

私立大学研究ブランディング事業 成果報告書

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	3年	収容定員	1277人	
参画組織	医学部、教育研究企画室、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>					
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>					

私立大学研究ブランディング事業 成果報告書

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		
事業成果	<p>領域横断的研究支援体制の構築: 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を構築し、学内外連携による以下の成果をあげた。(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変異を発見(Lancet Rheumatology表紙に採用)。(2)炎症性冠動脈疾患のゲノムワイド関連解析(京都大学・理化学研究所と連携);60万人超の大規模全ゲノム関連解析で冠動脈疾患発症に関し、新規の8領域を含む、48の冠動脈疾患に関わる疾患感受性座位を同定した。更に、過去に行われたヨーロッパ人集団での解析結果と統合することで、新規の35領域を含む175の疾患感受性座位を同定した。(3)川崎病の全ゲノム解析を実施し、発症関連遺伝子座位の遺伝型を特定した。(4)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み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を構築し、組み込み部位依存的な疾患発症メカニズム解析を推進 (5)炎症性疾患である痛風の発症や重症化に関わる稀な変異を尿酸トランスポーターであるSLC22A12遺伝子内に同定した。(6)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を開発し、イメージング画像による動態評価を自動化するプログラムを作成した。 難病センターを附属病院に設置し、講座・領域を超えた難病疾患を対象に研究組織と学外の難病連携先との広域連携組織を構築した。令和2年度に炎症性腸疾患外来を設置した。バイオバンクセンターを共同施設である臨床綜研に設置し、患者検体試料の領域・分野を超えた活用を促進する。匿名化システム、検体ストレージを整備し、専任人員の配置、委員会などが設置された。包括的同意取得から登録・活用の仕組みを策定し倫理審査委員会にて承認を得て、運用開始した。</p>		
	<p>疫難病・アレルギー病因・病態・診断の進捗: 1. 消化器内科領域の指定難病であるIgG4関連疾患(IgG4RD)について、厚労省IgG4関連疾患研究班、炎症性腸疾患研究班、自己免疫性肝胆道疾患研究班と連携してIgG4RDの診断基準を改訂し公開した。(Mod Rheumatol. 2021 Jan 28:1-10. doi: 10.1080/14397595.2020.);消化器系を含む未確立領域における領域横断的なIgG4RDの臨床的解析を行い、自然免疫および獲得免疫の関与、および1型AIPとmiRNA miR-21-5pの関連を報告した。 2. 細菌特異的16SrRNAのメタゲノム解析を実施した結果、卵アレルギー小児患者では健康小児と比較して腸内細菌に占める酪酸産生菌割合が有意に低値であることを明らかにした。 3. 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、好酸球の活性化の機序、ケモカインCCL4の関与、鼻茸等の炎症局所における好酸球の新しいサブセットを同定した。 4. 皮膚の慢性疾患について、乾癬の病態にCD14・CD16陽性・TNFα産生単球が深く関わること、サルコイドーシスでは肉芽腫がTARCを発現し、血清TARC値既知のマーカーよりも優れていることを報告した。肉芽腫が特徴の指定難病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、炎症性サイトカイン産生などの特徴を再現することに成功、R334W変異によるNOD2のリガンドであるMDPに対して低反応性を示す現象を報告した。 5. SLEのバイオマーカー血清IFNαおよびHMGB1を検討し病態評価として有用であることを報告した。 6. ナノポアシーケンサーを用いた迅速で高精度な細菌同定法の開発に成功し、腸内などの常在細菌叢の解析に有用であることを報告した。</p>		

治療・創薬研究の進捗:

1. SLEの治療薬であるミコフェノール酸モフェチル (MMF) が樹状細胞のサブセットである plasmacytoid DCに対してIRF7抑制によるI型インターフェロン産生抑制効果を持つことを報告した。また、多発性骨髄腫の治療に広く使用されている免疫調節薬 (IMiDs)、レナリドミドとポマリドミドが、myeloid DCに作用してTh2優位の免疫反応を誘導するメカニズムを明らかにした。慢性GVHD: 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。
2. プロスタグランジン: 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6.0 Å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2.9 Å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3.2 Åで決定することに成功した。(AMED-CRESTと連携)。さらに、PGE2受容体サブタイプ (EP3およびEP4) について、クライオ電子顕微鏡を用いて①EP3受容体に三量体Gi蛋白質が共役した複合体 (EP3受容体/Gi蛋白質)、②EP4受容体と三量体Gs蛋白質の複合体 (EP4受容体/Gs蛋白質) の構造解析を行い、①複合体について、分解能4.5 Å程度、②複合体について3.3 Å電子顕微鏡マップを取得し、3Dモデルを構築することに成功した。(AMED-CRESTと連携)。
3. HTLV-1ワクチン: 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を活性化させ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、異なる形態の抗HTLV-1免疫が得られる可能性が示唆された。ヒト化マウスを用いてワクチン投与の有無にかかわらず増殖する感染T細胞を解析し、T-bet発現Th1細胞に分化している細胞を同定、また発癌過程でTaxとHBZ遺伝子の特徴的な発現変化を見出した。
4. 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し、候補分子の結合部位および結合阻害効果をαスクリーン法によって確認した。(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、令和2年AMED事業に採択展開)。
5. 糖鎖阻害抗体医薬: 糖鎖硫酸転移酵素ノックアウトマウスを樹立し、それを用いて作成した硫酸化糖鎖単クローン抗体 (297-11A) はガラクトース硫酸化N-アセチルラクタミンを認識し、二次リンパ組織、炎症部位の高内皮細静脈に発現していることを明らかにした。
6. iPS細胞由来制御性T細胞の作成と治療を目的にOP9/DLL1細胞を用いたiPS細胞からT細胞分化誘導系を樹立し解析中である。

病態モデル動物解析:

1. 白血球インテグリンLFA1, $\alpha 4\beta 7$ の接着を制御するRap1, インテグリン結合分子 talin1, kindlin-3について、一分子イメージング法を樹立し、3つの分子間のキネティックに基づく新たな相互調節機構を明らかにし報告した。リンパ球ホーミング過程で、Rap1, talin1, kindlin-3欠損マウスのin vivo 解析からローリングおよび停止接着制御が、LFA1と $\alpha 4\beta 7$ インテグリン種によって異なることを明らかにした。ケモカインによるリンパ球の細胞極性の発達にはRap1シグナルによるRhoの活性化が必要なこと、そのメカニズムとしてそれに関与するRhoの活性化と不活化因子を同定し、生体内組織移動 (白脾髄のT細胞領域、リンパ節傍皮質領域) に関与することを明らかにした。
2. T細胞におけるArf経路の生理的役割の解明に焦点を当て、T細胞特異的Arf1/Arf6二重欠損マウス (以下、Arf1/6-KO) を用いて解析した結果、多発性硬化症のマウスモデルであるEAEや、炎症性腸疾患のモデルであるナイーブT細胞誘導性大腸炎の発症を解析し、Th17タイプの自己免疫病態はほぼ完全に抑制されることを報告した。Arf1/6欠損T細胞においては活性化刺激に伴いアポトーシスへの感受性が亢進していること、ならびにその感受性亢進がIL-4やIL-21など、Th2条件下の抗体産生の場で供給されるサイトカインによってキャンセルされることを見出した。今後、T細胞におけるArf経路を標的とする治療戦略につなげる。

ブランディング活動:

〈広報活動〉

研究ブランディング事業全体の情報発信を担うウェブサイトを大学ホームページに設置し、学長方針、事業計画、年度毎の実施状況、各種イベントニュース、プレスリリースを公表した。また事業紹介冊子を作成し配布、令和2年度に改訂(和文・英文)し、研究活動、アレルギーセンター、難病センター活動を掲載した。本事業のポスター、チラシ、本事業PR付きクリアファイルなどを大学、附属病院、市民公開講座で配布した。

〈本事業の紹介講演・メディア〉

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:平成30年3月2日(土)日本橋ライフサイエンスハブ」を開催した。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。関西医科大学附属病院アレルギーセンター 市民公開講座「子どもの食物アレルギー」開催(平成30年2月9日)。BIO JAPANにて企業向け研究ブランディング事業の紹介、研究説明、企業との連携交渉をおこなう(パシフィコ横浜令和元年10月11日)。難病センター市民公開講座にて潰瘍性大腸炎、クローン病などの指定難病の講演(令和2年1月18日)。EP3とEP4サブタイプの構造解析の論文は、平成30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た。

・研究ブランディング事業キックオフシンポジウム開催(令和元年7月8日、関西医科大学加多乃講堂、17:00~19:00、情報交換会・懇親会)し、事業の紹介、研究発表のほか、特別講演として国立病院機構相模原病院 臨床研究センター長 谷口正実先生

「成人アレルギー領域における臨床研究の現状と課題」、京都大学大学院医学研究科分子生体統御学講座 竹内 理 教授「RNA分解による自然免疫制御機構」

・学術祭(学内研究発表会)研究ブランディング事業紹介、研究発表(関西医科大学学舎オープンラウンジ 令和元年11月16日、令和2年11月7日)

・研究ブランディング事業最終シンポジウム開催(令和3年1月14日、関西医科大学加多乃講堂):免疫難病・アレルギー克服に向けて—関西医大から世界へ:特色ある研究の最先端—

基調講演「わが国のアレルギー疾患対策の取り組み」近畿大学病院病院長 東田 有智先生、学術講演「がん微小環境とプロスタグランジン」京都大学医学研究科メディカルイノベーションセンター センター長・特任教授 成宮 周先生による講演、および事業成果報告、研究発表(ポスター含む)を行った。

今後の事業成果の活用・展開

本事業を契機に学長主導による事業構想から実施過程において、教育研究推進委員会、医学研究活動評価委員会が設置され、PDCAサイクルが着実に実施できる体制が整った。特に、教育研究推進委員会は全学的な教育・研究方針を定め実施する統括的委員会へと発展することが機関決定されている。先進的医学研究を取り入れた領域横断的研究の全学的な取り組みとして、アレルギーセンターのほか、難病センター、バイオバンクセンターを設置してトランスレーショナル研究の体制を整備できたことから、今後センター活動による支援が期待される。また、様々な媒体を通じてブランディング活動を行ってきたことによって事業内容の認知度も上がってきたことから、今後もホームページ等を通じて事業成果や関連成果のPRを継続する。研究に関しては、本事業で開始された研究の論文発表途上のものも多くあるため、センター活動および論文発表等の支援を当面継続する。事業成果として領域横断的研究支援として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が構築された意義は大きく、ICTを活用した研究体制が今後さらに研究支援を一層加速すると期待される。また、事業で整備した創業関連のワークステーションや測定機器は、創業研究の発展を支援する基盤として全学的な活用が継続する。研究ブランディング事業の成果は大学院教育や学位取得や学部生対象の研究医養成コース学生の研究指導など教育面での効果も数多くあった。今後、研究ブランディング体制を活用し、学長主導による強いリーダーシップのもと、基礎—臨床連携の独自性のある研究、新たな統合的研究の創設などを検討し、本学の教育・研究の発展を検討していく。