

田中 宏幸

Hiroyuki TANAKA

所属 Affiliation

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科・教授

(医療情報学専攻・生体制御研究領域)

岐阜薬科大学・教授 (生体機能解析学大講座・免疫生物学研究室)

岐阜大学高等研究院 One Medicine トランスレーショナルリサーチセンター (COMIT)・

教授 (革新的モダリティ創出部門)

United Graduate School of Drug Discovery and Medical Information Sciences, Gifu University; Professor (Field of Biofunctional Control, Medical Information Sciences Division)

Gifu Pharmaceutical University; Professor (Laboratory of Immunobiology, Department of Biofunctional Analysis)

Center for One Medicine Innovative Translational Research

(COMIT); Professor (Division of Innovative Modality Development)

専門

Research Area

免疫学、アレルギー学、生理学、薬理学

Immunology, Allergology, Physiology, and Pharmacology

研究課題

代表的な研究

① ダニ抗原による喘息発症のメカニズムの解明

近年、何らかのアレルギー疾患を患う患者数は国民の約 1/3 とされており、この 50 年間においてもアレルギー疾患患者数は漸増しています。その理由の一つに、生活環境の変化に伴う室内環境抗原である家ダニの影響が考えられています。そこで、私たちは、最近、ダニ抗原をマウスの気管内に反復投与することにより、喘息様病態形成が生ずるを見出しました。本モデルは、これまでの様々なモデル動物に比し、より臨床に近いモデルと考えられることから、現在、本モデルを用いて喘息発症機序の解明ならびに治療薬および予防薬の探索を行っています。最近、私たちはダニ抗原の認識にいくつかの受容体が関与していることを見出し、現在、そのメカニズムに関して解析を勧めています。

② アレルギー疾患の発症に及ぼす環境因子の影響

上述のように、アレルギー疾患が漸増している要因として環境因子の影響が指摘されていますが、科学的根拠は少ないのが現状です。例えば、ディーゼル排気粒子、ウイルス感染、大腸菌由来毒素などが、その候補として想定されていますが、メカニズムについての解析はほとんど進んでいません。私たちは、最近、いくつかの微生物由来刺激が上述のダニ抗原誘発喘息の発症を促進あるいは抑制することを見出し、そのメカニズムの解析を進めています。また、これらの研究からワクチン開発あるいは治療標的の探索に繋がると考えています。

③ タバコ煙曝露による肺気腫の発症メカニズムならびに環境因子の影響

慢性閉塞性呼吸器疾患 (COPD) は、非可逆性かつ進行性の気流制限を特徴とする疾患であり、末梢気道の炎症および肺胞の破壊などの病態を示します。COPD は 2020 年には世界の死因別死亡率の 3 位になることが推測されており、医療経済的にも負担の大きな疾患です。現在、本疾患に対する第一選択薬は抗コリン薬ですが、進行性の病態を抑制する治療薬はありません。そこで私たちは、タバコ曝露と環境要因とを組み合わせることにより、短期間のタバコ煙曝露により臨床病態を模倣するマウスモデルを作成し、その発症機序の解明ならびに治療標的の探索を行っています。

④ シックハウス症候群 (SHS) の発症メカニズムに関する基礎的研究

SHS は、「建物内環境における化学物質の関与が想定される、皮膚・粘膜症状や、頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症状群で、明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く」と狭義では定義されています (2007 年厚労科研費班会議) が、その発症機序についてはほとんどわかっていません。そこで、私たちは原因物質として考えられている揮発性有機化合物 (ホルムアルデヒドなど) を用いて、マウスによる皮膚炎モデルを作製し、発症機序の解明ならびに治療薬の探索を行っています。

このほか、⑤喘息難治化の機序解明・⑥慢性喘息における気道組織再構築の機序解明・⑦新規抗喘息薬の開発研究・⑧感染性肺疾患治療薬の開発研究などを行っています。

私たちは「病気で苦しむ患者さんにより良い薬を」を胸に、一貫してヒトの病気、特にアレルギー疾患・呼吸器疾患の動物モデルを開発し、それらのモデルあるいは細胞を用いて、図のように病態解明を個体・細胞・遺伝子まで遡って行うことにより、新規治療ターゲットの探索ならびに治療薬の適正使用を目指しています。興味のある方は、まず、見学にお越しください。

① **Mechanisms of onset of mite-induced allergic asthma**

Approximately one-third of the population of Japan are said to be allergic to certain allergens, and indeed, the number of allergy patients has gradually increased in the last 50 years. One of the reasons for this increase is the increasing influence of an indoor allergen house mite, attributed to the changes in our living environment. We recently found that repeated administration of the mite allergen into mouse trachea induces asthma-like conditions. We believe that this model represents clinical cases of mite-induced allergic asthma better than other models. We are currently investigating the mechanisms of onset of mite-induced allergic asthma, while searching for preventive and therapeutic agents using this model. We have recently discovered several receptors involved in the recognition of mite allergen epitopes and are now investigating the recognition mechanism.

② **Influence of environmental factors on the onset of allergic diseases**

Environmental factors are thought to contribute to the increasing prevalence of allergies, but not enough scientific evidence supports this claim. Diesel particulate matter, viral infection, and E. coli toxins are likely candidates, but how they influence the onset is largely unknown. We recently found that several microbial stimuli either enhance or suppress the onset of mite-induced allergic asthma, and we are currently investigating the underlying mechanisms. We believe that our findings will lead to the development of vaccines or the identification of therapy targets.

③ **Mechanisms of the onset of pulmonary emphysema induced by exposure to environmental tobacco smoke**

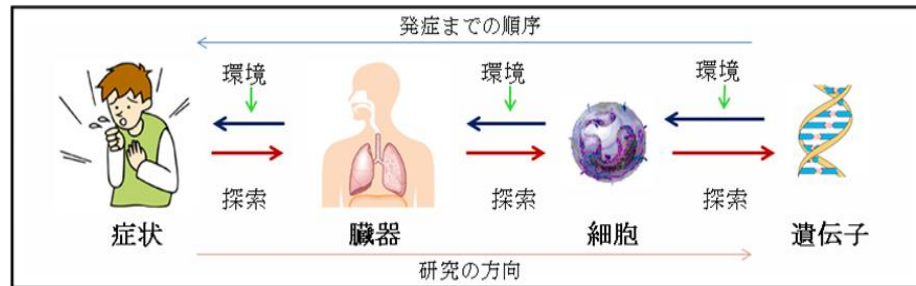
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an irreversible and progressive disease characterized by airflow limitation, inflammation of peripheral airways, and alveolar damage. It is expected to be the third leading cause of death worldwide in 2020, and has a significant cost impact. An anticholinergic agent is a first-line agent, but no drugs can reverse pathologic changes. We combined environmental tobacco smoke and environmental factors and successfully developed a mouse model that represents clinical pathology after a short-term exposure to environmental tobacco smoke. We are currently investigating the underlying mechanisms while trying to identify therapeutic targets.

④ **Basic research on the mechanism of the onset of sick house syndrome (SHS)**

SHS is defined in a narrow sense as "various nonspecific symptoms such as skin and mucosal symptoms, headache, and fatigue, excluding poisoning, allergies, and others symptoms with medically proven causes and pathology" (project supported by 2007 grant-in-aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare). However, the mechanism of the onset of SHS is largely unknown. We developed a mouse model of dermatitis induced by volatile organic compounds (e.g., formaldehyde) and are currently investigating the underlying mechanisms and therapeutic agents.

We are also interested in the mechanism of asthma progression that leads to intractable status, the mechanism of airway tissue reconstruction in chronic asthma, the development of novel drugs for asthma treatment, and the development of drugs for the treatment of infectious pulmonary diseases.

We aim to deliver better drugs to patients, especially to those with allergic diseases and respiratory diseases. To achieve this goal, we develop and combine animal models with cellular models to investigate the pathological mechanism at the individual, cellular, and molecular levels, thereby identifying novel therapy targets and optimal use. Please visit our laboratory if you are interested in any of our projects.



研究業績

(過去 5 年)

1. Yamashita H, Matsuhara H, Tanaka H, Inagaki N, Tsutsui M. Oral allergy induction through skin exposure to previously tolerated food antigens in murine models. J Pharmacol Sci. 152;76-85 (2023) (IF:3.58, CS:6.1) 査読あり
2. Yamada H, Yamada Y, Iihara H, Kobayashi R, Tanaka H, Suzuki A. A pharmacist check of patients' infection-related condition prior to drug preparation reduces anticancer drug wastage after mixing: a retrospective study. Journal of Pharmaceutical Policy and Practice (2023). (IF:3.09, CS:3.4) 査読あり
3. Hattori K, Takagi H, Ogata Y, Yamada T, Horiba H, Fukata K, Sakaida T, Yashiro Y, Hasegawa S, Hiroyuki Tanaka. Immunostimulatory effects of subcritical water extract of *Ganoderma*. Biomedical Reports 10.3892/br.2022.1583 (2022) (IF:2.3, CS:3.7) 査読あり
4. Umetsu R, Tanaka M, Nakayama Y, Kato Y, Ueda N, Nishibata Y, Hasegawa S, Matsumoto K, Takeyama N, Iguchi K, Tanaka H, Hinoi E, Inagaki N, Inden M, Muto Y, Nakamura M. Neuropsychiatric adverse events of montelukast: an analysis of real-world datasets and drug-gene interaction network. Front Pharmacol. 20 Dec (2021) (IF:5.99, CS:6.6) 査読あり
5. Yamashita H, Shigemori A, Murata M, Tanaka H, Inagaki N, Tsutsui M, Kimura M. Impact of orally-administered oligosaccharides in a murine model of food allergy. J Functional Food. 85;104643 (2021) (IF:5.22, CS:9.6) 査読あり
6. Takayama S, Kawanishi M, Yamauchi K, Tokumitsu D, Kojima H, Masutani T, Iddamalgoda A, Mitsunaga T, Tanaka H. Ellagitannins from *Rosa Roxburghii* suppress poly(I:C)-induced IL-8 production in human keratinocytes. J Natural Med. 75; 623-632, (2021). (IF:3.2, CS:4.3) 査読あり
7. Yamada H, Kobayashi R, Shimizu S, Yamada Y, Ishida M, Shimoda H, Kato-Hayashi H, Fujii H, Iihara H, Tanaka H, Suzuki A. Implementation of a standardised pharmacist check of medical orders prior to preparation of anticancer drugs to reduce drug wastage. Int J Clin Pract. 74:e13464, (2020). (IF:3.15, CS:1.9) 査読あり
8. Yamashita H, Hayashi T, Saneyasu K, Matsuhara H, Matsui T, Tanaka H, Inagaki N. Immune suppression of food allergy by maternal IgG in murine models. Allergol Int. 67; 506-514, (2018). (IF:7.48, CS:9.8) 査読あり
9. Matsui T, Yamashita H, Saneyasu KI, Tanaka H, Ito K, Inagaki N. Vitamin D deficiency exacerbates sensitization and allergic diarrhea in a murine food allergy model. Allergol Int. 67; 289-291, (2018). (IF:7.48, CS:9.8) 査読あり
1. 松本知大、渡邊明子、高木 寛、長谷川靖司、中田 悟、田中宏幸。ノブドウエキス含有飲料による膝関節の違和感等の改善効果。日本補完代替医療学雑誌。15; 9-14, 2018. 査読あり

外部資金

(過去 5 年)

1. 令和 3～5 年 AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業（医薬品等の品質、有効性、安全性等の評価、分析法等の開発に資する研究）研究課題名「医薬品等の含有成分によるアレルギー発症防止のための評価手法開発に関する研究」研究開発分担者
2. 令和 4～6 年 AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業 研究課題名「鶏卵アレルギー児に対する舌下免疫療法の試み」研究開発分担者
3. 令和 4～6 年 科学研究費補助金（基盤研究（C））課題番号 22K08548「気道上皮細胞に残るアレルギー曝露の免疫記憶が惹起する性依存的喘息重症化機構の解明」研究分担者
4. 平成 30～32 年度 科学研究費補助金（基盤研究（C））課題番号 18K08393「アレルギー性気道炎症における 2 型システインロイコトリエン受容体の意義の解明」研究代表者
5. 平成 30 年度 ニッポンハム食の未来財団 共同研究助成 「魚アレルギー免疫療法を見据え

	<p>た複合的低アレルギー化コンポーネントの開発」共同研究者 この他、企業と共同研究あるいは受託研究契約を締結している。</p>
特許	<p>1. 中村 裕之、日下 幸則、菅沼 成文、櫻井 克年、康 峪梅、秋丸 国広、弘田 量二、石塚 悟史、永井 博弐、稲垣 直樹、田中 宏幸、竹之内 渉、上阪 茂実 アレルギー発症予防用フィルター 特許公開 2009-214016</p> <p>2. 田中宏幸、飯沼宗和 抗アレルギー活性化化合物及びその用途 国際公開番号 WO2014/148136 A1</p>
所属学会 (役職)	<p>日本アレルギー学会（代議員／東海地方会幹事／学術大会委員／学会誌「アレルギー」編集委員／試験問題作成委員）、日本薬理学会（学術評議員／英文誌 J Pharmacol Sci, Advisory Board Member）、日本炎症再生医学会（評議員）、日本免疫学会、日本薬学会、和漢医薬学会、Collegium Internationale Allergologicum (Membership)</p>
受賞	<p>2000 年 国際アレルギー臨床免疫学会 Abstract Prize (Sydney) 2001 年 平成 13 年度日本薬学会東海支部学術奨励賞 (岐阜) 2002 年 AstraZeneca Asthma Research Award2002 (東京)</p>
略歴	<p>平成 3 年 3 月 岐阜薬科大学製造薬学科卒業 平成 5 年 3 月 岐阜薬科大学大学院博士前期課程修了 平成 5 年 4 月 山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）入社 （つくば研究所勤務） 平成 6 年 1 月 岐阜薬科大学助手（薬理学講座） 平成 10 年 6 月 博士（薬学）（岐阜薬科大学永井博弐教授） 平成 10 年 9 月 カナダモントリオールノートルダム病院アレルギー研究部博士研究員 （文部省在外研究員 1 年間） 平成 17 年 6 月 岐阜薬科大学講師（薬理学講座） 平成 18 年 10 月 岐阜薬科大学助教授（薬理学講座） 平成 19 年 4 月 岐阜薬科大学准教授（所属名称変更 機能分子学大講座 薬理学研究室）兼担 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科准教授 令和 2 年 4 月 岐阜県保健環境研究所 生活科学部 部長研究員兼生活科学部長 令和 3 年 4 月 岐阜薬科大学准教授（所属名称変更 生体機能解析学大講座免疫生物学研究室） 令和 4 年 4 月 現職 令和 5 年 1 月 兼担 岐阜大学高等研究院 One Medicine トランスレーショナルリサーチセンター (COMIT)・教授</p>