

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)



公募要領 P.22



文部科学省

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

達成目標

本研究開発目標では、精神的ストレスを含む様々なストレスにより引き起こされる細胞レベルから個体レベルのそれぞれの段階におけるストレス応答における科学的な評価と細胞レベルから個体レベルまでの現象の統合的な理解を目指すとともに、微細な生体情報を正確かつ詳細に、長期的に取得できる計測技術の開発とストレス暴露を客観的に捉える新規ストレスマーカーの同定等を目指す。具体的には、以下の達成を目指す。

- (1) 疾患発症予防への応用を見据えた生体のストレスに対する適応・回避システムの破綻メカニズムや疾患発症機序の解明
- (2) ストレス暴露に対する疾患予測マーカーの同定とそのマーカーの分子・細胞レベルにおけるストレス応答としての生物学的意義や作用機序の解明
- (3) ヒトのストレス応答で微細に変動する生体情報を詳細に長時間計測できる新規測定デバイスの開発

研究開発総括（PS）の紹介



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）

略歴

1986年に筑波大学医学研究科博士課程を修了、大阪府立成人病センターを経て、1990年より筑波大学社会医学系講師・助教授を務めた後、2002年に教授に就任。2005年から2022年まで大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座教授、その間、2013年より2年間、副研究科長。日本学術振興会大学の世界展開力強化事業実施責任者、環境省エコチル調査大阪ユニットセンター長を歴任。2015年日本医師会医学賞を受賞。2019年より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 センター長に就任し、国内外のヘルスケアにかかる研究・政策提言に携わる。現在、日本公衆衛生学会理事長、日本学術会議会員、日本医学会連合副会長。

昨今の研究方針

ストレスと疾病との関係は、生命科学・基礎医学、臨床医学、社会医学の分野の古くて新しいテーマである。例えば、生化学的ストレスは、分子・細胞レベルでの変化をもたらすことが数々の生命科学・基礎医学によって明らかにされてきた。物理的ストレス（例：気圧の変化）は、自己免疫疾患、整形外科疾患の症状の増悪と関連することが臨床の現場から古くから指摘されてきた。心理・精神的ストレスは、高血圧、糖尿病、虚血性心疾患の発症と関連することが疫学研究によって明らかにされてきた。しかしながら、ストレスと疾病との関係を、生命科学・基礎医学研究を基盤として、分子・細胞、個体、社会レベルで一気通貫で検討する共同研究は国内外でほとんどなく、日本における先導的研究の一つとして推進する意義は大きい。

研究開発副総括（PO）の紹介



一條 秀憲
(東京大学大学院薬学系研究科 教授)

略歴

1990年に東京医科歯科大学大学院歯学研究科博士課程を修了、Ludwig癌研究所 Uppsala 留学を経て、1992年に東京医科歯科大学歯学部助手。癌研究会癌研究所研究員を経て、1998年東京医科歯科大学歯学部教授に就任、2002年東京大学大学院薬学系研究科教授、2012年現・東京大学創薬機構長、2018年からは薬学系研究科長（～2020年）に就任し、現在に至る。2021年から2年間日本生化学会会長。2016年上原賞、2019年秋 紫綬褒章、2020年 武田医学賞、2021年に「ASKファミリーを基軸としたストレス応答機構の解明」の研究にて日本学士院賞を受賞。

昨今の研究方針

ストレスに対する応答は細胞が持つ最も基本的な生命現象のひとつであり、その破綻は、がん、神経変性疾患、免疫疾患、代謝性疾患など、多様な疾患の発症要因となります。私たちは、生体の恒常性維持に深く関わる様々なストレス応答（酸化ストレス、浸透圧ストレス、小胞体ストレス、ミトコンドリアストレスなど）と、それらストレスの受容・認識の「鍵となるオリジナルな分子群」に焦点を当てながら、ストレスシグナルの解明とそれに基づく創薬基盤の形成を目指しています。

研究開発副総括（PO）の紹介



関谷 毅
(大阪大学産業科学研究所 教授)

略歴

1999年大阪大学基礎工学部卒業、2003年東京大学大学院工学系研究科博士課程を短縮修了。2003年より東京大学大学院工学系研究科助教、講師を経て、2011年に同准教授に就任。2014年に大阪大学産業科学研究所教授に就任し、現在、大阪大学総長補佐、同共創インキュベーションセンター長も務める。2017年に大阪大学栄誉教授を授けられる。現在、内閣府有識者会議議員(マテリアル戦略担当)、文部科学省科学技術・学術審議会専門委員、アメリカ化学会ACS Nano誌(IF:18.027) Editor、日本工学アカデミー理事も務める。Jan Rajchman Prizeなど41の受賞歴。

昨今の研究方針

状態がゆらいでいる生体を、長時間、正確に連続計測することは、とても難しい技術です。私たちの研究室では、フレキシブルエレクトロニクス技術を用いて、計測対象に負担がかからない計測技術の研究開発を進めています。材料、物性、プロセス、システム等の広範な研究に取り組み、医療機器を実現しています。



文部科学省



“細胞レベル”から“個体レベル”まで科学的・統合的に理解し、病態形成メカニズムの解明を目指す

基礎研究者

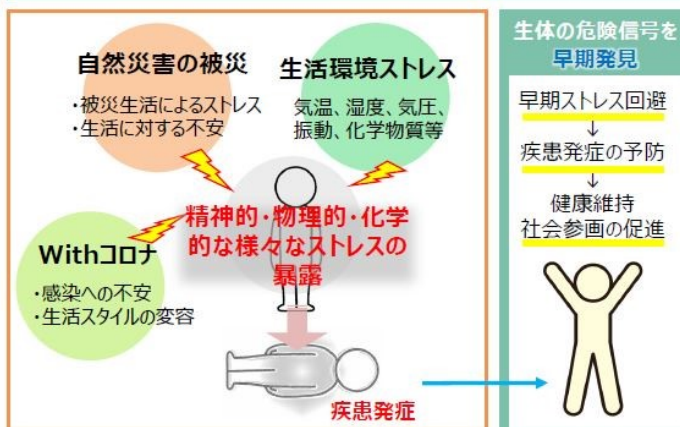


臨床研究者

ストレスへの応答と病態形成メカニズムの解明

背景

- ストレスによる**疾患発症の予防**はQOL向上等にとって重要
- 様々なストレスに対する**生体応答の計測は困難**
- ストレス暴露による多くの**疾患発症メカニズムは未だ不明**
- 生体が発するストレスの危険信号を**早期に捉えた予防**ができない



期待される科学的インパクト

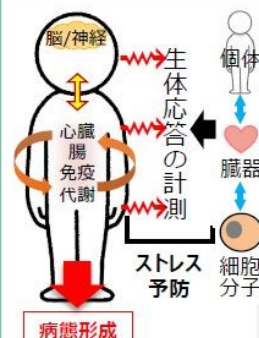
微細な生体情報を正確かつ詳細に長期的に取得できる**測定技術の進歩**と**ストレス暴露を客観的に捉える新規マーカーの同定**により、**疾患の予防と早期介入を実現**。

達成目標

様々なストレスにより引き起こされる細胞レベルから個体レベルのそれぞれの段階における**ストレス応答**に関する科学的な評価と統合的理解

様々なストレスの暴露

細胞現象と個体现象をつなぐ研究



- 1 ストレス応答を詳細に計測できる新規測定デバイスの開発
- 2 ストレス暴露に対する疾患予測マーカーの同定とその生物学的意義や機序の解明
- 3 ストレスに対する生体の適応・回避システムの破綻による疾患発症機序の解明とその予防



測定デバイスの開発



基礎研究者と臨床研究者との連携を推進

将来像

ストレス暴露の影響をより早期に客観的に捉えることが可能となることで、誰もが健やかに生活し、安心して社会参画ができる社会を実現。

生命科学分野の基礎研究者と臨床医学研究者、さらには疫学研究者、計測工学・情報工学研究者等とが密接に連携する共同研究を通じて、ストレスへの応答に対する分子・細胞レベルの現象と個体レベルの現象を統合して解析することにより、個体レベルでのストレスへの応答と疾病発症に至るメカニズムを科学的に理解する。



ストレスを標的とした創薬開発は元より、ストレス暴露による生体応答を客観的に捉えられる新規ストレスマーカーの同定や、ストレスにより微細に変動する生体情報を正確、詳細かつ長期的に取得できる新規計測デバイスや信号処理技術等の開発を目指す。

本研究開発領域の研究費・研究期間



本研究開発領域では、ストレスへの応答と疾病発症に至るメカニズムの解明に関する多種多様な研究課題を採択するため、以下の条件で研究提案を募集します。

提案タイプ	研究開発費	研究期間	課題数
AMED-CREST (ユニットタイプ)	総額3億円以下 (直接経費)	5.5年以内	4～6件程度
PRIME (ソロタイプ)	総額4,000万円以下 (直接経費)	3.5年以内	8～12件程度

- (1) 疾患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・回避システムの破綻から疾患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患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

【AMED-CREST】

分子・細胞レベルと個体レベルの研究の融合およびヒト個体でのストレスへの応答の客観的な理解や評価方法の確立を目指し、生命科学分野の基礎研究者と臨床医学研究者、さらに疫学研究者、計測工学研究者等が密接に連携したユニットを形成することにより、研究開発を推進する提案を募集する。

基礎研究者には、分子・細胞レベルの研究開発により得られた成果を、臨床医学研究者と連携することによりヒト個体レベルで検証・理解することを求める。疫学研究者には、コホート調査等で推定されるメカニズムやストレスマーカーについて、基礎研究者と連携することにより分子・細胞レベルで解明・検証し、臨床医学研究者と連携することによりヒト個体レベルで検証・理解することを求める。計測工学・情報工学研究者には、客観的なストレス評価技術を確立するために、生命科学分野の基礎研究者、臨床医学研究者、疫学研究者等が期待する技術を創出することを求める。

研究開発提案例※公募要領抜粋（１）



- ストレスに対する正常な生体応答を理解するために、健常人におけるストレスへの感受性・脆弱性や耐性・レジリエンス、およびその個人差を明確な分子実体に基づいて解明する、もしくは確固たる方法論に基づいて分子実体を明らかにする研究
- ストレスによる生理学的ならびに病態生理学的な変化（生体因子の質的・量的変化など）を定量的かつ経時的に捉え、ストレスに対する生体応答を個体レベルで客観的に評価する方法論を開発する研究
- 疾病発症に繋がるストレスレベルの閾値を解明する研究（急性、慢性、蓄積などの観点も含む）
- ヒトのストレス状態を客観的に評価できる新規ストレスマーカーの探索、その病態生理学的意義の解明、およびそのマーカーが客観的指標であることのヒト個体レベルでの検証

研究開発提案例※公募要領抜粋（２）



- ストレスにより引き起こされる体表面の物理化学的因子や汗・血中・尿中等の生体因子等のストレスマーカーの変動を計測するための新規測定方法、新規光学機器や非侵襲的なウェアラブルデバイス等の研究開発
- 日常の生活環境で晒される多種多様なストレスの蓄積や総和が様々なライフステージで引き起こす、複雑で多次元な生体反応を解明する研究（データ技術・AI等の活用も含む）
- 既存・新規のコホート研究やバイオバンクを活用したデータ駆動型研究によるストレスマーカーの同定
- 新規ストレスマーカーの探索や有用性の検証を目的とする新規コホート研究

AMED-CRESTでは、特に、個体レベルでのストレスへの応答の理解とストレスレベルの評価に重点を置くため、以下の点を採択要件として重要視する。

- (A) 生命科学分野の基礎研究者と臨床医学研究者、さらには疫学研究者、計測工学・情報工学研究者等が密接に連携したユニットを形成する。
- (B) ヒトもしくは動物個体を対象とする研究計画が含まれる。ただし、動物個体のみを対象とする研究計画の場合は、ヒト個体レベルの研究に繋げることが合理的に説明できている。
- (C) 個体レベルの研究計画を含まない分子・細胞レベルの研究提案では、ヒトの健康増進や疾患予防に繋がるものが合理的に説明できている。

- (1) 疾患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・回避システムの破綻から疾患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患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

【PRIME】

AMED-CRESTで示した研究開発提案を含め、以下の項目を中心に、特に独創性の高い提案を期待する。

- ・モデル細胞・モデル動物等を用いたストレス応答の分子・細胞メカニズムの解明
- ・新規ストレスマーカーの探索・同定を目指した萌芽的な研究開発
- ・ヒト検体サンプルを活用したストレス応答機構の解明
- ・様々なストレス暴露により変動する生体情報を計測することを目的とした挑戦的な研究開発

これらに限らない挑戦的な研究提案も募集する。

生命科学分野の提案については、将来的に医学・医療につながるような提案を推奨する。

工学系の提案については、提案時において医学・医療とのつながりを具体的に示す必要はない。新たな視点に基づいたユニークな計測方法やデバイス等の提案を期待する。

ストレスと疾病との関係を、生命科学・基礎医学を基盤として、臨床医学、社会医学、計測工学・情報工学等が協働で、分子・細胞、個体、社会レベルで一気通貫で検討する研究の実施が本公募研究開発のミッションである。それにより、分野横断型の科学的エビデンスの蓄積、有効なストレス介入方法の開発、ストレスが関与する様々な疾病の発症並びに重症化予防、健康寿命の延伸への貢献が期待される。

ストレスと疾病と関係は古くからの研究でテーマであったが、これまではそれぞれの研究分野での検討に留まることが多く、全体像を把握する試みは研究の対象や手法の違いから、大きく進展することはなかったと言えよう。しかしながら、生命科学の分子・細胞メカニズム研究の急速な進歩、臨床医学における各種バイオマーカーの探索、応用、モニタリング方法の進展、大規模な疫学コホート研究の発展、計測工学・情報工学におけるテクノロジーの急速な進歩等が、本共同研究の可能性を広げつつある。もちろん、世界的にも新しい試みであり、困難な局面は予想されるが、日本の先導的研究テーマの一つとして進める価値がある。

今回、ユニットタイプ(AMED-CREST)、ソロタイプ(PRIME)で多くの採択課題の公募があるが、研究の進捗過程で各採択研究者の間での情報交換や連携作業をできるだけ促進し、本領域の研究の発展に貢献したい。本領域での実績のある研究者、そして新たな視点で研究の発展に意欲的な若手研究者の積極的な応募を期待したい。

一條副総括 (PO)からのメッセージ



本CREST/PRIMEの基礎生命科学パートを主に担当します。公明正大な評価とインタラクティブな議論によって本領域の爆発的な発展に貢献したいと思っています。

そのためにも**申請書の書き方に関するお願い**があります。複数ある評価ポイントの中で、論文業績は申請者の方の実力を測るために、また計画のフィジビリティを予測する上でも極めて重要であり、これをいかに正確に把握し、評価結果にいかに公平に反映するかは、私共評価者に求められる重要な責務だと思っています。個々の論文の価値を測るに当たってインパクトファクターに依存し過ぎないという考え方には賛同しますが、とはいえ少なくともどのレベルのジャーナルに論文が発表されているか、そしてその中で申請者の貢献度がどの程度であるかを把握することは極めて重要です。故に、申請者の方には、**ジャーナル名、申請者のauthor位置、equal contribution、corresponding author 等が明確に分かるように記載**して頂きたいと思います（下図参照）。

確固たる分子実体ならびに研究実績に基づきつつも、斬新な方法論で未来を切り拓く挑戦的なご提案を期待致します。

☆ **Journal名、申請者(アンダーライン太字)の位置、equal contribution、corresponding author 等の明示**

良い例: Watanabe, K., Morishita, K., Zhou, X., Shiizaki, S., Uchiyama, Y., Koike, M., Naguro, I.* and Ichijo, H.* Cells recognize osmotic stress through liquid–liquid phase separation lubricated with poly(ADP-ribose). *Nat. Commun.*, 12,1353 (2021) *: corresponding author

悪い例: Watanabe, K., Morishita, K., Zhou, X., Shiizaki, S., Uchiyama, Y., Koike, M., Naguro, I. and Ichijo, H. Cells recognize osmotic stress through liquid–liquid phase separation lubricated with poly(ADP-ribose). *Nat. Commun.*, 12,1353 (2021).

デジタル・通信・ビッグデータ・人工知能の技術が成熟し、身近に扱えるようになってきました。

この科学技術の融合により、極めて困難であった“ストレスへの応答と疾病発症に至るメカニズムの解明”にチャレンジできる時代になりました。

誰にとっても他人事ではない重要な研究テーマですので、あらゆる分野の英知を結集してこの難問にチャレンジしていきたいと考えています。

一緒に良い医療・ヘルスケア技術を創出していきたいと思います。精一杯取り組みたいと思いますので、よろしくお願いします。

ストレスへの応答を科学的に理解し、ストレスレベルを客観的に計測するための、独創的・創造的な研究提案をお待ちしています。奮ってご応募ください。