

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



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

東京科学大学 総合研究院
高等研究府 特別栄誉教授



研究開発副総括 (PO)

関谷 毅

大阪大学 産業科学研究所
教授

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。

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

東京科学大学 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

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

東京科学大学 副学長／
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
未来生命科学開拓部門
部門長／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

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

東京科学大学 総合研究院 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。

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

見学 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。

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。

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的変化や脳-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り得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。

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。

皮膚における生活環境ストレスマーカーの探索と
アトピー性皮膚炎の層別化医療への展開

梶島 健治

京都大学 大学院医学研究科
教授

皮膚はさまざまな生活環境ストレスに曝され、その結果生じる皮膚恒常性の破綻は、アトピー性皮膚炎の発症や増悪の要因となります。本研究では、各種の生活環境ストレスに対する生体応答を細胞レベルから個体レベルまで科学的かつ統合的に解明し、それぞれに特異的なストレスマーカーを探索します。そしてそれを基にアトピー性皮膚炎患者のエンドタイプの同定と層別化を目指します。

疾病発症につながる代謝ストレス及び
社会的ストレスに抗する運動模倣性メカニカルストレスの
作用機序解明に基づく病因・病態の理解

澤田 泰宏

国立障害者リハビリテーションセンター 病院
部長

力学的刺激を用いたモデル動物介入実験と分子・細胞実験により、運動の抗代謝ストレス / 抗社会的ストレス効果を再現することで、これらのストレスで生じる疾患の病態・病因における力学的な要素を明らかにします。また、臨床試験にて動物・細胞実験で得られた知見の Proof of Concept を達成し、有効な治療・予防法開発につなげます。

リソソームストレス応答の破綻による 神経・筋疾患発症機序の解明と 超早期バイオマーカー開発

中村 修平

奈良県立医科大学 医学部医学科
教授



アルツハイマー病、パーキンソン病などの神経・筋疾患の多くでは超早期から細胞内分解オルガネラ、リソソームの機能不全が認められます。本研究では、この背後にあると考えられる、リソソームへの種々のストレスに対するレジリエンス機構「リソソームストレス応答」の破綻の分子機構と、神経・筋疾患における病的意義を明らかにします。さらに本応答の破綻を捉えるバイオマーカーを開発し、神経・筋疾患の超早期診断の実現を目指します。

肺胞幹細胞ストレスに起因する特発性肺線維症の 早期分子経路の解明と治療薬の創製

森本 充

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



特発性肺線維症 (IPF) は原因不明の慢性進行性呼吸器疾患で、肺細胞のストレスが発症の起点と考えられます。私達は肺線維症オルガノイドを開発し、細胞分子レベルで IPF 発症を解析しています。本研究では多様な in vivo ストレスモデルと生体ライブイメージング、ヒト病理試料解析、オルガノイド培養系を使い、IPF 発症メカニズムを明らかにするとともに、早期 IPF マーカーの同定、創薬シーズの探索を実施します。



令和 5 年度採択 (令和 5 年度～令和 8 年度) 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。

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。

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、発達期ストレスは成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。

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。

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、応答経路が働き DNA の修復を行います。この機構の破綻は、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。

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にします。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。

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、腸脳関連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。

パネート細胞に着目したクローン病の病態解析

松沢 優

東京科学大学 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。

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 大学院情報科学研究科
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。

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6年度採択(令和6年度~令和9年度).....第2期

ストレスマーカーの リアルタイム・マルチモニタリングに向けた 超小型バイオセンサの開発

足立 大宜

京都大学 大学院農学研究科
特定研究員



本研究では、電極材料と直接的に電子伝達できる“導電性酵素”を活用することで、ストレスマーカーおよびその候補化合物を生体で長期計測可能な電気化学バイオセンサを開発します。本センサは、リアルタイム・マルチ・超小型という特長を有しており、データの時間/空間分解能の向上による新規バイオマーカーの発見や、複数項目の同時計測による疾病発症の予測・機構解明に貢献できると期待されます。

ストレスに対する情動反応の神経回路の解明と制御: 非ヒト霊長類におけるうつ様状態の制御

雨森 賢一

京都大学 高等研究院
特定拠点准教授



心理的・精神的ストレスに対する過剰な反応は、うつ病に繋がることがあります。本研究では、意思決定の葛藤や意欲の低下といったうつ病様の脳のストレス応答を調節する神経回路を同定し、その活動を化学遺伝学と経頭蓋局所超音波刺激法で適切に制御することを目指します。マカクザルを対象に、腹側線条体-淡蒼球経路が葛藤と意欲を制御するメカニズムを解明し、外部からストレス応答を制御する新しい治療法の可能性を探ります。

妊娠・発達期複合炎症ストレスに起因する 精神疾患症状・学習障害の疾患関連免疫細胞を 標的とした治療法の研究開発

大槻 元

京都大学 大学院医学研究科
特定教授



精神疾患は、単一のストレスだけでなく、複数の要因が重なることでリスクが高まることでリスクが高まることがわかっています。特に妊娠中の母親の感染症や、成長過程でのトラウマが、子どもの発達障害や統合失調症のリスクを高めます。動物実験でも、これらの要因が重なると、より重篤な行動異常が見られることが確認されています。私たちは、このメカニズムを解き明かし、将来の治療法開発を目指します。

温度ストレスに対する 微量金属イオンによる耐性制御

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



生体ストレス応答に関わる生体必須微量元素として様々な金属イオンが知られています。なかでも鉄イオンや銅イオンなどが関わる比較的最近見つかった細胞死経路については、その分子経路やストレス応答における生理的役割などについては、未知の点が多いです。本研究では小型モデル動物の低温ストレス耐性のオリジナルの実験系を用いて、温度ストレスによって誘導される新しい細胞死の実験モデルの確立と分子マーカーの創出を目指します。

脂肪組織の代謝ストレスによる エネルギー制御破綻の解明と治療法の開発

阪口 雅司

熊本大学 大学院生命科学研究所
助教



現代社会において肥満は深刻な問題となっており、高脂肪食と運動不足による過剰エネルギーによる代謝ストレスが、臓器のインスリン抵抗性を引き起こします。特に加齢に伴い、エネルギーの消費と体温維持に重要な役割を果たす褐色脂肪組織が退縮することが、重要な原因の一つです。本研究では、代謝ストレスが引き起こすエネルギー制御の破綻メカニズムを解明し、褐色脂肪組織の再活性化を通じた新たな治療法の開発を目指します。

ストレスメモリーによる炎症の慢性化と拡大の メカニズム解明とストレスセンシングの可視化

柴田 彩

東京大学 大学院医学系研究科
准教授



ストレスが細胞に与える影響は、単に一時的なものではなく、「ストレスメモリー」として細胞に蓄積され、将来的な細胞応答や特性に影響を与えることがあります。このストレスメモリーの蓄積は、エピゲノムの書き換えを伴い、細胞の質的な変化を引き起こし、炎症の慢性化や拡大の一因となる可能性があります。本研究では、ストレスメモリーが細胞の可塑性をどのように変化させ、病態の進行に影響を与えるかを明らかにし、ストレスメモリーと関連のある環境のセンシングを可視化することを目指します。

ストレスと臓器線維化をつなぐ エネルギー恒常性機構破綻の病態解明と臨床応用

蘇原 映誠

東京科学大学 大学院医歯学総合研究科
准教授



疾患や環境のストレスによって、エネルギー恒常性のマスタースイッチである AMPK が正しく細胞内エネルギー不全状態を感知できなくなり、臓器のエネルギー状態が破綻し線維化が進むことがわかってきましたが、その機序は不明です。ストレスと線維化とのつながりに注目しながら、この AMPK のエネルギー感知機構とその障害の詳細を解き明かし、新しい慢性腎臓病などの臓器線維化疾患の治療戦略を創出します。

毛髪一本からメンタル状態を把握する ナノ微粒子質量分析イメージング技術開発

平 修

福島大学 大学院食農科学研究科
教授



ストレス状態を簡便に把握する為に非侵襲的に採取できる毛髪に着目しました。毛髪は毛細血管を通して日々の生体情報が記録される為、精神的、物理的、化学的など異なるストレス毎に応答して産生されるバイオマーカー群を独自のナノ微粒子支援型イメージング質量分析 (Nano-PALDI IMS) でいつ、どんなストレスを受けたのかを視覚的に解明します。将来的に毛髪一本から生体情報を把握するシステム構築を目指します。

社会ストレスに対する 生体ネットワーク統合情報研究

中井 信裕

神戸大学 大学院医学研究科
特命講師



本研究は、社会ストレスが脳や自律神経系に与える影響やそれに対する個体差が生じるメカニズムが未解明であるという問題に取り組みます。VR 技術と生体マルチモニタリングを用いて、社会ストレスを受けたマウスの脳と身体活動をリアルタイムで計測し、個体のストレス状態を理解します。さらに、光遺伝学を用いて末梢と中枢のネットワークを操作し、ストレス状態を改善するための新たな治療法の開発を目指します。

核内 RNA 隔離ストレスによる 神経変性メカニズムの解明

矢吹 悌

熊本大学 発生医学研究所
准教授



プリオン性タンパク質のプロテオスタシス破綻による凝集体形成は神経変性疾患の発症要因と考えられています。RNA グアニン四重鎖 (G4RNA) は、様々なプリオン性タンパク質凝集体形成の足場となり、その病原性獲得に寄与する重要な核酸高次構造体です。本研究課題では、G4RNA を起点とした核内 RNA 隔離ストレス応答が神経細胞死の分子基盤であることを明らかにし、神経変性疾患病態発症機構の解明を目指します。