

## 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。

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。

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主な対象疾患として，「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，さらに漢方薬版ドラッグ・リポジショニング等により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。

## ◇原著論文

- 1) Yamamoto T., Fujiwara K., Tsubota Y., Kageyama-Yahara N., Hayashi S., Kadowaki M.: Induction of Regulatory T Cells as a Novel Mechanism Underlying the Therapeutic Action of Kakkonto, a Traditional Japanese Herbal Medicine, in a Murine Food Allergy Model. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 169: 146-156, 2016. doi: 10.1159/000445433.
- 2) Shi Y. H., Zhu S., Tamura T., Kadowaki M., Wang Z., Yoshimatsu K., Komatsu K.: Chemical Constituents with Anti-allergic Activity from the Root of *Edulis Superba*, a Horticultural Cultivar of *Paeonia Lactiflora*. *J. Nat. Med.*, 70: 234-240, 2016. doi: 10.1007/s11418-016-0966-4.
- 3) Yamamoto H., Maeda K., Arima H., Sonoda H., Shimizu T., Mekata E., Kaida S., Yamaguchi T., Murata S., Miura K., Kadowaki M., Tani M.: Perioperative Adiponectin Measurement is Useful for Prediction of Postoperative Infection in Patients with Colorectal Cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 23 (Suppl 4): 540-545, 2016. doi: 10.1159/000445433.
- 4) Takeuchi K., Endoh T., Hayashi S., Aihara T.: Activation of Muscarinic Acetylcholine Receptor Subtype 4 is Essential for Cholinergic Stimulation of Gastric Acid Secretion: Relation to D cell/Somatostatin. *Front. Pharmacol.*, 7: 278, 2016. doi: 10.3389/fphar.2016.00278.
- 5) Yamada-Nomoto K., Yoshino O., Akiyama I., Ushijima A., Ono Y., Shima T., Nakashima A., Hayashi S., Kadowaki M., Osuga Y., Saito S.: Alpha-7 Nicotinic Acetylcholine Receptor (nAChR) Agonist Inhibits the Development of Endometriosis by Regulating Inflammation. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 76: 491-498, 2016. doi: 10.1111/aji.12592.
- 6) Nagata Y., Yamamoto T., Hayashi M., Hayashi S., Kadowaki M.: Improvement of Therapeutic Efficacy of Oral Immunotherapy in Combination with Regulatory T Cell-Inducer Kakkonto in a Murine Food Allergy Model. *PLoS One*, 12: e0170577, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0170577.

## ◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Hayashi S., Hamada T., Itoi K., Kadowaki M.: PI3 Kinase p85 $\alpha$  Subunit-Deficient Macrophages Suppress the Development of DSS-induced Acute Colitis due to the Enhancement of IL-10 Production. *Digestive Disease Week 2016*, 2016, 5, 21-24, San Diego.
- 2) Ogata H., Yamamoto T., Kadowaki M.: TLR Ligands Activate Murine Enteric Neurons through an Increase in Intracellular Calcium Concentration. *Digestive Disease Week 2016*, 2016, 5, 21-24, San Diego.
- 3) 長田夕佳, 山本 武, 門脇 真.: 葛根湯と経口免疫療法の併用療法モデルによるレチノイン酸代謝酵素抑制を介した制御性T細胞の誘導. 第65回日本アレルギー学会学術大会, 2016, 6, 17-19, 東京.
- 4) 林 周作, 濱田貴之, ジンス ドナルド, 門脇 真.: 腸管マクロファージのIL-10産生亢進を標的とした炎症性腸疾患に対する新規治療戦略. 生体機能と創薬シンポジウム2016, 2016, 8, 25-26, 仙台.
- 5) 山本 武, 長田夕佳, 林美智慧, 門脇 真.: 経口免疫療法による食物アレルギーの治療における葛根湯の併用効果のモデルマウスを用いた検討. 第33回和漢医薬学会学術大会, 2016, 8, 27-28, 東京.
- 6) 緒方華子, 山本 武, 門脇 真.: 正常マウス腸管における腸管神経と樹状細胞の形態学的及び生理学的連関の検討. 第18回日本神経消化器病学会, 2016, 9, 9-10, 札幌.
- \* 7) 門脇 真.: 腸管における神経系と免疫系のクロストーク. 日本食品免疫学会 第12回学術大会 (JAFI2016), 2016, 11, 9-10, 東京.

- \* 8) Kadowaki M.: Generation of Technologies of Big Data Analysis to Effectively Utilize Kampo Medicines in Medical Practice. The 6th International Symposium in Phytochemicals-Bioactivities and Diseases Prevention of Phytochemicals and Natural Products for Health, 2016, 11, 25-26, Chiayi.
- 9) Zinsou D., Hayashi S., Kadowaki M.: Search for New Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Screening of Natural Medicines that Increases Interleukin-10 in Intestinal Macrophages. The 6th International Symposium in Phytochemicals-Bioactivities and Diseases Prevention of Phytochemicals and Natural Products for Health, 2016, 11, 25-26, Chiayi.
- 10) 窪野孝貴, 林 周作, 梅寄雅人, 門脇 真.: インシリコスクリーニングを用いた炎症性腸疾患に対する新規治療薬の探索. 日本薬学会 北陸支部 第 128 回例会, 2016, 11, 27, 金沢.
- 11) 長田夕佳, 山本 武, 林美智慧, 門脇 真.: 腸管制御性 T 細胞誘導能を持つ葛根湯と経口免疫療法の併用療法は食物アレルギー病態モデルでの治療効果を亢進させる. 日本薬学会 北陸支部 第 128 回例会, 2016, 11, 27, 金沢.
- 12) Hayashi S., Zinsou D., Tobe K., Kadowaki M.: CD206 Positive Macrophages is Involved in the Resolution of Intestinal Injury. The 19th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience (Chronic Inflammation - Initiation, Progression and Resolution), 2017, 1, 20-21, Suita.
- 13) 林 周作, ジンス ドナルド, 糸井佳奈, 若林ののか, 門脇 真.: IL-10 を高産生する腸管マクロファージは急性大腸炎の発症を抑制する. 第 90 回日本薬理学会年会, 2017, 3, 15-17, 長崎.

## ◇その他

### 講演

- 1) 門脇 真.: 漢方薬成分のインシリコ標的タンパク質探索による漢方薬リポジショニング. フォーラム富山「創薬」第 43 回研究会「情報科学・計算科学・数理科学から創薬への新展開～ウェット研究とドライ研究のコラボレーション～」, 2016, 5, 12, 富山.
- 2) Kadowaki M.: Induction of Regulatory T Cells as a Novel Mechanism Underlying the Therapeutic Action of Kakkonto, a Traditional Japanese Herbal Medicine that Originated in China (Ge gen Tang), in a Murine Food Allergy. Global University Network of Traditional Medicine (GUNTM) 2016, 2016, 5, 27-29, Shanghai.
- 3) 門脇真.: お腹の具合が悪い時のお薬. 富山市民大学「生活医学薬学を学ぶ」, 2016, 7, 8, 富山.
- 4) 門脇真.: 和漢薬による未病治療へのアプローチ. 富山県製薬薬剤師会年会, 2016, 7, 12, 富山.
- 5) 門脇真.: 炎症関連大腸発癌における腸内細菌叢の病的変化 dysbiosis に対するニコチン及びニコチン受容体活性化の影響. 喫煙科学研究財団 特定研究「炎症性腸疾患における腸内細菌叢のゲノムワイド解析と喫煙による変化」, 2016, 7, 20, 東京.
- 6) Kadowaki M.: Exploratory Studies for Drug Discovery against Food Allergy from Traditional Medicines and Elucidation of Their Underlying Mechanisms in Mucosal Mast Cells. Lecture in Hasanuddine University, 2016, 8, 2, Makassar.
- 7) Kadowaki M.: Introduction of the Institute of Natural Medicine. 4th Toyama - Basel Joint Symposium, 2016, 8, 25-26, Basel.
- 8) 門脇真.: 和漢薬による「未病」へのアプローチ. 平成 28 年度国立大学附置研究所・センター長会議 第 2 部会シンポジウム「医食同源」, 2016, 10, 29, 岡山.
- 9) Kadowaki M.: Creation of Application Technologies of Big Data Analysis to Effectively Utilize Kampo Medicines in Medical Practice. ソウル大学天然物科学研究所ジョイントシンポジウム, 2016, 11, 8, Toyama.
- 10) 門脇真.: 漢方薬を医療で利活用するための新しいアプローチ. NPO 富山のくすし 平成 28 年度第 8 回漢方医学と生薬講座, 2016, 12, 10, 富山.

## 受賞

- 1) Hayashi S., Hamada T., Itoi K., Kadowaki M.: Poster of Distinction 「Digestive Disease Week 2016」. PI3 Kinase p85 $\alpha$  Subunit-Deficient Macrophages Suppress the Development of DSS-induced Acute Colitis due to the Enhancement of IL-10 Production. 2016, 5, 21-24, San Diego.
- 2) 林 周作.: 優秀発表賞 「日本薬学会薬理系薬学部会 生体機能と創薬シンポジウム 2016」. 腸管マクロファージの IL-10 産生亢進を標的とした炎症性腸疾患に対する新規治療戦略. 2016, 8, 25-26, 仙台.
- 3) Zinsou Donald.: 2nd Place Oral Presentation Award 「The 6th Symposium on Bioactivities and Disease Prevention of Phytochemicals and Natural Products for Health」. Search for New Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Screening of Natural Medicines that Increases Interleukin-10 in Intestinal Macrophages. 2016, 11, 25-26, Chiayi.

## ◇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）  
小安重夫：理化学研究所 統合生命医科学研究センター  
「PI3 キナーゼ欠損マウスを用いた免疫学的研究」  
2004, 7-
- 3) 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 2012-2013 年度, 2015 年度公募型共同研究 採択課題）  
2012, 4-
- 4) 合原一幸：東京大学 生産技術研究所  
「数理モデルから紐解く漢方薬の複雑系動力学  
～「未病」の検出からの新たな創薬に向けて～」  
（和漢医薬学総合研究所 2014-2015 年度公募型共同研究 採択課題）  
2013, 11-
- 5) 立川仁典：横浜市立大学大学院 生命ナノシステム科学研究科  
山西芳宏：九州大学高等研究院 生体防御医学研究所  
「和漢薬のターゲットタンパク質のインシリコ探索」  
（和漢医薬学総合研究所 2014-2015 年度公募型共同研究 採択課題）  
2014, 4-
- 6) 山本寛：滋賀医科大学 外科学講座 消化器外科  
「腹部外科手術周術期における大建中湯の効果」  
（和漢医薬学総合研究所 2014-2015 年度公募型共同研究 採択課題）  
2014, 4-
- 7) 稲垣直樹：岐阜薬科大学 機能分子学大講座 薬理学研究室  
「食物アレルギーの予防・治療における新たな可能性の探索」  
（和漢医薬学総合研究所 2015 年度公募型共同研究 採択課題）  
2015, 4-

- 8) 安達貴弘：東京医科歯科大学 難治疾患研究所 免疫疾患分野  
「腸管神経系と腸管粘膜免疫系の相互作用の解明」  
2016, 12-

#### ◇研究費取得状況

- 1) 平成 28 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：CD206 陽性マクロファージの腸管の恒常性維持及び炎症性腸疾患における役割の解明
- 2) 平成 28 年度 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (B) 代表：門脇 真 分担：山本 武, 林周作  
研究課題：漢方薬成分のインシリコ標的タンパク質探索による漢方薬リポジショニング
- 3) 平成 28 年度 日本学術振興会科学研究費 挑戦的萌芽研究 代表：門脇 真  
研究課題：漢方薬・大建中湯を応用した慢性大腸炎関連発癌に対する新規薬物治療戦略
- 4) 平成 28 年度 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) 代表：山本 武  
研究課題：葛根湯併用による安全かつ効率的な経口免疫療法による食物アレルギーの治療方法の確立
- 5) 平成 28 年度 富山大学 機能強化経費 (機能強化促進分) 分担：林周作  
研究課題：医薬学と複雑系数理学からの挑戦 ～「未病」の解明、そして新たな医療体系の構築と、地域との連携による健康人口の増加～
- 6) 平成 28 年度 学長裁量経費 部局長リーダーシップ支援経費 新規戦略的研究プロジェクト経費 代表：林周作  
研究課題：慢性炎症を背景とした発がんを抑制する和漢薬の開発  
－腸内細菌叢の病的変化 *dysbiosis* の改善－
- 7) 平成 28 年度 学長裁量経費 部局長リーダーシップ支援経費 若手研究者研究支援経費 代表：山本武
- 8) 平成 28 年度 学長裁量経費 部局長リーダーシップ支援経費 若手研究者研究支援経費 代表：林周作
- 9) 平成 28 年度 公益財団法人 喫煙科学研究財団 代表：門脇真 分担：林周作, 山本 武  
研究課題：炎症性腸疾患における腸内細菌叢のゲノムワイド解析と喫煙による変化  
－炎症関連大腸発がんにおける腸内細菌叢の病的変化 *dysbiosis* に対するニコチン及びニコチン受容体活性化の影響－
- 10) 2016 年度 公益財団法人 武田科学振興財団 薬学系研究奨励 代表：林 周作  
研究課題：腸管マクロファージの IL-10 産生を標的とした炎症性腸疾患に対する治療戦略

#### ◇研究室在籍者

薬学部 3 年生：仙道水月  
薬学部 3 年生：宮田佳奈  
薬学部 4 年生：林美智慧  
薬学部 6 年生：糸井佳奈  
大学院修士 1 年：苟 巧  
大学院修士 1 年：張 詩雨  
大学院修士 1 年：窪野孝貴  
大学院修士 1 年：若林ののか  
大学院修士 2 年：緒方華子  
大学院博士 1 年：金内優也  
大学院博士 2 年：Zinsou Donald  
大学院博士 3 年：長田夕佳  
研 究 生：Ai Hertati  
研 究 支 援 員：野嶽 旭（2016 年 4-10 月）

#### ◇学位（修士，博士）取得者

博士論文

長田夕佳：生体バリアである皮膚と消化管における抗原特異的アレルギーの発症に關与する責任細胞の解析と創薬研究

修士論文

緒方華子：腸管神経系に発現する Toll 様受容体の生理学的意義の検討