

## 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. 腸管粘膜免疫系と腸管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) Sawada R., Iwata M., Umezaki M., Usui Y., Kobayashi T., Kubono T., Hayashi S., Kadowaki M., Yamanishi Y.: KampoDB, database of predicted targets and functional annotations of natural medicines. *Sci Rep.*, 8:11216, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-29516-1.

## ◇総説

- 1) 山本 武.: 食物アレルギー病態モデルマウスを用いて新たに見出した葛根湯併用経口免疫療法の根本的治療法としての提案. *LABIO21* 74: 17-20, 2018.

## ◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- \* 1) 山本武.: マウス食物アレルギー病態モデルを用いて新たに見出した葛根湯併用経口免疫療法の根本的治療法としての提案. 第 65 回日本実験動物学会, 2018, 5, 16-18, 富山
- 2) Zhang Y., Yamamoto T., Kadowaki M.: Therapeutic effects of inhibitors of the migration of plasmacytoid dendritic cells, but not conventional dendritic cells in a murine colitis model. *Digestive Disease Week 2018*, 2018, 6, 2-5, Washington DC.
- 3) Hayashi S., Wakabayashi N., Kadowaki M.: Berberine Chloride, an Enhancer of IL-10 Production in Macrophages, Suppresses the Development of an Experimental Colitis in Mice. *Digestive Disease Week 2018*, 2018, 6, 2-5, Washington DC.
- 4) Gou Q., Yamamoto T., Kadowaki M.: Ahr agonist, combined with oral immunotherapy can alleviate allergic symptoms by induction of CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in a murine food allergy model. 第 67 回日本アレルギー学会学術大会, 2018, 6, 22-24, 千葉.
- 5) 長田夕佳, 山本 武, 門脇 真.: 経口免疫療法モデルマウスを用いた 葛根湯併用療法の寛解維持効果の検討. 第 67 回日本アレルギー学会学術大会, 2018, 6, 22-24, 千葉.
- 6) Hayashi S., Wakabayashi N., Ogawa Y., Hertati A., Kadowaki M.: Enhancer of IL-10 production in intestinal macrophages ameliorates an experimental colitis in mice. 10th International Symposium on Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organoprotection. 2018, 6, 28-30, Kyoto.
- 7) Hayashi S., Wakabayashi N., Kadowaki M.: Berberine Chloride Suppresses the Development of Murine Acute Colitis due to the Enhancement of IL-10 Production in Macrophages. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018), 2018, 7, 1-6, 京都
- 8) 門脇 真.: 腸管神経は IL-6 の産生・放出による樹状細胞の機能制御を介して腸管免疫恒常性の維持に寄与する. 第 8 回 オルソオルガノジェネシス検討会, 2018, 7, 5-6, 札幌.
- 9) 林 周作, Hertati Ai, 小川雄大, 門脇 真.: 炎症性腸疾患における Dysbiosis に対するニコチン受容体活性化の影響. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2018, 2018, 8, 25, 福岡.
- 10) Ogata H., Zhang S., Yamamoto T., Kadowaki M.: Enteric neurons regulate dendritic cells by releasing IL-6 in the mouse colonic mucosa. 3rd Meeting of the federation of neurogastroenterology and motility (FNM 2018), 2018, 8, 29- 9, 1, Amsterdam.
- \* 11) 山本 武.: 葛根湯の制御性 T 細胞誘導作用を活用した食物アレルギーの新規治療法の開発研究. 学術貢献賞受賞講演, 第 35 回 和漢医薬学会学術大会, 2018, 9, 1-2, 岐阜.
- 12) 山本 武, 長田夕佳, 門脇 真.: 葛根湯併用経口免疫療法による食物アレルギー治療の寛解維持効果についてモデルマウスを用いた検討. 第 35 回 和漢医薬学会学術大会, 2018, 9, 1-2, 岐阜.
- 13) 山本 武, 張 玥, 門脇 真.: 形質細胞用樹状細胞の遊走を制御する生薬含有化合物の探索とその化合物による腸炎モデルに対する治療効果. 第 35 回 和漢医薬学会学術大会, 2018, 9, 1-

- 2, 岐阜.
- \* 14) Yamamoto T.: Therapeutic effect and preventive effect of kakkonto on food allergy. 2018 CAP Sikchi symposium, The Relationship between Medicinal Food and Nutrition in Health Care, 2018, 9, 6-7, Jeju, Korea.
  - 15) Zhang S., Ogata H., Yamamoto T., Kadowaki M.: Enteric neurons interact with dendritic cells in the mouse colonic mucosa by releasing IL-6. Falk symposium, IBD and Liver: East Meets West, 2018, 9, 7-8, Kyoto.
  - 16) Zinsou D., Hayashi S., Kadowaki M.: Exploration for natural medicines that stimulate the production of IL-10 in intestinal macrophages as a novel therapeutic approach in inflammatory bowel disease. Falk symposium, IBD and Liver: East Meets West, 2018, 9, 7-8, Kyoto.
  - 17) Hertati A., Hayashi S., Kadowaki M.: IL-4 receptor-deficient mice are resistant to the development of DSS-induced colitis. Falk symposium, IBD and Liver: East Meets West, 2018, 9, 7-8, Kyoto.
  - 18) Hayashi S., Wakabayashi N., Ogawa Y., Kadowaki M.: Berberine chloride, an enhancer of IL-10 production in macrophages, ameliorate an experimental colitis in mice. Falk symposium, IBD and Liver: East Meets West, 2018, 9, 7-8, Kyoto.
  - 19) Hertati A., Hayashi S., Yamamoto T., Kadowaki M.: IL-4 Receptor deficiency reduces severity of an experimental colitis in mice. 第3回 富山・アジア・アフリカ創薬研究シンポジウム(3rd TAA-Pharm Symposium), 2018, 9, 10-12, 富山.
  - 20) Song M., Yamamoto T., Kadowaki M.: Long-term therapeutic effect of combined treatment of oral immunotherapy and kakkonto in a murine food allergic model. 第3回 富山・アジア・アフリカ創薬研究シンポジウム(3rd TAA-Pharm Symposium), 2018, 9, 10-12, 富山.
  - \* 21) 林周作, 門脇 真.: 腸管マクロファージの IL-10 産生を亢進する薬物の炎症性腸疾患の治療への応用. シンポジウム「炎症性疾患の病態薬理研究と創薬のための標的分子の提案」. 第69回日本薬理学会北部会, 2018, 9, 21, 富山.
  - 22) 緒方華子, Zhang S., 山本 武, 門脇 真.: 腸管神経は IL-6 の産生・放出による樹状細胞の機能制御を介して腸管免疫恒常性の維持に寄与する. 第20回日本神経消化器病学会, 2018, 10, 5-6, 名古屋.
  - \* 23) 林周作.: 炎症性腸疾患の病態解明と新たな治療薬の探索研究. 学術奨励賞受賞講演, 日本薬学会北陸支部 第130回例会, 2018, 11, 18, 富山.
  - \* 24) 山本 武.: 制御性 T 細胞誘導薬を経口免疫療法に併用した食物アレルギーの新たな治療法の開発. 若手シンポジウム, 日本薬学会北陸支部 第130回例会, 2018, 11, 18, 富山.
  - 25) Hertati A., 林周作, 山本 武, 門脇 真.: Depletion of IL-4 receptor  $\alpha$  attenuates the severity of dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. 日本薬学会北陸支部 第130回例会, 2018, 11, 18, 富山.
  - 26) 宮田佳奈, 緒方華子, 門脇 真.: 腸管炎症病態モデルにおける腸管神経系での神経変性の検討. 日本薬学会北陸支部 第130回例会, 2018, 11, 18, 富山.

## ◇その他

### 講演

- 1) 山本武.: 食物アレルギーの根本的治療法の確立を目指した葛根湯を併用した経口免疫療法の評価. フォーラム富山創薬, 2018, 5, 22, 富山
- 2) Zhang Y., Yamamoto T., Kadowaki M.: Discovery of new specific inhibitors of plasmacytoid dendritic cells migration by screening from constituents of Kampo medicines for inflammatory diseases in the gut. Toyama Academic GALA 2018, 2018, 9, 14, 富山.
- 3) 林周作.: 腸管マクロファージの IL-10 産生を亢進する生薬エキスの炎症性腸疾患に対する新規治療薬への応用. Toyama Academic GALA 2018, 2018, 9, 14, 富山.

- 4) 山本 武.: 生薬の抗アレルギー作用と漢方薬によるアレルギー治療. 富山のくすし 第 8 回漢方医学と生薬講座, 2018, 12, 15, 富山.
- 5) 門脇真.: 消化管におけるニコチン受容体などを介する神経系と免疫系のクロストーク. 喫煙科学研究財団シンポジウム「脳腸相関研究の最前線-細菌叢・免疫系の先端研究と今後の展望-」, 2019, 2, 16, 東京.

#### 受賞

- 1) Hayashi S.; Disease Week 2018 Poster of Distinction. 「Berberine Chloride, an Enhancer of IL-10 Production in Macrophages, Suppresses the Development of an Experimental Colitis in Mice.」 2018, 6, 2-5, Washington DC.
- 2) Gou Q.: 第 67 回日本アレルギー学会学術大会 Best Presentation Award. 「Ahr agonist, combined with oral immunotherapy can alleviate allergic symptoms by induction of CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in a murine food allergy model. 」, 2018, 6, 22-24, 千葉.
- 3) 山本 武.: 2018 年度 和漢医薬学会 学術貢献賞 「葛根湯の制御性 T 細胞誘導作用を活用した食物アレルギーの新規治療法の開発研究 -漢方薬リポジショニングによる臨床応用-」, 2018.
- 4) 林 周作.: 2018 年度 日本薬学会 北陸支部 学術奨励賞 「炎症性腸疾患の病態解明と新たな治療薬の探索研究.」, 2018.

### ◇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  
「漢方医薬学と数理情報科学の融合による未病の科学的予測に基づく創薬研究」  
（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) 山西芳宏：九州工業大学大学院情報工学研究院生命情報工学研究系  
「和漢薬のターゲットタンパク質のインシリコ探索によるドラッグ・リポジショニング」  
（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) 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 30 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
- 2) 平成 30 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
- 3) 平成 30 年度 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) 代表：林 周作  
研究課題：腸管マクロファージの IL-10 産生亢進作用をもつ炎症性腸疾患の新たな治療薬  
の開発
- 4) 平成 30 年度 日本学術振興会科学研究費 国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化)  
代表：林 周作  
研究課題：炎症性腸疾患において腸管マクロファージが腸管粘膜の損傷を修復する  
メカニズムの解明
- 5) 平成 30 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 30 年度 和漢薬・バイオテクノロジー委託研究 代表：門脇 真 分担：山本 武  
研究課題：急速経口免疫療法と葛根湯の併用による食物アレルギー疾患に対する根本的  
治療法の創出ー東西医薬学の融合によるトランスレーショナルリサーチー
- 7) 平成 28～31 年度 (第 5 回) 公益財団法人 小林国際奨学財団 研究助成 代表：門脇 真  
分担：林 周作  
研究課題：漢方医薬学と数理工学の融合による「未病」の科学的予測と新規医療戦略の  
構築ー腸管免疫性疾患への新たなアプローチー
- 8) 平成 29～32 年度 (第 6 回) 公益財団法人 小林国際奨学財団 研究助成 代表：林 周作  
研究課題：炎症によって傷害された腸管粘膜の修復促進作用を有する、炎症性腸疾患の  
新たな治療薬の開発研究
- 9) 平成 30 年度 公益財団法人 喫煙科学研究財団 特定研究 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  
ー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ー
- 10) 平成 30 年度 公益財団法人 ダノン健康栄養財団 若手研究助成 代表：長田夕佳 分担：  
山本 武  
研究課題：レチノイン酸産生代謝制御作用を有する食品成分による食物アレルギー体質  
の改善
- 11) 平成 30～31 年度 公益財団法人 ロッテ財団 奨励研究助成 代表：長田夕佳 分担：山本 武  
研究課題：レチノイン酸代謝を制御する食品成分による食物アレルギー体質の改善
- 12) 平成 30 年度 財団法人 田村科学技術振興財団 助成事業 代表：門脇 真  
講演会・シンポジウム等開催助成事業：第 39 回和漢医薬学総合研究所 特別セミナー及  
び富山大学重点研究プロジェクト「未病」プロジェクト ジョイントセミナー
- 13) 平成 30 年度 日本メディカルハーブ協会 研究助成 代表：門脇 真  
研究課題：メディカルハーブによる食物アレルギー体質の改善効果
- 14) 平成 30 年度 LEGEND Travel Award 代表：山本 武  
参加学会：第 47 回日本免疫学会学術集会
- 15) 平成 30 年度 薬学研究奨励財団 国際学術交流補助 代表：林 周作  
参加学会：Digestive Disease Week 2018 (DDW 2018)

#### ◇研究室在籍者

薬学部 3 年生：後藤由佳  
薬学部 4 年生：小川雄大  
薬学部 4 年生：加藤 諒  
大学院修士 1 年：宮田佳奈  
大学院修士 2 年：林 美智慧  
大学院修士 2 年：宋 夢婷  
大学院修士 2 年：苟 巧  
大学院修士 2 年：張 詩雨  
大学院修士 2 年：窪野孝貴  
大学院博士 2 年：緒方華子  
大学院博士 2 年：Hertati Ai  
大学院博士 2 年：張 玥  
大学院博士 3 年：金内優也  
大学院博士 3 年：Zinsou Donald

#### ◇学位（修士，博士）取得者

修士論文

苟 巧：AhR agonist, combined with oral immunotherapy can alleviate allergic symptoms by induction of CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in a murine food allergy model.

張 詩雨：Enteric neurons interact with dendritic cells in the mouse colonic mucosa.

林 美智慧：食物アレルギー病態モデルにおける葛根湯を併用した経口免疫療法による粘膜型マスト細胞の脱顆粒抑制とその機序の検討