

## 研究開発部門

Department of Research and Development

## 病態制御分野

Division of Bioscience

## 生体防御学領域

Section of Host Defences

## 【がん・免疫ユニット】

教授 早川 芳弘

Prof. Yoshihiro Hayakawa

助教 薄田 健史

Assist. Prof. Takeshi Susukida

## 【腸管疾患ユニット】

助教 山本 武

Assist. Prof. Takeshi Yamamoto

助教 林 周作

Assist. Prof. Shusaku Hayashi

## 【脂質代謝ユニット】

准教授 渡辺 志朗

Assoc. Prof. Shiro Watanabe

## ◆研究目的

## 【がん・免疫ユニット】

がん・免疫ユニットでは病態における生体防御機構の役割に関する研究、和漢薬の生体防御機構に及ぼす効果に関する研究について、特に免疫システムに着目して研究することを目的とする。生体防御システムを制御して疾患の発症予防や疾患の悪性化進展を阻止しうる薬効を生薬エキス、漢方方剤、天然物由来化合物、食物由来成分等から探索し、それらを活用して予防先制医療へと応用することを目指す。特に免疫疾患（がん・炎症・アレルギー病態）の制御について、生体防御に重要な自然免疫細胞に着目し、なかでもナチュラルキラー（Natural Killer: NK）細胞のバイオロジーや疾患制御における重要性について研究を進める。また、遠隔転移に代表されるがん進展における免疫応答の役割について、病態モデルや *in vivo* イメージングを用いた解析に加え、和漢薬による免疫疾患の制御に関する研究を行う。

## 【脂質代謝ユニット】

脂質代謝ユニットの研究目的は、和漢薬ならびにその主要成分が有する病態生理制御効果を、脂肪酸と胆汁酸の網羅的分析をとおして、それらの新しい作用機構の概念を提唱することである。

## 【腸管疾患ユニット】

腸管疾患ユニットでは、生体防御の最前線で働く消化管において高度に発達した腸管粘膜免疫系および腸管神経系に着目し、これらのバランスの異常が大きく関与する腸管免疫性疾患の病因・病態解明を行っている。特に、近年患者数が増加し、根治療法が確立していない炎症性腸疾患および食物アレルギーを対象疾患として、和漢薬を臨床予測性の高い創薬リソースとして用い、病態解明研究に基づいた有用な治療薬の創出を目的とする。

## ◆2020 年度研究概要

## 【がん・免疫ユニット】

がん・免疫ユニットの 2020 年度の研究成果の概要

## 1. 免疫疾患における生体防御機構の役割に関する研究

NK 細胞は腫瘍免疫監視、特に遠隔転移の制御における重要なエフェクター細胞であることが知られているが、一方で各臓器・組織に分布する異なる NK 細胞サブセットの転移抑制における役割は明確ではない。そこで NK 細胞の免疫監視に高い感受性を示すマウス T 細胞リンパ腫（BW5147.3）の全身播種モデルにおいて、生物発光イメージングを用いた病態評価系を確立し、各臓器・組織に分布する NK 細胞サブセットのがん転移制御における役割について解析した。NK 細胞除去マウスでは BW5147.3 細

胞の皮下移植による腫瘍増殖の促進に加え、尾静脈接種後の各臓器での播種・増殖の促進が認められた。今後は各組織・臓器におけるNK細胞サブセットの免疫監視における役割についてさらに詳細に解析する。

## 2. 生体防御システムをターゲットとした和漢薬による疾患制御に関する研究

がん悪性化進展に関わる炎症性シグナルをターゲットとして和漢薬ならびに天然物由来化合物、またその誘導体の薬効について探索研究を行った。その結果、バイカレイン、クルクミン誘導体、桑白皮、玄米発酵性食品などの有用性について明らかにした。また、多発性骨髄腫治療薬として用いられているImmunomodulatory drugs (IMiDs)のNK細胞に対する免疫調節作用について明らかにした。IMiDs投与群ではフローサイトメトリー解析により末梢組織中でNK細胞、特に成熟型のCD27<sup>lo</sup>サブセットが増加し、加えてNK細胞の分化・成熟化や機能発現に関わる転写因子であるT-betの発現上昇が見られた。またIMiDs投与マウスのNK細胞ではエフェクター機能の上昇が認められた。さらにマウスメラノーマ細胞の肺転移がIMiDs投与で有意に抑制され、この転移抑制作用はNK細胞依存的であった。以上の結果から、IMiDsのNK細胞を介した免疫調節作用と抗転移効果にはT-betの発現調節によるNK細胞のエフェクター機能の上昇を伴う分化・成熟化の誘導が重要である可能性が示唆された。今後はNK細胞の機能成熟化に着目した新たな免疫制御の可能性についてさらに検討する。

### 【脂質代謝ユニット】

防己黄耆湯をマウスに投与すると、肝臓の中性脂肪含量が低下することを明らかにした。このとき糞便中のコレステロール濃度が高くなっていた。また防己黄耆湯の投与は、肝臓中の胆汁酸構成には影響を及ぼさなかったが、糞便中の主な2次胆汁酸であるデオキシコール酸の濃度を低下させることもわかった。以上の結果から、防己黄耆湯は腸管での糞コレステロールの吸収を抑制して、肝臓への脂質の蓄積を軽減すると推測できた。また防己黄耆湯による糞便中のデオキシコール酸の濃度の低下は、腸管での胆汁酸受容体活性の低下を来すと推測でき、これが肝臓での中性脂肪含量の低下の一因になっていると考えた。以上の結果は、漢方薬が腸管内での脂質代謝を制御することで、遠隔臓器である肝臓の脂質代謝に影響する可能性を初めて示したものである。今後防己黄耆湯以外の漢方薬の脂質代謝制御効果ならびに、それにおける腸管内脂質代謝の役割について明らかにしていきたい。

### 【腸管疾患ユニット】

#### 1. 炎症性腸疾患に関する研究

厚生労働省の指定難病である炎症性腸疾患（IBD）は寛解と再燃を繰り返す難治性の慢性炎症疾患であり、既存の薬剤では寛解を維持することができず再燃する症例も多いため、長期寛解維持を実現させる有用な新規治療薬の創出が強く求められている。近年、炎症によって破綻した腸管粘膜バリアの再構築が長期寛解維持に重要であると考えられるようになってきた。そこで、IBD病態モデルを用いた再燃予防に関する基礎研究を行い、和漢薬成分の一つであるベルベリンが再燃を抑制すること、疾病前状態の予測（DNB理論）により再燃予防のターゲット分子の候補を見出した。また、腸管粘膜バリアの機能制御におけるインターロイキン4受容体の重要性（Hertati et al. Front Pharmacol, 2020）および腸管神経系に発現するGタンパク質共役型受容体GPR41がIBD病態の形成に関与する可能性（Hertati et al. Heliyon, 2020）を報告した。今後は、ベルベリンが再燃を抑制する詳細な機序を解明し、また、DNB理論により見出した候補ターゲット分子の再燃予防への有効性について検証を行い、臨床応用に繋げる研究を進める。

#### 2. 食物アレルギーに関する研究

食物アレルギー疾患の患者数は増加傾向であると報告されているが、未だ治療法は原因食物の除去療法や、誤飲・誤食時に発症した症状に対応する対症療法に限られている。しかし、除去療法による成長や発育への影響や、誤食によるアナフィラキシー等のショック症状による死亡事故の報告もあり、根本的治療に至る治療法や治療薬の開発が強く望まれている。そこで、根本的治療法として考えられている経口免疫療法に葛根湯を併用する療法に関する臨床研究および基礎研究を行った。葛根湯は、基礎研究では経口免疫療法の治療効率を有意に亢進させたが、臨床研究では治療効率を亢進させる傾向を示したものの有意差は確認できなかった。また、葛根湯関連成分や生薬による腸管粘膜免疫系の抑制効果を明らかにした（Yamamoto et al. Biol Pharm Bull, 2020, Nagata et al. J Nutr Sci Vitaminol, 2020）。今後は、基礎研

究により治療効率をより亢進させる治療法を検討し、臨床応用を目指す。

#### ◆原著論文

##### 【がん・免疫ユニット】

- 1) Ucche S., Murwanti R., Ritmaleni, Hayakawa Y.: Anti-Metastatic Effects of Curcumin Analogues in a Mouse Breast Cancer Model. *B.P.B. Reports*,3(2):76-79,2020. doi:10.1248/bpbreports.3.2\_76.
- 2) Miyazato K., Tahara H., Hayakawa Y.: Antimetastatic effects of thalidomide by inducing the functional maturation of peripheral natural killer cells. *Cancer Sci.*, 111(8):2770-2778, 2020. doi: 10.1111/cas.14538.
- 3) Yokoyama S., Iwakami Y., Hang Z., Kin R., Zhou Y., Yasuta Y., Takahashi A., Hayakawa Y., Sakurai H.: Targeting PSMD14 inhibits melanoma growth through SMAD3 stabilization. *Sci. Rep.*, 10(1):19214, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-76373-y.
- 4) Hardianti B., Umeyama L., Li F., Yokoyama S., Hayakawa Y. :Anti-inflammatory compounds moracin O and P from *Morus alba* Linn. (Sohakuhi) target the NF- $\kappa$ B pathway. *Mol. Med. Rep.*, 22(6):5385-5391, 2020. doi: 10.3892/mmr.2020.11615.
- 5) Umeyama L., Kasahara S., Sugawara M., Yokoyama S., Saiki I., Hayakawa Y.: Anti - inflammatory effect of fermented brown rice and rice bran with *Aspergillus oryzae* on mice. *Tradit. Kampo Med.* in press, 2020. doi: <https://doi.org/10.1002/tkm2.1270>.
- 6) Susmitha G.D., Miyazato K., Ogura K., Yokoyama S., Hayakawa Y.: Anti-metastatic Effects of Baicalein by Targeting STAT3 Activity in Breast Cancer Cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 43(12):1899-1905, 2020. doi: 10.1248/bpb.b20-00571.
- 7) Kawaguchi M., Nukaga T., Sekine S., Takemura A., Susukida T., Oeda S., Kodama A., Hirota M., Kouzuki H., Ito K.: Mechanism-based integrated assay systems for the prediction of drug-induced liver injury. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 394:114958, 2020. doi: 10.1016/j.taap.2020.114958.

##### 【腸管疾患ユニット】

- 1) Koizumi K., Oku M., Hayashi S., Inujima A., Shibahara N., Chen L., Igarashi Y., Tobe K., Saito S., Kadowaki M., Aihara K.: Suppression of Dynamical Network Biomarker Signals at the Predisease State (Mibyō) before Metabolic Syndrome in Mice by a Traditional Japanese Medicine (Kampo Formula) Bofutsushosan. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 9129134, 2020. doi: 10.1155/2020/9129134.
- 2) Yamamoto T., Nagata Y., Hayashi S., Kadowaki M.: Isoflavones Suppress Cyp26b1 Expression in the Murine Colonic Lamina Propria. *Biol. Pharm. Bull.*, 43(12):1945-1949, 2020. doi: 10.1248/bpb.b20-00355.
- 3) Yamamoto T., Zhang Y., Kigasawa A., Hayashi S., Kadowaki M.: Therapeutic Benefit in Allergic Dermatitis Derived from the Inhibitory Effect of Byakkokaninjinto on the Migration of Plasmacytoid Dendritic Cells. *Evid. Based Complement. Alternat Med.*, 9532475, 2020. doi: 10.1155/2020/9532475.
- 4) Hertati A., Hayashi S., Ogata H., Miyata K., Kato R., Yamamoto T., Kadowaki M.: Morphological elucidation of short-chain fatty acid receptor GPR41-positive enteric sensory neurons in the colon of mice with dextran sulfate sodium-induced colitis. *Heliyon*, 6(12):e05647, 2020. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05647.
- 5) Hertati A., Hayashi S., Ogawa Y., Yamamoto T., Kadowaki M.: Interleukin-4 Receptor  $\alpha$  Subunit Deficiency Alleviates Murine Intestinal Inflammation In Vivo Through the Enhancement of Intestinal Mucosal Barrier Function. *Front. Pharmacol.*, 11:573470, 2020. doi: 10.3389/fphar.2020.573470.
- 6) Nagata Y., Yamamoto T., Kadowaki M.: Ginger Increases ALDH1A1 Expression and Enhances Retinoic Acid Signaling in a Human Colonic Epithelial Cell Line. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 66(5):462-467, 2020. doi: 10.3177/jnsv.66.462.
- 7) Wang X., Yamamoto T., Kadowaki M., Yangi Y.: Identification of key pathways and gene

expression in the activation of mast cells via calcium flux using bioinformatics analysis. BIOCELL. 45(2): 395-415, 2021. doi:10.32604/biocell.2021.012280.

【脂質代謝ユニット】

- 1) Li F., Nishidono Y., Tanaka K., Watanabe S., Tezuka Y.: A new monoterpenoid glucoindole alkaloid from *Dipascus asper*. Nat. Prod. Commun., 15(4): 1-6, 2020. doi: <https://doi.org/10.1177/1934578X20917292>.
- 2) Morita M., Kaizawa T., Yoda T., Oyama T., Asakura R., Matsumoto S., Nagai Y., Watanabe Y., Watanabe S., Kobayashi H., Kawaguchi K., Yamamoto S., Shimozawa N., So T., Imanaka T.: Bone marrow transplantation into *Abcd1*-deficient mice: Distribution of donor derived-cells and biological characterization of the brain of the recipient mice. J. Inherit. Metab. Dis., 2020. doi: 10.1002/jimd.12346.
- 3) Chen Z., Watanabe S., Nishidono Y., Tanaka K.: Boiogito extract alters fecal bile acid profile in mice: Possible roles in changes in fecal and liver lipid levels. Trad. Kampo Med., 7(3):138-145, 2020. doi: <https://doi.org/10.1002/tkm2.1254>.
- 4) Kawaguchi K., Mukai E., Watanabe S., Yamashita A., Morita M., So T., Imanaka T.: Acyl-CoA thioesterase activity of peroxisomal ABC protein ABCD1 is required for the transport of very long-chain acyl-CoA into peroxisomes. Sci. Rep., 11(1):2192, 2021. doi: [doi.org/10.1038/s41598-021-81949-3](https://doi.org/10.1038/s41598-021-81949-3).
- 5) Morita M., Toida A., Horiuchi Y., Watanabe S., Sasahara M., Kawaguchi K., So T., Imanaka T.: Generation of an immortalized astrocytic cell line from *Abcd1*-deficient H-2K<sup>b</sup>tsA58 mice to facilitate the study of the role of astrocytes in X-linked adrenoleukodystrophy. Heliyon, 7(2):e06228, 2021. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06228.
- 6) Fujisaka S., Usui I., Nawaz A., Igarashi Y., Okabe K., Furusawa Y., Watanabe S., Yamamoto S., Sasahara M., Watanabe Y., Nagai Y., Yagi K., Nakagawa T., Tobe K.: Bofutsushosan improves gut barrier function with a bloom of *Akkermansia muciniphila* and improves glucose metabolism in mice with diet-induced obesity. Sci. Rep., 10(1):5544, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-62506-w. (昨年度未掲載)

◆著書

【がん・免疫ユニット】

- 1) 早川芳弘. 抗がん剤の開発における薬効評価モデル系. オペリスク ; 2020 jun. Vol.25 , p.2.

◆総説

【がん・免疫ユニット】

- 1) Miyazato K., Hayakawa Y.: Pharmacological targeting of natural killer cells for cancer immunotherapy. Cancer Sci., 111(6):1869-1875, 2020. doi:10.1111/cas.14418.
- 2) Susukida T., Aoki S., Shirayanagi T., Yamada Y., Kuwahara S., Ito K.: HLA transgenic mice: application in reproducing idiosyncratic drug toxicity. Drug Metab. Rev. 52(4):540-567, 2020. doi: 10.1080/03602532.2020.1800725.

【脂質代謝ユニット】

- 1) 渡辺志朗 : 胆汁酸による脂肪合成系の制御. 生化学, 92(5):680-687, 2020. doi: 10.14952/SEIKAGAKU.2020.920680.

◆学会報告

【がん・免疫ユニット】

(国際学会)

- \* 1) 早川芳弘. Pre-clinical animal models for studying cancer immunology. The 7<sup>th</sup> International Conference on Advanced Pharmaceutical Research (ICAPH 2020); 2020 Nov 5-6; Bangkok (オンライン) (招待講演).

(国内学会)

- \* 1) 早川芳弘. 若手・融合がもたらすがん研究ブレイクスルー. 第 79 回日本癌学会学術総会 ; 2020 Oct 1-3 ; 広島 (招待講演).
- 2) Amira A. Abdellatef., 早川芳弘. Anti-metastatic activity of synthetic imidazole compounds targeting cancer cell intrinsic STAT3 activity. 第 79 回日本癌学会学術総会 ; 2020 Oct 1-3 ; 広島 (オンライン).
- 3) 関戸景子, 早川芳弘. Pre-clinical study of combination therapy of Juzen-taiho-to and immune checkpoint inhibitor. 第 79 回日本癌学会学術総会 ; 2020 Oct 1-3 ; 広島 (オンライン).
- 4) 山前結, 宮里紀穂, 早川芳弘. The effect of protein phosphatase inhibitor on NK cell anti-tumor effector function. 第 79 回日本癌学会学術総会 ; 2020 Oct 1-3 ; 広島 (オンライン).
- 5) Min-Kyoung Shin, 早川芳弘. Exploration of biological activity of Ophiocordyceps fungi species by targeting NFκB-STAT3-IL-6 inflammatory pathway. 第 79 回日本癌学会学術総会 ; 2020 Oct 1-3 ; 広島 (オンライン).
- 6) Sisca Uche, Marija Mojic, Satoru Yokoyama, Yoshihiro Hayakawa. Acquired immune resistance mechanism of melanoma through GSTA4-dependent redox pathway. 第 79 回日本癌学会学術総会 ; 2020 Oct 1-3 ; 広島 (オンライン).
- 7) Satoru Yokoyama, Atsushi Takahashi, Yue Zhou, Yoshihiro Hayakawa, Hiroaki Sakurai. SOX10 negatively regulates PD-L1 expression in melanoma. 第 79 回日本癌学会学術総会 ; 2020 Oct 1-3 ; 広島 (オンライン).
- 8) Sutthorn Pothongrsit, Yoshihiro Hayakawa, Varisa Pongrakahanon. Erianthridin inhibits lung cancer cell metastasis viaregulating actin cytoskelton rearrangement and MMPs expression. 第 79 回日本癌学会学術総会 ; 2020 Oct 1-3 ; 広島 (オンライン).
- 9) 高橋篤司, 早川芳弘, 櫻井宏明, 横山悟. 悪性黒色種における SOX10 を介した PD-L1 の発現抑制機構. 第 79 回日本癌学会学術総会 ; 2020 Oct 1-3 ; 広島 (オンライン).
- 10) 青木重樹, 桑原佐季, 薄田健史, 伊藤晃成. HLA 多型特異的な薬物性の免疫毒性発症に対する免疫寛容系の関与. 第 47 回日本毒性学会 ; 2020 Jun 29 - Jul 1 (オンライン).
- 11) 桑原佐季, 薄田健史, 青木重樹, 伊藤晃成. アバカビルによる HLA 多型依存的な特異体質毒性の発現への免疫寛容系の関与. 第 27 回日本免疫毒性学会 ; 2020 Sep 26-27 (オンライン).
- 12) 桑原佐季, 薄田健史, 風岡顯良, 青木重樹, 伊藤晃成. HLA 多型依存的なアバカビル過敏症発症の個人差に対する免疫寛容系の関与. 日本薬学会第 141 回年会 ; 2021 Mar 27-29 (オンライン).

#### 【腸管疾患ユニット】

(国際学会)

- 1) Kato T., Ito Y., Yamamoto T., Shimizu M., Itazawa T., Adachi Y., Kadowaki M., Adachi Y.: An evaluation of the effects of Kakkonto in combination with dietary advice in children with food allergies through a non-randomized controlled trial. JSA/WAO Joint Congress 2020, 2020, 9, 17-20; Kyoto.

(国内学会)

- 1) 山本 武, 宋 夢婷, 後藤由佳, 門脇 真. 葛根湯併用経口免疫療法による食物アレルギー疾患の寛解維持誘導について病態マウスを用いた検討. 2020 第 37 回和漢医薬学会学術大会 ; 2020, 8, 29-30 ; 京都 (オンライン).
- 2) 山本 武, 宋 夢 婷, 後藤由佳, 門脇 真. 食物アレルギー病態マウスを用いた葛根湯と経口免疫療法の併用療法による寛解維持効果の検討. JSA/WAO Joint Congress 2020 (第 69 回日本アレルギー学会学術大会) ; 2020, 9, 17-20 ; 京都 (オンライン).
- 3) 加藤 諒, 緒方華子, 山本 武, 門脇 真. 腸内細菌叢は成熟マウスの腸管神経回路の形成維持に恒常的に寄与する. 富山薬学研究会 2020 (日本薬学会北陸支部例会代替会) ; 2020, 11, 15 ; 富山.
- 4) 小川雄大, 林 周作, 山本 武, 門脇 真. 腸管マクロファージでの IL-10 産生を亢進させ

るベルベリンは炎症性腸疾患モデルにおける再燃を抑制する. 富山薬学研究会 2020 (日本薬学会北陸支部例会代替会); 2020, 11, 15; 富山.

【脂質代謝ユニット】

(国内学会)

- 1) 渡辺志朗, 陳 卓爾. ヒオデオキシコール酸がマウスにおける糞便中への脂質排泄に及ぼす影響. 日本薬学会第 141 年会; 2021 Mar 26-29; 広島 (オンライン).
- 2) 道志 勝, 渡辺 志朗, 名取 雄人, 細山田 真, 赤江 豊. マウス脳虚血再灌流後の神経細胞死の発生に対するトリヨードチロニンの悪化作用. 日本薬学会第 141 年会; 2021 Mar 26-29; 広島 (オンライン).
- 3) 渡辺志朗, 陳 卓爾, 藤田恭輔. デキストラン硫酸ナトリウムによって誘導される大腸炎症状に及ぼすヒオデオキシコール酸の防御効果. 第 38 回日本生化学会北陸支部会; 2020 June 13; 福井 (誌上開催).
- 4) 渡辺志朗, 馬 青苗, 陳 卓爾. 五苓散がマウスの糞便中脂質プロファイルに及ぼす影響. 和漢医薬学会学術集会; 2020 Aug 29-30; 京都 (オンライン).

◆その他

【がん・免疫ユニット】

- 1) Amira A. Abdellatef, Yoshihiro Hayakawa. Anti-metastatic activity of synthetic imidazole compounds targeting cancer cell intrinsic STAT3 activity. 富山薬学研究会 2020; 2020 Nov 15; 富山.
- 2) 関戸景子, 早川芳弘. 十全大補湯の免疫チェックポイント阻害剤との併用効果の解析. 富山薬学研究会 2020; 2020 Nov 15; 富山. .
- 3) 山前結, 新宮領勇輝, 宮里紀穂, 早川芳弘. プロテインフォスファターゼ阻害剤による NK 細胞の抗腫瘍エフェクター昨日活性化メカニズムの解析. 富山薬学研究会 2020; 2020 Nov 15; 富山.
- 4) Min-Kyoung Shin, Yoshihiro Hayakawa. Exploration of biological activity of Ophiocordyceps fungi species by targeting NFκB-STAT3-IL-6 inflammatory pathway. 富山薬学研究会 2020; 2020 Nov 15; 富山.
- 5) Sisca Ucche, Marija Mojic, Satoru Yokoyama, Yoshihiro Hayakawa. Acquired immune resistance mechanism of melanoma through GSTA4-dependent redox pathway. 富山薬学研究会 2020; 2020 Nov 15; 富山.
- \* 6) 早川芳弘. がん免疫療法における漢方薬の可能性. 高知産婦人科漢方治療セミナー; 2021 Feb 4; 高知 (オンライン) (招待講演).

【腸管疾患ユニット】

- 1) 山本 武. アレルギー疾患と漢方薬. 放送大学 冬のオープンセミナー(公開講演会); 2020 Dec 13; 富山.

◆受賞

【がん・免疫ユニット】

- 1) Sisca Ucche: 富山薬学研究会 2020 優秀発表賞「Acquired immune resistance mechanism of melanoma through GSTA4-dependent rebox pathway」2020, 11.

【腸管疾患ユニット】

- 1) 小川雄大, 林 周作, 山本 武, 門脇 真: 富山薬学研究会 2020 (日本薬学会北陸支部例会代替会) 優秀発表賞「腸管マクロファージでの IL-10 産生を亢進させるベルベリンは炎症性腸疾患モデルにおける再燃を抑制する」2020, 11.

◆共同研究

【がん・免疫ユニット】

(海外)

- 1) Varisa Pongrakhananon ( Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Thailand) : Collaboration in cancer metastasis research. 2018～
- 2) Pornthip Waiwut ( Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University, Thailand) : Collaboration in cancer metastasis research. 2017～
- 3) Meselhy Ragab M. Zayed ( Faculty of Pharmacy, Cairo University, Egypt) : Collaboration in cancer metastasis research. 2017～
- 4) Adnan A. Bekhit ( Faculty of Pharmacy, Alexandria University, Egypt) : Collaboration in cancer metastasis research. 2018～
- 5) Moustafa Fathy ( Faculty of Pharmacy, Minia University, Egypt) : Collaboration in cancer metastasis research. 2019～

(国内)

- 1) 磯濱洋一郎 (東京理科大学薬学部), 堀江一郎 (山口東京理科大学薬学部) : がん免疫療法における補剤の有用性に関する基礎研究, 2019～
- 2) 佐々木 史 (富山県農林水産総合技術センター森林研究所) : 冬虫夏草菌類の抗腫瘍活性に関する研究, 2017～
- 3) 田原秀晃 (東京大学医科学研究所) : がん免疫応答に関する研究, 2012～

【腸管疾患ユニット】

(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) 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～
- 3) 合原一幸 (東京大学 国際高等研究所 ニューロインテリジェンス国際研究機構) : 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～
- 4) 山西芳宏 (九州工業大学大学院 情報工学研究院 生命化学情報工学研究系) : 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～

【脂質代謝ユニット】

(国内)

- 1) 古澤之裕 (富山県立大学) : 漢方薬による腸管内胆汁酸構成の改変における腸内細菌叢の役割の解明, 2019～
- 2) 能勢充彦 (名城大学薬学部) : 消化管に作用する漢方方剤の腸管内胆汁酸構成ならびに粘液分泌に及ぼす影響の解析, 2017～
- 3) 道志 勝 (帝京大学薬) : 動物胆構成胆汁酸による実験的脳虚血一再灌流後の神経細胞死の軽減効果の評価, 2018～

(学内)

- 1) 和田 努, 笹岡利安 (富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)) : 脂肪肝形成におけるペルオキシゾーム ABCD1 の役割の解明, 2018～
- 2) Suresh Awale (富山大学和漢医薬学総合研究所) : すい臓がん細胞移植マウスに対する天然化合物の効果に関する研究, 2019～
- 3) 守田雅志 (富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)) : 副腎白質ジストロフィーにおけるペルオキシゾーム極長鎖脂肪酸代謝の異常の機構解明に関する研究, 2015～

## ◆研究費取得状況

### 【がん・免疫ユニット】

- 1) 文部科学省科学研究費 新学術領域研究 (分担：早川芳弘)「ケミカルバイオロジーを用いた炎症性疾患に対する分子標的予防研究」(H29.4.1～R4.3.31)
- 2) 文部科学省科学研究費 基盤(C)最終 R4/早川芳弘 (大橋) (分担：早川芳弘)「亜鉛トランスポーターを介した代謝制御機構の解明に基づく大腸がん治療戦略の創出」(R2.4.1～R4.3.31)
- 3) 文部科学省科学研究費 研究活動スタート支援 (代表：薄田健史)「自己抗原の異物化を介した腫瘍免疫原性の改善に基づく新規がん免疫療法の開発」(R2.4.1～R4.3.31)
- 4) 令和 2 年度産学連携等研究費 受託事業費 学術指導 早川(テルモ) (代表：早川芳弘)「癌研究に関する学術指導」(R2.4.1～R3.3.31)
- 5) 令和 2 年度共同研究費 共同研究 早川 (日本製薬工業) (代表：早川芳弘)「牛黄清心元ならびに FNK-2001(半枝蓮・白花蛇舌草・山参・冬虫夏草混合品)」(R2.9.8～R3.9.30)
- 6) 令和 2 年度共同研究費 共同研究 早川 (野田食菌工業) (代表：早川芳弘)「LEM (椎茸菌糸体培養培地抽出物) の抗がん作用に関する研究」(R2.8.18～R4.3.31)
- 7) 令和 2 年度共同研究費 共同研究 小松 (ツムラ) 薬理作用 (代表：早川芳弘)「漢方薬の免疫系に対する薬理作用研究」(R2.9.10～R4.3.31)
- 8) 公益財団法人安田記念医学財団 令和 2 年度癌研究助成 安田記念医学財団 (早川) (代表：早川芳弘)「糖代謝スイッチによるがん細胞の免疫不応答性獲得機構の解明」(R2.11.10～R4.1.15)
- 9) 公益財団法人田村科学技術振興財団 2020 年度下期助成 (代表：薄田健史)「HLA 遺伝子導入マウスを用いた HLA-薬物相互作用による薬物過敏症の発症因子の解明」(R3.3.31～R4.3.31)

### 【腸管疾患ユニット】

- 1) 2020 年度 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) (代表：山本 武)「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) 2020 年度日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) (代表：林 周作)「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) 2020 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)「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) 2020 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)「腸内細菌による腸管神経系を介した脳腸相関の制御機構の解明と喫煙の影響」

### 【脂質代謝ユニット】

- 1) 文部科学省科学研究費 基盤研究(C) (代表：渡辺志朗)「腸管内胆汁酸を介する漢方薬の新しいメタボリックシンドローム改善作用の実証」
- 2) 受託研究費 (代表：渡辺志朗)「猪胆囊の漢方およびサプリメントにおける利活用を目的とした調査」

## ◆研究室在籍者

### 【がん・免疫ユニット】

学部 3 年生：魚住茉紘, 山口叶大, 原大輔  
学部 4 年生：遠藤麻夜, 對比地遥, 山本奨也  
学部 6 年生：平田卓也  
大学院修士 1 年：山前結  
大学院修士 2 年：関戸景子  
大学院修士 2 年：菅原美紗  
大学院修士 2 年：大島知佳子  
大学院修士 2 年：鈴木亮哉

大学院修士2年：賀 卡 (10月入学)  
大学院博士1年：Sisca Ucche  
大学院博士3年：梅山凜  
大学院博士3年：宮里紀穂  
大学院博士3年：藤原俊幸  
大学院博士3年：Min-Kyoung Shin  
大学院博士3年：Amira Abdellatef Ahmed (10月入学)  
学内研究生：明元佑司(富山大学医学部第一外科), 松尾光浩(富山大学医学部麻酔科学),  
Muhammad Irfan Rasul(富山大学医学部総合口腔科学), Nguyen Tien Dung(富山大学医学部臨床腫瘍部学)  
協力研究員：網のぞみ(テルモ株式会社)

#### 【腸管疾患ユニット】

大学院修士1年：後藤由佳  
大学院修士2年：小川雄大  
大学院修士2年：加藤 諒  
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

#### 【脂質代謝ユニット】

学部3年生：武田沙也香  
学部3年生：坂本来那  
学部5年生：杉村美愛  
学部6年生：保岡漠  
学部6年生：藤原大地  
大学院修士2年：馬青苗(10月入学)  
大学院博士3年：陳卓爾(10月入学)

### ◆学位(修士, 博士)取得者

#### 【がん・免疫ユニット】

##### 修士論文

関戸景子：十全大補湯の免疫チェックポイント阻害剤との併用効果の解析  
菅原美紗：マウス皮膚炎モデルを用いた「証」の免疫学的解析  
平田卓也：NK細胞のエフェクター機能強化作用を有する和漢薬の探索研究  
大島知佳子：マウスメラノーマ細胞の免疫応答抑制性制御因子として Glutathione S-Transferase Alpha 4 の役割  
鈴木亮哉：がん細胞の免疫耐性獲得に伴う代謝変化とプリン核酸アナログ Fludarabine Phosphate の効果

##### 博士論文

梅山 凜：和漢薬による生体バリア機能制御と炎症性疾患への治療応用に関する研究  
宮里紀穂：NK細胞のエフェクター機能制御をターゲットとした複合がん免疫薬物療法に関する研究

#### 【腸管疾患ユニット】

##### 修士論文

小川雄大：腸管マクロファージでの IL-10 産生亢進を標的とした長期寛解維持を実現する有用な新規炎症性腸疾患治療薬の探索研究  
加藤 諒：成体における腸管神経回路の形成維持に対する腸内細菌叢の恒常的寄与

##### 博士論文

Hertati Ai : A study of pathophysiological roles of immune system-related receptors that regulate

intestinal mucosal barrier function in inflammatory bowel disease model

【脂質代謝ユニット】

修士論文

馬青苗：Alteration of fecal bile acid profiles by boiogito in mice and its possible roles in changes in fecal and liver lipid levels

博士論文

陳卓爾：Preventive effects of boiogito on cholestatic liver injury and hepatic lipid accumulation in mice through the modulation of intestinal bile acid metabolism