

腸は司令塔！医食同源の機序解明 によるパラダイムシフト

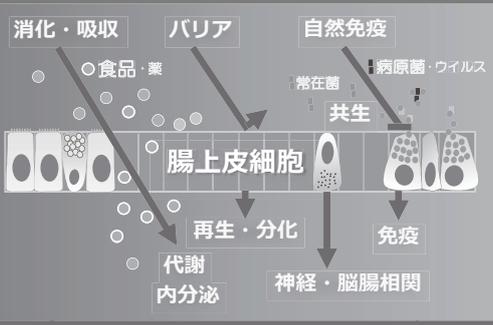
Paradigm shift in headquarter function of the intestine by clarifying mechanisms of health and disease



先端生命科学研究院 自然免疫研究室
Innate Immunity Laboratory, Faculty of Advanced Life Science

教授 綾部 時芳 Tokiyoshi AYABE, Professor
准教授 中村 公則 Kiminori NAKAMURA, Associate Professor

腸上皮細胞の多彩な機能の分子機構 を解明して腸内環境を制御する

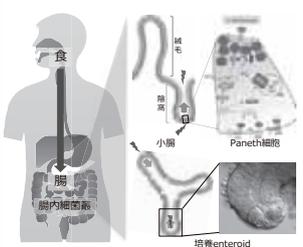


腸は、免疫をはじめ栄養吸収、再生、代謝、内分泌、神経など重要な機能を果たし、生体において様々な臓器間ネットワークを形成している。我々は腸上皮細胞を中心に据えて多彩な腸機能の分子機構を解析し、腸内環境を制御することによって様々な疾病の予防策や治療法を創生して健康長寿社会への貢献を目指している。腸からみれば「食」も「医薬」も同じであり、腸内環境から医食同源の機序を解明して予防医療のパラダイムシフトを起こしたい。

To understand and control intestinal environment, we study molecular mechanisms of intestinal epithelial cell functions. The intestine elicits multiple vital functions such as immunity, nutrient absorption, regeneration, endocrine and nerve, and forms various inter-organ networks. We target intestinal epithelial cells to analyze molecular function and to regulate the intestinal environment. Our goal is to contribute to creating healthy-longevity society by developing new methods for preventing and treating disease. We will reveal mechanisms of health and disease from the intestine, and make a paradigm shift.

1 Paneth細胞が担う生体恒常性維持の機序 と腸内環境ネットワークの解明

Clarification for mechanisms of Paneth cell function in homeostasis maintenance and intestinal environment network

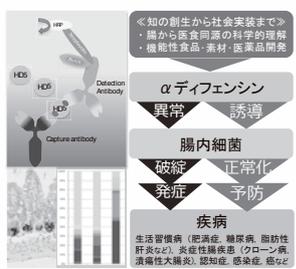


感染刺激やコリン作動神経性刺激を受けた小腸上皮細胞の一系統であるPaneth細胞は、抗菌ペプチドαディフェンシンを速やかに分泌して、病原菌のみを選択的に殺菌することにより感染防御と腸内細菌との共生に貢献することを我々は明らかにした。また、単離小腸陰窩や小腸上皮の三次元培養系であるenteroidを用いて、Paneth細胞の分泌機能に関わる分子機序を共焦点レーザー顕微鏡など最先端分析手法を駆使して解明している。

Paneth cell, a lineage of small intestinal epithelial cells, secretes antimicrobial peptide named α-defensin in response to bacteria and cholinergic stimuli. We revealed that secreted α-defensin contributes to innate immunity and symbiosis by selective microbicidal activities against pathogens. Using isolated crypt and enteroid, 3D structure culture system of small intestinal epithelial cells, we are studying Paneth cell functions by use of sophisticated methods including confocal microscopy.

2 「食」と「腸」と「腸内細菌」が作る腸内環境 サイエンスから予防医療まで

From advanced science in intestinal environment created with "food", "intestine" and "microbiota" to preventive medicine



腸に常在する莫大な数の腸内細菌が様々な疾病に関与することがわかってきた。Paneth細胞が分泌するαディフェンシンは腸内細菌を制御することから、①食品や医薬品、②αディフェンシン、③腸内細菌の三者が形成する腸内環境の仕組みを検証し、疾病の機序を解明することで腸はからだの司令塔であることを証明したい。研究による知の創生を、産学・地域連携を通して健康維持や予防医療という社会実装に繋げる。

It has been known that a huge number of microbiota residing in the intestinal lumen has a link to many diseases such as lifestyle disease and inflammatory bowel disease. Because α-defensin regulates the intestinal microbiota, intestinal environment is defined by food/medicine, α-defensin, and microbiota. We will verify headquarter function of the intestine focusing on the intestinal pathogenesis of disease, and further implement preventive medicine socially.

Contact Us ayabe@sci.hokudai.ac.jp

北キャンパス総合研究棟2号館（次世代物質生命科学研究所）4階
Frontier Research Center for Advanced Material and Life Science 4F
<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/infisig/>

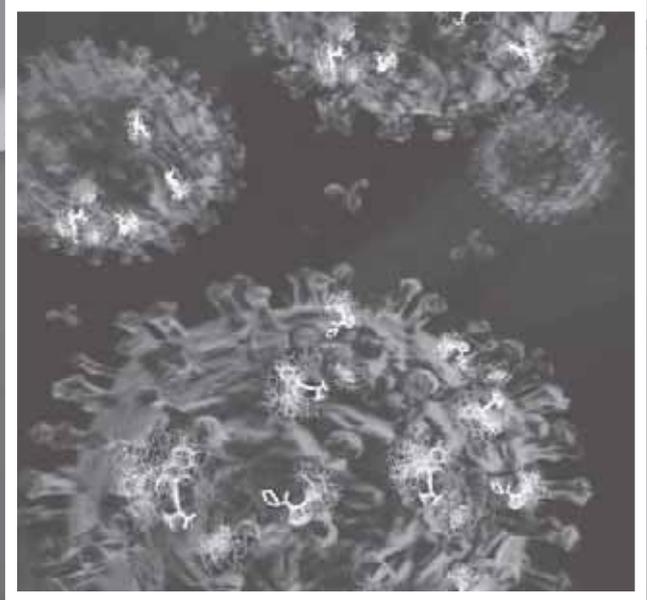
動的エピトープ理論と独創的糖鎖工学に基づく合理的な創薬システムの構築

Rational drug discovery based on a theory of dynamic epitope and innovative glycotecnology platform

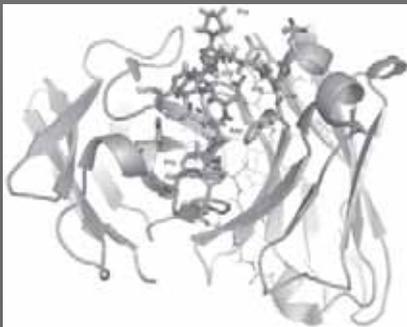


先端生命科学研究院 先端生体制御科学研究室
Laboratory of Advanced Chemical Biology, Faculty of Advanced Life Science

教授 西村 紳一郎 Shin-Ichiro NISHIMURA, Professor
教授 比能 洋 Hiroshi HINO, Professor
助教 ガルシア マルティン Fayna Maria Garcia Martin, Assistant Professor
ファイ マリア



遺伝情報の翻訳後修飾の謎を化学のメスで解剖すれば新たな視点で生命を俯瞰できる

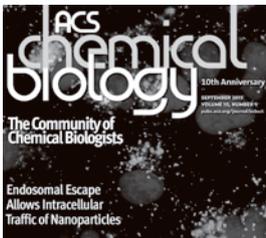


私達は「遺伝情報が翻訳後修飾される際の分子機構やその生物学的意義」を解明する過程で「タンパク質の抗原構造が疾患特異的に、しかもダイナミックに変化している」ことを発見しました。例えば、癌と間質性肺炎の患者のある同一のタンパク質の糖鎖構造の違いにより抗原ペプチド領域の立体構造が大きく変化します。この発見が契機となり、静的な抗原性が動的な翻訳後修飾により変貌することを意味する新概念「動的エピトープ理論」を提案しました。このような疾患特異的な動的エピトープを攻撃する抗体医薬品の研究開発を堅牢な産学連携により推進しています。

Toward personalized medicine, our goal is to establish a promising strategy for the rational drug discovery system from disease-relevant "dynamic epitopes" based on the specific posttranslational modification of the key glycoproteins. Our new glycotecnology platform, notably glycoblotting-based high throughput glycomics and microarray displaying robust synthetic glycopeptides library, allowed for the development of epitope-defined antibodies showing potent anti-cancer activities.

1 ナノソーム：革新的スマートナノ分子シャトルによる癌細胞内空間への薬剤送達

Nanosome: Targeting endocytic trafficking of cancer cells by smart nanomedicine platform

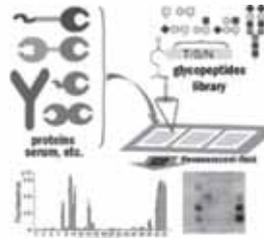


試験管内や培養細胞系で有効とされる医薬品候補のほとんどは臨床試験の最終段階でドロップアウトしています。一方、既存のDDS技術のみでは多様な薬剤の機能を大幅に向上させることは極めて困難です。私達が開発したナノサイズの細胞モデル「ナノソーム」は薬剤を効率良く目的の組織・細胞内空間あるいは特定のオルガネラに運搬して効果的に機能させる普遍的で汎用性に富む革新的な方法論として期待されています。

Despite emerging potentials of nanoparticles for *in vivo* medical applications, the clinical translation of nanomedicines has been limited due to its low delivery efficiency to the targeted solid tumours. We demonstrated that small nano-sized hard-core particles coated by cell membrane-mimic monolayer, namely "nanosome", can be a new-generation smart nanomedicine platform allowing for highly specific and efficient intracellular molecular targeting therapy. Representative cell images (A549) showing intracellular distribution of QD conjugates (green) when coincubated with human lung cancer cell lines for 2 h (selected as the cover of ACS Chem. Biol. on September 2015).

2 高感度・低ノイズマイクロアレイ法による複合糖質-タンパク質間の相互作用解析

High-sensitive, low background microarray analysis of glycoconjugate-protein interaction.



私達は複合糖質ライブラリの迅速合成法とマイクロアレイへの提示技術を融合し、複合糖質-タンパク質間相互作用の一斉迅速解析法を確立しました。従来の共焦点光学系に加えて、全反射場を用いた低ノイズ・高感度・迅速測定技術の構築が実現して、癌や神経疾患に関わる糖質-タンパク質間の相互作用の解明や、実用的な疾患バイオマーカー探索の研究開発が加速されました。

(研究プロジェクトリーダー 比能 洋 教授)

Glycoconjugate-protein interaction analysis method was established by the combination of rapid synthetic protocol of glycoconjugates library and high-throughput printing of the library on a slide plate. Addition to confocal laser scanning method, evanescent-field type scanning method allowed to analyze the microarray slide in highly sensitive and low background level. Elucidation of structure-activity relationship of glycoconjugates and proteins, and development of biomarker related to various cancer and neurological disorder are in progress by exploiting this technology. (Research Project Leader : Dr. Hiroshi HINO)

Contact Us

E-mail shin@sci.hokudai.ac.jp

北キャンパス総合研究棟2号館(次世代物質生命科学研究棟)5階・6階
Frontier Research Center for Advanced Material and Life Science 5F/6F
<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g4/index.html>

運動器疾患に対する革新的治療法開発

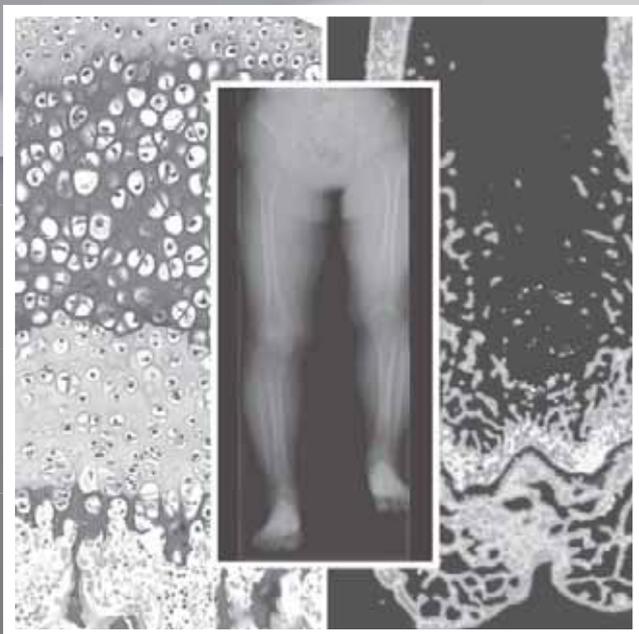
From Bench to Bedside

Bringing you cutting-edge research for
“Hope To Cures” of locomotor apparatus
diseases



医学研究院 機能再生医学分野 整形外科教室
Department of Orthopedic Surgery, Graduate School of Medicine

教授	岩崎 倫政	Norimasa IWASAKI, Professor
特任教授	近藤 英司	Eiji KONDO, Professor
准教授	高畑 雅彦	Masahiko TAKAHATA, Associate Professor
特任准教授	須藤 英毅	Hideki SUDO, Associate Professor
特任准教授	古川 潤一	Jun-ichi FURUKAWA, Associate Professor
特任准教授	角家 健	Ken KADOYA, Associate Professor
講師	小野寺 智洋	Tomohiro ONODERA, Lecturer
助教	アラ-テルカウィ	Alaa TERKAWI, Assistant Professor



From Laboratory to Clinic



私たちの研究室は、運動器疾患（関節疾患、骨粗しょう症、脊椎疾患、神経損傷など）に関する研究をしています。具体的には、組織再生など革新的治療法の開発、病因の解明を元にした新規予防・診断方法開発などです。臨床で得られる知見、材料を元に、分子、糖鎖、細胞レベルの解析を行い、臨床的動物モデルで確認して、最終的に患者さんの元に還元することを目指しています。

Our research interests focus on the understanding of the pathology and molecular signaling mechanisms of locomotor apparatus diseases, and the development of advanced and novel therapies. We aim to move our approaches all the way from basic research to a clinical application and back to the laboratory for further improvement.

1 高純度硬化性ゲルを用いた 低侵襲軟骨再生治療法の開発

Acellular technique with an ultra-purified alginate gel for cartilage repair

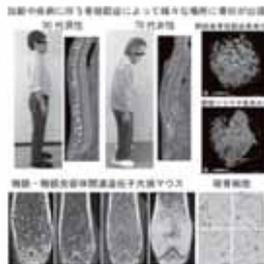


アルギン酸を高純度に精製した極めて細胞毒性が低い「UPAL®ゲル」を製薬会社と共同開発した。本材は幹細胞の足場となり、軟骨分化を促進することで、良好な軟骨再生を誘導する。また、損傷部に導入してからゲル化することが可能であるため、軟骨損傷部の形状に依存しない優れた構造適合性を有する。これらの特性により低侵襲かつ安価な一期的無細胞移植軟骨再生治療の臨床応用を目指し、現在、臨床治験を行なっている。

Ultra-purified alginate gel (UPAL® gel) has been recently developed in our laboratory as a scaffold for cartilage repair with no cytotoxicity. UPAL® gel has proven to accelerate cartilage healing through inducing chondrogenesis. This acellular technique is minimal invasive, cost-effective and simple approach for osteochondral defects. Our technique has been approved for clinical trials since 2016.

2 糖鎖-糖鎖受容体を介した骨代謝制御機構に関する研究

Research Theme2 Glycobiological approach to elucidate the mechanism of bone metabolism control



本邦における骨粗鬆症の罹患患者数は1260万人に上り、寝たきり(要介護)の原因となっており社会的問題となっている。骨粗鬆症は骨形成・骨吸収のバランスの不均衡によって惹起される。当グループでは、糖鎖生物学的アプローチから、骨代謝制御機構に関わる分子を特定し、その制御機構の解明と病態における役割の検証を行っている。最終的には実臨床に応用可能な新規薬剤の開発を進める予定である。

There are over 1,260 thousand patients with osteoporosis in Japan. Osteoporosis is the crucial cause disease of fragility fracture. Osteoporosis is caused by the imbalance of bone metabolism. Our group detected the molecular to have a crucial role to control bone metabolism via glycobiological approach, and investigated control mechanism and role in pathological state. Finally, we plan to approach the clinical application for osteoporosis patients.

Contact Us

kadoya@med.hokudai.ac.jp (角家)

次世代物質生命科学研究所 3階
Frontier Research Center for Advanced Material and Life Science 3F.
<http://www.hokudaiseikei.jp/>

生体脂質機能の解明と その健康素材への応用開発

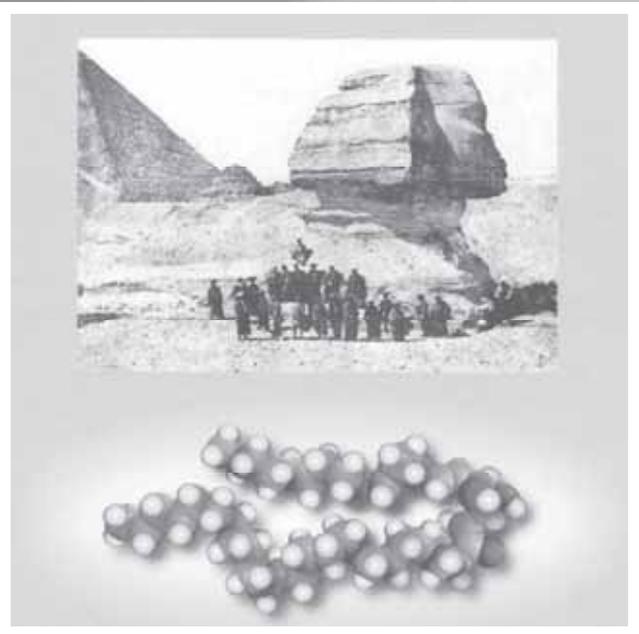
Study of Biolipid Functions
towards Improvement of Health



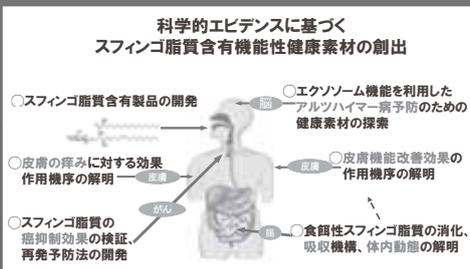
先端生命科学研究院 脂質機能性解明研究部門

Laboratory of Biolipids, Faculty of Advanced Life Science

- 招聘客員教授 五十嵐 靖之 Yasuyuki IGARASHI, Professor
 特任准教授 湯山 耕平 Kohei YUYAMA, Associate Professor
 客員准教授 白杵 靖剛 Seigo USUKI, Associate Professor
 博士研究員 三上 大輔 Daisuke MIKAMI, Postdoctoral Fellow
 客員教授 向井 克之 Katsuyuki MUKAI, Professor (DAICEL)
 (株式会社 ダイセル)



スフィンゴ脂質など生体脂質の働き を知り、機能性素材として活用する

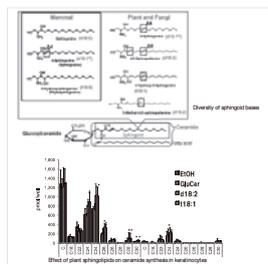


生体内には多種多様な脂質分子が存在し、生体膜成分、エネルギー源、シグナル分子として多彩な役割を担っている。我々は、スフィンゴイド塩基を基本骨格にもつスフィンゴ脂質(名前はスフィンクスに由来)を主な標的として、その生体機能の解明を目指している。また、これまでに明らかとなったスフィンゴ脂質の皮膚機能改善効果やアルツハイマー病原因物質除去作用を活用し、(株)ダイセルと共同で機能性健康素材の研究開発を行なっている。

Sphingolipids (the name derived from sphinx) are highly bioactive lipids as signal regulators and membrane components. In our laboratory, we have studied the biological and pathological functions of sphingolipids, and developed lipid-based health functional materials collaboratively with DAICEL corporation.

1 スフィンゴ脂質の消化吸収と皮膚機能改善のメカニズム解明

Research of molecular machinery underlying improvement of skin functions by sphingolipids

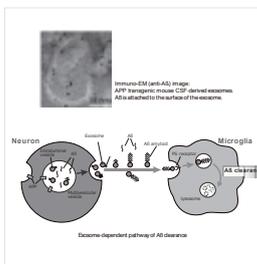


スフィンゴ脂質は表皮バリア増強やかゆみ抑制など皮膚機能改善効果をもつ。しかし、その効果の分子機構についてはほとんど不明なのが現状である。本研究室では、皮膚機能改善にむけた新たな機能性素材開発への基盤を構築することを目標とし、各種素材から調製したセラミド類(それぞれに特有のスフィンゴイド塩基)を食餌として摂取した場合の代謝、体内動態を明らかにすると共に、皮膚機能改善効果の詳細な分子機構の解明を目指す。

Sphingolipids can improve several skin conditions such as epidermal barrier and itch nerve extension. To develop functional materials to refine skin functions, we have examined the in vivo dynamics of dietary sphingolipids and molecular mechanism underlying improvement of skin functions by dietary sphingolipids from different biogenic sources.

2 脂質膜小胞エクソソーム機能を利用したアルツハイマー病予防法の開発

Discovery of preventive care strategy for Alzheimer's disease by regulation of extracellular lipid vesicles, exosomes



エクソソームは直径100nm前後の細胞外ナノパーティクルで、スフィンゴ脂質代謝によって産生が制御されている。我々はこれまでに神経細胞由来エクソソームが脳内でアルツハイマー病の原因物質Aβの分解除去を促進することを明らかにしている。本研究室では、エクソソーム産生の分子機構の解明などの基礎研究を進めると共に、脂質ベースのエクソソーム産生促進物質を探索し、新規アルツハイマー病予防法開発を行う。

The roles of exosomes, a group of extracellular vesicles, are emerging in neurodegenerative disease. Neuron-derived exosomes can promote to remove brain Aβ, a pathological agent of Alzheimer's disease (AD). We have explored lipid-based molecules to accelerate exosome production and developed new strategy of preventive care for AD.

Contact Us

kyuyama@pharm.hokudai.ac.jp (湯山)

北キャンパス創薬基盤技術研究所(シオノギ創薬イノベーションセンター)2階
Shionogi Innovation Center for Drug Discovery 2F
http://biomem.pharm.hokudai.ac.jp