

機関番号：32665

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20380079

研究課題名 (和文)

腸内共生菌とプロバイオティクスによる感染とアレルギーの制御

研究課題名 (英文)

Immunoregulation by the gut commensal bacteria or probiotics

研究代表者

上野川 修一 (KAMINOGAWA SHUICHI)

日本大学・生物資源科学部・教授

研究者番号：50011945

研究成果の概要 (和文)：

腸内には膨大な数の腸内共生菌が生息し、宿主の生理機能に影響を与えているが、本研究では、腸内共生菌の優勢菌である *Bacteroides* が宿主の感染防御に重要な腸管関連リンパ組織内の活性化 B 細胞の集積する杯中心の形成を活性化し、大腸部位における IgA 産生を誘導する機構を明らかにした。また、食品抗原特異的 T 細胞応答やマスト細胞の脱顆粒反応が腸内共生菌によって抑制されることから、腸内共生菌がアレルギー反応を制御することを明らかにした。

研究成果の概要 (英文)：

Huge numbers of commensal bacteria colonize the gastrointestinal tract of mammals. These organisms play a key role in inducing the development and maintaining the homeostasis of the intestinal immune system. In this study, we have revealed that *Bacteroides* promote the development of the germinal center in the cecum, and induce total IgA production in the large intestine by increasing IgA⁺B cells. Furthermore, we have demonstrated that intestinal commensal bacteria promote T cell hyporesponsiveness and down-regulate serum antibody responses induced by dietary antigens through modulation of the intestinal and systemic T cell phenotype by using germ-free mice.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	8,200,000	2,460,000	10,660,000
2009年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2010年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
年度			
総計	15,200,000	4,560,000	19,760,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・食品科学

キーワード：腸管・腸内共生菌・免疫・感染・アレルギー

1. 研究開始当初の背景

腸管には生体最大の免疫系が存在し、我々の健康維持に不可欠な役割を担っている。そこには膨大な数の腸内共生菌が存在し、腸管組織形成や種々の免疫反応に関与していると考えられている。しかし、本来は生体外異物である腸内共生菌が完全に排除されることなく、腸内に共生して免疫系を活性化させることや、感染症・アレルギーなどの炎症反応を制御して腸内の恒常性を保っているしくみについては不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究は、腸内共生菌が宿主の免疫機能を調節して感染症やアレルギーを制御する機構の解明、およびプロバイオティクスを利用した効果的な感染症とアレルギーの制御をめざし、腸内細菌が関与する腸管免疫系の形成機構を明らかにし、さらに腸管の恒常性を維持する制御機構を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

実験動物として BALB/c マウスを用い、その腸内細菌環境を直接制御できるノトバイオートマウスを作製し、腸管免疫系の重要な感染防御反応である免疫グロブリン (Ig) A 産生に与える影響について検討した。すなわち、無菌マウスにマウス腸内共生菌からの分離株である *Bacteroides acidifaciens* strain A43 (BA) および *Lactobacillus johnsonii* 129 (LJ) をそれぞれ単独定着させたノトバイオートマウスをそれぞれ作製した。そして、小腸パイエル板および盲腸リンパ節に注目して活性化 B 細胞の集積する杯中心の形成を免疫組織染色により形態学的な解析を行うと共に、腸管組織中の総 IgA 量や IgA 形質細胞の発現について、それぞれのノトバイオートマウスおよび無菌・通常マウスをそれぞれ比較した。

食品抗原特異的な免疫応答の解析には、卵白オボアルブミン (OVA) 特異的 T 細胞受容体トランスジェニックマウス (OVA23-3 マウス) を用い、このマウスの無菌マウスを作製し、OVA 含有の卵白配合飼料をそれぞれ無菌マウスおよび通常マウスに経口摂取させたときの血中抗体価および著管関連リンパ組織の T 細胞フェノタイプや抗原特異的 T 細胞応答について詳細に解析した。

4. 研究成果

腸管 IgA 産生は無菌マウスの大腸部位ではほとんど IgA が検出されず、盲腸リンパ節における杯中心の形成もみられないが、通常マウスは大腸部位での高頻度の IgA 形質細胞が存在し、盲腸における杯中心形成も観察された。一方、特定の細菌を定着させたノトバイオートマウスについてみると、BA マウスは盲腸における杯中心の形成が観察され、大腸における粘膜中の総 IgA 量も検出できたが、LJ マウスにおいては盲腸における杯中心形成は観察されず、大腸部位における粘膜中の総 IgA 量も無菌マウスとあまり変わらないレベルであった (図 1)。すなわち、腸内共生菌のうち *Bacteroides* は *Lactobacillus* に比べ、大腸部位の腸管関連リンパ組織における活性化 B 細胞が集積する杯中心の形成や IgA クラススイッチを介して IgA 産生の活性化を誘導するはたらきが強く、特に大腸部位の腸管組織形成において重要な役割をもっていることが明らかになった。

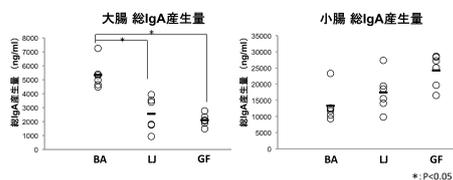


図1. ノトバイオートマウスを用いた大腸および小腸部位の腸粘膜中の総IgA量の比較

一方で、食品抗原特異的な免疫応答に対して、無菌マウスは通常マウスに比べて血中抗体価が高い傾向がみられ、さらに、小腸パイエル板の CD4 陽性 T 細胞は、経口摂取した OVA 抗原刺激に対してサイトカイン産生がみられるが、無菌マウスのインターロイキン (IL) -2 産生は通常マウスに比べて有意に高く、腸内共生菌の存在によって食品抗原特異的 T 細胞応答の低応答化が誘導されていることが示唆された (図 2)。このとき、この T 細胞応答の低応答化には感作

型 T 細胞フェノタイプである CD4⁺CD45RB^{low} 細胞の関与があることが明らかになった。

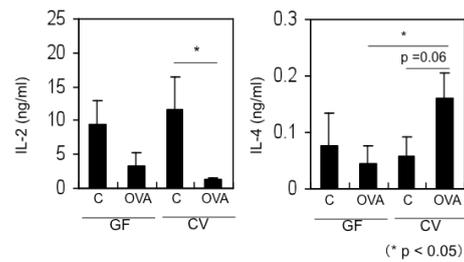


図2. 通常マウスと無菌マウスの経口摂取した OVA 抗原特異的サイトカイン産生

以上、腸内共生菌は宿主の感染防御に重要な腸管関連リンパ組織内の活性化 B 細胞の集積する杯中心の形成を活性化し、大腸部位における IgA 産生を誘導することや、食品抗原特異的 T 細胞応答を制御してアレルギー反応を制御することから、プロバイオティクスへの応用はこれらの腸管の恒常性維持や炎症反応の制御に有効な方法であると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 16 件)

- Hiramatsu Y, Hosono A, Konno T, Nakanishi Y, Muto M, Suyama A, Hachimura S, Sato R, Takahashi K, Kaminogawa S. Orally administered *Bifidobacterium* triggers immune responses following capture by CD11c⁺ cells in Peyer's patches and cecal patches. *Cytotechnol.* 査読有 (in press).
- Kunii J, Takahashi K, Kasakura K, Tsuda M, Nakano K, Hosono A, Kaminogawa S. Commensal bacteria promote migration of mast cells into the intestine. *Immunobiol.*, 査読有 (in press).
- Itoh H, Sashihara T, Hosono A, Kaminogawa S, Uchida M. *Lactobacillus gasseri* OLL2809 inhibits development of ectopic endometrial cell in peritoneal cavity via activation of NK cells in a murine endometriosis model. *Cytotechnol.* 査読有 (in press).
- Itoh H, Sashihara T, Hosono A, Kaminogawa S, Uchida M. Interleukin-12 inhibits development of ectopic endometriotic tissues in peritoneal cavity via activation of NK cells in a murine endometriosis model. *Cytotechnol.* 査読有 (in press).
- Itoh H, Uchida M, Sashihara T, Ji ZS, Li J, Tang Q, Ni S, Song L, Kaminogawa S. *Lactobacillus gasseri* OLL2809 is effective especially on the menstrual pain and dysmenorrhea in endometriosis patients: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cytotechnol.* 査読有 (in press).
- Konno T, Hosono A, Hiramatsu Y, Hachimura S, Takahashi K, Kaminogawa S. Comparison of immunoresponses between cecal patch cells and Peyer's patch cells stimulated by bacterial components. *Animal Cell Technology: Basic & Applied Aspects*, 査読有, 16, 127-131 (2010).
- Tsuda M, Hosono A, Yanagibashi T,

- Kihara-Fujioka M, Hachimura S, Itoh K, Hirayama K, Takahashi K, Kaminogawa S. Intestinal commensal bacteria promote T cell hyporesponsiveness and down-regulate the serum antibody responses induced by dietary antigen. *Immunol. Lett.*, 査読有, 132, 45-52 (2010).
- ⑧ Harata G, He F, Takahashi K, Hosono A, Kawase M, Kubota A, Hiramatsu M, Kaminogawa S. *Bifidobacterium* suppresses IgE-mediated degranulation of rat basophilic leukemia (RBL-2H3) cells. *Microbiol. Immunol.* 査読有, 54, 54-57 (2010).
- ⑨ Takahashi K, Sugi Y, Hosono A, Kaminogawa S. Epigenetic regulation of TLR4 gene expression in intestinal epithelial cells for the maintenance of intestinal homeostasis. *J. Immunol.* 査読有, 183, 6522-6529 (2009).
- ⑩ Harata G, He F, Kawase M, Hosono A, Takahashi K, Kaminogawa S. Differentiated implication of *Lactobacillus* GG and *L. gasseri* TMC0356 to immune responses of murine Peyer's patch. *Microbiol. Immunol.* 査読有, 53, 475-480 (2009).
- ⑪ Kasakura K, Takahashi K, Aizawa T, Hosono A, Kaminogawa S. A TLR2 ligand suppresses allergic inflammatory reactions by acting directly on mast cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 査読有, 150, 359-369 (2009).
- ⑫ Tsuda M, Hosono A, Yanagibashi T, Hachimura S, Hirayama K, Umesaki Y, Itoh K, Takahashi K, Kaminogawa S. Intestinal *Bifidobacterium* association in germ-free T cell receptor transgenic mice down-regulates dietary antigen-specific immune responses of the small intestine but enhances those of the large intestine. *Immunobiol.* 査読有, 214, 279-289 (2009).
- ⑬ Yanagibashi T, Hosono A, Oyama A, Tsuda M, Hachimura S, Takahashi Y, Itoh K, Hirayama K, Takahashi K, Kaminogawa S. *Bacteroides* induce higher IgA production than *Lactobacillus* by increasing activation-induced cytidine deaminase expression on B cells in murine Peyer's patches. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 査読有, 73, 372-377 (2009).
- ⑭ Hiramatsu Y, Hosono A, Nakanishi Y, Muto M, Hachimura S, Sato R, Takahashi K, Kaminogawa S. Immunomodulatory effects of orally administered *Bifidobacterium* components on intestinal lymphoid tissues. *Animal cell Technology: Basic & Applied Aspects*, 査読有, 15, 105-110 (2008).
- ⑮ Tsuda M, Hosono A, Yanagibashi T, Hachimura S, Hirayama K, Umesaki Y, Itoh K, Takahashi K, Kaminogawa S. Murine intestinal bacteria modulate antigen-specific cytokine production by intestinal immune cells derived from germ-free TCR-transgenic mice. *Animal cell Technology: Basic & Applied Aspects*, 査読有, 15, 111-116 (2008).
- ⑯ Yanagibashi T, Hosono A, Tsuda M, Hachimura S, Hirayama K, Itoh K, Takahashi K, Kaminogawa S. In vitro observation of the effect of intestinal bacteria on IgA production by immunocytes in the large intestine: comparison between germfree and conventional mice. *Animal cell Technology: Basic & Applied Aspects*, 査読有, 15, 257-262 (2008).
- ⑰ 笠倉和巳, 高橋恭子, 清野妃呂子, 伊藤喜久治, 百瀬愛佳, 細野朗, 上野川修一. マスト細胞のフェノタイプに及ぼす腸内細菌の影響. 日本農芸化学会 2011 年度大会 (京都, 2011 年 3 月 25-28 日)
- ⑱ 鈴木誠, 高橋恭子, 浜本雄次, 細野朗, 上野川修一. 乳酸菌 OLL1073R-1 が産生する酸性多糖体の免疫調節作用. 日本農芸化学会 2011 年度大会 (京都, 2011 年 3 月 25-28 日)
- ⑲ 指原紀宏, 池上秀二, 内田勝幸, 細野朗, 上野川修一, 伊藤裕之. 乳酸菌 *Lactobacillus gasseri* OLL2809 の子宮内膜症改善効果. 日本農芸化学会 2011 年度大会 (京都, 2011 年 3 月 25-28 日)
- ⑳ 鈴木あみ, 細野朗, 大山堯人, 柳橋努, 八村敏志, 高橋宜聖, 百瀬愛佳, 伊藤喜久治, 高橋恭子, 上野川修一. 腸内共生菌の菌種の相違が腸管 IgA 産生応答に与える影響. 日本農芸化学会 2011 年度大会 (京都, 2011 年 3 月 25-28 日)
- ㉑ 濱本雄次, 細野朗, 津田真人, 八村敏志, 平山和弘, 伊藤喜久治, 高橋恭子, 上野川修一. 異なる腸内共生菌の単独定着マウスにおける経口摂取した食品抗原に対する免疫応答の比較. 日本農芸化学会 2011 年度大会 (京都, 2011 年 3 月 25-28 日)
- ㉒ 足立(中嶋)はるよ, 藤村陽子, 菊池智, 小池恵美子, 木原美蘭, 戸塚護, 佐藤隆一郎, 上野川修一, 清野宏, 八村敏志. 腸間膜リンパ節での CD4 陽性 T 細胞による過剰な IL-4 産生の維持機構が腸炎誘導に必須である. 日本農芸化学会 2011 年度大会 (京都, 2011 年 3 月 25-28 日)
- ㉓ 清野妃呂子, 高橋恭子, 笠倉和巳, 伊藤喜久治, 百瀬愛佳, 細野朗, 上野川修一. マスト細胞の免疫機能に及ぼす腸内細菌の影響. 日本農芸化学会 2011 年度大会 (京都, 2011 年 3 月 25-28 日)
- ㉔ 中野興, 高橋恭子, 杉由高, 津田真人, 細野朗, 上野川修一. 腸管上皮細胞の免疫関連遺伝子発現に及ぼす腸内細菌の影響. 日本農芸化学会 2011 年度大会 (京都, 2011 年 3 月 25-28 日)
- ㉕ 杉由高, 高橋恭子, 中野興, 細野朗, 上野川修一. 腸管上皮細胞における TLR シグナル抑制分子 Tollip の発現分布. 日本農芸化学会 2011 年度大会 (京都, 2011 年 3 月 25-28 日)
- ㉖ Kazumi Kasakura, Kyoko Takahashi, Hiroko Seino, Akira Hosono, Shuichi Kaminogawa. Regulation of terminal differentiation and allergic reactions of mast cells by bacterial components. 14th International Congress of Immunology (Aug. 22-27, 2010, Kobe, Japan).
- ㉗ Kyoko Takahashi, Yutaka Sugi, Kou Nakano, Masato Tsuda, Akira Hosono and Shuichi Kaminogawa. Commensal bacteria contribute to the maintenance of symbiosis in the large intestine through epigenetic regulation of TLR4 gene expression in epithelial cells. 14th International Congress of Immunology (Aug. 22-27, 2010, Kobe, Japan).
- ㉘ Yutaka Sugi, Kyoko Takahashi, Kou Nakano, Akira Hosono, Shuichi Kaminogawa. Molecular mechanisms of enhanced Tollip gene expression in intestinal epithelial cells for the hyporesponsiveness to commensal bacteria. 14th International Congress of Immunology (Aug.

22-27, 2010, Kobe, Japan).

- ⑬ Taishi Onodera, Ryutarō Aizawa, Akira Hosono, Shuichi Kaminogawa, Kazuo Kobayashi, Yoshimasa Takahashi, T-cell independent activation of virus-specific memory B cells requires Toll-like receptor signaling. 14th International Congress of Immunology (Aug. 22-27, 2010, Kobe, Japan).
- ⑭ 鈴木あみ, 細野朗, 大山堯人, 柳橋努, 八村敏志, 高橋宜聖, 百瀬愛佳, 伊藤喜久治, 高橋恭子, 上野川修一. 腸内共生菌のうち *Bacteroides* には腸管免疫系のIgA産生を強く誘導する特徴をもつ. 第14回腸内細菌学会 (2010年6月17-18日, 京都).
- ⑮ 笠倉和巳, 高橋恭子, 清野妃呂子, 細野朗, 上野川修一. マスト細胞の終末分化における腸内共生菌の作用. 日本食品免疫学会第6回学術大会 (JAFI 2010) (2010年6月1-2日, 東京).
- ⑯ 杉由高, 高橋恭子, 中野興, 細野朗, 上野川修一 (日大生資科・食品生命). 腸管上皮細胞でTLRシグナル抑制分子 Tollip の発現が維持される分子メカニズム. 日本食品免疫学会第6回学術大会 (JAFI 2010) (2010年6月1-2日, 東京).
- ⑰ 中野興, 高橋恭子, 杉由高, 津田真人, 細野朗, 上野川修一 (日大・生資・食品生命). 腸管上皮細胞における免疫関連分子の発現に対する腸内細菌の関与. 日本食品免疫学会第6回学術大会 (JAFI 2010) (2010年6月1-2日, 東京).
- ⑱ 鈴木あみ, 細野朗, 大山堯人, 柳橋努, 八村敏志, 高橋宜聖, 高橋恭子, 上野川修一. 腸内共生菌の *Lactobacillus* 及び *Bacteroides* の刺激によるパイエル板細胞のIgA産生における特性比較. 日本食品免疫学会第6回学術大会 (JAFI 2010) (2010年6月1-2日, 東京).
- ⑲ 小川晋平, 梅田幸子, 井田正幸, 細野朗, 出雲貴幸, 北川義徳, 木曾良信, 清水誠, 上野川修一, 八村敏志. 腸管 CD3⁺IL-2R⁺細胞の腸内共生菌・乳酸菌によるIL-5産生誘導. 日本食品免疫学会第6回学術大会 (JAFI 2010) (2010年6月1-2日, 東京).
- ⑳ 清野妃呂子, 高橋恭子, 笠倉和巳, 細野朗, 上野川修一. 腸内細菌がマスト細胞の成熟と機能に与える影響. 日本農芸化学会2010年度大会 (2010年3月27-30日, 東京).
- ㉑ 國井潤一, 高橋恭子, 笠倉和巳, 細野朗, 上野川修一. 腸内細菌が腸管マスト細胞の定着に及ぼす影響. 日本農芸化学会2010年度大会 (2010年3月27-30日, 東京).
- ㉒ 大山堯人, 細野朗, 鈴木あみ, 柳橋努, 津田真人, 八村敏志, 高橋宜聖, 伊藤喜久治, 平山和宏, 高橋恭子, 上野川修一. *Bacteroides* の刺激を受けたパイエル板細胞におけるIgA誘導の特徴. 日本農芸化学会2010年度大会 (2010年3月27-30日, 東京).
- ㉓ 中野興, 高橋恭子, 杉由高, 津田真人, 細野朗, 上野川修一. マウス小腸及び大腸上皮細胞における免疫関連分子の発現に腸内共生菌が及ぼす影響. 日本農芸化学会2010年度大会 (2010年3月27-30日, 東京).
- ㉔ 村上仁, 八村敏志, 田邊康祐, 足立 (中嶋) はるよ, 津田真人, 若月芳雄, 佐藤隆一郎, 高橋恭子, 清野宏, 細野朗, 上野川修一. 経口免疫寛容により誘導されるCD62L/CD44発現の異なる制御性T細胞の抑制機能. 日本農芸化学会2010年度大会 (2010年3月27-30日, 東京).
- ㉕ 杉由高, 高橋恭子, 中野興, 細野朗, 上野川修一. 転写因子 E1f-1 によるTLRシグナル抑制分子 Tollip の発現制御機構. 日本農芸化学会2010年度大会 (2010年3月27-30日, 東京).
- ㉖ 國井潤一, 高橋恭子, 笠倉和巳, 清野妃呂子, 細野朗, 上野川修一. 腸管マスト細胞の数および機能への腸内細菌の影響. 第43回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会 (2010年1月21-22日, 東京).
- ㉗ 大山堯人・細野朗・鈴木あみ・柳橋努・津田真人・八村敏志・高橋宜聖・伊藤喜久治・平山和宏・高橋恭子・上野川修一. *Bacteroides* を定着させたノトバイオームマウスのパイエル板細胞は他の腸内共生菌の刺激に対しても効率的にIgA産生を誘導する. 第43回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会 (2010年1月21-22日, 東京).
- ㉘ Masato Tsuda, Akira Hosono, Tsutomu Yanagibashi, Satoshi Hachimura, Kikuji Itoh, Kyoko Takahashi, Shuichi Kaminogawa. Intestinal commensal bacteria promote T cell hyporesponsiveness and down-regulate the serum antibody responses induced by dietary antigen. 第39回日本免疫学会総会・学術集会 (2009年12月2-4日, 大阪).
- ㉙ KASAKURA Kazumi, TAKAHASHI Kyoko, SEINO Hiroko, HOSONO Akira, KAMINOGAWA Shuichi. Regulation of terminal differentiation of mast cells by microorganisms. 第39回日本免疫学会総会・学術集会 (2009年12月2-4日, 大阪).
- ㉚ 小野寺大志, 相澤竜太郎, 細野朗, 上野川修一, 小林和夫, 高橋宜聖, B-2型の記憶B細胞はウイルス粒子によりT細胞非依存的に活性化する/T cell-independent activation of memory B cells with B-2 phenotype by whole virus particles. 第39回日本免疫学会総会・学術集会 (2009年12月2-4日, 大阪).
- ㉛ MURAKAMI Hitoshi, HACHIMURA Satoshi, TANABE Kosuke, ADACHI (NAKAJIMA) Haruyo, TSUDA Masato, WAKATSUKI Yoshio, SATO Ryuichiro, TAKAHASHI Kyoko, HOSONO Akira, KAMINOGAWA Shuichi. Regulatory function of T cells with different expression pattern of CD62L/CD44, induced by oral administration of antigen. 第39回日本免疫学会総会・学術集会 (2009年12月2-4日, 大阪).
- ㉜ SUGI Yutaka, TAKAHASHI Kyoko, NAKANO Ko, HOSONO Akira, KAMINOGAWA Shuichi. Regulation of Tollip gene expression by transcription factor E1f-1. 第39回日本免疫学会総会・学術集会 (2009年12月2-4日, 大阪).
- ㉝ TAKAHASHI Kyoko, SUGI Yutaka, NAKANO Ko, TSUDA Masato, HOSONO Akira, KAMINOGAWA Shuichi. Epigenetic regulation of TLR4 gene expression in intestinal epithelial cells. 第39回日本免疫学会総会・学術集会 (2009年12月2-4日, 大阪).
- ㉞ 杉由高, 高橋恭子, 細野朗, 上野川修一. 腸管上皮細胞におけるTLRシグナル抑制因子 Tollip の発現維持機構. 第84回日本栄養・食糧学会関東支部会・シンポジウム (2009年9月19日, 藤沢).
- ㉟ 笠倉和巳, 高橋恭子, 細野朗, 上野川修一. TLR2リガンドによるIgE受容体を介したマ

- スト細胞の活性化の制御. 第 84 回日本栄養・食糧学会関東支部会・シンポジウム (2009 年 9 月 19 日, 藤沢).
- ③⑥ 國井潤一, 高橋恭子, 笠倉和巳, 清野妃呂子, 細野朗, 上野川修一. 腸管マスト細胞の定着・終末分化における腸内細菌の役割. 第 84 回日本栄養・食糧学会関東支部会・シンポジウム (2009 年 9 月 19 日, 藤沢).
- ③⑦ UMEDA Yukiko, OGAWA Shimpei, KURAOKA Masayuki, TAKAHASHI Yoshimasa, ITOH Kikuji, YAMADA Kiyoshi, KOURO Taku, TSUJI Noriko M, HOSONO Akira, TOTSUKA Mamoru, TAKATSU Kiyoshi, KAMINOGAWA Shuichi, SATO Ryuichiro, HACHIMURA Satoshi, CD3IL-2R⁺ Peyer's patch cells respond to microbial stimuli, migrate to the lamina propria, secrete IL-5, and induce IgA production. The 14th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI 2009), Boston, Massachusetts, USA, (Jul. 5-9, 2009).
- ③⑧ 柳橋努, 細野朗, 大山堯人, 津田真人, 八村敏志, 高橋宜聖, 伊藤喜久治, 平山和宏, 高橋恭子, 上野川修一. 腸内共生菌 *Bacteroides acidifaciens* は小腸よりも大腸の IgA 産生を強く誘導する. 第 13 回腸内細菌学会 (2009 年 6 月 11-12 日, 東京).
- ③⑨ 國井潤一, 高橋恭子, 笠倉和巳, 細野朗, 上野川修一. 腸内細菌による腸管マスト細胞の数及び機能の調節. 日本食品免疫学会 2009 年度大会 (JAFI 2009) (2009 年 5 月 26-27 日, 東京).
- ④⑩ 笠倉和巳, 高橋恭子, 細野朗, 上野川修一. TLR2 依存的なマスト細胞のアレルギー応答の抑制機序. 日本食品免疫学会 2009 年度大会 (JAFI 2009) (2009 年 5 月 26-27 日, 東京).
- ④⑪ 杉由高, 高橋恭子, 細野朗, 上野川修一. 転写因子 E1F-1 による Tollip 遺伝子の転写制御. 日本食品免疫学会 2009 年度大会 (JAFI 2009) (2009 年 5 月 26-27 日, 東京).
- ④⑫ 大山堯人, 細野朗, 柳橋努, 津田真人, 八村敏志, 高橋宜聖, 伊藤喜久治, 平山和宏, 高橋恭子, 上野川修一. マウス腸内共生菌が誘導する腸管 IgA 産生の特徴. 日本食品免疫学会 2009 年度大会 (JAFI 2009) (2009 年 5 月 26-27 日, 東京).
- ④⑬ 村上仁, 八村敏志, 田邊康祐, 足立 (中嶋) はるよ, 濱口修一, 伊勢渉, 佐藤隆一郎, 高橋恭子, 細野朗, 上野川修一. 経口抗原により誘導される 2 種類の制御性 T 細胞群によるアレルギー抑制. 日本食品免疫学会 2009 年度大会 (JAFI 2009) (2009 年 5 月 26-27 日, 東京).
- ④⑭ 今野拓馬, 細野朗, 平松靖浩, 八村敏志, 高橋恭子, 上野川修一. 盲腸リンパ節における抗原の取り込みとサイトカイン産生の特徴. 日本食品免疫学会 2009 年度大会 (JAFI 2009) (2009 年 5 月 26-27 日, 東京).
- ④⑮ 津田真人, 細野朗, 柳橋努, 八村敏志, 伊藤喜久治, 平山和宏, 高橋恭子, 上野川修一. 腸内共生細菌の存在は食品抗原の摂取による腸管および全身の T 細胞の低応答化を促進する. 日本食品免疫学会 2009 年度大会 (JAFI 2009) (2009 年 5 月 26-27 日, 東京).
- ④⑯ 村上仁, 八村敏志, 田邊康祐, 足立 (中嶋) はるよ, 濱口修一, 伊勢渉, 佐藤隆一郎, 高橋恭子, 細野朗, 上野川修一. 経口抗原により誘導される CD62L および CD44 発現パターンの異なる制御性 T 細胞群: 食物アレルギーモデルを用いた機能解析. 日本農芸化学会 2009 年度大会 (2009 年 3 月 27-29 日, 福岡).
- ④⑰ 國井潤一, 高橋恭子, 笠倉和巳, 細野朗, 上野川修一. 腸内細菌がマスト細胞の最終分化に及ぼす影響. 日本農芸化学会 2009 年度大会 (2009 年 3 月 27-29 日, 福岡).
- ④⑱ 大山堯人・細野朗・柳橋努・津田真人・八村敏志・高橋宜聖・伊藤喜久治・平山和宏・高橋恭子・上野川修一. マウス腸内共生菌が誘導する腸管 IgA 産生応答についての in vitro での解析. 日本農芸化学会 2009 年度大会 (2009 年 3 月 27-29 日, 福岡).
- ④⑲ 松本一幸, 細野朗, 柳橋努, 津田真人, 八村敏志, 伊藤喜久治, 平山和宏, 高橋恭子, 上野川修一. 腸内共生菌は小腸パイエル板の CD11c⁺細胞の発現を高めて腸管免疫系を修飾する. 日本農芸化学会 2009 年度大会 (2009 年 3 月 27-29 日, 福岡).
- ④⑳ 杉由高・高橋恭子・細野朗・上野川修一. 腸管上皮細胞における Tollip 遺伝子の発現制御機構. 日本農芸化学会 2009 年度大会 (2009 年 3 月 27-29 日, 福岡).
- ④㉑ 今野拓馬, 細野朗, 平松靖浩, 八村敏志*, 高橋恭子, 上野川修一. 盲腸リンパ節細胞は小腸パイエル板細胞に比べて菌体成分に対する免疫応答が制御された特徴をもつ. 日本農芸化学会 2009 年度大会 (2009 年 3 月 27-29 日, 福岡).
- ④㉒ 笠倉和巳・高橋恭子・細野朗・上野川修一. マスト細胞のアレルギー応答の TLR2 依存的な抑制. 日本農芸化学会 2009 年度大会 (2009 年 3 月 27-29 日, 福岡).
- ④㉓ 柳橋努・細野朗・大山堯人・津田真人・八村敏志・高橋宜聖・伊藤喜久治・平山和宏・高橋恭子・上野川修一. *Bacteroides* は B 細胞の AID 発現を誘導し腸管 IgA 産生を亢進する. 日本農芸化学会 2009 年度大会 (2009 年 3 月 27-29 日, 福岡).
- ④㉔ 平松靖浩, 細野朗, 高橋恭子, 上野川修一. 加熱処理した *Bifidobacterium* 菌体は特徴的な CD4⁺T 細胞応答を誘導する. 日本農芸化学会 2009 年度大会 (2009 年 3 月 27-29 日, 福岡).
- ④㉕ 津田真人, 細野朗, 柳橋努, 松本一幸, 八村敏志, 伊藤喜久治, 平山和宏, 高橋恭子, 上野川修一. 腸内共生細菌による刺激は腸管免疫系 T 細胞の食品抗原に対する低応答化を促進する. 日本農芸化学会 2009 年度大会 (2009 年 3 月 27-29 日, 福岡).
- ④㉖ 松本一幸, 細野朗, 柳橋努, 津田真人, 八村敏志, 伊藤喜久治, 平山和宏, 高橋恭子, 上野川修一. 腸内共生菌は小腸パイエル板抗原提示細胞の細胞応答を修飾する. 第 42 回日本無菌生物ノートバイオロジー学会 (2009 年 1 月 23-24 日, 大阪).
- ④㉗ Yutaka Sugi, Kyoko Takahashi, Akira Hosono, Shuichi Kaminogawa. IEC-specific regulation of Tollip gene expression. 腸管上皮細胞における Tollip 遺伝子の発現制御機構. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 (2008 年 12 月 1-3 日, 京都).
- ④㉘ Kyoko Takahashi, Yutaka Sugi, Akira Hosono, Shuichi Kaminogawa. Regulatory mechanisms of TLR4 gene transcription in intestinal epithelial cells. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 (2008 年 12 月 1-3 日, 京都).
- ④㉙ Kazumi Kasakura, Kyoko Takahashi, Akira Hosono, Shuichi Kaminogawa. Suppressive effects of TLR2 ligands on allergic reactions of mast cells. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 (2008 年 12 月 1-3 日, 京都).

- ⑥ Tsutomu Yanagibashi, Akira Hosono, Satoshi Hachimura, Yoshimasa Takahashi, Kikuji Itoh, Kyoko Takahashi, Shuichi Kaminogawa. *Bacteroides acidofaciens* strongly induce IgA production by promoting germinal center formation in the large intestine. 第38回日本免疫学会総会・学術集会 (2008年12月1-3日, 京都).
- ⑦ Masato Tsuda, Akira Hosono, Tsutomu Yanagibashi, Satoshi Hachimura, Kikuji Itoh, Kyoko Takahashi, Shuichi Kaminogawa. Gut commensal bacteria induce to down-regulate cytokine responses to oral antigen by Peyer's patch cells. 第38回日本免疫学会総会・学術集会 (2008年12月1-3日, 京都).
- ⑧ Hitoshi Murakami, Satoshi Hachimura, Kosuke Tanabe, Haruyo Nakajima-Adachi, Shuichi Hamaguchi, Wataru Ise, Ryuichiro Sato, Akira Hosono, Shuichi Kaminogawa. Expression pattern of CD62L/CD44 and regulatory function of T cells induced by oral administration of antigen: evaluation using a food allergy model. The 21st Annual and International Meeting of the JAACT (JAACT 2008 Fukuoka), Fukuoka, Japan (Nov. 24-27, 2008).
- ⑨ Takuma Konno, Akira Hosono, Yasuhiro Hiramatsu, Satoshi Hachimura, Kyoko Takahashi, Shuichi Kaminogawa. Comparison of Immunoresponses between cecal patch cells and Peyer's patch cells stimulated by bacterial components. The 21st Annual and International Meeting of the JAACT (JAACT 2008 Fukuoka), Fukuoka, Japan (Nov. 24-27, 2008).
- ⑩ Akihito Oyama, Akira Hosono, Tsutomu Yanagibashi, Masato Tsuda, Satoshi Hachimura, Yoshimasa Takahashi, Kikuji Itoh, Kazuhiro Hirayama, Kyoko Takahashi, Shuichi Kaminogawa. Comparison of Immunoglobulin A induction by commensal bacteria, *Bacteroides* and *Lactobacillus*. The 21st Annual and International Meeting of the JAACT (JAACT 2008 Fukuoka), Fukuoka, Japan (Nov. 24-27, 2008).
- ⑪ 杉由高・高橋恭子・細野朗・上野川修一. 腸管上皮細胞における Tollip 遺伝子の発現制御機構. 第12回腸内細菌学会 (2008年6月12-13日, 東京).
- ⑫ 梅田幸子, 小川晋平, 高橋宜聖, 山田潔, 細野朗, 辻典子, 戸塚護, 上野川修一, 佐藤隆一郎, 八村敏志. 小腸パイエル板 CD3⁺IL-2R⁺細胞の IgA 産生誘導能の解析. 日本食品免疫学会第4回学術大会 (JAFI 2008) (2008年5月13-14日, 東京).
- ⑬ 柳橋努, 細野朗, 津田真人, 八村敏志, 高橋宜聖, 平山和宏, 伊藤喜久治, 高橋恭子, 上野川修一. 腸内に共生する *Bacteroides* 菌は *Lactobacillus* 菌よりもマウス大腸粘膜における IgA 産生応答を強く誘導する. 日本食品免疫学会第4回学術大会 (JAFI 2008) (2008年5月13-14日, 東京).
- ⑭ 今野拓馬, 細野朗, 平松靖浩, 八村敏志, 高橋恭子, 上野川修一. 腸管内の *Bifidobacterium* 菌は管腔側より盲腸リンパ小節に取り込まれ、免疫応答を修飾する. 日本食品免疫学会第4回学術大会 (JAFI 2008) (2008年5月13-14日, 東京).
- ⑮ 原田岳, 細野朗, 何方, 高橋恭子, 川瀬学, 久保田晃, 平松優, 上野川修一. *Lactobacillus* GG株と *L. gasseri* TMC0356株の腸管免疫応答に与える影響の違いについて. 日本食品免疫学会第4回学術大会 (JAFI 2008) (2008年5月13-14日, 東京).
- ⑯ 津田真人, 細野朗, 柳橋努, 八村敏志, 平山和宏, 伊藤喜久治, 高橋恭子, 上野川修一. 経口摂取した抗原に対する小腸パイエル板の T 細胞応答は腸内共生菌によって制御される. 日本食品免疫学会第4回学術大会 (JAFI 2008) (2008年5月13-14日, 東京).

〔図書〕 (計 3 件)

- ① 上野川修一監修, シーエムシー出版, 免疫機能性食品の基礎と応用, 2010, 227.
- ② 上野川修一・清水誠・鈴木英毅・高瀬光徳・堂迫俊一・元島英雅編, 朝倉書店, ミルクの事典, 2009, 557.
- ③ 酒井健夫・上野川修一編, 朝倉書店, 日本の食を科学する, 2008, 156.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上野川 修一 (KAMINOGAWA SHUICHI)
日本大学・生物資源科学部・教授
研究者番号: 50011945

(2) 研究分担者

細野 朗 (HOSONO AKIRA)
日本大学・生物資源科学部・准教授
研究者番号: 70328706

(2) 研究分担者

高橋 恭子 (TAKAHASHI KYOKO)
日本大学・生物資源科学部・講師
研究者番号: 70366574