

## 私立大学研究ブランディング事業

## 2019年度の進捗状況

	131069	学校法人名	東邦大学		
大学名	東邦大学				
事業名	上皮バリア機構の不全により生じる疾患の克服を目指したブランディング事業				
申請タイプ	タイプB	支援期間	5年	収容定員	4473
参画組織	医学研究科、薬学研究科、理学研究科				
事業概要	本事業では、上皮バリア機構の維持における上皮細胞、免疫細胞、細菌叢の役割を解析し、バリア機構を向上させるための標的遺伝子や新規化合物の同定を目指す。本事業の成果は、バリア機構の不全により生じる疾患の新しい治療法の開発に繋がるもので、日本の医療福祉への多大の貢献が期待できる。建学の精神「自然・生命・人間」およびブランディングコンセプト「いのちの科学で未来をつなぐ」を世界に発信する事業と位置付けている。				
①事業目的	本事業では、感染症やアレルギー疾患を克服するために、まずその根底にある上皮バリア機構の維持における上皮細胞、免疫細胞、細菌叢、サイトカインなどの役割を多角的に解析し、バリア機構を向上させるための標的遺伝子や新規化合物の同定を目指す。得られた知見をもとに、単に病原細菌の排除、アレルギー症状の改善を図るのではなく、外部環境因子と体内環境因子との共存・調和を図ることで生体が有している上皮バリア機構を十分に回復・保持させることにつなげることが目的であり、これにより新しい視点に立った予防的医療の概念を世界に向けて発信しようとする事業である。				
②2019年度の実施目標及び実施計画	<p>①中野: Interleukin-11 (IL-11)の腸管の恒常性維持における役割を、IL-11受容体欠損マウスや、独自に樹立したIL-11欠損マウスやIL-11-Gfpレポーターマウスなどに、DSS誘導性大腸炎や大腸発がんモデルを誘導して明らかにする。②渡辺: アトピー性皮膚炎のマウスモデル系を立ち上げ、カテキン塗布に伴う遺伝子発現および細胞レベルでの解析を目指した。③石河: 乾癬の未治療患者、治療中患者から検体を採取し、角層中の炎症因子Xを測定し症例数を増やす。重症度、治療介入による変化を解析しバイオマーカーとしての有用性を検討する。④近藤: 皮膚の肥厚や炎症が生じることを明らかにした皮膚特異的インターロイキン7(IL-7)欠損マウスを用いて、IL-7がこの肥厚と炎症をどのように制御するかを明らかにする。⑤安齋: TNF<math>\alpha</math>-IL8系を用いた1次スクリーニングを継続するとともに、IL8産生抑制活性が確認されたサンプルに該当する放線菌が生産する活性物質の単離・精製・構造決定を行う。⑥館田: 領域メンバーとの感染実験の共同研究を推進するとともに、複数のマウス感染モデルでの研究成果をまとめて論文化を目指す。⑦本間: マウスモデルで得られた知見について、収集したヒト検体を用いてヒトにおける関連性を検討する。また、新規ニューモシチス肺炎モデルマウスの確立と発症に寄与する免疫機構の解明をすすめる。⑧南木: 急性の間質性肺炎モデル、関節炎と間質性肺炎を発症するモデルに対するフラクタルカイン阻害の効果や、他の線維化、炎症に関連する分子の阻害薬の効果解析する。⑨三上: 潰瘍性大腸炎関連癌におけるCD44の発現低下について、大腸癌細胞株を用いてその背景にあるメカニズムを解明する。</p>				
③2019年度の事業成果	<p>①中野: IL-11-Gfpレポーターマウスを用いた解析から、大腸炎や大腸ガンに伴いIL-11は主に間質細胞から産生されることを見出した。IL-11産生細胞は細胞増殖や組織修復に関与する遺伝子を高発現しており、IL-11産生細胞から産生されたIL-11は自分自身に働きかけ、STAT3の活性化を誘導することで、様々な遺伝子発現を誘導することが明らかとなった。さらにヒト大腸癌部位においてもIL-11の発現上昇が見られ、IL-11産生細胞で発現している遺伝子と大腸癌の予後には負の相関があることが判明した。②渡辺: マウスの耳にテープストリッピング処理を行った後、ダニ抗原と類似構造を有するパピリン塗布することにより、アトピー性皮膚炎を誘導した。その際、抗酸化物質であるカテキン処理を行うと、NF-<math>\kappa</math>Bの活性化抑制を介した炎症性サイトカインやケモカインの遺伝子発現、およびパピリン特異的抗体産生が抑えられることによって、アトピー性皮膚炎が抑制される可能性が示唆された。③石河: 乾癬角層における炎症因子Xは皮疹部での発現が顕著に増加しており、乾癬の臨床的病勢スコアとの相関が示された。しかし、乾癬の病型を見分けるマーカーとはならないと判断した。一方治療前後での炎症因子Xは臨床的病勢スコアと平行して鋭敏に推移し、乾癬の病勢のバイオマーカーとして極めて有用であることが明らかとなった。④近藤: 皮膚細胞におけるIL-7欠損がTGF産生を誘導する可能性について解析したところ、IL-7は皮膚細胞のTGF発現を抑制していた。IL-7欠損マウスでは野生型マウスに比べてCD8T細胞では顕著に、CD4T細胞ではわずかに、レジデントメモリーT細胞の分化亢進が認められた。⑤安齋: 放線菌2菌株の培養液からIL-8産生抑制活性物質を単離・精製した。W21A株の10L YMB培養液から活性物質3.78 mg、RH4株の10L YMB培養液から活性物質3.1 mgを取得し、これら物質の構造を各種解析により決定した。土壌より分離した放線菌の培養液から調製した約800サンプルを用いた1次スクリーニングの結果、4サンプルにIL-8産生抑制活性を確認した。</p>				

	<p>⑥館田: インフルエンザ後の二次性肺炎球菌性肺炎については、肺炎球菌ワクチンにより自然免疫を誘導することを明らかにした。その他、肺炎球菌保菌モデル、レジオネラ肺炎モデル、ディフィシル腸炎モデルに関する論文を投稿中である。⑦本間: マウスモデルで上昇していたメタボライト(アミノ酸)がヒト間質性肺炎急性増悪症例においても病状と連動して変化していることを見出した。また老齢化と共にニューモシス肺炎を高率に自然発症する遺伝子改変マウスの樹立に成功した。⑧南木: ザイモザンを投与することにより関節炎及び間質性肺炎を発症するSKGマウスに、抗フラクタルカイン抗体を投与し、その作用を解析した。炎症細胞浸潤の抑制は認めなかったが、肺胞洗浄液中のM1マクロファージの減少が見られた。またSKGマウスにリゾフォスファチジン酸(LPA)の受容体の一つであるLPA1に対する阻害薬を投与したところ、関節炎は有意に抑制された。⑨三上: ヒト大腸癌細胞株を酪酸およびTNFで処理したところ、DLD-1は酪酸の、WiDrはTNFの刺激により細胞形態の変化がみられ、腫瘍細胞集塊が添加によりばらけるような形状を示した。免疫染色では細胞間のCD44発現が刺激により低下したが、E-cadherinおよびZo-1の発現には変化がなかった。一方でADAM17の発現は、酪酸およびTNF刺激により活性型ADAM17の発現増加は確認されなかった。</p>
<p>④2019年度の自己点検・評価及び外部評価の結果</p>	<p>(自己点検・評価)①中野: 本年度予定していた研究は全て順調に終了し、現在論文を投稿中である。今後はIL-11陽性細胞を大腸癌が生じた後に薬剤依存性に欠失させることで、腫瘍にどのような影響が出るかを検討する予定である(100%)。②渡辺: アトピー性皮膚炎のマウスモデルを作製し、カテキンの遺伝子レベルでの影響を示唆する結果を得た。今後、アトピー性皮膚炎発症におけるカテキンの作用機序および活性酸素種(ROS)産生への影響についても調べるとともに、これまでの成果を論文にまとめる必要がある(60%)。③石河: 概ね計画通りに検体採取が進み、有意差検定をすることができた。角層中の炎症因子Xの測定は乾癬の病勢を反映する非侵襲的かつ客観的検査法として有用であると結論することができた(100%)。④近藤: レジデントメモリーT細胞の分化誘導機構へのIL-7の直接的な関係性を明らかにすることができなかったが、論文化に向けて骨格は明瞭になったと考えている(80%)。⑤安齋: 日本国内の土壌から分離された放線菌の2株が生産するIL-8産生抑制活性物質を同定することができた。1次スクリーニングの継続によりIL-8産生抑制をもつ新たな放線菌培養液サンプルを得た。今後も本研究を継続することで更なる成果が期待される(100%)。⑥館田: インフルエンザ後の二次性肺炎球菌性肺炎については論文化できたが、現在投稿中のレジオネラ肺炎、ディフィシル腸炎、非結核性抗酸菌症について年度内の受理は達成できなかった(90%)。⑦本間: マウスモデルで同定した血清中の複数のメタボライトの変動がヒト間質性肺炎の急性増悪などの有用なバイオマーカーとなる可能性を見出した。また、ニューモシス肺炎のモデルマウスを樹立した。(100%)。⑧南木: いくつかの間質性肺炎モデルマウスにおける抗フラクタルカイン抗体の作用の解析が出来た。LPA1阻害薬による効果は解析の途中である(90%)。⑨三上: CD44発現大腸癌細胞株を用いた実験の進め方に難渋した部分はあったが、ほぼ計画していた実験を進めることができた。今後、いくつかの確認実験を追加して論文化を行いたい(80%)。</p> <p>⑩ 学内の研究推進体制強化: 外部評価委員及び内部評価委員から構成される学長主催の進捗状況報告会を1回開催したほか、ブランディング事業プロジェクトリーダーおよび参加メンバーからなる個別研究推進会議を開催した。URAによる本事業の推進支援のほか、外部資金獲得支援等、全学的な研究推進体制の強化にも取り組んだ(100%)。⑪若手・中堅研究者育成に資する取り組み: 学内外研究者を招聘しての「生体防御基盤研究セミナー」を3回開催した。また、昨年同様8月に合宿研修を行い、学長をはじめ、若手研究者中心の参加者による活発な研究討論を行った(100%)。⑫研究成果の発表: 以上のような取り組みの結果、2019年1月～2020年4月までで61報の英文原著論文・総説を発表し、うち7報が複数のメンバーによる共同研究の成果であった(100%)。⑬研究成果の一般公開: ウェブ上でブランディング事業の研究成果や事業活動の報告を行ったほか、2020年1月に成果報告のための公開シンポジウム、2月にはブランディング事業最終報告会を開催した(100%)。</p> <p>(外部評価)上皮バリアをテーマとして集まった東邦大学の医学部、薬学部、理学部の研究者が、それぞれが専門とする研究領域に上皮バリアを意識した研究課題を設定して精力的に取り組んだ。中野プロジェクトリーダーのリーダーシップで、基礎と臨床の研究が互いの得意とする研究手法を相互に取り込んで行われ、共同研究の成果が既に国際誌に出されている。特筆すべきは若手育成リトリートや、この事業をきっかけに部局を超えた自由なテーマによる研究会なども行われるようになったことである。この事業が終了してからも共同研究によってレベルの高い研究発信がなされることが期待される。積極的な情報発信、若手研究者の育成、個別研究の推進と共同研究の促進、に関して大きな成果が得られている。また、アウトリーチ活動、メディアリリース、外部研究者を招いて若手の活性化、学内の合宿、英語での発表等の実施、グループ間の共同研究として発表論文の増加など、十分な成果があった。今後、本研究のさらなる発展に加え、他研究分野でも同様の試みが望まれる。</p>
<p>⑤2019年度の補助金の使用状況</p>	<p>2019年度も、大学全体に対する経常費補助金の交付を受けて、学内の研究推進体制強化や研究支援などを中心に使用し、適切に執行・管理した。</p>