

私立大学研究ブランディング事業

2016年度の進捗状況

学校法人番号	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	4278名
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、バリア機構低下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、国民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回復・保持させようとするもので、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ものである。				
②2016年度の実施目標及び実施計画	<p>(実施目標) 上皮バリア機構不全マウスおよび上皮障害を誘導する感染症モデルマウスを樹立する。また上皮バリア機構低下の結果生じた疾患由来ヒトサンプルの収集を行い、バリア機構に関連した遺伝子発現解析を行う。表皮分化マーカーの発現を誘導する薬剤のスクリーニング系を立ち上げる。</p> <p>(実施計画) 1) 腸管バリアグループ: (中野) 腸管上皮細胞のバリア機構が低下した遺伝子改変マウスを樹立する。(三上) ヒト潰瘍性大腸炎やそれに引き続いて起こる大腸がんのサンプルを用いて上皮障害に関与するADAM17や細胞接着因子CD44などの発現変化を解析する。</p> <p>2) 表皮バリアグループ: (石河) 独自に開発したテープストリップ法による非侵襲性バイオプシーを用いて慢性皮膚炎(アトピー性皮膚炎や乾癬など)のヒトサンプルを採取し、皮膚バリア機構の低下に関与するマーカーを探索する。(近藤) 皮膚に常在し、第一防御に関与する$\gamma\delta$ T細胞の役割を皮膚感染モデルを用いて明らかにする。(渡辺) 酸化ストレス感受性マウス(xCT欠損マウス)に皮膚炎を誘導し、酸化ストレスのバリア機構への影響を検討する。(安齊) 初代表皮培養細胞で既に確立されている<i>in vitro</i>の分化誘導系を用いて、表皮分化マーカーの発現を促進あるいは抑制する化合物をハイスループットでスクリーニングするための系を立ち上げる。</p> <p>3) 気道上皮バリアグループ: (本間・南木) II型肺胞上皮細胞障害の結果生じる肺線維症の病態解明のために、ヒト肺生検サンプルを収集し、バリア機構に関連した遺伝子発現解析を行う。</p> <p>4) 感染バリアグループ: (舘田) 急性感染モデル(肺炎球菌、黄色ブドウ球菌など)を用いて、各種病原体の病原因子による上皮細胞の構造破壊、病原体の感染に伴う各種炎症細胞がもたらす上皮細胞等への影響に関する検討を行う。</p>				
③2016年度の事業成果	<p>1) 腸管バリアグループ: (中野) 計画的ネクロシスを促進することの知られているcFLIPsと呼ばれる遺伝子のトランスジェニックマウスを樹立し、重篤な小腸炎を発症して胎生致死となることを明らかにした。(三上) ヒト潰瘍性大腸炎関連がんの前がん病変である異形成においては、細胞接着因子CD44発現が通常の大腸腺腫と比較して有意に低下し、逆にCD44細胞外ドメインを切断するADAM17の発現が上昇していることを見出した。</p> <p>2) 表皮バリアグループ: (石河) 様々な皮膚疾患における皮膚乾燥症状の肉眼所見と機器測定値(角層水分量、経表皮水分蒸散量、皮脂量、角層下水分量)を比較検討した。皮膚乾燥スコアと相関部位が最も多い機器測定値は角層水分量であることが判明した。(近藤) 上皮バリアにおける$\gamma\delta$T細胞の機能を明らかにする目的で、表皮特異的IL-7欠損マウス樹立のためにマウスの交配を行った。(渡辺) 刺激性接触皮膚炎(irritant contact dermatitis; ICD) マウスモデルに対し、抗酸化物質を塗布することにより、細胞内グルタチオンの減少を抑制することでICD誘導に伴う炎症応答が抑制されることを明らかにした。</p>				

<p>③2016年度の事業成果</p>	<p>(安齊)表皮の分化誘導を促進する化合物を探索するためのソースとして放線菌を約500株分離した。また上皮バリア機能不全により生ずる疾患の治療薬研究のためのシード化合物を取得するために、NO産生あるいはタイトジャンクションを指標としたケラチノサイトを用いたスクリーニング系の検討を行った。</p> <p>3) 気道上皮バリアグループ: 倫理委員会の承認を得ることが出来、ヒト肺線維症検体の取得を開始した。ヒト検体を用いた実験を期間中に開始できなかったことから、以下のようなマウスや培養細胞を用いた予備実験を行った。(本間)マクロファージの死細胞貪食能を阻害するTIM-3に対する中和抗体を、肺の線維化モデルとされるブレオマイシン誘導性肺線維症マウスモデルに投与した所、肺臓炎が悪化することを見出した。(南木)肺線維芽細胞を用いて様々なサイトカインで刺激し、ケモカインを中心に炎症・線維化に関わる分子の産生についての解析を行った。</p> <p>4) 感染バリアグループ: (舘田)各種肺炎マウスモデル(肺炎球菌、ブドウ球菌、緑膿菌)を構築し、気道上皮バリア維持における宿主側因子と病原体側因子の両面から解析を行った。その結果、市中肺炎由来MRSAのα-Toxinが感染の悪化に関与すること、また、緑膿菌が産生し、病原性に関与するcyclic di-GMPの産生をマクロライドが阻害することを明らかにした。</p>
<p>④2016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) 次の8項目について自己点検評価を行った。()は達成率。</p> <p>① 腸管バリアグループ(100%): (中野) 腸管上皮バリア障害のメカニズムの解析のための、遺伝子改変マウスの樹立や、その病態解明のための様々な遺伝子欠損マウスとの交配を行った。(三上)CD44とADAM17の発現解析を行うことが出来た。</p> <p>② 表皮バリアグループ(90%): (石河)皮膚乾燥スコアと相關部位が最も多い機器測定値が何であるかを明らかにすることができた。(近藤)表皮特異的IL-7欠損マウスの樹立に時間がかかっており、その樹立を可及的に速やかに行う。(渡辺)酸化ストレス軽減が皮膚炎を抑制することを明らかにした。組織学的な解析を十分行うことができなかったが、次年度は医学研究科との共同研究により実施する。(安齊)スクリーニングに供試する放線菌の分離をすることができた。マウスケラチノサイトのアッセイ系はまだ樹立できていないため、早急に樹立し、スクリーニングや化合物の評価を開始する。</p> <p>③ 気道上皮バリアグループ(70%): (本間・南木)初年度のため、ヒト肺生検サンプルの収集を開始したばかりであり、ヒト検体を用いた上皮バリアに関する実験を開始できていないが、マウスモデルや<i>in vitro</i>での培養細胞を用いたアッセイ系を確立した。次年度はヒトのサンプルを用い上皮細胞におけるバリア機構の破綻と線維化の関係性を明らかにする。</p> <p>④ 感染バリアグループ(100%): (舘田)各種感染モデルの構築とその解析を行った。次年度は上気道感染モデルを用いて各グループとの共同研究を展開する。</p> <p>学内での取り組み</p> <p>⑤ 学内の研究推進体制の確立: 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、ブランディング事業参加メンバーから構成される共同研究推進会議を7回、公開キックオフシンポジウム(100名参加)を1回開催した(120%)。</p> <p>⑥ 研究成果の発表: 14報の英文原著論文を発表し、2件の国際学会発表、12件の国内学会発表を行った(100%)。</p> <p>⑦ 研究成果の一般公開: Webページを公開し、キックオフ公開シンポジウムを1回開催した(95%)。</p> <p>⑧ 2017年度から研究推進室にリサーチ・アドミニストレーション部門を設置することを決定し、URAの選考を行った(100%)。</p> <p>(外部評価) 外界から生体を防御維持するためのバリアを構成する皮膚、肺及び腸管の上皮細胞の生理的及び病的症状を研究する各分野をよくまとめて、事業の課題にマッチした体制を構築している点は十分な評価に値する。また、本事業を推進するための研究方法や系も確立しているグループが集められており、成果を期待できる。研究者間の共同研究を進めることが肝要であり、より密な連携がより良い成果につながることに常に留意してほしい。またそれぞれのグループの知見が合致する標的とする現象や分子が具体的に見えてくることで、より具体的な共同研究が期待できるため、さらに相互の技術的な交流を期待したい。また本事業に関わる若手研究者の育成にも十分配慮して欲しい。</p>
<p>⑤2016年度の補助金の使用状況</p>	<p>事業計画書の内容で施設整備費補助金及び研究設備費等補助金に申請した結果、申請したすべての研究施設及び研究設備で交付決定となった。対象の施設設備については、2016年度内に工事及び納品が完了し、「研究機関における公的研究費の管理・監査のガイドライン」に沿って検収及び支払いを行った。</p>