

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02326

研究課題名（和文）乳腺上皮細胞による細胞遊走因子のエクソソーム依存的分泌機構と乳房炎誘起機序の解明

研究課題名（英文）Effect of cyclophilin A in exosome produced by mammary epitheliocyte on bovine mastitis.

研究代表者

麻生 久 (Aso, Hisashi)

東北大学・農学研究科・教授

研究者番号：50241625

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：健康牛および乳房炎牛の乳からシクロフィリンAを含有したエクソソームを精製し、その粒径と含有されているシクロフィリンAの濃度の比較を行い、健康牛と乳房炎牛における乳汁中エクソソームの粒径と含有されているシクロフィリンAの濃度には違いが認められなかった。よって、乳汁中体細胞数に対応して変動しているシクロフィリンAはエクソソームに抱合していない単体のシクロフィリンAであることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳房炎はウシ疾病の中で最も発生率が多く、日本での経済的な損失は年間1000億円と推定される。現在、乳房炎治療の多くが抗生剤を用いた治療を中心に行われており、乳房炎牛の生乳や食肉からのメシチリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の検出に加え、食肉と牛乳を介して耐性菌がヒトに伝播した症例が報告された。乳房炎の防除は今日の獣医畜産領域において重大な課題であり、薬剤耐性の発生を回避した新たな予防・診断・治療法等の開発に資する研究が望まれている。よって、シクロフィリンAの乳汁分泌機構および炎症性リンパ球への作用機構を解明して乳房炎病態との関連性を明らかにすることは、乳房炎発症予防・治療への応用へ繋がる。

研究成果の概要（英文）：Cyclophilin A (CyPA) was originally discovered in bovine thymocytes as a cytosolic binding protein of the immunosuppressive drug cyclosporine A. CyPA is secreted a soluble form and a component in exosome from bovine mammary epithelial cells just before the occurring of mastitis. Exosomes were purified from milk whey of health or mastitis cattle. There were no differences in the size and the CyPA contents of exosomes between health and mastitis cattle. As CyPA in exosome was not measured by ELISA, an increasing CyPA in mastitis milk was a soluble form.

研究分野：細胞生理学

キーワード：牛乳房炎 シクロフィリンA エクソソーム 炎症 乳腺免疫 マイクロアレー解析

1. 研究開始当初の背景

乳房炎はウシ疾病の中で最も発生率が多く、日本での治療費、感染牛廃用などの経済的な損失は年間 1000 億円と推定される。現在、乳房炎治療の多くが抗生剤を用いた治療を中心に行われており、乳房炎牛の生乳や食肉からのメシチリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の検出は世界的に報告され (Epidemiol Infect 2010)、食肉と牛乳を介して耐性菌がヒトに伝播した症例が報告された (Euro Surveill 2010)。2015 年 5 月世界保健機関において「薬剤耐性に関するグローバル・アクション・プラン」が採択され、翌月の G7 エルマウサミット、2016 年 G7 伊勢志摩サミットでも薬剤耐性問題が主要議題の 1 つとして扱われ、薬剤耐性の発生・伝播機序を明らかにする研究や、新たな予防・診断・治療法等の開発に資する研究を推進するとされている。よって、乳房炎の防除は今日の獣医畜産領域において重大な課題であり、ウシ乳房炎早期診断・治療法の実現が望まれている。

申請者は、乳房炎発症したウシ乳腺胞において、白血球遊走因子シクロフィリン A が炎症性腺胞の乳腺上皮細胞で強く発現し、さらに腺胞内乳汁へ分泌されることを世界で初めて発見し (Cell Tissue Res 2016)、シクロフィリン A が炎症反応における白血球遊走因子ケモカインの一つであることを確認している。近年、細胞膜上 CD147 がシクロフィリン A のシグナル受容体であり、急性肺炎のマウスモデルを用いてシクロフィリンと CD147 の結合が炎症反応を増悪させることが証明された (J Immunol 2005, 2006)。加えて、マウスモデルを用いた腹部大動脈瘤形成には、血管平滑筋細胞内および分泌された細胞外シクロフィリン A による活性酸素種 (ROS) 産生が必須であることが示された (Nat Med 2009)。しかしながら、乳腺上皮細胞におけるシクロフィリン A の遺伝子発現および蛋白合成機構に関してはまったく情報が無いのが現状であった。よって、シクロフィリン A 乳汁分泌機構に加え、エクソソーム内シクロフィリン A の炎症性リンパ球への作用機構を解明して乳房炎病態との関連性を明らかにすることは、乳房炎発症予防・治療への応用へ繋がる。

2. 研究の目的

申請者は、白血球遊走因子シクロフィリン A が乳房炎牛の炎症腺胞の乳腺上皮細胞で強く発現し、腺胞内乳汁へ分泌されることを世界で初めて発見した。シクロフィリン A は細胞質内蛋白のため、乳腺上皮細胞から膜小胞エクソソーム (Exosome) 依存的に分泌され、分泌されたエクソソームは通常はエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれ、細胞内に放出されたシクロフィリン A が細胞の機能調節を行う。しかしながら、シクロフィリン A による細胞遊走活性は免疫担当細胞の膜上受容体 CD147 との結合によって誘導されることより、シクロフィリン A 分泌機構および免疫細胞への作用機構には不明な点が多い。よって、本研究では乳腺上皮細胞のエクソソーム依存的シクロフィリン A 乳汁分泌機構に加え、エクソソーム内シクロフィリン A の炎症性リンパ球への作用機構を解明し、乳房炎病態との関連性を明らかにし、乳房炎発症予防・治療への応用戦略を図る。

3. 研究の方法

シクロフィリン A は細胞外に放出され、炎症反応における白血球遊走因子ケモカインの一つであることが明らかとなり、乳腺上皮細胞からのエクソソーム依存的なシクロフィリン A 分泌機構を解明することは、シクロフィリン A を含めた白血球遊走因子を乳房炎治療の新たな標的分子とした治療法の実現に繋がり、抗生剤に頼らない乳房炎治療対策の新しい柱となると考えられる。具体的には、以下の研究を行う。

(1) シクロフィリン A の存在様式の解明: 樹立した正常二倍体細胞のウシ乳腺上皮細胞株を乳房炎原因菌とその毒素で刺激し、免疫染色解析とウェスタンブロット法による蛋白発現解析および PCR 法による遺伝子発現解析を行う。加えて、乳汁を用いて、超遠心によって沈殿させたエクソソームと上清に分離し、分泌されたシクロフィリン A がエクソソーム内あるいは単体として検出を行い、シクロフィリン A の存在様式を明らかにする。

(2) シクロフィリン A の乳汁中体細胞動員機構解析: 組換え型ウシシクロフィリンを泌乳牛乳頭より投与し、乳汁中体細胞数の変動とリンパ球サブセット解析を行い、シクロフィリン A の乳房炎発症機構との関わりを明らかにする。

4. 研究成果

乳腺上皮細胞株を用いて、乳房炎起因に関連する菌体内毒素 (リポ多糖) ならびに菌体 (黄色ブドウ球菌) 刺激による病原体関連分子パターンや乳房炎原因菌を用いた刺激条件の設定が完了し、シクロフィリン A 分泌に関連した遺伝子発現変化の網羅的解析が可能となった。乳房炎起因に関連する菌体内毒素ならびに菌体刺激によって変化した炎症関連遺伝子の網羅的解析を行い、マイクロアレイ解析により、発現変動のあった免疫関連の 14 遺伝子をリストアップすることができ、そのリアルタイム PCR による検証を行い、リポ多糖 LPS 刺激により、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-

8, MCP-1(CCL2), CXCL2 および CXCL3 の発現増強を検証することができたが、シクロフィリン A (PPIA) はいずれの刺激においても変動が見られなかったことより、異なる誘導系の存在が示唆された。

乳汁中シクロフィリン A はホエーとエクソソーム分画に存在するが、ELISA 法ではエクソソームに抱合されたシクロフィリン A は検出できないことから、乳汁中体細胞数に対応して変動しているシクロフィリン A はエクソソームに抱合していない単体のシクロフィリン A であることを明らかにした。

健康牛および乳房炎牛の乳からシクロフィリン A を含有したエクソソームを精製し、その粒径と含有されているシクロフィリン A の濃度の比較を行い、健康牛と乳房炎牛における乳汁中エクソソームの粒径と含有されているシクロフィリン A の濃度には違いが認められなかった。よって、ELISA 法で検出しているシクロフィリン A はエクソソームに含有されない単体のシクロフィリン A であることを明らかにした。

高純度に精製した牛組換え型シクロフィリン A を用いた乳頭孔投与実験で、 $2\mu\text{g}$ 、 $10\mu\text{g}$ 、 $100\mu\text{g}$ を投与した乳汁では、濃度依存的に体細胞数が上昇する乳牛が確認された。しかしながら、同じ投与量でも乳汁中体細胞数の増加が認められない乳牛が確認され、投与量を $100\mu\text{g}$ 、 1mg 、 10mg に増量して投与することで体細胞数の増加が認められたことから、シクロフィリン A に対する反応性には個体差があることが判明した。そして、黄色ブドウ球菌投与乳房炎では増加した乳汁中の体細胞数およびシクロフィリン A 濃度は数週間低下しなかったことと比較すると、シクロフィリン A 投与による乳汁中の体細胞数およびシクロフィリン A 濃度の上昇は一過性かつ即時的なものであった。また、乳汁中の免疫グロブリン濃度は、黄色ブドウ球菌投与乳房炎では投与後に有意に上昇するのに対して、シクロフィリン A 投与においては変化が認められなかった。しかしながら、乳中体細胞種の分布はシクロフィリン A 投与後に顆粒球割合が急上昇することに加え、乳房炎牛乳汁の細胞分布に類似していることが判明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 14件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Albarracin Leonardo, Garcia-Castillo Valeria, Masumizu Yuki, Indo Yuhki, Islam Md Aminul, Suda Yoshihito, Garcia-Cancino Apolinaria, Aso Hisashi, Takahashi Hideki, Kitazawa Haruki, Villena Julio	4. 巻 11
2. 論文標題 Efficient Selection of New Immunobiotic Strains With Antiviral Effects in Local and Distal Mucosal Sites by Using Porcine Intestinal Epitheliocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2020.00543	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 Islam Md. Aminul, Takagi Michihiro, Fukuyama Kohtaro, Komatsu Ryoya, Albarracin Leonardo, Nochi Tomonori, Suda Yoshihito, Ikeda-Ohtsubo Wakako, Rutten Victor, Eden Willem van, Villena Julio, Aso Hisashi, Kitazawa Haruki	4. 巻 9
2. 論文標題 Transcriptome Analysis of The Inflammatory Responses of Bovine Mammary Epithelial Cells: Exploring Immunomodulatory Target Genes for Bovine Mastitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pathogens9030200	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 Asuka, Islam Md, Kober AKM, Fukuyama Kohtaro, Takagi Michihiro, Igata Manami, Albarracin Leonardo, Ikeda-Ohtsubo Wakako, Miyazawa Kenji, Yoda Kazutoyo, He Fang, Takahashi Hideki, Villena Julio, Aso Hisashi, Kitazawa Haruki	4. 巻 21
2. 論文標題 Transcriptome Modifications in the Porcine Intramuscular Adipocytes during Differentiation and Exogenous Stimulation with TNF- and Serotonin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 638 ~ 658
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21020638	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 Takeda Tomoya, Doiyama Sota, Azumi Junya, Shimada Yasuhiro, Tokuji Yoshihiko, Yamaguchi Hiroaki, Nagata Kosuke, Sakamoto Naoya, Aso Hisashi, Nakamura Takashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Organogermanium suppresses cell death due to oxidative stress in normal human dermal fibroblasts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13637-13653
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-49883-7	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 Azumi Junya, Takeda Tomoya, Shimada Yasuhiro, Aso Hisashi, Nakamura Takashi	4. 巻 20
2. 論文標題 The Organogermanium Compound THGP Suppresses Melanin Synthesis via Complex Formation with L-DOPA on Mushroom Tyrosinase and in B16 4A5 Melanoma Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4785 ~ 4797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20194785	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 Shimazu Tomoyuki, Borjigin Liushiqi, Kato Kazuo, Roh Sang gun, Kitazawa Haruki, Abe Keietsu, Suda Yoshihito, Saito Hayato, Kunii Hiroshi, Nihei Ken, Uemoto Yoshinobu, Aso Hisashi, Suzuki Keiichi	4. 巻 90
2. 論文標題 Addition of Wakame seaweed (Undaria pinnatifida) stalk to animal feed enhances immune response and improves intestinal microflora in pigs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Animal Science Journal	6. 最初と最後の頁 1248 ~ 1260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/asj.13274	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 Masumizu Yuki, Zhou Binghui, Kober A.K.M. Humayun, Islam Md. Aminul, Iida Hikaru, Ikeda-Ohtsubo Wakako, Suda Yoshihito, Albarracin Leonardo, Nochi Tomonori, Aso Hisashi, Suzuki Keiichi, Villena Julio, Kitazawa Haruki	4. 巻 7
2. 論文標題 Isolation and Immunocharacterization of Lactobacillus salivarius from the Intestine of Wakame-Fed Pigs to Develop Novel "Immunosynbiotics"	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms7060167	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 Igata Manami, Islam Md. Aminul, Tada Asuka, Takagi Michihiro, Kober A. K. M. Humayun, Albarracin Leonardo, Aso Hisashi, Ikeda-Ohtsubo Wakako, Miyazawa Kenji, Yoda Kazutoyo, He Fang, Takahashi Hideki, Villena Julio, Kitazawa Haruki	4. 巻 10
2. 論文標題 Transcriptome Modifications in Porcine Adipocytes via Toll-Like Receptors Activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1180-1194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.01180	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 Iida Hikaru, Tohno Masanori, Islam Md. Aminul, Sato Nana, Kobayashi Hisakazu, Albarracin Leonardo, Kober AKM Humayun, Ikeda-Ohtsubo Wakako, Suda Yoshihito, Aso Hisashi, Nochi Tomonori, Miyazaki Ayako, Uenishi Hirohide, Iwabuchi Noriyuki, Xiao Jin-zhong, Villena Julio, Kitazawa Haruki	4. 巻 8
2. 論文標題 Paraimmunobiotic Bifidobacteria Modulate the Expression Patterns of Peptidoglycan Recognition Proteins in Porcine Intestinal Epitheliocytes and Antigen Presenting Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 891-912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells8080891	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 Nagasawa Yuya, Kiku Yoshio, Sugawara Kazue, Hirose Aya, Kai Chiaki, Kitano Nana, Takahashi Toshihiko, Nochi Tomonori, Aso Hisashi, Sawada Shin-ichi, Akiyoshi Kazunari, Hayashi Tomohito	4. 巻 15
2. 論文標題 Staphylococcus aureus-specific IgA antibody in milk suppresses the multiplication of S. aureus in infected bovine udder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Veterinary Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12917-019-2025-3	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 Paulraj Kanmani, Leonardo Albarracin, Hisakazu Kobayashi, Elvira Maria Hebert, Lucila Saavedra, Ryoya Komatsu, Brian Gatica, Ayako Miyazaki, Wakako Ikeda-Ohtsubo, Yoshihito Suda, Hisashi Aso, Shintaro Egusa, Takashi Mishima, Alexis Salas-Burgos, Hideki Takahashi, Julio Villena and Haruki Kitazawa	4. 巻 9
2. 論文標題 Genomic Characterization of Lactobacillus delbrueckii 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 Frontiers in Immunology	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 Niimi K, Usami K, Fujita Y, Abe M, Furukawa M, Suyama Y, Sakai Y, Kamioka M, Shibata N, Park E J, Sato S, Kiyono H, Yoneyama H, Kitazawa H, Watanabe K, Nochi T, Aso H	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of immune and microbial environments is independently regulated in the mammary gland	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 643 ~ 653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/mi.2017.90	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 Tao Zhuang, Megumi Urakawa, Hidetoshi Sato, Yuko Sato, Teruaki Taguchi, Tsuyoshi Umino, Shiro Katto, Koutaro Tanaka, Kozue Yoshimura, Naokazu Takada, Hiroko Kobayashi, Megumi Ito, Michael T. Rose, Yoshio Kiku, Yuya Nagasawa, Haruki Kitazawa, Kouichi Watanabe, Tomonori Nochi, Tomohito Hayashi and Hisashi Aso	4. 巻 89
2. 論文標題 Phenotypic and functional analysis of bovine peripheral blood dendritic cells before parturition by a novel purification method	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ANIMAL SCIENCE JOURNAL	6. 最初と最後の頁 1011-1019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/asj.13014	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 Julio Villena, Hisashi Aso, Victor P. M. G. Rutten, Hideki Takahashi, Willem van Eden and Haruki Kitazawa	4. 巻 9
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 Frontiers in Immunology	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 Furukawa M, Yoneyama H, Hata E, Iwano H, Higuchi H, Ando T, Sato M, Hayashi T, Kiku Y, Nagasawa Y, Niimi K, Usami K, Ito K, Watanabe K, Nochi T, Aso H	4. 巻 49
2. 論文標題 Identification of a novel mechanism of action of bovine IgG antibodies specific for Staphylococcus aureus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Veterinary Research	6. 最初と最後の頁 22-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13567-018-0517-y	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 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 秋元 宏介、大崎 雄介、北澤 春樹、麻生 久、白川 仁
2. 発表標題 シクロフィリンA誘発乳房炎により変化する乳中タンパク質の解析
3. 学会等名 第11回家畜感染症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桂哲平・遠藤佑真・庄 涛・浦川めぐみ・吉村 梢・高梨 暁・林 智人・菊 佳男・長澤裕哉・浅野貴史・佐沢公子・横井允雄・吉田 岳・中村武彦・上本吉伸・野地智法・麻生 久
2. 発表標題 ホルスタイン種において乳汁中のIgAおよびIgM濃度の遺伝率は高い
3. 学会等名 第26回日本乳房炎研究会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内野紗江佳、宇佐美克紀、佐々木志保、新實香奈枝、古川睦実、渡邊康一、麻生久、野地智法
2. 発表標題 初乳中自然免疫因子Serum Amyloid Aの同定とその作用標的
3. 学会等名 第163回日本獣医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Niimi K, Usami K, Aso H, Nochi T
2. 発表標題 A role of Peyer's patches in establishing immunological and microbial environments in the gastrointestinal tract just after weaning
3. 学会等名 第48回日本免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Usami K, Niimi K, Aso H, Nochi T
2. 発表標題 A role of intestinal microorganisms in inducing maternal IgA production
3. 学会等名 第48回日本免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤佑真・佐藤佑子・小堤知之・浅野貴史・熊谷弘明・吉村 梢・庄 涛・浦川めぐみ・渡邊康一・野地智法・麻生 久
2. 発表標題 炎症誘起因子シクロフィリンA の乳房炎誘起能の発見
3. 学会等名 第126回日本畜産学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新實香奈枝・宇佐美克紀・古川睦実・馬場柚里・山内清哉・渡邊康一・麻生 久・野地 智法
2. 発表標題 離乳直後の腸内の免疫・微生物環境形成に及ぼすパイエル板の役割
3. 学会等名 第126回日本畜産学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇佐美克紀、新實香奈枝、古川睦実、馬場柚里、内野紗江佳、山内清哉、渡邊康一、麻生 久、野地智法
2. 発表標題 乳汁中のIgA抗体産生を促す腸内微生物の免疫・微生物学的意義
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉村 梢・浦川めぐみ・遠藤佑真・桂 哲平・浅野貴史・熊谷弘明。日野正浩・庄 涛・渡邊康一・野地智法・麻生 久
2. 発表標題 枯草菌を給与した初産牛は炎症状態に陥りにくく健康な状態を維持する
3. 学会等名 第69回東北畜産学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 麻生 久
2. 発表標題 プロバイオティクス枯草菌による牛乳房炎発症予防効果
3. 学会等名 第69回東北畜産学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Niimi K, Usami K, Furukawa M, Sasaki S, Watanabe K, Aso H, Nochi T.
2. 発表標題 Intestinal microflora changes during lactation and has relevance to the specificity of milk IgA and diversity of microflora in the mammary gland
3. 学会等名 Mucosal Immunology Course & Symposium (MICS2018), Oxford, UK (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nochi T, Niimi K, Usami K, Furukawa M, Sasaki S, Kiyono H, Watanabe K, Aso H.
2. 発表標題 CCL28-mediated chemotaxis for the recruitment of IgA-producing plasma cells into the mammary gland depends on the lactation-related but not bacterial stimulus
3. 学会等名 Mucosal Immunology Course & Symposium (MICS2018), Oxford, UK (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤佑子・吉村 梢・浦川めぐみ・庄 涛・田中孝太郎・遠藤佑真・伊藤 愛・小堤知行・小林宏子・高田直和・渡邊康一・野地智法・麻生 久
2. 発表標題 シクロフィリンAの乳頭投与が乳汁中体細胞数に与える影響
3. 学会等名 東北畜産学会第68回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Zhuang T, Urakawa M, Sato H, Kobayashi H, Sato Y, Ashida N, Otomo N, Watanabe K, Nochi T, Aso H.
2. 発表標題 Effect of probiotic Bacillus Subtilis C-3102 strain on function of dendritic cells in bovine peripheral blood before and after parturition
3. 学会等名 The 30th World Buiatrics Congress, Sapporo, Japan (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Urakawa M, Sato H, Zhuang T, Taguchi T, Katto S, Tanaka K, Kobayashi H, Ito M, Sato Y, Ashida N, Otomo N, Watanabe K, Nochi T, Aso H.
2. 発表標題 Oral feeding with a probiotics Bacillus subtilis C-3102 modulates the immune and metabolic functions in dairy cattle, resulting in prevention of mastitis
3. 学会等名 The 30th World Buiatrics Congress, Sapporo, Japan (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉村 梢・海野 剛・浦川めぐみ・庄 涛・田中孝太郎・遠藤佑真・佐藤佑子・小堤知行・佐藤秀俊・渡邊康一・野地智法・麻生 久
2. 発表標題 ウシ乳房炎誘起因子シクロフィリンAの乳汁における存在様式
3. 学会等名 日本獣医学会第161回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宇佐美克紀・新實香奈枝・佐々木志保・馬場柚里・古川睦実・伊藤 駿・渡邊康一・麻生 久・野地智法
2. 発表標題 パイエル板から乳腺に遊走するIgA産生細胞の同定
3. 学会等名 日本獣医学会第161回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 麻生 久
2. 発表標題 早期診断法開発とプロバイオティクス飼料による乳房炎発症制御
3. 学会等名 第49回日本家畜臨床学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 渡邊康一、麻生 久	4. 発行年 2020年
2. 出版社 学窓社	5. 総ページ数 397
3. 書名 獣医組織学 第8版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東北大学大学院農学研究科 家畜健康科学寄附講座 https://www.agri.tohoku.ac.jp/keitai/info/health-science.html 東北大学大学院農学研究科 動物機能形態学分野 https://www.agri.tohoku.ac.jp/keitai/index.html 東北大学大学院農学研究科 食と農免疫研究教育センター https://www.agri.tohoku.ac.jp/cfai/index.html 研究拠点形成事業 先端拠点形成 https://www.agri.tohoku.ac.jp/fain/index.html</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	北澤 春樹 (Kitazawa Haruki)	東北大学・農学研究科・教授	
	(10204885)	(11301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	奥 夏美 (岡田夏美) (Oku Natsumi) (10621584)	東北大学・農学研究科・技術一般職員 (11301)	
研究分担者	野地 智法 (Nochi Tomonori) (10708001)	東北大学・農学研究科・教授 (11301)	
研究分担者	渡邊 康一 (Watanabe Kouichi) (80261494)	東北大学・農学研究科・助教 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関