

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.)
研究員	長田夕佳 (2017.04.01-2018.01.31)	Postdoc	Yuka Nagata (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) Hayashi S., Hamada T., Zinsou D. G. A., Oshiro M., Itoi K., Yamamoto T., Kadowaki M.: PI3K p85 α Subunit-deficient Macrophages Protect Mice from Acute Colitis due to the Enhancement of IL-10 Production. *Sci Rep.*, 7: 6187, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-06464-w.
- 2) Kazuma K., Ando K., Nihei K. I., Wang X., Rangel M., Franzolin M. R., Mori-Yasumoto K., Sekita S., Kadowaki M., Satake M., Konno K.: Peptidomic Analysis of the Venom of the Solitary Bee *Xylocopa Appendiculata Circumvolans*. *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.*, 23: 40, 2017. doi: 10.1186/s40409-017-0130-y.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Kadowaki M., Nagata Y., Hayashi M., Hayashi S., Yamamoto T.: Improvement of Therapeutic Efficacy of Oral Immunotherapy in Combination with Regulatory T Cell-inducer Kakkonto in a Murine Food Allergy Model. 3rd East-West Integrative Medicine for Immunology & Wellness – Practice, Science, & Technology, 2017, 5, 13-15, New York.
- 2) 長田夕佳, 山本 武, 門脇 真.: 食物アレルギー病態モデルに対する葛根湯と経口免疫療法の併用療法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66回日本アレルギー学会学術大会, 2017, 6, 16-18, 東京.
- 3) Hayashi S., Zinsou D., Tobe K., Kadowaki M.: CD206 Positive Intestinal Macrophages Accelerate the Colonic Epithelial Wound Healing. 18th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI 2017), 2017, 7, 19-22, Washington DC.
- 4) Wakabayashi N., Hayashi S., Kadowaki M.: Enhancer of IL-10 Production in Intestinal Macrophages Suppresses the Development of an Experimental Colitis in Mice. 18th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI 2017), 2017, 7, 19-22, Washington DC.
- 5) Yamamoto T., Nagata Y., Hayashi M., Kadowaki M.: Intestinal Regulatory T Cells Induced by Kakkonto, a Traditional Japanese Herbal Medicine, Improve Therapeutic Efficacy of Oral Immunotherapy in Food Allergy Model Mice. 18th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI 2017), 2017, 7, 19-22, Washington DC.
- 6) 山本 武, 長田夕佳, 林美智慧, 苟 巧, 門脇 真.: 経口免疫療法と葛根湯の併用療法による食物アレルギーの治療効果増加の機序の検討. 第34回和漢医薬学会学術大会, 2017, 8, 26-27, 福岡.
- 7) 窪野孝貴, 林周作, 福西快文, 門脇 真.: インシリコスクリーニングを応用した炎症性腸疾患に対する新規治療薬の探索研究. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2017, 8, 26, 京都.
- 8) 若林ののか, 林周作, 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薬の探索研究. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2017, 8, 26, 京都.
- 9) Ogata H., Yamamoto T., Kadowaki M.: Various TLRs Ligands Activate Isolated Mouse Enteric Neurons and PLC is Involved in TLR4 Signaling Pathway. International Society for Autonomic Neuroscience 2017 (ISAN 2017), 2017, 8, 30-9, 2, Nagoya.
- 10) Ogata H., Kadowaki M., Yamamoto T.: IL-6 Contributes to the Interaction between Enteric Nervous System and Mucosal Immune System. The 5th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society (Cytokines 2017), 2017, 10, 29-11, 2, Kanazawa.

- 11) Wakabayashi N., Hayashi S., Kadowaki M.: Search for an Enhancer of IL-10 Production in the Intestinal Macrophages for New Therapy against Inflammatory Bowel Disease. The 5th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society (Cytokines 2017), 2017, 10, 29-11, 2, Kanazawa.
- 12) Hayashi S., Sendo M., Hertati A., Tobe K., Kadowaki M.: CD206 Positive Intestinal Macrophages Contribute to the Colonic Epithelial Wound Healing. The 5th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society (Cytokines 2017), 2017, 10, 29-11, 2, Kanazawa.
- 13) Gou Q., Yamamoto T., Nagata Y., Hayashi M., Kadowaki M.: Kakkonto, a Traditional Japanese Herbal Medicine, Can Improve the Efficacy of Oral Immunotherapy in Food Allergy Models by Induction of Regulatory T Cells. International Symposium on Scientific Research of Traditional Medicine. 2017, 11, 10, Toyama.
- 14) Zinsou D., Hayashi S., Kadowaki M.: Exploration for Natural Medicines that Stimulate the Production of IL-10 in Macrophages as a Therapeutic Approach in Inflammatory Bowel Disease. International Symposium on Scientific Research of Traditional Medicine. 2017, 11, 10, Toyama.
- 15) 若林ののか, 林周作, 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の新規治療薬として有用な生薬由来化合物の探索. 日本薬学会 北陸支部 第129回例会, 2017, 11, 26, 金沢.
- 16) 林美智慧, 山本武, 長田夕佳, 門脇真.: 食物アレルギー病態モデルでの葛根湯経口投与と経口免疫療法の併用による粘膜型マスト細胞の脱顆粒抑制作用とその機序の検討. 日本薬学会 北陸支部 第129回例会, 2017, 11, 26, 金沢.
- 17) 張玥, 山本武, 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治療効果. 日本薬学会 北陸支部 第129回例会, 2017, 11, 26, 金沢.
- * 18) 門脇真.: 未病研究の最前線～経験知の「未病」を数理科学を用いて科学知へと導く～. 日本臨床薬理学会 第38回学術大会, 2017, 12, 7-9, 横浜.
- 19) Nagata Y., Yamamoto T., Kadowaki M.: Long-Term Effect of Combined Therapy of Oral Immunotherapy and Japanese Traditional Medicine Kakkonto on Food Allergy Mice. American Academy of Allergy Asthma & Immunology (AAAAI) Annual Meeting, 2018, 03, 02-05, Orlando.
- 20) Hayashi S., Sendo M., Hertati A., Tobe K., Kadowaki M.: Role of CD206 Positive Macrophages in the Mucosal Repair after Intestinal Inflammation. KEYSTONE SYMPOSIA -The Resolution of Inflammation in Health and Disease-, 2018, 03, 24-28, Dublin.

◇その他

講演

- 1) 山本武.: 『食物アレルギーの治療法の確立への葛根湯の応用』- 葛根湯による腸管粘膜免疫系の制御作用を介した効果-. 天然薬物研究方法論アカデミー 第20回研究集会. 2017, 8, 5, 東京.
- 2) 門脇真.: 消化管疾患と漢方薬. 和漢医薬学総合研究所 第22回夏期セミナー, 2017, 8, 9-10, 富山.
- 3) 山本武.: アレルギー疾患と漢方薬. NPO 富山のくすし 平成29年度第5回漢方医学と生薬講座, 2017, 9, 9, 富山.
- 4) 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」中間検討会, 2018, 2, 2, 東京.

話題提供

- 1) 林 周作.: インジゴを含有する青黛は潰瘍性大腸炎の新たな治療薬となるか. “トピックス”.ファルマシア., 53: 820, 2017.

◇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) 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－
- 7) 加藤健太郎：帯広畜産大学 原虫病研究センター 地球規模感染症学分野
「原虫感染症に有効な生薬由来化合物及び生薬エキスの同定とその作用機序の解析」
（和漢医薬学総合研究所 2017 年度公募型共同研究 採択課題）
2017, 4－

◇研究費取得状況

- 1) 平成 29 年度 日本学術振興会科学研究費 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 29 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 29 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 29 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 29 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
- 6) 平成 29 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～
- 7) 平成 29 年度 科学技術人材育成費補助事業「ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ
(特色型)」短期留学助成金 代表：長田夕佳
- 8) 平成 29 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
研究課題：原虫感染症に有効な生薬由来化合物及び生薬エキスの同定とその作用機序の
解析
- 9) 平成 29 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 平成 29 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
- 13) 平成 29 年度 公益財団法人 ニッポンハム食の未来財団 研究助成 代表：山本 武
研究課題：葛根湯の併用による経口免疫寛容の治療効率の向上及びその機序の解明
- 14) 平成 29 年度 公益財団法人 田村科学技術振興財団 研究助成 代表：林 周作
研究課題：腸管マクロファージの IL-10 産生亢進を標的とした炎症性腸疾患に対する
創薬研究
- 15) 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
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
- 16) 平成 29 年度 公益財団法人 小笠原科学技術振興財団 国際研究集会出现出張助成 代表：山本 武
参加学会：18th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI 2017)
- 17) 平成 29 年度 公益財団法人 日本アレルギー協会 国際交流助成金 代表：林 周作
参加学会：18th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI 2017)

◇研究室在籍者

薬学部 3 年生：小川雄大
薬学部 3 年生：加藤 諒
薬学部 4 年生：仙道水月
薬学部 4 年生：宮田佳奈
大学院修士 1 年：林 美智慧
大学院修士 1 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
大学院修士 2 年：若林ののか
大学院博士 1 年：緒方華子
大学院博士 1 年：Ai Hertati
大学院博士 1 年：張 玥
大学院博士 2 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

若林ののか：腸管マクロファージの IL-10 産生亢進作用を有する炎症性腸疾患の新規治療薬として有用な生薬由来化合物の探索