

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	犬鷲 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
-------	------	------------------------------------

【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

◆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/>

◆2021 年度研究概要

1. 未病創薬ユニット

当該ユニットでは、未病を理解することは生体情報のゆらぎの理解することと位置付けている。本研究に関しては、ラマン顕微鏡による測定波長に DNB 解析を行うことで、T 細胞の活性化におけるゆらぎを検出することができた。また、未病の標的分子と考えているグルタミンナーゼの阻害剤の開発に関しては、新規のグルタミンナーゼ阻害物質をインシリコで探索し酵素阻害試験により同定し、特許申請を行った（特願 2022-019889）。さらに、疾病を未病の段階で防ぐには、免疫の活性化が必要である。これまでに数多くの医薬品が生薬や植物の二次代謝成分から開発されてきた。一方で、二次代謝成分から免疫抑制成分は見つかっているが、免疫活性化成分の詳細は不明である。そこで、我々は生薬の一次代謝成分に着目して研究を行った結果、甘草や生薬の煎じ液の中に、熱してもこれ以上は分解しない、熱安定性 RNA を発見し、これが生薬由来の免疫活性化成分であることを見出した。本研究は、今後、生薬・漢方薬の免疫活性化研究のブレークスルーになると考えられる（Inujima et al., *Biomed Pharmacother.* 2022）。今後も、和漢医薬学研究領域の独自性を発展させるために、上記未病研究を推進する。

2. 情報科学ユニット

当該ユニットでは、今年度は主に、早期疾患予測のためのデータ解析手法の開発と応用に関する研究を遂行した。これまでに我々は、家庭血圧測定データをもとに妊娠高血圧および妊娠高血圧

腎症を早期に予測するための手法を開発してきた。本年度は、開発手法について特許出願を行い（特願 2021-99260）、国際会議で発表した（Ohno et al., ISSHP 2021）。さらに、検証のための前向き研究を開始した（整理番号 R2021021）。今後は、前向き研究のデータを用いて手法の有効性を検証する予定である。

3. 腸管疾患ユニット

当該ユニットでは、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、これらのバランス異常が大きく関与する腸管免疫系疾患、特に炎症性腸疾患と食物アレルギーの病態解明研究、それに基づいた有用な治療戦略の創出を目指す研究を行なっている。今年度、私たちは、中枢神経系と腸管との抗炎症性臓器連関であるコリン性抗炎症機構が、腸管粘膜での形質細胞様樹状細胞（pDC）の遊走の抑制を介し、炎症性腸疾患の病態モデルでの大腸炎症状を改善することを明らかにし（Kanauchi et al., 2021）、スクリーニングから見出した pDC の遊走を阻害する生薬由来化合物の病態モデルへの投与が、大腸炎症状を改善することを報告した（Zhang et al., 2021）。また、腸管粘膜での腸管神経系と粘膜型マスト細胞とのクロストークが、食物アレルギーの病態形成に関与することを明らかにした（Yashiro et al., 2021）。今後、基礎研究から見出した知見を臨床応用に繋げる研究を進めると共に、腸管免疫系疾患での未病の解明に取り組む予定である。

◆原著論文

【未病創薬ユニット】

- 1) Fujii T, Shimizu T, Katoh M, Nagamori S, Koizumi K, Fukuoka J, Tabuchi Y, Sawaguchi A, Okumura T, Shibuya K, Fujii T, Takeshima H, Sakai H. Survival of detached cancer cells is regulated by movement of intracellular Na⁺,K⁺-ATPase. *iScience*. 2021 Apr 15;24(5):102412. doi: 10.1016/j.isci.2021.102412.
- 2) Inujima A, Koizumi K, Shibahara N. Immunostimulatory properties of heat-resistant RNA in a decoction of *Glycyrrhizae Radix*. *Biomed Pharmacother*. 2022 Jan;145:112457. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112457.

【腸管疾患ユニット】

- 1) Zhang Y, Yamamoto T, Hayashi S, Kadowaki M. Suppression of plasmacytoid dendritic cell migration to colonic isolated lymphoid follicles abrogates the development of colitis. *Biomed Pharmacother*. 2021 Sep;141:111881. doi:10.1016/j.biopha.2021.111881.
- 2) Yashiro T, Ogata H, Zaidi SF, Lee J, Hayashi S, Yamamoto T, Kadowaki M. Pathophysiological Roles of Neuro-Immune Interactions between Enteric Neurons and Mucosal Mast Cells in the Gut of Food Allergy Mice. *Cells*. 2021 Jun 23;10(7):1586. doi: 10.3390/cells10071586.
- 3) Kanauchi Y, Yamamoto T, Yoshida M, Zhang Y, Lee J, Hayashi S, Kadowaki M. Cholinergic anti-inflammatory pathway ameliorates murine experimental Th2-type colitis by suppressing the migration of plasmacytoid dendritic cells. *Sci Rep*. 2022 Jan 7;12(1):54. doi: 10.1038/s41598-021-04154-2.

◆著書

【未病創薬ユニット】

- 1) 小泉桂一. 循環器内科. 吉村道博編. 東京：科学評社；2021 Sep. 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；p.321-325.

【腸管疾患ユニット】

- 1) 山本武. 花粉症等アレルギー疾患予防食品の開発. 今井伸二郎他編. シーエムシー出版；2021 Jul. 葛根湯および含有生薬や成分による食物アレルギー発症予防効果と経口免疫療法への併用による治療効率向上効果の検討；p.174-181.

◆総説

【未病創薬ユニット】

- 1) Aihara K, Liu R, Koizumi K, Liu X, Chen L. Dynamical network biomarkers: Theory and applications. *Gene*. 2022 Jan; 808 : doi:10.1016/j.gene.2021.145997.

◆学会報告

【未病創薬ユニット】

(国内学会)

- 1) 竹谷皓規, 山崎萌絵, 田原 旬, 小泉桂一, 山本 武, 大嶋佑介, 吉田泰彦, 春木孝之. ラマン分光法と DNB 解析による細胞遷移状態における分岐点解明技術開発. レーザー学会第 557 回研究会 ; 2021Nov.19 ; オンライン.
- 2) 金山大介, 鈴木瑞穂, 岡田卓哉, 条美智子, 合田浩明, 小泉佳一, 豊岡尚樹. グルタミンナーゼ阻害に基づく画期的抗肥満薬の開発研究. 2021 年度有機合成化学北陸セミナー ; 2021 Sep 29 ; オンライン.
- 3) 竹谷皓規, 佐藤勉, 和田暁法, 小泉桂一, 山崎萌絵, 田原 旬, 山本 武, 大嶋佑介, 春木孝弘, 吉田泰彦. ラマン分光法と DNB 解析を用いた炎症の遷移点検出に関する研究. 2021 年度レーザー学会第 42 回年次大会 ; 2022 Jan 12 ; オンライン.
- 4) 文室温人, 山本 武, 竹谷皓規, 小泉桂一, 片桐崇史, 大嶋佑介. ラマン分光法によるマウス免疫細胞のフェノタイプ解析. 2021 年度レーザー学会第 42 回年次大会 ; 2022 Jan 12 ; オンライン.
- 5) 山崎萌絵, 田原旬, 竹谷皓規, 小泉桂一, 吉田泰彦, 春木孝之, 朝岡竜士, 大嶋佑介. マクロファージ細胞の炎症誘導過程におけるラマン光の測定とその揺らぎの検出. 日本薬学会第 142 年会 ; 2022 Mar 26 ; オンライン.
- 6) 町田雄大, 赤木一考, 小泉桂一. 脂肪特異的 *GLS1* 欠損は高脂肪食負荷に伴う肥満を抑制する. 日本薬学会第 142 年会 ; 2022 Mar 28 ; オンライン.
- 7) 鈴木悠乃, 宗像理沙, 小俣大樹, 小泉桂一, 鈴木亮. 甘草由来ナノ粒子の免疫賦活化特性の評価とワクチンアジュバントへの応用. 日本薬学会第 142 年会 ; 2022 Mar 26 ; オンライン.

【情報科学ユニット】

(国際学会)

- 1) Ohno S, Metoki H, Oku M, Iwama N, Shiozaki A, Nakashima A, Saito S. Prediction of hypertensive disorders of pregnancy based on home blood pressure monitoring. ISSHP 2021; 2021 Sep 15-28; オンライン.

(国内学会)

- 1) 朴木久恵, 藤坂志帆, 今度悠樹, 篠田千恵, 圓角麻子, 瀧川章子, 八木邦公, 中條大輔, 奥牧人, 戸邊一之. 企業健診におけるとやまパラドックス問診票の有効性とインスリン関連指数の関係. 第 75 回富山県医学会 ; 2021 Dec 5 ; 富山.
- 2) 奥牧人. KampoDB をより使いやすくするための大幅更新. 第 69 回バイオ情報学研究会 ; 2022 Mar 11 ; オンライン.
- 3) 奥牧人. KampoDB の大幅更新による影響の利用統計に基づく評価. 日本薬学会第 142 年会 ; 2022 Mar 26 ; オンライン.
- 4) 朴木久恵, 藤坂志帆, 今度悠樹, 山田眞之介, 横山茉貴, 圓角麻子, 渡邊善之, 瀧川章子, 杉島有希, 八木邦公, 中條大輔, 奥牧人, 戸邊一之. 富山県民のメタボリック症候群の生活習慣の実態調査における腸内菌叢解析と食事記録解析. 第 42 回日本肥満学会 ; 2022 Mar 26-27 ; 横浜.

【腸管疾患ユニット】

(国内学会)

- 1) 山本 武, 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治療の粘膜型マスト細胞脱顆粒抑制作用とその機序の検討. 第 38 回和漢医薬学会学術大会 ; 2021

Sep ; 金沢 (オンライン).

- 2) 山本 武, 後藤由佳, 門脇 真. 食物アレルギー病態マウスを用いた長期葛根湯併用による経口免疫療法の寛解維持効果向上の検討. 第 70 回日本アレルギー学会学術大会; 2021 Oct ; 東京.
- 3) 竹谷皓規, 山崎萌絵, 田原 旬, 小泉桂一, 山本 武, 大嶋佑介, 吉田泰彦, 春木孝之. ラマン分光法と DNB 解析を用いた炎症の遷移点検出に関する研究. レーザー学会学術講演会第 42 回年次大会 ; 2022 Jan; 神戸 (オンライン).
- 4) 文室温人, 山本 武, 竹谷皓規, 小泉桂一, 片桐崇史, 大嶋佑介. ラマン分光法によるマウス免疫細胞のフェノタイプ解析. レーザー学会学術講演会第 42 回年次大会 ; 2022 Jan ; 神戸 (オンライン).
- 5) 林 周作, 小川雄大, 山本 武, 門脇 真. 炎症性腸疾患において再燃予防を実現する治療戦略の提案. 第 95 回日本薬理学会年会 ; 2022 Mar ; 福岡.

◆その他

【腸管疾患ユニット】

- * 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を介した効果-. 日本東洋医学会北陸支部 第 27 回夏季講演会(招待公演) ; 2021Jul ; 金沢.
- 2) 竹谷皓規, 山崎萌絵, 田原 旬, 小泉桂一, 山本 武, 大嶋佑介, 吉田泰彦, 春木孝之. ラマン分光法と DNB 解析による細胞遷移状態における分岐点解明技術開発. レーザー学会第 557 回研究会 ; 2021 Oct ; 富山.

◆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~

【情報科学ユニット】

(国内)

- 1) 朴木久恵, 戸邊一之, 奥牧人, 八木邦公, 藤坂志帆, 中條大輔, 岡部圭介, 角朝信, 西村歩, 圓角麻子, 今度悠樹 (富山大学) / 高嶋修太郎, 篠田千恵, 鈴木ひかり (高岡ふしぎ病院) / キュアコード株式会社 / オンキョースポーツ株式会社 : パーソナルヘルスレコード (PHR) 介入によるメタボリック症候群の予防・進行抑制効果の検証 (R2020203), 2020 年 12 月 21 日~2026 年 3 月 31 日.
- 2) 塩崎有宏, 中島彰俊, 米田哲, 米田徳子, 伊藤実香, 津田さやか, 小泉桂一, 奥牧人, 齋藤滋 (富山大学) / 目時弘仁 (東北医科薬科大学) / 谷川原真吾, 星和彦, 田中耕平, 山田雅明 (スズキ記念病院) : 家庭血圧測定による妊娠高血圧/妊娠高血圧腎症の発症予測—多施設共同、前方視的、数理科学的未病研究— (R2021021), 2021 年 4 月 22 日~2024 年 5 月 31 日.

- 3) 戸邊一之, 門脇真, 上田肇一, 木村巖, 春木孝之, 奥牧人, 中條大輔, 寺元剛, 岩田実, 八木邦公 (富山大学) / 山上孝司, 永田義毅 (北陸予防医学協会) / 四方雅隆 (済生会富山病院): 生活習慣病および関連する疾患の発症を予測する手法の開発 (R2021070), 2021年8月19日~2024年3月31日.

【腸管疾患ユニット】

(海外)

- 1) Asma Nusrat (アメリカ合衆国・ミシガン大学): 腸管免疫性疾患における腸管上皮の役割に関する研究, 2019, 1~

(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~
- 5) 天ヶ瀬紀久子 (立命館大学 大学院薬学研究科 病態薬理学研究室): 難治性消化管疾患の病態薬理学的解析および治療ターゲット分子の探索研究, 2022, 2~

◆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 (B) (代表: 小泉桂一, 継続) 「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~」
- 2) 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」
- 3) 文部科学省科学研究費, 若手研究 (代表: 犬嶋明子, 新規) 「野菜の葉緑体由来 RNA の免疫活性化能を利用した免疫訓練の開拓と応用」
- 4) JST, ムーンショット (課題参加者: 小泉桂一, 新規) 「複雑臓器制御系の未病科学的研究」
- 5) AMED 東北大学, 橋渡し研究 (代表: 小泉桂一, 新規) 「GLS1 阻害剤を基盤としたフレイル治療および予防の開発」
- 6) 第一工業製薬, 共同研究 (代表: 小泉桂一, 継続) 「生薬抽出成分由来の天然多糖類ナノ粒子を活用した応用研究」
- 7) 協和発酵バイオ, 共同研究 (代表: 小泉桂一, 継続) 「アミノ酸分解酵素阻害化合物の研究」
- 8) ユーグレナ, 共同研究 (代表: 小泉桂一, 新規) 「ユーグレナ粉末など食品素材による寿命延伸、認知機能低下の予防効果についての検証」

【腸管疾患ユニット】

- 1) 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) 日本学術振興会科学研究費 基盤研究(C) (代表: 林 周作) 「粘膜バリアの再構築に基づく再燃予防を目指す炎症性腸疾患に対する治療戦略の創出」
- 3) 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」補助事業期間延長
- 4) 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」補助事業期間延長
 - 5) 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関連の制御機構の解明と喫煙の影響」

◆研究室在籍者

【未病創薬ユニット】

学部3年生:深津日向子
学部4年生:田原旬
学部5年生:山崎萌絵
学部6年生:鈴木瑞帆, 竹内すずか
大学院修士1年:町田雄大(4月入学)

【腸管疾患ユニット】

学部3年生:平石亞希
大学院修士2年:後藤由佳
大学院博士3年:緒方華子
大学院博士3年:張 玥
大学院博士3年:金内優也
特別研究学生:上南静佳

◆学位(修士, 博士)取得者

【腸管疾患ユニット】

修士論文

後藤由佳:マウス腸管における芳香族炭化水素受容体を介した制御性T細胞の誘導機序
およびサブセットの検討

博士論文

張 玥: Effects of targeting inhibitors of plasmacytoid dendritic cell migration in immune diseases