

研究開発部門

Department of Research and Development

未病分野

Division of Presymptomatic Disease

【未病創薬ユニット】

教授 小泉 桂一

Prof. Keiichi Koizumi

助教 条 美智子

Assist. Prof. Michiko Jo

研究員 犬嶋 明子

Postdoctoral Fellow Akiko Inujima

【情報科学ユニット】

特命准教授 奥 牧人

Spec. App. Assoc. Prof. Makito Oku

◆研究目的

日本の伝統医学（漢方医学）で未病として知られている疾病前状態は、東洋医学の概念であり、いまだ科学的に理解されていない。当分野では、発症過程における遺伝子、タンパク質、行動などの生体情報のゆらぎや発現変化を解析し、未病の状態を科学的に検出し、その生物学的意味を明らかにする研究を、富山大学未病研究センターと共同で行っている。メタボリックシンドロームなどの複合疾患の著しい増加に基づいて、現代の医薬品だけを使用してそれらを治療することは困難な状況である。一方で、疾病状態を標的とする現代の医薬品による治療とは対照的に、未病を標的とする医薬品は、予防および先制医療における大きな潜在的利点を持っている可能性がある。そのため、未病に対する医薬品の開発、ひいては新たな医療戦略を目指している。なお、本分野の研究は、富山大学未病研究センターと連携をとることで、効率的かつ迅速に遂行される仕組みとなっている。

<https://www.u-toyama.ac.jp/academics/rcpds/rcpds-center/>

◆2020 年度研究概要

1. 未病バイオロジーの深化

1. 生体情報のゆらぎの理解と医療応用

これまでに我々は、メタボリックシンドローム発症マウスにおいて、DNB 解析により発現量がゆらぐ遺伝子 (DNB 遺伝子) を検出した。現在、このゆらぎの状態を未病と捉え、その理解を行っている。本年度は、防風通聖散を投与したメタボリックシンドローム発症マウスにおいて、DNB 遺伝子の包括的な減少が明らかとなった (Koizumi et al., eCAM., 2020)。今後は、各臓器の DNB 遺伝子を検出することで、未病の臓器連関を解明する予定である。

2. 未病創薬

1. グルタミンナーゼ阻害剤の開発と疾患への医療応用

これまでに我々は、メタボリックシンドローム発症の超早期に発現するグルタミンナーゼ 1 (GLS1) を見出し、現在、未病状態での GLS1 の役割を解明している。本年度は、脂肪組織特異的 GLS1KO マウスを作製し、現在、高脂肪食摂取下での表現系の解析を実施中である。今後は、GLS1 と免疫活性化の関連性を解明する予定である。

2. 漢方薬から発見した免疫活性化ナノ粒子 (ナノソーム) の機能解明とその医療応用

これまでに我々は、漢方薬中にナノ粒子 (ナノソーム) を発見し、その薬効を解明している。本年度は、ナノソームが TLR4 を介してマウスマクロファージ細胞を活性化することが明らかとなった (Iitsuka et al., Biomed. Rep., 2020)。今後は、その他の受容体の関与さらには個体レベルでの免疫活性化効果を解明する予定である。

3. 漢方薬から発見した植物性の免疫活性化核酸断片 (BiND) の機能解明とその医療応用
これまでに我々は、漢方薬中に熱安定性核酸を発見し、漢方薬の薬効におけるその機能を解析している。本年度は、BiND の由来生物種を次世代シーケンサーで解析した。BiND の免疫活性化機序および上記解析結果を含む論文を投稿準備中である。

◆原著論文

【未病創薬ユニット】

- 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.*, 2020: 9129134, 2020. doi:10.1155/2020/9129134.
- 2) Iitsuka H., Koizumi K., Suzaki M., Otsuka Y., Jo M., Shibahara N.: Immunostimulatory effects of cell wall-based nanoparticles in boiled *Glycyrrhizae radix* water extracts involves TLR4. *Biomed. Rep.*, 12(6):303-308, 2020. doi: 10.3892/br.2020.1294.

【情報科学ユニット】

- 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.*, 2020: 9129134, 2020. doi:10.1155/2020/9129134.

◆学会報告

【未病創薬ユニット】

- 1) 吉田泰彦, 橋本統星, 平野真, 赤木淳二, 荒井哲也, 梶田恵介, 小泉桂一, 春木孝之. 肥満症の適応をもつ漢方薬および西洋薬の作用機序に関する網羅的な解析. 日本薬学会第 141 年会; 2021 Mar 29; オンライン.
- 2) 犬島明子, 小泉桂一, 柴原直利. 甘草の煎液に含まれる RNA は免疫調節機能をもつ. 日本薬学会第 141 年会; 2021 Mar 28; オンライン.

【情報科学ユニット】

- 1) 奥牧人. 同期性揺らぎ遺伝子の二段階抽出におけるパラメータ調整法. 第 65 回バイオ情報学研究会; 2021 Mar 11; オンライン.

◆その他

【未病創薬ユニット】

- 1) 小泉桂一. DNB 理論によるメタボリックシンドロームの未病状態の検出と防風通聖散の効果. 第 41 回日本肥満学会・第 38 回日本肥満症治療学会学術集会アフタヌーンセミナー; 2021 Mar 20; オンライン.

【情報科学ユニット】

- 1) 三原弘, 岸裕幸, 足立雄一, 清水貴浩, 酒井秀紀, 奥牧人, 藤井厚子. 地方大学医療系キャンパスでのオンライン授業導入報告. *医学教育*, 51(3): 255-257, 2020. doi: 10.11307/mededjapan.51.3_255.
- 2) Oku M. Estimation of the critical transition probability using quadratic polynomial approximation. *Workshop on Critical Transitions in Complex Systems 2020*; 2020 Jul 31; online.

◆受賞

【情報科学ユニット】

- 1) 奥牧人: SIGBIO 優秀プレゼンテーション賞「フローサイトメトリーデータ解析ための方

向制限付きアースムーバー距離の効率的な計算法」2020 Apr 7.

◆共同研究

【未病創薬ユニット】

(海外)

- 1) Jerome W. Breslin (Department of Molecular Pharmacology and Physiology, Morsani College of Medicine, University of South Florida, Professor): Lymphatic contraction mechanisms, 2017～
- 2) Luonan Chen (Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, China, Professor): Medical applications in DNB theory, 2014～

(学内)

- 1) 高雄啓三 (研究推進総合支援センター), 藤井一希 (研究推進総合支援センター): アクアポリン1 遺伝子改変マウスの作製と表現型解析, 2020～
- 2) 春木孝之 (都市デザイン学部), 大嶋佑介 (工学部): DNB 解析による未病の検出, 2020～
- 3) 森 寿 (医学部), 中川 崇 (医学部), 高雄啓三 (研究推進総合支援センター), 笹岡利安 (薬学部), 戸邊一之 (医学部), 豊岡尚樹 (工学部): 種々の疾患に対する GLS1 の役割の解明と医薬品開発, 2020～

◆研究費取得状況

【未病創薬ユニット】

- 1) 文部科学省科学研究費, 基盤研究 (C) (代表: 条美智子, 新規)「漢方方剤による二次性リンパ浮腫改善機序の解明」
- 2) 文部科学省科学研究費, 基盤研究 (B) (代表: 小泉桂一, 継続)「漢複雑系数理モデル理論による「未病」の検出と漢方薬の薬効機序解明」
- 3) 令和2年度橋渡し研究シーズ A (AMED) (代表: 小泉桂一, 継続)「グルタミンナーゼ阻害を基盤とした新規抗肥満症薬の開発」
- 4) 科研費基盤 B (代表: 小泉桂一, 分担: 奥牧人)「漢方医薬学と複雑系数理科学の挑戦 ～未病の検出から始まる新たな医療戦略の構築へ～」
- 5) 共同研究費, レビアスファーマ (代表: 小泉桂一, 新規)「新規ナノ粒子の特性解明とその応用」
- 6) 共同研究費, 協和発酵バイオ (代表: 小泉桂一, 継続)「アミノ酸分解酵素阻害化合物の研究」
- 7) 共同研究費, 第一工業製薬 (代表: 小泉桂一, 継続)「天然物由来ナノ粒子の生理活性に関する研究」

【情報科学ユニット】

- 1) 科研費基盤 B (代表: 小泉桂一, 分担: 奥牧人)「漢方医薬学と複雑系数理科学の挑戦 ～未病の検出から始まる新たな医療戦略の構築へ～」

◆研究室在籍者

【未病創薬ユニット】

学部3年生: 田原旬

学部4年生: 町田雄大, 山崎萌絵

学部5年生: 鈴木瑞帆, 竹内すずか

学部6年生: 島田諒