME	メカノバイオ	AD	……	80*
古藤 日子	ことう あきこ	PRIME	機能低下		……	63*
後藤 由季子	ごとう ゆきこ	CREST	早期ライフ		……	44
		CREST	恒常性		……	85*
後藤 義幸	ごとう よしゆき	PRIME	微生物叢		……	69*
小早川 高	こばやかわ こう	CREST	マルチセンシング		……	24
小林 妙子	こばやし たえこ	PRIME	プロテオスタシス		……	38
小林 拓也	こばやし たくや	CREST	脂質		……	82*
小林 哲郎	こばやし てつろう	PRIME	マルチセンシング		……	26
小林 正和	こばやし まさかず	LEAP			……	91*
小松 徹	こまつ とおる	FORCE			……	74
小室 一成	こむろ いっせい	CREST	メカノバイオ		……	80*
		FORCE			……	74
近藤 武史	こんどう たけふみ	PRIME	メカノバイオ		……	81*



砂川 賢二	すながわ けんじ	CREST/PRIME	マルチセンシング	AD	……	23	竹市 雅俊	たけいち まさとし	CREST	iPS	AD	……	89*
		CREST	恒常性	AD	……	85*	竹内 理	たけうち おさむ	FORCE			……	90*
須原 哲也	すはら てつや	CREST/PRIME	早期ライフ	AD	……	43			CREST	慢性炎症		……	87*
<b>せ</b>													
瀬川 勝盛	せがわ かつもり	PRIME	プロテオスタシス		……	41	竹内 昌治	たけうち しょうじ	CREST/PRIME	マルチセンシング	PO	……	23
関谷 毅	せきたに つよし	CREST/PRIME	ストレス	PO	……	9	竹内 雄一	たけうち ゆういち	PRIME	マルチセンシング		……	27
		CREST/PRIME	マルチセンシング	AD	……	23	竹田 潔	たけだ きよし	CREST	免疫記憶	PO	……	19
関谷 元博	せきや もとひろ	PRIME	老化		……	15			CREST/PRIME	機能低下	AD	……	59
		PRIME	脂質		……	83*			CREST	微生物叢		……	68*
瀬藤 光利	せとう みつとし	CREST	脂質		……	82*			FORCE			……	74
瀬原 淳子	せはら あつこ	CREST/PRIME	早期ライフ	AD	……	43	武田 伸一	たけだ しんいち	CREST/PRIME	免疫機構		……	89*
							武田 憲彦	たけだ のりひこ	PRIME	メカノバイオ	AD	……	80*
									PRIME	マルチセンシング		……	28
									PRIME	適応・修復		……	57
<b>そ</b>													
曾我 朋義	そが ともよし	CREST	疾患代謝		……	84*	武田 洋幸	たけだ ひろゆき	CREST/PRIME	早期ライフ	PO	……	43
曾我部 隆彰	そかべ たかあき	PRIME	マルチセンシング		……	27			CREST	機能低下		……	60
曾我部 正博	そかべ まさひろ	CREST/PRIME	メカノバイオ	PS	……	80*	武部 貴則	たけべ たかのり	CREST	適応・修復		……	53
袖岡 幹子	そでおか みきこ	CREST	疾患代謝		……	84*	田嶋 正二	たじま しょうじ	CREST	エピゲノム	AD	……	86*
							辰巳 仁史	たつみ ひとし	PRIME	メカノバイオ		……	81*
							館野 浩章	たての ひろあき	PRIME	微生物叢		……	71*
							田所 優子	たどころ ゆうこ	PRIME	老化		……	16
高井 まどか	たかい まどか	CREST/PRIME	マルチセンシング	AD	……	23	田中 克典	たなか かつのり	FORCE			……	74
高井 義美	たかい よしみ	CREST	疾患代謝	AD	……	84*	田中 啓二	たなか けいじ	CREST/PRIME	プロテオスタシス	AD	……	35
		CREST	脳神経回路		……	88*	田中 真司	たなか しんじ	PRIME	マルチセンシング		……	27
		CREST	iPS	AD	……	89*	田中 達英	たなか たつひで	PRIME	マルチセンシング		……	28
高木 利久	たかぎ としひさ	CREST	疾患代謝	AD	……	84*	田中 稔	たなか みのる	CREST	適応・修復		……	52
		CREST	エピゲノム	AD	……	86*	田中 元雅	たなか ともまさ	CREST	プロテオスタシス		……	37
高倉 伸幸	たかくらの ぶゆき	CREST/PRIME	適応・修復	AD	……	51	田中 義将	たなか よしまさ	PRIME	マルチセンシング		……	28
高島 康弘	たかしま やすひろ	CREST	早期ライフ		……	45	谷口 浩二	たにぐち こうじ	PRIME	適応・修復		……	54*
高津 聖志	たかつ きよし	CREST	慢性炎症	AD	……	87*	谷水 直樹	たにみず なおき	PRIME	適応・修復		……	57
		CREST	免疫機構	AD	……	89*	田之上 大	たのうえ たけし	PRIME	微生物叢		……	70*
高橋 暁子	たかはし あきこ	PRIME	機能低下		……	64*	玉木 秀幸	たまき ひでゆき	PRIME	微生物叢		……	71*
高橋 智	たかはし さとる	CREST	老化		……	14	玉田 宏美	たまだ ひろみ	PRIME	マルチセンシング		……	28
高橋 重成	たかはし のぶあき	PRIME	老化		……	15	民谷 栄一	たみや えいいち	FORCE			……	74
		PRIME	早期ライフ		……	46*	田宮 寛之	たみや ひろゆき	PRIME	マルチセンシング		……	28
高橋 勇人	たかはし はやと	PRIME	脂質		……	83*	田村 康一	たむら こういち	CREST/PRIME	適応・修復	AD	……	51
高橋 秀尚	たかはし ひでひさ	PRIME	ストレス		……	11	田村 康	たむら やすし	PRIME	脂質		……	83*
高橋 雅英	たかはし まさひで	CREST/PRIME	適応・修復	AD	……	51	田村 優樹	たむら ゆうき	PRIME	メカノバイオ		……	81*
高橋 政代	たかはし まさよ	CREST	エピゲノム	AD	……	86*	俵 修一	たわら しゅういち	CREST	感染症	AD	……	31
高橋 淑子	たかはし よしこ	CREST	恒常性		……	85*							
高橋 宜聖	たかはし よしまさ	CREST	免疫記憶		……	20							
		CREST	感染症	AD	……	31							
高屋 明子	たかや あきこ	CREST	感染症		……	32	<b>ち</b>						
高柳 広	たかやなぎ ひろし	CREST	適応・修復		……	52	竹馬 真理子	ちくま まりこ	PRIME	マルチセンシング		……	26
		CREST	慢性炎症	AD	……	87*	千葉 健治	ちば けんじ	CREST	免疫記憶	AD	……	19
高山 和雄	たかやま かずお	CREST	感染症		……	32			CREST/PRIME	脂質	AD	……	82*
瀧原 圭子	たきはら けいこ	CREST	慢性炎症	AD	……	87*	千葉 勉	ちば つとむ	CREST	エピゲノム	AD	……	86*
田口 友彦	たぐち ともひこ	PRIME	脂質		……	83*	<b>つ</b>						
田口 英樹	たぐち ひでき	CREST	プロテオスタシス		……	36	塚崎 雅之	つかさき まさゆき	PRIME	早期ライフ		……	49
田久保 圭誉	たくぼ けいよ	CREST	適応・修復		……	53	塚田 信吾	つかだ しんご	CREST/PRIME	マルチセンシング	AD	……	23

塚本 博文	つかもと ひろたけ	PRIME	老化	…… 17
辻田 和也	つじた かずや	PRIME	メカノバイオ	…… 81*
津田 誠	つだ まこと	CREST/PRIME	老化	AD …… 13
		CREST	マルチセンシング	…… 25
津田 一郎	つだ いちろう	CREST	脳神経回路	AD …… 88*
角田 達彦	つのだ たつひこ	CREST/PRIME	早期ライフ	AD …… 43
津本 浩平	つもと こうへい	CREST	感染症	AD …… 31

て

寺谷 俊昭	てらたに としあき	PRIME	ストレス	…… 11
-------	-----------	-------	------	-------

と

土井 洋平	どい ようへい	CREST	感染症	PS …… 31
徳久 剛史	とくひさ たけし	CREST	免疫機構	AD …… 89*
戸田 知得	とだ ちとく	PRIME	マルチセンシング	…… 26
殿城 亜矢子	とのき あやこ	PRIME	老化	…… 15
		PRIME	機能低下	…… 64*
土肥 多恵子	どひ たえこ	CREST/PRIME	微生物叢	AD …… 67
冨塚 一磨	とみづか かずま	CREST	感染症	…… 32
豊島 文子	とよしま ふみこ	PRIME	メカノバイオ	…… 81*
豊田 敦	とよだ あつし	CREST	微生物叢	…… 68*
鳥澤 勇介	とりさわ ゆうすけ	PRIME	メカノバイオ	…… 81*

な

内藤 尚道	ないとう ひさみち	PRIME	適応・修復	…… 54*
		FORCE		…… 74
永井 良三	ながい りょうぞう	CREST/PRIME	マルチセンシング	PS …… 23
		CREST	恒常性	PS …… 85*
中内 啓光	なかうち ひろみつ	LEAP		…… 91*
中尾 一和	なかお かずわ	CREST	恒常性	AD …… 85*
中岡 良和	なかおか よしかず	FORCE		…… 74
中尾 光善	なかお みつよし	FORCE		…… 90*
		CREST	エピゲノム	…… 86*
中川 崇	なかがわ たかし	PRIME	老化	…… 16
中里 雅光	なかざと まさみつ	CREST	恒常性	…… 85*
長澤 丘司	ながさわ たかし	CREST	慢性炎症	…… 87*
中島 欽一	なかしま きんいち	CREST	早期ライフ	…… 44
中島 沙恵子	なかじま さえこ	PRIME	微生物叢	…… 71*
中島 友紀	なかしま ともき	CREST	メカノバイオ	…… 80*
中嶋 洋行	なかじま ひろゆき	PRIME	老化	…… 17
長島 優	ながしま ゆう	PRIME	脂質	…… 83*
中嶋 悠一郎	なかじま ゆういちろう	PRIME	機能低下	…… 64*
長瀬 美樹	ながせ みき	PRIME	メカノバイオ	…… 81*
		CREST	恒常性	AD …… 85*
永田 和宏	ながた かずひろ	CREST/PRIME	プロテオスタシス	PS …… 35
中津 史	なかつ ふびと	PRIME	脂質	…… 83*
中司 寛子	なかつかさ ひろこ	PRIME	微生物叢	…… 71*
中戸 隆一郎	なかと りゅういちろう	PRIME	早期ライフ	…… 46
中西 真	なかにしまこと	CREST	プロテオスタシス	…… 37

長野 哲雄	ながの てつお	CREST	疾患代謝	AD …… 84*
仲野 徹	なかの とおる	CREST	エピゲノム	…… 86*
		CREST	iPS	AD …… 89*
中畑 龍俊	なかはた たつとし	CREST	エピゲノム	…… 86*
中村 和弘	なかむら かずひろ	CREST	ストレス	…… 10
中村 修平	なかむら しゅうへい	PRIME	機能低下	…… 61*
中村 友紀	なかむら ともり	PRIME	早期ライフ	…… 47
中村 由和	なかむら よしかず	PRIME	脂質	…… 83*
仲矢 道雄	なかや みちお	PRIME	老化	…… 17
		PRIME	メカノバイオ	…… 81*
中山 啓子	なかやま けいこ	CREST/PRIME	ストレス	AD …… 9
中山 俊憲	なかやま としのり	CREST	免疫記憶	PS …… 19
		CREST	適応・修復	…… 52
		CREST	慢性炎症	…… 87*
夏目 徹	なつめ とおる	CREST/PRIME	ストレス	AD …… 9
鍋倉 淳一	なべくら じゅんいち	CREST	脳神経回路	…… 88*
鍋島 陽一	なべしま よういち	CREST	恒常性	AD …… 85*
成瀬 恵治	なるせ けいじ	CREST/PRIME	メカノバイオ	AD …… 80*
成宮 周	なるみや しゅう	FORCE		…… 90*
		CREST	疾患代謝	AD …… 84*
		CREST	慢性炎症	…… 87*

に

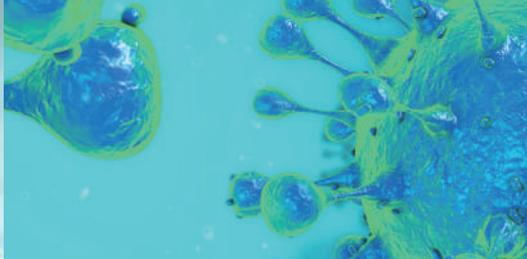
西 毅	にし つよし	CREST	脂質	…… 82*
西川 博嘉	にしかわ ひろよし	CREST	微生物叢	…… 68*
西澤 正豊	にしざわ まさとよ	CREST	脳神経回路	AD …… 88*
西島 和三	にしじま かずみ	CREST	エピゲノム	AD …… 86*
西島 正弘	にしじま まさひろ	CREST/PRIME	脂質	AD …… 82*
		CREST	疾患代謝	AD …… 84*
西田 栄介	にしだ えいすけ	CREST/PRIME	機能低下	PS …… 59
		CREST	恒常性	…… 85*
西田 幸二	にしだ こうじ	CREST/PRIME	マルチセンシング	PO …… 23
		CREST	適応・修復	…… 52
仁科 博史	にしな ひろし	CREST/PRIME	老化	AD …… 13
西村 栄美	にしむら えみ	CREST	老化	…… 14
西本 尚弘	にしもと たかひろ	CREST/PRIME	メカノバイオ	AD …… 80*
西山 正章	にしやま まさあき	PRIME	早期ライフ	…… 46*

ぬ

濡木 理	ぬれき おさむ	CREST	慢性炎症	…… 87*
------	---------	-------	------	--------

の

能勢 真人	のせ まさと	CREST	免疫機構	AD …… 89*
野々村 恵子	ののむら けいこ	PRIME	早期ライフ	…… 47
		PRIME	メカノバイオ	…… 81*
野村 征太郎	のむら せいたろう	PRIME	適応・修復	…… 54*
野本 真順	ののもと まさのり	PRIME	マルチセンシング	…… 29



Stress

Aging

Immunological Memory

Multi-sensing

Anti-infectives

Proteostasis

Early Life Stage

Tissue Adaptation and Repair

Functional Impairment

Microbiome

FORCE

LEAP

Mechanobiology

Lipid Molecules

Disease-Related Metabolites

Homeostasis

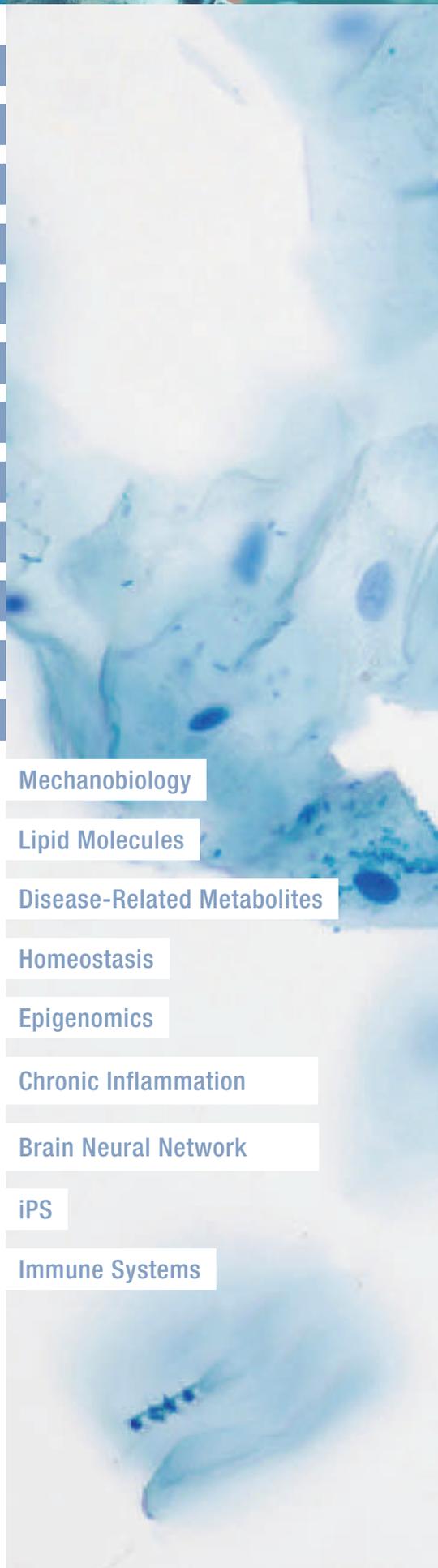
Epigenomics

Chronic Inflammation

Brain Neural Network

iPS

Immune Systems



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

シーズ開発・研究基盤事業部 革新的先端研究開発課



〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1 読売新聞ビル

Tel : 03-6870-2224 Fax : 03-6870-2246

E-mail : kenkyuk-ask@amed.go.jp

URL : <https://www.amed.go.jp/program/list/16/02/001.html>

は				
芳賀 永	はが ひさし	CREST	メカノバイオ	…… 80*
萩原 正敏	はぎわら まさとし	FORCE		…… 90*
		CREST	エピゲノム	…… 86*
橋本 浩一	はしもと こういち	PRIME	マルチセンシング	…… 27
長谷 耕二	はせ こうじ	CREST	早期ライフ	…… 45
畑 匡侑	はた まさゆき	PRIME	マルチセンシング	…… 29
服部 一輝	はっとり かずき	PRIME	老化	…… 16
服部 信孝	は通りの のぶたか	CREST	疾患代謝	…… 84*
羽鳥 恵	はとり めぐみ	PRIME	機能低下	…… 64*
花井 陳雄	はない のぶお	CREST	免疫機構	AD …… 89*
花園 豊	はなぞの ゆたか	CREST	iPS	…… 89*
花田 賢太郎	はなだ けんたろう	CREST	脂質	…… 82*
馬場 義裕	ばば よしひろ	CREST	免疫記憶	…… 20
		PRIME	機能低下	…… 61*
濱崎 純	はまざき じゅん	PRIME	プロテオスタシス	…… 38
濱崎 洋子	はまざき ようこ	CREST/PRIME	ストレス	AD …… 9
早河 翼	はやかわ よく	PRIME	マルチセンシング	…… 27
		PRIME	微生物叢	…… 71*
林 久美子	はやし くみこ	PRIME	メカノバイオ	…… 81*
林 崇	はやし たかし	PRIME	脂質	…… 83*
		FORCE		…… 90*
林 哲也	はやし てつや	CREST/PRIME	微生物叢	AD …… 67
林 幹人	はやし みきひと	PRIME	機能低下	…… 64*
林 悠	はやし ゆう	CREST	機能低下	…… 60
林崎 良英	はやしざき よしひで	CREST	iPS	AD …… 89*
原 英二	はら えいじ	CREST	老化	…… 14
		CREST/PRIME	機能低下	PO …… 59
		CREST	恒常性	…… 85*
原 雄二	はら ゆうじ	PRIME	メカノバイオ	…… 81*
半田 哲郎	はんだ てつろう	CREST/PRIME	脂質	AD …… 82*

ひ				
東谷 篤志	ひがしたにあつし	CREST	メカノバイオ	…… 80*
尾藤 晴彦	びとう はるひこ	CREST	脳神経回路	…… 88*
日比野 浩	ひびのひろし	CREST	マルチセンシング	…… 24
		CREST	メカノバイオ	…… 80*
檜山 武史	ひやまたけし	PRIME	メカノバイオ	…… 81*
平井 敬二	ひらい けいじ	CREST	感染症	AD …… 31
平井 剛	ひらい ごう	PRIME	脂質	…… 83*
平田 仁	ひらた ひとし	CREST	マルチセンシング	…… 24
平野 有沙	ひらのありさ	PRIME	プロテオスタシス	…… 41
平原 潔	ひらはら きよし	CREST	免疫記憶	…… 21
		PRIME	機能低下	…… 62*
平松 隆司	ひらまつりゅうじ	CREST/PRIME	マルチセンシング	AD …… 23
平安 恒幸	ひらやす こうゆき	PRIME	微生物叢	…… 71*
廣田 泰	ひろた やすし	PRIME	脂質	…… 83*
		FORCE		…… 90*

ふ				
フアラサンシニア	ふあがらんしどにあ	FORCE		…… 90*
		CREST	疾患代謝	…… 84*
深見 希代子	ふかみ きよこ	CREST/PRIME	老化	AD …… 13
		CREST/PRIME	脂質	AD …… 82*
深見 真紀	ふかみ まき	CREST/PRIME	老化	AD …… 13
深水 昭吉	ふかみず あきよし	CREST/PRIME	老化	PO …… 13
		CREST	プロテオスタシス	…… 37
		CREST	エピゲノム	AD …… 86*
福井 宣規	ふくい よしのり	CREST	早期ライフ	…… 44
		LEAP		…… 91*
福崎 英一郎	ふくさき えいいちろう	CREST/PRIME	微生物叢	AD …… 67
		CREST	疾患代謝	…… 84*
福島 大吉	ふくしま だいきち	CREST/PRIME	脂質	AD …… 82*
福田 晃久	ふくだ あきひさ	PRIME	微生物叢	…… 72*
福原 茂朋	ふくはら しげとも	CREST	老化	…… 15
		PRIME	メカノバイオ	…… 81*
福原 崇介	ふくはら たかすけ	CREST	感染症	…… 32
福山 征光	ふくやま まさみつ	PRIME	機能低下	…… 63*
藤生 克仁	ふじう かつひと	PRIME	マルチセンシング	…… 26
		PRIME	機能低下	…… 62*
藤岡 優子	ふじおか ゆうこ	PRIME	プロテオスタシス	…… 38
藤尾 圭志	ふじお けいし	CREST	免疫記憶	…… 20
藤坂 志帆	ふじさか しほ	PRIME	微生物叢	…… 72*
藤田 敏郎	ふじた としろう	CREST	エピゲノム	…… 86*
藤田 尚信	ふじた なおのぶ	PRIME	プロテオスタシス	…… 39
藤本 豊士	ふじもと とよし	CREST/PRIME	プロテオスタシス	AD …… 35
藤山 文乃	ふじやま ふみの	CREST/PRIME	マルチセンシング	AD …… 23
船水 章大	ふなみず あきひろ	PRIME	マルチセンシング	…… 27
古川 貴久	ふるかわ たかひさ	CREST	マルチセンシング	…… 24
古川 哲史	ふるかわ てつし	PRIME	メカノバイオ	…… 81*
古屋敷 智之	ふるやしき ともゆき	CREST/PRIME	適応・修復	AD …… 51
		CREST	脂質	…… 82*

ほ				
星 英司	ほし えいじ	CREST	脳神経回路	…… 88*
堀 昌平	ほり しょうへい	PRIME	適応・修復	…… 55*
堀 由起子	ほり ゆきこ	PRIME	プロテオスタシス	…… 39
本城 咲季子	ほんじょう さきこ	PRIME	機能低下	…… 63*
本田 賢也	ほんだ けんや	CREST	恒常性	…… 85*
		LEAP		…… 91*
本間 さと	ほんま さと	CREST	脳神経回路	AD …… 88*
本間 光貴	ほんま てるき	CREST	感染症	AD …… 31

ま				
牧之段 学	まきのだん まなぶ	PRIME	早期ライフ	…… 47
増田 隆博	ますだ たかひろ	CREST	ストレス	…… 10
		PRIME	早期ライフ	…… 47
松井 秀彰	まつい ひであき	CREST	老化	…… 15

		PRIME	機能低下	……	64*	宮園 浩平	みやぞの こうへい	CREST	iPS	AD	……	89*	
松居 靖久	まつい やすひさ	CREST	エピゲノム	……	86*	宮西 正憲	みやにし まさのり	PRIME	機能低下	……		63*	
松浦 善治	まつうら よしはる	CREST	感染症	PO	……	31	宮本 達雄	みやもと たつお	PRIME	脂質	……	83*	
松岡 悠美	まつおか ゆうみ	PRIME	微生物叢	……	71*	三善 英知	みやよし えいじ	CREST/PRIME	プロテオスタシス	AD	……	35	
松木 隆広	まつき たかひろ	CREST/PRIME	微生物叢	AD	……	67	三好 洋美	みやよし ひろみ	PRIME	メカノバイオ	……	81*	
松崎 文雄	まつざき ふみお	CREST/PRIME	機能低下	AD	……	59							
松沢 優	まつざわ ゆう	PRIME	ストレス	……	11								
松澤 佑次	まつざわ ゆうじ	CREST	疾患代謝	AD	……	84*	向山 政志	むこうやま まさし	CREST/PRIME	老化	AD	……	13
松島 綱治	まつしま こうじ	CREST/PRIME	適応・修復	AD	……	51	村上 伸也	むらかみ しんや	CREST	微生物叢	……	69	
		CREST	慢性炎症	……	87*	村上 誠	むらかみ まこと	CREST	適応・修復	……	53		
								FORCE		……	90*		
松田 憲之	まつだ のりゆき	CREST	プロテオスタシス	……	36			CREST	疾患代謝	……	84*		
松本 有樹修	まつもと あきのぶ	PRIME	プロテオスタシス	……	39			CREST	ストレス	……	10		
松元 慎吾	まつもと しんご	PRIME	ストレス	……	11	村上 正晃	むらかみ まさあき	CREST	慢性炎症	AD	……	87*	
松本 壮吉	まつもと そうきち	CREST	感染症	……	33			CREST	機能低下	……	60*		
松本 健郎	まつもと たけお	CREST	メカノバイオ	……	80*	村田 茂穂	むらた しげお	CREST	機能低下	……	60*		
松本 正幸	まつもと まさゆき	PRIME	マルチセンシング	……	29	村松 里衣子	むらまつ りえこ	CREST	マルチセンシング	……	25		
松本 満	まつもと みつる	CREST/PRIME	早期ライフ	AD	……	43		PRIME	適応・修復	……	56*		
		CREST	慢性炎症	……	87*								
眞鍋 一郎	まなべ いちろう	CREST/PRIME	マルチセンシング	AD	……	23							
間野 博行	まの ひろゆき	LEAP		……	91*								
圓岡 真宏	まるおか まさひろ	PRIME	マルチセンシング	……	28	最上 知子	もがみ ともこ	CREST/PRIME	脂質	AD	……	82*	
丸山 剛	まるやま たけし	PRIME	適応・修復	……	55*	望月 敦史	もちづき あつし	CREST	恒常性	AD	……	85*	
丸山 千秋	まるやま ちあき	CREST	早期ライフ	……	45	望月 直樹	もちづき なおき	CREST/PRIME	老化	PS	……	13	
								CREST	恒常性	……	85*		
							本橋 ほづみ	もとはし ほづみ	FORCE		PO	……	73
								CREST	エピゲノム	AD	……	86*	
三浦 正幸	みうら まさゆき	CREST	恒常性	……	85*	森 和俊	もり かずとし	CREST	プロテオスタシス	……	36		
三上 統久	みかみ のりひさ	LEAP		……	91*	森 雅樹	もり まさき	PRIME	老化	……	16		
三嶋 雄一郎	みしま ゆういちろう	PRIME	早期ライフ	……	47	森 泰生	もり やすお	CREST/PRIME	ストレス	AD	……	9	
水谷 清人	みずたに きよひと	CREST	老化	……	14	森下 英晃	もりした ひであき	PRIME	プロテオスタシス	……	39		
水沼 正樹	みずぬま まさき	PRIME	機能低下	……	65*	森田 真也	もりた しんや	PRIME	脂質	……	83*		
水村 和枝	みずむら かずえ	CREST/PRIME	メカノバイオ	AD	……	80*	森田 純代	もりた すみよ	PRIME	早期ライフ	……	46*	
満倉 靖恵	みつくら やすえ	CREST/PRIME	マルチセンシング	AD	……	23	森戸 大介	もりと だいすけ	PRIME	プロテオスタシス	……	40	
港 雄介	みなと ゆうすけ	CREST	感染症	……	33	森本 壮	もりもと たけし	CREST	マルチセンシング	……	25		
南野 徹	みなみの とおる	CREST/PRIME	適応・修復	AD	……	51	諸石 寿朗	もろいし としろう	PRIME	適応・修復	……	57	
		CREST	機能低下	……	61	諸橋 憲一郎	もろはし けんいちろう	CREST	エピゲノム	AD	……	86*	
南 雅文	みなみ まさぶみ	CREST	マルチセンシング	……	24								
南 康博	みなみ やすひろ	CREST	老化	……	14								
三原田 賢一	みはらだ けんいち	PRIME	早期ライフ	……	49	八木 健	やぎ たけし	CREST	脳神経回路	……	88*		
三宅 雅人	みやけ まさと	PRIME	プロテオスタシス	……	41	矢木 宏和	やぎ ひろかず	PRIME	プロテオスタシス	……	38		
宮坂 信之	みやさか のぶゆき	CREST	免疫機構	AD	……	89*	安友 康二	やすとも こうじ	CREST/PRIME	老化	PO	……	13
宮坂 昌之	みやさか まさゆき	CREST	慢性炎症	PS	……	87*			CREST	慢性炎症	……	87*	
宮崎 徹	みやざき とおる	LEAP		……	77	安原 崇哲	やすはら たかあき	PRIME	老化	……	16		
		CREST	恒常性	……	85*	谷内江 望	やちえ のぞむ	PRIME	機能低下	……	62*		
宮崎 正輝	みやざき まさき	PRIME	機能低下	……	65*	柳井 秀元	やない ひでゆき	PRIME	機能低下	……	62*		
宮地 孝明	みやじ たかあき	PRIME	脂質	……	83*	柳田 圭介	やなぎだ けいすけ	PRIME	老化	……	17		
宮下 保司	みやした やすし	CREST	脳神経回路	……	88*			PRIME	早期ライフ	……	47		
宮島 篤	みやじま あつし	CREST/PRIME	適応・修復	AD	……	51	柳田 素子	やなぎた もとこ	CREST	適応・修復	……	53	
		CREST	iPS	……	89*			CREST/PRIME	機能低下	AD	……	59	
宮島 倫生	みやじま みちお	PRIME	機能低下	……	63*	矢吹 悌	やぶき やすし	PRIME	プロテオスタシス	……	40		

山内 敏正	やまうち としまさ	FORCE	……	90*	吉村 成弘	よしむら しげひろ	PRIME	メカノバイオ	……	81*
		CREST	エピゲノム	……	吉森 保	よしもり たもつ	CREST	プロテオスタシス	……	37
山口 良文	やまぐち よしふみ	PRIME	早期ライフ	……			CREST	恒常性	……	85*
山崎 晶	やまさき しょう	CREST	脂質	……	米田 悦啓	よねだ よしひろ	CREST/PRIME	老化	AD ……	13
山下 俊英	やました としひで	CREST	適応・修復	……			CREST/PRIME	マルチセンシング	AD ……	23
		CREST	脳神経回路	……						
山下 智也	やました ともや	PRIME	微生物叢	……						
山下 誠	やました まこと	LEAP	……	91*	和田 圭司	わだ けいじ	CREST	脳神経回路	AD ……	88*
山田 健一	やまだ けんいち	CREST	脂質	……	渡辺 登喜子	わたなべ ときこ	CREST	感染症	……	33
山田 尚文	やまだ ひさふみ	CREST/PRIME	プロテオスタシス	AD ……	渡部 聡朗	わたなべ としあき	PRIME	早期ライフ	……	46*
山田 泰広	やまだ やすひろ	CREST	機能低下	……	渡邊 力也	わたなべ りきや	PRIME	脂質	……	83*
山梨 義英	やまなし よしひで	PRIME	脂質	……	渡辺 玲	わたなべ れい	PRIME	老化	……	17
山野 佳則	やまの よしのり	CREST	感染症	AD ……	渡部 素生	わたべ もとお	LEAP	……	91*	
山村 研一	やまむら けんいち	CREST	iPS	……						
山村 隆	やまむら たかし	CREST	微生物叢	……						
山本 一彦	やまもと かずひこ	CREST	免疫記憶	AD ……						
		CREST	免疫機構	AD ……						
山本 希美子	やまもと きみこ	CREST	メカノバイオ	……						
山本 圭	やまもと けい	PRIME	脂質	……						
山本 友子	やまもと ともこ	CREST	感染症	AD ……						
山本 雅之	やまもと まさゆき	FORCE	……	90*						
		CREST	エピゲノム	PS ……						
		CREST	慢性炎症	……						

## わ

ゆ										
兪 史幹	ゆ さがん	PRIME	機能低下	……	62*					

## よ

横田 知之	よこた ともゆき	PRIME	ストレス	……	11					
横手 幸太郎	よこて こうたろう	CREST/PRIME	機能低下	AD ……	59					
横溝 岳彦	よこみぞ たけひこ	CREST/PRIME	適応・修復	PO ……	51					
		CREST	慢性炎症	AD ……	87*					
横山 信治	よこやま しんじ	CREST/PRIME	脂質	PS ……	82*					
吉内 一浩	よしうち かずひろ	CREST/PRIME	ストレス	AD ……	9					
吉川 武男	よしかわ たけお	CREST/PRIME	早期ライフ	AD ……	43					
吉田 圭介	よしだ けいすけ	PRIME	早期ライフ	……	47					
吉田 健一	よしだ けんいち	PRIME	老化	……	17					
吉田 松生	よしだ しょうせい	CREST	機能低下	……	60*					
吉田 智一	よしだ ともかず	CREST/PRIME	早期ライフ	AD ……	43					
吉田 優	よしだ まさる	CREST	疾患代謝	……	84*					
吉田 稔	よしだ みのる	CREST	エピゲノム	AD ……	86*					
		CREST	iPS	……	89*					
吉種 光	よしたね ひかり	PRIME	機能低下	……	62*					
		FORCE	……	74						
吉村 昭彦	よしむら あきひこ	CREST/PRIME	適応・修復	PS ……	51					
		CREST	機能低下	……	61					
		CREST	エピゲノム	……	86*					
		CREST	慢性炎症	AD ……	87*					
吉村 建二郎	よしむら けんじろう	PRIME	メカノバイオ	……	81*					

## 【革新的先端研究開発支援事業の由来】

本事業は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の、戦略的創造研究推進事業の一部として誕生しました。

健康・医療戦略推進本部の総合的な予算配分調整の下で取りまとめられた各省連携プロジェクトのひとつである「オールジャパンでの医薬品創出」を目的とする事業として、「医療分野研究開発推進計画（平成26年7月22日健康・医療戦略推進本部決定）」における「基礎研究から医薬品としての実用化につなげるまでの切れ目のない支援を推進する」ことが決定されました。その一環として、画期的な医薬品等を切れ目なく創出することを目的に、JST戦略的創造研究推進事業（新技術シーズ創出）で実施した基礎研究の成果のうち、特に医療応用に向けた特筆すべき進展があったものを支援する事業として、「革新的先端研究開発支援事業」が開始され、平成26年には2課題が選定されました。

平成27年4月1日、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の設立に伴い、JSTから革新的先端研究開発支援事業2課題が移管され、同時に移管されたJSTのCREST課題の一部を組み込んで現在の事業の形となりました。移管された2課題についてはAMED創薬戦略部医薬品研究課が事業運営を担当しましたが、以降のLEAPは、AMEDシーズ開発・研究基盤事業部 革新的先端研究開発課が担当しています。

## 参考 web サイト

JSTの革新的先端研究開発支援事業紹介：

<https://www.jst.go.jp/kisoken/archives/kakushin/index.html>

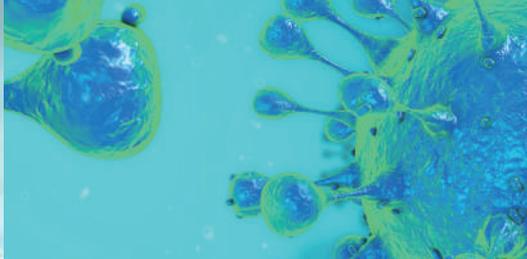
AMED創薬戦略部医薬品研究課 革新的先端研究開発支援事業  
（インキュベートタイプ）：

<https://www.amed.go.jp/program/list/06/01/003.html>

AMEDシーズ開発・研究基盤事業部 革新的先端研究開発課  
革新的先端研究開発支援事業

（AMED-CREST、PRIME、FORCE、LEAP）：

<https://www.amed.go.jp/program/list/16/02/001.html>



Stress

Aging

Immunological Memory

Multi-sensing

Anti-infectives

Proteostasis

Early Life Stage

Tissue Adaptation and Repair

Functional Impairment

Microbiome

FORCE

LEAP

Mechanobiology

Lipid Molecules

Disease-Related Metabolites

Homeostasis

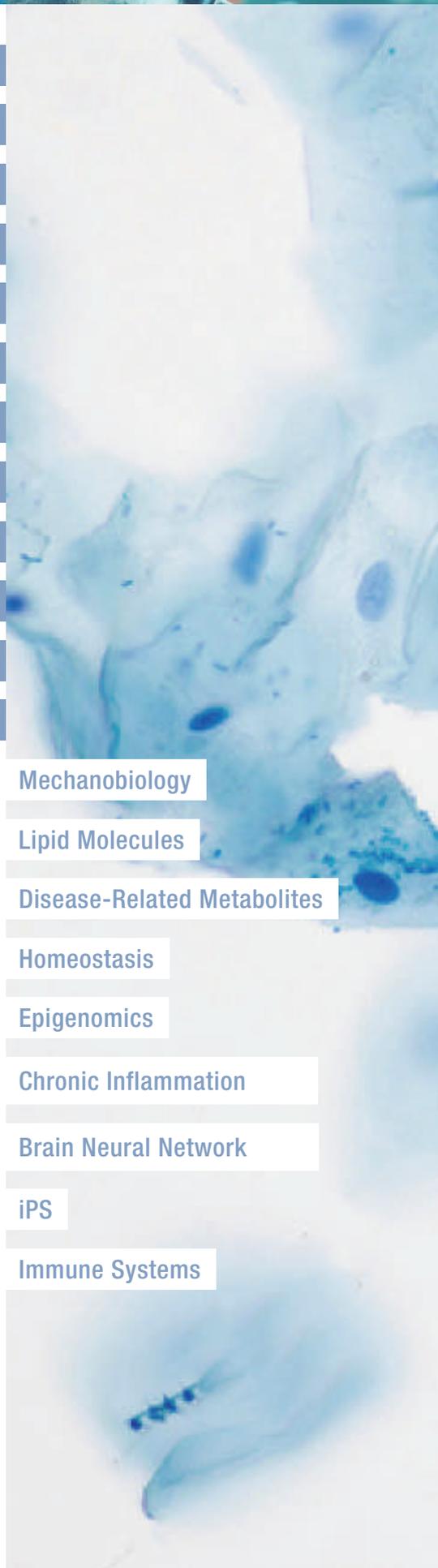
Epigenomics

Chronic Inflammation

Brain Neural Network

iPS

Immune Systems



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

シーズ開発・研究基盤事業部 革新的先端研究開発課



〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1 読売新聞ビル

Tel : 03-6870-2224 Fax : 03-6870-2246

E-mail : kenkyuk-ask@amed.go.jp

URL : <https://www.amed.go.jp/program/list/16/02/001.html>