

私立大学研究ブランディング事業

2017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	<p>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。</p>				
①事業目的	<p>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。</p>				
②2017年度の実施目標及び実施計画	<p>(実施目標) 樹立した各種モデルマウスや<i>In vitro</i>の実験系を用いて、上皮バリア機構低下の原因などについてより解析を進める。グループ個別の研究推進は勿論のこと、昨年度、評価委員より弱いと指摘された共同研究体制の強化も行っていく。</p> <p>(実施計画) ①中野: 表皮バリア機能の低下した遺伝子改変マウスの表現型の解析を行う。表皮の分化障害が認められた場合には、そのメカニズムの解析を行う。②渡辺: xCT欠損マウスに皮膚炎を誘導し、昨年度明らかになった酸化ストレスの皮膚バリア機構への影響について詳細に検証する。③石河: 特に乾癬に焦点を絞り、その病態、病勢と関連するバイオマーカーの探索を進める。中野グループと共同で細胞死関連因子cFLIPの乾癬組織における発現解析を進める。④近藤: 表皮特異的IL-7欠損マウスの樹立を行い、その免疫学的基礎データの集積を行う。また、皮膚に黄色ブドウ球菌を感染させた場合の免疫反応を、野生型マウスと比較し、その差異を検討する。⑤安齋: 皮膚疾患の治療や研究につながるシード化合物探索のためのスクリーニング系の構築を進める。有用なスクリーニング系が立ち上がれば、化合物探索を開始する。⑥館田: 各種感染モデルにより、上皮障害の誘導に関与する病原体の病原因子の特定、産生されるサイトカイン・ケモカインから推測される宿主免疫反応の解析、これに関与する炎症性細胞の特定などを行う。⑦本間: 気道上皮バリア機構と間質性肺炎の病態解明を目指し、病態モデルマウスを用いた解析による基礎データの集積と、ヒト検体の集積を進める。⑧南木: ヒトの検体を扱うための倫理審査に時間を要しているため、膠原病に伴う間質性肺炎の病態の解明をめざし、モデル動物を用いた研究を先に開始する。⑨三上: 潰瘍性大腸炎や、大腸がんのヒト検体を用いて大腸がんの発がん・進展への関与が考えられている因子の解析を行う。また、参加各グループのマウスおよびヒト組織の組織学解析をサポートする。</p>				
③2017年度の事業成果	<p>①中野: 表皮バリア機能の低下した遺伝子改変マウス(皮膚特異的cFLIP欠損マウス)を作成して行った研究により、細胞死に伴う炎症が誘導されている表皮の微小環境では、炎症性サイトカインの産生上昇と、その上昇による表皮の分化障害が誘導された結果表皮バリア機能が低下し、さらに外界からの刺激による炎症が増悪するという負のサイクルが存在することが明らかとなった。②渡辺: xCT欠損マウスでは、細胞内GSH量の低下により、レドックスバランスの不均衡が生じて酸化ストレス状態が持続し、かつ、継続的な転写因子活性化により炎症関連遺伝子の発現が持続して炎症反応が亢進することで、皮膚炎の終息が遅延したことが示された。③石河: 乾癬角層における炎症性因子Xの発現が顕著に増大しており、乾癬の病勢を示すスコアとの相関が示唆された。また、臨床型ごとの発現も特徴的であり、Xは病型、病勢に関連したバイオマーカーとして有望であると考えられた。中野グループと共同で行ったcFLIPの乾癬組織での解析では、乾癬病態へのcFLIPの関与は明らかではなかった。④近藤: 表皮特異的IL-7欠損マウスの樹立に成功し、リンパ球構成についての基礎データと、館田グループと共同で、感染後の表皮菌数変化、表皮中の細胞集団変化、および皮膚組織の変化についてもデータを取得した。また、表皮感染に伴う皮膚炎症状に対し、皮膚IL-7の関与を示唆する知見を得た。⑤安齋: シード化合物探索研究のために、3つのスクリーニング系を検討し、中野グループと共同で構築した、ヒトケラチノサイト細胞株におけるIL-8産生の抑制能を指標とするスクリーニング系が立ち上がった。この系を用いて、放線菌培養液を探索源とするスクリーニングを行い、いくつかの培養液サンプルで抑制活性が認められた。</p>				

<p>③2017年度の事業成果</p>	<p>⑥館田: 様々な病原体を用いた感染モデルの構築・最適化に注力し、中野グループ、近藤グループとの共同研究による上皮組織感染モデルの構築も進めた。また、感染モデルを用いた研究成果としては、緑膿菌肺炎モデルにおける病原性制御機構に関与する遺伝子の特定と機能評価、糖尿病治療薬であるメホルミンがレジオネラ属細菌による肺炎治療に有効であること、などを論文で報告した。⑦本間: ブレオマイシン肺臓炎モデルにおいて、抗TIM-3抗体が肺胞マクロファージによる死細胞除去を阻害することにより肺臓炎を増悪することを見出した。さらに、II型肺胞上皮細胞増殖因子同定のためのモデルマウスの樹立をすすめ、マイクロアレイやリアルタイムPCRを用いた解析が行える準備が整った。また、間質性肺炎患者の生検検体については7例集積できている。⑧南木: 動物モデルとして、本間グループ、中野グループと共同で構築した間質性肺炎モデルを用い、その肺組織においてはフラクタルカイン(FKN)およびその受容体CX3CR1の発現増強を認めた。抗FKN抗体の投与により、肺組織への炎症細胞浸潤の明らかな変化は認められなかったものの、肺組織におけるコラーゲン量が有意に低下することが明らかとなった。ヒト組織を用いた解析についても倫理承認が得られた。⑨三上: 潰瘍性大腸炎関連癌と異形成について、免疫組織化学的にエストロゲン受容体β(ERβ)の発現を、通常の大腸癌や前癌病変と比較検討した。合計213例で検討した結果、潰瘍性大腸炎関連大腸癌ではERβの発現が有意に低下しており、ERの作用の関与が低いことが予想された。また、事業参加各グループの組織学的解析のサポートを行い、4報の共著論文の発表につながった。</p>
<p>④2017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) 以下の項目について自己点検評価を行った。()は達成率。 研究者個別の取り組み ①中野: 表皮特異的遺伝子欠損マウスの解析により得た知見を論文化し、プレスリリースも行った。さらに表皮細胞の<i>In vitro</i>解析の成果について論文作成中である(100%)。②渡辺: xCTを介したレドックスバランス維持が皮膚炎の病態に重要であることを明らかにしたが、遺伝子レベルでの解析が主であったため、論文化を目指す上でも、炎症局所の組織および細胞レベルの解析を行う必要がある(80%)。③石河: 炎症性因子Xが、病型、病勢に関連したバイオマーカーとして有望であることが明らかになった点は、おおむね当初の計画通りに研究が進行した結果である(100%)。④近藤: 表皮特異的IL-7欠損マウスの樹立が完了し、基礎データの蓄積に努めた。今後は石河グループや館田グループとの連携を強め、感染後皮膚症状の詳細な解析を進めていく(80%)。⑤安齋: 中野グループの協力も得て、スクリーニング系を確立することが出来たが、年度の前半に検討した実験系の検討や、年度の後半にあった学部の実習指導に時間を割き、確立が遅くなった点が反省点である(80%)。⑥館田: 上皮組織感染モデルを用いた研究成果として、研究室単独の成果では複数の論文を公表できた。中野グループ、近藤グループとの共同研究も予定通り進行したものの想定される結果を得るには至っていないが、さらに対応していく予定である(100%)。⑦本間: 「抗TIM-3抗体によるブレオマイシン肺臓炎悪化機序の解明」を完遂し、論文化を行えたが、間質性肺炎組織における炎症、線維化に関わる分子の解析については十分に達成できなかった(80%)。⑧南木: 一部ポジティブな結果は得られたが、抗FKN抗体は間質性肺炎を抑えることは出来なかった。また、抗FKN抗体によるコラーゲン減少の機序は未だ明らかに出来ていない(80%)。⑨三上: 潰瘍性大腸炎関連癌においてERβに焦点を当てて検討したが、症例数の集積に時間を費やしてしまい、また、研究内容は組織学的解析に限られていたため、「上皮バリア」を直接検討していない点が成果としては弱い部分である(70%)。 学内での取り組み 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、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回開催した。2017年度より雇用したURAにより、本事業の推進の他、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(120%)。⑪ 若手・中堅研究者育成に資する取り組み: 学外から著名な研究者を招いての「生体防御基盤研究セミナー」を4回開催した。また、9月には合宿研修を行い、学長をはじめ、若手研究者中心に34名の参加者による活発な研究討論を行った(120%)。⑫ 研究成果の発表: 2017年1月～2018年3月末までで70報の英文原著論文・総説を発表し、うち5報は複数のメンバーによる共同研究の成果であった(120%)。⑬ 研究成果の一般公開: Webページの更新に努め、2017年度は1万PV以上を獲得した。また、各メンバーが公開講座等で事業内容・成果を積極的に発信した(120%)。 (外部評価) 昨年度の評価を反映し、学長の強いリーダーシップのもと、事業参加者個々の研究はもとより、共同研究も前年度に比較して一層の進展がみられており、研究の成果がはっきりと表れてきている。一部に進捗が遅れている点も見受けられるが、参加者同士がその問題点を共同で克服すべく努力している様子が覗えたことは好ましい。合宿研修等の活動を通して若手育成に力を入れてきていることも評価できる。今後は技術的交流のみならず研究アプローチの面でも活発な交流を期待する。ホームページや各種講演会等での広報活動も精力的に行われており、本事業の大学のブランディングとしての位置づけが明瞭となりつつあるが、各個の研究深化に伴い、全体の方向性が分かりづらくなっている点もあるので、今後は共通のテーマ「上皮バリア機構」の中での立ち位置を明確にしながら研究推進および発信の方法を考えていく必要がある。</p>
<p>⑤2017年度の補助金の使用状況</p>	<p>2017年度については、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>