



“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



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

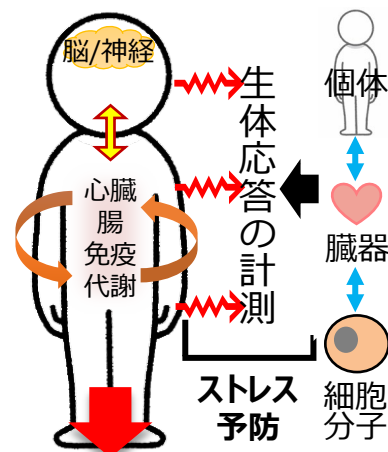


達成目標

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

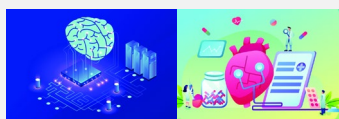
細胞現象と個体現象をつなぐ研究



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

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**。

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**。

令和5年度研究開発目標

1. 目標名

ストレスへの応答と病態形成メカニズムの解明

2. 概要

社会・環境中に存在する様々な精神的・物理的・化学的ストレスを原因とした疾患の発症を予防することは、国民全体の QOL の向上等を図る上で重要である。しかし、多様なストレスに対する生体応答を詳細に捉えることは難しく、ストレスへの暴露と病態発症の機序が不明なものも多いため、ストレス暴露に対する生体の危険信号を早期に捉えた疾患発症の予防ができていない。このため、本戦略目標では、基礎研究者と臨床研究者が密接に連携した共同研究等を通じて、ストレス応答に対する細胞レベルの現象と個体レベルの現象を科学的・統合的に理解するとともに、病態形成メカニズムの解明を目指す。

3. 趣旨

社会・環境中に存在する様々な精神的・物理的・化学的ストレスと疾患の関係に関して研究を進めることは疾患の予防や早期介入等を推進するために重要である。しかしながら、現状では、身の回りに存在する多様なストレスと生体への影響について客観的に捉えることは難しく、どの程度の暴露が個体の恒常性破綻を引き起こし病態形成に至るのか、その病態形成メカニズムが不明なものも多いため、ストレス暴露に対する生体の危険信号を早期に捉えた対処ができていない状況にある。

一方で、ストレス暴露への生体の危険視号を把握する手段に関しては、近年計測機器の高度化やウェアラブル化の進展により、生体反応を正確かつ長時間にわたり計測することが以前よりもはるかに行きやすくなりつつあり、研究を進める基盤は整いつつある。

また、「第二期健康・医療戦略」（令和2年3月27日閣議決定、令和3年4月9日一部変更）において、「予防・進行抑制・共生型の健康・医療システムの構築」の重要性が掲げられており、「第6期科学技術・イノベーション基本計画」でも「多くの国民が人生100年時代に健やかで充実した人生を送るため、健康寿命の延伸だけでなく、いくつになっても社会と主体的に関われるような、いわば『社会参加寿命』の延伸に取り組むことが求められる」とされているように、健康寿命の延伸や予防医療の推進は政策的にも重要な位置づけにある。

実際に、日本内分泌学会や日本神経内科学会の学術集会等においてもストレスを冠したセッションが組まれているなど、我が国においても多様な分野で研究が進められている。一方で、ストレスに関する世界の論文動向をみると、我が国は、細胞レベルの研究は盛んであるものの、個体レベルの研究に移るほど、競争力が低下する傾向がある。

精神的・物理的・化学的ストレスに対する細胞応答を観察する細胞レベルの研究は、細胞のストレス応答機序の解明につながる要素還元的アプローチとして重要である。しかし、ストレス

を与えた細胞を試験管内の実験で観察しただけでは、個体に暴露するどのようなストレスが様々な臓器症状や疾患を引き起こすのかを明らかにすることは難しく、細胞レベルで観察したストレス応答が実際に生体内において生じた場合に、個体レベルでどのような現象を引き起こすのかを評価することが必要になる。

一方で、コホート研究をはじめとした個体レベルの研究では、臓器症状や疾患と関連性が高いストレス要因を見出すことができる。しかし、個体が暴露した精神的・物理的・化学的ストレスが生体内においてどのように細胞レベルのストレスへと変換され各細胞を刺激して細胞のストレス応答を引き起こすのかを捉えることが難しく、個体レベルのストレスをその生体内の細胞レベルの現象へと反映させることはできていない。そのため、個体レベルの研究だけでは、分子的機序に基づいた創薬標的候補の同定や科学的・生物学的根拠に基づいた発症予防やストレス回避に役立つストレスマーカーの確立等が難しく、個体レベルのストレス暴露を分子・細胞レベルのストレス情報として捉えなおし、細胞応答機序の解明、さらには臓器症状の要因の解明につなげる必要がある。

このように、ストレスによる疾患発症機序等を理解するためには、細胞レベルの研究だけでも、個体レベルの研究だけでも不十分であり、細胞レベルの現象と個体レベルの現象を統合した研究を進めることが重要である。

今後、社会や環境中の精神的・物理的・化学的ストレスによって引き起こされるヒトの病態メカニズムを解明し、予防医療等へと応用するためには、ストレスと疾患との関係の解明を進めることが重要であり、基礎研究者と臨床研究者とが密接に連携した共同研究等を通じて細胞レベルの研究と個体レベルの研究を融合して実施していくことが必要となる。

誰もが健康を維持するための研究を進めるためには、細胞レベルと個体レベルをつなげて理解することなどストレスと疾患の関係を科学的に理解することが重要であり、今、まさに推進すべき研究領域といえる。

4. 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

5. 見据えるべき将来の社会像

4. 「達成目標」の実現を通じ、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り、ストレスを原因とする疾患の発症予防、早期発見、早期治療につなげることで、誰もが安心して健やかに生活し、社会参画が可能な社会を実現する。

6. 参考

6-1. 国内外の研究動向

ストレスに関する世界の論文動向をみると、我が国は、細胞レベルの研究は論文報告数が世界第4位と盛んなものの、個体レベルの研究に移るほど、競争力が低下する傾向（論文報告数が世界第11位）にある（米国は両者1位と世界をリードする状況）。

（国内動向）

AMED-CREST「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」（平成24年度～令和元年度）、新学術領域（研究領域提案型）「宇宙に生きる宇宙からひも解く新たな生命制御機構の統合的理解」（平成27年度～令和元年度）の中の一部の課題においてストレスに関する研究が実施されていた経緯があるが、今までにストレスに焦点を当てた大型の基盤研究プロジェクトは行われてこなかった。また、日本内分泌学会、日本神経科学学会等の学術総会においてストレスを冠するセッションが生まれ、研究成果発表や情報交換が行われているなど多様な研究は行われている。

我が国においては、細胞の酸化ストレス研究では大きな研究成果を上げている一方で、個体についてはヒトでのアンケート調査やコホート研究などが行われているものの、そこで得られた成果が分子・細胞レベルで裏付けされた現象として理解できるまでには至っていない現状があり、この点が本領域の研究を促進する上でのボトルネックになっている。

（国外動向）

米国国立補完統合衛生センター（NCCIH）において「Exposure to stressors and the development of resilience in National Guard recruits during Basic Combat Training and their first 2 years of service.」等、複数のストレスに関する研究支援が実施されている。

また、国立精神衛生研究所（NIMH）においても、「Traumatic stress Research Program」等なども推進されている。

近年海外では、エクスポソームという概念が注目されている。エクスポソームとは個人が一生の間に受けるすべての暴露とそれらの暴露が健康にどのように関係しているかを示す指標とされている。米国疾病予防管理センター（CDC）のHPにおいてもエクスポソーム研究についても記載されており、また欧州では「The European Human Exposome Network」が構築されるなど、エクスポソームへの注目度は高まっている。欧米ではストレスをエクスポソームと捉え生命現

象と合わせた理解が進められようとしている状況にあり、世界的にもストレス研究が注目されている。

6-2. 検討の経緯

「戦略目標の策定の指針」（令和元年7月科学技術・学術審議会基礎研究振興部会決定）に基づき、以下のとおり検討を行った。

1. 科学研究費助成事業データベース等を用いた国内の研究動向に関する分析及び研究論文データベースの分析資料を基に、科学技術・学術政策研究所科学技術予測センターの専門家ネットワークに参画している専門家や科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センター（CRDS）の各分野ユニット、日本医療研究開発機構（AMED）のプログラムディレクター等を対象として、注目すべき研究動向に関するアンケートを実施した。
2. 上記アンケートの結果及びライフサイエンスや医療に関連する学会の学術総会情報等を参考にして分析を進めた結果、ストレスに対する生体応答を理解し、ストレスと疾患発症との関係性を解明する研究が重要であるとの認識を得て、注目すべき研究動向「ストレス応答と病態形成メカニズムの解明」を特定した。
3. 令和4年11月に、文部科学省とAMEDは共催で、注目すべき研究動向「ストレス応答と病態形成メカニズムの解明」に関係する産学の有識者が一堂に会するワークショップを開催し、ストレスに関する注目すべき国内外の最新の研究動向、本目標におけるストレスの幅をどのように設定すべきか、細胞レベルと個体レベルの現象をつなげた科学的名研究をどのように推進すべきか、モデル動物の成果とヒト研究をどうつなげていくべきか等について議論を行い、ワークショップにおける議論や有識者ヒアリング等を踏まえ、本研究開発目標を作成した。

6-3. 閣議決定文書等における関係記載

「第二期健康・医療戦略」（令和2年3月27日閣議決定）

3.2 健康長寿社会の形成に資する新産業創出及び国際展開の促進等に係る基本方針

予防・進行抑制・共生型の健康・医療システムの構築

・「予防・進行抑制・共生型の健康・医療システム（多因子型の疾患への対応を念頭に、医療の現場と日常生活の場が、医療・介護の専門家、産業界、行政の相互の協働を得て、境目無く結び付き、個人の行動変容の促進やQOLの向上に資するシステム）」の構築を目指す。

「第6期科学技術・イノベーション基本計画」（令和3年26日閣議決定）

1章3.(1)② 一人ひとりの多様な幸せ（well-being）が実現できる社会

多くの国民が人生100年時代に健やかで充実した人生を送るため、健康寿命の延伸だけでなく、いくつになっても社会と主体的に関わるような、いわば「社会参加寿命」の延伸に取り組むことが求められる

「医療分野研究開発推進計画」（令和2年3月27日 健康・医療戦略推進本部決定）

1.2 現状認識

予防については、二次予防（疾病の早期発見、早期治療）、賛辞予防（疾病が発症した後、背必要な治療を受け、機能の維持・回復を図るとともに再発・合併症を予防すること）に留まらず、一次予防（生活習慣を改善して健康を増進し、生活習慣病等を予防すること）も合わせて取り組むべきであることが指摘されている。

7. その他

基礎研究を臨床につなげることが本研究開発目標を進めるためには重要であり、これらの活動を実施している学会との連携が期待される。

また、本研究開発目標を進める上で、生体情報を精緻に計測することも求められており、計測技術に関わる分野との連携も期待される。