

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

# 研究紹介

Research Introduction

鏡心仁慈  
JIJINSHINKYO



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」

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に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.07 内科学第一講座

P.09 内科学第三講座

P.11 小児科学講座

P.13 皮膚科学講座

P.15 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

P.17 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座(歯科・口腔外科)

P.19 医化学講座

P.21 薬理学講座

P.23 微生物学講座

P.25 iPS・幹細胞再生医学講座

P.27 分子遺伝学部門

P.29 生体情報部門

P.31 侵襲反応制御部門

P.33 ゲノム解析部門

P.35 モデル動物部門

P.37 アレルギーセンター

P.39 難病センター

P.41 生命医学研究所バイオバンクセンター

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

Sowing seeds, finding shoots, and making the environment to grow them

Towards a university that contributes to the Japan of tomorrow, based on *Jijinshinkyo*

Kansai Medical University, which fosters medical staff who live according to the mental standard of benevolence, compassion, and empathy, was founded in the spirit of *Jijinshinkyo*, and this continues as our true way and proud tradition. With the current rapid progress of computerization, decline of the population of 18-year-olds, and arrival of a super-aged society, the image of physicians that will be needed by the next generation is “a physician with excellent, advanced, specialized technical skills, a physician with deep knowledge and experience,” as well as “a physician with the communication skills to empathize with patients’ feelings and the humanism to show compassion for patients’ personality, financial power, background, and family and other relationships.” To foster physicians like this, the entire university sows the seeds to create the medicine of the future by promoting improvement in the technical aspects of each specialization and raising exceptional KMU people with all its might. Meanwhile, searching through research into the causes of intractable diseases for treatments that apply it requires us to challenge ourselves in the face of difficulties and the unknown world.

To conquer these, we need the brains and energy of the younger generation and its unique ideas not bound by fixed concepts, even if they are rough around the edges. Sowing seeds, finding new shoots, and making an environment to grow them is the role of a university; these seeds are the source that will produce extremely important new value for the future of Japan, the world, and humanity and are sure to become a force that supports future science and technology and the nation. By making use of the essence of our proud traditions, we will carry out our mission as a higher education institution in the fields of education, research, and clinical care so as to foster medicine and medical staff and give back intellectual resources to society in general as a top university that leads Japan and the world.



Kansai Medical University President  
Koichi Tomoda

## —CONTENTS INDEX—

P.08 Department of Internal Medicine 1

P.10 The Third Department of Internal Medicine

P.12 Department of Pediatrics

P.14 Department of Dermatology

P.16 Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery

P.18 Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery  
(Dentistry and Oral Surgery)

P.20 Department of Medical Chemistry

P.22 Department of Pharmacology

P.24 Department of Microbiology

P.26 Department of iPS Cell Regenerative Medicine

P.28 Department of Molecular Genetics

P.30 Department of Cell Signaling

P.32 Department of Human Stress Response Science

P.34 Department of Genome Analysis

P.36 Department of Animal Models for Human Diseases

P.38 KMU Hospital Allergy Center

P.40 KMU Hospital Intractable Diseases Center

P.42 Biobank Center

# 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。

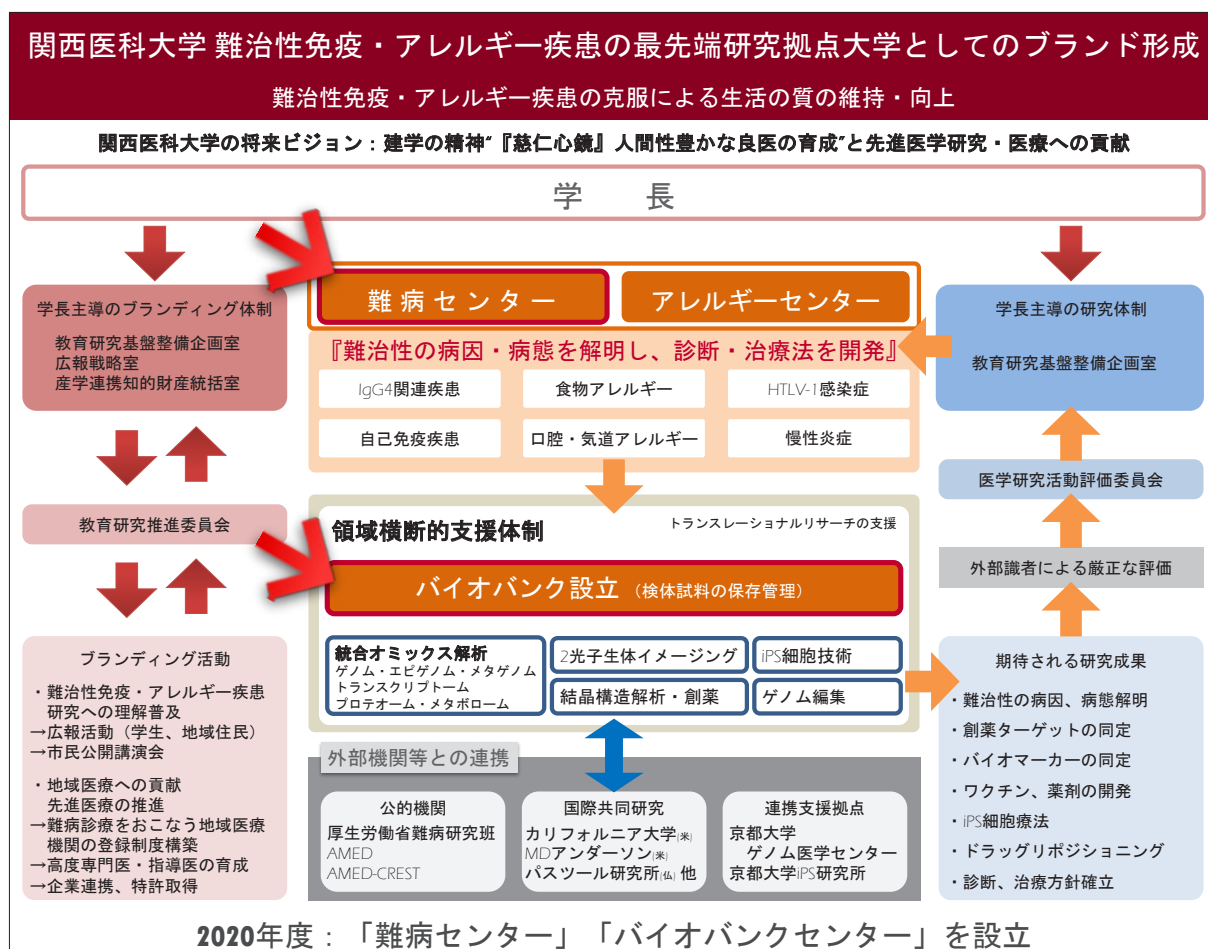
体内に侵入してきたウイルスや細菌を攻撃し、健康を保つのが免疫システムです。この仕組みがあるからこそ、私たち人類は様々な環境に適応することができ、現代社会の発展を実現することができました。しかし、その免疫が自分の体＝組織を異物と認識してしまい、攻撃してしまう病気があります。それが、自己免疫疾患です。その症状は様々で、発症の原因はもちろん、メカニズムや治療法についても謎が多く残されています。

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。

# Research Branding That Only KMU Can Do, Thanks to Close Collaboration of Research with Clinical Practice and Education

## Autoimmune diseases: The mysterious illness where your body attacks itself

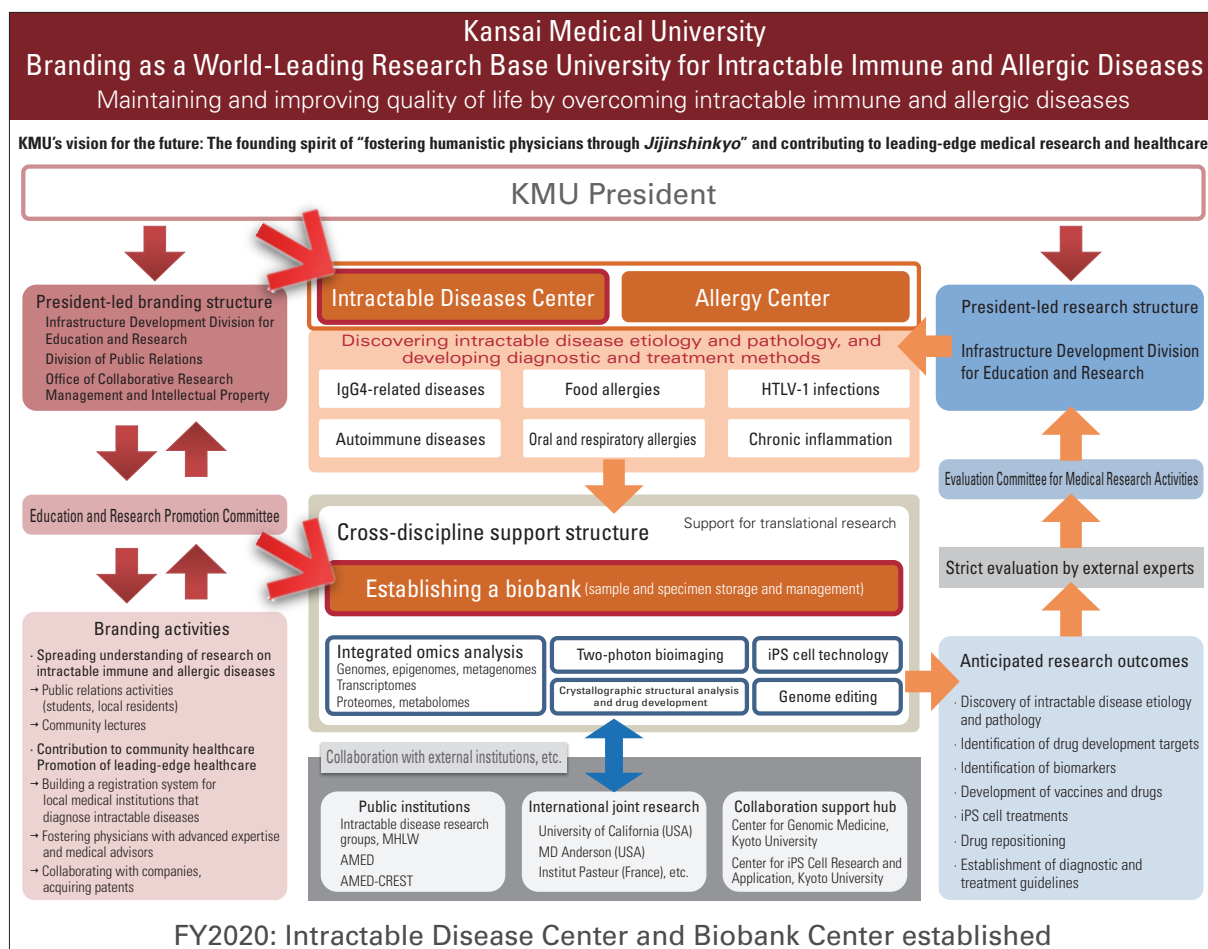
Attacking the viruses and bacteria that invade the body and maintaining health is the role of the immune system. It is this very mechanism that has enabled us humans to adapt to a range of environments and develop modern society. However, there are diseases where the immune system perceives its own body (i.e., tissue) as foreign material and attacks it: autoimmune diseases. These have various symptoms, and there is still much that we do not know about their mechanisms and treatment, let alone the cause of their onset.

We aim to develop completely new treatments for these autoimmune diseases by uncovering their mechanisms.

## Allergic diseases, The national disease of Japan that affects 1 in 2 people

Allergic diseases, such as pollinosis (hay fever), atopic dermatitis (eczema), food allergies, metal allergies, asthma, present symptoms when various causative agents, such as Japanese cedar and cypress pollen, foods, metals, dust, and flea and mite debris, cause the body to overreact. These diseases are said to cause symptoms in one in two Japanese people and are also a target of our research.

We are attempting to identify the internal systems causing these allergic reactions that worry so many people and ultimately to develop treatments that will prevent allergic reactions at the root, not just suppress their symptoms.



## Aiming to become a world-leading research base university for intractable and allergic diseases

When we were selected as a MEXT Private University Research Branding Project in 2018, we looked back afresh over the path we had taken and set our sights on the horizon that we should aim for: "branding as a world-leading research base university for intractable and allergic diseases." As we aim to uncover the mechanisms of and develop treatments for IgG4-related diseases (whose pathology is yet to be discovered and whose treatment is yet to be established) and allergic diseases (which have even been called the national disease of Japan), we intend to continue our growth even further.



# 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  
では戸惑いがありました。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学大  
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（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。

# What is Research Branding KMU aiming for?

Vice President of Research Tatsuo Kinashi

When they hear the term “research branding project,” I suspect many people may wonder what kind of project this is. Japan’s Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) explains it as “supporting university-wide efforts to create a brand for each university using distinctive research outcomes under the president’s leadership, rather than supporting individual or group research itself.” But what is branding in the first place? Our researchers were confused. On investigation, we found that branding is a marketing strategy of developing products and services with exceptional strengths and value capable of distinguishing them from other similar things, while including a consistent message that the company transmits to its customers and the community. In other words, it requires us to clarify and strengthen the characteristics of our medical research and our message to the community based on its results.

What are the characteristics of medical research at KMU? We have traditionally been active in basic medical research. We have built up results and a foundation for medical research into intractable diseases using leading-edge technology from numerous hub-forming projects, such as the 21st Century Center of Excellence project “Research and Development of Revolutionary Treatments for Intractable Diseases: An Examination of Intractable Disease Models Using Intra-Bone Marrow Transplantation” (2003–2007), and the MEXT-Supported Programs for the Strategic Research Foundation at Private Universities “Development of Site Regenerating and Restoring Technologies and Their Application to Intractable Disease Treatment” (2009–2011), “Discovery of Systematic Pathologies by Molecular Imaging and Development of Diagnostic and Treatment Methods” (2011–2015), and “Development and Analysis of Disease Model Animals: Discovery of Pathologies of Intractable Human Diseases and Their Application to Diagnosis and Treatment” (2012–2016). Furthermore, our characteristics also include the affiliated hospital, which practices leading-edge medicine, we have recently created an Allergy Center that has been designated as a hub in Osaka and established the intractable immune disease concept of IgG4-related diseases, which was developed by KMU. In addition, one of our major targets concerning healthcare is overcoming intractable diseases. Japan’s Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) has designated 331 intractable diseases

and set out various measures, from research to healthcare, aimed at overcoming them. To respond to these social demands, we have proposed a KMU branding project (global development type) that was adopted, in which the goal is set to boost our research on intractable immune and allergic diseases as our strengths and establish a research system to translate the solid evidence of basic science directly into clinical medicine. The outcomes of our project will be sent to the world and also contribute to local healthcare. The global development type covers efforts contributing to national or international economic and social development and the progress of science and technology by building hubs for advanced and academic research. To date, seven private medical universities have been adopted as global development types, and KMU is the only one in western Japan. Due to an unfortunate social occurrence in AY2018, projects were examined more strictly, and KMU was the only one adopted in this category.

This project involves the participation of 14 departments and the Allergy Center, which strive to overcome intractable immune and allergic diseases. We emphasize the direction from clinical work to basic research (from bedside to bench), as well as the conventional approach that aims to apply basic research to clinical work (from bench to bedside). Our use of the precious samples provided by patients leads to the discovery of causes and the development of treatments through research collaborations within KMU and beyond. This has allowed KMU to construct regimes that support leading-edge applied medicine, such as the bioinformatics that analyzes genome information and metabolism from many angles, iPS cell technology, and genome editing technology.

This booklet briefly introduces globally performing research and distinctive research conducted by representatives of the MHLW intractable disease research group and representatives or leading researchers at AMED, AMED-CREST, and CREST as the research we are working on in this project. We look forward to your understanding and support as we strengthen our various efforts on intractable immune and allergic diseases as our brand and link them to “fostering humanistic physicians and contributing to leading-edge medical research and healthcare.”

# 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

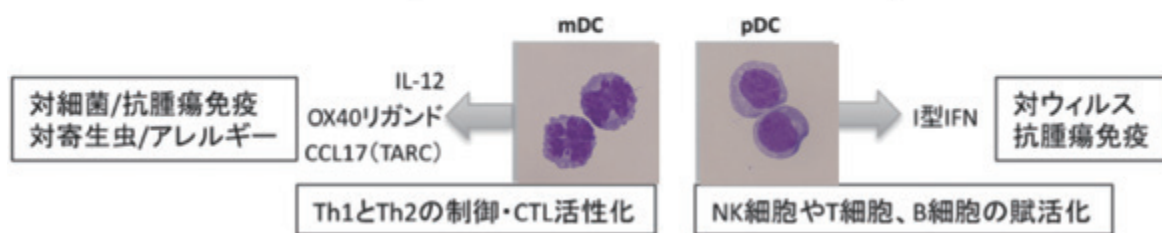
## STAFF

教授	野村 昌作	講師	宮地 理彦
診療教授	石井 一慶		孫 瑛洙
	石浦 嘉久		安室 秀樹
	宮下 修行		尾形 誠
	倉田 宝保		佐竹 敦志
准教授	伊藤 量基		藤田 真也
	清水 俊樹		他 19名
	尾崎 吉郎		
	延山 誠一		
	吉岡 弘鎮		

## 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)。

図1:ヒト樹状細胞サブセットの機能



## ② 骨髄腫新規治療薬

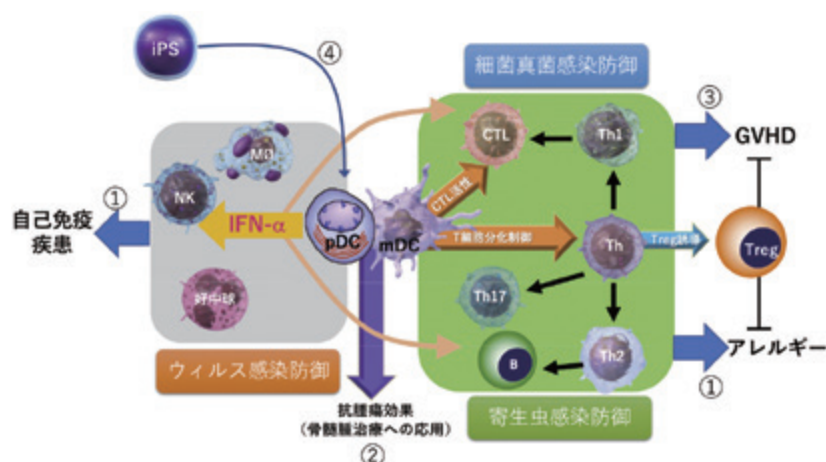
ヒト樹状細胞サブセットをターゲットにした骨髄腫新規治療薬(IMiDs、プロテアソーム阻害薬、抗体医薬)の作用機序解明。

## 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。





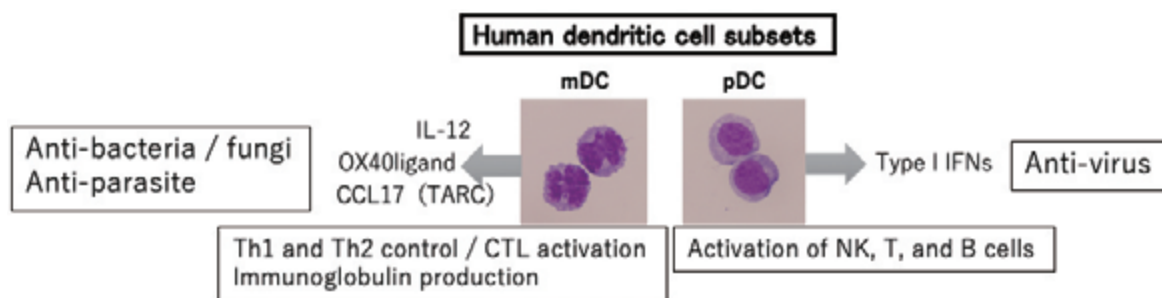
# Attempting to Develop Novel Treatment Strategies for Allergies and Autoimmune Diseases

## STAFF

Prof.	Shosaku Nomura	Assistant Prof.	Michihiko Miyaji
Clinical Prof.	Kazuyoshi Ishii		Yonsu Son
	Yoshihisa Ishiura		Hideki Amuro
	Naoyuki Miyashita		Makoto Ogata
	Takayasu Kurata		Atsushi Satake
Associate Prof.	Tomoki Ito		Shinya Fujita
	Toshiki Shimizu		19 others
	Yoshio Ozaki		
	Seiichi Nobuyama		
	Hiroshige Yoshioka		

## ① Research targeting the dendritic cell level

Developing novel treatment strategies for allergies and autoimmune diseases targeted at human dendritic cells (fundamental research for developing new drugs to target the dendritic cell level, which is the commander/trigger phase for allergy cascades and autoimmune responses, in addition to drugs to target effector cells).



## ② Novel therapeutic drugs for myeloma

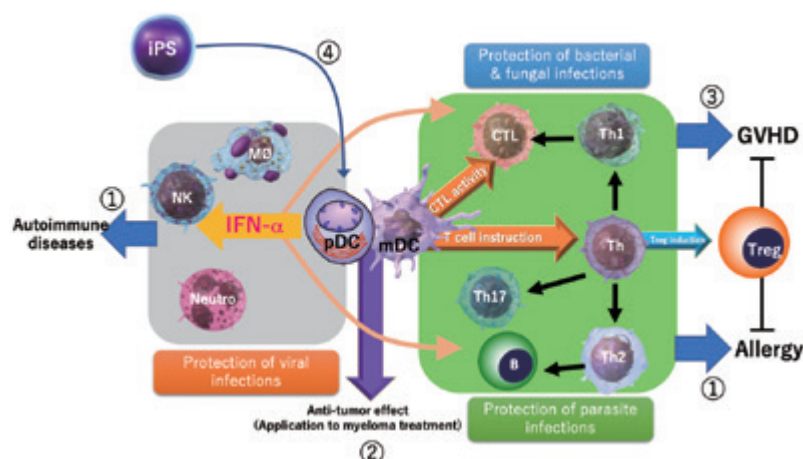
Discovering the action mechanism of novel therapeutic drugs for myeloma targeting subsets of human dendritic cells (IMiDs, proteasome inhibitors, antibody drugs).

## ③ Graft-versus-host diseases

Developing novel treatments for graft-versus-host diseases (GVHDs).

## ④ Utilizing iPS cells

Developing mass differentiation-induction methods of iPS cells into human dendritic cell subsets.



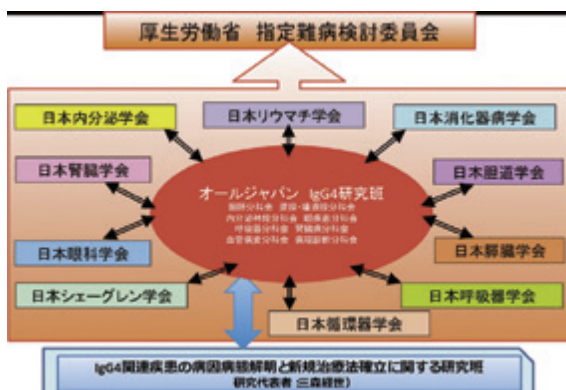
# IgG4関連疾患

## 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、厚生労働省難病研究班（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 厚生労働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。



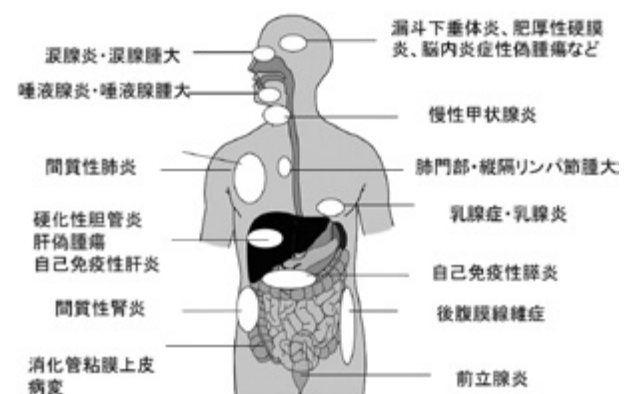
## STAFF

名誉教授	岡崎 和一	講師	三好 秀明
教授	長沼 誠		富山 尚
診療教授	島谷 昌明		光山 俊行
准教授	高岡 亮		住本 貴美
	廣原 淳子		他32名
	西尾 彰功		
	福井 寿朗		
	池浦 司		

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予定であったが、COVID-19感染流行もあり開催は困難であるが、第三内科ホームページに疾患・概念や治療法などについて記載を予定している。



## IgG4-related Diseases

### STAFF

Honorary Prof.	Kazuichi Okazaki	Assistant Prof.	Hideaki Miyoshi
Prof.	Makoto Naganuma		Takashi Tomiyama
Clinical Prof.	Masaaki Shimatani		Toshiyuki Mitsuyama
Associate Prof.	Makoto Takaoka		Kimi Sumimoto
	Junko Hirohara		32 others
	Akiyoshi Nishio		
	Toshiro Fukui		
	Tsukasa Ikeura		

### Research topics

(1) Collaborating with the intractable disease research group at the MHLW (chief researcher: OKAZAKI Kazuichi) and relevant academic societies to verify diagnostic criteria and severity classification for patient certification and severity determination, and clinical guideline for IgG4-related diseases, which are designated intractable diseases in the field of gastroenterology and hepatology (autoimmune pancreatitis, IgG4-related sclerosing cholangitis).

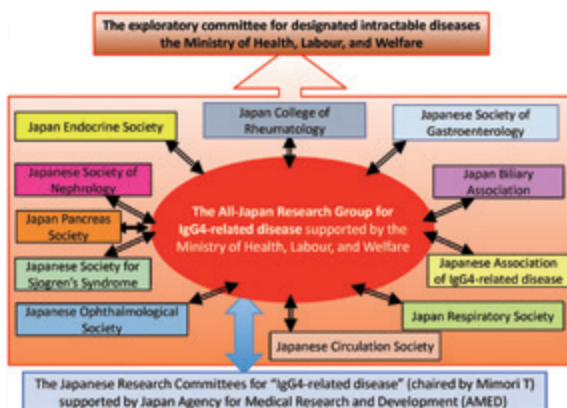
**The website of Japan Intractable Diseases Information Center showing pathology, diagnosis, and treatments of IgG4-related disease**



It is attracting attention as a new concept originated from Japan. In addition to immune abnormalities and high blood IgG4 levels, it is a disease of unknown cause in which swelling of various organs throughout nodules / hypertrophic lesions are observed simultaneously or at different times due to marked infiltration and fibrosis of IgG4-positive plasma cells. Mainly, pancreas, bile duct, lacrimal gland / salivary gland, central nervous system, thyroid gland, lung, liver, digestive tract, kidney, prostate, retroperitoneum, artery, lymph node, skin, and mammary gland are involved.

Because the autoimmune mechanism is considered, corticosteroid is the primary therapy, however, it is an intractable disease in which recurrence is frequently observed due to reduction of steroid dosage or interruption.

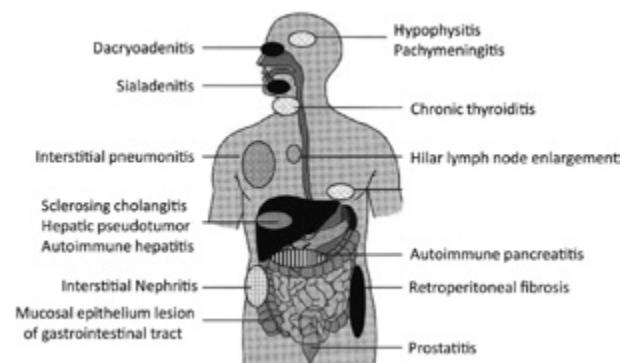
(2) Collaborating in registry entry by MHLW research groups to analyze cases of accumulated data on IgG4-related diseases across disciplines in as-yet unestablished fields including the digestive system.



(3) Analyzing acquired immune systems and creating animal models aimed at discovering pathology of IgG4-related diseases.

To analyze acquired immune systems, searching for disease-related autoantibody and target antigens in clinical cases, analyzing T- and B-cells and cytokine networks, analyzing mechanisms for regulation of IgG4 production, and evaluating involvement of regulatory T- and B-cells, as well as collaborating with AMED research group to create animal model aimed at immunological analysis and aimed at discovering the etiology and pathology of disease.

(4) We intended to hold the public lecture in collaboration with related groups to promote citizen awareness about intractable diseases, but this became difficult with the COVID-19 pandemic. We now intend to write about diseases, concepts, treatments, etc. on the website of The Third Department of Internal Medicine.



# アレルギー疾患と腸内細菌叢の乱れ

## STAFF

教授	金子 一成	講師	木全 貴久
准教授	石崎 優子		峰 研治
	辻 章志		松野 良介
	藤井 喜充		山内 壮作
			他 14 名

## 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30兆個)をも上回る40兆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、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子どもの便を採取し、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子どもの腸内細菌叢の乱れを解明することにより、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。





# Allergic Diseases and Gut Flora Disturbances

## STAFF

Prof.	Kazunari Kaneko	Assistant Prof.	Takahisa Kimata
Associate Prof.	Yuko Ishizaki		Kenji Mine
	Shoji Tsuji		Ryosuke Matsuno
	Yoshimitsu Fujii		Sohsaku Yamanouchi
			14 others

## Research topics

The human intestinal tract has more than 500 kinds of bacteria. With over 40 trillion of them, the bacteria outnumber the cells in the human body (about 30 trillion), and weigh 1–2 kg in total. Commensal bacteria are generally found on the skin, digestive tract, respiratory system, mouth, vagina, and other areas, but about 90% of the bacteria in humans reside permanently in the digestive tract and are known as gut flora. The gut flora has been found to play an important role in maintaining the human health, and it is known that disturbances in the gut flora in adults can cause various diseases. In addition, it has been recently discovered that disturbances in the gut flora can cause diseases in children as well. Fetuses, which are free of germs, begin their exposure to their mother's bacterial flora and environmental bacteria immediately after birth, and thus the gut flora change markedly from the neonatal period to infancy, and around three years of age, children have similar gut flora to adults. It has

become evident that the changes in gut flora during this period play an important role in the development and maturation of the immune system and metabolic mechanisms.

We have proposed a research plan to examine disturbances in the gut flora among children with food allergies. Part of the plan is presented below. We collect stools from children with food allergies and use a next-generation sequencer (a device capable of identifying intestinal bacteria) to evaluate the state of the gut flora before treatment. We also measure the fecal concentration of various organic acids originating from intestinal bacteria necessary for the development of regulatory T-cells, which are T-lymphocytes (a type of immune cell involved in the development of allergies) that play a role in suppressing immune overreactions. By discovering the disturbances in gut flora in children with food allergies, this research is expected to help in developing treatments with new drugs in the future.





# 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	谷崎 英昭
准教授	清原 隆宏
	山崎 文和
講師	上尾 礼子
	神戸 直智(非常勤)
	他 15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。

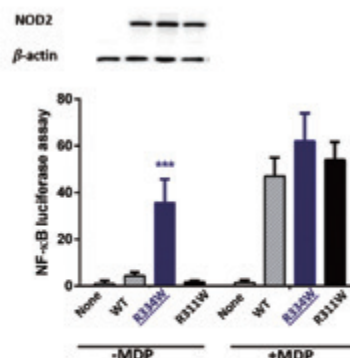
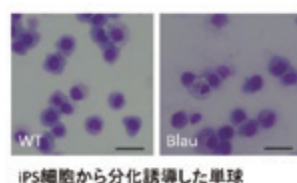
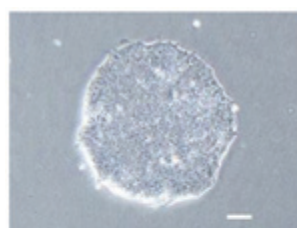
これまで、サルコイドーシスにおけるCD14・CD16により分画される単球の関わり、肉芽腫に特徴的な単球由来多核巨細胞の形成機構、単球関連の病勢マーカーなどについて報告してきました。

また、ブラウ症候群患者よりiPS細胞を樹立し、IFN $\gamma$ 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。



患者で同定されるNOD2変異の活性化評価  
R334W変異は、NOD2を活性化させるMDPを添加しない状態でも、NF- $\kappa$ Bの活性化が亢進しており、疾患に関連した自己活性化型変異であることがわかる。

# Verifying the Role of Monocytes and Signal Pathways Relating to Granuloma Formation in Immune and Allergic Skin Diseases

## STAFF

Prof.	Hideaki Tanizaki
Associate Prof.	Takahiro Kiyohara Fumikazu Yamazaki
Assistant Prof.	Reiko Noborio Naotomo Kambe 15 others

We have extensive experience in treating intractable immune and allergic skin diseases and granulomatous diseases, and our research aims to contribute to these diseases.

Monocytic cells are a group of cells that have functions such as presenting antigens, producing cytokines and chemokines, and phagocytosis, and that play an important role in natural and acquired immunity. In sarcoidosis, Blau syndrome, and other granulomatous diseases that we are particularly focusing our research on, they play a central role as component cells.

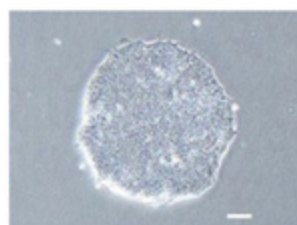
To date, we have reported on the involvement of monocytes from human CD14 or CD16 positive selection in sarcoidosis, the formation mechanisms for multinucleated giant cells originating from monocytes, which are characteristic of granulomata, and monocyte-related markers of patient condition, among other topics.

Furthermore, we have established iPS cells from patients with Blau syndrome, activated them by IFN  $\gamma$  stimulation without the presence of MDP, which is an NOD2 ligand, and clarified that they produce various inflammatory cytokines (Kambe). In addition, by exhaustive analyses of phosphorylated proteins,

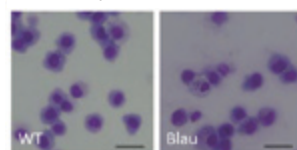
we have identified molecules suggested to be related to the conversion of neutrophilic inflammation, which is acute, into granulomata, which are chronic inflammations (Kambe).

Blau syndrome is a disease that causes granulomata through gain-of-function mutations where receptors for constituents originating from bacteria are activated, although such constituents are not present. This is due to a genetic mutation of the NOD2 gene, a pattern recognition receptor that senses bacterial infection, etc. in cells. Our department has assumed the role of confirming activity of new mutations of the NOD2 gene identified in Japan through genetic transfer to verify whether those mutations have any pathological significance.

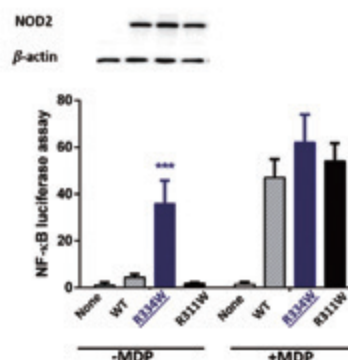
In experiments to induce multinucleated giant cells, we extracted monocytes from the blood of healthy people and induced them to form multinucleated giant cells. We have reported the effects of MDP and drugs effective on granulomata. We also aim to discover the molecular mechanisms of the granuloma forming mechanisms by verifying whether the presence or absence of NOD2 mutations produces any difference in giant cell formation function.



iPS cells established from patients with Blau syndrome



Monocytes induced to differentiate from iPS cells



Evaluation of activation of NOD2 mutation identified in patients

The R334W mutation exacerbates NF- $\kappa$ B activation even without the addition of MDP to activate NOD2 and is found to be a self-activating mutation relating to disease.

## ブランディング事業におけるPR

### STAFF

教授	岩井 大	講師	村田 英之
准教授	朝子 幹也		濱田 聡子
	八木 正夫		小林 良樹
	日高 浩史		藤澤 琢郎
	神田 晃		他 14 名

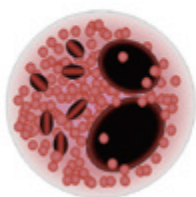
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学では、老人性難聴の免疫学的予防法の研究とともに、難病に指定されている好酸球性副鼻腔炎のメカニズム解明と新しい治療戦略の開発を目指して研究活動をおこなっています。この好酸球性副鼻腔炎については、高度に喘息を合併しており、鼻から肺にかけての広範囲に炎症が引き起こされるため、「one airway, one disease」とも言われています。全国に2万人ほどの患者様がいますと推定されています。根本的な治療法はなく、社会問題となっています。どのようにして発症するか、十分に解明されていませんが、アレルギーのようなメカニズムだけでなく、多くの因子が関与して発症すると考えられています。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、その悪さをする好酸球に注目し、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、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）。これらマウスを気道炎症疾患モデルマウスに組み込むことで、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。また、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。さらに、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材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。このような診療体制を構築し、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。

A 好酸球が関わる病気  
好酸球性副鼻腔炎  
アレルギー性鼻炎、喘息



B 遺伝子改変マウス  
好酸球増多マウス  
好酸球欠損マウス  
好酸球のみ蛍光発光するマウス

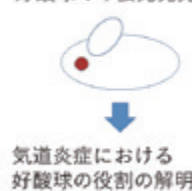


図1 好酸球が関わる病気と好酸球をターゲットにした遺伝子改変マウス

## PR in the Branding Projects

STAFF			
Prof.	Hiroshi Iwai	Assistant Prof.	Hideyuki Murata
Associate Prof.	Mikiya Asako		Satoko Hamada
	Masao Yagi		Yoshiki Kobayashi
	Hiroshi Hidaka		Takuo Fujisawa
	Akira Kanda		14 others

The Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery conducts research activities aimed at immunological preventative measures for presbycusis (age-related hearing loss), and at discovering the mechanisms of and developing new treatment strategies for eosinophilic sinusitis, a designated intractable disease. Eosinophilic sinusitis is frequently complicated with asthma, and because it causes inflammation in a wide area from the nose to the lungs, it is termed “one airway, one disease.” It is estimated to affect about 20,000 people throughout Japan, but there is no causal treatment and it has become a social issue. Its onset process has not been fully discovered, but it is believed that many factors are involved, in addition to mechanisms like allergies. One known characteristic of this disease is that cells known as eosinophils, a type of leukocyte, infiltrate the inflamed location and play an important role in its pathogenesis. Further, as shown in **Fig. 1A**, eosinophils are also closely related to the pathogenesis of allergic rhinitis and asthma.

Given this, our department focuses on the eosinophils that cause this trouble and analyzes patient samples and conducts experiments using small animals. In the analyses, we separate the eosinophils from samples of blood from patients and nasal polyps removed in operations, and examine how the eosinophils are activated. In the experiments, we raise mice

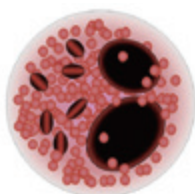
with extremely high internal levels of eosinophils, mice with no internal eosinophils, and special mice whose eosinophils alone fluoresce and can be traced (genetically modified mice) (**Fig. 1B**). In addition, by combining experiments using model mice with airway inflammatory disease, we can learn what role eosinophils play in airway inflammation.

To perform these studies, it is very important to conduct research with many other researchers, not just those working in otorhinolaryngology. To this end, we conduct joint research with researchers in the divisions of basic medical sciences in KMU's Institute of Biomedical Science. In relation to international exchange, we accept international students from the Department of Allergy and Clinical Immunology, Hanoi Medical University in Vietnam. In addition, we are also vigorously conducting joint research with Prof. Dombrowicz of the Institut Pasteur de Lille, France.

We are also putting efforts into training personnel, which is one of the key points of the project. In regular medical care, we practice specialized total allergy care that includes the lower respiratory tract, as well as the above-mentioned eosinophilic sinusitis and otolaryngic allergies. Under this regime, we are actively working to train personnel with broader perspectives, who are capable of approaching allergic diseases from care-based and research-based angles.

### A Eosinophil-related diseases

Eosinophilic sinusitis  
Allergic rhinitis, asthma



### B Genetically modified mice

Eosinophil-increased mice  
Eosinophil knockout mice  
Mice whose eosinophils alone fluoresce



Discovering the role of  
eosinophils in airway inflammation

Fig. 1. Eosinophil-related diseases and genetically modified mice targeting eosinophils

# 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
准教授	兒島 由佳
講師	澤田 俊輔
助教	後藤 倫子
	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が期待されます。

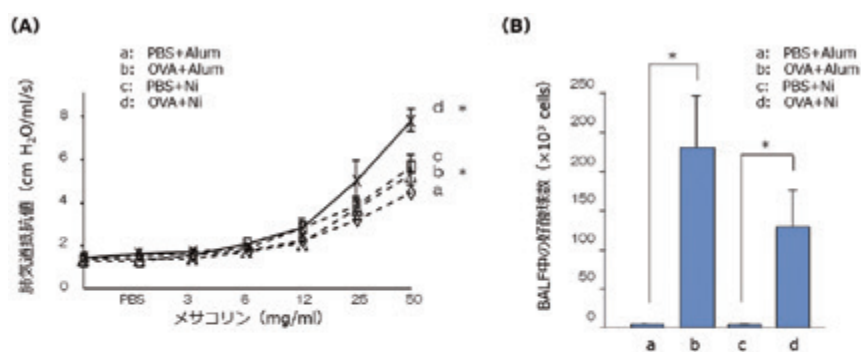


図1 I型アレルギー感作においてNiはアジュバンド効果を有する アレルギー性気道炎症マウスモデル作製にあたっては、タンパクは卵白アルブミン (OVA) を用い、アジュバンドは水酸化アルミニウム (Alum) またはニッケル (Ni) を用いた。タンパクと金属の懸濁液を腹腔内投与 (ip) し感作後、OVAでチャレンジし検討をおこなった。(A) と (B) は、肺の気道過敏性と肺胞気管支洗浄液中 (BALF) の炎症性細胞である好酸球の遊走数を示す。\* ( $p < 0.05$ ) は、それぞれのアジュバンドに対して抗原を添加していない群と比較した時の有意差を示す ( $n = 3-4$ )。



## Examination of Adjuvant Effect of Nickel as Dental Metal on Immediate (Type I) Hypersensitivity

### STAFF

Prof.	Hiroshi Iwai
Associate Prof.	Yuka Kojima
Assistant Prof.	Shunsuke Sawada
Instructor	Michiko Goto
	Hiroki Yasui
	Mako Kiriigashi

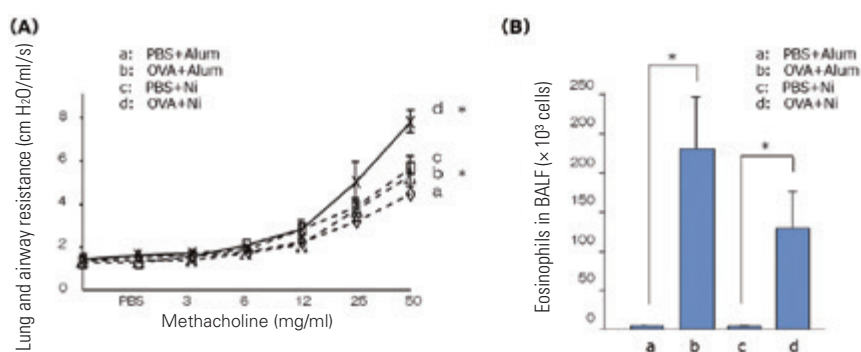
In the dental field, opportunities to use ceramics, titanium, and other materials that are less harmful to living bodies have increased, mainly in self-funded treatment. However, it is still common to use dental alloy materials in everyday treatment due to their physical properties and costs.

The relationship between dental metals, primarily nickel (Ni), and delayed (Type IV) hypersensitivity has been reported comparatively widely, but it has not been shown whether Ni contributes to the pathogenesis of immediate (Type I) hypersensitivity. We obtained preliminary data showing that in an asthmatic mouse model, Ni demonstrates increased airway resistance and eosinophil infiltration into bronchoalveolar lavage fluid, similar to aluminum (Al), a known adjuvant (a factor that strengthens allergic reactions of heteroproteins) (Fig. 1). Based on the preliminary data, we decided to conduct this research with a focus on oral allergy syndrome (OAS). OAS is a Type I hypersensitivity, in which allergic reactions are induced

in patients with pollenosis when they orally ingest cross-reactive fruit. In other countries, it is reported that OAS is found in 60–90% of patients with pollenosis. It is also reported that 30–50% of patients with latex allergies display OAS symptoms with fruit, making this a disease that cannot be ignored in the medical and dental fields, where gloves are used in everyday.

The method begins by creating an OAS model mouse. Ni is implanted in the site where the maxillary anterior tooth is removed in the created mouse model and allergic reactions and cross-reactivity for antigens is evaluated through oral challenges.

This research focuses on the possibility that dental metals are strengthening the allergic reactions to heteroproteins and aims to discover their role. This research is expected to lead to the important outcomes of revealing part of as-yet undiscovered oral tolerance, in addition to revealing relations between dental metals and OAS and revealing new harmful effects of dental metals.



**Fig. 1. Ni has an adjuvant effect in Type I hypersensitivity** When creating the allergic respiratory inflammation mouse model, ovalbumin (OVA) was used for the protein and aluminum hydroxide (Alum) or nickel (Ni) was used as the adjuvant. After intraperitoneal administration (ip) of a suspension of protein and metal and sensitization, the mice were challenged with OVA and examined. (A) and (B) show the airway hypersensitivity of the lungs and the number of migrating eosinophils (inflammatory cells) in bronchoalveolar lavage fluid (BALF). \* ( $p < 0.05$ ) shows the significant difference when comparing each adjuvant to the group without added antigens ( $n = 3-4$ ).

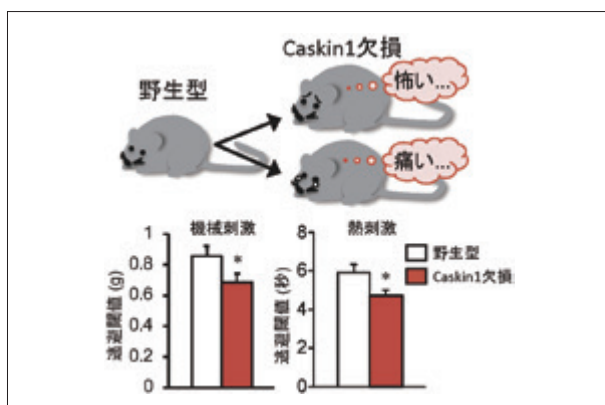
# 生命現象を 原子レベルで理解する

## STAFF

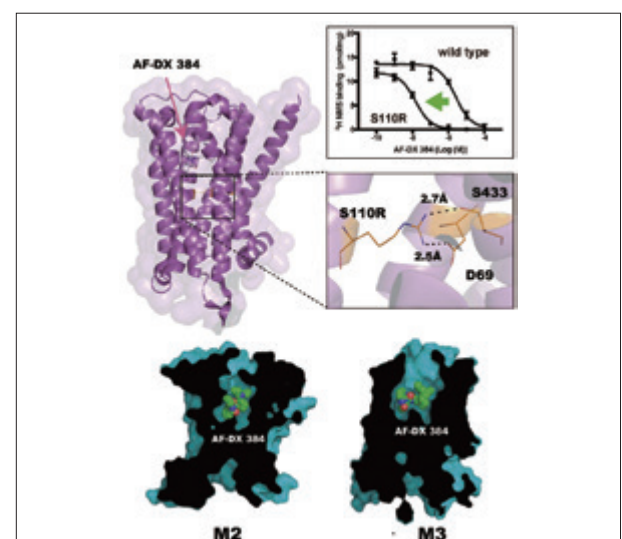
教授	清水(小林)拓也
准教授	片野 泰代
講師	寿野 良二
	中川 学
助教	井上 明俊
	西田 和彦
	前野 寛大

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した。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)。



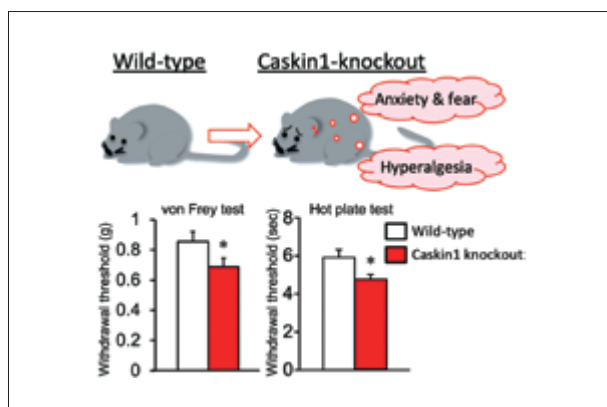
G蛋白質共役受容体 (GPCR) は、様々なリガンド (神経伝達物質やホルモンなど) と結合し、細胞内にシグナルを伝達しています。GPCRは様々な病気に関与しており、薬剤ターゲットとして知られています。GPCRの構造を決定すると、リガンドの結合様式やGPCRのシグナル伝達機構を理解することができます。さらに、より高親和性、高選択性のリガンド開発に重要な情報を提供することができます。つまり、GPCRを不活性化するリガンド (拮抗薬) や、GPCRを活性化するリガンド (作動薬) などの薬剤開発に大きく近づくことができます。寿野講師らの研究チームは、ムスカリン性アセチルコリンM2受容体の発現量や熱に対する安定性、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)。



# Understanding Life Phenomena at the Atomic Level

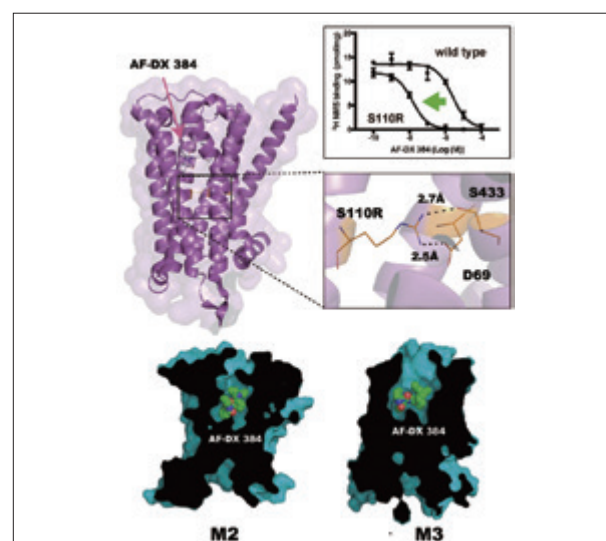
The enormous biomolecules in the body interact closely to perform the operations of "life." Discovering the structures and functions of these biomolecules reveal the causes of disease and lead to the development of drugs that may aid in treatment. We present two studies that discovered by the Department of Medical Chemistry. First, the effects of a certain protein on nerve function and second, the clarification of detailed crystal structure of important receptors.

Previously, by searching for molecules relating to pain pathology to elucidate the onset and maintenance mechanisms for chronic pain, associate professor Tayo Katano identified calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase (CASK)-interacting protein 1 (Caskin1) as a molecule that increases significantly in neuropathic pain models from the postsynaptic density fraction of the spinal dorsal horn. Caskin1 was identified as a molecule that interacts with CASK and several interacting molecules and functions have been reported in vitro. Nevertheless, the physiological and pathological roles of Caskin1 in mammals remain unclear. Thus, Katano et al. generated Caskin1 antibodies and Caskin1-knockout mice to reveal the molecular localization and physiological functions of Caskin1. Because Caskin1 expressed broadly in the brain region, not just in the spinal cord, they used a comprehensive behavioral test battery and succeeded in revealing several phenotypes. It is known that chronic pain and depression are interrelated, and we found that the levels of anxiety-like behavior and sensitivity to noxious stimuli in Caskin1-knockout mice were higher than wild-type mice (Mol Brain 2018, 11 :63).



STAFF	
Prof.	Takuya Shimizu(Kobayashi)
Associate Prof.	Tayo Katano
Assistant Prof.	Ryoji Suno
	Manabu Nakagawa
Instructor	Akitoshi Inoue
	Kazuhiko Nishida
	Akihiro Maeno

G protein-coupled receptors (GPCR) bind to various extracellular ligands (peptides, lipids, proteins, etc) and transduce signals intracellularly. GPCRs are involved in a variety of diseases and are known as drug discovery targets. Determining structures of GPCRs makes it possible to understand the ligand binding mode and the signal transduction mechanisms. In addition, it allows providing important information for the drug development. The research team of Dr. Ryoji Suno achieved thermostabilization of human muscarinic M2 receptor and determined the structure of the thermostabilized M2 receptor bound to the subtype-selective antagonist. The thermostabilized M2 receptor could be obtained in dramatically increased yields. The crystal structures and pharmacological analyses suggested that the side chain of the arginine in the mutant mimics the role of the allosteric sodium ion. In addition to increasing thermostability, the mutant also enhanced the affinity for the ligand, enabling co-crystallization of the protein with the ligand. Our approach represents a general stabilization method that will facilitate the structural study of GPCRs. MD simulations using this structure and pharmacological analysis revealed the mechanism of the subtype selectivity of the ligand (Nat Chem Biol 2018, 14; 1150-1158).



# 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

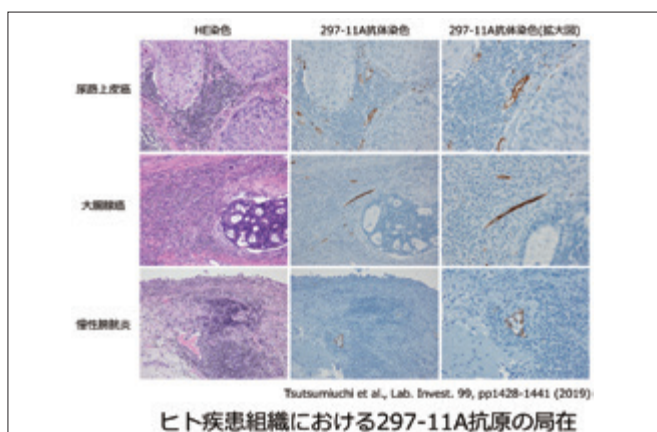
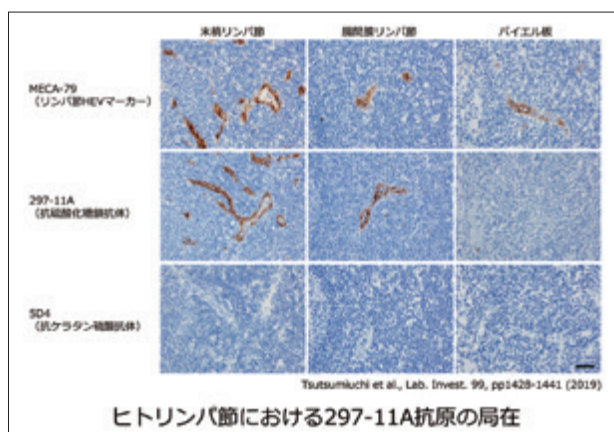
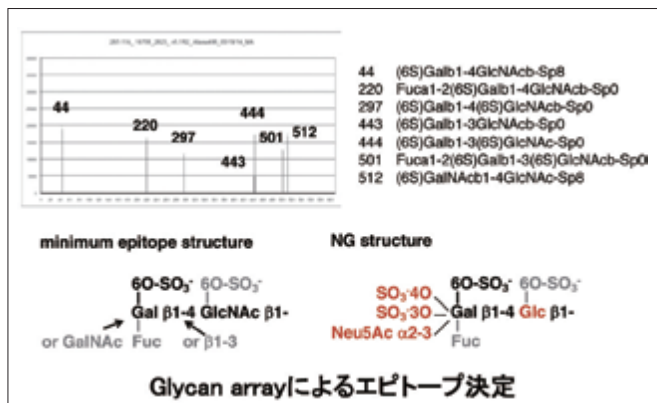
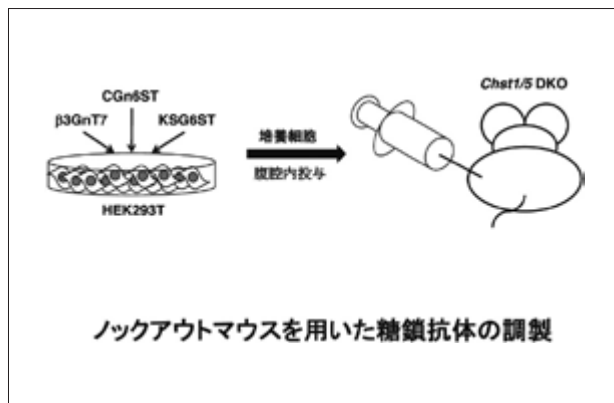
教授	中邨 智之
准教授	赤間 智也
講師	平井 希俊
	三木 貴雄
助教	北川 香織

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

7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。

297-11Aは上記の方法で得られた、ガラクトース硫酸化N-アセチルラクトサミン構造を認識する抗体である。免疫組織化学により297-11A抗原はヒト末梢および腸間膜リンパ節の高内皮細静脈（high-endothelial venules, HEV）に検出され、また尿路上皮癌や大腸腺癌、慢性膀胱炎などのHEV様構造に局在することから炎症性疾患との関連が示唆された。一方で、297-11A抗原は消化器癌の癌細胞上には発現しないものの卵巣癌ではしばしば発現が確認された。そこで297-11A染色性の有無と癌患者の生存期間との相関を調べたところ、297-11A陽性の卵巣癌では優位に生存期間が短いことが明らかとなり、297-11A抗体が卵巣癌の悪性度を評価する新規マーカーとなり得る可能性を示した。





# Investigation of the role of sulfated glycans on inflammatory diseases using anti-sulfated glycan antibodies

## STAFF

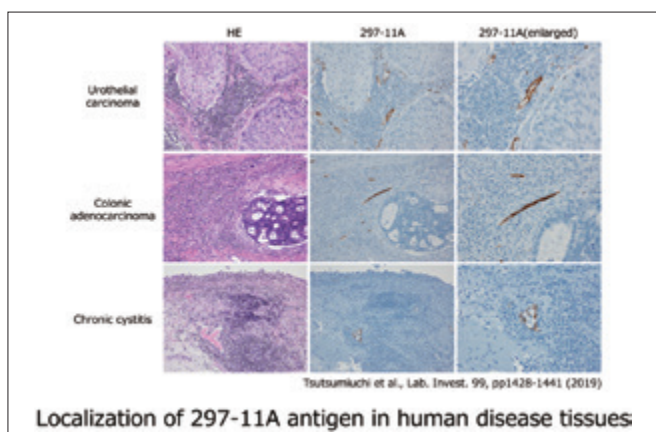
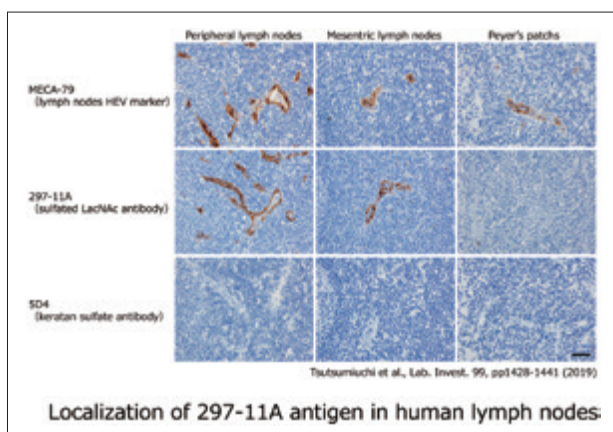
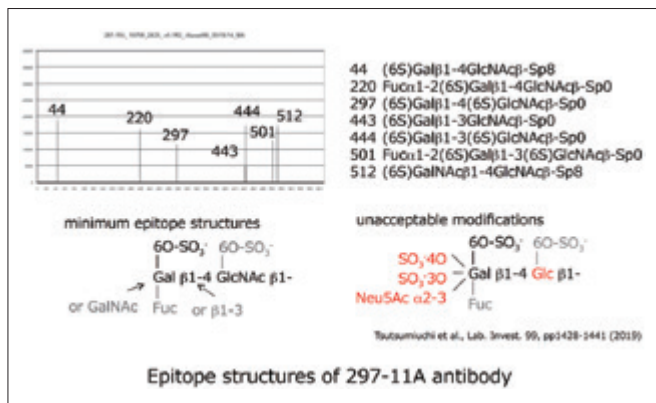
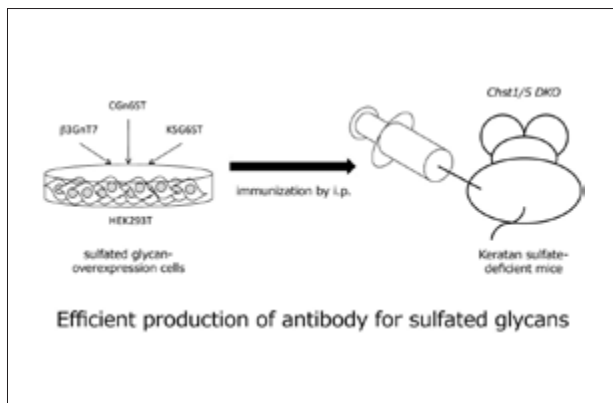
Prof.	Tomoyuki Nakamura
Associate Prof.	Tomoya Akama
Assistant Prof.	Maretoshi Hirai
	Takao Miki
Instructor	Kaori Kitagawa

On the surface of cells, many proteins and lipids are modified by glycans, and some glycans with particular structures have biological functions on their own. Sulfated glycans in particular have been indicated involvement in inflammatory diseases due to their interaction with lymphocytes. We have been producing monoclonal antibodies that recognize specific sulfated glycan structures. Using these antibodies as a tool to detect specific structures, we are investigating functional involvement of sulfated glycans for inflammatory diseases.

Sulfated glycans are structures generally found in mammalian cells, which makes us difficult to produce antibodies for the structures. Given this, we used gene-knockout mice that lack functional carbohydrate sulfotransferases as an immunized host. Since the knockout mice have minimal or no sulfated glycans in their body, we efficiently produced antibodies for sulfated glycans by immunizing the cells, which present sulfated glycans on the surface, into the mice. From the lymphocytes of the immunized mice, we established seven hybridoma cell lines that produce the antibodies. By glycan microarray analysis,

we classified these monoclonal antibodies into at least three different types of specificity.

297-11A is one of the monoclonal antibodies we established by the method. Glycan microarray analysis revealed that this antibody recognizes galactose-sulfated N-acetyllactosamine structures. We found that the 297-11A antigen structures were produced on high-endothelial venules (HEV) in human peripheral and mesenteric lymph nodes, and also on HEV-like structures of inflammatory disease tissues including urothelial and colonic cancers and chronic cystitis, suggesting an important implication of the sulfated glycan production for inflammatory diseases. Other than HEV-like structures, cancer cells of digestive tract were negative to 297-11A immunohistochemistry. However, ovarian cancer cells were frequently positive to 297-11A, and indeed, the patients with 297-11A-positive ovarian cancer have shorter survival period than the patient with 297-11A-negative ovarian cancer. This finding suggested that 297-11A antibody could be a new cancer marker for evaluating the malignancy of ovarian cancer.





# 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。

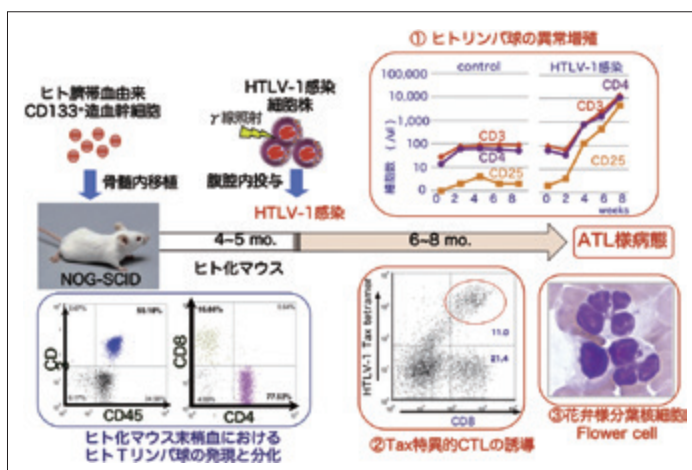


図1：HTLV-1感染ヒト化マウスにおけるATL様病態の再現

#### 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。

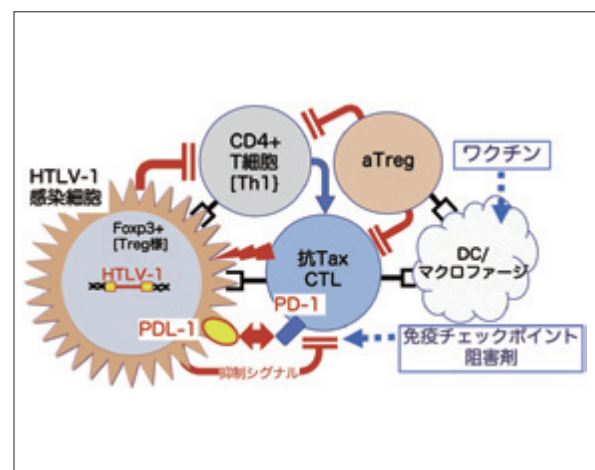


図2：HTLV-1感染細胞を取り巻く“がん微小環境”を標的とした新規ATL治療法の開発

# Development of Preventive Measures and Treatments for Adult T-cell Leukemia (ATL) Using Humanized Mice

We Aim to Develop Treatments for Malignant Leukemia Using Humanized Mice with Human Hematopoietic and Immune Systems

Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) is the virus that causes adult T-cell leukemia (ATL) and has infected nearly one million people in Japan. The lifetime incidence rate of ATL is about 5%, but it is a malignant leukemia with an average life expectancy of about one year after onset. In order to clarify the mechanism of ATL development, the Department of Microbiology has created humanized mice, in which human hematopoietic stem cells are transplanted into immunodeficient mice, and has succeeded in recreating an ATL-like pathology by infecting them with HTLV-1.

## 1) Analysis of the mechanism of ATL development using HTLV-1 infected humanized mice

In the HTLV-1 infected humanized mice, the infected T-lymphocytes exhibit neoplastic growth and cells with a multilobed nucleus called as flower cell, characteristic of ATL, appear within a few months after infection. By analyzing the expression of virus and host genes and mutations in the host genome in the course of infection, we intend to elucidate the mechanism of ATL development and to explore preventive measures based upon it.

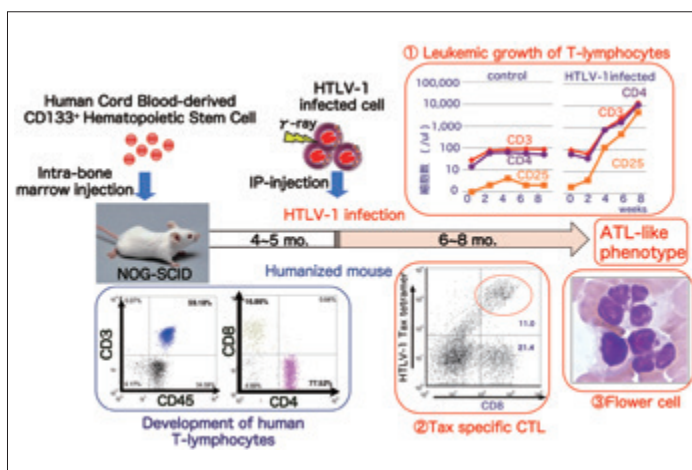


Figure 1 : Recreating ATL-like pathology in HTLV-1 infected humanized mice

**STAFF**

Prof.	Junichi Fujisawa
Associate Prof.	Norihiro Takenouchi
Instructor	Takaharu Ueno
	Tokifumi Odaka
	Shinsuke Nakajima

## 2) Development of vaccines to prevent ATL onset

In the onset of ATL, the balance between host immunity and virus-infected cells is thought to play an important role. Thus, by vaccinating the humanized mice with synthetic peptides of HTLV-1 oncogenic protein Tax, we were able to suppress the growth of HTLV-1 infected cells. In future, we aim to optimize anti-HTLV-1 host immunity and apply it to preventing ATL onset, on the basis of Tax peptide vaccine.

## 3) Development of novel ATL treatments targeting cancer microenvironments

ATL cells have been observed to exhibit abnormal expression of immune checkpoint molecules PD-L1. In fact, when anti-PD-1 antibodies were administered to HTLV-1 infected humanized mice, the neoplastic growth of the infected cells was suppressed. Furthermore, because ATL cells are shown to have features of regulatory T-cells (Tregs), it is of great interest to develop treatments targeting Tregs and immune checkpoint molecules in the cancer microenvironments surrounding ATL cells. Thus, we plan to verify at an in vivo level whether drugs targeting cancer microenvironments can suppress neoplastic growth of infected cells in HTLV-1 infected humanized mice and to link this to developing novel ATL treatments.

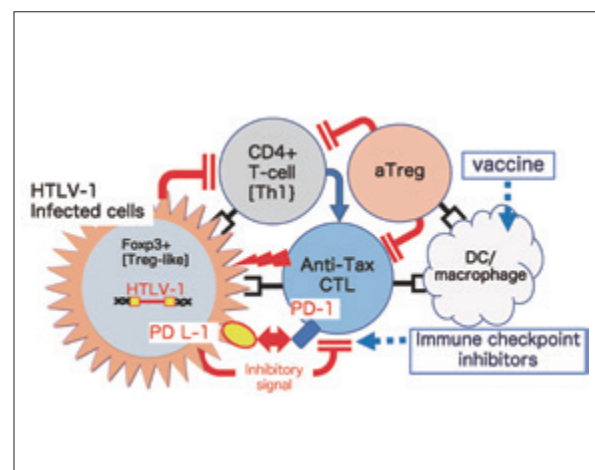


Figure 2 : Developing novel ATL treatments targeting the cancer microenvironments surrounding HTLV-1 infected cells

## 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 龍哉
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細胞の中にあっ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えて攻撃してしまい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

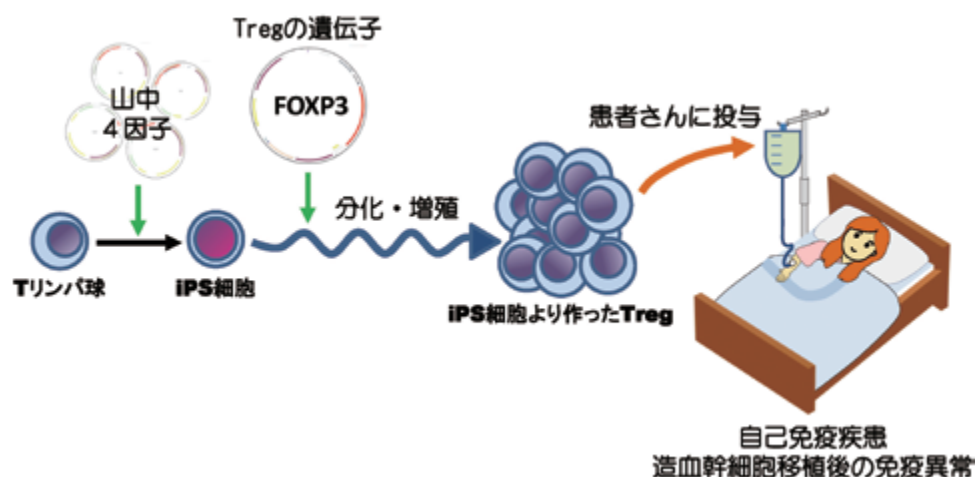
よって治療されていますが、いずれの薬も副作用が強く使用できる量も限られているため治療が難しいことが少なくありません。

### 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っ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などに対して、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っ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って、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。



# Putting the Brakes on Harmful Immunity with iPS Cells

## STAFF

Prof.	Hirofumi Hitomi
Research Prof.	Fumiyuki Hattori
Associate Prof.	Tatsuya Fujioka
Assistant Prof.	Yasumasa Shirouzu
Instructor	Ryusuke Nakatsuka Yoshikazu Matsuoka

## What are regulatory T-cells?

Regulatory T-cells (Tregs) are known as the T-cells with the role of suppressing immunity. They have the power to cure autoimmune diseases, in which the own immune system mistakenly attacks the body. Furthermore, bone marrow transplants and other hematopoietic stem cell transplants are conducted to treat leukemia and other diseases, and Tregs have the power to suppress graft-versus-host disease (GVHD), which occurs when immune strength from the donor attacks the patient's own body after the transplant. These diseases are treated with immunosuppressants

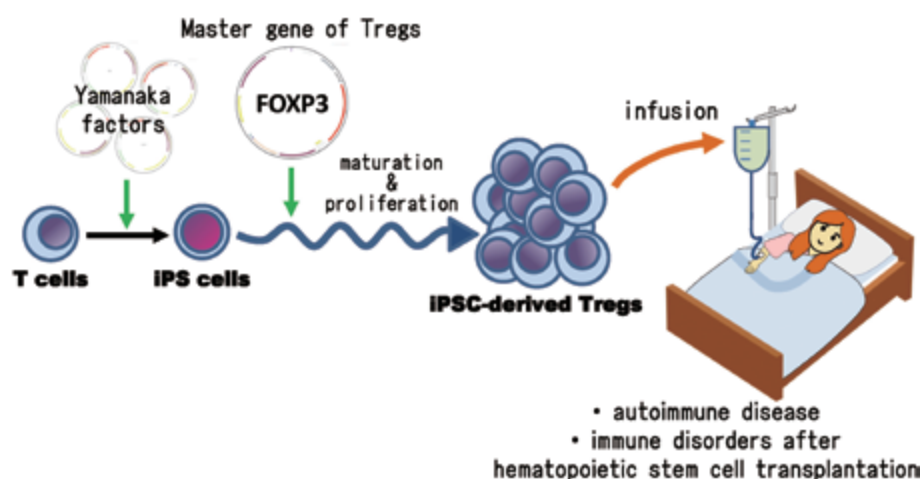
and steroids, but all of these drugs have strong adverse effects and can only be used in limited amounts, which makes treatment difficult in many cases.

## What are iPS cells?

iPS cells are pluripotent stem cells (cells that can change into various types of cell in the body) that were created in 2006 by Professor Shinya Yamanaka, Kyoto University. Clinical Trials have already commenced on retinitis pigmentosa, Parkinson's disease, and other diseases.

## The significance of making Tregs from iPS cells and the potential for clinical practical use

To use Tregs for patient treatment, the treatment method of extracting Tregs from the patient, cultivating them to amplify them, and returning them to the patient has been tested in several clinical trials. However, the effects were insufficient, which is thought to be caused primarily by insufficient numbers of Tregs. iPS cells can be grown almost infinitely, so using them will enable the manufacture of Tregs in numbers sufficient for treatment. The T-lymphocytes that serve as materials can be collected from the patient, or another person's T-lymphocytes can be used as materials by matching the HLA type (like a blood type for the body). As shown below, we will create iPS cells from T-lymphocytes by the method developed by Professor Yamanaka and will create Tregs by additional operations thereafter, such as introducing genes to turn the iPS cells into Tregs. By creating and stocking Tregs in sufficient numbers in advance using this method, we will be able to use the required number of Tregs when they are needed for patients with autoimmune disease or patients with GVHD after hematopoietic stem cell transplants, and therefore we believe it is possible to develop practical, highly effective Treg treatments.





# 「接着制御から自己免疫・アレルギーの治療へ」

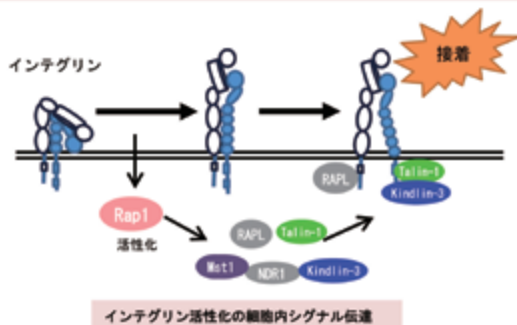
## STAFF

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

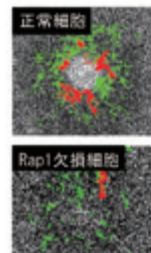
## 白血球動態の分子メカニズム解明と免疫疾患への応用

みなさん、白血球（免疫細胞）というと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？いえいえ、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っ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、難治性免疫疾患やがん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。

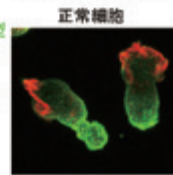


### インテグリン一分子解析



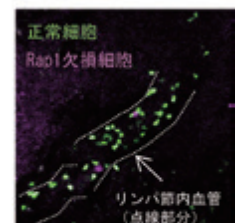
Rap1 遺伝子欠損により活性型インテグリンの割合が減少する（免疫シナプス像）

### 蛍光顕微鏡による白血球の形態観察



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

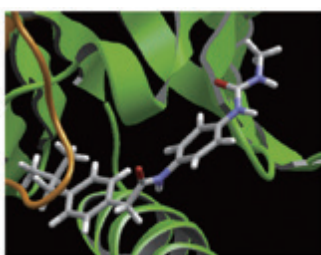


正常リンパ球（緑）に比べ、Rap1 欠損リンパ球（赤）は、ほとんど集積しない。

Rap1 が働かないと白血球の移動が障害される。

## 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の発達によって、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。

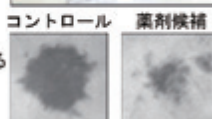


タンパク質の3次元モデルに対する薬剤候補のドッキングシミュレーション

阻害剤による細胞分裂への影響観察



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



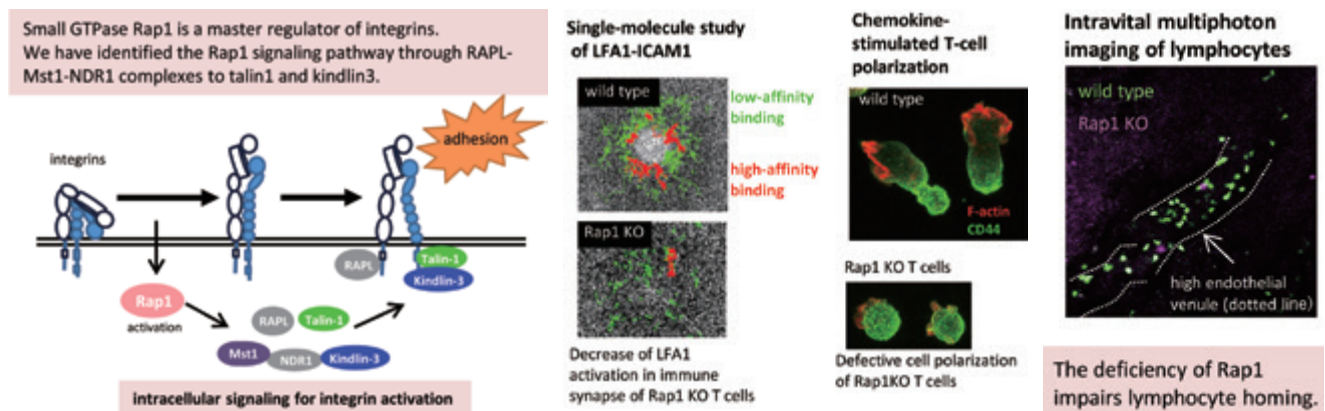
# From Cell Adhesion Regulation to the Development of Treatments for Allergies and Autoimmune Diseases

## STAFF

Prof.	Tatsuo Kinashi
Assistant Prof.	Yoshihiro Ueda Yuji Kamioka
Instructor	Yoshiki Ikeda Naoyuki Kondo

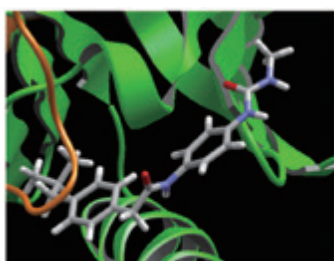
## Exploring the molecular mechanisms of white blood cell dynamics and applying the research to immune diseases

Do you imagine white blood cells (immune cells) to be round in shape? How do they move? Do they just float around inside your blood vessels? In reality, white blood cells are sometimes round, but at other times their shape is changing. They constantly patrol the inside of our bodies, and they gather where pathogenic microorganisms invade our bodies through utilizing adhesion molecules called integrins. In addition, with allergies and autoimmune diseases, white blood cells can accumulate excessively, causing persistent negative effects such as the destruction of tissues. Through our research into the dynamics of white blood cells caused by adhesion molecules at the molecular, cellular and whole-body levels, we hope to aid the treatment of intractable immune diseases and cancer.



## Attempting to develop drugs for the treatment of integrin related diseases

Clinical conditions and the activation of integrins are found to be closely related in diseases such as cancer and autoimmune diseases. Therefore, we are aiming to create new methods of treatment through the development of drugs that can control the functioning of integrins. Due to the remarkable advancements in IT that have occurred in recent years, anybody can now easily design a drug that will act on a target protein and simulate the molecular binding that will take place through just using an everyday PC. Furthermore, testing is being performed to verify whether the obtained drug candidates have an effect on animal models with integrin related disease.

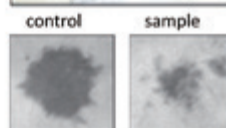


Simulation of a drug candidate binding to proteins in 3D modeling

Assays of inhibitors on cell division



Assays of inhibitors on cell adhesion



A multistep drug screening

control sample



In vivo evaluation of a drug candidate using animal models for diseases

# 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。

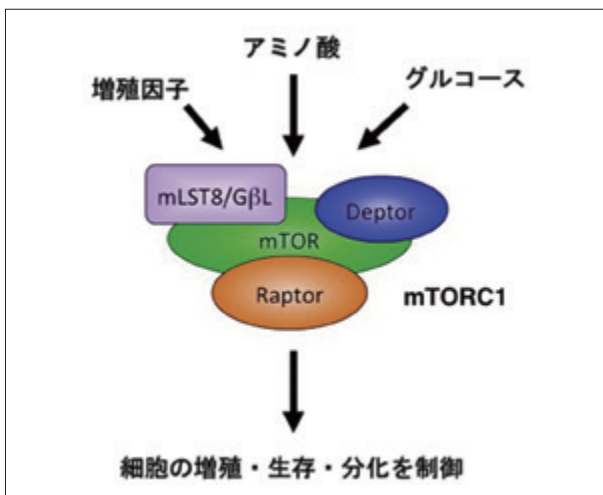


図1：mTORC1経路

## 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。

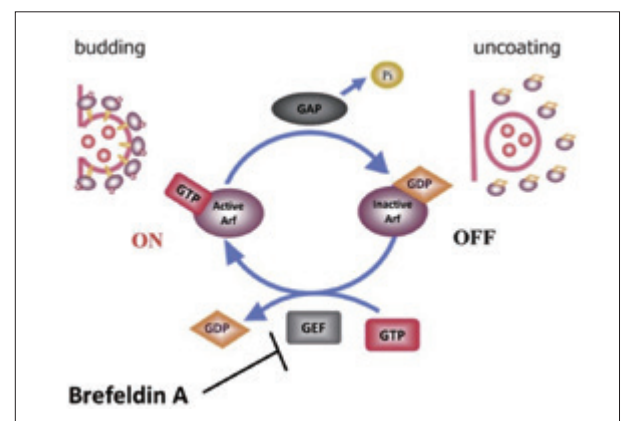


図2：Arf経路

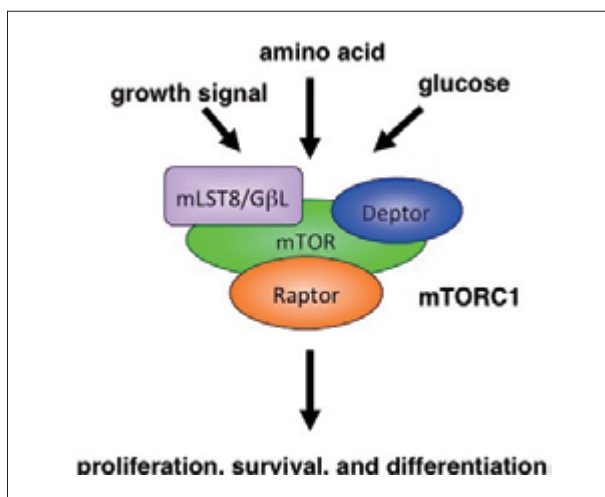
## Arf-mTORC1 軸を切り口とした難治性免疫・アレルギー疾患の治療戦略の確立

培養細胞を用いた解析から、Arf経路とmTORC1経路が密接に関連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。

## Immune Regulation through the Arf-mTORC1 Axis

### Immune regulation through the mTORC1 pathway

The mTORC1 pathway is involved in the sensing of nutrition levels inside and outside of cells and regulates cell proliferation, survival and differentiation. Although it has long been known that mTORC1 is involved in the proliferation of T cells, little is understood about the role it plays in other immune cells. We are exploring the physiological functions of mTORC1 signaling through generating genetically modified mice that are cell-specifically deficient in mTORC1 signaling.



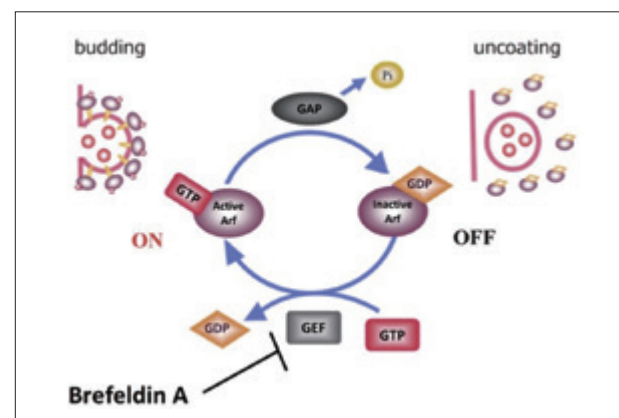
### Immune regulation through the ARF pathway

For cells to function properly, it is vital that appropriate molecules are in the right place at the right timing.

#### STAFF

Associate Prof. Satoshi Matsuda  
Instructor Mami Sumiyoshi

To achieve this, molecules are constantly moving around via a system called vesicle trafficking. The ARF family members are evolutionary highly conserved as vesicle-trafficking regulators. However, their role in a higher life phenomena like the immune system is not well understood. Through generating immune-cell-specific ARF-deficient mice, we are investigating the physiological function of ARFs.



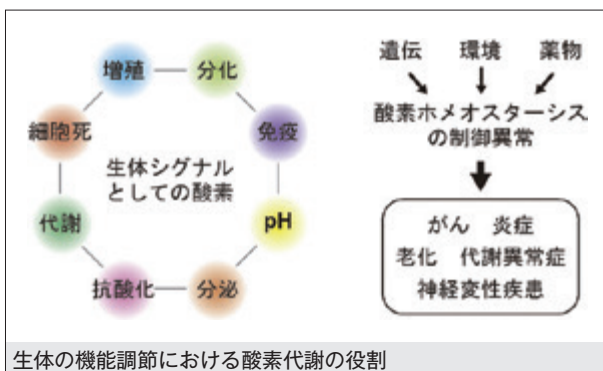
### Therapeutic approach against intractable immune and allergic diseases via the ARF-mTORC1 Axis

Although it has been suggested that the ARF pathway and the mTORC1 pathway are closely involved in each other, the details still remain unclear. While investigating the relationship between the ARF pathway and mTORC1 signaling in immune disease, we are focusing on pathological conditions caused by abnormalities in mTORC1 signaling and are verifying the effectiveness of treatments that target the ARF pathway.

## 酸素生物学の 臨床応用を目指して

### 免疫機能と酸素代謝

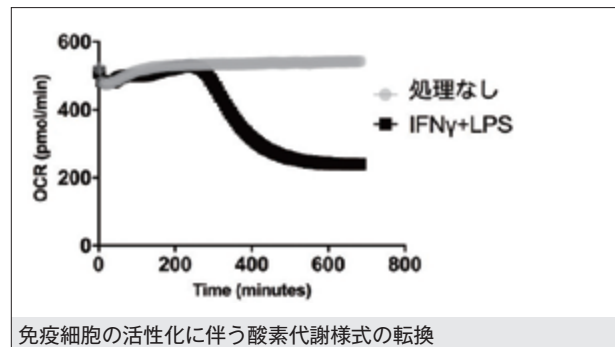
酸素は多くの生命にとって必須の分子です。酸素はエネルギー産生における役割が強調されますが、生体内のシグナル伝達に重要な役割を果たしている分子でもあります。生体には酸素代謝の変調を感知し環境に適応する能力が備わっていますが、酸素ホメオスタシスの乱れは様々な疾患の発症・進展と深く結びついています。私たちは酸素の代謝が生体の機能調節にどのような役割を果たしているかを疾患の病態生理学との関連で明らかにすることを研究目標として掲げています。



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。

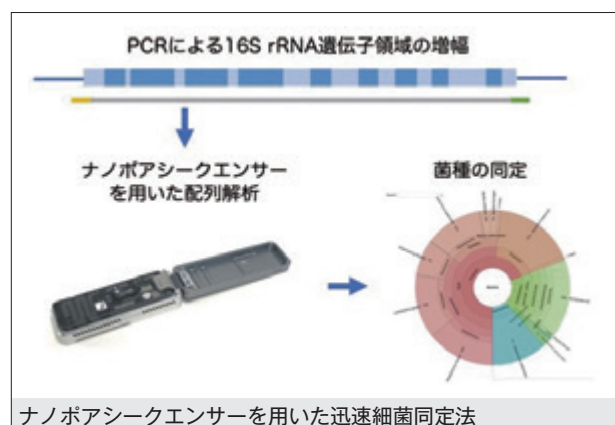
### STAFF

学長特命教授 廣田 喜一  
講師 松尾 禎之



### 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クエ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クエ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。

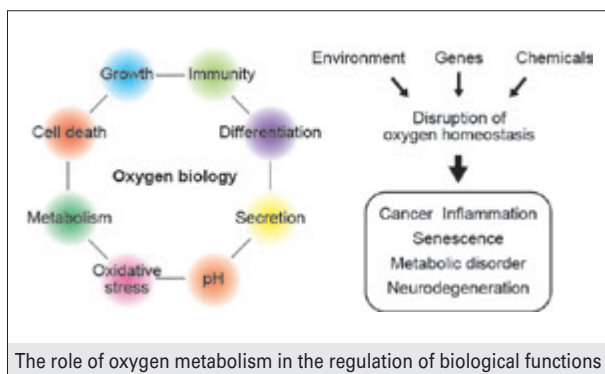




# Applying Oxygen Biology to Clinical Practice

## Immune function and oxygen metabolism

Molecular oxygen,  $O_2$ , is essential for most living organisms. In addition to the role of oxygen in energy production, it also plays important functions in cellular signal transduction. Although our body can sense changes in oxygen availability and adapt to the environment, the disruption of oxygen homeostasis is closely linked to the onset and progression of various diseases. From the context of pathophysiological aspects, we have been studying the implication of oxygen metabolism for the regulation of biological processes.

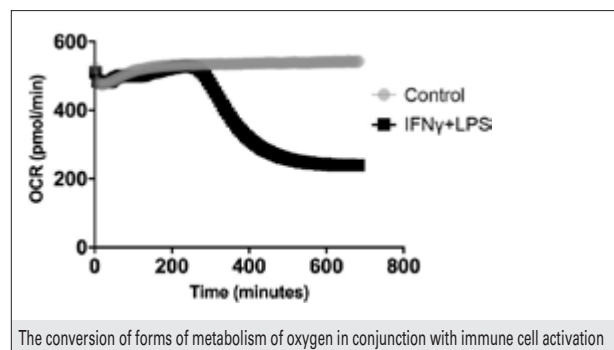


In recent years, the importance of intracellular metabolic regulation has been highlighted as a mechanism to control immune responses. Using cellular and molecular biological approaches, our study is aiming to investigate how cellular oxygen levels affect the immune functions, such as cell proliferation, differentiation, antibody production, and inflammatory response. We are focusing on the interaction between the oxygen-sensing and immunological pathways under physiological and pathological conditions.

## STAFF

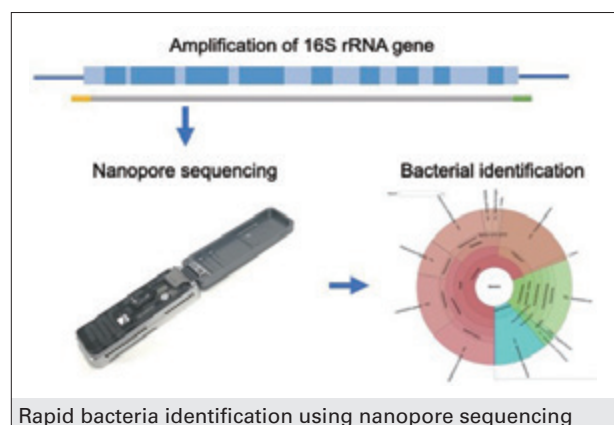
Distinguished Professor appointed by the University President  
Kiichi Hirota

Assistant Prof. Yoshiyuki Matsuo



## Development of rapid diagnostic techniques for infectious diseases

Along with the control of the immune response, rapid identification of pathogens is critical for the prevention and treatment of infectious diseases. Although culture-based techniques have long been the standard test for the diagnosis of bacterial infection, these methods are time-consuming and have the drawback of not being applicable to uncultured bacteria. We have established a method for 16S rRNA sequence-based identification of bacterial pathogens utilizing the nanopore sequencing technology. In combination with a bioinformatics pipeline, the system enabled the detection of infectious bacteria from clinical specimens in a reasonable time frame for diagnostic purposes.

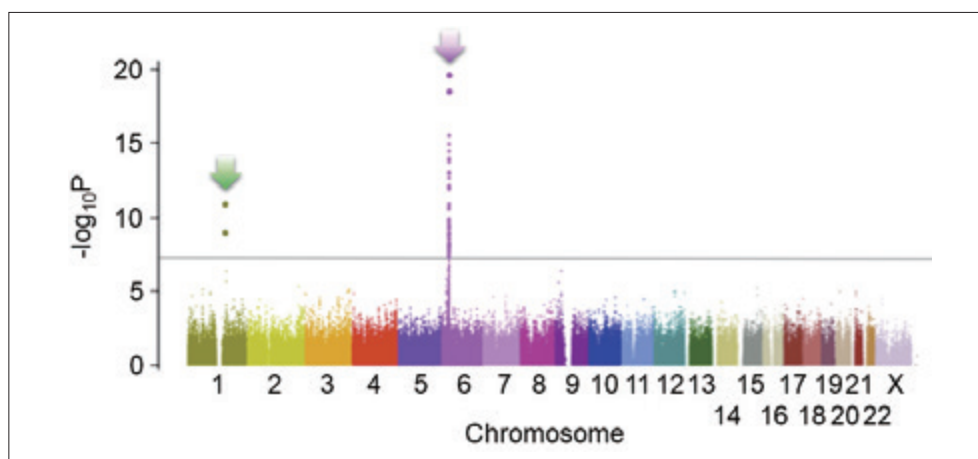


# 難治性免疫・アレルギー疾患の 解明に向けたオミックス解析 プラットフォームの構築

— STAFF —  
学長特命教授 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み込み部位解析(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)
- 川崎病のゲノム解析(小児科学講座と連携)
- 形質細胞様樹状細胞の遺伝子発現情報解析(内科学第一講座と連携)
- 炎症性腎疾患のゲノム解析(内科学第二講座と連携)
- 高尿酸血症・痛風・炎症性冠動脈疾患のゲノム解析(京都大学と連携)



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。罹患臓器としては脾臓、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、乳腺など多岐にわたり、自己免疫性脾炎や涙腺唾液腺炎（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要因(矢印で示す複数のゲノム領域)が明らかになりつつある。

# Construction of an Omics Analysis Platform for the Study of Intractable Immune and Allergic Diseases

## STAFF

Distinguished Professor appointed by the University President  
Koichiro Higasa

Assistant Prof. Kazuharu Misawa

In collaboration with other departments in and outside of the university, we are working on elucidating the pathogenesis of intractable immune and allergic diseases through comprehensive omics analysis such as genome, transcriptome, and epigenome, using advanced bioinformatics technology. In order to promote the project efficiently, we are constructing the omics analysis platform that utilizes the cutting-edge machine learning and parallel computing techniques.

- Genome-wide association study for IgG4-related disease (in collaboration with the Department of Internal Medicine 3 and Kyoto University)
- Provirus integration site analysis of HTLV-1-infected mice (in collaboration with the Department of Microbiology)
- Genome analysis of the primary immunodeficiency disease, hyper-IgE syndrome (in collaboration with the Department of Dermatology)
- Development of artificial intelligence that characterizes morphological changes in immune cells (in collaboration with the Department of Molecular Genetics)
- Identification of novel glycan-degrading enzymes essential for the structural analysis of keratan sulfate, a molecule used in therapeutic drug candidates for the treatment of inflammatory diseases (in collaboration with the Department of Pharmacology)
- Genome analysis of Kawasaki disease (in collaboration with the Department of Pediatrics)
- Analysis of gene expression profiling in plasmacytoid dendritic cells (in collaboration with the Department of Internal Medicine 1)
- Genome analysis of inflammatory kidney disease (in collaboration with the Department of Internal Medicine 2)
- Genome analysis of hyperuricemia, gout, and coronary artery disease (in collaboration with Kyoto University)

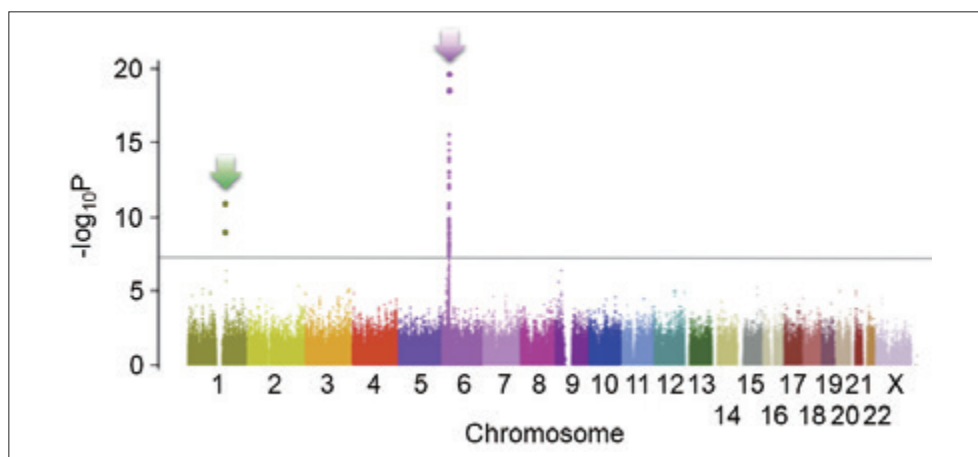


Figure : Genome-wide association study for IgG4-related disease

IgG4-related disease (IgG4-RD) is an autoimmune disease with unknown etiology proposed in Japan. It is characterized by simultaneous or heterogeneous systemic organ swelling, nodules, and hypertrophic lesions due to high levels of IgG4 in the blood as well as significant infiltration and fibrosis of lymphocytes and IgG4-positive plasma cells. Affected organs include the pancreas, bile ducts, lacrimal and salivary glands, central nervous system, thyroid gland, the lungs, liver, gastrointestinal tract, kidneys, prostate gland, retroperitoneum, arteries, lymph nodes, skin, and mammary glands. Autoimmune pancreatitis (AIP) and dacryoadenitis and sialadenitis (Mikulicz disease) represent typical symptoms of the IgG4-RD. Genome-wide association study is revealing genetic factors (multiple genomic regions indicated by arrows) that are associated with the pathogenesis of the disease.

# ヒト疾患モデル動物の 作製支援

## ヒト疾患モデルとは？

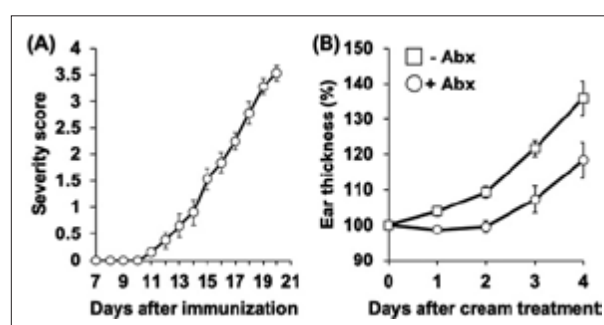
現代の生命医科学研究では、生命現象の理解や疾患発症機構の解明、治療薬・治療法開発のために、マウスやラットなどの実験モデル動物が活躍しています。特に特定の遺伝子を変異（欠損・過剰発現など）させた遺伝子改変マウスやヒトの疾患を模倣した疾患モデルは重要な研究ツールとなっています。また、近年では腸内細菌叢などの常在細菌叢が生体の恒常性の維持に重要であることが明らかとなっています。そこで、関西医科大学動物実験施設に適した、また常在細菌叢を考慮した疾患モデルを構築し、難治性免疫疾患研究を行っています。

## ヒト疾患モデルの作製支援

難治性疾患である多発性硬化症は脱髄により神経障害が生じる自己免疫疾患です。簡単に言うと、脳や脊髄などの中枢神経系や視神経にて、自己に対する過剰な免疫応答（自己免疫）が起こる疾患です。また、尋常性乾癬（乾癬）は皮膚の紅斑や鱗屑・落屑が特徴的な慢性炎症性皮膚疾患で、その特徴的な所見から身体面だけでなく精神面における生活の質（quality of life:QOL）を低下させてしまいます。

多発性硬化症の疾患モデルとして実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルマウス（図A）が、乾癬の疾患モデルとしてイミキモド誘導乾癬モデルマウス（図B）が知られています。これら2つの疾患モデルを軸として学内外

の研究室に疾患モデルの技術指導、共同研究による疾患発症機構の解明、治療薬・治療法開発を行っています。



図A 多発性硬化症モデルマウス

図B 乾癬モデルマウス(抗生物質投与(+Abx), なし(-ABx))

## 自己免疫疾患発症における CTRP 分子

CTRP ファミリー分子は免疫応答に重要な役割を果たす補体C1qと炎症性サイトカインであるTNFに類似した分泌性タンパク質です。この分子の多くは関節リウマチの病変部位にて多く分泌されることから自己免疫疾患の発症に関与することが示唆されています。特に発現変動が顕著だったCTRP3とCTRP6の2つに着目し、遺伝子欠損マウスを樹立し自己免疫疾患発症における役割の解明を行っています。その結果、CTRP3は自己免疫疾患の発症に深く関わるTh17細胞というT細胞の分化制御を、CTRP6は感染防御や炎症応答を制御する補体の活性化制御因子であることを見出しています。

現在は臨床応用に向けた更なる基礎研究および治療薬の開発を進めています。



# Research Support of the Generation of Animal Models for Human Diseases

## What are human disease models?

In order to develop therapeutic drugs, treatment methods and deepen our understanding of biological phenomena and the mechanisms behind diseases, animal models such as mice or rats are used in modern biomedical research. Gene-modified animals such as gene Knockout or transgenic mice, and disease models that mimic human diseases have become important tools for research. It has also recently become clear that mycobiome, such as those found in our gut flora, are important in the homeostasis of the body. Therefore, we are generating disease models for our KMU Animal Facility by taking mycobiome into account, and we are utilizing them in our research on intractable immune diseases.

## Supporting human disease model creation

Multiple sclerosis is autoimmune disease that causes nerve damage due to demyelination. In more simple terms, it is a disease where an excessive immune response towards oneself, autoimmunity, occurs in parts of the central nervous system such as the brain and spinal cord or the optic nerves. Plaque psoriasis (psoriasis) is a chronic inflammatory disease of the skin characterized by erythema and scaliness or peeling in the skin. These symptoms not only affect the physical appearance of the body but can also affect a person's mental state and thus their quality of life.

To model multiple sclerosis, mice models with experimental autoimmune encephalomyelitis (Figure A) are widely used, while mice models with imiquimod-induced psoriasis (Figure B) are used for psoriasis. These two disease models are used in the technical guidance for disease modeling at our internal and external laboratories. They are also utilized in our joint

— STAFF —  
Associate Prof. Sung-IL Lee  
Assistant Prof. Masanori A. Murayama

research projects that examine the mechanisms that cause disease, and our development of therapeutic drugs and treatment methods.

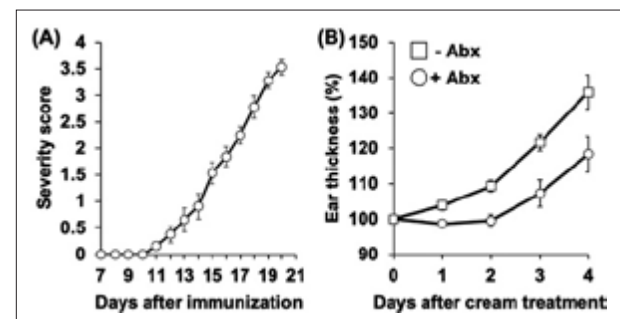


Figure A. Mouse Model with Multiple Sclerosis

Figure B. Mouse Model with Psoriasis (with administration of antibiotics +Abx, without antibiotics -ABx)

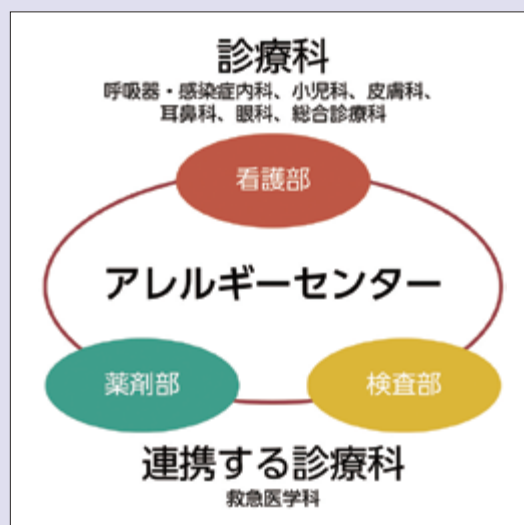
## The role of the CTRP molecules in causing autoimmune disease

The CTRP family molecules are secretory proteins similar to a complement C1q and an inflammatory cytokine TNF, which play an important role in immune response. It has been indicated that they are involved in the onset of autoimmune diseases because a large number of these proteins are secreted at lesion sites in rheumatoid arthritis. Our research has focused on two proteins that are particularly strongly expressed, CTRP3 and CTRP6, and we have established knockout mice lacking them to explore their role in autoimmune disease. We have found that while CTRP3 is involved in the regulation of Th17 T cell differentiation, which is strongly connected to the onset of autoimmune disease, and that CTRP6 is a regulator for the activation of the complement system, which controls inflammatory response and defense against infection. We are also currently undertaking further basic research for clinical application and engaging in the development of therapeutic drugs.

## 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、コメディカル（検査部、看護部、薬剤部など）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（医師やコメディカル）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「アレルギー疾患医療拠点病院」に選定され、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

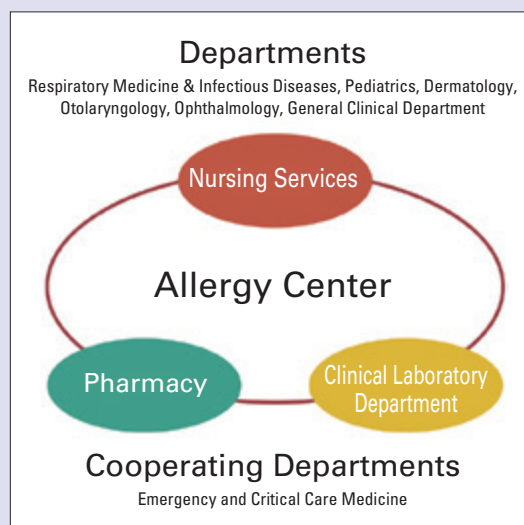
状をあまり反映していないため、新たなバイオマーカーの開発が急務となっています。そこで、当センターでは、各診療科が連携して、一般の病院ではおこなわれていない検査方法の一つである好塩基球活性化試験などの、新規バイオマーカーの開発をしています。具体的には、①呼気一酸化窒素を指標にした好酸球性上気道炎への実践応用、②リンパ球に発現するCX3CR1と病態との関連性、③非侵襲的好酸球の測定法の開発などに取り組んでいます。②に関しては、マウスリンパ球CX3CR1の発現は、アレルギー炎症時に優位になることを明らかにしているため（Nat Med. 2010 Nov;16(11):1305-12）、その臨床応用を検討しています。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、当該センターでは、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。



## Covering allergy treatment, research, and education

With one in two Japanese people now being affected by them in some way, allergies are said to be the “sickness of the Japanese people.” So that our university could provide a safe and quality treatment for the many people who suffer from allergies, and because one patient can have multiple allergies requiring the involvement of many different departments in their treatment, the KMU Hospital Allergy Center was established in 2017.

A key feature of the center is that we are creating a cross-sectional system for allergy diagnosis and treatment in cooperation with not only the doctors of our various departments, but also with other medical staff belonging to departments such as the Clinical Laboratory department, the Department of Nursing and the Department of Pharmacy (Figure 1). We are also actively involved in education and training activities, holding public lectures and courses for local medical workers (doctors and other medical staff) about allergies.



(Figure 1)

## The development into the KMU Group

Through sharing information with the KMU Medical Center and the KMU Kori Hospital, we are able to provide a uniform standard of treatment across all of our medical facilities in the Kita-Kawachi secondary medical area (Figure 2). In 2018, we were selected as a “Allergic disease medical core hospital” in Osaka prefecture and we have established a system so that we can respond to patients with intractable allergies.



(Figure 2)

## Study of allergic diseases

Generally, in order to explore the causes of allergies, a method for measuring allergen-specific IgE antibodies called a RAST test is used, but there are cases where the causes can still not be discovered. Furthermore, because the measurement values used in this test do not represent the state of the allergic condition

particularly well, the development of new biomarkers is becoming an urgent necessity. To meet this need, the Allergy Center is cooperating with each of our clinical departments to develop new biomarkers such as the basophil activation test, which is not used in typical hospitals. Other specific examples of our work include: (1) The use of exhaled nitrous oxide to measure airway eosinophilic inflammation; (2) Research into the relationship between allergic conditions and the expression of CX3C chemokine receptor 1 (CX3CR1) in lymphocytes; (3) The development of a non-invasive test method for eosinophil measurement. In regard to (2), because it has become clear that the expression of CX3CR1 in the lymphocytes of mice is prominent during allergic inflammation (Nat Med. 2010 Nov;16(11):1305-12), we are examining how this research can be used in clinical application. Point (3) is also a focus for us. Although an eosinophil count is a known biomarker for allergies, the only method for detecting it has been to take a measurement from the blood or use tissue samples collected during operations. Therefore, at the Allergy Center we are actively working to develop a non-invasive method that can measure the count of the eosinophil that are infiltrating the site of inflammation.



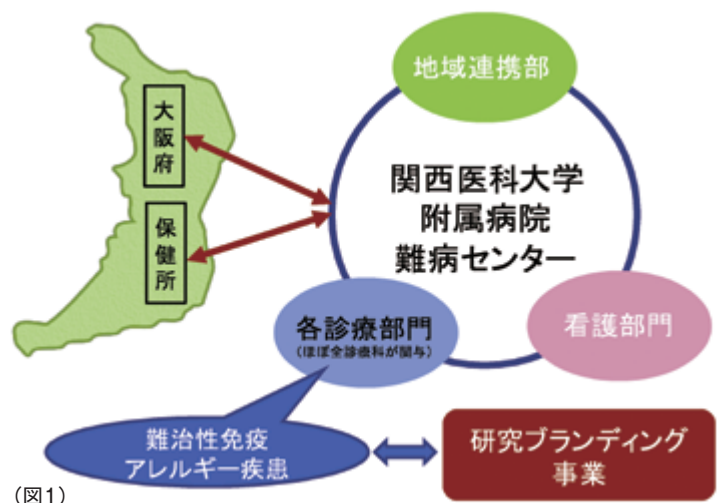
## 北河内地域の 指定難病患者の ニーズに応える

### STAFF

センター長 薬師寺 祐介  
副センター長 岡田 英孝

医学の発展による病態解明の進歩とともに、国の指定難病は増加し、現在333疾病が対象となっています。このような難病の多様性・希少性などの特性を踏まえ、早期診断・適切な疾病管理・質の良い療養生活が求められています。

当院は国の難病対策基本方針に基づく新たな難病医療提供体制を目指し、2018年11月1日付けで大阪府の難病診療連携拠点病院に指定されました。それを受けて2019年6月に当院にも難病センターが開設されました。難病センター



(図1)

では難治性免疫・アレルギー疾患が多く含まれており、日常の診療・情報収集の側面から研究ブランディング事業を支援して参りたいと思います(図1)

## 今後の具体的な展開

難病センターが設立されて1年が過ぎました。これまで、大阪府や保健所との情報共有、難病センター市民公開講座開催(図2)などを行ってきました。今後は、災害時の難病患者対応ネットワークの強化、臨床試験(治験)の情報収集・公開を通じて、大阪府の難病医療ネットワークの一員として、北河内地区の難病の早期診断から療養生活まで患者さんを支える体制の更なる充実に寄与していく所存です。



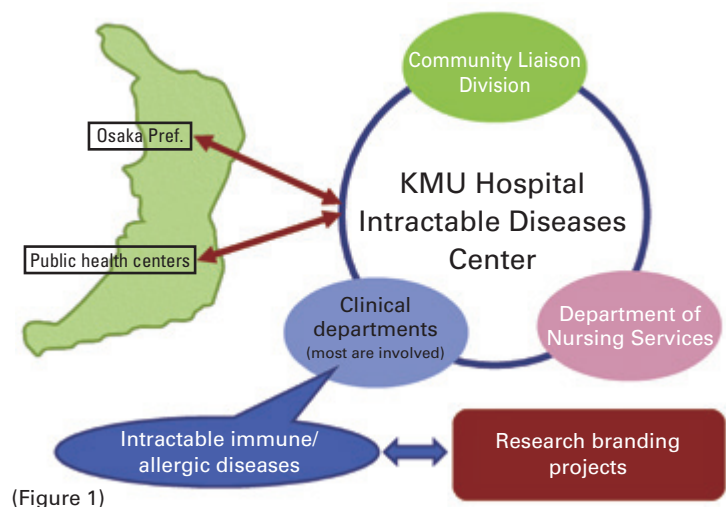
(図2)



## Responding to the Needs of Patients with Designated Intractable Diseases in the Kita-Kawachi Area

As the discovery of pathologies progresses thanks to developments in medicine, the number of nationally designated intractable diseases has increased, now reaching 333 illnesses. On the view of the characteristics of these diseases, including diversity and rarity, patients would need early diagnosis, appropriate disease management, and quality of life during medical care.

KMU Hospital aims to implement a new regime for providing healthcare for intractable diseases based on the government's Basic Policy on Measures against Intractable Diseases and was designated as an intractable disease treatment cooperation center for the prefecture of Osaka on November 1, 2018. With this designation, KMU Hospital opened its Intractable Diseases Center in June 2019. The center covers many intractable immune and allergic diseases, and we intend to support the research branding projects in the aspects of regular medical care and information gathering (Figure 1).



(Figure 1)

(Figure 1)

### Future developments

One year has passed since the opening of the Intractable Diseases Center. To date, we have engaged in such activities as sharing information with Osaka's government and public health centers and holding Intractable Diseases Center public lectures (Figure 2). As a member of Osaka's intractable disease medical care network, we intend to contribute in future to the further enrichment of the regime that supports patients in the Kita-Kawachi area from the early diagnosis of intractable diseases to their lifestyle during medical care, by strengthening networks for intractable disease patients during disasters and gathering and publishing information from clinical trials.



(Figure 2)

# 検体の保存・活用による 研究の推進と社会貢献

— STAFF —  
センター長 伊藤 量基  
副センター長 神田 晃

## 1. ブランディング事業におけるバイオバンクセンターの位置づけ

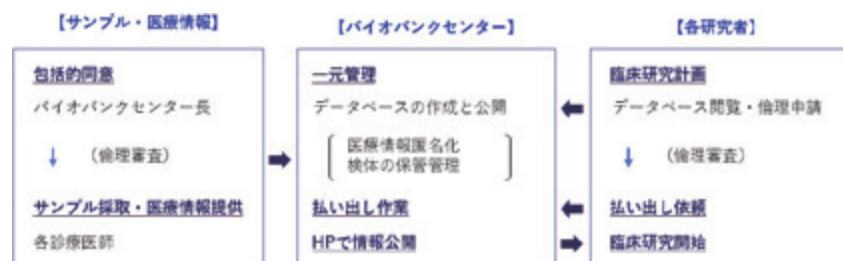
難治性の疾患、医学が発展した現在でもその診断、治療法が十分に確立されていません。しかし、医学研究によって、以前は有効な治療法がなかった病気についても、新しい治療法が開発されています。医学研究を行うためには、多くの患者様のサンプルや診療情報が必要です。同時に患者様の人権と安全性の確保が必要であり、国が定めた「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の順守が求められています。そこで、関西医科大学では、本ブランディング事業の一環として、難治性免疫・アレルギー性疾患のみならず、がんを含んだ様々な疾患のサンプルと診療情報を一元管理することが出来るKMUバイオバンクセンターを2020年4月に設立しました。

## 2. KMUバイオバンクセンターの目的

通常、患者様からサンプル採取保管するためには、その疾患における研究目的と方法などが明記された臨床研究の倫理承認が必要になり、多くの時間と労力を要します。貴重な臨床研究チャンスを逃してしまうかもしれません。そこで、現時点では、具体的な研究内容と方法が特定されていない将来の医学研究に利用するための包括的同意が必要となります。包括的同意を得たサンプルを一元管理するセンターを設立する事で、患者様の人権と個人情報の保護しながら、匿名化されたサンプルと医療情報を学内の研究者が自由に利用し、医学研究の活性化につながることを目的としています。

## 3. KMUバイオバンクセンターの体制と活動内容

KMUバイオバンクセンターは、本学附属生命医学研究所の総合研究施設の臨床綜研に設置されており、センター長、副センター長、運営委員、技官、事務官で構成されています。このように本センターは、研究者と関係性がない独立した組織であり、匿名化システムを用いた高度な匿名性を担保しています。また、センター内の匿名化されたサンプルと医療情報は、学内の研究者にイントラネットで公開されており、自由に保存された匿名化されたサンプルと医療情報を用いた臨床研究をおこなうことが可能となっています。また、本センターでは、定期的に運営委員会を開催し、① 包括的同意を得たサンプル収集、② 公平かつ公正なルール策定、③ 手順書とフローなどを確立する活動を行っています。（運用フローの概要は図参照。）ホームページでは、活動情報を順次公開しています(<http://www.kmu.ac.jp/research/bbc/index.html>)。



図：KMUバイオバンクセンターのフロー

# By the preservation and utilization of the specimen Promotion and social contribution of research



## 1. The Role of the Biobank Center in our Branding Project

Despite the advancements in medicine today, techniques for diagnosing and treating intractable diseases are still inadequate. However, thanks to medical research, new types of treatment are being developed for previously untreatable illnesses. In order to perform this research, samples and medical information from many patients is essential. At the same time, it is necessary to ensure the safety and rights of patients, and all research is required to follow the Japanese Government's Ethical Guidelines for Health Research Involving Human Subjects. As part of our branding project, in April 2020 we established the KMU Biobank Center to centrally manage medical information and samples for a variety of illnesses including not only intractable immune and allergic diseases but also cancer and other diseases.

## 2. Purpose of the KMU Biobank Center

Normally, in order to collect and store samples from patients, documents that clearly outlines the objective and the methods that will be used in the study of the disease must be prepared and ethical approval is required for clinical research. This process requires considerable time and energy to complete and it is possible that invaluable chances for research are lost. Therefore, it is important that complete approval can be acquired in the present that can allow samples and their medical information to be used in future research that has not yet established specific objectives and methods. Through the creation of the Biobank Center, we aim to assist and facilitate medical research. Samples that have gained complete approval can be centrally managed, and we are able to protect the rights and personal information of patients while allowing researchers at the university to freely use anonymized samples and medical information.

## 3. The Structure and Activities of the KMU Biobank Center

The KMU Biobank Center is located within the Clinical Research Laboratory of the Central Research Center at the Institute of Biomedical Science. Staff include the Director, the Assistant Director, technical officers, and administration staff. The center is independent from researchers, and a high degree of anonymity is guaranteed through the use of our anonymization system. Also, the center's anonymized samples and their medical information is available to researchers at our university via our intranet, so they can easily engage in clinical research that uses the samples and information. The center's management also regularly holds meetings regarding: (1) The collection of samples that have gained complete approval; (2) The establishment of just and official rules; (3) The creation of operating manuals and procedures. (See figure for an outline of the operating procedure flow)

Regularly updated information is available via our webpage: <http://www.kmu.ac.jp/research/bbc/index.html>

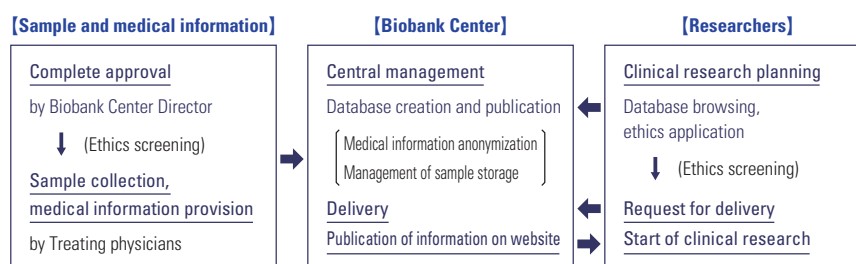


Figure: Process for KMU Biobank Center









# 「関西医科大学 研究ブランディング事業 研究紹介」

Kansai Medical University Research Branding Project : Research Introduction

2020年12月25日 第3刷発行

December 25, 2020 Third impression

編 集  
Editors

広報戦略室  
Division of Public Relations

教育研究企画室  
Division of Education and Research Planning

研究部  
Research Division

発 行 者  
Publisher

学校法人関西医科大学  
Kansai Medical University

問 合 せ  
Inquiries

〒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)

2-5-1 Shin-machi, Hirakata City, Osaka 573-1010 Japan

TEL:072-804-0101

