

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03813

研究課題名(和文)食品-腸内細菌-宿主の連関を媒介する循環血中のmicroRNA

研究課題名(英文)Circulating microRNA mediating food-gut microbiota-host linkage

研究代表者

園山 慶 (Sonoyama, Kei)

北海道大学・農学研究院・教授

研究者番号：90241364

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、難消化性オリゴ糖摂取がマウスの結腸粘膜固有層リンパ球における一群のmicroRNA(miRNA)発現を増加させることを見出した。それらのmiRNAの多くは、通常マウスにおいて無菌マウスに比して高発現するmiRNAと一致した。これらの知見は腸内細菌が宿主の腸管免疫の恒常性に影響を及ぼすときにmiRNAによる遺伝子サイレンシングが関与することを示唆する。また、これらのmiRNAのmimicをヒトT細胞リンパ球細胞株Jurkatに導入し、標的遺伝子を探索するとともにT細胞分化への影響を解析する実験系を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プレバイオティクスやプロバイオティクスなどの腸内細菌叢を変化させる食品が健康効果を発揮する機序は十分に理解されていない。microRNAはタンパク質に翻訳されない短鎖のRNAで、さまざまな遺伝子の発現調節に関わっている。本研究ではこのことに着目し、腸粘膜のリンパ球においてmicroRNAによる遺伝子発現調節に腸内細菌叢が影響を及ぼすという、これまで知られていなかった現象を明らかにしており、これは食品が腸内細菌叢を介して健康効果を発揮する際の機構の理解に新しい道を開くものである。

研究成果の概要(英文)：We found that indigestible oligosaccharides increase the expression of a group of microRNAs(miRNAs) in colonic lamina propria lymphocytes of mice. Many of these miRNAs were consistent with miRNAs whose expression levels were higher in conventional mice than in germ-free mice. These findings suggest that miRNA-induced gene silencing is involved in the gut microbiota influence on gut immune homeostasis. Additionally, by transfecting the miRNA mimics to a human T-cell line Jurkat, we established an experimental system to search for target genes and to examine the effect on T-cell differentiation.

研究分野：消化管生理学

キーワード：食品機能 プレバイオティクス プロバイオティクス 腸内細菌叢 microRNA エクソソーム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

筆者らはこれまでに、動物実験により難消化性オリゴ糖のプレバイオティクス作用 (Fujiwara *et al.* 2010 *Br J Nutr*, Sasajima *et al.* 2010 *Br J Nutr*, Fujiwara *et al.* 2010 *J Nutr Sci Vitaminol* など) および乳酸菌株のプロバイオティクス作用 (Takemura *et al.* 2010 *Exp Biol Med*, Okubo *et al.* 2013 *Biosci Microb Food Health* など) を観察し、報告してきた。しかしながら、一般に、腸内細菌叢の情報が腸管を飛び越えて各種組織に伝達され、健康機能を発揮する機序については、短鎖脂肪酸や消化管ホルモンなどの関与が示唆されているものの、情報はきわめて限定的である。このことに関連して筆者らは、循環血中の細胞外小胞 (エクソソーム) が腸内細菌叢の情報を伝達する可能性を想定し、検討してきた。例えば、肥満およびそれに伴う白色脂肪組織炎症の抑制作用を有する乳酸菌株を経口投与したマウスの血清から分離したエクソソームが、*in vitro*においてマクロファージに取り込まれ、炎症性サイトカインの産生を抑制することを報告した (Aoki-Yoshida *et al.* 2017 *Biochem Biophys Res Commun*)。また、当該乳酸菌株の投与が血清中のエクソソームに含まれる microRNA (miRNA) のプロファイルを変化させることを観察した。そして、これらの知見より「食品-腸内細菌叢-宿主生理の連関を、循環血中のエクソソームに含まれる miRNA が媒介する」という仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究では、「食品-腸内細菌叢-宿主生理の連関を、循環血中のエクソソームに含まれる miRNA が媒介する」という仮説を動物実験および組織培養実験により証明することを目的とした。具体的な目的は以下のとおりである。

- (1) 食品による肥満の抑制に関わる腸内細菌叢、循環血エクソソームの miRNA プロファイル、ならびに組織の miRNA および mRNA プロファイルを明らかにする。
- (2) 食品による肥満の抑制に寄与する miRNA によるエピジェネティック制御を証明する。
- (3) miRNA 発現を変化させる腸内細菌の要素を解明する。

3. 研究の方法

- (1) マウスの腸内細菌叢、循環血エクソソームの miRNA、ならびに組織の miRNA および mRNA プロファイルの解析

本研究では、肥満の抑制に関わる食品として難消化性オリゴ糖の一種である 1-ケストース (KES) を用いた。C57BL/6J マウス (オス、5 週齢) に精製飼料 (AIN-93G) と水道水を自由摂取させて 1 週間馴化後、2 群に分け (6 頭/群)、1 群には飲用水として 4% KES 水溶液、他群には水道水を自由摂取させ (それぞれ KES(+)群、KES(-)群とする)、両群ともに同じ精製飼料を自由摂取させた。2 週間後にケタミン/キシラジン麻酔下で心臓からの全採血により安楽死させた。盲腸内容物を腸内細菌叢解析用に採取・凍結保存し、結腸から陰窩上皮細胞および粘膜固有層単核球を分離した。採取した血液から分離した EDTA 血漿から ExoIntact Exosome 精製試薬キット (HMT バイオメディカル) を用いてエクソソームを分離し、exoRNeasy Serum/Plasma Midi Kit (QIAGEN) を用いて total RNA を分離した。また、結腸から分離した陰窩上皮細胞および粘膜固有層単核球から、miRNeasy Mini kit (Qiagen) を用いて miRNA を分離した。これらの RNA サンプルにおける miRNA プロファイルはマイクロアレイ (3D Gene オリゴチップ、東レ) により解析し、その結果を RT-qPCR により確認した。さらに、盲腸内容物から DNA を分離し、MiSeq を用いた次世代シーケンシングによるメタ 16S 解析により腸内細菌叢を比較した。

また別の実験で、specific-pathogen free (SPF) および germ free (GF) の BALB/c マウス (オス、7 週齢、5 頭/群) を前述と同様に安楽死させ、循環血エクソソームの miRNA プロファイルならびに結腸粘膜固有層単核球の miRNA プロファイルおよび mRNA プロファイルを同様に解析した。

さらに別の実験で、C57BL/6J マウス (オス、7 週齢) をセボフルラン麻酔下で頸椎脱臼により安楽死させた後、結腸を摘出して陰窩を分離し、以前に我々が報告した方法により培養してオルガノイドを得た (Tsuruta *et al.* 2016 *Biochem Biophys Res Commun*)。培養 6 日目の培地に短鎖脂肪酸 (最終濃度、酢酸、1 mM; プロピオン酸、0.5 mM; 酪酸、0.05 mM) を添加し、24 時間培養した。その後、前述のように miRNA プロファイルを解析した。

- (2) miRNA によるエピジェネティック制御の解析

(1)の実験で、結腸粘膜固有層単核球において KES 摂取により増加した miRNA に着目し、このものによる遺伝子サイレンシングについて調べた。まず、*in silico*解析 (TargetScan、PicTar および miRanda を用いた) により当該 miRNA の標的遺伝子候補を探索した。次いで、(1)と同様にしてマウスから分離した結腸粘膜固有層単核球およびヒト T 細胞株 Jurkat を培養し、当該 miRNA の mimic (合成 2 本鎖 RNA) をリポフェクション法あるいはエレクトロポレーション法により導入した。24 時間後に細胞を回収し、(1)と同様にして total RNA を分離し、当該 miRNA および標的遺伝子の mRNA のレベルを RT-qPCR により解析した。さらに、マイクロアレイによる mRNA 発現の網羅的解析も実施した。

(3) miRNA 発現を変化させる腸内細菌の要素の探索

(1)と同様にしてマウスから分離した結腸粘膜固有層単核球を培養し、短鎖脂肪酸および各種の Toll 様受容体 (TLR) リガンド (LPS (TLR4)、flagellin (TLR5)、Pam3CSK4 (TLR1/2)、ODN1585 (TLR9)、Imiquimod (TLR7/8)) を培地に添加した。24 時間後に細胞を回収し、(1)の実験で KES 摂取により増加した miRNA を RT-qPCR により解析した。

4. 研究成果

(1) 腸内細菌叢は結腸粘膜固有層単核球の miRNA 発現に影響を及ぼす。

まずはじめに、難消化性オリゴ糖の一種である KES の摂取が循環血中に存在するエクソソームの miRNA プロファイルに影響を及ぼすことを確認した。盲腸内容物をサンプルとしたメタ 16S 解析の結果、従来から知られている通り KES 摂取は腸内細菌叢の構成を変化させ、とりわけ *Bifidobacterium* spp. の増加が顕著であった (データ未記載)。エクソソームから分離した RNA サンプルを群毎にプールし、miRNA についてマイクロアレイを用いた網羅的な解析を行った結果、KES(-)群と KES(+)群との間で複数の miRNA のレベルに 2 倍以上の差が認められた (図 1)。このことを確認するために個体毎の RNA サンプルについて RT-qPCR を実施したところ、群間に有意差が認められた (データ未記載)。このように miRNA プロファイルに違いが見られるエクソソームを放出する細胞について、腸内細菌が直接曝露する結腸粘膜に着目し、陰窩上皮細胞を分離して miRNA プロファイルを比較した。その結果、群間に差は認められなかった (図 2A)。また、腸内細菌は KES を発酵基質として短鎖脂肪酸を産生するので、KES(-)群と KES(+)群のエクソソームの miRNA プロファイルの違いに短鎖脂肪酸が寄与するのではないかと考え、結腸上皮組織の培養物であるオルガノイドに短鎖脂肪酸を添加して miRNA プロファイルを調べたが、やはり差は認められなかった (図 2B)。

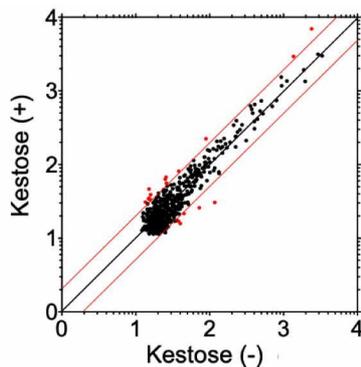


図1 マウスの循環血エクソソームの miRNA プロファイルにケストース摂取が及ぼす影響 (赤色は2倍以上の変化が見られた miRNA)

次に結腸粘膜固有層の単核球に着目して同様に miRNA プロファイルを解析したところ、複数の miRNA のレベルに差が見られた (図 3)。本実験では各群 3 頭のサンプルをマイクロアレイ解析に供したので、その結果をヒートマップに示した (図 4)。赤色で示した miRNA は同じファミリーに属しており、青色で示した miRNA は同一のクラスターから転写されるものである。なお、今後、論文投稿および特許申請を行う予定であることから、各 miRNA の仮称をアルファベットで記した。また、これらの miRNA は循環血エクソソームにおいて KES 摂取で変化が見られた miRNA とは全く一致しなかった。当初は、miRNA プロファイルに違いが見られるエクソソームを放出する細胞として結腸粘膜に着目したが、本研究の結果からは結腸粘膜固有層単核球が放出するエクソソームが循環血のエクソソームに寄与しているとは言えない。

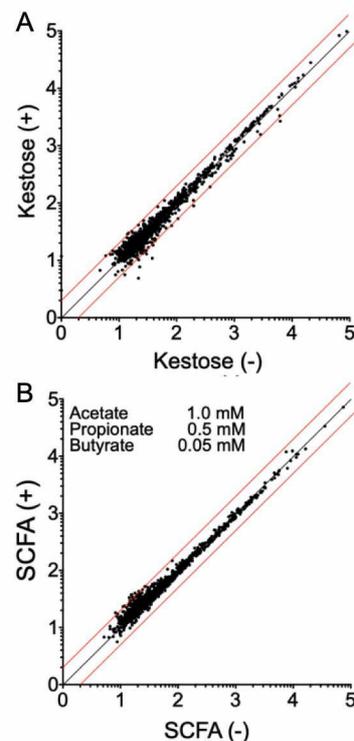


図2 マウスの結腸粘膜陰窩上皮細胞の miRNA プロファイルにケストース摂取が及ぼす影響 (A) および結腸オルガノイドの miRNA プロファイルに短鎖脂肪酸 (SCFA) 添加が及ぼす影響 (B)

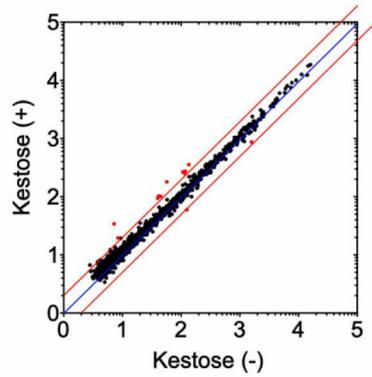


図3 マウスの結腸粘膜固有層単核球のmiRNAプロファイルにケストース摂取が及ぼす影響(赤色は2倍以上の変化が見られたmiRNA)

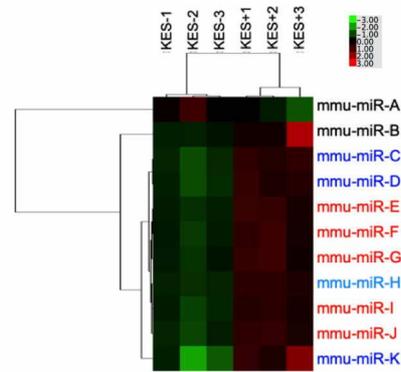


図4 マウスの結腸粘膜固有層単核球においてケストース摂取により発現変化が見られたmiRNA

本研究ではさらに腸内細菌叢の有無が循環血中のエクソソームおよび結腸粘膜固有層単核球のmiRNAプロファイルに影響するか否かを調べた。その結果、エクソソーム中のmiRNAプロファイルには著しく大きな相違が認められ(図5) また結腸粘膜固有層単核球においても複数のmiRNAに差が見られた(図6A)。興味深いことに、結腸粘膜固有層単核球においてGFマウスに比してSPFマウスで高値を示したmiRNAは、KES摂取によって高値を示したmiRNAと大部分が一致した(図6B)。さらに、結腸粘膜固有層単核球におけるmRNA発現プロファイルについても調べたところ、多くのmRNAの発現レベルがGFマウスとSPFマウスとの間で異なっており(図7) このうちの複数のmRNAはT細胞分化に関わる転写因子をコードする遺伝子であった(データ未記載)。これらの結果は、腸内細菌叢が腸粘膜免疫の恒常性に影響する際にmiRNAによるエピジェネティック制御が関与することを強く示唆する。

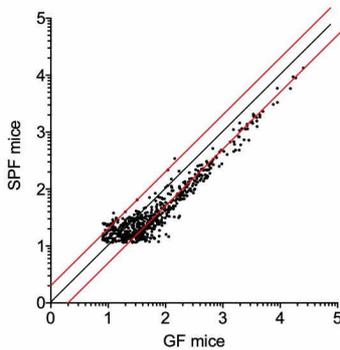


図5 無菌(GF)マウスと通常(SPF)マウスの循環血エクソソームのmiRNAプロファイルの比較

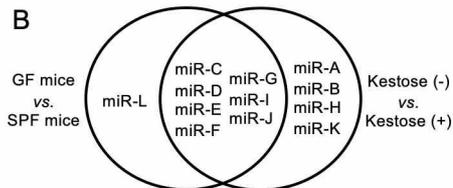
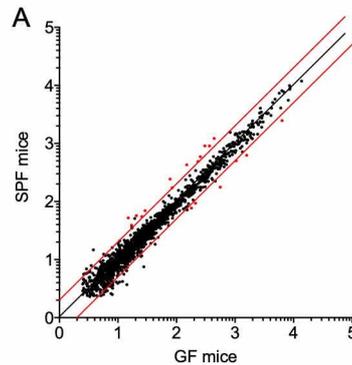


図6 無菌(GF)マウスと通常(SPF)マウスの結腸粘膜固有層単核球のmiRNAプロファイルの比較(赤色は2倍以上の変化が見られたmiRNA)(A)およびケストース摂取で変化したmiRNAと腸内細菌叢の有無で変化したmiRNAの重複(B)

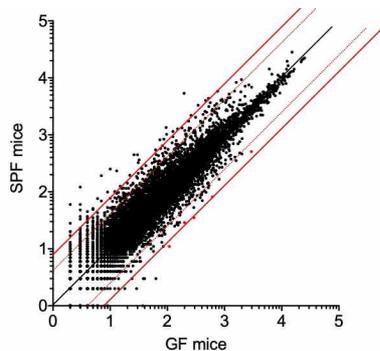


図7 無菌(GF)マウスと通常(SPF)マウスの結腸粘膜固有層単核球のmRNAプロファイルの比較

(2) 腸内細菌叢によって発現が変化するmiRNAはT細胞における遺伝子サイレンシングを誘導する。

KES摂取や腸内細菌叢の有無によって結腸粘膜固有層単核球における発現レベルの変化が観察されたmiRNAのうち、mmu-miR-G(仮称)に着目し、このものの標的遺伝子の予測および細胞への導入が標的遺伝子の発現に及ぼす影響を調べた。*In silico*解析の結果、多くの標的遺伝子候補が見出されたが、前述したようにT細胞分化への関与を想定して転写因子のgene X(仮称)に着目した。まず、マウスの結腸粘膜固有層単核球およびJurkat細胞を培養し、miR-G mimicをリポフェクション法により導入した後、miR-Gレベルおよびgene X mRNAレベルをRT-

qPCR で調べた。その結果、miR-G の導入は確認されたものの、gene X mRNA レベルに変化は見られなかった（データ未記載）。そこで、エレクトロポレーション法により再度導入を試みたところ、miR-G レベルはリポフェクション法よりもはるかに高いレベルで検出され、また gene X mRNA レベルの低下も確認できた。今後は、エレクトロポレーション法により各 miRNA の mimic を導入し、クロマチン免疫沈降法を用いて標的遺伝子の網羅的探索を行うとともに、標的遺伝子のサイレンシングが誘導されることをウェスタンブロットティングによる翻訳産物量の比較により実施していく。

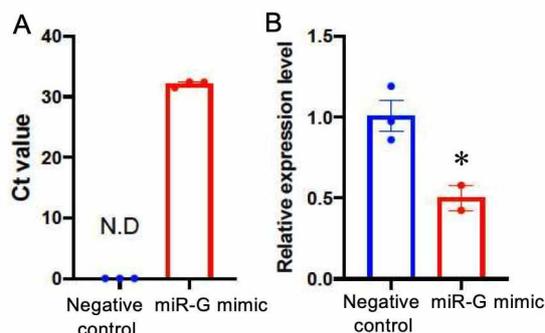


図8 ヒトT細胞株JurkatにmiR-G mimicあるいは陰性対照 miRNAを導入した際のmiR-Gレベル(A)およびmiR-Gの標的遺伝子XのmRNAレベル(B)
N.D., not detectable; * $p < 0.05$ vs. negative control.

(3) 結腸粘膜固有層単核球における miRNA 発現は短鎖脂肪酸により影響を受けない。

KES 摂取や腸内細菌叢の有無によって結腸粘膜固有層単核球における miRNA 発現が影響を受けることが明らかとなった。そこで本研究では、そのような miRNA の発現変化を誘導する腸内細菌叢の要素を探索した。すなわち、結腸粘膜固有層単核球を初代培養し、腸内細菌の主要な発酵産物である短鎖脂肪酸および腸内細菌の構成要素として TLR リガンドを添加して、miRNA 発現に及ぼす影響を調べた。図 4 に示した mmu-miR-A~K の 11 種類の miRNA の発現レベルを RT-qPCR で解析したが、残念ながら短鎖脂肪酸および TLR リガンドの添加による影響を見出すことは現在までのところできていない（データ未記載）。

以上のように、本研究では、腸内細菌叢が宿主の結腸粘膜固有層単核球の miRNA 発現に影響を及ぼすことを明確に示すことができた。このことは、腸内細菌叢が宿主の腸管免疫の恒常性に影響を及ぼすとき、さらにはプレバイオティクスおよびプロバイオティクスが健康効果を発揮する際に、miRNA による遺伝子サイレンシングが一定の役割を果たすことを示唆する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Aoki-Yoshida A, Saito S, Tsuruta T, Ohsumi A, Tsunoda H, Sonoyama K.	4. 巻 489
2. 論文標題 Exosomes isolated from sera of mice fed Lactobacillus strains affect inflammatory cytokine production in macrophages in vitro.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 248-254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.05.152	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 Tomabechi Y, Tsuruta T, Saito S, Wabitsch M, Sonoyama K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Extra-adrenal glucocorticoids contribute to the postprandial increase of circulating leptin in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cell Communication and Signaling	6. 最初と最後の頁 433-439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12079-017-0403-9	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 Ohsaka F, Sonoyama K.	4. 巻 82
2. 論文標題 Murine intestinal organoids resemble intestinal epithelium in their microRNA profiles.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1560-1567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2018.1469397	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 園山慶, 青木(吉田)綾子, 鶴田剛司	4. 巻 56
2. 論文標題 プロバイオティクスの健康機能を媒介する循環血中のエクソソーム 腸内細菌叢と宿主の新たなクロス トークシステムか?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 化学と生物	6. 最初と最後の頁 5-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1271/kagakutoseibutsu.56.5	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 Genda T, Sasaki Y, Kondo T, Hino S, Nishimura N, Tsukahara T, Sonoyama K, Morita T.	4. 巻 147
2. 論文標題 Fructo-oligosaccharide-induced transient increases in cecal immunoglobulin A concentrations in rats are associated with mucosal inflammation in response to increased gut permeability.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Nutrition	6. 最初と最後の頁 1900-1908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3945/jn.117.253955	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 Koguchi H, Ishigami N, Sakanaka M, Yoshida K, Hiratou S, Shimada M, Fukiya S, Sonoyama K, Yokota A.	4. 巻 8
2. 論文標題 Application of recombinase-based in vivo expression technology to Bifidobacterium longum subsp. longum for identification of genes induced in the gastrointestinal tract of mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 E410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8030410	査読の有無 無
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 園山慶	4. 巻 69
2. 論文標題 アレルギーの危険因子としての消化管常在真菌	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 489-493
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 -

〔学会発表〕 計29件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 逢坂文那、門田吉弘、栃尾巧、園山慶
2. 発表標題 1-ケストースの摂取はマウス大腸粘膜固有層単核球のmicroRNAプロファイルを変化させる
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奥村元、比良徹、園山慶
2. 発表標題 小腸腔内のセロトニンはL細胞においてセロトニン受容体HTR4を介してGLP-1分泌を抑制する
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 立岡三沙、Teranart Udomsopagit、逢坂文那、門田吉弘、栃尾巧、園山慶
2. 発表標題 1-ケストースを摂取させたマウス結腸におけるセロトニン含量とBifidobacteriaとの関係
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Teranart Udomsopagit, Misa Tatsuoka, Natsumi Morimoto, Kei Sonoyama
2. 発表標題 Gut microbiota and host gene expression in mice following microbial transplantation
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会東北・北海道支部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新堀絵美子、園山慶
2. 発表標題 レプチン遺伝子およびレプチン受容体遺伝子変異マウスにおけるReg の発現
3. 学会等名 第14回日本食品免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 立岡三沙、門田吉弘、栃尾巧、園山慶
2. 発表標題 1-ケストースによるマウス結腸粘膜セロトニンの減少におけるbifidobacteriaの寄与
3. 学会等名 第14回日本食品免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 立岡三沙、門田吉弘、栃尾巧、名倉泰三、園山慶
2. 発表標題 難消化性糖類の摂取がマウス結腸粘膜セロトニン含量に及ぼす影響
3. 学会等名 第23回日本食物繊維学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 園山 慶
2. 発表標題 腸内細菌叢の健康機能を媒介する細胞外小胞
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 園山 慶
2. 発表標題 腸内細菌叢と宿主の新しいクロストークシステムの発見をめざして
3. 学会等名 2018年度 日本乳酸菌学会泊まり込みセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 園山 慶
2. 発表標題 プレ・プロバイオティクス研究から腸内細菌叢と宿主のクロストークを理解する
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会中部支部会特別講演（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 園山 慶
2. 発表標題 腸内細菌と宿主のクロストークを媒介するエクソソーム
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 逢坂文那、園山慶
2. 発表標題 マウス腸上皮のmiRNAプロファイル変化は小腸における細胞更新に寄与する
3. 学会等名 第71回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森本夏海、園山慶
2. 発表標題 Lactobacillus plantarum No.14株の経口投与が循環血中の細胞外小胞を介してマクロファージの分化に影響を与える
3. 学会等名 第71回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 関真実、園山慶
2. 発表標題 短期の高脂肪食摂取による脂肪組織でのリポ多糖結合タンパクの発現増加はHIF-1阻害剤の投与により抑制される
3. 学会等名 第13回日本食品免疫学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 逢坂文那、門田吉弘、栃尾巧、園山慶
2. 発表標題 1-ケストースの摂取および短鎖脂肪酸がマウスの結腸上皮細胞におけるmicroRNAプロファイルにおよぼす影響
3. 学会等名 第22回日本食品免疫学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 関真実、森本夏海、門田吉弘、栃尾巧、園山慶
2. 発表標題 マウス回腸粘膜におけるReg の遺伝子発現および血中レベルは高脂肪食により減少し、1-ケストースにより増加する
3. 学会等名 第22回日本食品免疫学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 奥村元、園山慶
2. 発表標題 セロトニン受容体4シグナリングがセロトニン分泌および消化管ホルモン分泌におよぼす影響
3. 学会等名 平成29年度日本農芸化学会北海道支部ならびに第47回日本栄養・食糧学会北海道支部合同講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 園山慶
2. 発表標題 アレルギーの危険因子としての消化管常在真菌
3. 学会等名 第66回日本アレルギー学会学術大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 園山慶
2. 発表標題 プロバイオティクスを用いた肥満・メタボリックシンドロームの予防
3. 学会等名 第8回神戸ライフスタイルフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 園山慶
2. 発表標題 プレ/プロバイオティクスでアレルギーは予防できるか？
3. 学会等名 平成29年度バイオ産業研究会講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 園山慶
2. 発表標題 腸管オルガノイドを用いたmicroRNAの解析
3. 学会等名 2018年度日本農芸化学会大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 園山慶
2. 発表標題 マウスの腸管オルガノイドを用いた腸上皮細胞機能の解析
3. 学会等名 第104回日本栄養・食糧学会関東支部大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sonoyama K.
2. 発表標題 Exosome, a possible mediator of crosstalk between gut microbiota and host.
3. 学会等名 7th International Conference on Food Factors（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 逢坂文那、門田吉弘、栃尾巧、園山慶
2. 発表標題 1-ケストース摂取により変化した大腸粘膜固有層単核球のmicroRNAの標的mRNAの解析
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立岡三沙、門田吉弘、栃尾巧、園山慶
2. 発表標題 難消化性糖類摂取による結腸粘膜セロトニンの減少はビフィズス菌の増加を媒介する
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会東北・北海道支部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teranart Udomsopagit, Emiko Shimbori, Kei Sonoyama
2. 発表標題 Fecal microbiota transplantation demonstrates the role of gut microbiota in the reduction of intestinal RegIII and RegIII mRNA levels in mice
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会東北・北海道支部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立岡三沙, 園山慶
2. 発表標題 Bifidobacterium pseudolongumの経口投与はマウスの結腸粘膜セロトニンを減少させ、DSS大腸炎を抑制する
3. 学会等名 第24回日本食物繊維学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大東孝充、園山慶
2. 発表標題 マウスの白色脂肪組織の褐色化における低酸素状態と炎症
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新堀絵美子、門田吉弘、栃尾巧、園山慶
2. 発表標題 RegIII の発現に影響を与える腸内細菌因子の探索
3. 学会等名 第15回日本食品免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 逢坂文那, 園山慶	4. 発行年 2019年
2. 出版社 建帛社	5. 総ページ数 264
3. 書名 腸内細菌 宿主のクロストークと食事要因	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----