

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



研究紹介

Research Introduction

鏡心仁慈  関西医科大学
KANSAI MEDICAL UNIVERSITY

「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」

-The branding program as a world-leading research university
on intractable immune and allergic diseases-

種を蒔き、芽を見つけ、育てる環境を整える。
「慈仁心鏡」を礎に、次代の日本へ貢献する大学へ。

慈しみめぐみ 愛を心の規範として生きる医人を育成する本学の建学の精神「慈仁心鏡(じじんしんきょう)」こそが是であり、本学が誇る伝統です。IT化や18歳人口の減少、超高齢化社会の到来が急速に進行する現代において、次代に求められる医師像は、「優れた高い専門技術力を持った医師、豊富な知識と経験を持った医師」かつ「患者さんの気持ちに寄り添えるコミュニケーション能力と患者さんの人柄、経済力、背景、家族などの関係に気を配ることのできるヒューマニズムを持った医師」です。このような医師の育成のために大学を挙げて、各専門領域の技術向上を推進し、優れた関西医大人(かんさいだいじん)を全力で育て、未来の医療を生み出す種を蒔く――。一方、難治疾患の原因究明の研究から、それを応用した治療法を探り出すことは、難関と未知の世界への挑戦が強いられます。

それを克服するためには、若い世代の頭脳とエネルギー、粗削りでも固定概念にとらわれない独自の着想が必要です。種を蒔きながら、新しい芽を見つけ出し、育てる環境を整えることは大学の役割であり、それは日本の、世界の、人類の将来にとって非常に大切で新しい価値を生む源であり、必ずや将来の科学技術と国を支える力になるでしょう。本学が誇る伝統の本質を活かして、日本を、そして世界をリードするトップ・ユニバーシティとして医学・医療人の育成と知的資源を広く社会に還元すべく教育・研究・診療の各分野において高等教育機関としての使命を果たしていきます。



関西医科大学 学長 友田 幸一

—CONTENTS INDEX—

- P. 4 内科学第一講座
- P. 5 内科学第三講座
- P. 6 小児科学講座
- P. 7 皮膚科学講座
- P. 8 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座
- P. 9 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座(歯科・口腔外科)
- P.10 医化学講座

- P.11 薬理学講座
- P.12 微生物学講座
- P.13 iPS・幹細胞再生医学講座
- P.14 分子遺伝学部門
- P.15 生体情報部門
- P.16 侵襲反応制御部門
- P.17 ゲノム解析部門

研究と臨床・教育が密接に連携している 本学だからこそできる、研究ブランディング。

自分の体が自分を攻撃してしまう 謎多き病気、自己免疫疾患。

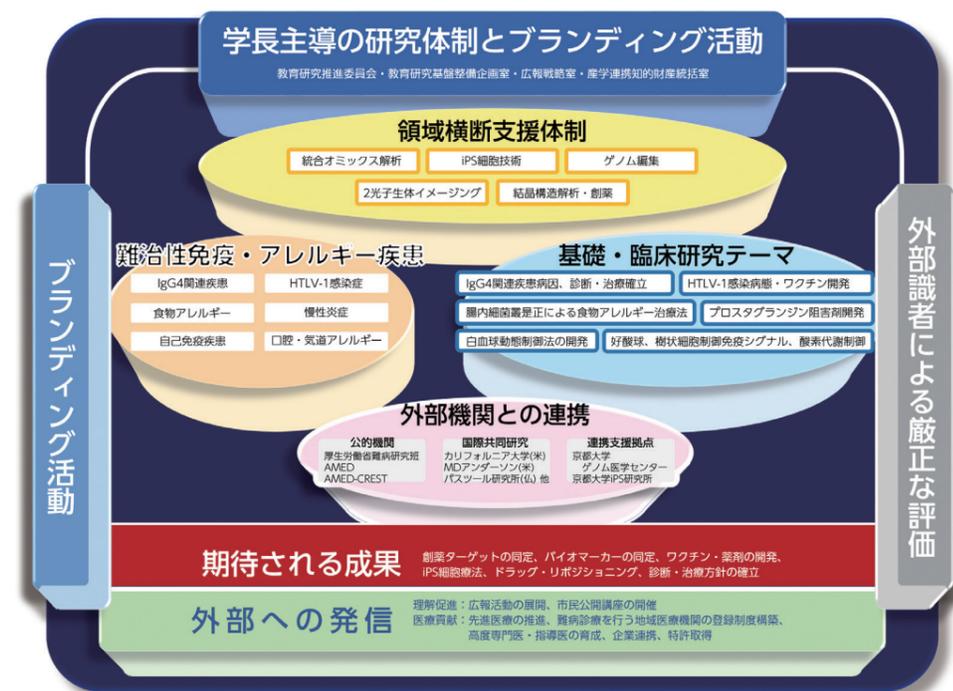
体内に侵入してきたウイルスや細菌を攻撃し、健康を保つのが免疫システムです。この仕組みがあるからこそ、私たち人類は様々な環境に適応することができ、現代社会の発展を実現することができました。しかし、その免疫が自分の体＝組織を異物と認識してしまい、攻撃してしまう病気があります。それが、自己免疫疾患です。その症状は様々で、発症の原因はもちろん、メカニズムや治療法についても謎が多く残されています。

私たちはそんな自己免疫疾患に対して、仕組みを解き明かすことで全く新しい治療法の開発を目指します。

2人に1人が悩むといわれる 日本人の国民病、アレルギー疾患。

花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、金属アレルギー、喘息など…杉や檜の花粉、食べ物、金属、ホコリ、ノミ・ダニの死骸など様々な原因物質が人体に過剰な反応を起こさせることで症状が起こるアレルギー疾患。日本人の2人に1人が症状を持っているといわれるこの病気も、私たちの研究ターゲットです。

多くの人を悩ませている、このアレルギー反応が起こる体内のシステムを突き止め、最終的には症状を抑えるだけでなく、根本的にアレルギー反応を起こさないような治療法の開発に、挑戦します。



難治性疾患、アレルギー疾患の最先端研究拠点大学を目指す。

2018年、文部科学省私立大学研究ブランディング事業に採択されたことを受けて私たちは、改めてこれまでの歩みを振り返り、これから目指すべき地平を定めました。それが、『難治性疾患、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』です。病態解明が進まず、治療法が確立していないIgG4関連疾患や、日本人の国民病とさえいわれるアレルギー疾患のメカニズムを解き明かし、新規治療法の開発を目指すことで私たちは、今後ますます発展し続けていきたいと考えています。

本学が目指す 研究ブランディングとは？

研究担当副学長 木梨達雄

「研究ブランディング事業」という言葉を聞いて何を
事業だろう？と不思議に思う人も多いのではないかと思
います。文科省は「個人やグループの研究そのものを支援す
るのではなく、学長のリーダーシップのもと、特色ある研究
の成果を用い、各大学が自らのブランディングを図る全学
的な取り組みを対象に支援を行う」と説明しています。そも
そもブランディングってなに？研究者の間では戸惑いあり
ました。調べてみるとブランディングとは、マーケティング
戦略の一つであり、それは他の類似のものとは差別化で
きるような優れた特長や価値をもつ製品やサービス開発で
あり、また同時に、企業が顧客や社会に対して発する一貫
したメッセージを含むそうです。つまり、本学がもつ医学
研究の特徴とその成果に基づいた社会に対するメッセージ
を明確にし、それを強化することが求められているわけです。

本学の医学研究の特徴とは何でしょうか？本学では伝統
的に基礎医学研究が活発に行われてきました。21世紀COE
「難病の革新的治療法の開発研究—骨髄内骨髄移植を用いた
難病モデルでの検討—」(H15-H19年)、私立大学研究基盤
形成支援事業として「場の再生・修復技術の開発と難病治療
への応用」(H21-H23)、「分子イメージングによる体系的病
態の解明と診断治療法の開発」(H23-H27年)、「疾患モデル
動物の開発と解析：難治性ヒト疾患の病態解明と診断・治
療への応用」(H24-H28)、など多くの拠点形成プロジェク
トから先進的な技術を用いて難病に関する医学研究の成果
と基盤を築いてきた実績があります。また、本学の特徴と
して先進的医療を実践する附属病院があり、最近では大阪
府の拠点に認定されたアレルギーセンター設置やIgG4関連
疾患という本学発の難治性免疫疾患概念が確立されました。
一方、医療を取り巻く大きな目標のひとつは、難病の克服
があります。厚労省は331疾患を難病指定し、それを克服
すべく研究から医療まで様々な対策を打ち出しています。

このような社会の要請に対して、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と
して、本学の強みである難治性免疫・アレルギー疾患の克
服に向けた研究をブランディングとして強化し、その成果
を世界に発信すると同時に地域医療に貢献するという目標
を研究ブランディング事業(世界展開型)として掲げ、採択
されました。世界展開型とは先端的・学術的な研究拠点
の整備により、全国的あるいは国際的な経済・社会の発展、
科学技術の進展に寄与する取り組みが対象です。これまで
世界展開型として採択された私立医科大学は7大学であり、
西日本では本学のみです。2018年度は社会的不祥事のため、
厳しい審査が行われ、本学のみがこのカテゴリで採択
されました。

この事業では14講座・部門、アレルギーセンターが参画し、
難治性の免疫・アレルギー疾患の克服に取り組めます。従
来の基礎的研究から臨床への応用を目指すスタイル(from
bench to bedside)だけでなく、臨床から基礎的研究への
方向(from bedside to bench)を重視しています。患者さ
んから提供された貴重なサンプルを用いて学内外の研究連
携のもと原因解明や治療法の開発につなげます。そのため
本学では多面的にゲノム情報や代謝を解析するバイオイン
フォマティクス、iPS細胞技術、ゲノム編集技術など、
先進的応用医学を支援する体制を構築してきました。

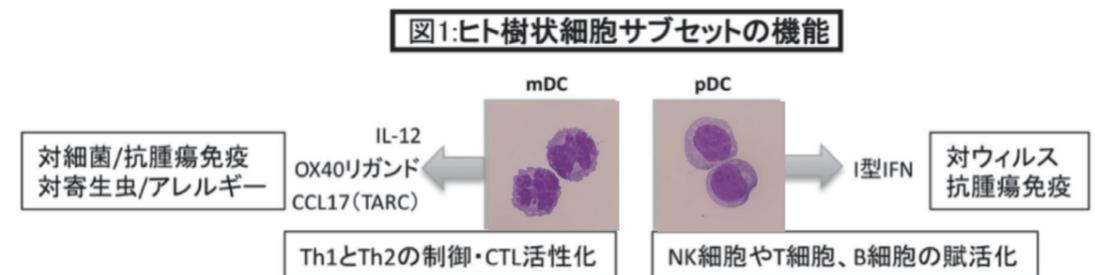
このリーフレットでは、本事業で取り組む研究として、
これまで厚労省の難病研究班代表、AMED、AMED-CREST、
CRESTの代表・分担研究者が推進する世界的に実績のある
研究や特色ある研究がわかりやすく紹介されています。学
長のリーダーシップのもと、難治性免疫・アレルギー疾患
への様々な取り組みをブランディングとして強化し、「人間
性豊かな良医の育成と先進医学研究・医療への貢献」へとつ
なげる姿にご理解、ご支援いただければ幸いです。

アレルギーや自己免疫 疾患の新規治療戦略の 開発などに挑戦

STAFF			
教授	野村 昌作	講師	孫 瑛洙
診療教授	石井 一慶		安室 秀樹
	倉田 宝保		尾形 誠
	石浦 嘉久		佐竹 敦志
	宮下 修行		宮地 理彦
准教授	伊藤 量基		藤田 真也
	清水 俊樹		他 17名
	尾崎 吉郎		
	吉岡 弘鎮		
	延山 誠一		

① 樹状細胞レベルをターゲットとした研究

ヒト樹状細胞をターゲットにした、アレルギーおよび自己免疫疾患に対する新たな治療戦略の開発(エフェクター細胞に対する治療薬のみならず、アレルギーカスケードおよび自己免疫応答の司令官・トリガーフェーズである樹状細胞レベルをターゲットとした創薬のための基盤研究)。



② 骨髄腫新規治療薬

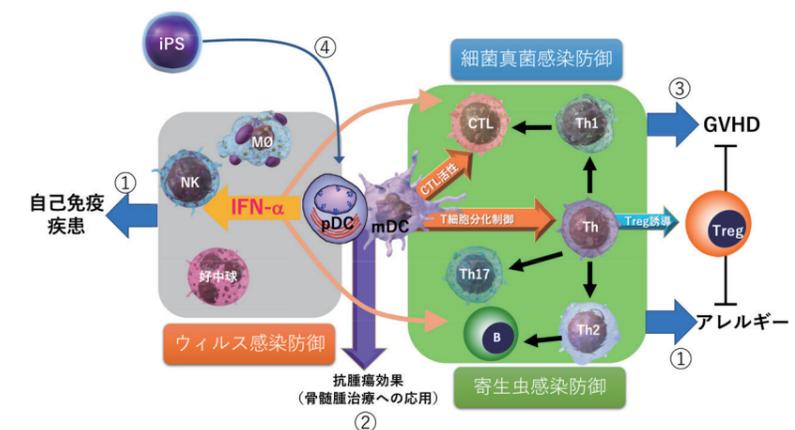
ヒト樹状細胞サブセットをターゲットにした骨髄腫
新規治療薬(IMiDs、プロテアソーム阻害薬、抗体医薬)
の作用機序解明。

③ 移植片対宿主病

GVHD (graft versus host disease) に対する新規
治療の開発。

④ iPS細胞の活用

iPS細胞からヒト樹状細胞サブセットへの大量分化誘導法の開発。



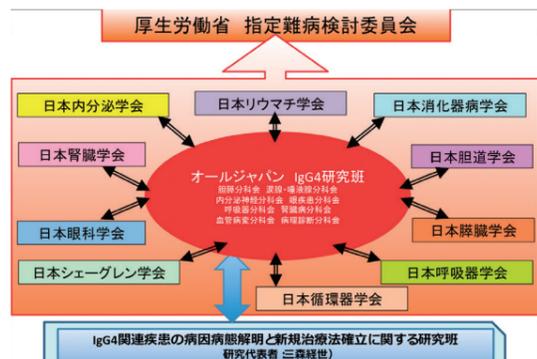
IgG4関連疾患

研究内容

① 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）に関し、厚労省難病研究班（研究代表者 岡崎和一）や関連学会と連携して、患者認定・重症度判定のための診断基準、重症度分類、診療指針の検証を行う。



② 厚労省研究班のレジストリ登録とも連携して消化器系を含む未確立領域における領域横断的なIgG4関連疾患の症例と集積の解析を行う。

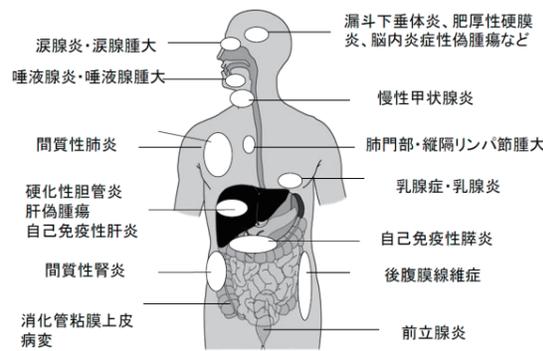


STAFF			
教授	岡崎 和一	講師	福井 寿朗
准教授	高岡 亮		池田 広記
	廣原 淳子		島谷 昌明
	松下 光伸		山敷 宣代
	内田 一茂		若松 隆宏
	西尾 彰功		吉田 勝記
			池浦 司
			田原 智満
			他 39 名

③ IgG4関連疾患の病態解明を目指した獲得免疫系の解析と動物モデル作成を行う。

獲得免疫系の解析として、臨床例での疾患関連自己抗体と標的抗原の探索、T・B細胞とサイトカインネットワークの解析、IgG4産生制御機構の解析、制御性T・B細胞の関与について検討するとともに、AMED研究班と連携して、病因病態解明を目的とした免疫学的解析を行う目的で、動物モデルの作成を行う。

④ 難病に対する市民の啓蒙活動を推進するために、関連団体とも連携して市民公開講座を開催する。



アレルギー疾患と腸内細菌叢の乱れ

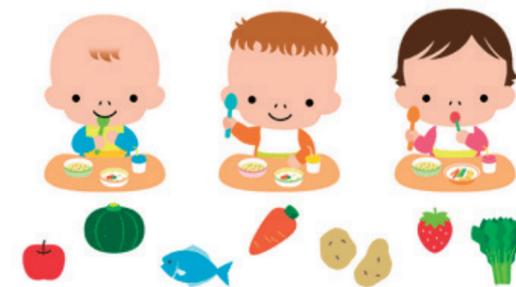
研究内容

ヒトの腸管内には500種以上の細菌が存在し、菌数は人体を構成する細胞数(約60兆個)をも上回る数100兆個以上存在していて重量は1-2kgに及びます。一般的に細菌は皮膚・消化管・呼吸器系・口腔・膣などに存在していますが、ヒトの細菌の約90%は消化管に定着して生息し腸内細菌叢と呼ばれています。近年、腸内細菌叢は生体の健康を維持するために重要な役割を果たしていることが解ってきて、成人領域において腸内細菌叢の乱れにより様々な疾患の原因となっていることが知られています。また最近、小児科領域でも腸内細菌叢の乱れが原因となる疾患がわかってきました。無菌状態の胎児は、出生直後から母体の細菌叢や環境細菌に曝露されるため、新生児期から乳幼児期にかけて腸内細菌叢は大きく変化して、生後3歳頃に成人と同様の腸内細菌叢となります。この期間の腸内細菌叢

STAFF			
教授	金子 一成	講師	川崎 裕英
准教授	石崎 優子		吉村 健
	辻 章志		木全 貴久
	藤井 喜充		峰 研治
			他 19 名

の変化は免疫系や代謝機構の発達や成熟に重要な役割を果たすことが明らかとなってきました。

今回私たちは食物アレルギーの小児における腸内細菌叢の乱れを明らかにするために、研究計画を立案しています。以下に研究計画の一部をご紹介します。食物アレルギーの小児における腸内細菌叢の乱れを明らかにするために、食物アレルギーに罹患している患者様の便を採取し、次世代シーケンサーという腸内細菌の同定可能な機器を使用して治療前の腸内細菌叢の状態を評価します。またアレルギーの発症に関与する免疫細胞の一種であるTリンパ球の内、過剰に反応した免疫にブレーキをかける役目をしている制御性T細胞の産生に必要な腸内細菌由来の各種有機酸の便中濃度も測定します。本研究により食物アレルギーの患者様の腸内細菌叢の乱れについて評価することにより、将来的に新規薬物による治療法の開発の一助となることが期待できます。



免疫・アレルギー性皮膚疾患における単球の役割と肉芽腫形成に関わるシグナル経路の検証

STAFF	
教授	岡本 祐之
准教授	清原 隆宏 神戸 直智
講師	山崎 文和 植田 郁子 上尾 礼子 他 20名

難治性の免疫・アレルギー性皮膚疾患や肉芽腫性疾患に対する診療に豊富な経験があり、それらの疾患に還元できることを研究目標としています。

単球系細胞は抗原の提示や、サイトカイン・ケモカインの産生、貪食などさまざまな機能を持ち、自然免疫、獲得免疫に重要な役割を担う細胞群です。とくに私たちが研究しているサルコイドーシスやブラウ症候群などの肉芽腫性疾患では、その構成細胞として中心的役割を果たしています。

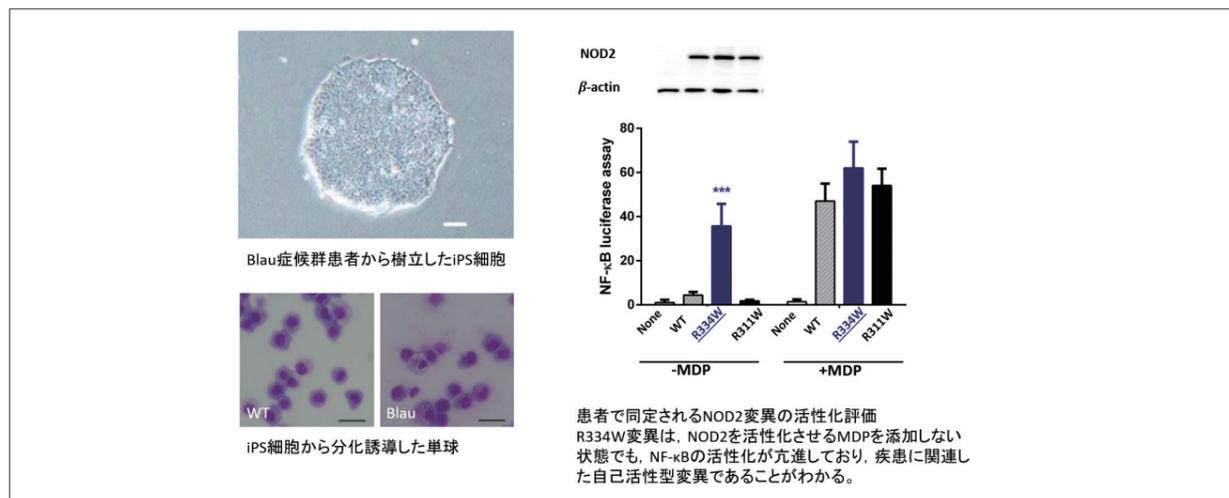
これまで、サルコイドーシスにおけるCD14・CD16により分画される単球の関わり、肉芽腫に特徴的な単球由来多核巨細胞の形成機構、単球関連の病勢マーカーなどについて報告してきました。

また、ブラウ症候群患者よりiPS細胞を樹立し、IFN γ 刺激によりNOD2のリガンドであるMDP非共存下に活性化し、各種炎症性サイトカインを産生することを明らかにしました(神戸)。さらに、リン酸化蛋白の網

羅解析を行った結果、急性炎症である好中球性炎症から慢性炎症である肉芽腫へと転換されることに関わると示唆される分子を同定しています(神戸)。

ブラウ症候群は、細胞内で細菌感染などを感受するパターン認識受容体であるNOD2遺伝子の遺伝子変異により、細菌由来の成分がないにも関わらずこの受容体が活性化してしまう機能獲得変異によって肉芽腫をきたす病気です。私たちの教室は、NOD2遺伝子の新たな変異が国内で同定された際に、その変異が病的意義のあるものであるのかを検証するための活性を、遺伝子導入系で確認する役割を担っています。

多核巨細胞の誘導実験においては、健常者の血液から単球を取り出し、多核巨細胞を誘導し、MDPや肉芽腫に有用な薬剤の影響を報告しましたが、NOD2変異の有無によって巨細胞形成能に差異があるかを検証することで、肉芽腫形成機序の分子機構解明を目指しています。



ブランディング事業におけるPR

STAFF			
教授	岩井 大	講師	神田 晃
准教授	朝子 幹也 八木 正夫 日高 浩史		村田 英之 濱田 聡子 小林 良樹 他 21名

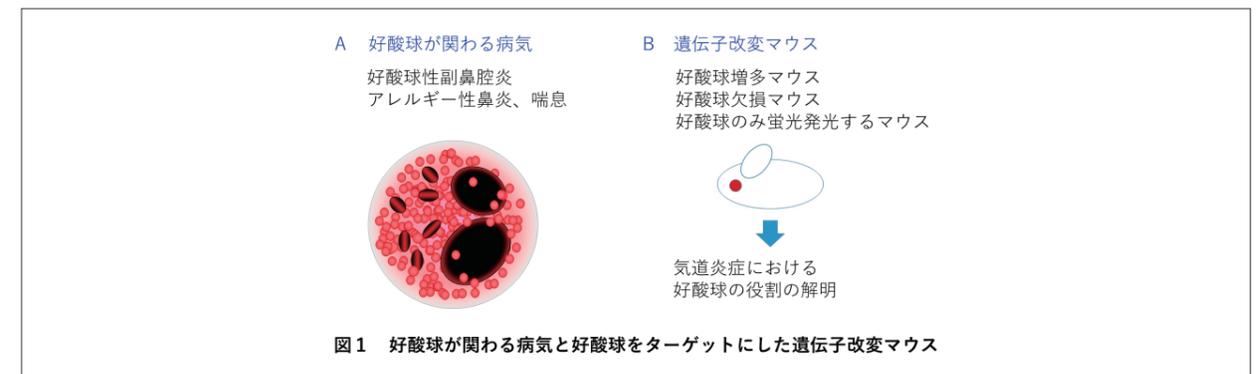
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学では、アレルギー性鼻炎だけでなく、難病に指定されている好酸球性副鼻腔炎のメカニズム解明と新しい治療戦略の開発を目指して研究活動をおこなっています。好酸球性副鼻腔炎は、高度に喘息を合併しており、鼻から肺にかけての広範囲に炎症が引き起こされるため、「one airway, one disease」とも言われています。全国に2万人ほどの患者様がいて推定されていますが、根本的な治療法はなく、社会問題となっています。どのようにして発症するか、十分に解明されていませんが、アレルギーのようなメカニズムだけでなく、多くの因子が関与して発症すると考えられています。この病気の特徴として、白血球の一つである好酸球と言う細胞が炎症局所に浸潤し、その病態形成に重要な役割を果たしていることが知られています。また、好酸球は、図1Aに示すように、アレルギー性鼻炎や喘息の病態形成にも深く関わっています。

そこで、当科では、その悪さを好酸球に注目し、患者様の検体を解析したり、小動物を用いた実験をおこなったりしています。前者に関しては、患者様から頂いた血液や手術で摘出した鼻茸などのサンプルから好酸球を分離して、好酸球がどのようにして活性化するかを検討しています。一方、後者に関しては、好酸

球が体内に非常に多くいるマウス、好酸球が体内にいないマウス、さらには、好酸球だけが蛍光発色し追跡をおこなう事が出来るような特殊なマウス(遺伝子改変マウス)を飼育しています(図1B)。さらに、気道炎症疾患モデルマウスを使った実験を組み合わせることで、好酸球が気道炎症においてどのような役割を果たしているか知ることができます。

これら研究を遂行するためには、耳鼻咽喉科だけではなく、他の多くの科学者と共に研究をおこなっていく事がとても重要になります。そこで、当大学の生命医学研究所の基礎医学講座の先生と共同研究をおこなっています。国際交流に関しては、ベトナム・ハノイ大学のアレルギー科から留学生を受け入れています。また、フランス・リール・パスツール研究所のDombrowicz教授とも共同研究を精力的に行っています。

また、本事業の柱の一つである人事育成にも力を入れております。日常診療では、前述した好酸球性副鼻腔炎や、耳鼻科領域のアレルギーだけでなく、下気道も含めた専門性の高いトータル・アレルギーケアの実践をおこなっています。このような体制の下、私たちは、アレルギー性疾患に対して診療と研究の両方からアプローチすることができる幅広い視点を持った人材の育成にも積極的に取り組んでいます。



即時型 (I 型) アレルギーにおける歯科用金属ニッケルによるアジュバンド効果の検討

STAFF

教授 岩井 大
科長 兒島 由佳
助教 澤田 俊輔
安井 大樹
切東 真子

歯科領域では自費治療を中心にセラミックやチタンなどの生体為害性の少ない材料を使用する機会が増えてきています。しかしながら、いまだ物性やコストの面から日常診療において歯科用合金材料を用いることが少なくありません。

ニッケル(Ni)に代表される歯科用金属と遅延型(IV型)アレルギーとの関連性は比較的報告はありますが、Niが即時型(I型)アレルギーの病態形成に寄与するか否かは明らかになっていません。我々は喘息マウスモデルにおいて、既に知られているアジュバンド(異種タンパクのアレルギー反応を増強する因子)であるアルミニウム(Alum)と同様にNiが気道抵抗の上昇や肺胞洗浄液中への好酸球浸潤を示す予備データを得ました(図1)。その予備データを基に、口腔アレルギー症候群(OAS: Oral Allergy Syndrome)に着目し、本研究を遂行することとしました。OASは、花粉症患者が抗原交差性を持つフルーツを経口摂取するとアレルギー反応が誘

発されてしまうI型アレルギー疾患です。海外では花粉症患者の60~90%にOASが認められると言われていています。また、ラテックスアレルギー患者の30~50%がフルーツでOAS症状を呈するとも言われ、グローブを日常診療で用いる医科/歯科領域でも無視できない疾患となっています。

方法は、はじめにOASモデルマウスを作製します。作製したマウスモデルの上顎前歯を抜歯した部位にNiを埋入し、口腔内チャレンジを行うことによりアレルギー反応や抗原の交差性を評価します。

本研究では、歯科用金属が異種タンパク質のアレルギー反応を増強している可能性に注目し、その役割の解明を目的としています。本研究を遂行することで、歯科用金属とOASとの関連が明らかになり、歯科用金属の新たな為害作用が明らかになるだけでなく、未だ解明には至らない経口免疫寛容の一端を明らかにする重要な成果につながることを期待されます。

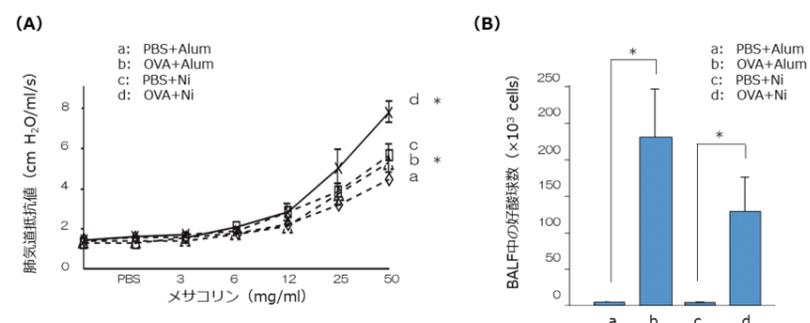
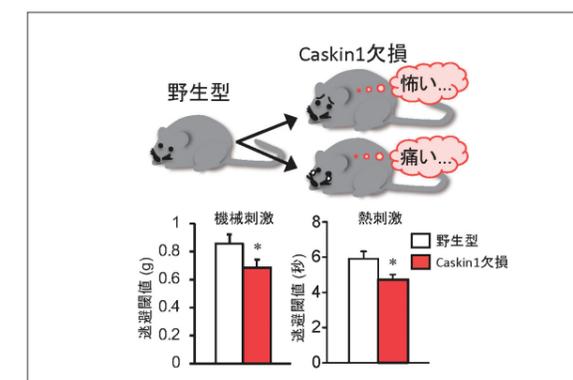


図1 I型アレルギー感作においてNiはアジュバンド効果を有する アレルギー性気道炎症マウスモデル作製にあたっては、タンパクは卵白アルブミン (OVA) を用い、アジュバンドは水酸化アルミニウム (Alum) またはニッケル (Ni) を用いた。タンパクと金属の懸濁液を腹腔内投与 (ip) し感作後、OVAでチャレンジし検討をおこなった。(A)と(B)は、肺の気道過敏性と肺胞気管支洗浄液中 (BALF) の炎症性細胞である好酸球の遊走数を示す。* (p<0.05) は、それぞれのアジュバンドに対して抗原を添加していない群と比較した時の有意差を示す (n=3-4)。

生命現象を原子レベルで理解する

身体の中の無数の生体分子は、相互に密接に作用することで「生命」を営んでいます。これら生体分子の構造や機能の解明は、病気の原因を明らかにし、治療を助ける「くすり」の開発に繋がります。医化学講座でおこなわれた生体分子の研究として、1) ある1つの「蛋白質」が神経機能におよぼす影響と、2) 重要な受容体の性質と詳細な結晶構造を解明した研究を紹介します。

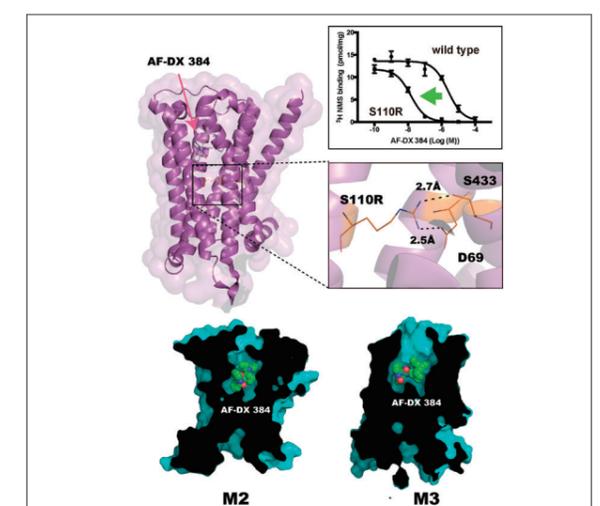
片野准教授は、これまでに慢性疼痛の発症維持機構を解明するために、疼痛病態に関わる分子探索を行ってきた結果、脊髄後角の後シナプス肥厚部から、神経障害性疼痛モデルでのみ優位に増加する分子とし、Calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase (CASK)-interacting protein 1 (Caskin1)を同定しました。Caskin1はCASKに相互作用する分子として同定され、in vitroにおいて複数の相互作用分子や機能について報告されていますが、哺乳類でのin vivoにおける機能は不明のままです。そこで、片野らはCaskin1の生理機能および分子局在を明らかにするために、Caskin1の抗体およびノックアウトマウスを作製しました。さらに、Caskin1が脊髄だけでなく、広く脳領域にも発現していることから、網羅的行動テストバッテリーを行い複数の表現型について明らかにすることに成功しました。慢性疼痛と抑うつには相関があることが知られていますが、Caskin1を欠損したマウスでは、野生型に比べ強い不安様行動と侵害刺激に対する感受性の増大を示すことがわかりました (Mol Brain 11:63, 2018)。



STAFF

教授 清水(小林) 拓也
准教授 片野 泰代
講師 寿野 良二
中川 学
助教 井上 明俊
西田 和彦
前野 寛大

G蛋白質共役受容体(GPCR)は、様々なリガンド(神経伝達物質やホルモンなど)と結合し、細胞内にシグナルを伝達しています。GPCRは様々な病気に関与しており、薬剤ターゲットとして知られています。GPCRの構造を決定すると、リガンドの結合様式やGPCRのシグナル伝達機構を理解することができます。さらに、より高親和性、高選択性のリガンド開発に重要な情報を提供することができます。つまり、GPCRを不活性化するリガンド(拮抗薬)や、GPCRを活性化するリガンド(作動薬)などの薬剤開発に大きく近づけることができます。寿野講師らの研究チームは、ムスカリン性アセチルコリンM2受容体の発現量や熱に対する安定性、拮抗薬の効き目などを向上させるアミノ酸変異が、Class A GPCRに共通してあてはまること、さらに不活性化型に構造を安定化させるナトリウムイオン結合部位と一致していることを構造解析によって明らかにしました。また、本アミノ酸残基をアルギニンに置換した結果、アルギニンの側鎖がナトリウムイオンを模倣して、構造を不活性化型に安定化していることも見出しました。この変異体を使うことで、親和性の低い選択的拮抗薬での構造決定にも成功し、分子動力学シミュレーション計算と薬理的な解析を行うことで、選択性のメカニズムを解明しました (Nat Chem Biol 14:1150-1158, 2018)。



新規硫酸化糖鎖抗体の作製とこれを用いた炎症性疾患の解析

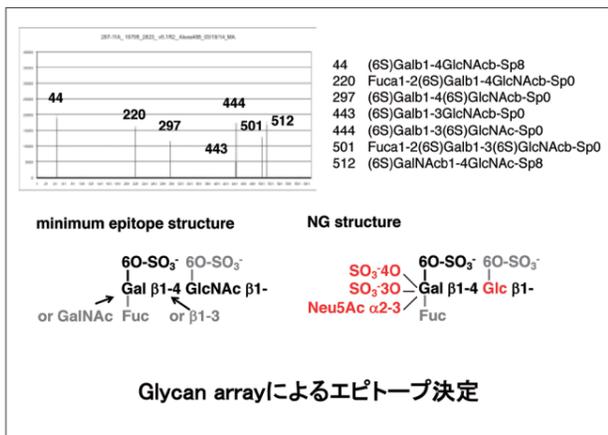
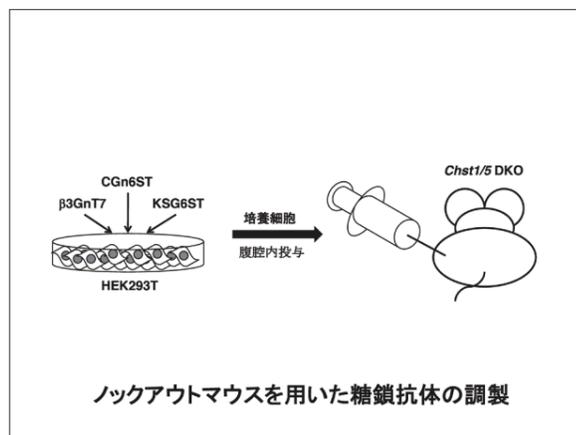
STAFF

教授	中邨 智之
准教授	赤間 智也
講師	平井 希俊
	三木 貴雄
助教	北川 香織

細胞表面に存在するタンパク質や脂質はその多くが糖鎖修飾を受けており、いくつかの特殊な構造の糖鎖はそれ自体が生物学的機能を持つと考えられている。特に硫酸化糖鎖はリンパ球との相互作用を行うことから炎症性疾患への関与が示唆されている。我々は特定の硫酸化糖鎖構造を認識するモノクローナル抗体を作製し、これを用いて炎症性疾患と硫酸化糖鎖との相関を調べ、その生物学的機能を解明することを目標として研究を進めている。

硫酸化糖鎖は哺乳動物の身体の中に一般的に見られる構造であるため、それに対する抗体を作製することは容易ではない。そこで我々は糖鎖の硫酸化を行う酵

素の遺伝子に組み換え技術を使って変異を導入し、身体の中に硫酸化糖鎖をほとんど含まない変異マウスを作製した。このマウスに対して硫酸化糖鎖を表面に提示している細胞を免疫することで硫酸化糖鎖に対する抗体を効率的に作製した。この抗体を産生しているリンパ球からハイブリドーマを作製して抗体産生能を有する培養細胞株を6種類樹立し、これらの抗体を糖鎖マイクロアレイを用いて調べることで、少なくとも3種類の異なる特異性に分類することができた。今後この抗体を用いて、硫酸化糖鎖の炎症性疾患との相関を解析する予定である。



ヒト化マウスを用いたATL (成人T細胞白血病)の治療法・発症予防法の開発

STAFF

教授	藤澤 順一
准教授	竹之内 徳博
助教	上野 孝治
	大高 時文
	中嶋 伸介

ヒトの造血・免疫系を持ったヒト化マウスで悪性白血病の治療法開発を目指します

ヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV-1) は成人T細胞白血病 (ATL) の原因ウイルスで、日本国内では100万人近い人が感染しています。ATLの生涯発症率は約5%ですが、ひとたび発症すると平均余命約1年の悪性の白血病です。微生物学講座ではどのような機序でATLが発症するのかを明らかにするため、免疫不全マウスにヒト造血幹細胞を移植した「ヒト化マウス」を作製し、これにHTLV-1を感染させることでATL様の病態を再現することに成功しました。

1) HTLV-1感染ヒト化マウスを用いたATL発症機構の解明

HTLV-1感染ヒト化マウスでは、感染数ヶ月で感染Tリンパ球が腫瘍性増殖をし、ATLに特徴的な花弁様分葉核を持ったリンパ球が出現します。この過程における、ウイルスおよび宿主遺伝子の発現の変化と、宿主ゲノムの遺伝子変異を経時的に解析することで、ATL発症機序の解明とそれに基づく発症予防法の開発に繋がりたいと考えています。

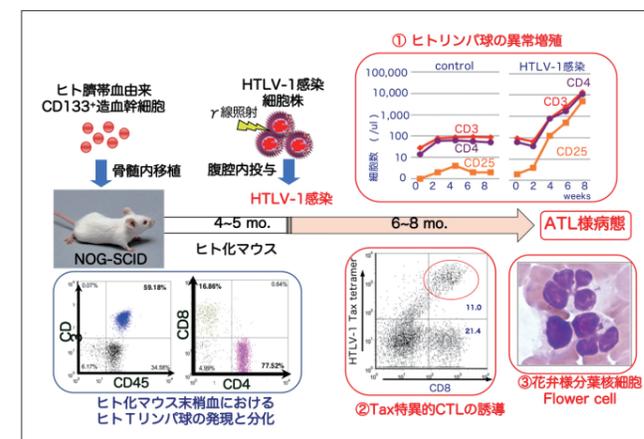


図1：HTLV-1感染ヒト化マウスにおけるATL様病態の再現

2) ATL発症予防ワクチンの開発

ATL発症には、宿主免疫とウイルス感染細胞のバランスが重要な役割を果たしています。そこで、HTLV-1の発癌蛋白Taxの合成ペプチドをヒト化マウスにワクチン投与すると、HTLV-1感染細胞の増殖を抑制することが出来ました。今後、Taxペプチドワクチンを軸に、抗HTLV-1宿主免疫の最適化とATL発症予防への応用を目指します。

3) がん微小環境を標的とした新規ATL治療法の開発

ATL細胞では免疫チェックポイント分子PD-L1の発現異常が観察されています。実際、HTLV-1感染ヒト化マウスに抗PD-1抗体を投与すると、感染細胞の腫瘍性増殖が抑制されました。また、ATL細胞は抑制性T細胞 (Treg) の性質を持つことが示されていることから、ATL細胞を取り巻く“がん微小環境”におけるTregや免疫チェックポイント分子を標的とした治療法の開発が注目されています。そこで、“がん微小環境”を標的とした薬剤が、HTLV-1感染ヒト化マウスにおける感染細胞の腫瘍増殖を抑制し得るかどうかを個体レベルで検証し、新規ATL治療法の開発に繋げていく計画です。

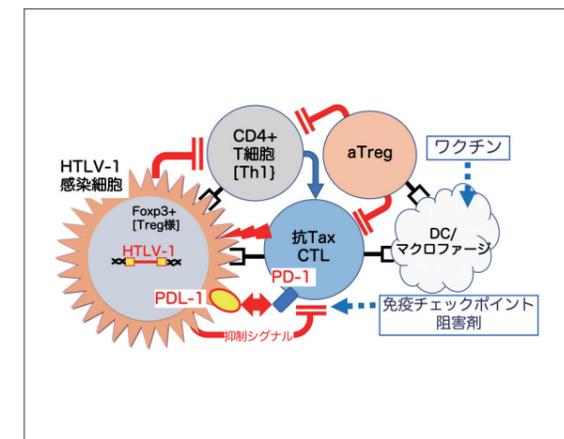


図2：HTLV-1感染細胞を取り巻く“がん微小環境”を標的とした新規ATL治療法の開発

iPS細胞で異常免疫にブレーキをかける

STAFF

教授	人見 浩史
研究教授	服部 文幸
准教授	藤岡 達哉
講師	白水 泰昌
助教	中塚 隆介
	松岡 由和

制御性T細胞 (Treg) とは？

制御性T細胞 (Treg: ティーレグ) はT細胞の中にあつて免疫を抑制する役割をもつ細胞として知られています。自己の免疫力が自己の体を間違つて攻撃してしまひ発症する自己免疫疾患を治す力をTregは持っています。また、白血病などの治療のために骨髄移植などの造血幹細胞移植が行われていますが、移植後にドナー由来の免疫力が患者さんの体を攻撃することにより発症する移植片対宿主病 (GVHD) を抑える力もあります。これらの疾患は様々な免疫抑制剤やステロイドに

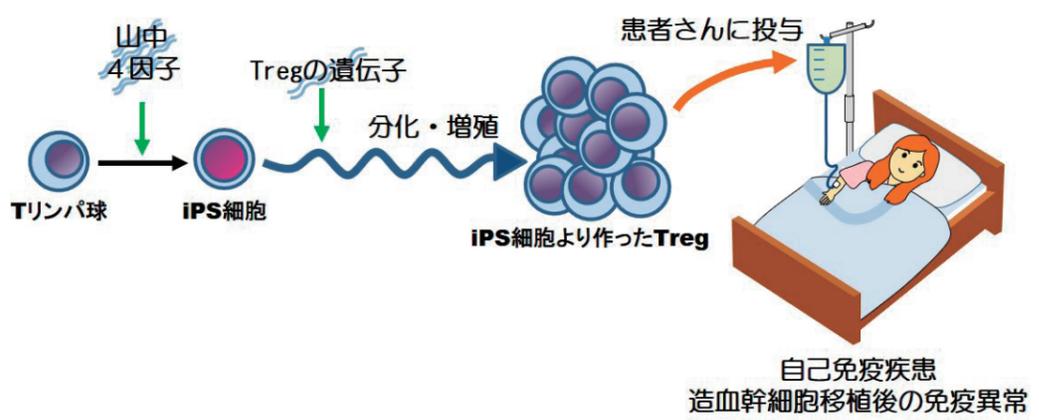
よつて治療されていますが、いずれの薬も副作用が強く使用できる量も限られているため治療が難しいことが少なくありません。

iPS細胞とは？

iPS細胞は2006年に京都大学の山中伸弥教授によつて作製された多能性幹細胞 (体の色々な細胞に変化することができる細胞) です。すでに網膜色素変性症やパーキンソン病に対して、試験が行われています。

iPS細胞からTregを作る意義と臨床実用の可能性

Tregを患者さんの治療に用いるために、患者さんからTregを採取してから培養によつて増幅して患者さんに戻すという治療方法がいくつかの臨床試験において試されてきました。しかしながら効果は不十分で、その原因はTregの数が足りないことが大きな原因と考えられています。iPS細胞はほぼ無限に増殖することが可能であるため、iPS細胞を用いることで治療に十分な数のTregを作製することが可能となります。材料となるTリンパ球は患者さんから採取することも可能ですし、他人のTリンパ球でもHLA型 (体の血液型のようなもの) を合わせて材料とすることができます。図のように山中教授により開発された方法でTリンパ球からiPS細胞を作製し、その後Tregにするための遺伝子を導入するなどの操作を加えてTregを作製します。この方法によりあらかじめ十分な数のTregを作製してストックしておくことによつて、必要な時に必要な数のTregを自己免疫疾患、あるいは造血幹細胞移植後のGVHDの患者さんに使用することができるようになるため、実用的で効果の高いTreg療法の開発が可能であると考えています。



「接着制御から自己免疫・アレルギーの治療へ」

STAFF

教授	木梨 達雄
講師	植田 祥啓
	上岡 裕治
助教	池田 幸樹
	近藤 直幸

白血球動態の分子メカニズム解明と免疫疾患への応用

みなさん、白血球 (免疫細胞) という丸いイメージがありますか？ どうやって動いているのでしょうか？ 血管の中をただただ流されているだけ？ いいえ、実は、白血球はある時は丸く、またある時はぐにゃぐにゃと変形しながら、みなさんの身体の中を日々パトロールし、インテグリンと呼ばれる接着因子をつかつて病原微生物が侵入した場所に集まり、排除する重要な働きをします。また、アレルギーや自己免疫疾患では白血球の過度の集積がおこり、組織の破壊など悪影響が持続するのが特徴です。私たちはこの接着分子による白血球の移動や停止がどのように起こっているのかを分子・細胞・個体レベルで詳細に研究し、難治性免疫疾患や癌の治療に役立てることを目指しています。

私たちは「Rap1」というシグナル分子が「インテグリンの司令塔」として働いていることを見出し、その調整機構を解析しています。

「インテグリン」の活性化とシグナル伝達

インテグリン一分子解析

正常細胞: 低親和性型 LFA-1結合 (緑), 活性型 LFA-1結合 (赤)

Rap1欠損細胞: 活性型 LFA-1結合 (赤) の割合が減少する。

白血球の動きを生み出す形態

正常細胞: アクチン (アクチン CD44) を含む丸い形態

Rap1欠損細胞: Rap1遺伝子欠損により白血球が丸くなる。

2光子レーザー顕微鏡による生体イメージング

Rap1が働かないと白血球の移動が障害される。

正常リンパ球 (青)、Rap1欠損リンパ球 (赤) は、ほとんど集積しない

インテグリン関連疾患に対する創薬への挑戦

自己免疫疾患やがんなど多くの疾患においてインテグリンの活性化と病態は密接に関わっていることがわかってきています。そこで私たちはインテグリンの働きを制御する薬を開発することで新規治療法の確立を目指しています。近年の目覚ましいITの発達によつて、皆さんの使っているパソコンにて誰でも簡単に目的のタンパク質に作用する薬剤をデザインし、その結合をシミュレーションすることが可能となっています。さらに得られた薬剤候補について実際にインテグリン関連疾患モデル動物に対して効果を発揮するかどうかについて検証を行っています。

タンパク質の3次元モデルに対する薬剤候補のドッキングシミュレーション

阻害剤による細胞分裂への影響観察

コントロール (Control) vs 薬剤候補 (Candidate)

阻害剤による細胞の接着面積の減少

薬剤候補の多段階スクリーニング

コントロール 薬剤投与マウス

モデル疾患マウスを用いた投薬効果の検証

Arf-mTORC1軸を標的とした免疫制御法の確立

— STAFF —

准教授 松田 達志
 助教 住吉 麻実

mTORC1経路を介した免疫制御の基盤研究

mTORC1経路は、細胞内・外の栄養環境を感知して細胞増殖や生存・分化を調節しています。T細胞の増殖調節に関わることが古くから知られていましたが、他の免疫細胞でどのような働きをしているかは、あまり分かっていませんでした。私たちは、mTORC1シグナルを細胞特異的に欠失させた遺伝子改変マウスを作り出すことで、mTORC1シグナルが持つ生理機能の解明に取り組んでいます。

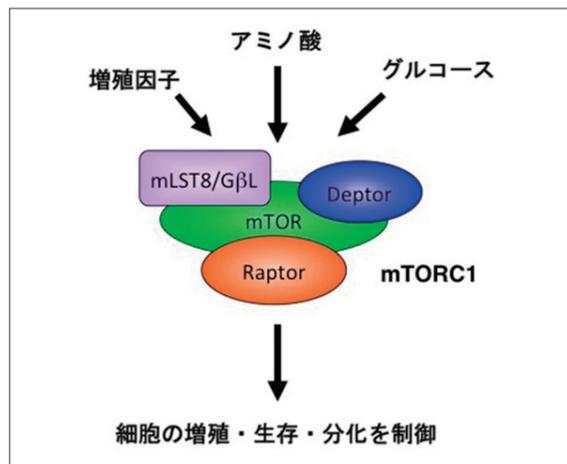


図1：mTORC1経路

Arf経路を介した免疫制御の基盤研究

細胞が正しく働くためには、適切なタイミングで適切な場所に適切な分子が局在することが大切です。そ

のために、細胞内では“小胞輸送”というシステムを介して、常に物質がやり取りされています。Arfファミリーは、この小胞輸送の制御因子として進化的に高度に保存された分子です。しかし、免疫系のような高次生命現象における役割はほとんど分かっていません。私たちは、免疫細胞特異的にArfを欠損させたマウスを樹立して、Arfの生理機能解明を目指しています。

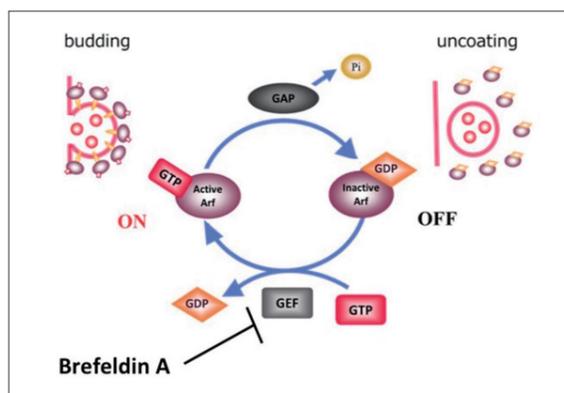


図2：Arf経路

Arf-mTORC1軸を切り口とした難治性免疫・アレルギー疾患の治療戦略の確立

培養細胞を用いた解析から、Arf経路とmTORC1経路が密接に関与している可能性が示唆されていますが、その分子基盤については不明な点が多く残されています。私たちは、免疫細胞におけるArf経路とmTORC1シグナルの関係解明を目指すと共に、mTORC1シグナルの異常によって引き起こされる病態を対象に、Arf経路を標的とした治療法の有効性について検証を進めています。

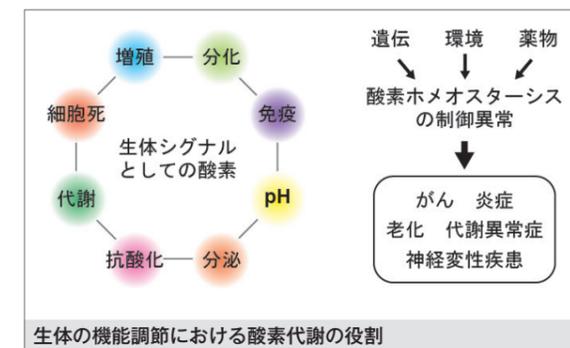
酸素生物学の臨床応用を目指して

— STAFF —

学長特命教授 廣田 喜一
 講師 松尾 禎之

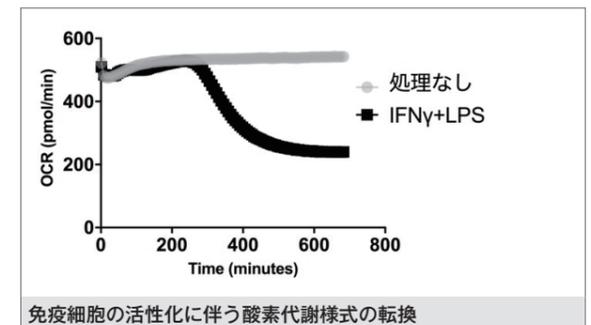
免疫機能と酸素代謝

酸素は多くの生命にとって必須の分子です。酸素はエネルギー産生における役割が強調されますが、生体内のシグナル伝達に重要な役割を果たしている分子でもあります。生体には酸素代謝の変調を感知し環境に適応する能力が備わっていますが、酸素ホメオスタシスの乱れは様々な疾患の発症・進展と深く結びついています。私たちは酸素の代謝が生体の機能調節に及ぼす役割を果たしているかを疾患の病態生理学との関連で明らかにすることを研究目標として掲げています。



生体の機能調節における酸素代謝の役割

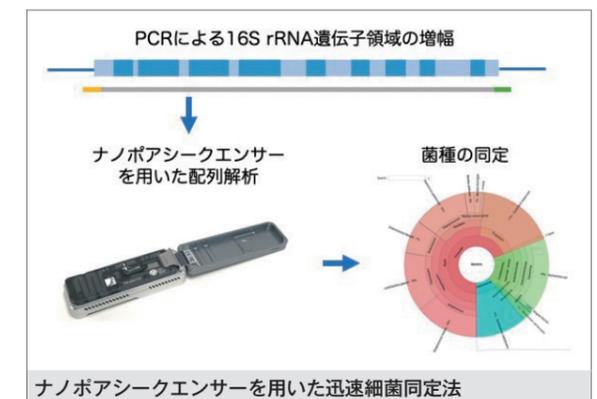
近年、免疫応答の制御メカニズムとして細胞内代謝調節の重要性が注目されています。生体内酸素分圧の変動が免疫機能に及ぼす影響を、免疫細胞の生存や分化、抗体産生、炎症応答などの観点から、細胞生物学・分子生物学的な手法を駆使して追究することが私たちの研究の目的です。酸素分圧感知機構とそれを担う分子の相互作用の観点から研究を行っています。



免疫細胞の活性化に伴う酸素代謝様式の転換

感染症診断技術の開発

感染症や炎症性疾患の予防・治療においては、免疫応答の制御と並んで病因の迅速な同定が極めて重要です。従来の細菌培養法に基づく感染症診断は病原細菌の同定に長時間を要し、培養困難な細菌には対応できないなどの限界がありました。私たちはナノポアシーケンサーという新技術を用いて、細菌のマーカー遺伝子(16S rRNA)の配列解析により医療現場で病原菌の迅速同定を可能にする診断法の開発に取り組んでいます。携帯可能な小型シーケンサーとゲノム情報データベースを活用し、検体の取得から数時間以内に感染細菌を同定することに成功しています。



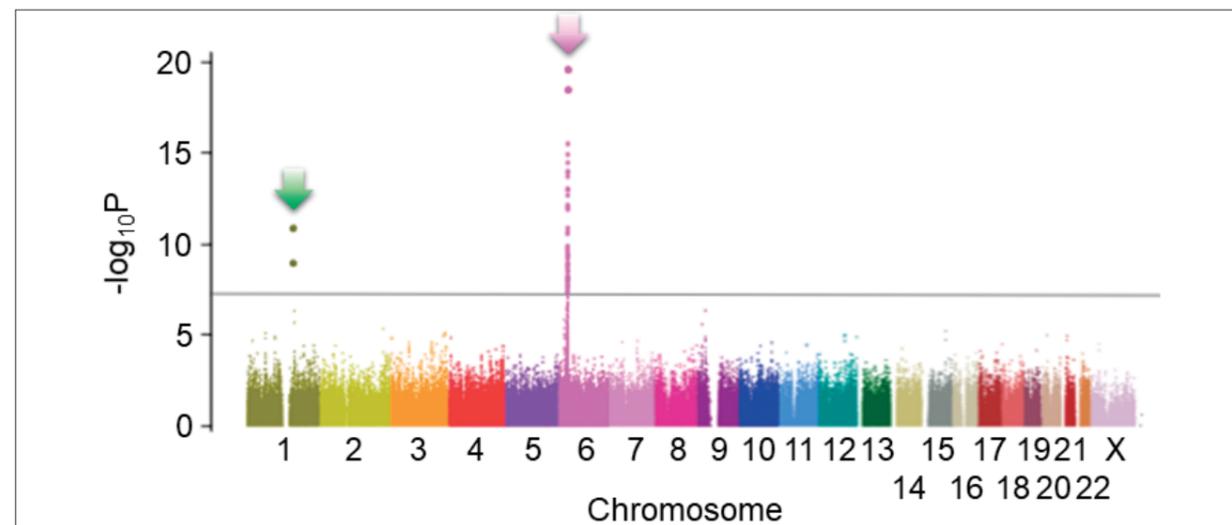
ナノポアシーケンサーを用いた迅速細菌同定法

難治性免疫・アレルギー疾患の 解明に向けたオミックス解析 プラットフォームの構築

STAFF	
教授	日笠 幸一郎
講師	三澤 計治

本部門では、学内外の講座と連携し、ゲノム、トランスクリプトーム、エピゲノム等の網羅的オミックス解析と高度バイオインフォマティクス技術を活用した難治性免疫・アレルギー疾患の病態解明に取り組んでいます。また、本事業を効率的に推進するために、最新の機械学習や並列コンピューティング技法を駆使した情報解析基盤の構築を進めています。

- IgG4関連疾患のゲノムワイド関連解析（内科学第三講座、京都大学と連携）
- HTLV-1感染マウスにおけるプロウイルスの組込み部位解析（微生物学講座と連携）
- 免疫不全疾患である原発性高IgE症候群のゲノム解析（皮膚科学講座と連携）
- 免疫細胞の形態変化を特徴づける人工知能の開発（分子遺伝学部門と連携）
- 炎症性疾患の治療薬候補ケラタン硫酸の構造解析に必須の新規糖鎖分解酵素の同定（薬理学講座と連携）



図：IgG4関連疾患のゲノムワイド関連解析

IgG4関連疾患は、本邦より提唱された自己免疫疾患の概念であり、血中IgG4高値に加え、リンパ球とIgG4陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化によって、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては膵臓、胆管、涙腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺、肺、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜、動脈、リンパ節、皮膚、乳腺などが知られており、自己免疫性膵炎や涙腺唾液腺炎（ミクリッツ病）などが典型的疾患である。ゲノムワイド関連解析により、本疾患の発症に関連する遺伝的な背景（矢印で示す複数のゲノム領域）が明らかになりつつある。

アレルギーの治療・研究・教育、すべて。

現在、わが国では国民の2人に1人が何らかのアレルギー疾患を持っており、アレルギーは国民病とも言われています。1人の患者様が複数のアレルギー疾患を有することも多いため、治療には多くの診療科が関係します。そこで、関西医科大学では、アレルギー疾患に悩む多くの方々に安全で質の高い医療を提供するために、2017年、附属病院にアレルギーセンターを設置しました。

当該センターの特色として、各診療科の医師だけでなく、検査部、看護部、薬剤部などのコメディカルのスタッフと連携・協力し、横断的なアレルギー診療体制を構築しています(図1)。また市民公開講座や近隣の医療従事者(医師や看護師)のためのアレルギー講習会などを開催し、啓発活動や人材育成を積極的におこなっています。



(図1)

関西医大グループへの展開

関西医科大学総合医療センターや香里病院と情報を共有し、北河内二次医療圏において、どの関西医科大学関連医療施設においても均一な医療サービスを提供できるようにしています(図2)。また、2018年に大阪府の「アレルギー拠点病院」として選定され、難治性のアレルギーにも対応できる体制を整えています。



(図2)

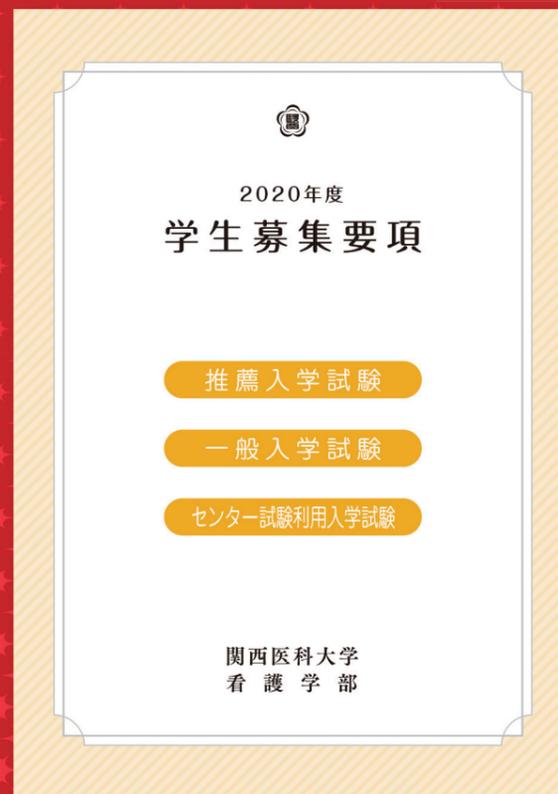
アレルギー疾患の解明に向けて

一般にアレルギーの原因を究明するためには、RAST(アレルゲンに特異的なIgEを測定する方法)検査法がおこなわれていますが、原因究明に至らない場合もあります。また、この検査法による測定値は、病

状をあまり反映していないため、新たなバイオマーカーの開発が急務となっています。そこで、当センターでは、各診療科が連携して、一般の病院ではおこなわれていない検査方法の一つである好塩基球活性化試験などの、新規バイオマーカーの開発をしています。具体的には、①呼気一酸化窒素を指標にした好酸球性上気道炎への実践応用、②リンパ球に発現するCX3CR1と病態との関連性、③非侵襲的好酸球の測定法の開発などに取り組んでいます。②に関しては、マウスリンパ球CX3CR1の発現は、アレルギー炎症時に優位になることを明らかにしているため(Nat Med. 2010 Nov;16(11):1305-12)、その臨床応用を検討しています。また、私たちは、③にも注目しています。アレルギーのバイオマーカーとして、好酸球数が知られていますが、血中の好酸球数や手術で採取した組織中から検出するしか方法がありませんでした。そこで、当センターでは、非侵襲的な方法で炎症局所に浸潤した好酸球数を検出する方法の開発に取り組んでいます。



医学部・看護学部「大学案内」「学生募集要項」好評配布中！



「関西医科大学 研究ブランディング事業 研究紹介」

2019年7月22日 初版第1刷発行

編集 関西医科大学教育研究基盤整備企画室
広報戦略室
発行者 学校法人関西医科大学
印刷所 日本写真印刷コミュニケーションズ株式会社
問合せ 〒573-1010
大阪府枚方市新町 2-5-1
学校法人関西医科大学広報戦略室
072-804-0101 (代)

資料請求は… 関西医大 資料請求



で検索！

100%
インターネット
出願化!!