

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



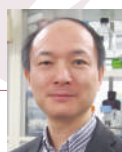
稲葉 有香
 金沢大学 新学術創成研究機構
 准教授

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

一重項水素を用いた脳代謝フラックスの超高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、¹³C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¹³C 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

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

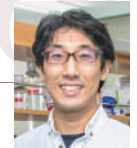
順天堂大学 医学部 准教授

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

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究し、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

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

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

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。