

# 病態制御研究部門

Bioscience

消化管生理学分野

Gastrointestinal Pathophysiology

教授	門脇 真	Makoto Kadowaki
助教	山本 武	Takeshi Yamamoto
助教	林 周作	Shusaku Hayashi
研究員	長田 夕佳	Yuka Nagata

## ◆ 原著

- 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.* 2018 Jul 25; 8(1): 11216. 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.* 2018 ; 74 : 17-20.

## ◆ 学会報告

- 1) 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 Mar 2-5; Orlando.
- 2) 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 Mar 24-28; Dublin.
- 3) 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 Jun 2-5; Washington DC.
- 4) 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 Jun 2-5; Washington DC.
- 5) 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 Jun 28-30; Kyoto.
- 6) 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 Jul 1-6; Kyoto.
- 7) 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 Aug 29-Sep 1; Amsterdam.
- 8) 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 Sep 6-7; Jeju, Korea. (Invited lecture)
- 9) 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 Sep 7-8; Kyoto.
- 10) 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 Sep 7-8; Kyoto.
- 11) 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 Sep 7-8; Kyoto.

- 12) 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 Sep 7-8; Kyoto.
- 13) Hertati A\*, Hayashi S, Yamamoto T, Kadowaki M. IL-4 Receptor deficiency reduces severity of an experimental colitis in mice. 3rd TAA-Pharm Symposium (第3回 富山・アジア・アフリカ創薬研究シンポジウム); 2018 Sep 10-12; Toyama.
- 14) Song M\*, Yamamoto T, Kadowaki M. Long-term therapeutic effect of combined treatment of oral immunotherapy and kakkonto in a murine food allergic model. 3rd TAA-Pharm Symposium (第3回 富山・アジア・アフリカ創薬研究シンポジウム); 2018 Sep 10-12; Toyama.
- 15) 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 May 16-18; 富山. (招待講演)
- 16) 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 Jun 22-24; 千葉.
- 17) 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 Jun 22-24; 千葉.
- 18) 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 Jul 5-6; 札幌.
- 19) 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 Aug 25; 福岡.
- 20) 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 Sep 1-2; 岐阜. (招待講演)
- 21) 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 Sep 1-2; 岐阜.
- 22) 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 Sep 1-2; 岐阜.
- 23) 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 Sep 21; 富山.
- 24) 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 Oct 5-6; 名古屋.
- 25) 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 Nov 18; 富山.
- 26) 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 Nov 18; 富山.
- 27) 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 Nov 18; 富山.
- 28) 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 Nov 18; 富山.

#### ◆ その他

- 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検討. フォーラム富山創薬; 2018 May 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 Sep 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 Sep 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 Dec 15; 富山.

# 病態制御研究部門

Bioscience

神経機能学分野

Neuromedical Science

教授	東田 千尋	Chihiro Tohda
助教	久保山友晴	Tomoharu Kuboyama
特命助教	楊 熙蒙	Ximeng Yang

## ◆ 研究概要

本分野では、神経変性疾患や老年性疾患の克服を目指した研究を実施している。難治性疾患に対する画期的な治療薬を見出すことと、病態を制御する因子の解明を目標に、薬理学、神経科学、和漢薬学的視点から多面的に取り組み、以下の2項目に対して、基礎研究から臨床研究まで幅広く研究を進めている。

- ① 和漢薬研究による「Unmet medical needs を克服する新しい治療薬の開発」を加速させ、成果をヒトに届ける。
- ② 和漢薬研究による、新しい生理機能の発見および新しいカテゴリーの治療薬の提示。

具体的には、神経回路網が破綻することによって機能不全が永続あるいは進行する難治性神経変性疾患（主としてアルツハイマー病、脊髄損傷、うつ病）をターゲットとして研究を行っている。神経回路網が破綻した後からでもこれら疾患における神経機能を正常に回復させるような、根本的治療戦略としての“神経回路網再構築薬”の開発を目指している。またサルコペニア改善薬の開発も進めている。

アルツハイマー病研究では、モデルマウスの神経回路網を修復することにより記憶障害を顕著に改善する漢方方剤や生薬由来成分を見出し、それらのシグナリングの解析を進めている。脊髄損傷研究では、ニューロン、アストロサイト、マイクログリア、骨格筋など様々な細胞に対して質的变化を与え、運動機能改善を促進する種々の薬物を見出している。

### 研究目的

1. 中枢神経における神経ネットワーク再構築を促進する分子機序の包括的解明。
2. アルツハイマー病、脊髄損傷、うつ病に対する根本的治療を目指した和漢薬研究。
3. グリア細胞と神経細胞の相互作用による、神経変性疾患の改善メカニズムの解明。
4. 骨格筋萎縮の改善に有効な薬物の研究。
5. 基礎研究を植物性医薬品開発、漢方方剤の効能拡大に繋げるための、ヒトでの Proof of Concept.

## ◆ 原 著

- 1) Kodani A\*, Kikuchi T, Tohda C. Acteoside improves muscle atrophy and motor function by inducing new myokine secretion in chronic spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2018 Oct; doi: 10.1089/neu.2018.6000. [Epub ahead of print]
- 2) Kuboyama T. Visualizing axonal growth cone collapse and early amyloid  $\beta$  effects in cultured mouse neurons. *J Vis Exp*. 2018 Oct; (140): e58229. doi: 10.3791/58229.
- 3) Tanie Y\*, Tanabe N, Kuboyama T, Tohda C. Extracellular neuroleukin enhances neuroleukin secretion from astrocytes and promotes axonal growth *in vitro* and *in vivo*. *Front Pharmacol*. 2018 Oct; 9: 1228. doi: 10.3389/fphar.2018.01228.
- 4) Yang X, Tohda C. Diosgenin restores A $\beta$ -induced axonal degeneration by reducing the expression of heat shock cognate 70 (HSC70). *Sci Rep*. 2018 Aug; 8(1): 11707. doi: 10.1038/s41598-018-30102-8.
- 5) Tanabe N\*, Kuboyama T, Tohda C. Matrine directly activates extracellular heat shock protein 90, resulting in axonal growth and functional recovery in spinal cord injured-mice. *Front Pharmacol*. 2018 May; 9: 446. doi: 10.3389/fphar.2018.00446.
- 6) Yang X, Tohda C. Heat Shock Cognate 70 inhibitor, VER-155008, reduces memory deficits and axonal degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Front Pharmacol*. 2018 Jan; 9: 48. doi: 10.3389/fphar.2018.00048.