

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., Kodama T., Lee J., Utsunomiya N., Hayashi S., Sakamoto H., Kuramoto H., Kadowaki M.: Anti-allergic role of cholinergic neuronal pathway via $\alpha 7$ nicotinic ACh receptors on mucosal mast cells in a murine food allergy model. *PLoS One*. 9: e85888, 2014.
- 2) Li P., Zhao Q. L., Wu L. H., Jawaid P., Jiao Y. F., Kadowaki M., Kondo T.: Isofraxidin, a potent reactive oxygen species (ROS) scavenger, protects human leukemia cells from radiation-induced apoptosis via ROS/mitochondria pathway in p53-independent manner. *Apoptosis*. 19: 1043-1053, 2014.
- 3) Hayashi S., Kurata N., Yamaguchi A., Amagase K., Takeuchi K.: Lubiprostone prevents nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage by suppressing the expression of inflammatory mediators via EP4 receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 349: 470-479, 2014.
- 4) Zaidi S. F., Kim J. H., Tomoe Y., Usmanhany K., Kadowaki M.: Effect of Pakistani medicinal plants on IgE/antigen- and ionophore-induced mucosal mast cells degranulation. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 27: 1041-1048, 2014.
- 5) Kim J. H., Yamamoto T., Lee J., Yashiro T., Hamada T., Hayashi S., Kadowaki M.: CGRP, a neurotransmitter of enteric sensory neurons, contributes to the development of food allergy due to the augmentation of microtubule reorganization in mucosal mast cells. *Biomedical Research*. 35: 285-293, 2014.
- 6) Wu L. H., Li P., Zhao Q. L., Piao J. L., Jiao Y. F., Kadowaki M., Kondo T.: Arbutin, an intracellular hydroxyl radical scavenger, protects radiation-induced apoptosis in human lymphoma U937 cells. *Apoptosis*. 19: 1654-1663, 2014.
- 7) Hayashi S., Hamada T., Zaidi S. F., Oshiro M., Lee J., Yamamoto T., Ishii Y., Sasahara M., Kadowaki M.: Nicotine suppresses acute colitis and colonic tumorigenesis associated with chronic colitis in mice. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*. 307: G968-978, 2014.
- 8) Wang X., Hayashi S., Umezaki M., Yamamoto T., Kageyama-Yahara N., Kondo T., Kadowaki M.: Shikonin, a constituent of *Lithospermum erythrorhizon* exhibits anti-allergic effects by suppressing orphan nuclear receptor Nr4a family gene expression as a new prototype of calcineurin inhibitors in mast cells. *Chemico-Biological Interactions*. 224: 117-127, 2014.

◇総説

- 1) 山本武, 門脇真: 食物アレルギーに対する漢方薬治療を目指した病態モデルを用いた基礎的検討.
アレルギーの臨床. 8月号: 643-646, 2014.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) 林周作, 濱田貴之, 石井陽子, 笹原正清, 門脇真: Nicotine suppresses the development of colitis-associated cancer through the inhibition of IL-6/Stat3 pathway in mice.
第 87 回日本薬理学会年会, 2014, 3, 19-21, 仙台.
- 2) 伏見裕利, 門脇真, 蔵本厚一, 蔵本博史: 熊本県阿蘇産リモナイトの生薬「禹余糧」としての利用の可能性.
第 135 回日本薬学会年会, 2014, 3, 27-29, 熊本.

- 3) 岸本悠希, 長澤紅葉, 柴田潤一郎, 大塚凌, 林周作, 天ヶ瀬紀久子, 門脇真, 加藤伸一: 5-フルオロウラシル (5-FU) 誘起腸炎に対する柴苓湯の効果: 小腸腺窩におけるアポトーシス誘導の抑制.
日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 27-30, 熊本.
- 4) Zaidi S. F., Yashiro T., Lee J., Kim J. H., Kadowaki M.: Activation of murine isolated enteric neurons by IgE-antigen and mediators released from mucosal type bone marrow-derived mast cells. *Digestive Disease Week 2014*, 2014, 5, 3-6, Chicago.
- 5) Hayashi S., Hamada T., Ishii Y., Sasahara M., Kadowaki M.: Nicotine suppresses colonic tumorigenesis associated with chronic colitis through the inhibition of IL-6/STAT3 pathway in mice. *Digestive Disease Week 2014*, 2014, 5, 3-6, Chicago.
- 6) Hamada T., Hayashi S., Kadowaki M.: Pathogenic role of PI3K p85 α subunit in a murine colitis model through the regulation of intestinal macrophage functions. *Digestive Disease Week 2014*, 2014, 5, 3-6, Chicago.
- 7) 山本武, 小森宏次, 松並恵未, 門脇真: ダイオキシン受容体アゴニストは食物アレルギー病態モデルで治療効果を発揮する.
第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2014, 5, 9-11, 京都.
- 8) Kim J. H., Yamamoto T., Kadowaki M.: CGRP can enhance activation of mucosal mast cells by augmenting microtubule organization.
第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2014, 5, 9-11, 京都.
- 9) Hamada T., Hayashi S., Kadowaki M.: PI3K p85 α subunit is involved in the development of a murine colitis through the regulation of intestinal macrophage functions. *The 22nd International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages*, 2014, 6, 2-3, Kobe.
- 10) 長田夕佳, 吉久陽子, 松永憲治, 清水忠道: 花粉誘導性眼周囲皮膚炎に及ぼすマクロファージ遊走阻害因子 (MIF) の影響.
第 35 回富山免疫アレルギー研究会, 2014, 6, 19, 富山.
- 11) 辻可菜子, 青野仁美, 西俊明, 長澤紅葉, 高月康成, 林周作, 松本健次郎, 天ヶ瀬紀久子, 門脇真, 加藤伸一: 柴苓湯の 5-フルオロウラシルによる小腸腺窩のアポトーシス誘導阻害を介した腸炎抑制効果.
生体機能と創薬シンポジウム 2014, 2014, 8, 28-29, 大阪.
- 12) 青野仁美, 長澤紅葉, 高月康成, 林周作, 松本健次郎, 天ヶ瀬紀久子, 門脇真, 加藤伸一: 5-フルオロウラシル誘起腸炎に対する柴苓湯 (サイレイトウ) の効果.
次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2014, 2014, 8, 30, 大阪.
- 13) 林周作, 濱田貴之, 門脇真: 大建中湯は急性大腸炎および大腸炎関連発癌を抑制する.
第 31 回和漢医薬学会学術大会, 2014, 8, 30-31, 千葉.
- 14) 山本武, 小森宏次, 松並恵未, 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 31 回和漢医薬学会学術大会, 2014, 8, 30-31, 千葉.
- 15) Yuda PESK, Hayashi S., Hamada T., Tobe K., Kadowaki M.: Role of CD206 positive macrophages in the wound healing of colonic epithelial cells.
第 13 回次世代を担う若手ファーマバイオフォーラム 2014, 2014, 9, 20-21, 富山.
- 16) 八代智江, 門脇真: 単離腸管神経細胞と粘膜型マスト細胞のクロストーク.
第 16 回日本神経消化器病学会, 2014, 11, 6-7, 東京.
- 17) 濱田貴之, 林周作, 門脇真: PI3Kp85 α の欠損は腸管マクロファージの抗炎症能を増強し DSS 誘起大腸炎を抑制する.
日本薬学会北陸支部 第 126 回例会, 2014, 11, 16, 金沢.
- 18) 松並恵未, 山本武, 小森宏次, 門脇真: 葛根の主成分 puerarin は腸管に制御性 T 細胞を誘導して食物アレルギー病態モデルで有効性を示す.
日本薬学会北陸支部 第 126 回例会, 2014, 11, 16, 金沢.

- 19) 緒方華子, 八代智江, 門脇真: 共培養系を用いた腸管神経と粘膜型マスト細胞の機能的相互作用の検討.
日本薬学会北陸支部 第 126 回例会, 2014, 11, 16, 金沢.

◇その他

講演

- 1) 林周作: 消化管疾患に対する和漢薬の新たな可能性.
和漢医薬学総合研究所第 19 回夏期セミナー「和漢薬について語り合おう」, 2014, 8, 20-22, 富山.
- 2) 山本武: 腸管粘膜免疫系の制御による葛根湯の食物アレルギーに対する治療効果.
WAKANKEN/NEKKEN JOINT SEMINAR 第 4 回交流セミナー 熱帯医学と和漢薬研究の新展開 -新しい医療体系の構築を目指して-, 2014, 12, 8, 富山.

受賞

- 1) 八代智江: 第 16 回日本神経消化器病学会 最優秀賞. 「単離腸管神経細胞と粘膜型マスト細胞のクロストーク」, 2014, 11, 6-7, 東京.

主催

- 1) 門脇真: 天然薬物研究方法論アカデミー第 17 回シンポジウム, 2014, 7, 26-27, 富山.

◇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) 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 年度公募型共同研究 採択課題)
2012, 4-
- 6) 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-
- 7) 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-
- 8) 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年度公募型共同研究 採択課題)
2014, 4-

◇研究費取得状況

- 1) 平成 26 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
- 2) 平成 26 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
- 3) 平成 26 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
- 4) 平成 26 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)
- 5) 平成 26 年度 学長裁量経費若手研究者支援経費 代表：林周作
研究課題：腸管マクロファージの機能制御を介した PI3Kp85 α の炎症性腸疾患における病態生理学的役割に関する研究
- 6) 平成 26 年度 財団法人 喫煙科学研究財団 代表：門脇真 分担：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一樹状細胞での $\alpha 7$ 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一
- 7) 平成 26 年度 和漢医薬学総合研究所 公募型共同研究 (特定研究) 分担：門脇真, 林周作
研究課題：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～
- 8) 平成 26 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, 林周作
研究課題：腹部外科手術周術期における大建中湯の効果

◇研究室在籍者

薬学部 3 年生：窪野孝貴
薬学部 3 年生：野嶽旭
薬学部 4 年生：糸井佳奈
薬学部 4 年生：緒方華子
薬学部 5 年生：小森宏次
薬学部 5 年生：八代智江
薬学部 6 年生：松並恵未
薬学部 6 年生：原優加
大学院修士 2 年：濱田貴之

大学院修士2年：Zhang Yue
大学院博士1年：長田夕佳

◇学位（修士，博士）取得者

修士論文

Putu Era Sandhi Kusuma Yuda :Role of CD206 Positive Macrophages in the Colonic Inflammation

博士論文

金 志滋 :Pathophysiological role of neuro-immune interaction between CGRP-containing enteric sensory neurons and mucosal mast cells in the development of food allergy and search for therapeutic agents against food allergy from Pakistani medicinal plants