

3. 国際共同研究

【採択時公表】

3- (1) 全体概要

本欄には、本事業を実施することにより、到達目標へどのように繋げていくのかを、2.に記載した実施体制等を含めて、全体的な概念を図等を使って分かりやすく示した上で、以下に続く3- (2) 研究目的及び到達目標、3- (3) 研究計画・方法の各項目について全体的な概要を簡潔にまとめて記述してください。(図と記述で1頁以内)
 なお、本3- (1)は採択された場合、採択後本会HP等で公表される予定です。

【研究目的及び到達目標】

生体は臓器を超えた生体ネットワークによって恒常性維持のための生体反応を行っており、その破綻は様々な疾患を引き起こす。炎症と線維化は、正常時には恒常性維持のために必要な生理的反応であるが、生体ネットワークによる恒常性維持機構の破綻により疾患を引き起こす。生活習慣や加齢による内的因子、そして感染症に代表される外的因子によって生じる生体ストレスは、ヒトのさまざまな組織に損傷を与え糖尿病性腎症、脂肪炎症、NASH(非アルコール性脂肪肝炎)、肝硬変、肺線維症などの慢性炎症性疾患を引き起こす。生体ストレスによって引き起こされる疾患の臓器を超えた共通の進展機序は、慢性炎症に引き続いて生じる組織・臓器の線維化である。組織・臓器の慢性炎症・線維化は、臓器の機能不全や個体死をもたらすが、未だ治療に有力な標的細胞・分子が明らかではなく、慢性炎症・線維化の発症進展機構の解明と治療法開発は、喫緊の国際的な学問的課題であり、世界が注目する課題となっている。

本研究では、国際的に共同研究を展開することで、臓器間の生体ネットワーク医学の視点から慢性炎症・線維化の発症進展機構を解明し、ヒト疾患の予防、診断や治療に結びつく技術を創出することを目的とする。そのために世界に冠たる国際共同研究体制を構築し、国際研究拠点の形成を目指す。

これまでに本研究チームは、臓器間で共通の進展過程である慢性炎症・線維化に関する成果を Nat Med, Nat Commun, Cell Metab, PNAS, J Clin Invest, Hepatology, Kid Int, Cell Rep など世界的に優れた業績として発信してきた。本研究では、世界に先駆けてマウスで同定した、心臓の線維化に関わる新規の骨髄由来線維化誘導細胞 (precursors of fibroblastic cells, preFC; CD45⁺Scal⁺C1q⁺CCR8⁺細胞; 特願2015-27050; 論文投稿中)を中心に、生体ネットワークによる恒常性維持機構とその破綻に伴う preFC の役割を腎・心・肝・膵臓・脂肪組織・肺など臓器横断的に明らかにする。事業年度内に、1)動物モデルを用いた臓器毎の骨髄由来細胞による慢性炎症・線維化の細胞分子基盤の解明、2)ヒトの疾患における慢性炎症・線維化の臨床病理と病態解明、3)バイオマーカー等の新規診断方法・治療法など先端医療開発を行う。線維化に関わる細胞分子の臓器毎の寄与の違い、preFC 細胞の遊走、細胞分化、細胞分化の誘導機構を解明し、さらにヒトにおける存在意義を明らかにし、新規の診断方法や治療手段開発を目指すことは、これまでに例が無く独創性が非常に高い。また同時に、臓器横断的に慢性炎症・線維化の解析を行うことは、独自の糖尿病腎症モデルや心腎連関モデルなどを樹立し、研究成果のある国際的トップ水準にある本研究チームにしか成し得ない(Cell Metab 2016, Nat Med 2016, Nat Commun 2016, Lancet Diabetol Endocrinol 2016, Cell Metab 2010, J Clin Invest 2001)。

国際共同研究を通じ、すでに構築してきた世界トップクラスの海外研究グループとの人の相互派遣により、本研究チームの国際研究ネットワーク強化と拡充が加速される。さらに、国際研究ネットワーク形成とともに、人的資源、共通研究ツール、ノウハウを蓄積し、生体環境をマクロ・ミクロに解析、理解できる人材を育成する。これに伴い新規の慢性炎症・線維化の学問領域を創成する。また大学院教育の充実にも寄与する。最終的に、慢性炎症・線維化機序の解明とその国際的発信を行い、臓器横断的な統合的視点をもつ、国際的な慢性炎症・線維化機序解明と、その成果を臨床に応用できる診断法・治療法を開発する国際研究拠点形成を目指す。

【研究計画・方法】

基礎研究の推進とともに、得られた知見を基に臨床応用研究も同時に行い、各研究分野を横断的に融合し、細胞分子基盤研究-臨床病理・疫学研究-診断・治療法の開発により、慢性炎症・線維化の新学術領域創成と世界に冠たる国際研究拠点の形成を目指す。

1) 動物モデルを用いた臓器毎の慢性炎症・線維化の細胞分子基盤の解明

ハーバード大学 Kelley 教授は、慢性炎症に卓越した業績を有し全身臓器の横断的解析に優れ、Lee 助教授は脂肪炎症、糖尿病の発症・進展機序に関して世界的な研究を展開している(Cell Metab 2016)。これら卓越した国際研究チームと共同し、preFC に着目して慢性炎症・線維化の細胞分子基盤の解明に取り組む。

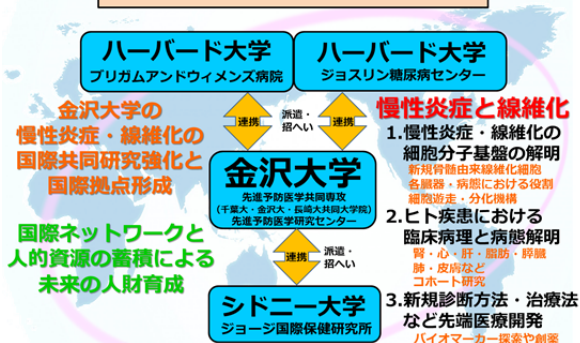
2) ヒトの疾患における慢性炎症・線維化の臨床病理と病態解明 (コホート疫学研究)

ハーバード大学 Shoelson 教授は、全米における脂肪炎症、糖尿病に対する抗炎症薬による TINSAL (Targeting Inflammation Using Salsalate) スタディーを展開した実績を持つ。臨床データを国際的に解析しているシドニー大学 Perkovic 教授 (NEJM 2015, Lancet 2016) とともに、病態解明、疫学調査を行う。

3) バイオマーカーなどの新規診断方法・治療法など先端医療開発

最終的に慢性炎症・線維化の新学術領域創成、臨床への応用を目指す。本研究により金沢大学研究チームの国際研究ネットワークが一層強化されることになる。そのため、慢性炎症・線維化の病態解明、バイオマーカー探索、創薬など包括的な開発が進展可能であり、金沢大学研究チームの優位性、業績が飛躍的に向上する。事業期間中にこれら研究者の招へい、本学からの派遣を行い、人的交流から研究成果の展開が期待できる。最終年度には、金沢にてシンポジウムを開催し、成果を発表する。なお、本事業終了後も国際共同研究ネットワークを発展させ、独創性の高い国際的にトップの分析技術を通じた慢性炎症・線維化機序解明・生体ネットワーク解明の国際研究拠点形成を拡充する。

慢性炎症-線維化の国際拠点形成



※本ページは増やせません。

(平成29年度公募)