

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

1. 潰瘍性大腸炎及び大腸炎関連発がんの病因及び病態形成機序の解明
2. 食物アレルギーの病因及び病態形成機序の解明
3. 粘膜型マスト細胞や樹状細胞の病態生理学的役割とその活性化制御機構の解明
4. 腸管粘膜免疫系と自律神経系のクロストークの解明
5. 腸管免疫性疾患におけるコリン性抗炎症・免疫機構の解明
6. 腸管免疫寛容機構の解明
7. 腸管免疫性疾患の病因及び病態形成機序に基づく和漢薬からの創薬研究

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，全末梢リンパ球の60-70%が集積している。また，腸管は第三の自律神経系であり脊髄に匹敵する神経細胞を持つ腸管神経系を有し，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。

消化管生理学分野では，近年患者が急増してきている難治性腸管免疫性疾患である潰瘍性大腸炎及び食物アレルギーを対象疾患として，「腸管イントラネット」の破綻という俯瞰的視点も含めてその病因・病態を解明し，それに基づき，和漢薬・漢方薬を「臨床予測性の高い」創薬リソースとして，有用な治療薬の創出に繋がる研究を行うことを目的としている。

また，複合薬物である和漢薬は生体の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，必然的に和漢薬治療の大きなターゲットとなっている。従って，現代医療の中でも，複雑系である消化管疾患は漢方薬治療が比較的多く取り入れられている領域である。そこで，先端的研究技術を用いて，遺伝子レベル，分子レベル，細胞レベル及び生体レベルで漢方薬の作用を解明することは，経験則で行われてきた漢方薬治療に科学的エビデンスを賦与とともに，漢方薬をベースとしたより有用な治療薬の開発を可能にすると考えている。

◇原著論文

- 1) Piao J.L., Cui Z.G., Furusawa Y., Ahmed K., Rehman M.U., Tabuchi Y., Kadowaki M., Kondo T.: The molecular mechanisms and gene expression profiling for shikonin-induced apoptotic and necroptotic cell death in U937 cells.
Chemico-Biological Interactions. 205: 119-127, 2013.
- 2) Oda S., Uchida K., Wang X., Lee J., Shimada Y., Tominaga M., Kadowaki M.: TRPM2 contributes to antigen-stimulated Ca²⁺ influx in mucosal mast cells.
Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. 465: 1023-1030, 2013.
- 3) Lee J., Yamamoto T., Hayashi S., Kuramoto H., Kadowaki M.: Enhancement of CGRP sensory afferent innervation in the gut during the development of food allergy in an experimental murine model.
Biochemical and Biophysical Research Communications. 430: 895-900, 2013.
- 4) Kuramoto H., Kadowaki M., Yoshida N.: Morphological demonstration of a vagal inhibitory pathway to the lower esophageal sphincter via nitroergic neurons in the rat esophagus.
Neurogastroenterology & Motility. 25: 485-494, 2013.
- 5) Hayashi S., Kurata N., Kitahirachi E., Nishimura Y., Amagase K., Yano T., Takeuchi K.: Cinacalcet, a calcimimetic, prevents nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small intestinal damage in rats.
Journal of Physiology and Pharmacology. 64: 453-463, 2013.

◇総説

- 1) 林周作, 倉田直人, 竹内孝治 : Ca 感受受容体と NSAIDs 誘起小腸損傷.
G.I.Research 21: 150-157, 2013.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Yamamoto T., Matsunami E., Kanauchi Y., Kadowaki M.: Migration of plasmacytoid DC is inhibited though JAK2-caspase-3 pathway activated by $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors.
Keystone Symposia, 2013, 3, 3-8, Keystone, U.S.A.
- 2) 林周作, 濱田貴之, 門脇真 : Nicotine suppresses colonic tumorigenesis associated with chronic colitis in mice.
第 86 回日本薬理学会 年会, 2013, 3, 21-23, 福岡.
- * 3) 門脇真.: 温度感受性 TRP チャネルの漢方医薬学的研究 : 陰陽証への TRP チャネルの関与.
日本薬学会 第 133 年会, 2013, 3, 27-30, 横浜 .
- 4) Yamamoto T., Matsunami E., Kanauchi Y., Kadowaki M.: Activation of the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway Through Alpha-7 Nicotinic Acetylcholine Receptors Improves Symptoms in Murine Oxazolone-Induced Ulcerative Colitis by Inhibiting Migration of Plasmacytoid Dendritic Cells.
Digestive Disease Week, 2013, 5, 18-21, Orlando, U.S.A.
- 5) Hayashi S., Hamada T., Kadowaki M.: Nicotine Suppresses Colonic Tumorigenesis Associated With Chronic Colitis in Mice Through the Inhibition of IL-6 and TNF- α Expression.
Digestive Disease Week, 2013, 5, 18-21, Orlando, U.S.A.
- 6) Zaidi SF., Sugiyama T.: Novel phosphorylation of EGFR via p38/ERK Activation in *H. pylori*-infected Gastric Cells.
第 19 回日本ヘリコバクター学会学術集会, 2013, 6, 28-29, 長崎.
- 7) Yamamoto T., Kadowaki M.: Induction of Foxp3⁺CD4⁺ Regulatory T Cells as a Novel Mechanism Underlying the Therapeutic Action of Kakkonto, a Traditional Japanese Herbal Medicine, in a

Murine Food Allergy Model.

16th International Congress of Mucosal Immunology, 2013, 7, 17-20, Vancouver, Canada.

- 8) Lee J., Kim J., Zaidi SF., Kadowaki M.: Pathophysiological role of CGRP-expressing intrinsic primary afferent neurons in a murine model of food allergy.
8th Congress of International Society for Autonomic Neuroscience, 2013, 7, 29-8. 2, Giessen, Germany.
- 9) 山本武, 小森宏次, 数馬恒平, 門脇真: 葛根湯成分プエラリンによる食物アレルギー抑制機序の検討.
第30回和漢医薬学会学術大会, 2013, 8, 31-9. 1, 金沢.
- 10) 山本武, 数馬恒平, 紺野勝弘, 門脇真: 富山県産学官共同開発オリジナルブランド医薬品「エッセン」のマウス消化管運動不全モデルに対する作用.
第30回和漢医薬学会学術大会, 2013, 8, 31-9. 1, 金沢.
- 11) 柴原直利, 条美智子, 小松かつ子, Zhu Shu, 門脇真, 山本武, 東田千尋, 紺野勝弘, 数馬恒平: 伝統医薬データベースの構築 (3) .
第30回和漢医薬学会学術大会, 2013, 8, 31-9. 1, 金沢.
- 12) Zaidi S.F., Yashiro T., Lee J., Kim J., Kadowaki M.: In vitro activation of murine myenteric neurons by IgE-antigen and mediators released from mucosal mast cell.
第15回日本神経消化器病学会, 2013, 11, 7-8, 出雲.
- 13) 金志玄, 李在敏, 山本武, 門脇真: CGRP enhances calcium ionophore-induced degranulation of mucosal-type murine bone marrow-derived mast cells.
日本薬学会北陸支部 第125回例会, 2013, 11, 17, 金沢.
- 14) 濱田貴之, 林周作, 門脇真: DSS誘起大腸炎モデルマウスにおける腸管マクロファージの機能制御を介した PI3Kp85 α の役割.
日本薬学会北陸支部 第125回例会, 2013, 11, 17, 金沢.
- 14) 八代智江, Zaidi SF., 門脇真: IgE受容体を介した腸管神経の活性化.
日本薬学会北陸支部 第125回例会, 2013, 11, 17, 金沢.
- 15) 小森宏次, 山本武, 門脇真: 食物アレルギー病態モデルにおける制御性 T 細胞の誘導によるプエラリンの治療効果.
日本薬学会北陸支部 第125回例会, 2013, 11, 17, 金沢.
- * 16) 門脇真: 食物アレルギー病態モデルにおける葛根湯の有効性とその免疫学的作用機序.
第63回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2013, 11, 28-30, 東京.

◇その他

講演

- 1) 門脇真, 小松かつ子: 東西医薬融合医療モデル国際共同開発・天然薬物の遺伝子解析等に基づく標準化研究<広域化プログラム>.
ほくりく健康創造クラスタ成果発表会, 2013, 2, 15, 富山.
- 2) 門脇真: 数理モデルから紐解く漢方薬の正体～富山大学和漢医薬学総合研究所の漢方研究に関する情報提供～.
FIRST 合原先端数理モデルプロジェクト公開セミナー, 2013, 7, 24, 東京.
- * 3) 門脇真: ムラサキの生化学研究, 特にシコニンの抗アレルギー作用の分子作用機序の研究.
第1回ムラサキに関するシンポジウム, 2013, 11, 3, 名古屋.
- 4) 門脇真: コリン性抗炎症機構の分子メカニズム.
鹿児島大学大学院歯学総合研究科生理学セミナー, 2013, 12, 9, 鹿児島.

◇非常勤講師

- 1) 門脇真：鹿児島大学医学部，講義「消化器生理」，2013, 12, 9, 鹿児島.

◇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) 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-
- 5) 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-
- 6) 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-
- 7) 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，2013 年度公募型共同研究 採択課題）
2012, 4-
- 8) 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-
- 9) 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 25 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 25 年度 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C) 代表：山本武
研究課題：葛根湯の粘膜免疫系での制御性 T 細胞誘導による抗アレルギー効果
- 3) 平成 25 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
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と治療効果の科学的検証
- 4) 平成 25 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 25 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：薬用植物栽培並びに関連産業振興を指向した薬用植物総合情報データベースの拡充と情報整備に関する研究 (川原班)
- 6) 平成 25 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ー樹状細胞での $\alpha 7$ 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ー
- 7) 平成 25 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
- 8) 平成 25 年度 内閣府 最先端研究開発支援プログラム
複雑系数理モデル学の基礎理論構築とその分野横断的科学技术応用 分担：門脇真

◇研究室在籍者

- 薬学部 3 年生：糸井佳奈
- 薬学部 3 年生：緒方華子
- 薬学部 4 年生：小森宏次
- 薬学部 4 年生：八代智江
- 薬学部 5 年生：松並恵未
- 薬学部 5 年生：原優加
- 大学院修士 1 年：濱田貴之
- 大学院修士 1 年：Zhang Yue
- 大学院修士 2 年：Putu Era Sandhi Kusuma Yuda
- 大学院博士 3 年：金志法
- 研 究 員：Syed Faisal Haider Zaidi (2012, 4, 1-2013, 11, 5)
：Ahmed Kanwal (2012, 4, 1-2013, 10, 31)
- 外国人客員研究員：李在敏 (2013, 4, 1-2013, 6, 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, 2009, 4, 1-2013, 3, 31)

◇学位 (修士, 博士) 取得者

博士論文

李在敏：A study of the neuro-immune interaction in murine models of gastrointestinal immune-mediated diseases

織田聡：TRPM2 contributes to antigen-stimulated Ca^{2+} influx in mucosal mast cell