

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 (～9月)

研究員 犬鷲 明子

Postdoctoral Fellow Akiko Inujima (～7月)

【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/>

◆2022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、昨年度までに、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、今年度は、詳細なデータを取得後に論文化を行なった。この研究を基盤に、現在、正常骨髄細胞、前がん状態の骨髄細胞および骨髄腫に対してラマンスペクトルを測定し、これら3種類の状態の細胞の分離の予測式を構築中である。さらに、未病のデータベース構築のために、高脂肪食負荷 C57BL/6 マウスの多臓器の経時的な遺伝子発現量データを取得中である。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、昨年度に特許申請を行った内容を論文投稿行い、現在、審査中である。

2. 情報科学ユニット

当該ユニットでは、和漢薬や未病に関する研究と和漢研のデータベース管理をしている。2022年度の主な成果を列挙する。ただし、未病創薬ユニットや腸管疾患ユニットとの共同研究のうち、それらが主導したものについては、重複となるため省略する。(A) 和漢薬に関する研究：漢方処方次元削減分析を行い国内学会で発表した。(B) 未病に関する研究：(B-1) 妊娠高血圧および妊娠高血圧腎症の発症予測に関する臨床研究（整理番号 R2021021）では昨年引き続きデータ収集を行い、国内学会で現状を報告した。(B-2) 未病と関連する異常ゆらぎを検出するための理

論および手法の研究を進めて国際学会発表 2 件と国内学会発表 1 件を行った。(B-3) 未病と関連する異常揺らぎに着目し、メタボリックシンドロームのモデルである TSOD マウスの多臓器の経時的な遺伝子発現量データを解析した。(C) 和漢研のデータベース管理：国内学会で現状を報告した。(D) その他：糖尿病などの生活習慣病に関する臨床研究 2 件（整理番号 R2020203 と R2021070）を進めてそれぞれ国内学会で 1 件ずつ発表した。2023 年度は、高脂肪食負荷 C57BL/6 マウスの多臓器の経時的な遺伝子発現量データの解析を最優先で行い、他の研究課題も可能な範囲で進める予定である。

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っている。今年度、私たちは、腸管上皮細胞には G タンパク質共役型受容体である BLT1 受容体が発現しており、BLT1 受容体が腸管上皮細胞の遊走を促進することで、傷害された腸管粘膜の治癒を促す役割を担うことを初めて明らかにした (Hayashi et al., JCI Insight. 2022)。また、食物アレルギー性消化器症状に伴う腸管炎症が、マウスの大腸におけるコリン作動性の起電性電解質輸送を機能不全にすることを報告した (Yamamoto et al., Biomed Res. 2023)。今後、これらの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) Haruki T, Yonezawa S, Koizumi K, Yoshida Y, Watanabe TM, Fujita H, Oshima Y, Oku M, Taketani A, Yamazaki M, Ichimura T, Kadowaki M, Kitajima I, Saito S. Application of the Dynamical Network Biomarker Theory to Raman Spectra. *Biomolecules*. 2022 Nov 22;12(12):1730. doi: 10.3390/biom12121730.
- 2) Suzuki Y, Munakata L, Omata D, Koizumi K, Suzuki R. Feasibility study of novel nanoparticles derived from *Glycyrrhizae radix* as vaccine adjuvant for cancer immunotherapy. *Immunotherapy*. 2023 Jan 4. doi: 10.2217/imt-2022-0179.

【情報科学ユニット】

- 1) Hayashi S, Muraleedharan CK, Oku M, Tomar S, Hogan SP, Quiros M, Parkos CA, Nusrat A. Intestinal epithelial BLT1 promotes mucosal repair. *JCI Insight*. 2022 Dec 8;7(23):e162392. doi: 10.1172/jci.insight.162392.
- 2) Haruki T, Yonezawa S, Koizumi K, Yoshida Y, Watanabe TM, Fujita H, Oshima Y, Oku M, Taketani A, Yamazaki M, Ichimura T, Kadowaki M, Kitajima I, Saito S. Application of the Dynamical Network Biomarker Theory to Raman Spectra. *Biomolecules*. 2022 Nov 22;12(12):1730. doi: 10.3390/biom12121730.

【腸管疾患ユニット】

- 1) Hayashi S, Muraleedharan CK, Oku M, Tomar S, Hogan SP, Quiros M, Parkos CA, Nusrat A. Intestinal epithelial BLT1 promotes mucosal repair. *JCI Insight*. 2022 Dec 8;7(23):e162392. doi: 10.1172/jci.insight.162392.
- 2) Yamamoto T, Katsuki Y, Kanauchi Y, Hayashi S, Kadowaki M. Allergic inflammation disrupts epithelial electrolyte transport through cholinergic regulation in the mouse colon. *Biomed Res*. 2023;44(1):31-40. doi: 10.2220/biomedres.44.31.

◆総説

【腸管疾患ユニット】

- 1) Kadowaki M, Yamamoto T, Hayashi S. Neuro-immune crosstalk and food allergy: Focus on enteric neurons and mucosal mast cells. *Allergol Int*. 2022 Jul;71(3):278-287.

doi: 10.1016/j.alit.2022.03.004.

- 2) 山本武, 林周作, 門脇真. 食物アレルギーモデルマウスにおける $Fc\epsilon RI$ を発現する腸管神経と粘膜型マスト細胞の相互作用. 臨床免疫・アレルギー科. 2023 Mar;79(3):1-7.

◆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, 春木孝之. ラマン分光法と DNB 解析を用いた炎症反応における細胞遷移状態の解明. レーザー学会第 566 回研究会; 2022 Sep 2; 富山.
- 2) 深津日向子, 町田雄大, 赤木一考, 小泉桂一. Exploring the physiological functions of GLS using mouse and Drosophila models. 15th Japanese Drosophila Research Conference; 2022 Nov 13; 名古屋.
- * 3) 赤木一考, 小泉桂一. 未病の生物学的理解におけるキイロショウジョウバエの活用. 第 95 回日本生化学会大会; 2022 Nov 9; 名古屋 (招待講演).
- * 4) 小泉桂一. DNB 理論に基づく未病研究. 第 8 回研究倫理を語る会; 2023 Mar 4; 東京 (招待講演).
- 5) 小泉桂一. The benefits and challenges of detecting the pre-disease state. 日本生理学学会第 100 回記念大会シンポジウム; 2023 Mar 16; 京都.

【情報科学ユニット】

(国際学会)

- 1) Shen X, Morishita M, Imura J, Oku M, Aihara K. Low-sample-size data-driven re-stabilization of gene network systems. ROCOND 2022; 2022 Sep 2; オンライン.
- 2) Oku M. Estimation of the critical transition probability using quadratic polynomial approximation with skewness filtering. NOLTA 2022; 2022 Dec 12; オンライン.

(国内学会)

- 1) 朴木久恵, 藤坂志帆, 今度悠樹, 圓角麻子, 渡邊善之, 瀧川章子, 八木邦公, 中條大輔, 奥牧人, 戸邊一之. 企業健診における生活習慣を含む食事記録の解析と健診データと腸内細菌叢解析の関係性について. 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会; 2022 May 12; 神戸.
- 2) 奥牧人. 構成生薬の分量に基づく漢方処方の次元削減分析. 第 39 回和漢医薬学会学術大会; 2022 Aug 27; オンライン.
- 3) 奥牧人. 和漢医薬学総合研究所の漢方関連データベースの紹介. 第 11 回生命医薬情報学連合大会; 2022 Sep 13; 豊中.
- 4) 奥牧人. 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. 第 62 回日本臨床化学会年次学術集会; 2022 Oct 1; 富山.
- 5) 福原志音, 伊藤遼, 戸邊一之, 奥牧人, 四方雅隆, 春木孝之, 木村巖, 永田義毅, 山上孝司, 上田肇一. 機械学習による糖尿病発症予測の試み -BMI によるサブグループ化と予測精度-. 第 25 回情報論的学習理論ワークショップ; 2022 Nov 21; つくば.
- 6) 奥牧人. 対照群を用いない同期性揺らぎ遺伝子の抽出法. 第 72 回バイオ情報学研究会; 2022 Nov 29; 東京.

【腸管疾患ユニット】

(国際学会)

- 1) Hayashi S, Hertati A, Yamamoto T, Kadowaki M. GPR41-positive enteric sensory neurons are in close proximity to intestinal macrophages in the colonic mucosa of murine colitis model. Cell Symposia: The Neuro-Immune Axis; 2022 Sep 11-13; Lisbon.
- 2) Miyata K, Ogata H, Yamamoto T, Hayashi S, Kadowaki M. Neurogenesis and neurodegeneration in enteric neurons of DSS colitis mouse colon. Cell Symposia: The Neuro-Immune Axis; 2022 Sep 11-13; Lisbon.

(国内学会)

- 1) 山本武, 後藤由佳, 門脇真. 病態モデルマウスを用いた AhR アゴニストによる食物アレルギーの治療効果の検討. 第 39 回和漢医薬学会学術大会; 2022 Aug 27-28; オンライン.
- 2) 山本武, 後藤由佳, 門脇真. 芳香族炭化水素受容体活性化の食物アレルギーへの効果と制御性 T 細胞の誘導の病態マウスを用いた検討. 第 71 回日本アレルギー学会学術大会; 2022 Oct 07-09; 東京 (ハイブリット).
- 3) 林周作, Quiros M, 奥牧人, Parkos CA, Nusrat A. 腸管上皮 BLT1 は腸管粘膜の創傷治癒において重要な役割を担う. 第 96 回日本薬理学会年会; 2022 Nov 30- Dec 03; 横浜.
- 4) 竹谷皓規, 山崎萌絵, 田原旬, 小泉桂一, 山本武, 大嶋佑介, 春木孝之, 和田暁法, 佐藤勉. ラマン分光法と DNB 解析の組み合わせによる炎症反応における細胞遷移状態の解明. レーザー学会学術講演会第 43 回年次大会; 2023 Jan 18- 20; 名古屋.

◆特許

- 1) 小泉桂一, 中川崇, 戸邊一之, 五十嵐喜子, 恒枝宏史, 笹岡利安, inventor; 富山大学長, 協和発酵バイオ株式会社, assignee. 抗肥満剤. 特許第 7156856 号. 2022 Oct 19.

◆その他

【腸管疾患ユニット】

- 1) 林周作. くすりと薬学研究の最前線 (3) 潰瘍性大腸炎治療薬. 北日本新聞 (朝刊). 2022 Jul 12: 16.
- 2) 山本武. くすりと薬学研究の最前線 (13) アレルギー疾患. 北日本新聞 (朝刊). 2022 Nov 29: 16.

◆共同研究

【未病創薬ユニット】

(海外)

- 1) Luonan Chen (Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, China, Professor): Medical applications in DNB theory, 2014~

(学内)

- 1) 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~
- 2) 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) 戸邊一之, 朴木久恵, 奥牧人, 藤坂志帆, 中條大輔, 岡部圭介, 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.

- 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，福原志音，伊藤遼，四方雅隆（富山大学）／山上孝司，永田義毅（北陸予防医学協会）：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）

- 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）

- 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～
- 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～
- 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～
- 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】

- JST，ムーンショット（課題参加者：小泉桂一，継続）「複雑臓器制御系の未病科学的研究」
- AMED 創薬基盤推進研究事業（代表：内山奈穂子，分担：小泉桂一）「ナノソーム技術に基づく生薬漢方等の製剤学的なリポジショニングの検討」
- 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」
- 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」

【腸管疾患ユニット】

- 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」
- 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」補助事業期間延長
- 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
- 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」
- 学術指導 キッセイ薬品工業株式会社（代表：林周作）「腸管由来オルガノイド作成及び評価に関する技術指導」

◆研究室在籍者

【未病創薬ユニット】

学部3年生：越山翔太，青山音哉，木曾田千咲
学部4年生：深津日向子
学部5年生：田原旬

学部6年生：山崎萌絵

大学院修士1年：金英杰（10月入学）

大学院修士2年：町田雄大（4月入学）

【腸管疾患ユニット】

学部4年生：平石亞希

◆学位（修士，博士）取得者

【未病創薬ユニット】

修士論文

町田雄大：アミノ酸飢餓におけるグルタミンナーゼ 1(GLS1)の役割

【腸管疾患ユニット】

博士論文

金内優也：大腸炎症におけるアセチルコリン受容体，特にニコチン性アセチルコリン受容体の生理学的小よび病態生理学的役割の解明