AMED-CREST　PRIME

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
東京理科大学
生命科学研究所
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
研究科長・教授

今井　由美子
野崎徳洲会病院附属研究所
研究部長

片桐　秀樹
東北大学　SiRIUS（医学イノベーション研究所）　所長

高倉　伸幸
大阪大学　微生物病研究所
教授

髙橋　雅英
藤田医科大学　特命教授・統括
学術プログラムディレクター
学園学術アドバイザー　国際再生医療センター名誉センター長

古屋敷　智之
東京科学大学
大学院医歯学総合研究科・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

AMED-CREST 平成 30 年度採択（平成 30 年度～令和 5 年度）・・・・・・・・ 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。

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。

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。

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。

神経ー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。

AMED-CREST 令和元年度採択（令和元年度～令和 6 年度）・・・・・・・・ 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(*)

椛島　健治
京都大学　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。

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。

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げます。

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。腎障害の主座である近位尿細管が障害されると、近位尿細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。

AMED-CREST　令和 2 年度採択（令和 2 年度～令和 7 年度）…… 第 3 期

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
東京科学大学　総合研究院　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、損傷に伴い失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。

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
東北大学　大学院医学系研究科
教授

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げます。

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立してきました。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。

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_2 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。

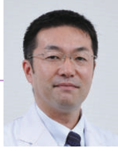
PRIME　平成 30 年度採択（平成 30 年度～令和 3 年度）…… 第 1 期

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 (*)

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うけると、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、いかにして障害をう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ともに、肝疾患の克服への貢献を目指します。

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 (*)



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。

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(*)

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。

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(*)

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。

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(*)

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。

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(*)

進藤　麻子
熊本大学発生医学研究所
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。

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(*)

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。

腸の再生における炎症記憶メカニズムの解明(*)

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、次回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。

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(*)

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。

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(*)

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。

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(*)

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。

脳損傷における免疫細胞による神経修復機構の解明(*)

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 細胞による獲得免役系とミクログリア、マクロファージを中心とした自然免役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ロファージ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。

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(*)

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。

新規生理活性ペプチドによる上皮組織修復機構の解明(*)

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 が生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。

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(*)

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。

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(*)

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。

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(*)

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。

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(*)

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。

時空間的異常センシングによるがん変異細胞除去修復(*)

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的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。

劣化した神経組織修復システムの復旧(*)

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。

PRIME　令和 2 年度採択（令和 2 年度～令和 5 年度）…… 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

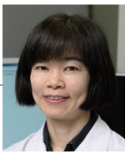
腸管では腸管神経系や免疫細胞が外的刺激を感知し、内部環境変化に適応することで恒常性を維持しておりますが、その機能異常は炎症性腸疾患や蠕動運動障害といった疾患に直結します。本研究では、特定の腸管神経サブセットの機能を操作可能な技術基盤を確立し、免疫学的解析やイメージング技術と組み合わせることで、神経系と免疫系との相互作用を介した新たな組織適応･修復機構を解明することを目指します。

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。

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。

粘膜修復・線維化の起点となる間葉系ー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繊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。

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、独自の高感度 scRNA-seq 法 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。

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。

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巣をターゲットとし、開発を進める最先端の組織 3 次元可視化技術や細胞摂動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。

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
非常勤講師

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死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。

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、胆汁うっ滞型肝障害の病態発生、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。

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。

終了課題は研究開発課題名に(*)を附記した
所属・役職は研究開発期間終了時