

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) Kato S., Hayashi S., Kitahara Y., Nagasawa K., Aono H., Shibata J., Utsumi D., Amagase K., Kadowaki M.: Saireito (TJ-114), a Japanese traditional herbal medicine, reduces 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice by inhibiting cytokine-mediated apoptosis in intestinal crypt cells.
PLoS One. 10: e0116213, 2015.
- 2) Takeuchi K., Ise F., Takahashi K., Aihara E., Hayashi S.: H₂S-induced HCO₃⁻ secretion in the rat stomach— involvement of nitric oxide, prostaglandins, and capsaicin-sensitive sensory neurons.
Nitric Oxide. 46: 157-164, 2015.
- 3) Takeuchi K., Kita K., Takahashi K., Aihara E., Hayashi S.: Muscarinic acetylcholine receptor subtype 4 is essential for cholinergic stimulation of duodenal bicarbonate secretion in mice— relationship to D cell/somatostatin.
Journal of Physiology and Pharmacology. 66: 391-401, 2015.

◇総説

- 1) Zaidi SF., Aziz M., Muhammad JS., Kadowaki M.: Review: Diverse pharmacological properties of Cinnamomum cassia: A review.
Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. 28: 1433-1438, 2015.

◇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, 門脇真: Role of PI3 kinase p85 α subunit on the development of acute colitis in mice.
第 88 回日本薬理学会年会, 2015, 3, 18-20, 名古屋.
- 2) 山本武, 松並恵未, 小森宏次, 門脇真: 葛根湯の主成分プエラリンのレチノイン酸依存的制御性 T 細胞誘導による食物アレルギーモデルでの治療効果.
第 64 回日本アレルギー学会学術大会, 2015, 5, 26-28, 東京.
- 3) 小森宏次, 山本武, 門脇真: ダイオキシシン受容体は食物アレルギーの創薬標的になりうるのか.
フォーラム富山「創薬」第 41 回研究会, 2015, 5, 28, 富山.
- 4) 山本武, 松並恵未, 小森宏次, 門脇真: 葛根湯の制御性 T 細胞の誘導による食物アレルギーモデルでの治療効果.
第 36 回富山免疫アレルギー研究会, 2015, 6, 25, 富山.
- 5) Yamamoto T., Matsunami E., Komori K., Kadowaki M.: Augmentation of retinoic acid production in the colonic epithelial cells ameliorates food allergy via the induction of foxp3⁺ regulatory T cells in a murine model.
17th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI2015), 2015, 7, 14-18, Berlin.
- 6) Hayashi S., Hamada T., Kadowaki M.: PI3 kinase p85 α subunit-deficient macrophages protect mice from DSS-induced acute colitis due to the enhancement of anti-inflammatory cytokine production.
17th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI2015), 2015, 7, 14-18, Berlin.
- 7) 林周作, 濱田貴之, 門脇真: PI3Kp85 α の欠損は腸管マクロファージの IL-10 産生能を増強し DSS 誘起大腸炎の発症を抑制する.
第 52 回日本消化器免疫学会総会, 2015, 7, 30-31, 東京.
- 8) 山本武, 松並恵未, 小森宏次, 門脇真: 葛根湯の主成分プエラリンのレチノイン酸依存的な制御性 T 細胞の誘導による食物アレルギーに対する治療効果. 第 32 回和漢医薬学会学術大会, 2015, 8, 22-23, 富山.

- * 9) 門脇真, 李在敏, 八代智江, 緒方華子, 金志法, 山本武: 食物アレルギーの病態形成における腸管神経の病態生理学的役割.
生体機能と創薬シンポジウム 2015, 2015, 8, 27-28, 船橋.
- 10) 岡部有紀子, 後藤起江, 諸頭温奈, 松本健次郎, 天ヶ瀬紀久子, 林周作, 門脇真, 加藤伸一: マクロファージおよび大腸上皮における柴苓湯のサイトカイン発現抑制の機序.
生体機能と創薬シンポジウム 2015, 2015, 8, 27-28, 船橋.
- 11) 後藤起江, 諸頭温奈, 松本健次郎, 林周作, 門脇真, 加藤伸一: マクロファージおよび大腸上皮細胞における柴苓湯のサイトカイン発現抑制機序の解析.
次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2015, 2015, 8, 29, 東京.
- 12) Yashiro T., Ogata H., Yamamoto T., Kadowaki M.: Functional interaction of cultured mucosal mast cells and isolated enteric neurons in mice.
International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN) 2015, 2015, 9, 26-29, Stresa.
- 13) Ogata H., Yashiro T., Yamamoto T., Kadowaki M.: Morphological and functional investigation of cross-talk between enteric neuron and dendritic cell.
International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN) 2015, 2015, 9, 26-29, Stresa.
- 14) 小森宏次, 山本武, 門脇真: ダイオキシン受容体の活性化は制御性 T 細胞の誘導を介して食物アレルギーの発症を抑制する.
日本薬学会北陸支部 第 127 回例会, 2015, 11, 15, 富山.
- 15) 緒方華子, 山本武, 門脇真: 腸管神経に発現する TLR4 の役割について.
日本薬学会北陸支部 第 127 回例会, 2015, 11, 15, 富山.
- 16) 林周作, Putu Era Sandhi Kusuma Yuda, 濱田貴之, 戸邊一之, 門脇真: Role of CD206 positive macrophages in the intestinal wound healing.
第 89 回日本薬理学会年会, 2016, 3, 9-11, 横浜.
- * 17) 奥牧人, 小泉桂一, 林周作, 門脇真, 合原一幸: 数理科学と和漢薬研究からの挑戦: 「未病」状態の検出から新たな治療戦略の構築へ.
日本薬学会 第 136 年会, 2016, 3, 26-29, 横浜.
- * 18) 加藤伸一, 林周作, 松本健次郎, 天ヶ瀬紀久子, 門脇真: 抗がん剤 5-フルオロウラシル誘起腸炎に対する柴苓湯の効果.
日本薬学会 第 136 年会, 2016, 3, 26-29, 横浜.

◇その他

講演

- 1) Hayashi S, Takayuki H, Kato S, Kadowaki M : Ameliorative Effect of Traditional Japanese Herbal Medicine on the Intestinal Inflammatory Disorders in Mice.
The JSPS-NRCT Follow-Up Seminar 2015 and 31st International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences, 2015, 1, 22-23, Bangkok.
- 2) 山本武: アレルギーを抑制する免疫細胞-免疫細胞に対する漢方薬の効果を明らかにし, アレルギー疾患の治療薬の確立を目指す基礎検討-.
NPO 富山のくすし 平成 26 年度第 9 回 漢方医学と生薬講座, 2015, 1, 24, 富山.
- 3) 門脇真: 免疫応答変化を介した潰瘍性大腸炎の発症と喫煙.
公益財団法人 喫煙科学研究財団 特定研究「細胞ストレス・炎症と喫煙」総括検討会, 2015, 3, 23, 東京.
- 4) 門脇真: 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.
公益財団法人 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」キックオフ会議, 2015, 5, 7, 東京.
- 5) 門脇真: 消化管疾患と漢方薬.

- 和漢研第 20 回 夏期セミナー, 2015, 8, 26-27, 富山.
- 6) 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」, 2015, 10, 2, 富山.
 - 7) Kadowaki M.: Exploratory studies for drug discovery against food allergy from traditional medicines.
瀋陽薬科大学セミナー, 2015, 11, 5, Shenyang.
 - 8) 門脇真: 授乳期における母親の食物抗原摂取が子供の食物アレルギー発症に与える影響-食物アレルギー病態モデルマウスを用いた実験的解析による創薬へのヒント-.
NPO 富山のくすし 平成 27 年度第 8 回 漢方医学と生薬講座, 2015, 12, 12, 富山.
 - 9) 山本武: 葛根湯を用いた食物アレルギーの治療-臨床応用を目指して-.
和漢医薬学総合研究所 東西医薬学交流セミナー, 2015, 12, 22, 富山.
 - 10) 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の効能リポジショニング.
生理学研究所・和漢医薬学総合研究所 研究会「最先端生理学と和漢医薬学との融合」,
2016, 1, 14-15, 岡崎.
 - 11) 林周作: 腸管マクロファージを標的とした炎症性腸疾患に対する新規治療戦略と和漢薬の可能性.
和漢医薬学総合研究所 東西医薬学交流セミナー, 2016, 2, 9, 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)
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-

◇研究費取得状況

- 1) 平成 27 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 27 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
- 3) 平成 27 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)
- 4) 平成 27 年度 学長裁量経費 戦略的経費 分担：林周作
研究課題：医薬学と情報数学からの挑戦 ～「未病」および「時間治療」の規定因子の検出からの新たな医療戦略の構築～
- 5) 平成 27 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－
- 6) 平成 27 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
- 7) 平成 27 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
- 8) 平成 27 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－
- 9) 平成 27 年度 公益財団法人 上原記念生命科学財団 代表：林周作
研究課題：和漢薬を応用した炎症性腸疾患に対する新規治療薬探索
- 10) 平成 27 年度 公益財団法人 田村科学技術振興財団 代表：林周作
研究課題：腸管マクロファージの IL-10 産生を亢進させる炎症性腸疾患に対する新規治療薬の探索研究
- 11) 平成 27 年度 公益財団法人 加藤記念バイオサイエンス振興財団 国際交流助成 代表：林周作
参加学会：17th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI2015)
- 12) 平成 27 年度 公益財団法人 日本科学協会 海外発表促進助成 代表：山本武
参加学会：17th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI2015)
- 13) 平成 27 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～
- 14) 平成 27 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
研究課題：和漢薬のターゲットタンパク質のインシリコ探索
- 15) 平成 27 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
- 16) 平成 27 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：山本武

- 研究課題：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
- 17) 平成 27 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：柴苓湯などの柴胡剤による JAK-STAT シグナル抑制作用の分子メカニズムの
解明とクローン病腸管狭窄症における線維化予防への応用

◇研究室在籍者

薬学部 3 年生：林 美智慧
薬学部 4 年生：窪野孝貴
薬学部 4 年生：野嶽 旭
薬学部 5 年生：糸井佳奈
薬学部 6 年生：小森宏次
薬学部 6 年生：八代智江
大学院修士 1 年：緒方華子
大学院博士 1 年：Zinsou Donald
大学院博士 2 年：長田夕佳

◇学位（修士，博士）取得者

修士論文

濱田貴之：PI3Kp85 α の欠損は腸管マクロファージの IL-10 産生能を増強し DSS 誘起大腸炎を抑制する

Zhang Yue：Examine the effects of compounds from herb medicine on the migration of plasmacytoid dendritic cells to develop a new therapeutic target