

令和 2 年 6 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05019

研究課題名(和文) 家畜対応型の抗病性イムノバイオティクス選抜・評価系の確立とその応用戦略

研究課題名(英文) Development of an evaluation system for anti-disease immunobiotics of livestock and its applied strategy

研究代表者

北澤 春樹 (Kitazawa, Haruki)

東北大学・農学研究科・教授

研究者番号：10204885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：世界初となる家畜対応型のイムノバイオティクス(粘膜免疫調節機能性プロバイオティクス)のインビトロ抗病性選抜・評価系を構築し、その発展的利用による家畜健全育成技術基盤を確立した。具体的には、家畜由来腸管上皮細胞株を用いて、細菌・ウイルス等腸管病原体の感染系を確立し、感染防御能を指標とした評価系を構築した。さらに、本評価系により、抗病性イムノバイオティクスを選抜し、インビボ評価により本評価系の有用性を検証することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果により、家畜に応用可能な抗病性イムノバイオティクスの的確な選抜・評価が可能となり、家畜健全育成技術の向上と抗病性機構解明が飛躍的に進む。それにより、薬剤のみに頼らない安全な畜産食品生産の拡大と、関連学問・産業への波及効果が大きいと期待できる。

研究成果の概要(英文)：An in vitro unique anti-disease selection and evaluation system for the livestock-responsive immunobiotics (mucosal immunomodulatory functional probiotics) was developmentally established, and the basic technology for the livestock healthy growth strategy was established via the development and use of this system. Specifically, an infection system for bacterial, viral, and other enteric pathogens was established using intestinal epithelial cell lines derived from livestock, and an evaluation system was constructed using the ability to protect against infection as a parameter. In addition, the evaluation system selected anti-disease immunobiotics and validated the usefulness of this system by in vivo confirmation study.

研究分野：食品・飼料免疫学

キーワード：畜産学 イムノバイオティクス 免疫学 微生物 評価系 動物 食品 健全育成

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19(共通)

### 1. 研究開始当初の背景

家畜の幼若期における細菌やウイルスなどの病原体による腸管感染症は、多くの農場で常発的に発生しており、下痢発症による発育遅延や飼料効率の低下を引き起こし、経済的損失をもたらしている。抗菌剤はその対策として成長促進や治療目的で日常的に使用されてきたが、抗菌剤使用により発現する薬剤耐性菌の危害リスク増加が懸念され、今後それによる年間死亡者数が急増しがんを抜いて1位になるとも推計されている<sup>1)</sup>。

2006年1月、EUにおいて健康危害リスクの観点から、成長促進目的の飼料添加物としての抗菌剤使用が全面禁止となり、以来2013年には、米国FDAも実質的規制を段階的に行う旨の指針を出し、我が国では2018年7月より、一部の抗菌剤について飼料添加物としての使用が禁止となった<sup>2)</sup>ことから、今後、全世界でさらなる規制強化が進むものと予想される。しかし、デンマークにおける先行結果によると、離乳期における腸管感染症が増加し、結果として治療用抗菌剤の使用量が増加した<sup>3)</sup>。従って、健康な家畜生産から安全な畜産物の安定生産を目指すためには、抗菌剤等の薬剤のみに依存した家畜飼養からの脱却が必要不可欠となる。

一方、乳酸菌やビフィズス菌を代表とするプロバイオティクスの中でも粘膜免疫調節機能性を発揮するイムノバイオティクス<sup>4)</sup>は、家畜の腸管感染症の予防対策としてその有効性が期待されている<sup>5)</sup>。しかしながらこれまで、国内外を通じて家畜に対応した的確な選抜・評価系の構築が遅れていること、また畜産現場での有効性実証試験の時間とコストが膨大であることから、家畜に最適なイムノバイオティクス選抜のための評価系構築の加速が求められている。

### 2. 研究の目的

本研究では、我々研究グループが世界に先駆けて樹立に成功した家畜腸管上皮細胞を利用し、既に確立に成功している評価系を基礎とすることで、細菌やウイルスに対するインビトロの抗病性イムノバイオティクス選抜・評価系の発展的構築を行うことを目的とした。

### 3. 研究の方法

具体的には以下の項目について検討した。

#### (1) 家畜腸管上皮細胞によるウイルス感染系確立

これまでに構築したブタ腸管上皮(PIE)細胞によるロタウイルス感染系<sup>6)</sup>を基礎として、ウシ腸管上皮(BIE)細胞を用いたロタウイルス感染系の構築を検討した。具体的には、まずBIE細胞における微絨毛の発達を走査型電子顕微鏡で観察し、感染力価との関係から感染に適した培養条件を設定し、ロタウイルスのブタ由来株およびウシ由来株を用い、定法に従い感染性について評価した。

#### (2) 抗病性イムノバイオティクス選抜系の基礎確立

確立したBIE細胞におけるロタウイルス感染系を用いて、乳酸菌やビフィズス菌のロタウイルス感染低減性について評価した。具体的には、BIE細胞を、コラーゲンコート96 wellプレートに播種( $5 \times 10^4$  cells/well)し8日間培養後、細胞を洗浄し、菌体刺激(100 MOI)を2日間行った。培養後、抗ロタウイルス抗体で免疫染色後、蛍光顕微鏡で抗原陽性細胞数をカウントし菌体のウイルス感染低減効果について評価した。

#### (3) イムノバイオティクスの抗病性機構解明

本研究により構築した評価系やこれまでにPIE細胞やBIE細胞を用いて構築した評価系<sup>5)</sup>により、イムノバイオティクス候補菌株の抗病性に関わる分子免疫調節機構の解明を進めた。具

体的には、病原体やそのモデル因子の刺激による免疫関連因子の網羅的解析を行い、イムノバイオティクスによるその調節性について検討した。

#### (4) 抗病性イムノバイオティクスのインビボ検証

イムノバイオティクス候補菌株について子ブタに投与し、その効果を検討することで、構築したイムノバイオティック選抜・評価系の有用性について検証した。

### 4. 研究成果

#### (1) 家畜腸管上皮細胞によるウイルス感染系確立

PIE細胞を用いたこれまでの成果<sup>6)</sup>を基礎としてウシ腸管上皮(BIE)細胞株を用い、腸管感染性の主な病原体とされているロタウイルスに対する感染系確立の基礎が得られた<sup>7)</sup>。具体的には、BIE細胞において微絨毛の発達を考慮したウイルス感染に適な培養日数や培養条件

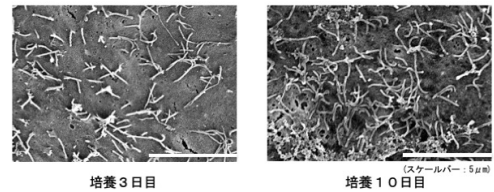


図1 BIE細胞における微絨毛の発達

及び免疫応答について検討後(図1)、ロタウイルス(ブタ由来株, ウシ由来株)の感染・増殖について検討し(図2、3)、ロタウイルス感染による抗病

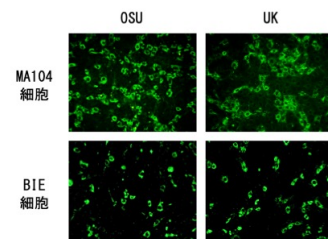


図2 ロタウイルス感染細胞の検出

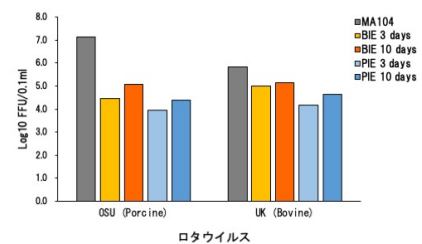


図3 BIEおよびPIE細胞におけるロタウイルス感染力価

性イムノバイオティクスの選抜・評価系の基礎が得られた<sup>7)</sup>。

#### (2) 抗病性イムノバイオティクス選抜・評価系の確立とその応用

上記(1)の結果から得られたロタウイルス感染系を用いて、抗病性評価の条件検討を行い、抗病性イムノバイオティック選抜・評価系を構築した<sup>7)</sup>。これまでに得られているイムノバイオティクス候補菌株

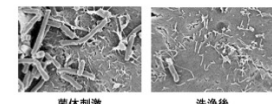


図4 BIE細胞における菌体刺激

について、抗病性イムノバイオティック選抜・評価系を用い、BIE細胞を候補菌株で2日間前刺激(図4)することにより、ロタウイルス感染低減性効果を発揮する抗病性イムノバイオティクスの評価が可能となった<sup>7)</sup>(図5)。

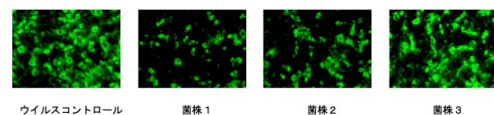


図5 ロタウイルス感染低減性評価

#### (3) イムノバイオティクスの抗病性機構解明

PIE細胞やBIE細胞を用いて構築した評価系により、病原性細菌やロタウイルスに対する抗病性機構についてモデル分子を用いたマイクロアレイ解析による解明を進め、抗ウイルス免疫に関わる因子の遺伝子発現制御について網羅的に解析することができた(図6、7)<sup>8-10)</sup>。

#### (4) 抗病性イムノバイオティクスのインビボ検証

選抜したイムノバイオティクスを離乳直後の子ブタに投与後、幼若期の下痢症発症度合い、成長、炎症関連指標並びにロタウイルス感染状態についてそれぞれ解析し、抗病性イムノバイオティクスのインビボ



図6 イムノバイオティクスの炎症調節機構

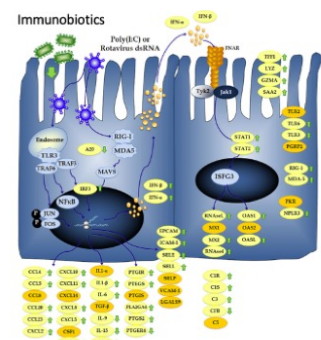


図7 イムノバイオティクスのウイルス感染低減機構

検証から、構築した評価系の有用性について検証することができた。

以上の研究を通して、抗病性イムノバイオティクの選抜・評価系の確立とそのインビボ検証から、本選抜・評価系の有用性を実証することができ、薬のみに頼らない家畜健全育成技術の向上に応用可能と大いに期待される。

<引用文献>

- 1) O' Neill, J. (Chaired): The review on Antimicrobial Resistance. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations.
- 2) 農林水産省ホームページ  
<https://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/siryo/attach/pdf/index-36.pdf>
- 3) Birgitte Borck Høg, B. B., J. Ellis-Iversen, U. W. Sönksen (Eds): 4. ANTIMICROBIAL CONSUMPTION IN ANIMALS, DANMAP 2018.
- 4) Clancy, R.: Immunobiotics and the Probiotic Evolution. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 38(1): 9-12 (2003).
- 5) 北澤: 畜産物の安全性向上を目指したイムノバイオティクスの発展的利用性. *Milk Science*, 68(1), 49-53 (2019).
- 6) Ishizuka, T., P. Kanmani, H. Kobayashi, A. Miyazaki, J. Soma, Y. Suda, H. Aso, T. Nochi, N. Iwabuchi, J.-z. Xiao, T. Saito, J. Villena, H. Kitazawa: Immunobiotic Bifidobacteria strains modulate rotavirus immune response in porcine intestinal epitheliocytes via pattern recognition receptor signaling. *PLoS ONE*, 11(3), e0152416 (2016).
- 7) Kobayashi, H., P. Kanmani, T. Ishizuka, A. Miyazaki, J. Soma, L. Albarracin, Y. Suda, T. Nochi, H. Aso, N. Iwabuchi, J.-z. Xiao, T. Saito, J. Villena, H. Kitazawa: Development of an in vitro immunobiotic evaluation system against rotavirus infection in bovine intestinal epitheliocytes. *Benef. Microbes*, 8(2), 309-321 (2017).
- 8) Kobayashi, H., L. Albarracin, N. Sato, P. Kanmani, AKM H. Kober, W. Ikeda-Ohtsubo, Y. Suda, T. Nochi, H. Aso, S. Makino, H. Kano, S. Ohkawara, T. Saito, J. Villena, H. Kitazawa: Modulation of porcine intestinal epitheliocytes immunotranscriptome response by *Lactobacillus jensenii* TL2937. *Benef. Microbes*, 7(5), 769-782 (2016).
- 9) Albarracin, L., H. Kobayashi, H. Iida, N. Sato, T. Nochi, H. Aso, S. Salva, S. Alvarez, H. Kitazawa, J. Villena: Transcriptomic analysis of the innate antiviral immune response in porcine intestinal epithelial cells: influence of immunobiotic lactobacilli. *Front. Immunol.*, 8(57), 1-15 (2017).
- 10) Albarracin, L., R. Komatsu, V. Garcia-Castillo, H. Aso, N. Iwabuchi, J.-z. Xiao, F. Abe, H. Takahashi, J. Villena, H. Kitazawa: Deciphering the influence of paraimmunobiotic bifidobacteria on the innate antiviral immune response of bovine intestinal epitheliocytes by transcriptomic analysis. *Benef. Microbes*, 10(2) 199-209 (2019).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 18件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Fadda, S., J. Villena, L. Albarracin, L. Saavedra, Md. A. Islam, G. M. Vignolo, H. Kitazawa, E. M. Hebert	4. 巻 8:15(e01629-18)
2. 論文標題 Draft Genome Sequence of <i>Lactobacillus plantarum</i> CRL681, Isolated from Argentinean Artisanal Fermented Sausages	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microbiol. Res. Announc.	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MRA.01629-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Garcia-Cancino, A., L. Albarracin, M. Espinoza-Monje, J. Campos-Martin, V. Garcia-Castillo, Y. Nakano, W. Ikeda-Ohtsubo, C. Guitierrez-Zamorano, H. Morita, H. Kitazawa, J. Villena	4. 巻 8:11(e01654-18)
2. 論文標題 Draft Genome Sequence of <i>Weissella viridescens</i> UCO-SMC3, Isolated from the Slime of <i>Helix aspersa</i> Muller Snails	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microbiol. Res. Announc.	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1128/MRA.01654-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Quilodran-Vega, S., L., Albarracin, E., Hebert, L. Saavedra, A. Fonseca, A. S. Burgos, H. Kitazawa, J. Villena	4. 巻 7:19(e01239-18)
2. 論文標題 Draft Genome Sequence of probiotic <i>Lactobacillus brevis</i> TUC0-5E isolated from porcine milk	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microbiol. Res. Announc,	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MRA.01239-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Kanmani, P., L. Albarracin, H. Kobayashi, E. M. Hebert, L. Saavedra, R. Komatsu, B. Gatica, A. S. Burgos, A. Miyazaki, W. Ikeda-Ohtsubo, Y. Suda, H. Aso, S. Egusa, T. Mishima, H. Takahashi, J. Villena, H. Kitazawa	4. 巻 9:2178
2. 論文標題 Genomic characterization of <i>Lactobacillus delbrueckii</i> TUA4408L and evaluation of the antiviral activities of its extracellular polysaccharides in porcine intestinal epithelial cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front. Immunol.	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.02178	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Villena, J., H. Kitazawa, S. C. M. Van Wees, C. M. J. Pieterse, H. Takahashi	4. 巻 9:2223
2. 論文標題 Receptors and signaling pathways for recognition of bacteria in livestock and crops: prospects for beneficial microbes in healthy growth strategies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front. Immunol.	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.3389/fimmu.2018.02223	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 大坪和香子、北澤春樹	4. 巻 68:1
2. 論文標題 ブタ腸管マイクロバイオーーム研究から考えるブタの抗菌性成長促進剤 (AGP) 代替法の開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 東北畜産学会報	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Villena, J., H. Aso, V. PMG Rutten, H. Takahashi, W. Van Eden, H. Kitazawa	4. 巻 9(326)
2. 論文標題 Immunobiotics for the bovine host: their interaction with intestinal epithelial cells and their effect on antiviral immunity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front. Immunol.	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.00326	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kanmani, P, L. Albarracin, H. Kobayashi, H. Iida, R. Komatsu, AKM H. Kober, W. Ikeda-Ohtsubo, Y. Suda, H. Aso, S. Makino, H. Kano, T. Saito, J. Villena, H. Kitazawa	4. 巻 93
2. 論文標題 Exopolysaccharides from Lactobacillus delbrueckii OLL1073R-1 modulate innate antiviral immune response in porcine intestinal epithelial cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol. Immunol.	6. 最初と最後の頁 253-265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1016/j.molimm.2017.07.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Clua, P., P. Kanmani, H. Zelaya, A. Tada, AKM H. Kober, S. Salva, S. Alvarez, H. Kitazawa, J. Villena	4. 巻 8(948)
2. 論文標題 Peptidoglycan from immunobiotic Lactobacillus rhamnosus improves resistance of infant mice to respiratory syncytial viral infection and secondary pneumococcal pneumonia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Front. Immunol.	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2017.00948	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Maria Guadalupe Vizoso-Pinto, M. G., L. Saavedra, E. Hebert, F. R. Tonetti, L. Albarracin, S. Alvarez, H. Kitazawa, J. Villena	4. 巻 5(50):e01268-17
2. 論文標題 Draft genome sequence of immunobiotic Lactobacillus rhamnosus IBL027 a potential adjuvant for mucosal vaccine development.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Genome Announc.	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/genomeA.01268-17	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanmani, P., P. Clua, M. G. Vizoso-Pinto, C. Rodriguez, S. Alvarez, V. Melnikov, H. Takahashi, H. Kitazawa, J. Villena	4. 巻 8(1613)
2. 論文標題 Respiratory commensal bacteria Corynebacterium pseudodiphtheriticum improves resistance of infant mice to Respiratory Syncytial Virus and Streptococcus pneumoniae superinfection.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Front. Microbiol.	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2017.01613	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kobayashi, H., P. Kanmani, T. Ishizuka, A. Miyazaki, J. Soma, L. Albarracin, Y. Suda, T. Nochi, H. Aso, N. Iwabuchi, J-z. Xiao, T. Saito, J. Villena, H. Kitazawa	4. 巻 8(2)
2. 論文標題 Development of an in vitro immunobiotic evaluation system against rotavirus infection in bovine intestinal epitheliocytes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Benef. Microbes	6. 最初と最後の頁 309-321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3920/BM2016.0155.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Albarracin, L., H. Kobayashi, H. Iida, N. Sato, T. Nochi, H. Aso, S. Salva, S. Alvarez, H. Kitazawa, J. Villena	4. 巻 8(57)
2. 論文標題 Transcriptomic analysis of the innate antiviral immune response in porcine intestinal epithelial cells: influence of immunobiotic lactobacilli.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Front. Immunol.	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2017.00057	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Villena, J., L. Saavedra, E. Hebert, Y. Suda, Y. Masumizu, L. Albarracin, P. Clua, W. Ikeda-Ohtsubo, H. Kitazawa	4. 巻 5(10): e00006-17
2. 論文標題 Draft genome sequence of Lactobacillus plantarum MPL16 a wakame-utilizing immunobiotic strain from swine feces.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Genome Announc.	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/genomeA.00006-17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Villena, J., Y. Masumizu, H. Ida, W. Ikeda-Ohtsubo, L. Albarracin, S. Makino, S. Ohkawara, K. i Kimura, L. Saavedra, E. Hebert, H. Kitazawa	4. 巻 5(9): e00005-17
2. 論文標題 Draft genome sequence of the immunobiotic strain Lactobacillus jensenii TL2937.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Genome Announc.	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/genomeA.00005-17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Zelaya, H., S. Alvarez, H. Kitazawa, J. Villena	4. 巻 7(633)
2. 論文標題 Respiratory antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects on inflammation-coagulation interaction during influenza virus infection.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Front. Immunol.	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2016.00633	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する



1. 著者名 Villena, J., M. G. Vizoso-Pinto., H. Kitazawa	4. 巻 7(563)
2. 論文標題 Intestinal innate antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects against rotavirus infection.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Front. Immunol.	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2016.00563	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kobayashi, H., L. Albarracin, N. Sato, P. Kanmani, AKM H. Kober, W. Ikeda-Ohtsubo, Y. Suda, T. Nochi, H. Aso, S. Makino, H. Kano, S. Ohkawara, T. Saito, J. Villena, H. Kitazawa	4. 巻 7(5)
2. 論文標題 Modulation of porcine intestinal epitheliocytes immunotranscriptome response by <i>Lactobacillus jensenii</i> TL2937.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Benef. Microbes	6. 最初と最後の頁 769-782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.3920/BM2016.0095	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Villena, J., L. Saavedra, E. Hebert, Y. Masumizu, N. Sato, AKM H. Kober, L. Albarracin, W. Ikeda-Ohtsubo, S. Makino, K. Kimura, S. Ohkawara, H. Kitazawa	4. 巻 4(6): e01328-16
2. 論文標題 Draft Genome Sequence of <i>Lactobacillus plantarum</i> TL2766, a strain with the ability to ferment wakame.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Genome Announc.	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/genomeA.01328-16	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tada, A., H. Zelaya, P. Clua, S. Salva, S. Alvarez, H. Kitazawa, J. Villena	4. 巻 65(10)
2. 論文標題 Immunobiotic <i>Lactobacillus</i> strains reduce small intestinal injury induced by intraepithelial lymphocytes after Toll-like receptor 3 activation.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Inflamm. Res.	6. 最初と最後の頁 771-783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00011-016-0957-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計25件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 加川響馬、岡本美樹、江草信太郎、島 知世、菅原 誠、寺嶋祐司、須田義人、北澤春樹
2. 発表標題 植物性乳酸菌TUA4408L菌株による発酵大豆搾り粕を給与した豚の健康性および産肉性への効果
3. 学会等名 日本畜産学会第125回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuhka Nakano, Yuki Masumizu, Ryusuke Ohgi, Leonardo Albarracin, Wakako Ohtsubo, Md Aminul Islam, Yoshihito Suda, Julio Villena, Tomonori Nochi, Haruki Kitazawa
2. 発表標題 Construction of porcine immunobiotics library
3. 学会等名 日本畜産学会第125回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroya Mizuno, Yasuko Sasaki, Kae Tomotsune, Yuhki Indo, Julio Villena, Leonardo Albarracin, Md Aminul Islam, Wakako Ikeda-Ohtsubo, Katsunori Kimura, Hisashi Aso, Julio Villena, Haruki Kitazawa
2. 発表標題 Exopolysaccharides of PS in Streptococcus. thermophilus has potentials to against virus infection
3. 学会等名 日本畜産学会第125回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Binghui Zhou, Yuki Masumizu, Yuhka Nakano, Yuhki Indo, Ryoya Komatsu, Md Aminul Islam, Wakako Ohtsubo, Yoshihito Suda, Keiichi Suzuki, Hisashi Aso, Haruki Kitazawa
2. 発表標題 Selection of wakame utilizing lactobacilli adhering to porcine intestinal mucin and epitheliocytes
3. 学会等名 日本畜産学会第125回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryoya Komatsu, Hikaru Iida, Leonardo Albarracin, Md Aminul Islam, Wakako Ikeda-Ohtsubo, Hisashi Aso, Noriyuki Iwabuchi, Jinchong Xiao, Tadao Saito, Julio Villena, Haruki Kitazawa
2. 発表標題 Advanced in vitro evaluation system for selecting anti-diarrheal immunobiotics
3. 学会等名 日本畜産学会第125回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡 希、高森広典、鈴木啓一、北澤春樹、上本吉伸、須田義人、島津朋之、麻生 久
2. 発表標題 ワカメ加工残渣の添加給与が離乳子豚の発育及び抗病性に及ぼす効果
3. 学会等名 第110回日本養豚学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北澤春樹
2. 発表標題 プロバイオティクスからイムノバイオティクス：小腸局所からの発信
3. 学会等名 神戸大学農工連携次世代バイオプロダクション(iBioK)主催フォーラム(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruki Kitazawa
2. 発表標題 Immunobiotics research in Japan
3. 学会等名 SATELLITE SYMPOSIUM "Probiotics: From the laboratory to the market, a national and international vision", University of Concepcion, Chili (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北澤春樹
2. 発表標題 乳酸菌の免疫調節機能性 ~イムノジェニクスのパワー~
3. 学会等名 指導者のための健康・栄養セミナー(日本栄養士会・宮城県栄養士会) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北澤春樹
2. 発表標題 家畜対応型イムノバイオティクスの選抜・評価と将来性
3. 学会等名 飼料品質改善協議会2018年度例会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北澤春樹
2. 発表標題 イムノバイオティクスによる家畜健全育成から畜産物の安全性向上をめざす!
3. 学会等名 酪農科学シンポジウム2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北澤春樹
2. 発表標題 家畜健全育成におけるイムノバイオティクスの選抜評価と発展的利用性
3. 学会等名 第161回日本獣医学会学術集会 微生物学分科会シンポジウム1 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Albarracin, L., V. Garcia-Castillo, H. Iida, N. Sato, P. Kanmani, A. Ilabaca, H. Aso, A. Garcia-Cancino, H. Kitazawa, J. Villena
2. 発表標題 Comparative study of the immunomodulatory activities of lactobacilli strains in porcine intestinal epithelial cells: effect on the innate antiviral immune response
3. 学会等名 XII Congress of the Latin American Association of Immunology (ALAI) and XXIII Congress of the Mexican Society of Immunology (SMI) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sato, N., AKM. H. Kober, L. Albarracin, Y. Indoh, W. Ikeda-Ohtsubo, H. Aso, T. Saito, J. Villena, H. Kitazawa
2. 発表標題 Development of immunobiotic evaluation system on PIE cells stimulated by DSS
3. 学会等名 日本畜産学会第124回大会 (英語口頭発表)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kitazawa, H.
2. 発表標題 Immunobiotic bifidobacteria: Interactions of beneficial microbes with the immune system
3. 学会等名 International Symposium on Bifidobacteria for Human Health -New Innovations of Bifidobacteria Research-(森永乳業総業100周年記念国際シンポジウム) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小松稜弥、須田義人、牧野聖也、狩野 宏、齋藤忠夫、北澤春樹
2. 発表標題 Lactobacillus delbrueckii OLL1073R-1由来菌体外多糖のブタ腸管上皮細胞における抗ウイルス自然免疫修飾
3. 学会等名 日本食品免疫学会 第13回学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡本美樹、須田義人、北澤春樹
2. 発表標題 植物由来L. delbrueckii TUA4408Lによる豆乳絞り粕（オカラ）発酵物を給与した豚の健康性および産肉性の検討
3. 学会等名 日本食品免疫学会 第13回学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Komatsu, R., H. Iida, AKM. H. Kober, L. Albarracin, Y. Suda, W. Ikeda-Ohtsubo, H. Aso, N. Iwabuchi, J.-z. Xiao, T. Saito, J. Villena, H. Kitazawa
2. 発表標題 Development of advanced evaluation system of anti-disease immunobiotics
3. 学会等名 日本畜産学会第123回大会（英語口頭発表）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kober, AKM H., P. Clua, A. Tada, G. Vizoso-Pinto, P. Kanmani, C. Rodriguez, H. Iida, F. Raya-Tonetti, S. Salva, S. Alvarez, V. Melnikov, H. Kitazawa, J. Villena
2. 発表標題 Effect of immunobiotic Bifidobacteria on the innate antiviral immune response in bovine intestinal epithelial cells: immunotranscriptomic analysis
3. 学会等名 FEMS2017（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 飯田ひかる、遠野雅徳、須田義人、大坪和香子、齋藤忠夫、フリオ ヴィレーナ、北澤春樹
2. 発表標題 ブタ腸管におけるペプチドグリカン認識タンパク質の発現とその調節機構
3. 学会等名 日本畜産学会第122回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤 菜、飯田ひかる、舩水由季、須田義人、齋藤忠夫、北澤春樹
2. 発表標題 炎症性腸疾患予防・改善のための発見的イムノバイオティック評価系構築
3. 学会等名 日本食品免疫学会第12回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Sato, N., AKM H. Kober, H. Kobayashi, A. Tada, H. Iida, Y. Masumizu, W. Ikeda-Ohtsubo, T. Nochi, H. Aso, T. Saito, J. Villena, H. Kitazawa
2. 発表標題 Development of immunobiotic evaluation system on porcine intestinal epitheliocytes stimulated by dextran sodium sulfate.
3. 学会等名 V International Symposium on Lactic Acid Bacteria - Benefitting from lactic acid bacteria, Progress in health and food (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Albarracin, L., H. Kobayashi, N. Sato, Y. Masumizu, T. Nochi, H. Aso, S. Salva, S. Alvarez, H. Kitazawa, J. Villena
2. 発表標題 Comparative Immunotranscriptomic analysis of two immunobiotic strains with antiviral capabilities in porcine intestinal epithelial cells.
3. 学会等名 V International Symposium on Lactic Acid Bacteria - Benefitting from lactic acid bacteria, Progress in health and food (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kitazawa
2. 発表標題 Immunobiotic evolution in livestock healthy growth strategy.
3. 学会等名 V International Symposium on Lactic Acid Bacteria - Benefitting from lactic acid bacteria, Progress in health and food (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 佐藤 菜、AKM H. Kober、小林永和、多田明日翔、飯田ひかる、舩水由季、大坪和香子、麻生 久、齋藤忠夫、J. Villena、北澤春樹
2. 発表標題 乳利用拡大のための発展的イムノバイオティック評価系構築
3. 学会等名 2016年度酪農科学シンポジウム
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 Castillo, VG., L. Albarracin, H. Kitazawa, J. Villena	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Humana Press, New York, NY	5. 総ページ数 194
3. 書名 Screening and characterization of immunobiotic lactic acid bacteria with porcine immunoassay systems. Lactic Acid Bacteria: Methods and Protocols (Ed. M. Kanauchi), pp 131-144, Meth. Mol. Biol	

1. 著者名 北澤春樹	4. 発行年 2018年
2. 出版社 建帛社	5. 総ページ数 272
3. 書名 消化管からみた健康・栄養（日本栄養・食糧学会監修）(分担) 第7章 腸管免疫と健康・栄養 pp127-144	

1. 著者名 Villena, J., H. Kitazawa (Editors)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Front. Immunol., Front. Microbiol.	5. 総ページ数 309
3. 書名 EBook (Immunobiotics: Interactions of Beneficial Microbes With the Immune System)	



1. 著者名 北澤春樹(小沼 操 他編)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 文永堂出版	5. 総ページ数 296
3. 書名 動物用ワクチンとバイオ医薬品ー新たな潮流ー(動物用ワクチンーバイオ医薬品研究会監修)	

1. 著者名 北澤春樹(北本勝ひこ 他編)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 512
3. 書名 食と微生物の事典	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 有用なイムノバイオティクスのスクリーニング方法	発明者 北澤ら	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特開2018-46760(P2018-46760A)	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>食と農免疫国際教育研究センター  <a href="http://www.agri.tohoku.ac.jp/cfai/">http://www.agri.tohoku.ac.jp/cfai/</a>          JSPS研究拠点形成事業先端拠点形成「食の安全性の飛躍的向上を目指した農免疫国際共同研究拠点形成」  <a href="http://www.agri.tohoku.ac.jp/fain/index.html">http://www.agri.tohoku.ac.jp/fain/index.html</a></p>
---

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大坪 和香子  (Ikeda-Ohtsubo Wakako)  (00598203)	東北大学・農学研究科・助教    (11301)	
研究分担者	麻生 久  (Aso Hisashi)  (50241625)	東北大学・農学研究科・教授    (11301)	
研究分担者	齋藤 忠夫  (Saito Tadao)  (00118358)	東北大学・農学研究科・教授    (11301)	