

# 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 (国立健康危機管理研究機構 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)

一部変更しましたので、必ず今年度の公募要領をご確認ください→



公募要領 P.19



# 研究開発目標



“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

#### 自然災害の被災

- ・被災生活によるストレス
- ・生活に対する不安

#### 生活環境ストレス

- ・気温、湿度、気圧、振動、化学物質等

#### Withコロナ

- ・感染への不安
- ・生活スタイルの変容

精神的・物理的・化学的な様々なストレスの暴露



疾患発症

生体の危険信号を  
早期発見

早期ストレス回避

疾患発症の予防

健康維持  
社会参画の促進

### 期待される科学的インパクト

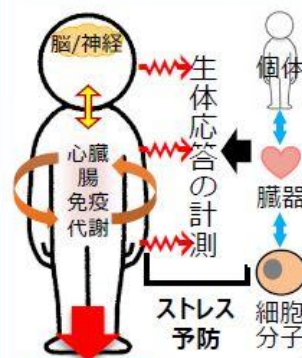
微細な生体情報を正確かつ詳細に長期的に取得できる**測定技術の進歩**とストレス暴露を客観的に捉える**新規マーカーの同定**により、疾患の**予防と早期介入**を実現。

### 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

### 細胞現象と個体現象をつなぐ研究



病態形成



測定デバイスの開発

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



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。

# 『ストレスへの応答と疾病発症に至るメカニズムの解明』 研究開発領域の概要



我が国のストレスに関する研究では、ヒトを対象とする個体レベルの研究に比べ、分子・細胞レベルの研究が盛んに進められてきた傾向がありますが、私たちが晒されるストレスとそれに対する個体の応答の多様性・複雑性を科学的に理解するためには、個体レベルの研究が必須となります。



本研究開発領域では、生命科学分野の基礎研究者、臨床医学研究者、疫学研究者、計測工学・情報工学研究者等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ことを目指します。そして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します。

# 研究開発総括（PS）の紹介



磯 博康

（国立健康危機管理研究機構 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、日本学術会議副会長、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、社会レベルで一貫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  
(東京科学大学 総合研究院高等研究府 特別栄誉教授)

## 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、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）。2024年4月東京医科歯科大学高等研究院特別栄誉教授に就任し、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。

# 研究開発総括・副総括の方針



一部変更しましたので、必ず今年度の公募要領をご確認ください

私たちの生活環境に生涯にわたって存在するストレスは多種多様かつ複雑で、それに対する身体の応答や主観的な感じ方に個人差もあるため、ストレス状態を客観的に捉えることは極めて難しい課題です。そのような難題に挑むことにより、ヒト個体におけるストレスを再定義できる革新的な成果やストレス研究の新たな潮流が生み出されることを期待します。本研究開発領域では、生命科学分野の基礎研究者、臨床医学研究者、疫学研究者、計測工学・情報工学研究者等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・細胞レベルの現象及び個体・社会レベルの現象に関する研究を、領域全体として総合的に進めることにより、以下の達成を目指します。

- (Ⅰ) ヒトのストレス暴露により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測定デバイスや信号処理技術等の新規技法の創出
- (Ⅱ) 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（ウェットなバイオマーカーに加え、画像・デジタルバイオマーカーや新しい視点のマーカーを含む）
- (Ⅲ) 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

# 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<br>(ユニットタイプ) | 総額3億円以下<br>(直接経費)     | 5.5年以内 | 2～4件程度  |
| PRIME<br>(ソロタイプ)        | 総額4,000万円以下<br>(直接経費) | 3.5年以内 | 8～12件程度 |

# AMED-CREST提案に際しての留意点①

AMED-CRESTでは、ヒト個体でのストレスへの応答の理解や客観的な評価方法の確立を目指し、

①生命科学分野の基礎研究者

②臨床医学研究者

③疫学研究者

④計測工学・情報工学研究者（データサイエンティストやAI研究者等を含む）

が密接に連携したユニットを形成する（**①～④のうち少なくとも2種類以上の組み合わせから構成される**）ことにより、研究開発を推進する提案を募集します。

## AMED-CREST提案に際しての留意点②

本年度においては、以下の(A)～(C)を採択要件として重視し、これまで採択の少なかった、**ストレスによって引き起こされる病態・疾病を対象とする臨床・社会医学研究を中心とした提案も歓迎します。**

(A) 単なる既存研究の延長でなく、研究開発計画やユニット形成が、ヒト個体を対象とするストレス研究を真の目的として、よく熟考されている。

(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、対象とする表現型やメカニズムがヒトに存在し得ることが合理的に説明できている、あるいはヒト個体レベルでのストレスとの関連性が明確である。

(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病予防に繋がるのが合理的に説明できている、あるいはヒト個体レベルでのストレスとの関連性が明確である。

**一部変更しましたので、必ず今年度の公募要領をご確認の上、ご応募ください。**

- 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、既存・新規コホート研究  
[十分な対象者数（約1万人以上）と十分な追跡期間並びに生体試料を有する研究]
- 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、バイオバンク等のビッグデータを活用したデータ駆動型研究
- 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を探索する研究、および、そのマーカーの個体レベルにおける実用性（客観性や感度など）を検証する研究
- 心理・精神的ストレスを含む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・血液・尿等に含まれる生体因子の変動を計測するための新規手法の研究開発、および新規計測機器や非侵襲的なウェアラブルデバイス等の開発研究

- 心理・精神的ストレスを含む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
- 疾病予防や治療を目的とし、疾病発症や増悪・緩解に繋がるストレス要因（急性・慢性などの質的要因、ストレス閾値や蓄積などの量的要因を含む）を解明する研究
- 日常の生活環境で晒される、物理的、化学的、生物学的、あるいは心理・精神的ストレスなど多種多様なストレスに対する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解明する研究（データベース解析やAI活用等も含む）

研究者個人の専門分野を中心に提案を行っていただくPRIMEでは、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します。

- ・様々なストレス暴露により変動する生体情報の計測に関する研究開発
- ・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
- ・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

一方で、これらに限らない挑戦的な研究提案も期待しています。

- ※ 生命科学系の提案については、将来的に医学・医療につながるような提案を推奨します。
- ※ 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ありません。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します。

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につながる。特に今年度のAMED-CRESTにおいては個体から社会レベルを中心とした研究を期待している。

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。公明正大な事前評価と採択後のPS, PO, PI間での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。

本領域の推進によって、ストレスというややぼんやりとした言葉の科学的再定義がなされることを願っています。

そのために、確固たる分子実体ならびに数ではなくキラリと光る研究実績に基づきつつ、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。

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。