

私立大学研究ブランディング事業

2018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	4408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。				
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のが目的であり、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。				
②2018年度の実施目標及び実施計画	<p>(実施目標) 引き続き、樹立した各種モデルマウスや実験系を用いて、グループ個別の研究推進は勿論のこと、共同研究体制の強化も行い、一つでも多くの成果発表を行う。</p> <p>(実施計画) ①中野: 本年度は腸管上皮の研究に集約し、腸管バリア機構の低下した遺伝子改変マウスの表現型、特に免疫担当細胞との関わりについて検討する。②渡辺: 昨年度は接触性皮膚炎モデルの解析を行い、一定の成果を得たので、今年度はxCT欠損マウスに慢性皮膚炎を誘導し、酸化ストレスのバリア機構への影響を検討する。③石河: 昨年度、乾癬の病勢を反映するマーカー候補として同定した複数の分子について、さらに患者検体収集をすすめて測定を継続するとともに、病勢との関連をより深く解析する。④近藤: リンパ組織中の細胞集団を調べるとともに、皮膚肥厚の実態について検討する。また、館田グループと共同で、表皮常在細菌叢を解析する。皮膚常在T細胞の表皮細菌感染防御におけるIL7の役割解析も進める。⑤安齋: TNFα-IL8の系のブラッシュアップを早急に行い、放線菌培養液サンプルなどを用いてスクリーニングを開始する。また、ケラチノサイト細胞の遊走性を制御する評価系の構築も行う。⑥館田: インフルエンザ後の二次性肺炎に関して検討を続けるとともに、現在問題となっている市中感染型MRSAの重症化肺炎についても検討する。また、積極的に共同研究を推進する。⑦本間: II型肺上皮細胞増殖因子同定のためのモデルマウスの樹立を完遂するとともに、上皮細胞等の詳細な解析、中野グループ・三上グループと協力して進める。⑧南木: プレオマイシン誘導間質性肺炎において、抗フラクタルカイン抗体がコラーゲン産生を低下させた機序の解明を目指す。その他の間質性肺炎モデルでも解析を行う。⑨三上: 前年度解析したERβの周辺分子の発現を検討する。また初年度に解析した細胞接着分子CD44について、培養細胞のin vitroでの解析を行う。他グループの組織解析の支援は継続して行っていく。</p>				
③2018年度の事業成果	<p>①中野: 転写因子JunBのCD4T細胞特異的欠損マウスを用いた解析により、JunBがIL2Rαの発現を上昇させることで、効率的なTreg細胞の分化誘導に必須の役割を果たしており、腸管上皮障害時に誘導される過剰な免疫応答を抑制することで、腸管上皮の恒常性維持に関与していることが明らかとなった。②渡辺: 酸化ストレス刺激により誘導される因子xCTの欠損は慢性皮膚炎の増悪をもたらすことが明らかとなり、炎症局所における炎症関連遺伝子の発現やT細胞をはじめとする炎症性細胞浸潤の増加、およびT細胞亜集団の変化によって増悪が引き起こされていることが示唆された。③石河: 炎症性因子Xの値は主に皮膚病変の重症度を反映しているものの、それと同時に関節病変の病勢も反映している可能性もあり、現在検討中である。アトピー性皮膚炎群において、健常者と比較して角層の炎症性因子Xの値に有意な上昇はなかった。角層内炎症性因子Yの濃度は乾癬患者角層で増加していたが病型や病勢スコアとの相関はなかった。④近藤: 皮膚特異的IL7欠損マウスは通常飼育下で自発的な皮膚肥厚を示した。この肥厚した皮膚について解析したところ、bFGFやTGFβの発現亢進を認めた。これらの液性因子の発現から、IL7欠損条件下の皮膚では炎症反応が自然に生じていることが示唆される。また野生型マウスに比べIL7欠損マウスでは複数種の白血球細胞の増多や減少が認められた。⑤安齋: 放線菌菌株の培養液約1,200サンプルを用いてスクリーニングを行ったところ、8サンプルがIL8産生抑制を示した。さらに、過去に単離・精製した放線菌由来の代謝産物ライブラリーの約300サンプルのスクリーニングを行い、2,4-pentadienoic acidがIL8産生抑制を示した。また新たにケラチノサイト細胞の遊走性をコントロールする化合物のスクリーニング系を立ち上げた。</p>				

<p>③2018年度の事業成果</p>	<p>⑥館田: MRSA肺炎モデル、レジオネラ肺炎モデルなど様々な病原体を用いた感染モデルを用いて、サイトカインやリンパ球による宿主防御機構の解析を行い、複数の成果を論文化した。中野グループとの共同研究において腸内細菌叢解析を行い論文が投稿中であり、近藤グループとの共同研究においても皮膚常在細菌叢の解析を進めている。⑦本間: 構築が完了したモデルマウスを用いた解析により、アポトーシス細胞を貪食したマクロファージがII型肺胞上皮細胞(AEC2)の増殖因子を産生している可能性を示した。網羅的な遺伝子発現解析を行ったところ複数の増殖因子候補が同定され、現在それらの遺伝子の増殖への関与を検討中である。また急性肺障害に伴い変動する血清中のメタボライトを解析したところarginine, citrulline, serotoninなどがAEC2の障害に伴い減少していた。これらのメタボライトはヒトの急性肺障害でも低下している可能性がある。⑧南木: プレオマイシン誘導間質性肺炎モデルを用いた研究により、肺コラーゲン産生の変化はフラクタルカイン(FKN)によるマクロファージを介した作用の可能性あることを見出した。現在論文投稿中である。また、急性間質性肺炎モデルや関節リウマチに伴う間質性肺炎モデルの確立も行い、抗FKN抗体の効果解析を進めている。⑨三上: 大腸がん細胞株DLD-1ではbutyric acid刺激によりCD44の発現の減少が認められた。形態的にも細胞がばらける傾向が認められた。潰瘍性大腸炎(UC) 関連癌におけるERβの発現低下を示した部分のKi67, p21の発現を検討し、ERβは一般的には癌の発生や進展に対して促進性に働くと考えられるが、UC関連大腸癌では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、5報の共著論文の発表につながった。</p>
<p>④2018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: 腸管バリア機構についての研究で、JunB欠損マウスによる研究結果は論文化し投稿できたが、Reg3b, Reg3g欠損マウスによる研究結果や感染モデルによる研究については他のモデル系の利用を検討する必要がある。(100%) ②渡辺: 中野グループとの共同研究により皮膚炎症局所の組織学解析を進めることができたが、標本数を増やして解析する必要がある。慢性皮膚炎モデルにおいては、Th1 細胞の増加の機構や炎症に伴う酸化ストレスの解析も行う必要がある。(80%) ③石河: 症例数を蓄積し、おおむね計画通りに研究が進んだが、結果、炎症性因子X病態のマーカーとしての有用性が不明になってしまったことが残念である。(100%) ④近藤: 皮膚特異的IL-7欠損マウスの皮膚では炎症反応が自然発症していることが示唆された。しかしながら、その具体的な分子機構は未解決のまま残された。(80%) ⑤安齋: 、既知物質ではあるがIL-8産生抑制物質が同定されたことは評価に値する。放線菌培養液からのIL8産生抑制物質の単離・精製が進んでいないことは反省すべきである。今後は探索研究をよりスピード感をもって進めていく。(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昨年より多く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、論文投稿につながっている。その他のグループ間共同研究も進めている(100%) ⑦本間: II型肺胞上皮細胞の増殖を促進させるマウスモデルを確立し、増殖に寄与する可能性のある増殖因子およびバイオマーカーとしてのメタボライトを複数同定し論文化できたことは有意義だった。評価委員の指摘のように、ヒト検体の解析までは至っていない点が今後の課題である。(100%)。 ⑧南木: 各種間質性肺炎モデルを構築しFKNに関する解析を進められたものの、分子レベル、細胞レベルでの解析が十分ではない。FKN以外のケモカインや、他の炎症に関連する分子の解析ができていない。(80%) ⑨三上: CD44発現大腸癌細胞株の入手に時間がかかってしまったため、CD44の発現低下の確認以降の検討までは達しなかった点が不十分であった。ERβに関する研究については本年度までの成果を論文化する予定である(80%)。 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14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: 学外研究者を招聘しての「生体防御基盤研究セミナー」を昨年度より多く5回開催した。また、昨年同様8月には合宿研修を行い、学長をはじめ、若手研究者中心に32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: 以上のような取り組みの結果、2018年1月～2019年3月末までで64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、2018年度も昨年に引き続き1万PV以上を獲得した。また、各メンバーが公開講座等を行ったほか、6月には公開シンポジウムを開催し、110名以上の参加者に事業成果を発信した。(120%)。</p> <p>(外部評価) 前年度からさらに躍進していることは原著英文論文の数が十分であることから明白である。各グループの注目する分子に関連する知見が数多く得られたが、遺伝子改変動物等を用いた病態モデルにおいては、多くの要因が複雑に関与しており、得られた知見の中からヒトの病態においても重要なものを絞り込んでいくと同時に、探索的な研究を常に行っておくと、期待したような表現型が得られていない場合の展開がしやすくなると思われる。研究者間の連携などについてはなお改善の余地が認められるため、ブランディング事業の定義を正面から受け止め、文字通り全学的に取り組んでいるかどうか、そもそも全学的な取組とは何か、について再考の上一層の努力を積み上げ、残り1年でさらなる発展を期待したい。</p>
<p>⑤2018年度の補助金の使用状況</p>	<p>2018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>