

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) Koizumi K., Oku M., Hayashi S., Inujima A., Shibahara N., Chen L., Igarashi Y., Tobe K., Saito S., Kadowaki M., Aihara K.: Identifying pre-disease signals before metabolic syndrome in mice by dynamical network biomarkers. *Sci. Rep.*, 9: 8767, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-45119-w.
- 2) Kuramoto H., Yoshimura R., Sakamoto H., Kadowaki M.: Regional variations in the number distribution of intrinsic myenteric neurons and coinnervated motor endplates on the striated muscles in the rat esophagus. *Auton. Neurosci.*, 219: 25-32, 2019. doi: 10.1016/j.autneu.2019.03.004.
- 3) Yamamoto T., Matsunami E., Komori K., Hayashi S., Kadowaki M.: The isoflavone puerarin induces Foxp3⁺ regulatory T cells by augmenting retinoic acid production, thereby inducing mucosal immune tolerance in a murine food allergy model. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 516: 626-631, 2019. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.06.051.

◇総説

- 1) Fujimura T., Lum SZC., Nagata Y., Kawamoto S., Oyoshi MK.: Influences of Maternal Factors Over Offspring Allergies and the Application for Food Allergy. *Front. Immunol.*, 10: 1933, 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.01933.
- 2) 門脇 真.: 漢方薬のドラッグ・リポジショニングのための生命科学ビッグデータを活用したアルゴリズム/データベース KampoDB の開発. *Progress in Medicine* 39: 1084-1084, 2019.
- 3) Hayashi S.: Unraveling the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Search for New Therapeutic Medicines. *Yakugaku Zasshi.* 140: 123-128, 2020. doi: 10.1248/yakushi.19-00164.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) 長田夕佳, 山本 武, 門脇 真.: 生姜によるレチノイン酸合成酵素の発現誘導-ヒト腸管上皮培養細胞 Caco-2 を用いた検討-. 第 74 回日本栄養・食糧学会大会, 2019, 5, 17-19, 静岡.
- 2) Zhang Y., Yamamoto T., Kadowaki M.: Suppression of plasmacytoid dendritic cell migrating to isolated lymphoid follicles in colon exert protective effects against a murine experimental colitis. *Digestive Disease Week 2019*, 2019, 5, 18-21, San Diego.
- 3) Hertati A., Hayashi S., Yamamoto T., Kadowaki M.: Interleukin 4 receptor α deficiency alleviates murine intestinal inflammation through the enhancement of lipocalin 2 expression in the intestinal epithelial cells. *Digestive Disease Week 2019*, 2019, 5, 18-21, San Diego.
- * 4) 門脇 真.: 漢方薬による食物アレルギーの治療-葛根湯を用いた新規治療法の開発-. 学校法人兵庫医科大学中医薬孔子学院 第 7 回学術シンポジウム・兵庫医療大学薬学部東洋医薬部門 第 3 回国際シンポジウム「東西医学の融合」, 2019, 6, 11, 神戸. (招待講演)
- 5) 山本 武, 林美智慧, 長田夕佳, 門脇 真.: 葛根湯と経口免疫療法の併用療法による粘膜型マスト細胞の活性化抑制を介した脱感作誘導率の向上. 第 68 回日本アレルギー学会学術大会, 2019, 6, 14-16, 東京.
- 6) 門脇 真.: 形質細胞様樹状細胞の遊走を抑制する和漢薬含有化合物の探索とその炎症性腸疾患病態モデルに対する効果. 第 9 回 オルソオルガノジェネシス検討会, 2019, 7, 5, 加賀.
- 7) Yamamoto T., Gou Q., Kadowaki M.: AhR agonist combined with oral immunotherapy can alleviate food allergy by induction of CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in the colon of food allergy model mice. *19th International Congress of Mucosal Immunology*, 2019, 7, 16-20, Brisbane.
- * 8) 門脇 真.: 創薬としての和漢医薬学. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会 大会長講演, 2019, 8, 31-9. 1, 富山.
- 9) 緒方 華子, 門脇 真.: 消化管における神経系と免疫系のクロストーク. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会 ジョイント・シンポジウム, 2019, 8, 31-9. 1, 富山.

- 10) 張 玥, 山本 武, 門脇 真.: Therapeutic effects of inhibitors of plasmacytoid dendritic cell migration in a murine colitis model. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会, 2019, 8, 31-9. 1, 富山.
- 11) 山本 武, 氣賀澤 愛, 門脇 真.: 形質細胞様樹状細胞の遊走を抑制する白虎加人参湯のアトピー性耳介浮腫モデルマウスに対する治療効果. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会, 2019, 8, 31-9. 1, 富山.
- 12) 小川 雄大, 若林 ののか, 林 周作, 山本 武, 門脇 真.: 腸管マクロファージでの IL-10 産生亢進作用を有するベルベリンの新規炎症性腸疾患治療薬としての可能性. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会, 2019, 8, 31-9. 1, 富山.
- 13) Song M., Yamamoto T., Nagata Y., Kadowaki M.: Induction of desensitization by combined therapy with oral immunotherapy and kakkonto in food allergy. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会, 2019, 8, 31-9. 1, 富山.
- * 14) 門脇 真.: 腸管における神経系と免疫系のクロストーク. 第 31 回 KIT ライフサイエンスセミナー, 2019, 10, 11, 京都(招待講演)
- 15) 長田 夕佳, 山本 武, 門脇 真.: 生姜 (ショウキョウ) による腸管上皮培養細胞のレチノイン酸合成酵素発現の誘導. 第 42 回日本分子生物学会年会, 2019, 12, 3-6, 福岡.

◇その他

講演

- 1) 山本 武.: 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. 富山大学和漢医薬学総合研究所 第 24 回 夏期セミナー, 2019, 8, 7-8, 富山.
- 2) 山本 武.: 腸管の免疫系と漢方薬. 富山のくすし 第 8 回 漢方医学と生薬講座, 2019, 12, 14, 富山.

受賞

- 1) 小川 雄大.: 第 36 回 和漢医薬学会学術大会優秀発表賞「腸管マクロファージでの IL-10 産生亢進作用を有するベルベリンの新規炎症性腸疾患治療薬としての可能性」, 第 36 回 和漢医薬学会学術大会, 2019, 8. 31-9. 1, 富山.

学術大会主催

- 1) 第 36 回和漢薬学会学術集会「和漢医薬学研究の新地平を拓く Beyond the WAKAN-YAKU」主催, 2019, 8, 31-9. 1, 富山.

新聞記事

- 1) 門脇 真.: 富山大学で推進している未病研究. 薬事日報, 2020, 1, 1.

◇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 31 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: 漢方薬併用経口免疫療法による食物抗原耐性獲得の検討と治療評価血液マーカーの探索
- 2) 平成 31 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
- 3) 平成 31 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
- 4) 平成 31 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 平成 31 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
- 8) 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
- 9) 平成 31 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

◇研究室在籍者

薬学部 4 年生：後藤由佳
大学院修士 1 年：小川雄大
大学院修士 1 年：加藤 諒
大学院修士 2 年：宮田佳奈
大学院修士 2 年：宋 夢婷
大学院博士 3 年：緒方華子
大学院博士 3 年：Hertati Ai
大学院博士 3 年：張 玥
大学院博士 3 年：金内優也

◇学位（修士，博士）取得者

修士論文

宋 夢婷：Long-term therapeutic effect of combined treatment of oral immunotherapy and kakkonto in a murine food allergic model.

宮田佳奈：炎症性腸疾患における腸管神経系での神経変性および神経新生の検討.