



東邦大学

文部科学省「私立大学研究ブランディング事業」平成 28 年度選定

「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」シンポジウム

オール東邦大学で挑む
上皮バリア研究
BenchからBedsideへ

講演抄録集

開催日時: 平成 30 年 6 月 7 日(木) 13:00~17:25

会場: 大田区民ホール アプリコ 小ホール(地下 1 階)

シンポジウムプログラム

13:00～13:05

開会の辞

東邦大学学長 山崎純一

13:05～13:15

ブランディング事業概要説明

プロジェクトリーダー 中野裕康(医学研究科)

13:15～15:15

ブランディング事業メンバーによる講演

座長 本間栄(医学研究科) 近藤元就(医学研究科)

13:15～13:35 講演 1 医学研究科 石河晃

「乾癬の表皮バリア機構とその病勢に関わるバイオマーカーの確立」

13:35～13:55 講演 2 理学研究科 大谷真志

「皮膚バリア機能低下とレドックスバランス制御」

13:55～14:15 講演 3 薬学研究科 安齋洋次郎

「上皮バリア機能不全により生ずる疾患の治療や研究のためのシード化合物の探索」

14:15～14:45 講演 4 医学研究科 木村聡一郎

「上皮バリア破綻機構の解明を目指したマウス感染症発症モデルの構築」

14:45～15:15 講演 5 医学研究科 中野裕康

「細胞死亢進による上皮バリアの破綻」

15:15～15:30 休憩

15:30～16:20

招請講演 1 座長 南木敏宏(医学研究科)

京都大学大学院医学研究科 皮膚科学 教授

椛島 健治

「外的刺激に対する皮膚の生体応答の生体イメージング」

16:20～16:30 休憩

16:30～17:20

招請講演 2 座長 三上哲夫(医学研究科)

東京大学定量生命科学研究所 免疫・感染制御研究分野 教授

新藏 礼子

「腸管 IgA 抗体による腸内細菌制御機構の解明と応用」

17:20～17:25

閉会の辞

東邦大学大学院 医学研究科長 渡邊 善則

ご参加の皆様へ

平素より本事業ならびに東邦大学の教育・研究・診療に多大なるご協力・ご支援を頂きありがとうございます。また、本日はご多用のところ本シンポジウムにご参加賜り厚く御礼申し上げます。

文部科学省平成 28 年度「私立大学研究ブランディング事業」に採択されました本学の全学的共同研究プロジェクト「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」もおかげさまで 3 年度目を迎え、着実に成果を積み上げてきております。その成果について国内の研究者の皆様および区民のみなさまに広くご紹介する場として、本シンポジウム「オール東邦大学で挑む上皮バリア研究 Bench から Bedside へ」を企画いたしました。

本シンポジウムでは、招請講演といたしまして京都大学大学院医学研究科 教授 梶島健治先生と東京大学定量生命科学研究科 教授 新蔵礼子先生に上皮バリア研究の最先端をご紹介いただくほか、本学大学院医学研究科・理学研究科・薬学研究科の各事業参加メンバーによる成果報告を行うこととしております。それに先立ちまして、事業全体の進捗状況・成果について簡単にお知らせいたします。

事業目的:

本事業では、外部環境と体内を隔てる上皮、すなわち表皮(皮膚)、消化管上皮、気道上皮のバリア機構を向上させるための多角的な研究を行います。そして得られた知見をもとに、外部環境因子と体内環境因子の共存・調和を図ることで新しい視点に立った予防的医療の概念を構築し、国内外の学术界や地域の皆様をはじめとして全世界に向けて発信していきます。

現在の進捗状況:

表皮バリアグループでは、ヒトの様々な皮膚疾患における皮膚乾燥状態と相関の高い機器測定値を明らかにし、皮膚バリア機構低下に関するマーカー探索を進めています。さらに、刺激性接触皮膚炎マウスモデルを構築し、抗酸化物質による治療効果の検証を継続しています。また、皮膚バリア機構低下を改善するための薬剤を微生物により生産する研究を行っています。皮膚での感染防御に関与する免疫系の機能についても研究を進めています。

消化管上皮バリアグループでは、ヒト新生児腸炎のモデルマウスを作製したほか、ヒト検体を用いて大腸癌の進行に関連すると予想される分子を複数同定しています。これらの成果を組み合わせ、炎症疾患ががんに進展していくメカニズムを明らかにしていきます。

気道上皮バリアグループでは、各種肺炎マウスモデルを作製し、慢性化の機構を

研究しています。さらに、微生物の気道への感染メカニズムについても検証を続けています。

これらの成果・経過を基に事業開始から現在までに 76 報の英文論文を発表し、国内外での学会発表も多数行っています。また本事業の広報活動専用の Web サイト運営や、区民公開講座の開催や大学におけるオープンキャンパスでの講演等、アウトリーチ活動にも力を入れています。

以上の活動を円滑に進め、事業のより一層の発展を促すために、「生体防御基盤研究センター」を設置し、円滑な学内共同研究体制の整備を行っています。また、自己点検体制や学内外の評価委員による評価体制も整備したほか、東邦大学では初めての研究支援専門職であるリサーチ・アドミニストレーターの雇用も行いました。学外研究者を招いての「生体防御基盤研究セミナー」の定期的な開催や、合宿研修など、事業担当研究者たちの交流・研鑽に資する活動も展開しております。

今後も、より一層の事業推進と学術界ならびに地域の皆様への情報発信に努めてまいります。引き続きご支援を賜りますようお願いいたします。

東邦大学学長 山崎純一

東邦大学研究ブランディング事業 プロジェクトリーダー 中野裕康（医学研究科）

講演要旨

ブランディング事業メンバーによる講演
招請講演

講演 1 乾癬の表皮バリア機能と病勢に関わるバイオマーカーの確立

石河 晃

医学研究科 皮膚科学講座

【背景】

皮膚バリア機能(角層水分量、経表皮水分蒸散量(TEWL)、皮脂量及び角層下水分量)を疾患別に計測したデータは少ないため、アトピー性皮膚炎、尋常性ざ瘡、老人性乾皮症、慢性腎不全、尋常性乾癬の各 10 例につき皮膚乾燥症状の肉眼所見と機器測定値との関係について検討したところ、乾癬においては角質水分量の低下に加え、角層下水分量の低下が見られ、皮膚バリア機能異常が強く存在することがうかがわれた。

【目的】

乾癬患者をターゲットとして、非侵襲的な方法を用いて採取できる角質細胞に注目し、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。

【方法】

乾癬患者からテープストリッピング法を用いて角質細胞と患者血清、生検皮膚病理組織を収集した。角質細胞の分化に深く関与し、乾癬における変化が見出されている因子としていくつかの蛋白を角質細胞において定量し、重症度や臨床型などの臨床情報と比較しながら解析をおこなった。

【結果】

①症例集積数:

尋常性乾癬 16 名(男性 14 名、平均年齢 51.8 歳)、関節症性乾癬 13 名(男性 11 例、女性 2 例、平均年齢 54.9 歳)、滴状乾癬 1 名(30 歳男性)

②乾癬角層における S100A8/9 およびの発現検討:

テープストリッピング法にて採取した乾癬皮疹部角質細胞の抽出液を用いて S100A8/9 を ELISAにて測定したところ、発現が顕著に増加しており、乾癬の病勢を表すスコアである PASI (Psoriasis. Area and Severity Index)スコアとの相関が示唆された。また、関節症性乾癬患者に S100A8/9 の発現が非常に高い傾向があることが判明した。

【結論】

角層中の S100A8/9 の測定は尋常性乾癬の病勢を反映するのみならず、著明に高値を示す場合は関節症性乾癬を示唆する非侵襲的検査として有望である。

講演 2 皮膚バリア機能低下とレドックスバランス制御

～マウス刺激性接触皮膚炎におけるシステントランスポーターの役割～

大谷 真志、渡辺 直子

理学研究科 生物分子科学専攻 分子生物学部門

炎症反応は障害や刺激に対する生体の防御反応であるが、反応局所では活性酸素種 (ROS) の過剰産生によって生体内レドックスバランスの不均衡が生じ、酸化ストレス状態に陥る。一方、生体は酸化ストレスから自己を防御する抗酸化機構を備えており、その一つである還元型グルタチオン (GSH) は、レドックスバランス維持に重要な役割を果たしている。

システントランスポーター system xc⁻ は、GSH 合成の律速基質であるシステインを供給することにより、細胞内 GSH 量の維持に関わると考えられており、*in vitro* において、酸化ストレス刺激によって輸送担体 xCT の発現が誘導され、system xc⁻ の活性が上昇する。*In vivo* においても、酸化ストレス状況下では system xc⁻ を介したレドックスバランス制御が関わっている可能性が考えられるため、刺激性接触皮膚炎 (ICD) における xCT の関与を検討した。

マウスの耳に ICD を誘導すると、耳の腫脹、炎症性サイトカインやケモカインの発現の誘導とともに、皮膚炎症局所への炎症性細胞の浸潤が認められた。一方、xCT 欠損 (KO) マウスでは、ICD 誘導に伴う炎症応答が増大し、炎症の終息が遅延することが明らかになった。また、耳において GSH 量は一過的に減少し、野生型ではその後元のレベルにまで回復したのに対し、KO マウスでは減少したままであった。以上のことから、xCT KO マウスにおいては、細胞内 GSH 量が低下することによりレドックスバランスの不均衡が生じ、酸化ストレス状態が持続して炎症反応が亢進したことが示された。従って、system xc⁻ の活性が *in vivo* 炎症反応において重要な役割を果たしていることが明らかになった。

講演3 上皮バリア機能不全により生ずる疾患の治療や研究のための シード化合物の探索

安齊 洋次郎

薬学研究科 微生物学講座

放線菌は抗生物質や免疫抑制剤などの多種多様な生物活性物質を生産する医薬品工業にとって最も重要な菌群の1つである。マクロライド抗生物質は単にグラム陽性菌やマイコプラズマに対する強い抗菌活性だけでなく、サイトカイン過剰分泌抑制や好中球性炎症の抑制などの様々な生物活性を有する。当講座では、放線菌が生産する16員環マクロライド抗生物質マイシナミシンやロザミシンの生合成研究を基に、新規ハイブリッドマクロライド抗生物質IZIII、IZIV やマイコプラズマに強い抗菌活性を示す TMC-016 の生産に成功した。また、放線菌を探索源とした細菌のクォーラムセンシング(QS)阻害活性物質の探索研究では、福島県いわき市の土壌より分離された *Streptomyces* sp. TOHO-M025 から構造内にアゾキシ基をもつ新規 QS 阻害活性物質 Maniwamycins C および F などの 20 以上の QS 阻害活性物質を見出した。

本研究ブランディング事業におけるプロジェクトでは、これまで培った放線菌研究の技術を生かし、表皮や消化管上皮などの様々な上皮細胞の分化マーカーの発現を促進あるいは抑制する化合物の探索研究を進めている。アトピー性皮膚炎や乾癬などの皮膚疾患は皮膚のバリア機能の異常と免疫学的異常の二面的な現象から病態が考えられている。ケラチノサイトから各種ケモカインが放出されると好中球などの遊走が引き起こされ、免疫バランスが崩壊し炎症状態となる。ヒトケラチノサイトでは TNF- α の刺激により IL-8 が産生される。現在、ヒトケラチノサイト細胞株 HaCaT を用いた IL-8 産生抑制化合物を産生する放線菌菌株のスクリーニングを行っている。

講演 4 上皮バリア破綻機構の解明を目指したマウス感染症発症モデルの構築

木村聡一郎、舘田一博

医学研究科 微生物・感染症学講座

感染症の発症には、病原体の感染部位への付着・侵入が重要となるが、呼吸器、腸管、皮膚、口腔内などには病原体を含む様々な微生物により常在菌叢が形成されており、感染を起こすことなく各部位に定着している。このように、宿主上皮バリア構造と常在菌との間では平衡状態を保っているが、宿主免疫能の低下などにより感染に対して易感受性になると、常在菌の一部による感染症を発症することとなる。外因性感染を中心とした感染症発症後の病態解析については多くの検討がなされており、本研究グループにおいても緑膿菌性肺炎、レジオネラ肺炎、クロストリジウムディフィシル腸炎などにおいていくつかの知見を得ている (Kimura et al. *J Infect Chemother* 2017, Kajiwara et al. *J Immunol* 2018, Nakagawa et al. *J Med Microbiol* 2016)。

一方、常在菌等の保菌が原因となる内因性感染については、その動物実験モデルも含めて検討例が少ないのが現状である。これまでに、本研究グループによって肺炎球菌を鼻咽腔に保菌したマウス実験モデルを構築しており、これを利用した感染症診断薬の開発・提案を行っている (Sawa et al. *J Clin Microbiol* 2013)。肺炎球菌感染症の多くが鼻咽腔に保菌した肺炎球菌によって引き起こされることが知られていることから、この動物実験モデルを応用して保菌から発症までの過程を検討することにより、臨床病態を反映させた病態解析が可能となる。

本シンポジウムでは、この保菌モデルを利用したインフルエンザ後の二次性肺炎球菌性肺炎に対する肺炎球菌結合型ワクチンの関与を中心に、現在までの研究成果を報告する予定である。

講演 5 細胞死亢進による上皮バリアの破綻

中野裕康

医学研究科 生化学講座

アトピー性皮膚炎や乾癬などの皮膚疾患においては、表皮バリア機構が不全となり、水分の過剰な消失や外界からの病原体の侵入によって、病態のさらなる増悪が引き起こされると考えられる。その原因は感染や遺伝性要因などが考えられるが、詳細はわかってない。我々はデス受容体からの細胞死の抑制に必須の分子である cFLIP を表皮特異的に遺伝子欠損したマウスを樹立し、表皮の細胞死が亢進した結果どのようなメカニズムにより皮膚炎が誘導されるかの解析を行った。

表皮特異的 cFLIP 欠損マウスは、TNF 受容体存在下では胎生の 18.5 日に表皮基底細胞のアポトーシスが亢進し、致死となることが明らかとなった。TNF 受容体欠損マウスとの二重欠損マウスを作成すると、メンデルの法則にしたがい出生したが、生後 5 日目ごろから皮膚炎を発症し、生後 7 日以内にほとんどすべての個体が致死となった。組織学的な解析により、二重欠損マウスでは表皮細胞のアポトーシスの増加と基底細胞の増殖の亢進、不全角化を伴う角化層の肥厚が認められた。また Loricrin, Filaggrin や Keratin 10 などの表皮の後期分化マーカーの発現の著明な低下と、それに対応して表皮からの水分蒸散量の顕著な増加を認めた。細胞死を抑制するために TNF 以外のデスリガンドである FasL 及び TRAIL に対する中和抗体を出生 3 日目から投与したところ、皮膚炎の改善と生存期間の延長が認められた。また皮膚炎に伴い IL-6, IL-17A や IL-24 などの炎症性サイトカインの発現が上昇していた。それらのサイトカインが表皮の分化障害に関与する可能性を検討するために、初代培養ケラチノサイトを調製し、*in vitro*での細胞分化培養系に添加したところ、IL-6 と共培養することで Loricrin, Filaggrin や Keratin 10 などの分化マーカーの発現の著明な抑制が認められた。

以上より、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、それによる表皮の分化障害が誘導され、その結果表皮バリア機能が低下し、さらに外界からの細菌などの侵入により炎症が増悪する、という負のサイクルが存在することが明らかとなった。

招請講演 1

外的刺激に対する皮膚の生体応答の生体イメージング

梶島健治

京都大学大学院医学研究科 皮膚科学 教授

皮膚は、外界と体内とを隔てる単なるバリアではなく、絶えず外来抗原の侵入に曝される最前線の免疫臓器です。そこではアレルギー反応、細菌・ウイルス感染防御、自己免疫反応などの多彩な免疫応答が誘導されています。

従来、皮膚免疫細胞の動態や局在は、皮膚生検をもとにある一時期における二次元の世界から類推せざるを得ませんでした。しかしながら、近年の二光子励起顕微鏡システムなどの進歩により、時空間的に免疫細胞の動態を捉えることが可能になりました。また、蛍光分子プローブの開発により癌細胞や生体の構造を一細胞レベルで詳細に解析する事が可能となっています。

臨床の現場では、様々な疑問が生じます。そして、私たちは、動物実験を始めとする基礎研究によりそれらの疑問を解明し、それを臨床応用に繋げたいと思っております。今回は、外的刺激に対する皮膚の生体応答のライブイメージングの研究成果を紹介し、皮膚免疫応答のダイナミズムの魅力を皆様と共有できればと思っております。

MEMO

招請講演 2

腸管 IgA 抗体による腸内細菌制御機構の解明と応用

新藏 礼子

東京大学定量生命科学研究所 免疫・感染制御研究分野 教授

近年、腸内細菌叢の異常(dysbiosis)が炎症性腸疾患だけではなく多くの疾患の発症に関連すると報告されており、腸内細菌叢を改善することは健康維持に重要である。腸内細菌叢は数百種の常在細菌で構成されており、食物や抗生物質などの影響を受けて変化する。宿主側は腸管に分泌される IgA 抗体によって腸内細菌を認識し制御していることがわかってきた。しかし、各 IgA 抗体が常在腸内細菌の何を認識して腸内細菌叢にどのような変化を与えるのか、などその詳細は明らかではない。

私たちはマウス小腸由来 IgA 産生細胞からモノクローナル IgA 抗体をクローニングし、各 IgA クローンが認識する細菌由来分子を探索した。まず、単離した IgA 抗体の中で、多くの種類の細菌に最も強く結合する能力を持つ W27 抗体に着目した。W27 抗体が強く結合するのは大腸菌など悪玉菌の仲間であり、乳酸菌やビフィズス菌といったいわゆる善玉菌に対しての結合は弱かった。

W27 抗体は多くの細菌が持つ代謝酵素 (Serine hydroxymethyltransferase) 中の 4 アミノ酸の違いを識別しており、この特定のアミノ酸配列を認識して結合することで大腸菌と乳酸菌を識別し、さらに共培養により大腸菌の増殖を抑制した。一方で W27 抗体は良い菌の増殖を妨げないので、マウスへ W27 抗体経口投与を行ったところ、全体として良い菌が優位になる方向に腸内細菌叢が変化する効果が見られた。W27 抗体を腸炎モデルマウスに経口投与すると、腸内細菌叢が変化し、その結果腸炎が抑制された。IgA 抗体と腸内細菌との相互作用は未知の部分が多く、今後のさらなる基礎研究が必要であるが、IgA 抗体を腸内細菌叢改善薬として利用する可能性について議論する。

MEMO

ご参加いただきありがとうございました。
本事業の概要・活動報告・今後の予定など最新情報は、
ホームページにて随時更新しておりますので、是非ご覧ください。



[ブランディング事業ホームページはこちら](#)

