

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25292060

研究課題名(和文) 相利共生場におけるストレスタンパク質の新機能とその粘膜制御への応用

研究課題名(英文) Biological roles of heat shock proteins in the regulation of mucosal homeostasis for mutual symbiosis

研究代表者

谷 史人(TANI, Fumito)

京都大学・(連合)農学研究科(研究院)・教授

研究者番号：70212040

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：腸管粘膜組織の上皮細胞や免疫細胞に対する共生菌ビフィズス菌やそのストレスタンパク質の作用と分子多様性について明らかにした。腸管の上皮細胞は粘膜下の抗原提示細胞に制御的な機能を賦与し、ビフィズス菌のストレスタンパク質は共生因子様の抑制作用をもつことを示唆した。また、多糖類ナノファイバーの摂取が消化管内環境へ及ぼす影響について解析した結果、意外にも、摂食に伴う体重増加を抑制し、炎症性疾患を誘発することなく腸内細菌叢の改善につながる可能性を見出した。根源的な腸管粘膜組織の免疫恒常性を的確に制御し、アレルギーや動脈硬化などの炎症性疾患を予防するために、ナノファイバー素材は有望であることを示唆した。

研究成果の概要(英文)：We examined the physiological roles of commensal bacteria including Bifidobacterium and the biological significance of molecular diversity among heat shock proteins (HSPs) in the mucosal homeostasis orchestrated by epithelia and immune cells in the gastrointestinal tract. Regulatory functions were found to be endowed on antigen-presenting cells mediated by epithelial cells in mucosal tissues. Bifidobacterium-derived HSP acted like a symbiotic factor to regulate the activation of antigen-presenting cells. When polysaccharide nanofibers were orally administered in mice, the body weight of mice did not so much increase and also the composition of gut microflora markedly changed without causing gastrointestinal inflammation. These results suggest that cellulose or chitin nanofiber is promising as a prophylactic material to prevent allergy and atherosclerosis, leading to the well-organized immune homeostasis.

研究分野：食品生物学

キーワード：ストレスタンパク質 制御性免疫 粘膜恒常性 腸内細菌 ビフィズス菌 相利共生 機能材料 ナノファイバー

## 1. 研究開始当初の背景

ストレスタンパク質(HSPs)は進化を通して高度に保存されている根源的なタンパク質である。それ故、多方面の生体防御応答にかかわり生物の生命維持に寄与している。従来までの免疫応答の概念では、HSPsの高い相溶性ばかりに着目され、哺乳類と微生物のホモログ間における免疫学的交差性が引き金となる感染症や自己免疫疾患の原因としてHSPsは疎んじられてきた。しかし近年、粘膜組織にHSPsを免疫することによりアレルギーや動脈硬化の炎症性疾患を軽減できることが指摘されはじめ、免疫制御能の誘導といった新たな可能性を含めHSPsの機能を再考する必要に迫られていた。

本来、生体内には自らを攻撃しないように自己成分に反応するT細胞を胸腺で排除する機構が備わっているが、自己HSPsに特異的なT細胞が、感染症や炎症を患った患者においてだけでなく、健常人にも見出されている[ ]。では、正常な生理的状態にある健常人にみられたような、この自己HSPsに应答する免疫機構にはどのような生理的意義があるのか？この疑問に対しては解が得られていない。

我々は、マクロファージ、樹状細胞(DC)やNK細胞がHSP70のC末端領域と結合すること、多様性を示すHSPsの可変領域を識別する膜タンパク質が抗原提示細胞(APCs)上に存在することを見出した[ ]。また、腸内細菌由来のHSPsが制御性T細胞を誘導することやその誘導能がHSPsの多様性に依存するという新規な免疫作用を見出した[ ]。これらの発見は、Cohenらが提唱するように[ ]、「HSPs 応答性 T 細胞は中枢性の寛容機構から逃れ末梢組織に移動する。この中枢性寛容の欠如は末梢における寛容機構によって補完され、HSPs 応答性 T 細胞は末梢組織で新たな機能を獲得する」という仮説を支持するものである同時に、HSPs による免疫恒常性の制御作用をHSPsの分子多様性の生物学的意義に結びつける契機となっていた。

機能材料学の視点から、ナノ粒子やナノファイバーが精力的に開発されており[ ]、有用成分を送達する材料として注目されている。可塑性や強度の点からセルロースが主な対象とされているが[ ]、現時点では、低分子化合物の持続的送達が主である。HSPsのような有用な生体機能調節因子をナノファイバー材料と組み合わせることで粘膜制御につながる試みはほとんどない現状にあった。

## 2. 研究の目的

アレルギーや動脈硬化などの炎症性疾患を予防するためには根源的な腸管粘膜組織の免疫恒常性を的確に制御することが望まれるが、その手段は確立されていない。本研究では、生体防御へのHSPsの多機能性に着目し、腸管粘膜組織の上皮細胞や抗原提示細胞、T細胞の機能制御に対するHSPsの作用

と分子多様性の意義を解明する。さらに、HSPsの免疫制御能を炎症性疾患の型糖尿病の予防に適用できるか、その予防効果を有効に導くためのナノファイバー素材を開発し、画期的な創薬開発等の生命科学、環境や食料の学際領域の発展に繋げることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) トランスウェルによる共培養法の構築

マウス上皮細胞の株化細胞 CMT-93 は DMEM 培地にて培養した。

骨髄由来樹状細胞(BMDC)は、C57BL/6 マウス( , 6-10 wks)の大腿骨から回収した骨髄細胞を GM-CSF 存在下で 6 日間培養し分化させた。Anti-MHC2 Microbeads の細胞磁気分離カラム(MACS)により MHC II<sup>+</sup> DC を回収し、Anti- CD11c Microbeads の MACS により未成熟型の BMDC (CD11<sup>+</sup> MHC II<sup>+</sup> DC)を得た。

共培養として2つの方向性について検討した。ウェル底部に未成熟型 BMDC をインサート内側に上皮細胞 CMT-93 を配置し両細胞を隔てて培養した「遠隔型」と、インサート膜の底部に上皮細胞 CMT-93 を膜上部に未成熟型 BMDC を配置し両細胞を隣接させて培養した「隣接型」を構築した。

一晚培養後、基底膜側の培地を交換した。培養 40 時間後、BMDC および CMT-93 細胞を回収しフローサイトメーターによる細胞表面抗原及び RT-PCR による遺伝子発現の解析を行った。

### (2) ビフィズス菌抗原、mRNA の抽出と RT-PCR 解析

ビフィズス菌用寒天プレートに植菌し、アネロパックに封入して 37 °C において 3 日間培養した。植菌耳でコロニーを回収し、PBS に懸濁し、濁度(OD600)を測定後、遠心した。ペレットを懸濁後、0.1mm ガラスビーズで菌体破碎した。遠隔型では CMT-93 頂端部に、隣接型ではウェルに上清を添加した。

BMDC は共培養 1 ウェルから回収した全細胞から、CMT-93 は 6 cm ディッシュで培養し抗原を添加後 2 日間培養し回収したものの 40 万個から mRNA を RNeasy-Micro Kit で抽出した。PCR 産物を 2% アガロースゲル、TBE 緩衝液系の電気泳動に供し、Image J で蛍光強度を読み取った。

### (3) ビフィズス菌由来ストレスタンパク質 GroEL の調製

*Bifidobacterium longum* 菌からゲノム DNA を得た。GroEL 遺伝子の全長をカバーするプライマーを作製し PCR で増幅させた。制限酵素 *Nde* I と *Bam*HI で消化し、pET-22b(+) vector にライゲーションし、大腸菌 DH5α を形質転換後、アンピシリン耐性のコロニーを選別した。プラスミドを取得し、Sequence 解析を行い、GroEL 遺伝子の配列を確認した。

コンピテントセル BL21Star を GroEL 遺伝子で形質転換した。IPTG でタンパク質発現を誘導し、菌体を破碎後、TALON 樹脂を用

いて発現タンパク質を精製した。発現タンパク質に含まれるエンドトキシン(LPS)は界面活性剤で処理して除去した。精製 GroEL に含まれる LPS は LAL 法により定量した。

(4) In vitro Differentiation Assay 系を用いた T 細胞分化の解析

C57BL/6 マウスの大腿骨から骨髓細胞を得て、GM-CSF 存在下で 6 日間培養した。未成熟型 BMDC を、HSPs 抗原 (0-50 µg/mL) とともに 24 時間インキュベートした。

同系マウスの脾臓から脾細胞を調製し、2 段階の MACS により CD4<sup>+</sup> CD62L<sup>+</sup> T 細胞 (>90% purity) を調製した。

HSPs 抗原を負荷した BMDC を CD4<sup>+</sup> CD62L<sup>+</sup> T 細胞とともに、IL-10 及び TGF-β 存在下で 6 日間培養した。

培養 6 日後の細胞を回収し、Anti-CD4 抗体-PE/Cy7 及び Anti-CD25 抗体-Alexa 488 と反応させた。FVD660 による染色後、細胞の透過・固定化処理を行った。Anti-Foxp3 抗体-PE と反応させた後、フローサイトメーターにて測定した。

(5) エフェクター T 細胞の抗 CD3 抗体刺激に対する HSPs の機能解析

C57BL/6 マウスの腸間膜リンパ節 (MLNs) を摘出し、コラゲナーゼと DNase I で消化し細胞懸濁液を得た。2 段階の MACS により CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 細胞 (>97% purity) を得た。

CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 細胞を各種抗原 (20 µg/mL) の存在下あるいは非存在下において抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体で刺激増殖させた。48 時間培養後、培養上清を回収し、産生されたサイトカイン IL-2 を ELISA 法により定量した。

(6) 制御型樹状細胞(DCreg)を用いた T 細胞分化の解析

C57BL/6 マウスの大腿骨から骨髓細胞を得て、GM-CSF、IL-10 及び TGF-β 存在下で培養した。培養 8 日目に細胞を回収し、Anti-CD11c MicroBeads の MACS により CD11c<sup>+</sup> MHC-II<sup>+</sup> DCreg 細胞 (>70% purity) を調製した。CD11c<sup>+</sup> MHC-II<sup>+</sup> DCreg を HSPs 抗原 20 µg/mL とともに 24 時間インキュベートした。

Naïve T 細胞は(4)に記載した方法で作製した。HSPs 抗原を負荷した CD11c<sup>+</sup> MHC-II<sup>+</sup> DCreg を naïve T 細胞と 6 日間培養した。

培養後、Anti-CD4 抗体-PE/Cy7 及び Anti-CD25 抗体-Alexa 488 と反応させた。FVD660 による染色後、細胞の透過・固定化処理を行った。Anti-Foxp3 抗体-PE と反応させた後、フローサイトメーターにて測定した。

培養上清を回収し、産生されたサイトカイン IL-6 と TNF-α を CBA 法により定量した。

(7) セルロースナノファイバーおよびキチンナノファイバーの調製

セルロースナノファイバー(CeNF): ヒノキの粉末をトルエン/エタノール 2:1 で混合した溶媒で抽出物を得た。亜塩素酸ナトリウムで処理後、室温で 6% (w/v) 水酸化カリウムに一昼夜浸してヘミセルロースを除去した。グ

ラインダー (MKCA6-3; Masuko Sangyo Co., Kawaguchi, Japan) により 1,500 rpm ですりつぶして 1% CeNF 懸濁液を得た。

キチンナノファイバー(ChNF): タラバガニの甲羅の乾燥粉末を 5% (w/v) 水酸化カリウム中で激しく攪拌しタンパク質を除去した。ろ過、蒸留水での洗浄後、7% 塩酸で処理することにより無機物を取り除き洗浄した。1.7% (w/v) 塩化ナトリウム / 0.3 M 酢酸ナトリウム緩衝液で処理し色素を除去した。ろ過、洗浄後、pH3 においてグラインダーですりつぶして、キチンナノファイバーゲル / 0.5% 酢酸を得た。

(8) ナノファイバーと細胞との相互作用解析  
0.25% CeNF (pH5.0) と 0.25% ChNF (pH4.5) 懸濁液を蛍光色素 Alexa Fluor 647 cadaverine と反応させた。エタノール液で洗浄し、リン酸緩衝液で回収した。

BMDC は(1)に記載した方法で作製した。BMDC に CeNF と ChNF を添加し、37 °C、3 時間インキュベートした。細胞を 7AAD で染色した後、フローサイトメーターで解析した。

(9) 動物実験

3 週齢メスの C57BL/6N マウスを 8 週齢まで AIN-93G Diet 標準ペレット飼料と水を与えて馴化させ、8 週齢から実験食に変更した。

実験食としてセルロース不含の AIN-93G Diet 粉末飼料に、各ファイバーが 3% (w/v) となるように混合した餌を給餌した。動物は全て恒温恒湿 (23 °C, 湿度 50%)、自由摂食・自由飲水条件下で飼育した。

毎週体重の測定を行った。8 週齢、12 週齢、16 週齢時に糞便を回収し DNA 抽出に供した。16 週齢以降に大腸を摘出し、大腸粘膜固有層リンパ球 (LPLs) の解析に供した。また、解剖時に大腸の長さを計測した。

(10) 腸内細菌叢の解析

糞便サンプルを抽出バッファーでホモジナイズし、遠心後、上層から PCI 法を用いてゲノム DNA を得た。アガロースゲル電気泳動により DNA を確認後、-80 °C で保存した。

糞便中の真正細菌 (*Eubacterium*) に占める *Bacteroides* と *Firmicutes* の割合を、MyiQ2 (BIO-RAD) を用いた Real-time PCR により算出した。

(11) 大腸粘膜固有層リンパ球(cLPLs)の解析

大腸組織片を、コラゲナーゼ I と DNase I で消化した。細胞を 40% percoll に懸濁し、70% percoll に重層し遠心した。界面にできた中間層を回収し cLPLs を調製した。抗 CD 抗体 (PE/Cy7-CD4, CD25-Alexa Fluor488) を加えて表面染色を行い、膜透過・固定化後、Foxp3-PE, RORγt-PE 抗体で核内染色した。

#### 4. 研究成果

(1) 腸管粘膜組織の上皮細胞と抗原提示細胞との接触による制御性機能の誘導

CMT-93 をトランスウェルで培養すると膜上に単層を形成するため、インサート内外の電気抵抗値 [R] が上昇する。電気抵抗値 [R]

と有効培養面積 [cm<sup>2</sup>] との積である Trans Epithelial Resistance (TER) が TER > 300 であれば、TJ をもつ単層が形成されたときとみなした。インサートの膜底部に CMT-93 を 7.0 x 10<sup>5</sup> cells / well 播種し、4 時間インキュベート後、6 日間培養し電気抵抗値の測定を行ったところ、TER > 300 となり、TJ をもつ単層が形成された。

未成熟型 BMDC を単独、通常の遠隔型共培養、あるいは隣接型共培養において 2 日間培養した後の表面抗原の発現変化を調べた。単培養と比較して、2 種類の共培養系で MHC II と CD11c の発現が減少する傾向が見られ、遠隔型において減少度は顕著であった。隣接型における CD11c 発現は、単培養と比較して低下傾向にあるものの有意差は認められず、発現が維持されていた。また、隣接型でのみ CD103 の発現亢進が認められ、隣接型において遠隔型よりも上皮細胞の誘導効果が現れやすいことが示唆された。

(2) 粘膜系細胞の制御的機能に対する共生菌 *Bifidobacterium longum* の作用

隣接型において *Bifidobacterium longum* 抽出物を CMT-93 の頂端側に添加し、BMDC の表面抗原の変化を検討したところ、*Bifidobacterium longum* の添加により、DC の CD103 発現は低下あるいは低下傾向を示した。CD86 の発現は培地のみと同様に低下傾向を示していた。*Bifidobacterium longum* 抗原の情報を腸間膜リンパ節へ伝達するために CD103 の発現が低下したと考えられる。CD86 の発現上昇が観察されなかったことから、*Bifidobacterium longum* の情報は制御性にはたらくことが指示された (図 1)。

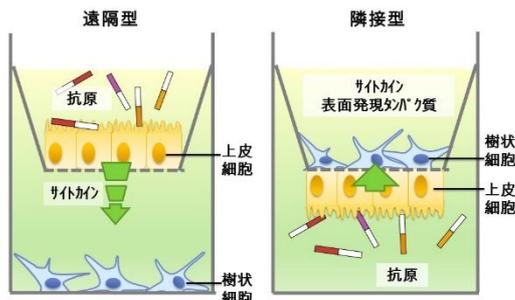


図1 上皮細胞と免疫細胞の隣接相互作用による制御的環境の形成

CMT-93 細胞に、10 μM レチノイン酸(RA), 10 mg/mL LF, BL, BB, BI または通常の培地を添加し 2 日間培養した。レチノイン酸産生酵素 RALDH のアイソタイプ ALDH1A2 をコードする mRNA *aldh1a2* の発現を解析した。ALDH1A2 の発現は、BL の添加で亢進し、BB の添加で抑制された。制御性サイトカイン TGF-β の mRNA 発現を解析したところ、BL の添加で TGF-β の発現亢進が認められた。反対に、BB では TGF-β の発現抑制が、RA と LF は TGF-β の発現を亢進し、BI は TGF-β の発現を抑制した

(3) *Bifidobacterium longum* 由来ストレスタンパク質 GroEL の調製

*Bifidobacterium longum* 菌を培養 HSP 発現遺伝子配列が正しいことが確認できたプラスミドを用いてタンパク質発現用 BL21 star 株を形質転換した。IPTG 存在下で遺伝子発現を誘導し、タンパク質を得た。精製後、SDS-PAGE を行い、アミノ酸配列より推定される分子量 58 kDa の位置にバンドを確認した。

(4) T 細胞の分化・機能制御に対するストレスタンパク質の作用

HSP 抗原存在下では、非存在下の場合に比べて、いずれの HSP60 においても CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 細胞の割合が上昇した。*Bifidobacterium longum* では 5 ng/mL という低濃度で CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 細胞の分化が観察された。

(5) 増殖刺激下の T 細胞に対するストレスタンパク質の抑制作用

CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 細胞画分を抗原 (EC, MO, OVA; 20 μg/mL) とともに抗 CD3/28 抗体存在下で 48 時間培養し、サイトカイン IL-2 の産生量を測定したところ、HSPs 抗原が顕著に IL-2 の産生を抑制することを見出した。

(6) DCreg を介した T 細胞の分化・機能制御に対するストレスタンパク質の作用

抗原非存在下での BMDC における CD103 発現が 4.6% であるのに対して、DCreg では 5.7% であった。BMDC に対して *Bifidobacterium longum* (BL) の GroEL 抗原を負荷すると 7.5% の発現率となり、DCreg に対しては 10.3% となった。DCreg の方が粘膜系に特徴的な抗原に対して感受性が高いことが示唆された。

共刺激分子 CD86 の発現は、BMDC では、抗原非存在下での発現が 4.6% であるのに対して BL 抗原存在下では 32.8%、DCreg では、抗原非存在下で 2.6% であるのに対して、BL 抗原存在下では 1.9% と逆に顕著に減少した。

CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg への分化は、BMDC、DCreg とともに抗原非存在下に比べ BL 抗原存在下では約 2 倍に増加した (図 2)。

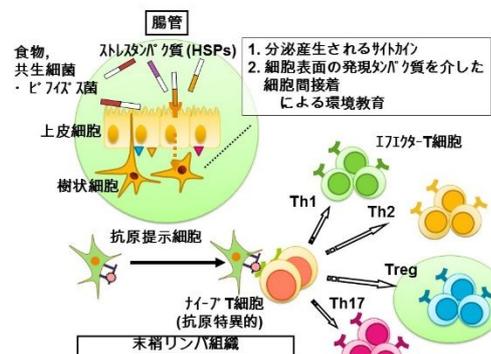


図2 *Bifidobacterium longum* と HSPs による制御環境下での制御性 T 細胞の誘導

サイトカイン IL-10 は、BL 抗原負荷により若干産生されたが、炎症性サイトカイン IL-6 と TNF-α はほとんど産生されなかったことから、BL 抗原は炎症性サイトカインの分泌を抑制する可能性が示された。

(7) セルロースナノファイバーおよびキチンナノファイバーの性状と物性

Cryo-SEM 電子顕微鏡で観察したところ、ナノファイバーは10~15 nm程度の幅であり、アスペクト比は100以上であった。

蛍光色素との反応後に電子顕微鏡で観察したところ、ファイバー同士が若干凝集して太い繊維を形成していると思われたが、大部分は<100 nmなのでナノファイバーの形態をとっていると言える。繊維状α-celluloseの粒度分布とCeNFの粒度分布を比較してみるとα-celluloseより粒度が小さかった。キチンナノファイバーの粒度分布はpHを変化させて振盪を行うと分布の様子がだいぶ変化した。CeNFとChNFでそれぞれの粒度分布グラフを重ね合わせてみたところα-celluloseとCeNFの間には大きな差が見られるが、CeNF内ではほとんど差が見られなかった。試料のメディアン径・平均値を比較してみると、ChNFを条件変化により粒子径が大きくなっていったが、CeNFよりも小さかった。α-celluloseの場合メディアン径よりも平均値の方が大きいのでこれは粒度の大きいところに分布しているということを表しており、一方、CeNFの場合は逆に平均値の方がメディアン径を上回っているため、粒度の小さいところに分布していることがわかった。

(8) 抗原提示細胞によるナノファイバーの認識

CeNFを添加したBMDCにも若干の蛍光シフトが観察されたが、ChNFを添加した場合、顕著な蛍光シフトが観察されたことから、BMDCはChNFを認識しており、ChNFはBMDCをターゲティングする場合の送達系として期待できることを示した。

(9) ナノファイバーの経口摂取による体重増加の抑制作用

実験食を与えた8週間、コントロール群のマウスは次第に肥満し、毛並が悪くなるものがあった。ナノファイバー群は特に目立った変化は見られなかった。ChNFを自由摂食させたときは3週間後から、CeNFを給餌したときは4週間後から有意にコントロール群との間に体重差が観察された。

(10) ナノファイバーの経口摂取に伴う腸内細菌叢の変動

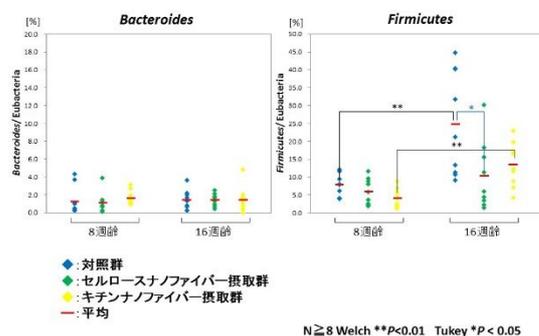


図3 多糖類ナノファイバーの摂食に伴う腸内細菌叢の変動

Bacteroides 属は全群とも8週間で有意差は殆ど生じず、群間でも差はなかった。Firmicutes 門は実験期間の8週間での群も

増加傾向にあったが、コントロール群とChNF群の間に顕著な有意差があった。ChNFは有益な腸内細菌叢の増殖を促すプレバイオティクス効果がある可能性が示唆される(図3)。

(11) ナノファイバーの経口摂取に伴う大腸粘膜固有層におけるリンパ球の変動

CD4<sup>+</sup>T細胞は、ナノファイバー摂取により若干の減少傾向を示したものの有意な差は見られなかった。Treg細胞(CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>)は、CeNF摂食により減少傾向が見られたものの有意差はなく、ChNF摂食ではほとんど変化がなかった。炎症性Th17細胞(CD4<sup>+</sup>RORγt<sup>+</sup>)は、ナノファイバー摂食により減少傾向が見られ、ChNF群においては有意な減少が観察された(図4)。

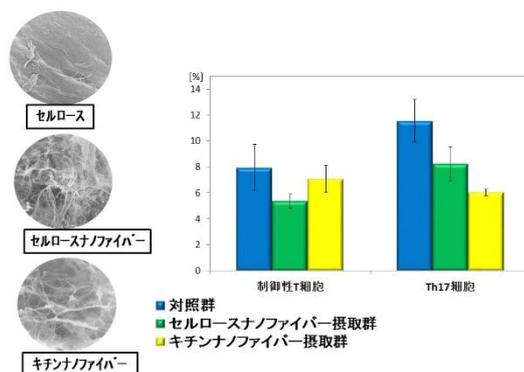


図4 多糖類ナノファイバーの摂食に伴う大腸内環境の改善

これらの結果は、ナノファイバーの摂食は腸内の粘膜系における免疫細胞に関して悪影響を及ぼさないことを示唆しており、特にセルロースやキチンナノファイバーは抗炎症や抗肥満に向けた有用な素材であることを示唆している。

#### <引用文献>

- Cohen IR., "Autoimmunity to chaperonins in the pathogenesis of arthritis and diabetes.", Annu. Rev. Immunol., 9: 567-589 (1991)
- Tani F., Ohno M., Furukawa Y., Sakamoto M., Masuda S. and Kitabatake N., "Surface expression of a C-terminal α-helix region in heat shock protein 72 on murine LL/2 lung carcinoma can be recognized by innate immune sentinels.", Mol. Immunol., 46: 1326-1339 (2009)
- Tani F., Nishikawa S., Yokoyama I., Hashimoto K., Nakamoto M., Nomura M., Tao Y. and Kitabatake N., "Lymphoid neoplastic P388D1 cells express membrane protein candidates that discriminate among the C-terminal phylogenetic diversity in heat shock protein 70 sequences.", Mol. Immunol., 48: 191-202 (2010)
- 谷 史人「ストレスタンパク質による免疫恒常性の制御」化学と生物, 49: 689-696 (2011)
- Ohue R., Hashimoto K., Nakamoto M.,

Furukawa Y., Masuda T., Kitabatake N. and Tani F., "Bacterial heat shock protein 60, GroEL, can induce the conversion of naïve T cells into a CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3-expressing phenotype.", *J. Innate Immun.*, 3: 605-613 (2011)

van Eden W., van der Zee R. and Prakken B., "Heat-shock proteins induce T-cell regulation of chronic inflammation.", *Nat. Rev. Immunol.*, 5: 318-330 (2005)

Abe K. and Yano H., "Formation of hydrogels from cellulose nanofibers.", *Carbohydr. Polymer*, 85: 733-737 (2011)

Kolakovic R., Peltonen L., Laukkanen A., Hirvonen J. and Laaksonen T., "Nanofibrillar cellulose films for controlled drug delivery.", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 82: 308-315 (2012)

## 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 0 件)

〔学会発表〕(計 10 件)

Tani F., Terai O., Takeuchi A. and Masuda T., "Mucosal education of dendritic cells mediated by intestinal epithelial cells and luminal contents.", *International Congress of Mucosal Immunology 2013* (17-20 July, 2013) Vancouver, Canada

竹内杏理, 寺井織枝, 榊田哲哉, 馬渡隆志, 谷 史人「上皮細胞との接触による樹状細胞への制御性誘導」日本農芸化学会関西・中四国・西日本支部合同大会(9月5日~6日, 2013) 県立広島大学(広島)

星澤奈央子, 前田仁美, 橋本恵以, 榊田哲哉, 谷 史人「ストレスタンパク質によるT細胞活性化抑制」日本栄養・食糧学会近畿支部大会(10月26日, 2013) 滋賀県立大学(彦根)

寺井織枝, 竹内杏理, 大植隆司, 榊田哲哉, 谷 史人「自然免疫細胞によるストレスタンパク質 Hsp70 のC末端多様性の識別」日本栄養・食糧学会近畿支部大会(10月26日, 2013) 滋賀県立大学(彦根)

Nimura K., Abe K., Masuda T., Matsumiya K., Nanbu Y., Matsumura Y., Yano H. and Tani F., "Functional modification of insoluble polysaccharides by the application of nano-fibrillation process.", *Food Structure and Functionality Forum 2014* (30 March -3 April, 2014) Amsterdam, Netherland

二村健太, 阿部賢太郎, 榊田哲哉, 松宮健太郎, 南部優子, 松村康生, 矢野浩之, 谷 史人「非可食部に由来する不溶性多糖類ナノファイバーの物性解析」日本食

品科学工学会第 61 回大会(8月28日~30日, 2014) 中村学園大学(福岡)

谷 史人「セルロースナノファイバーの用途拡大に向けて: ソフトマターへの新展開」*Nanocellulose Symposium 2015* (Invited) (3月20日, 2015) 京都テルサ(京都)

道端良之介, 田村 駿, 上田早希, 榊田哲哉, 谷 史人「フローチャンパー流路系を用いたろ過応力に伴う細胞応答の解析」*日本食品科学工学会第 62 回大会* (8月27日~29日, 2015) 京都大学(京都)

Tani F., Abe K., Masuda T., Matsumiya K., Nanbu Y., Kase Y., Kamitaka D., Fujiwara K., Kikkawa S., Ishii N., Ryu M., Suzuki Y., Matsumiya Y., Watanabe H., Matsumura Y. and Yano H., "Characterization of biocompatible materials produced by nanofibrillation and surface modification of cellulose.", *2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies* (15-20 December, 2015) Hawaii, USA

谷 史人「ソフトマター素材としてのセルロースナノファイバーの生理機能」*Nanocellulose Symposium 2016* (Invited) (3月23日, 2016) 京都テルサ(京都)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

谷 史人 (TANI, Fumito)  
京都大学・大学院農学研究科・教授  
研究者番号: 70212040

### (2) 研究分担者

榊田哲哉 (MASUDA, Tetsuya)  
京都大学・大学院農学研究科・助教  
研究者番号: 80311744

矢野浩之 (YANO, Hiroyuki)  
京都大学・生存圏研究所・教授  
研究者番号: 80192392

阿部賢太郎 (ABE, Kentaro)  
京都大学・生存圏研究所・准教授  
研究者番号: 20402935