

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04042

研究課題名(和文)小腸共生環境と食による抗炎症・免疫機能の構築に関する研究

研究課題名(英文)Studies on immunity and anti-inflammatory mechanisms regulated by diet and intestinal microenvironment

研究代表者

辻 典子(TSUJI, Noriko)

日本大学・医学部・客員教授

研究者番号：30343990

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：乳酸菌は小腸の主要な常在細菌であり発酵食品などからも日常的に摂取される。乳酸菌のプロバイオティクス機能のひとつとして、我々は乳酸菌の核酸成分に特有の免疫活性化ならびに抗炎症機構をみいだした。さらに食や腸内環境を通じたヘルスケアと免疫制御の中で乳酸菌が果たす役割を分子レベルで明らかにし、抗加齢(免疫老化など免疫機能低下の予防/治療)や抗炎症(腸炎やアレルギーなど炎症性疾患の予防/治療)のための技術開発に資する基礎情報を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ひとりひとりに備わる免疫機能を保つ技術に大きな関心と期待が寄せられている。人口高齢化が進むなか、感染や不要な炎症を防いで健全な長寿を実現する術が求められており、腸内・食品微生物による免疫調節効果を、ライフステージとの関連も含め理解することは極めて重要である。我々は小腸共生環境と食による抗炎症・免疫機能の構築に関する研究の中で、樹状細胞を用いた免疫賦活機能の評価から乳酸菌を選抜し、更にin vivo免疫活性化メカニズムの解析から抗加齢に資する有用知見を得た。免疫恒常性維持機構の解明は、急増するアレルギー疾患や炎症に起因する症候群、発がんの予防など、日常生活に必要なヘルスケアの技術開発基盤となる。

研究成果の概要(英文)：Lactic acid bacteria (LAB), a major commensal bacterium in the small intestine, are well known beneficial bacteria which promote establishment of gut-centric immunity, such as anti-inflammation and anti-infection. We proposed that double-stranded RNA is a unique component of LAB and support maintaining well-balanced intestinal immunity through production of interferon-beta from dendritic cells. Here we show that a LAB strain *Lactococcus cremoris* C60 possesses an ability to activate antigen presenting cells and promotes functional maturation of intestinal T cells. Heat killed-C60 (HK-C60) diet restored the numbers and immunological functions of CD4+ T cells in aged Interleukin-18 gene-deficient mice, which was otherwise dramatically decreased in the small intestine. HK-C60 is also an effective inducer of Interleukin 10 from dendritic cells which is essential for induction of anti-inflammatory Tr1 cells. These findings shed lights on the way to prevent inflammaging.

研究分野：粘膜免疫学、共生微生物学、食品免疫学

キーワード：樹状細胞 制御性T細胞 パイエル板 乳酸菌 抗炎症 インターフェロン- インターロイキン10 腸内細菌叢

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

乳酸菌は小腸の主要な常在細菌であり発酵食品などからも日常的に摂取される。乳酸菌のプロバイオティクス機能は良く知られているものの、小腸常在細菌として乳酸菌が有する免疫制御機能については十分に解明されていなかった。我々の研究グループは乳酸菌に特有の免疫活性化ならびに抗炎症機構に焦点を絞り、乳酸菌を認識することにより樹状細胞から産生されるインターロイキン10 (IL-10) およびI型インターフェロン (IFN) が自然免疫応答のみならず獲得免疫を担当する免疫細胞の機能成熟にも重要な働きを持つ可能性を示してきた。特に二本鎖RNAは乳酸菌が特徴的に保有し、小腸において効率よく自然免疫シグナルを付与する成分として他の細菌にはみられない免疫制御効果をもたらすことを明らかとしている (Kawashima T, *et al.*, *Immunity*, 38(6) 1187-1197, 2013.; Kawashima T, *et al.*, *Front Immunol.* 9:27.doi:10.3389/fimmu.2018.00027., 2018.)。

### 2. 研究の目的

食品由来乳酸菌で明らかとなった免疫賦活の分子メカニズムを、小腸乳酸菌についても示すことにより、小腸共生環境を起点とした免疫制御 (感染予防および慢性炎症性疾患に対する予防) に役立てることを目的とした。免疫機能の維持は、生涯を通じたヘルスケアにおいて最も重要なテーマの一つであり、加齢による免疫機能の低下は全ての個体に起こる。個体ごとにその変化量やタイミングは異なるが、その機能低下はストレスや腸内環境と関連することが指摘されている。本研究では食や腸内環境を通じた消化管免疫制御の中で乳酸菌が果たす役割を明らかにし、抗加齢 (免疫老化など免疫機能低下の予防/治療) や抗炎症 (腸炎やアレルギーなど炎症性疾患の予防/治療) のための技術開発に資する基礎情報を得ることを目的とした。

また、マウスとヒトの小腸常在乳酸菌株を複数樹立し、樹状細胞からのIL-10およびI型IFN産生誘導能について食品由来乳酸菌等と比較するとともに、ノトバイオートマウスを作成してその免疫応答能ならびに抗炎症機能を評価することを目指す。ノトバイオートマウスの解析により得られた成果は、近年急増するアレルギー疾患や炎症に起因する症候群、発がんの予防に資するとともに、免疫恒常性維持機構としてヘルスケアの技術開発基盤ともなる。

### 3. 研究の方法

BALB/cマウスの大腿骨と脛骨を摘出し、骨髓中の細胞を得た。この細胞中から磁気ビーズにより未分化な細胞集団 (MHC class II-CD4-CD8-) を選択的に回収し、樹状細胞分化培地に懸濁して6 well plate上に撒き、CO<sub>2</sub>インキュベーター中で37℃にて8日間培養してマウス骨髓由来樹状細胞 (BMDC) を得た。BMDCと20種類の発酵食品由来乳酸菌の共培養を行い、IFNなど液性因子の誘導活性を解析した。活性の高い一部乳酸菌株については、二本鎖RNAの含有量や配列を解析した。

ヒト由来試料 (小腸内視鏡による) については乳酸菌の分離のため回腸末端からのブラシによる検体が採取された。また、小腸・大腸の粘膜面細菌 (MAM) がクローン病 (CD) の病態と関連する可能性から、CD患者と非CD患者の小腸・大腸のMAM、糞便の細菌叢についての検討も行った。

乳酸菌による抗炎症・免疫機能の構築を精査するために各種のマウスモデルを活用した。抗

炎症機能のin vivo評価にはDSS（デキストラン硫酸ナトリウム）誘導性腸炎モデルを用いたほか、無菌マウスに乳酸菌を移植して作成するノトバイオートマウスや、腸管免疫機能の老化が顕著に早期におこるIL-18遺伝子欠損マウス（IL-18KO）、トル様レセプター3遺伝子欠損マウス（TLR3KO）などを用いた。免疫細胞機能の解析にはフローサイトメトリー、遺伝子発現解析（qPCR）、タンパク質発現解析（ELISA、western blotting）等を用いた。

#### 4．研究成果

食品由来乳酸菌と小腸共生乳酸菌が共通に有する免疫賦活メカニズムを明らかにし、臨床やヘルスケア産業に応用していくことを目指す中で、複数の伝統発酵食品由来乳酸菌の中からI型IFN産生誘導活性の高い菌株の選抜を行った。さらに2菌株について二本鎖RNAの配列の同定を行い、乳酸菌のゲノム情報との照合を行った。数百塩基の二本鎖RNAが同定されたことにより、これまでの細胞レベル、個体レベルで観察されていた効果を合成可能な物質として裏付けることができた。樹状細胞（DC）からIFN- とIL-10の両者の産生を強く誘導する発酵食品由来の乳酸菌の同定も進んでおり、小腸由来乳酸菌株との比較に資する試験系を構築している。

マウスシステムを用いた解析においては、IFN- とIL-10に注目して乳酸菌の有する免疫賦活ならびに抗炎症機構を明らかにしてきている。乳酸菌死菌体の経口投与により、小腸DCより産生されるIL-10を介した抗炎症性T細胞の誘導と、腸内炎症の抑制効果を明らかとした。DCと共培養した際のIFN- 高産生誘導株およびIL-10高産生誘導株を選抜し、その死菌体をBALB/cマウスに経口投与したのち小腸パイエル板DCにおける遺伝子発現の変動ならびに抗炎症性T細胞の機能解析を行なった。機能分化が促進された抗炎症性T細胞のうち、IL-10およびIFN- を産生するCD4+Foxp3-T細胞の画分ではBlimp-1、IRF4などが強発現しており、パイエル板内でTr1細胞が誘導されることが示唆された。先年にIFN- の高産生を誘導する乳酸菌（KK221あるいはK15）が抗炎症作用を有し腸炎を予防することを示したが、新たに乳酸菌（*Lactococcus cremoris* C60）の加熱死菌体（HK-C60）の経口投与が腸管においてIL-10産生性T細胞の機能成熟を促進し、好中球、マクロファージ、Th1、Th17の大腸粘膜固有層への浸潤を抑制して腸炎を予防することを確認した。樹状細胞におけるIL-10の産生はTLRsに依存した。

これら免疫賦活機能の高い乳酸菌株（死菌体）の経口投与はDCのみならずマクロファージの活性化にも影響を及ぼした。すなわちMHC class IIとともにCD80、CD86などの副刺激分子の発現が増強され、抗原の取り込みも促進されていることから、試験グループのマウスマクロファージにおいてサイトカイン産生およびCD4陽性T細胞への抗原提示能が増強されていることが明らかとなった。乳酸菌体の経口投与がCD4陽性T細胞機能に及ぼす影響を評価するためには、DCとともに腸管マクロファージ細胞群の役割についても統合的に考察することが重要と考えられた。

免疫老化における乳酸菌の免疫制御機能の評価にはIL-18KOマウスを用いた。成体IL-18KOマウスの小腸粘膜固有層（Lamina propria: LP）においては週齢を重ねるにつれてT細胞が著しく減少するが、HK-C60の経口投与によりLPにおけるT細胞の比率および機能が顕著に回復することを確認した。IL-18が小腸T細胞群の増殖あるいは機能成熟に極めて重要であること、HK-C60は加齢等で減弱したT細胞ポピュレーションをIL-18非存在下でも再構築し得ることを示した。乳酸菌がT細胞の数と機能の維持を通じて小腸免疫機構の老化を抑制しうるとの知見は、高齢者の免疫機能を維持するための効果的なソリューションに結びつく可能性があり、そのメカニズムについて精査していく。

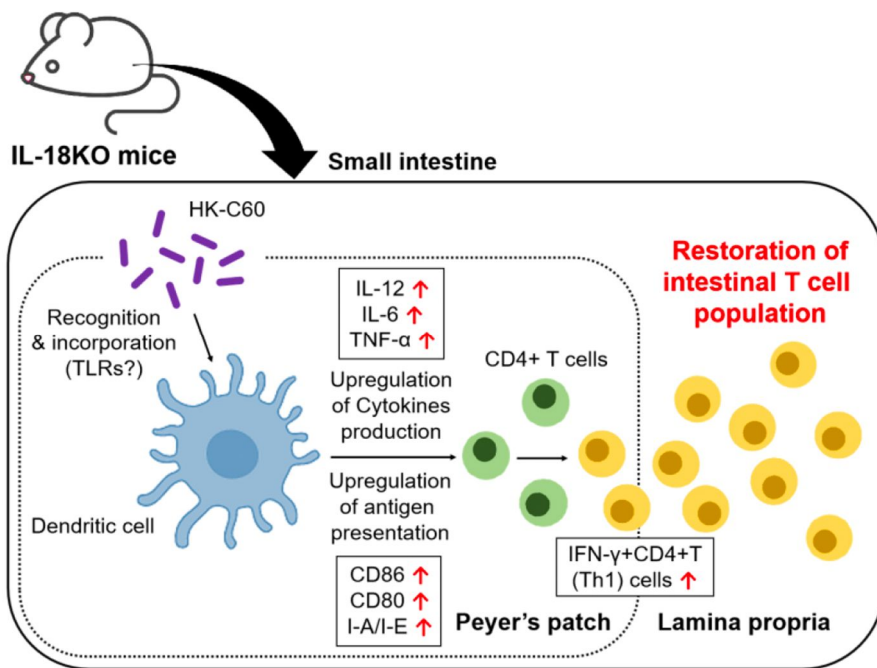


図 1 : 乳酸菌は免疫機能の早期老化を示す IL-18 遺伝子欠損マウスにおいて小腸樹状細胞を活性化し、粘膜固有層の T 細胞数および IFN- 産生能を回復させる (Saito S *et al.* Nutrients, 12(11)10.3390/nu12113287, 2020. 17 ページ中 14 ページより抜粋)。

ヒト小腸に常在菌する乳酸菌の免疫賦活能を明らかにするため、小腸内視鏡で採取したサンプルより知見を得た。ヒト臨床との関連においては、クローン病患者の約80%に小腸病変があり乳酸菌との共生関係の歪みが示唆される。

CD患者と非CD患者の小腸・大腸の粘膜面細菌 (MAM) についてダブルバルーン小腸内視鏡下に十二指腸、空腸、回腸、S状結腸の粘膜をブラシで擦過することで粘膜組織に結合する細菌を採取した。検体からDNAを抽出後、V3-4領域の16SrRNAシーケンス解析を行った。8名のCD患者群、4名の非CD患者群、の解析を行ったところ 多様性の比較ではShannon indexがCD患者群で有意に低かった。また、CDの糞便細菌叢で既報の多いFaecalibacterium属は回腸、S状結腸、糞便においてCD患者群で有意に占拠率が低い結果であった。2群の菌叢を属レベルで比較すると、部位ごとの占拠率に差を認めており、CD患者群と非CD患者群でMAMを含めて細菌叢は異なり、腸管の部位毎でも細菌叢が異なっていることが示された。潰瘍群 (n=24) と粘膜治癒群 (n=14) について糞便の腸内細菌と小腸の内視鏡所見を比較したところ、潰瘍群は 多様性が有意に低かった。また、糞便の腸内細菌は潰瘍群で粘膜治癒群と比較してFaecalibacterium、Lachnospira、Paraprevotella、Dialister、StreptococcusおよびClostridiumが有意に低値であった。糞便中のFaecalibacteriumとClostridiumはクローン病患者で低下していることが報告されており、我々の研究から得られた知見と合致する。また、各疾患サンプルより乳酸菌を得ている。

名古屋大学においては日本大学、藤田医科大学、産業技術総合研究所とも連携のもと炎症性腸疾患および健常の腸内環境についてサンプルの蓄積並びに代謝産物を含む生化学解析を継続する。腸内細菌叢データについては、ヒトフローラマウスの解析手法と同様に、小腸乳酸菌の特徴と大腸内微生物の間に見られる相関関係ならびにヒト臨床データとの統合的解析を行っていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Saito S, Okuno A, Kakizaki N, Maekawa T, Tsuji NM	4. 巻 -
2. 論文標題 Lactococcus lactis subsp. Cremoris C60 induces macrophages activation that enhances CD4+ T cell-based adaptive immunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMFH	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) 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 該当する

1. 著者名 Saito S, Cao D-Y, Okuno A, Li X, Peng Z, Kelel M, Tsuji NM	4. 巻 -
2. 論文標題 Creatine supplementation enhances immunological function of neutrophils by increasing cellular ATP	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMFH	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) 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 該当する

1. 著者名 Hayashida S, Takada K, Melnikov VG, Komine-Aizawa S, Tsuji NM, Hayakawa S	4. 巻 163
2. 論文標題 How were Lactobacillus species selected as single dominant species in the human vaginal microbiota? Coevolution of humans and Lactobacillus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Hypotheses	6. 最初と最後の頁 110858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mehy.2022.110858	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 Zhao M, Ma L, Honda T, Kato A, Ohshiro T, Yokoyama S, Yamamoto K, Ito T, Imai N, Ishizu Y, Nakamura M, Kawashima H, Tsuji NM, Ishigami M, Fujishiro M	4. 巻 -
2. 論文標題 Astaxanthin Attenuates Nonalcoholic Steatohepatitis with Downregulation of Osteoprotegerin in Ovariectomized Mice Fed Choline-Deficient High-Fat Diet	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dig Dis Sci.	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) 10.1007/s10620-022-07489-6.	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 Yamamoto K, Honda T, Yokoyama S, Ma L, Kato A, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T, Nakamura M, Kawashima H, Ishigami M, Tsuji NM, Fujishiro M	4. 巻 53
2. 論文標題 Microbiome, fibrosis and tumor networks in a non-alcoholic steatohepatitis model of a choline-deficient high-fat diet using diethylnitrosamine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dig Liver Dis.	6. 最初と最後の頁 1443-1450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dld.2021.02.013	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 Honda T, Ishigami M, Yamamoto K, Takeyama T, Ito T, Ishizu, Y, Kuzuya T, Nakamura M, Kawashima H, Miyahara R, Tetsuya I, Hirooka Y, Fujishiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Changes in the gut microbiota after hepatitis C virus eradication	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 23568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dld.2021.02.013	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 Nakamura M, Maeda K, Yamamoto K, Yamamura T, Sawada T, Ishikawa E, Kakushima N, Furukawa K, Iida T, Mizutani Y, Ishikawa T, Ohno E, Honda T, Ishigami M, Kawashima H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Preliminary Comparison of Endoscopic Brush and Net Catheters as the Sampling Tool to Analyze the Intestinal Mucus in the Rectum with Ulcerative Colitis Patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Digestion	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) 10.1159/000521929.	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 -

1. 著者名 Hishiki H, Kawashima T, Tsuji NM, Ikari N, Takemura R, Kido H, Shimojo N.	4. 巻 12(7)
2. 論文標題 A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Heat-Killed <i>Pediococcus acidilactici</i> K15 for Prevention of Respiratory Tract Infections among Preschool Children	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12071989	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 -

1. 著者名 Saito S, Kakizaki N, Okuno A, Maekawa T, Tsuji NM.	4. 巻 12(11)
2. 論文標題 Lactococcus lactis subsp. Cremoris C60 restores T Cell Population in Small Intestinal Lamina Propria in Aged Interleukin-18 Deficient Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 3287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12113287	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 -

1. 著者名 Yamamoto K, Honda T, Yokoyama Y, Ma L, Kato A, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T, Nakamura M, Kawashima H, Ishigami M, Tsuji M N, Fujishiro M.	4. 巻 S1590-8658
2. 論文標題 Microbiome, fibrosis and tumor networks in a non-alcoholic steatohepatitis model of a cholinedeficienthigh-fat diet using diethylnitrosamine.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Digestive and Liver Disease	6. 最初と最後の頁 00081-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dld.2021.02.013	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 -

1. 著者名 Yamamoto K, Honda T, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T, Nakamura M, Miyahara R, Kawashima H, Ishigami, M, Fujishiro M.	4. 巻 36(3)
2. 論文標題 The relationship between oral-origin bacteria in the fecal microbiome and albumin bilirubin grade in patients with hepatitis C..	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 790-799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15206.	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 -

1. 著者名 Hattori S, Nakamura M, Yamamura T, Maeda K, Sawada T, Mizutani Y, Yamamoto K, Ishikawa T, Furukawa K, Ohno E, Honda T, Kawashima H, Ishigami M, Hirooka Y, Fujishiro M.	4. 巻 55
2. 論文標題 The microbiome can predict mucosal healing in small intestine in patients with Crohn ' s disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 1138-1149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01728-1.	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 -

1. 著者名 栃尾巧、橋本千樹、宮原良二、川部直人、葛谷貞二、廣岡芳樹	4. 巻 40(10)
2. 論文標題 プロバイオティクス/プレバイオティクスを用いたアレルギーの予防・改善に向けて	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 839-845
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 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 Pu LZCT, Yamamoto K, Honda T, Nakamura M, Yamamura T, Hattori S, Burt AD, Singh R, Hirooka Y, Fujishiro M	4. 巻 35
2. 論文標題 Microbiota profile is different for early and invasive colorectal cancer; and is consistent throughout the colon	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 433-437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14868.	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 Yamamoto K, Kuzuya T, Honda T, Ito T, Ishizu Y, Nakamura M, Miyahara R, Kawashima H, Ishigami M, Fujishiro M.	4. 巻 40
2. 論文標題 Relationship Between Adverse Events and Microbiomes in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Treated With Sorafenib.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 665-676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.13996.	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24件（うち招待講演 12件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Saito S, Okuno A, Kakizaki N, Maekawa T, Tsuji NM
2. 発表標題 Lactococcus lactis subsp. Cremoris C60 induces macrophages activation that enhances CD4+ T cell-based adaptive immunity
3. 学会等名 JSICR/MMCB 2022 Joint Sympojium (国際学会)
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 辻 典子、前川利男、稲葉守彦、影山 靖
2. 発表標題 食・微生物成分による免疫調節
3. 学会等名 第95回 日本細菌学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 辻 典子
2. 発表標題 腸管免疫と食事に関する基礎的な理解と今後
3. 学会等名 第24回・第25回 日本病態栄養学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 辻 典子
2. 発表標題 腸内共生微生物による免疫調整とその指標化の意義
3. 学会等名 第44回 日本臨床栄養学会総会、第43回日本臨床栄養協会総会、第20回大連合大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻 典子
2. 発表標題 イントロダクション / 乳酸菌と腸管免疫
3. 学会等名 第24回 日本臨床腸内微生物学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻 典子、稲葉守彦、影山 靖
2. 発表標題 日本人のアレルギー疾患を反映するヒト腸内フローラマウスの開発
3. 学会等名 第17回 日本食品免疫学会(JAFI) 学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高田 和秀、辻 典子
2. 発表標題 ヒト不死化腸管上皮細胞株を用いたSARS-CoV-2複製に対するLactobacillusの影響の検討
3. 学会等名 第17回 日本食品免疫学会(JAFI) 学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林 良喜、辻 典子
2. 発表標題 IL-10が歯周病病態モデルマウスに及ぼす影響
3. 学会等名 第17回 日本食品免疫学会(JAFI) 学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤卓、柿崎奈々恵、前川利男、奥野海良人、福井竜太郎、高田和秀、相澤志保子、早川 智、三宅 健介、辻典子
2. 発表標題 老化による腸管内T細胞の機能低下と乳酸菌C60株による活性化機構
3. 学会等名 第24回 日本臨床腸内微生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高田和秀、Trinh Duy Quang、生田 稜、相澤（小峯）志保子、辻 典子、早川 智
2. 発表標題 ヒト不死化腸管上皮細胞株を用いたSARS-CoV-2複製に対するLactobacillusの影響の検討
3. 学会等名 第24回 日本臨床腸内微生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤卓、柿崎奈々恵、前川利男、奥野海良人、福井竜太郎、高田和秀、相澤志保子、早川 智、三宅 健介、辻典子
2. 発表標題 乳酸菌C60株が誘導するIL-10産生型CD4陽性T細胞の腸炎に対する保護効果
3. 学会等名 第24回 日本臨床腸内微生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻 典子
2. 発表標題 免疫と食品 - 医食同源の社会を目指して - ( コロナ禍およびポストコロナにおける 健康寿命延伸のための栄養と身体活動 )
3. 学会等名 第10回 ILSI Japan ライフサイエンス・シンポジウム ( 招待講演 )
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 辻 典子
2. 発表標題 腸管免疫と栄養・プレ/プロバイオティクス
3. 学会等名 ILSI Japan栄養研究部会主催「栄養・運動と免疫機能」 第4回勉強会 ( 招待講演 )
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本 健太、本多 隆、藤城 光弘
2. 発表標題 慢性肝疾患患者における生活習慣・排便状況調査と腸内細菌叢に与える影響
3. 学会等名 第107回消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Honda T, Ishigami M, Yamamoto K, Ito T, Imai N, Ishizu Y, Fujishiro M
2. 発表標題 GUT MICROBIOTA ASSOCIATED WITH THE DIFFERENCE BETWEEN PATIENTS WITH AND WITHOUT HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CHRONIC LIVER DISEASE
3. 学会等名 AASLD2 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tsuji NM
2. 発表標題 Anti-inflammatory and Immune Modulatory Mechanisms Mediated by Lactic Acid Bacteria and Fermented Foods.
3. 学会等名 JAACT 2020 Fuchu (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻 典子
2. 発表標題 乳酸菌と免疫、腸管免疫について
3. 学会等名 関東支部主催 第23回健康栄養シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻 典子
2. 発表標題 乳酸菌による粘膜免疫の賦活と腸管恒常性の維持
3. 学会等名 第84回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会（シンポジウム2：腸内細菌叢と疾患）神戸 2019/08/02（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻 典子
2. 発表標題 腸管細菌叢と免疫および疾病防御
3. 学会等名 第 162 回日本獣医学会学術集会 動物用ワクチン-バイオ医薬品研究会シンポジウム つくば 2019/09/12（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻 典子
2. 発表標題 乳酸菌RNAによる腸管免疫の賦活
3. 学会等名 第12回北陸バイオシンポジウム2019 あわら 2019/10/26（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻 典子
2. 発表標題 腸内細菌と身体に優しい発酵食品
3. 学会等名 新たな時代の「食と健康」シンポジウム（農林水産省）2020/03/10（web公開）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻 典子
2. 発表標題 核酸と食品免疫
3. 学会等名 第9回 オルソオルガノジェネシス検討会 石川県加賀市2019/07/05
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本多 隆、石上雅敏、廣岡芳樹
2. 発表標題 慢性肝疾患例における肝発癌症例に関連する腸内細菌叢の検討
3. 学会等名 第105回消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Honda T, Ishigami M, Yamamoto K, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T, Fujishiro M
2. 発表標題 CHANGES OF MICROBIOTA AFTER HEPATITIS C VIRUS ERADICATION
3. 学会等名 AASLD2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 辻 典子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 2ページ
3. 書名 食品免疫学事典(日本食品免疫学会編集): T細胞の機能	

1. 著者名 辻 典子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 2ページ
3. 書名 食品免疫学事典（日本食品免疫学会編集）：イメージング手法の開発	

1. 著者名 辻 典子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 2ページ
3. 書名 食品免疫学事典（日本食品免疫学会編集）：消化管の機能と健康	

1. 著者名 辻 典子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 2ページ
3. 書名 食品免疫学事典（日本食品免疫学会編集）：腸の進化	

1. 著者名 辻 典子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 NTS（監修 服部正平）	5. 総ページ数 9ページ
3. 書名 ヒトマイクロビオーム （第6編第2章 醗酵食品による腸内環境の最適化とアレルギー予防）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	本多 隆  (HONDA Takashi)  (10378052)	名古屋大学・医学部附属病院・講師    (13901)	
研究分担者	廣岡 芳樹  (HIROOKA Yoshiki)  (50324413)	藤田医科大学・医学部・教授    (33916)	

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