

寄附講座教授 関山 敦生 Endowed Chair Professor
寄附講座講師 笠原恵美子 Endowed Chair Lecture

Atsuo SEKIYAMA 06-6879-4093 brains@phs.osaka-u.ac.jp
Emiko KASAHARA 06-6879-4094 kasahara@phs.osaka-u.ac.jp

当講座では、健康に対するさまざまなリスクと健康破綻のプロセスを分子生物学的手法で「見える化」し、生体の分子メカニズムに基づいた適切な介入支援方法の提供に至ることを目指しています。

理想の実現のため、健康の破綻への関与が推測されるばかりでなく、疾患の増悪因子でもある、情動ストレスに特に注目し、こころのストレスが、体力の低下や病態の惹起・増悪・固定をもたらすメカニズムを明らかにします。

からだやこころが適切に機能しているか否か、言葉を換えれば健康度（ウェルネスレベル）を見える化する手法の確立を推進し、超早期投薬による悪化抑止や薬剤選択の効率化、生活・療養環境の適切化などの実現を支援する、新規検査診断薬の開発も行います。

いま健康であるか、病気であるかの別なく、あらゆるひとがより健康に生きるための方法とその方法を実践するための科学的ツールの提供を進めることが当講座のミッションです。

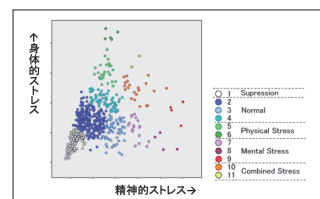


図2 血液中のサイトカインによるストレスの種類と程度の評価

3) 精神疾患の有無、発症や再発（再燃）を診断する検査薬および超早期治療薬の開発

疾患に適切に対応するためには、正確な状態把握が必須です。ところが、うつ病や統合失調症などの精神疾患は、専門家による面談や行動観察以外に状態把握の方法がなく、一方で、精神科医などの専門家の数が少なく、また会いづらいことから、発症後も適切な助けに会えないまま過ごす、投薬が効率よく行われないなどが起きやすい現状があります。精神疾患の診断薬は、精神医学の長年の夢でしたが、当講座では、血液中のサイトカイン濃度をマーカーとしてうつ病や統合失調症を判定できるという発見に基づき、臨床応用可能かつ病態に即した精神疾患の診断薬と予防薬（超早期治療薬）の研究・開発を進めています。

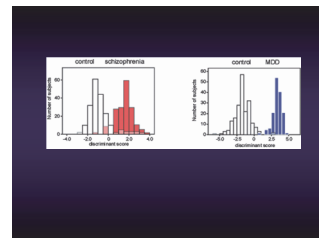


図3 統合失調症：schizophrenia、うつ病：major depressive disease の検出

4) 薬剤の適否や有効無効を投薬前に判定する方法の研究・開発

ファーマコジェネティクスならびに情報・計量薬学の発展は、投薬薬剤の適否判定に大きな成果をもたらしました。一方で、うつ病などのように、病期ごとに病態が異なる疾患に対しては、ゲノムのように固定された情報ではなく、血中の生理活性因子など生体の状態に伴って変動する因子を用いて状態を把握し、対処を決定することで投薬や治療をさらに効率化できる可能性があります。当講座では、上記2-3の検討と並行して、治療歴と投薬効果、ならびに血中のサイトカインの濃度等を検討することで薬剤投与のさらなる適切化のための投薬コンビナオン診断薬の研究、開発を進めます。

2-4の研究・開発は、生化学、タンパク科学、免疫学、臨床検査学、統計学、疫学、心理学、品質管理学など、幅広い領域への興味や知識が生きる研究です。精神疾患のあらたな治療薬の創薬シーズ発見や、副作用の減弱につながる可能性も想定しています。

1-4の研究は、細胞、動物モデルの検討と臨床研究によって進めていきますが、研究に参加することで、バイオインフォマティクス等、体外診断薬開発、創薬シーズ探索など幅広い実践に触れることができます。

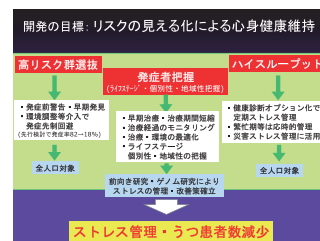


図4 研究開発の目標

研究課題

1) ストレスが病気を引き起こす経路を解明するための研究

さまざまな疾患の発症や増悪（悪化）に、情動ストレスが関与することが知られています。しかし、情動ストレスが疾患の惹起に関与する経路は十分には解明されていません。

当講座は、ストレスモデル動物や培養細胞を用いて、分子生物学的手法により、ストレスが生体の脆弱性を高め疾患の発生に至る経路を解明することをミッションとします。ストレス応答の際に体内で機能するさまざまな物質のうち、特にサイトカインに注目し、ストレスによって生体防御機構が変化するメカニズムの解明を分子レベルから進めていきます。過去の成果として、サイトカインの一種であるインターロイキン（interleukin: IL）18が、ストレス負荷によって副腎皮質から分泌され、さらにIL6を誘導することで、免疫応答や炎症の転帰に大きな影響を与える経路を見いだしました。また、細胞レベルでは、ミトコンドリアへのストレスがサイトカイン分泌を惹起する経路の一つを報告しました。生体応答が偏って破綻に至る経過を追う、新しい研究領域です。未知との出会いと探究心、そして健康への思いが試される研究です。

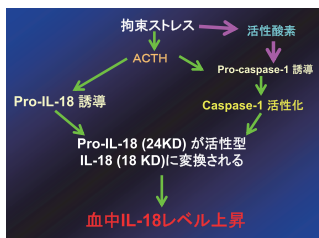


図1 ストレスによる血中IL18レベル上昇機構

2) 疾患の発症リスクの高まりを検出する超早期検査診断薬の開発

多くの疾患は、生活習慣や居住環境を意図的に調整することによってその発症を避けることができます。ストレスによるうつ病はその代表的なもので、気分調整薬や環境調整等によりストレスを抑制するなどの適切な支援によって、発症を防ぐことができると考えられています。しかし、現在に至るまでその方のようなストレスがどの程度加わっているかを客観的に判定する方法はありませんでした。当講座では、血液や唾液中のサイトカイン類がストレスのバイオマーカーとして用いられることを発見し、それを用いてストレスのレベルを評価したりうつ病発症のハイリスク群を選別したりするための検査診断薬の研究および開発を行っています。成果の一部は災害救援従事者の健康管理や働くひとの健康を守るために使われつつあります。

最近の主要論文

1. Physiological stress exacerbates murine colitis by enhancing proinflammatory cytokine expression that is dependent on IL-18. Matsunaga H, Hokari R, Ueda T, Kurihara C, Hozumi H, Higashiyama M, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Nakamura M, Kawaguchi A, Nagao S, Sekiyama A, Miura S. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011, 301(3):G555-64.
2. Mitochondrial density contributes to the immune response of macrophages to lipopolysaccharide via the MAPK pathway. Kasahara E, Sekiyama A, Hori M, Hara K, Takahashi N, Konishi M, Sato EF, Matsumoto S, Okamura H, Inoue M. *FEBS Lett*. 2011, 585(14):2263-8.
3. A role of the adrenal gland in stress-induced up-regulation of cytokines in plasma. Sekiyama A, Ueda H, Kashiwamura S, Nishida K, Yamaguchi S, Sasaki H, Kuwano Y, Kawai K, Teshima-Kondo S, Rokutan K, Okamura H. *J Neuroimmunol*. 2006, 171(1-2):38-44.
4. A stress-induced, superoxide-mediated caspase-1 activation pathway causes plasma IL-18 upregulation. Sekiyama A, Ueda H, Kashiwamura S, Sekiyama R, Takeda M, Rokutan K, Okamura H. *Immunity*. 2005, 22(6):669-77.
5. 生体負荷の指標剤および生体負荷の測定方法 PCT 出願番号 PCT/JP2007/052887 (日本特許 5069213 号) 筆頭出願人および発明者 関山敦生