

消化管生理学分野

Division of Gastrointestinal Pathophysiology

教授	門脇 真	Professor	Makoto Kadowaki (Ph.D.)
助教	山本 武	Assistant Professor	Takeshi Yamamoto (Ph.D.)
助教	林 周作	Assistant Professor	Shusaku Hayashi (Ph.D.)
研究員	Syed Faisal Haider Zaidi	Postdoctoral Fellow	Syed Faisal Haider Zaidi (Ph.D.)

◇研究目的

消化管疾患，特に腸管免疫性疾患の病因及び病態形成機序を解明し，それに基づく和漢薬等を含めた新規治療薬の創出に繋がる研究を目指す。

◇研究概要

消化管生理学分野では，腸管免疫性疾患，すなわち炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎及び食物アレルギーを研究対象疾患としている。近年，患者が急増している潰瘍性大腸炎は，厚労省の特定疾患に指定されている慢性で難治性の炎症性腸疾患である。腸管での免疫異常を背景とする潰瘍性大腸炎に対して，近年の粘膜免疫学の発展を背景に精力的な研究が展開されているにもかかわらず，その病因や病態形成機序などは未だ多くは不明であり，従って特異的な有用な治療薬や治療法は確立されていない。また，食物アレルギーは腸管粘膜免疫機構の未熟な小児にその頻度が高く，小児の肉体的精神的発育への影響は重大であり，さらに，いわゆる「アレルギーマーチ」の引き金となる疾患として今やその病因・病態形成機序の解明と対策は急務であるが，未だ充分にはなされていない。

消化管は生体と外界とのインターフェイスであり，多くの外来抗原に絶えず暴露されている。そのため，病原微生物を排除しつつ必要な栄養素だけを吸収し，さらに食物抗原などに対しては免疫寛容を誘起するというような“非自己である異種抗原の排除と自己に対する寛容”を巧妙に操る腸管粘膜免疫系が発達している。また，腸管は第三の自律神経系である腸管神経系を有し，中枢からほぼ独立して基本的な機能を発現することができる唯一の器官である。これらの免疫系と神経系は内分泌系と共に「腸管イントラネット」を形成し，緊密なクロストークをしながら生体の恒常性を精妙に維持している。

生体三大制御システムにより精妙に調節されている複雑系である腸管の疾患は，病因や病態が多岐にわたるため，薬理的メカニズムに限られる単剤を用いる治療法では治療効果に限界がある場合も数多くある。複雑系である腸管の免疫疾患に対する創薬戦略には，消化管全体を1つのシステムとして捉え，“消化管全体のシステムを調整する”という考え方が必要である。一方，複数の薬理作用を持つ多成分系の複合薬物である和漢薬は，生体のバランスや恒常性の維持に重きを置く薬物治療体系であり，生体の最も重要な制御システムである神経系や免疫系は，必然的に和漢薬の主要な治療標的となっている。従って，現代医療の中でも，消化管は和漢薬治療が比較的多く取り入れられている領域となっている。和漢薬はヒトでの長い使用経験（経験知）に基づく経験的臨床研究がなされてきたが，これらの経験知を人類がこれまであまり遭遇してこなかった「現代病」に適応するためには，和漢薬の詳細な作用メカニズムを科学的に解明する研究及び和漢薬治療の科学的合理性を検証する研究（科学知）は必須である。

従って，分子レベル及び生体レベルの両面から和漢薬の作用の科学基盤を確立することは，和漢薬治療に科学的エビデンスを与えるとともに，和漢薬をベースとしたより有用な治療薬の開発を可能にし，東西医学の枠を越えたより良い治療薬の創出が可能であると考えている。

◇原著論文

- 1) Emam H., Zhao QL., Furusawa Y., Refaat A., Ahmed K., Kadowaki M., Kondo T.: Apoptotic cell death by the novel natural compound, cinobufotalin. *Chemico-Biological Interactions*. 199:154-60, 2012.
- 2) Wang X., Kageyama-Yahara N., Hayashi S., Yamamoto T., Kadowaki M.: Sphingosine kinase-1-dependent and -independent inhibitory effects of zanthoxyli fructus to attenuate the activation of mucosal mast cells and ameliorate food allergies in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 862743, 2012.
- 3) Yamamoto T., Tsubota Y., Kodama T., Kageyama-Yahara., Kadowaki M.: Oral tolerance induced by transfer of food antigens via breast milk of allergic mothers prevents offspring from developing allergic symptoms in a mouse food allergy model. *Clinical & Developmental Immunology*. 721085, 2012.
- 4) Ahmed K., Furusawa Y., Tabuchi Y., Emam HF., Piao JL., Hassan MA., Yamamoto T., Kondo T., Kadowaki M.: Chemical inducers of heat shock proteins derived from medicinal plants and cytoprotective genes response. *International Journal of Hyperthermia* 28:1-8, 2012.
- 5) Lee J., Yamamoto T., Kuramoto H., Kadowaki M.: TRPV1 expressing extrinsic primary sensory neurons play a protective role in mouse oxazolone-induced colitis. *Autonomic Neuroscience* 166:72-76, 2012.
- 6) Zaidi SF., Muhammad JS., Shahryar S., Usmanghani K., Gilani AH., Jafri W., Sugiyama T.: Anti-inflammatory and cytoprotective effects of selected Pakistani medicinal plants in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 141:403-410, 2012.

◇総説

- 1) Takeuchi K., Aihara E., Kimura M., Dogishi K., Hara T., Hayashi S.: Gas mediators involved in modulating duodenal HCO₃(-) secretion. *Current medicinal chemistry* 19: 43-54, 2012.
- 2) Muhammad JS., Zaidi SF., Sugiyama T.: Epidemiological ins and outs of *helicobacter pylori*. *Journal Pakistan Medical Association*, 62: 955-95, 2012.
- 3) 林周作, 李在敏, 門脇真: コリン作動性ネットワーク 腸管神経系. *Clinical Neuroscience* 30: 658-661, 2012.
- 4) 林周作, 竹内孝治: 十二指腸重炭酸イオン分泌における硫化水素の役割. *日本薬理学会雑誌* 139: 9-12, 2012.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) 王曉宇, 林周作, 門脇真: Shikonin suppresses the activation of mucosal mast cells. 第85回日本薬理学会年会, 2012, 3. 14-16, 京都.
- 2) 林周作, 山本武, 門脇真: Daikenchuto improves DSS-induced colitis in mice. 第85回日本薬理学会年会, 2012, 3. 14-16, 京都.
- 3) Lee J., Yamamoto T., Kadowaki M.: Pathophysiological role of CGRP-expressing intrinsic primary afferent neurons in a murine model of anaphylactic intestinal inflammation. *Digestive Disease Week*, 2012, 5. 19-22, San Diego, U.S.A.
- 4) Yamaguchi A., Hayashi S., Ishikawa Y., Kunimi S., Amagase K., Takeuchi K.: Pathogenesis of steroid-induced gastric ulceration in rats: involvement of prostaglandin deficiency, pepsin

secretion, and healing impairment action.

Digestive Disease Week, 2012, 5. 19-22, San Diego, U.S.A.

- 5) Takeuchi K., Aihara E., Kumagai M., Kokado S., Hayashi S.: Effects of mustard and horseradish on HCO₃⁻ secretion and mucosal blood flow in rat stomachs: relation to TRPA1 receptor, capsaicin-sensitive afferent neuron, prostaglandin and nitric oxide.
Digestive Disease Week, 2012, 5. 19-22, San Diego, U.S.A.
- 6) 織田聡, 内田邦敏, 王暁宇, 嶋田豊, 富永真琴, 門脇真: マスト細胞における TRPM2 チャネルの機能的発現.
第 8 回 TRP チャネル研究会, 2012, 6. 14-15, 岡崎.
- 7) 林周作, 大城百恵, 山本武, 門脇真: マウス DSS 誘起大腸炎における PI3K p85 α サブユニットの役割.
第 49 回日本消化器免疫学会総会, 2012, 7. 5-6, 鹿児島.
- * 8) 門脇真: 腸管免疫性疾患に対する和漢薬からのアプローチ.
第 15 回天然薬物研究方法論アカデミー, 2012, 8. 18-19, 千葉.
- 9) 山本武, 門脇真: 葛根成分および代謝物による食物アレルギー性消化器症状の治療効果.
第 29 回和漢医薬学会学術大会, 2012, 9. 1-2, 東京.
- 10) 王暁宇, 林周作, 山本武, 門脇真: 紫雲膏の主要活性成分シコニンの核内オーファン受容体 NR4A の遺伝子発現抑制を介したマスト細胞に対する作用.
第 29 回和漢医薬学会学術大会, 2012, 9. 1-2, 東京.
- 11) 柴原直利, 小松かつ子, Zhu Shu, 山本武, 門脇真, 松永智子, 東田千尋, 宮永賢, 数馬恒平, 紺野勝弘: 伝統医薬データベースの構築 (2) .
第 29 回和漢医薬学会学術大会, 2012, 9. 1-2, 東京.
- 12) Hayashi S., Wang X., Umezaki M., Yamamoto T., Kadowaki M.: Shikonin suppresses the activation of mucosal mast cells through the inhibition of nuclear orphan receptors NR4A expression.
5th International Symposium on Scientific Research of Traditional Medicine, 2012, 10. 13, 富山.
- 13) 山本武, 金内優也, 林周作, 門脇真: $\alpha 7$ ニコチン受容体による JAK2 -カスパーゼの活性化を介した形質細胞様樹状細胞遊走抑制作用.
第 14 回日本神経消化器病学会, 2012, 11. 9, 大阪.
- 14) 李在敏, 山本武, 門脇真: 食物アレルギー病態モデルにおける CGRP 陽性神経と粘膜型マスト細胞のクロストーク.
第 14 回日本神経消化器病学会, 2012, 11. 9, 大阪.
- * 15) 門脇真: 葛根湯の粘膜免疫系での制御性 T 細胞誘導による食物アレルギー抑制作用.
第 16 回日本統合医療学会, 2012, 12. 8-9, 大阪.

◇その他

講演

- 1) 林周作: 紫雲膏の主要活性成分であるシコニンの新たな作用.
第 2 回長崎熱帯研究所・富山和漢医薬学総合研究所交流セミナー, 2012, 2. 15-16, 富山.
- 2) 門脇真: 食物アレルギーに挑む和漢薬.
和漢医薬学総合研究所 夏期セミナー, 2012, 8. 22-24, 富山.
- 3) 門脇真: 授乳期における母親の食物抗原摂取が子供の食物アレルギー発症に与える影響: 食物アレルギー病態モデルマウスを用いた実験的解析による創薬へのヒント.
第 330 回大阪大学臨床栄養研究会, 2012, 9. 10, 大阪.

受賞

- 1) 李在敏: 第 14 回日本神経消化器病学会 優秀演題賞
食物アレルギー病態モデルにおける CGRP 陽性神経と粘膜型マスト細胞のクロストーク.

2012, 11. 9, 大阪.

◇共同研究

国内

- 1) 藏本博史：京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科応用生物学部門細胞機能学分野
「逆流性食道炎の病態生理学的及び形態学的研究」
「腸管免疫性疾患における腸管神経系の役割に関する研究」
2004, 5-
- 2) 門脇孝：東京大学大学院 医学系研究科 代謝栄養病態学（糖尿病・代謝内科）
「PPAR γ 欠損マウスを用いた免疫学的研究」
「PI3 キナーゼ欠損マウスを用いた免疫学的研究」
2004, 7-
- 3) 小安重夫：慶応義塾大学 医学部 免疫学
「PI3 キナーゼ欠損マウスを用いた免疫学的研究」
2004, 7-
- 4) 東田千尋：富山大学 和漢医薬学総合研究所
「PI3 キナーゼの神経変性疾患への関与に関する研究」
2005, 10-
- 5) 富永真琴：自然科学研究機構 生理学研究所
「セルセンサー分子である TRP チャンネルを制御する天然薬物の探索とその創薬プロトタイプとしての有用性の検討」
（和漢医薬学総合研究所 2009 年度, 2010 年度 公募型共同研究 採択課題；生理学研究所 2010 年度, 2011 年度 一般共同研究 採択課題）
2009, 7-
- 6) 遠野雅徳：独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構畜産草地研究所
「天然由来微生物素材の消化管自然免疫調節機構の解明」
2009, 4-
- 7) 清水忠道：富山大学大学院医学薬学研究部（医学系）皮膚科学講座学
「漢方薬紫雲膏の主要活性成分であるシコニンの生体防御作用の解明とそれに基づく新規適応症探索」
（和漢医薬学総合研究所 2011 年度公募型共同研究 採択課題）
2011, 4-
- 8) 加藤伸一：京都薬科大学 病態薬科学系 薬物治療学分野
抗がん剤起因性腸炎に対する大建中湯, 紫苓湯および関連方剤の効果に関する研究
（和漢医薬学総合研究所 2012 年度公募型共同研究 採択課題）
2012, 4-
- 9) 清原寛章：北里大学 北里生命科学研究所 和漢薬物学
腸管免疫系に対する漢方薬の作用の解析・補中益気湯と葛根湯を例にして
（和漢医薬学総合研究所 2012 年度公募型共同研究 採択課題）
2012, 4-
- 10) 福井宣規：九州大学 生体防御医学研究所 免疫遺伝学分野
免疫修飾作用を有する漢方薬の樹状細胞機能に対する作用の解明
（和漢医薬学総合研究所 2012 年度公募型共同研究 採択課題）
2012, 4-

◇研究費取得状況

- 1) 平成 24 年度 日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究 (B) 代表：林周作
研究課題：潰瘍性大腸炎に対する新規治療薬の探索研究-大建中湯の作用機序解明
- 2) 平成 24 年度 日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究 (B) 代表：山本武
研究課題：葛根湯の腸管粘膜免疫系での樹状細胞を介したアレルギー性免疫応答制御作用の検討
- 3) 平成 24 年度 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C) 代表：門脇真 分担：山本武，林周作
研究課題：腸管免疫系でのヘルパーT 細胞分化制御を介した葛根湯の末梢性免疫寛容誘導作用の検討
- 4) 平成 24 年度 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (B) 分担：門脇真
研究課題：薬用資源植物の多様性を利用した伝統薬の永続的利用プログラムの構築
- 5) 平成 24 年度 厚生労働省 創薬基盤推進研究事業 分担：山本武
研究課題：漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベース構築のための基盤整備に関する研究 (川原班)
- 6) 平成 24 年度 財団法人 喫煙科学研究財団 代表：門脇真 分担：山本武，林周作
研究課題：免疫応答変化を介した潰瘍性大腸炎の発症と喫煙-樹状細胞での $\alpha 7$ 型ニコチン受容体を介する抗炎症・免疫作用の分子メカニズムの解明-
- 7) 平成 24 年度 財団法人 喫煙科学研究財団 分担：山本武
研究課題：Heat shock protein 70 による大腸での発癌抑制効果に対する喫煙の影響
- 8) 平成 24 年度 文部科学省イノベーションシステム整備事業
ほくりく健康創造クラスター事業 【広域化プログラム】ほくりく先導型研究開発の国際連携拠点形成 天然薬物の遺伝子解析等に基づく標準化研究 分担：門脇真
- 9) 平成 24 年度 文部科学省イノベーションシステム整備事業
ほくりく健康創造クラスター事業 【広域化プログラム】ほくりく先導型研究開発の国際連携拠点形成 東西医学融合医療モデル国際共同開発 代表：門脇真
- 10) 平成 24 年度 和漢医薬学総合研究所 公募型共同研究 (一般研究) 分担：門脇真
研究課題：免疫修飾作用を有する漢方薬の樹状細胞機能に対する作用の解明
- 11) 平成 24 年度 和漢医薬学総合研究所 公募型共同研究 (一般研究) 分担：山本武
研究課題：腸管免疫系に対する漢方薬の作用の解析・補中益気湯と葛根湯を例にして
- 12) 平成 24 年度 和漢医薬学総合研究所 公募型共同研究 (一般研究) 分担：林周作
研究課題：抗がん剤起因性腸炎に対する大建中湯，紫苓湯および関連方剤の効果に関する研究

◇研究室在籍者

薬学部 3 年生：小森宏次
 ：八代智江
薬学部 4 年生：濱田貴之
 ：松並恵未
薬学部 5 年生：原優加
薬学部 6 年生：大城百恵
大学院修士 1 年：Putu Era Sandhi Kusuma Yuda
大学院博士 2 年：金志法
大学院博士 3 年：李在敏
研 究 員：Syed Faisal Haider Zaidi
 ：Ahemed Kanwal

: Zhang Yue

外国人客員研究員：王晓宇（2012.4.1.-2012.9.30）

研 究 生：織田聡（富山大学大学院医学薬学研究部和漢診療学講座）

◇学位（修士，博士）取得者

博士論文

王晓宇：Search for therapeutic agents against food allergy from traditional medicines and elucidation of their underlying mechanisms in mucosal mast cells

修士論文

金内優也：潰瘍性大腸炎病態モデルにおける形質細胞様樹状細胞の機能制御を介したコリン性抗炎症機構の役割