

私立大学研究ブランディング事業 平成30年度の進捗状況

学校法人番号	271015	学校法人名	関西医科大学			
大学名	関西医科大学					
事業名	難治性免疫・アレルギー疾患の最先端研究拠点大学としてのブランド形成					
申請タイプ	タイプB	支援期間	平成30	年度～	令和2	年度
参画組織	医学部、教育研究基盤整備企画室、広報戦略室、関西医科大学附属病院					
事業概要	<p>年々増加傾向にあるアレルギーや免疫難病の克服は、生活の質の維持・向上をはかるうえで重要な課題となっている。関西医科大学はこれまで難病研究の拠点整備を進めてきた。本事業では学長統括体制のもと、本学独自の免疫・アレルギー疾患の病態解明と医療分野への応用を領域横断的に進め、建学の精神「慈仁心鏡」を礎に人間性豊かな医師を養成する良医育成と高度先進医療を実現する拠点を形成し、全学的に関西医科大学のブランディングに取り組んでいく。</p>					
①事業目的	<p>国を挙げて、アレルギーや難病の原因究明、診断、治療を推進するアレルギー拠点、AMEDなどの支援体制づくりが進んでおり、大学においてももしっかりした基礎的研究に立脚し、医療に直結する成果を生み出すシステム作りが急務である。本学は、自学の強みである難治性免疫・アレルギー疾患の克服にむけた研究をブランディングとして強化し、その成果を世界発信し、地域医療に貢献する。</p>					
②平成30年度の実施目標及び実施計画	<p>■研究活動目標 領域横断的研究連携プラットフォームの構築を確立する。 IgG4関連疾患の診断基準・重症度分類・診療方針の検証・病態解析 アレルギー・慢性炎症、感染症に対する治療法開発に向けて基礎-臨床研究ネットワークおよび領域横断的支援体制を構築する。</p> <p>■ブランディング活動目標 目標ブランド確立に向けたコミュニケーションチャネルの確立。創立90周年を契機に建学の精神に基づいた将来ビジョン、本事業の発信内容・発信方法の強化で周知と理解、大学のファンづくりを図る。</p> <p>■研究実施計画</p> <ul style="list-style-type: none"> ・領域横断的研究体制として統合オミックス解析、構造解析、生体イメージング、iPS細胞技術、機能的抗体作成技術、ゲノム編集等を領域横断的技術支援として構築し、各プロジェクトにおける共同研究、本学アレルギーセンターと連携、AMED、AMED-CREST等と連携する。 ・IgG4関連疾患の厚労省難病研究班（岡崎和一代表）、炎症性腸疾患研究班（同分担）、自己免疫性肝胆道疾患研究班（同分担）、AMED、難病センターと連携し、疾患概念未確立領域について診断基準、重症度、診療指針の検証と見直しを開始、病因・病態解明を目的とした動物モデルの作成を行う。 ・アレルギー・炎症；食物アレルギー疾患小児の腸内細菌メタゲノム解析、ヒト樹状細胞、口腔アレルギー、慢性気道炎症の実験系構築、ヒト化マウスを用いたHTLV-1慢性感染モデル作成、新規シグナル経路mTORC1-HIF1, Arfの機能と乾癬様皮膚炎に対する効果検証、プロスタグランジンD2 (PGD2) および炎症に関する膜タンパク質候補を策定し、それらに対する創薬、白血球動態・集積におけるRap1シグナル解析計画、糖鎖分子に対する炎症阻害抗体作成の計画を策定する。 					
③平成30年度の事業成果	<p>■ICTを活用した領域横断的研究の構築： 難治性免疫・アレルギー疾患研究の推進に必要な学内外との情報解析基盤、網羅的オミックス解析による病態解明に必要なネットワーク構築、データベースを設計し、学内外連携を立ち上げた。(1)IgG4関連疾患のゲノムワイド関連解析では疾患との関連が強く示唆される領域を検出(第三内科と連携)(2)ヒト化マウスを用いたHTLV-1感染におけるプロウイルスの組込み部位解析を効率化するための情報処理パイプライン構築し、組込み部位依存的な疾患発症メカニズムの分析が可能になった(微生物学講座と連携)(3)高IgE症候群のゲノム解析開始(皮膚科講座と連携)(4)リンパ球遊走に関する膨大な細胞画像データ解析をもとに免疫細胞の形態変化を特徴づける人工知能の開発し、イメージング画像による動態評価を自動化(分子遺伝学部門と連携)(5)次世代シーケンサーを用いて同定された既知の分解酵素と相同性の高い配列を同定し、炎症性疾患に関わる硫酸化糖鎖の解析を開始(薬理学講座と連携)</p> <p>■免疫難病・アレルギー病因・病態・診断の進捗： 消化器内科領域の指定難病であるIgG4関連疾患(自己免疫性膵炎、IgG4関連硬化性胆管炎)、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)、自己免疫性肝疾患における現在の患者認定・重症度判定のための診断基準、重症度分類、診療指針の検証、消化器系を含む未確立領域における領域横断的なIgG4関連疾患の症例集積をおこなった。ミコフェノール酸モフェチルの新たなターゲットとして樹状細胞を見出した。小児アレルギーと腸内フローラの関連を調べるため、次世代シーケンサーを用いた細菌特異的16SrRNAのメタゲノム解析を開始した。好酸球をターゲットにした好酸球性気道炎症制御に向けた学内外連携研究体制を構築し、ケモカインCCL4の好酸球遊走への関与を見出した。乾癬の病態にCD14・CD16陽性・TNFα産生単球が深く関わること、およびサルコイドーシスでは、肉芽腫そのものがTARCを発現し、血清TARC値が既知のマーカーよりも優れている可能性を報告した。また、肉芽腫が特徴のブラウ症候群患者からiPS細胞を樹立し、単球分化誘導することによって、リガンド非依存性のNOD2の活性化、炎症性サイトカイン産生などの特徴が再現することに成功した。</p>					

	<p>■治療・創薬研究の進捗: 慢性GVHD :GM-CSFによる制御性T細胞増殖を介した新規治療法の検討し、GM-CSF投与によって誘導された樹状細胞によるTregの増殖効果が示唆され、皮膚慢性GVHDの軽減を確認することができた。 プロスタグランジン:GPCRの高発現株や安定化変異体をハイスループットにスクリーニングするシステムを用いてアレルギー反応に関与するPGD2受容体DP2の大量発現・精製系を立ち上げ、選択的なDP2アンタゴニストと結晶化に成功し、分解能6.0Åの結晶を得た。また、肥満細胞の活性化に関与するPGE2受容体EP3サブタイプにPGE2が結合した結晶構造を分解能2.9Åで決定することに成功した。免疫チェックポイント阻害剤との併用で、がんの免疫抑制を解除するEP4アンタゴニストが結合したEP4サブタイプの結晶構造を3.2Åで決定することに成功した。 HTLV-1ワクチン:ヒト造血幹細胞の骨髄内移植でヒト免疫系を再構築したヒト化マウスに、HTLV-1のTax由来ペプチドをワクチン接種する際、異なるTLRを活性化するアジュバントを用いることで、細胞性免疫あるいは液性免疫の、異なった形態の抗HTLV-1免疫が得られる可能性が示唆された。 インテグリン阻害薬:インテグリン制御分子をターゲットとする低分子化合物阻害剤のin silico screening、新規化合物の合成をおこない、効能を確認した。(BINDS課題番号:1616、東京大学創薬機構、大阪歯科大学化学教室、愛媛大学プロテオ創薬科学部門と連携)。糖鎖阻害抗体医薬:硫酸化糖鎖単クローン抗体を効率的に作製するための糖鎖硫酸転移酵素ノックアウトBALB/cマウスの樹立、抗原としてHEK293T細胞に糖転移酵素、糖鎖硫酸転移酵素を導入し、細胞表面に硫酸化糖鎖を提示している培養細胞株を樹立した。iPS細胞由来制御性T細胞による細胞療法:iPS細胞を用いてT細胞の作製を着手した。</p> <p>■病態モデル動物解析: 白血球の集積・リンパ球ホーミングに関与する白血球インテグリンの制御にRap1, talin, kindlin3およびそれらの下流分子の寄与を遺伝子改変マウスを用いてin vivoイメージングで評価し、β1, β2, β7インテグリンによる差異を見出した。B細胞分化におけるmTORC1経路の重要性を遺伝子欠損マウスを用いて明らかにし、mTORC1非依存性であるIgA産生細胞分化経路と低酸素環境応答とのクロストークを見出した(侵襲反応制御部門と連携)。Arf1/Arf6二重欠損マウスを樹立し、Arf経路の機能異常が獲得免疫系にもたらす影響を評価中である。</p> <p>■ブランディング活動: 大学ホームページに本事業サイトを作成した。今後、研究ブランディング事業全体の情報発信を担う基幹媒体にふさわしい仕様を検討し、適宜性・即応性・双方向性を兼ね備えたコミュニケーション基盤としてのWebサイトを設計する。また、生活者向けと医療従事者向けで適切にコンテンツを作り分け、情報提供の最適化を模索し、情報をわかりやすく発信する。また、本事業に関連する附属病院アレルギーセンターのサイトは、スマートフォンからのアクセス数が多いため、次年度により見やすく改修する。</p> <p>■講演・メディア: ・2019年2月9日 附属病院アレルギーセンター 市民公開講座(タイトル:これだけは知っておきたいアレルギーに関する知識)「子どもの食物アレルギー」講演。 ・ゲノム医学:AMED「難病プラットフォーム事業」の代表機関である京都大学と連携し、IgG4関連疾患(第三内科:岡崎和一)を含む国内外の難病レジストリと研究内容を紹介する公開シンポジウム「第1回 難病プラットフォーム公開シンポジウム:2019年3月2日(土)日本橋ライフサイエンスハブ」を開催した。 難病事業の取り組みについて実例をもとに紹介し、難病レジストリの利用促進を図ると共に、関連する他事業や海外の取り組みに関する講演を通じ、連携を図った。参加者は、AMED難治性疾患実用化研究事業および厚生労働省難治性疾患政策研究事業の研究者、患者会、行政、医師、企業、マスコミ関係者を含む計188名。 ・EP3とEP4サブタイプの構造解析の論文は、2018年12月4日に関西医科大学を主導で、『プロスタグランジン受容体の立体構造を世界初解明、アスピリンより有効で、副作用の少ない「スーパー・アスピリン」開発に道』として、プレスリリースを行なった。本件は、朝日新聞の朝刊にも取り上げられ、一般市民からも注目された。また、本学のホームページにもプレスリリースを掲載している。</p>
<p>④平成30年度の自己点検・評価及び外部評価</p>	<p>医学研究活動評価委員会による自己点検:研究ブランディング事業全体および個々の進捗状況について計画書および進捗報告書をもとに検討し、個々の研究グループは順調に活動しており、全体として概ね計画通りに進捗していると評価した。また、外部評価者による評価を実施中である。</p>
<p>⑤平成30年度の補助金の使用状況</p>	<p>対象経費については、教育研究基盤整備企画室、研究課、経理課が確認し、物品調達については本学物流センターが検収を実施し確認している。今年度は、研究計画遂行のための経費を執行した。</p> <p>消耗品費 30,197,658円(試薬等)、通信運搬費 6,381円(実験用輸送費等)、旅費 40,160円(技術講習会参加費等)、業務委託費657,842円(実験検査料等)、支払手数料 51,840円(検査事務手数料等)、研究用装置 8,737,180円(本事業研究ネットワーク部門で共有できるゲノム・創薬用コンピュータ、白血球動態解析用3Dソフトほか)、専門書籍26,238円 合計 39,717,299円</p> <p>2019年11月(予定)には、平成30年度~2019年9月上旬までの対象経費について、内部監査室が学内監査を実施する。</p>