

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08833

研究課題名(和文) 潰瘍性大腸炎患者血中のIgGが認識する腸内細菌由来分子パターンの解析

研究課題名(英文) Analysis of the gut microbe-derived molecular pattern recognized by the serum IgG of ulcerative colitis patients

研究代表者

桑原 知巳 (KUWAHARARA, TOMOMI)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：60263810

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：潰瘍性大腸炎は下痢や血便、腹痛を主症状とする難治性の炎症性腸疾患である。本研究では潰瘍性大腸炎患者糞便中のIgG結合細菌の同定を試みた。潰瘍性大腸炎患者におけるIgG結合細菌を同定するため、Protein G磁気ビーズを用いて患者血清IgGと反応する腸内細菌の分取を試みた。その結果、潰瘍性大腸炎患者においては、ProteusやBacteroidesなどのグラム陰性菌に対する免疫反応が過剰に誘導されている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

潰瘍性大腸炎において過剰な免疫反応を引き起こしている腸内菌を同定した。今後、IgG抗体の認識抗原の同定を進めることにより、潰瘍性大腸炎の発症に腸内細菌叢がどのように関与しているのかを明らかにすることが可能となる。本研究成果は潰瘍性大腸炎の予後の予測のための診断マーカーや新規治療法の開発に貢献するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Ulcerative colitis (UC) is one of the inflammatory bowel diseases characterized by frequent bloody diarrhea and abdominal pain. Most of the cases recurrent the symptoms and are refractory to medical treatment. In this study, we found that serum IgG of UC patients strongly reacts to Gram-negative enteric bacteria such as Proteus vulgaris and Bacteroides dorei.

研究分野：腸内細菌学

キーワード：潰瘍性大腸炎 腸内細菌 IgG IgG結合細菌 腸内細菌科細菌 Bacteroides

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

- (1) IBD は慢性、再発性の腸管炎症を特徴とする腸疾患であり、腹痛、下痢、下血などの症状を呈し、日常生活に支障をきたす場合もある。主な IBD として、クローン病 (Crohn's disease: CD) と潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis: UC) がある。これらの疾患は、遺伝的背景を有する個人に食事、衛生環境などの環境要因が加わり、腸内細菌に対する異常な免疫応答が引き起こされる多因子疾患と考えられている。現在、多くの先進国において IBD 患者数は増加傾向にあり、平成 25 年度末での登録患者数は UC で 166,060 人と年々増加の一途をたどっている (厚生労働省 HP)。多くの IBD 動物モデルでは無菌状態で腸炎を発症しないこと、抗菌薬がある一定の効果をもつこと、また、クローン病では腸瘻増設により下流の炎症性病変が沈静化されることから、IBD の発症には腸内細菌の関与が必須であると考えられている。
- (2) UC の代表的症状は下痢、腹痛と血便であり、多くの患者は再燃と寛解を繰り返す。発症は 20~30 歳代の若い青年に多いが、UC の病因は未だ不明である。UC では関節炎や皮疹 (結節性紅斑、壊疽性膿皮症) や虹彩炎などの腸管外合併症を伴うこともあるため、全身的な免疫反応も誘導されており、血球成分除去療法なども行われる。CD および UC 患者のゲノムワイド関連解析により、IBD 関連遺伝子として 163 の遺伝子座が同定されている。これらの遺伝子が関与している生理機能は、(1) 獲得免疫、(2) 自然免疫、(3) オートファジー、および (4) 粘膜バリアに関するものであり、特に CD では細菌の認識・処理に関する遺伝子、UC では粘膜バリア機能に関連する遺伝子との相関が強いことが報告されている。近年、濾胞性ヘルパー T 細胞表面に発現する抑制性シグナル分子 PD-1 を欠損するマウスでは、適切な B 細胞の選択が起こらず、腸内細菌に親和性の低い IgA が産生されることが示されている。その結果、*Bifidobacterium* や *Bacteroides* などの本来腸管内で優勢な嫌気性菌が減少し、*Enterobacter* などの腸内細菌科の細菌が増加し、腸管粘膜に炎症が惹起される。このような腸管粘膜における恒常性の破綻により血中に腸内細菌が侵入し、全身性の免疫反応が惹起され、血清中に腸内細菌に対する抗体が出現すると報告されている (Kawamoto et al., Science, 2012)。すなわち、IBD においては、宿主免疫系における腸内細菌の適切な認識と制御機構に異常をきたし、その結果、異常な腸内細菌叢の変化が惹起され、異常増殖した腸内細菌に対する過剰な免疫反応が起こっていると考えられる。
- (3) Waaji らは IBD 患者の活動期の糞便中には、IgA や IgG を結合した腸内細菌が寛解期に比べて増加していることを報告している (Waaji et al., Eur J Gastroenterol Hepatol, 2004)。このような免疫グロブリンがどのような細菌種のどのような分子を認識しているのかについては未だ明らかにされていない。

### 2. 研究の目的

炎症性腸疾患 (IBD) は遺伝的な感受性を持った宿主に、腸内常在菌もしくは病原細菌に対する異常な免疫反応が生じて発症する。クローン病と潰瘍性大腸炎の 2 つが代表的であるが、発症や重症度、進行、寛解には違いがある。IL-10 欠損などの IBD モデルマウスでは、無菌状態では腸管に炎症が誘導されないことから、その発症には腸内フローラが密接に関わっていると考えられている。潰瘍性大腸炎では、Th17 細胞によって仲介される腸内細菌に対する異常な Th2 反応が関わっており、その免疫反応の結果として炎症に関与する腸内細菌由来抗原に対する IgG 抗体が血清中に産生されていると考えられる。本研究では、健常者と UC 患者から採取した糞便中の免疫グロブリン結合細菌の割合を比較し、UC 患者においてどのような細菌種に対する過剰な免疫反応が起きているのかを明らかにする。

### 3. 研究の方法

- (1) 潰瘍性大腸炎患者 (再燃状態と寛解状態を含む) 40 名と健常者 5 名より、インフォームドコンセントを得た上で、便検体と血清を採取する。便検体と血清を混和し、フローサイトメトリー解析により、腸内細菌と血清 IgG との反応性を健常者と比較する。血清 IgG との反応性の高い患者の便検体を選択し、血清と便懸濁液を混和後、Protein G カラムを用いて、IgG 結合腸内細菌と IgG 非結合腸内細菌を分離し、嫌気培養と DNA 抽出を行う。抽出した DNA は Miseq による菌叢解析を行い、どのような細菌群に対する免疫反応が誘導されているのかを調べる。培養で得られた細菌群に対して患者および健常者の血清を用いてウェスタンブロットを行った。
- (2) 潰瘍性大腸炎患者 (UC: 軽症 ~ 中等症: 再燃状態と寛解状態を含む) 40 名と健常者 5 名より、インフォームドコンセントを得た上で、便検体 (約 10 g) と血清 (5 ml) を採取した。
- (3) -80 °C で冷凍保存していた UC 患者および健常者血清を 57 °C で 30 分加熱して非働化し、Protein G Sepharose 4 Fast Flow (400 µL 25 % slurry in 20 % ethanol, GE Healthcare) を用いて IgG 画分を精製した。BCA assay 法でタンパク質濃度を測定し、IgG 濃度が 5 mg/mL になるように PBS で調製した。4 % PFA/PBS で懸濁した糞便 (20 mg 相当) の遠心沈渣を 10 mL の PBS で懸濁した後、PBS による洗浄操作を 2 回繰り返し、10 mL の 1 % ウシ血清アルブミン (BSA)/PBS で沈渣を懸濁し、2 本の 5 mL チューブに 4 mL ずつ分注した。UC 患者もしくは健常者血清を、1 % BSA/PBS で 10 倍希釈し、希釈血清 40 µL を一方に加え、検体を 1

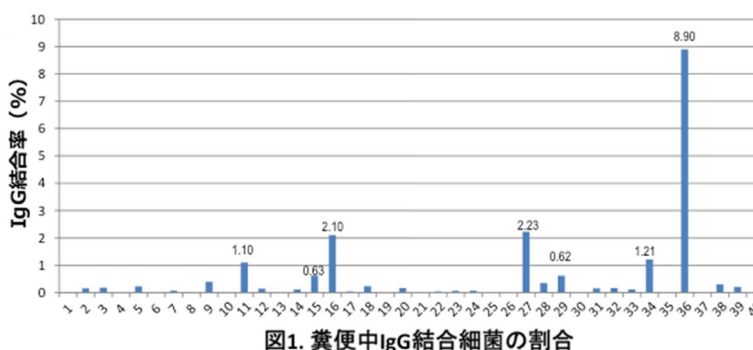
時間、室温で遮光して静置した。その後、PBSで2回洗浄後1  $\mu\text{L}$  の APC 標識 anti-human IgG (Fc specific) と 20  $\mu\text{L}$  の 0.1 mg/mL propidium iodide (PI) を加え、遮光して氷上で 15 分静置した。これらの検体をフローサイトメトリー (Guava easy Cyte 6-2L, Millipore) で解析した。大腸菌の培養液を用い、FSC/SSC プロットにおいて細菌粒子と考えられる領域にゲートを設定し、PI 陽性かつ APC 陽性の粒子を IgG 結合腸内細菌としてカウントした。

- (4) 便検体 0.2 g を 5 mL チューブに秤量し、2 mL の BHIS 液体培地で懸濁後、粗大な残渣を除くため、200 g、5 分、4  $^{\circ}\text{C}$  で遠心した。上層を 10,000 g、5 分、4  $^{\circ}\text{C}$  で遠心し、4 mL の BHIS 液体培地で 3 回洗浄後、沈殿を 2 mL の BHIS 液体培地で糞便濃度が 0.1 g/mL になるように再懸濁し、2 本の 1.5 mL チューブに 0.5 mL ずつ分注した。これらの検体を (A) および (B) とする。(A) には PBS を 10  $\mu\text{L}$ 、(B) には血清から精製した IgG (5 mg/mL) を 10  $\mu\text{L}$  加え、30 分間、4  $^{\circ}\text{C}$  でゆっくり転倒攪拌した。これらの検体を Protein G Mag Sepharose Xtra と 1 mL の (A) または (B) をそれぞれ混和し、30 分間反応後、磁気ラックを用いて IgG 結合腸内細菌群を 1 mL の BHIS 液体培地中に回収した。これら希釈液を 0.1 mL ずつ BHIS 寒天培地に塗布し、37  $^{\circ}\text{C}$  で、好氣的または嫌氣的に 24 ~ 48 時間培養し、IgG 結合細菌と IgG 非結合細菌を分離した。
- (5) 上記の (A) または (B) を好気または嫌気培養して得られたコロニーを無作為に選択し、これらのコロニーを 50  $\mu\text{L}$  の 4% PFA/PBS に 1 OD<sub>600</sub>/mL になるように懸濁し、4  $^{\circ}\text{C}$  で一晩固定した。これら固定後の検体を、ニトロセルロース膜に 2  $\mu\text{L}$  ずつスポットし、一次抗体として患者血清から精製した IgG または健常者 5 人分の混合血清から精製した IgG を反応させた。ニトロセルロース膜を、20 mL の TBS-T で 5 分間の振盪 (15 回転/分) により 3 回洗浄した後、20 mL の 1% skim-milk/TBS-T に二次抗体として 20  $\mu\text{L}$  の Goat Anti-Human IgG (H+L)-HRP を加えた溶液が入った新たな容器に移して 30  $^{\circ}\text{C}$  で 30 分間反応させ、4CN plus For Chromogenic Detection of HRP (Perkin Elmer) を用いてシグナルを検出した。

#### 4. 研究成果

- (1) 糞便中細菌の IgG 結合率は、UC 患者で  $0.50 \pm 1.46\%$  (CV = 2.92)、健常者では  $0.04 \pm 0.08\%$  (CV = 2.24) であった。IgG 結合率は、UC 患者と健常者との間で有意差はなかったが ( $p = 0.07$ )、UC 患者ではばらつきが大きく、IgG 結合率が 0.50% を超える UC 患者が 7 人存在した (図 1)。これら 7 人は全て活動期の患者であり、CAI スコアも 3 15 と、他の 33 人の UC 患者と比べ有意に高値であった ( $p < 0.01$ )。

- (2) UC 患者の血清を固定糞便サンプルと反応させ、血清 IgG の腸内細菌への反応性を調べた。その結果、糞便中 IgG 結合細菌の割合が高かった 7 人の UC 患者では、血清 IgG の腸内細菌への結合率が、他の 33 人の UC 患者と比較し有意に高かった ( $46.9 \pm 27.8\%$  vs  $12.1 \pm 11.2\%$ ,  $p = 0.001$ )。しかしながら、UC 患者全体 ( $18.20 \pm 20.0\%$ ) と健常者 ( $12.6 \pm 11.3\%$ ) の間で血清 IgG の腸内細菌結合率には有意な差を認めなかった。



- (3) 糞便中 IgG 結合細菌の割合が高かった UC 患者 3 名 (#9、#29 および #36) の糞便に、UC 患者自身の血清 IgG または健常者 5 名の混合血清より精製した IgG を反応させ、UC 患者由来腸内細菌への血清 IgG 結合率をフローサイトメトリー解析により調べた。その結果、これら 3 名の UC 患者における自己血清 IgG の自己糞便細菌への結合率は  $28.7 \pm 17.3\%$  であった。これら UC 患者の糞便に健常者 5 名の混合血清 IgG を反応させた場合、IgG 結合率は  $8.0 \pm 4.6\%$  であり、自己の血清 IgG を反応させた場合の結合率が高い傾向が見られたが統計学的な有意差はなかった。

- (4) 糞便中細菌に対する IgG 結合率の高かった UC 患者 (#29) と低かった UC 患者 (#8) について、それぞれの糞便中細菌と血清 IgG との反応性を調べた。IgG 結合率の高かった #29 由来の糞便中細菌に自己血清 IgG を反応させた場合、IgG 結合率は 62.4% であり、#8 由来の血清 IgG を反応させた場合の結合率は 9.0% であった。一方、#8 の糞便中細菌に自己血清 IgG を反応させた場合の IgG 結合率は 1.1% であり、この糞便に #29 由来の血清 IgG を反応させた場合の IgG 結合率は 4.3% であった。

- (5) 健常者 5 人の糞便をそれぞれ 4% PFA/PBS で固定したあと、1 本の遠沈管にまとめ、混合した。これに健常者 5 人の混合血清 IgG を反応させた。その結果、IgG 結合率は  $6.3 \pm 5.2\%$  であった。一方、IgG 結合率の高い UC 患者 (#9、#29 および #36) の血清 IgG を反応させると、結合率は  $10.7 \pm 1.6\%$  であった。

- (6) 糞便中細菌に対する血清 IgG 結合率が高い UC 患者 (#29) における IgG 結合細菌を、Protein G ビーズで回収して培養し、得られた 91 個のコロニーに対して #29 の自己血清 IgG

または健常者血清 IgG (5 人の混合血清より精製) を用いてドットプロットを行った。各ドットのシグナル強度をデンシシトメーター (ImageJ 1.46r, Wayne Rasband) で定量、比較した。健常者血清 IgG を用いた場合と比べ、自己血清 IgG を用いた場合のシグナル強度が 2 倍以上のものを「健常者より濃い」、0.5 倍以上 2 倍未満を「健常者と同程度」、0.5 倍未満を「健常者より薄い」として、各ドットをシグナル強度にもとづき分類した。91 個中、「健常者より濃い」と判定されたのは 26 個、「健常者と同程度」は 53 個、「健常者より薄い」は 12 個であった。「健常者より濃い」と判定されたコロニー 26 個のうち、19 個が通性嫌気性菌であり、7 個が偏性嫌気性菌であった。また、グラム染色性にもとづく内訳では、グラム陰性菌が 20 個、グラム陽性菌が 6 個であった (表 1)。

表1. UC患者血清と反応性の高い腸内細菌

サンプル	酸素要求性	グラム染色		コロニー数
		陽性	陰性	
IgG 添加	通性嫌気	3	9	12
	偏性嫌気	1	0	1
IgG 非添加	通性嫌気	2	5	7
	偏性嫌気	0	6	6
合計		6	20	26

<sup>a</sup>UC 患者#29 の自己血清 IgG を用いた場合のシグナル強度が、健常者血清 IgG を反応させた場合の 2 倍以上であったコロニーの基本性状を示す。

(7) dot blot hybridization

を行った 91 個のコロニーについて 16S rRNA 解析を行った。健常者より濃かった通性嫌気性菌 19 個の内訳は、*Proteus vulgaris* が 12 個、*Enterococcus durans* が 3 個、*Escherichia coli* が 2 個、*Lactobacillus casei* または *Lactobacillus paracasei* が 2 個であった。また、健常者より濃かった偏性嫌気性菌 7 個の内訳は、*Bacteroides uniformis* が 3 個、*Bacteroides ovatus* が 2 個、*Bacteroides dorei* が 1 個、*Bifidobacterium longum* が 1 個であった。

本研究では、UC 患者においてどのような腸内細菌が腸管粘膜障害に関与し、腸内細菌叢に対する全身性免疫応答の引き金になっているのかを明らかにするため、UC 患者便中の IgG 結合細菌の比率および血清 IgG の糞便中細菌への反応性を調べた。その結果、糞便中細菌の IgG 結合率は UC 患者と健常者の間で有意差を認めなかった。しかしながら、IgG 結合率が 0.5% を超える患者が 7 人認められ、これらはすべて活動期の患者であり、CAI スコアも高い傾向にあった。したがって、糞便中細菌の IgG 結合率は腸管粘膜障害をある程度反映していると考えられた。この 7 人の糞便中細菌に対する自己血清 IgG の反応性を調べたところ、他の UC 患者と比較して有意に高く、これらの患者では糞便中細菌に対する強い全身性免疫応答が起きていると考えられた。興味深いことに、健常者の血清中では、これら UC 患者糞便に対する IgG 抗体価は低く、UC 患者血清 IgG の健常者糞便中細菌に対する結合率は低値であった。さらに、UC 患者間において、IgG 結合率の低い患者と高い患者の血清と糞便中細菌を交差反応させても、自己の糞便と血清を反応させた場合のような強い反応は認められなかった。これらの結果は、過剰な免疫応答の標的となっている腸内細菌 (もしくは抗原) は、個々の UC 患者において異なっていることを示唆している。この点は、IBD の原因を単一の腸内細菌種の変化に起因させることが困難な理由と考えられた。

本研究では、これら UC 患者血清 IgG で認識される糞便中細菌を protein G ビーズを用いて選択的に回収するという手法を用いた。UC 患者血清 IgG と自己糞便を反応させ、Protein G ビーズで IgG が結合した腸内細菌を回収後、培養した。得られたコロニーに対して UC 患者自己血清 IgG もしくは健常者由来血清 IgG を用いてウェスタンプロットを行った。それぞれの血清を用いて各コロニーから得られたシグナル強度を比較した。本手法の選択性を評価するため、血清 IgG を添加せず、糞便中細菌を直接 Protein G ビーズで回収したサンプルも同様にウェスタンプロットを行った。UC 患者自己血清 IgG を添加後に Protein G ビーズで回収して得られたコロニーを用いた場合、健常者由来血清 IgG よりも UC 患者自己血清 IgG により強く反応するコロニー数が増加したことから、本法は、IgG 結合細菌の選択的回収に効果的であると考えられた。

UC 患者糞便と自己血清 IgG との反応後に Protein G ビーズで回収して得られたコロニーには、UC 患者において過剰な免疫反応を引き起こしている腸内菌が含まれていると考えられる。UC 患者自己血清 IgG に強く反応する 13 コロニー (健常者由来血清 IgG を用いた場合の 2 倍以上のシグナルを示したもの) の基本性状を調べた結果、9 個が通性嫌気性のグラム陰性桿菌であった。腸内菌叢を構成する通性嫌気性グラム陰性桿菌として主要な菌群は  $\gamma$ -Proteobacteria であり、大腸菌を含む腸内細菌科の菌群に代表される。腸内細菌科の細菌の有するリポ多糖 (LPS) は炎症誘導活性が高く、また、周毛性鞭毛を持って運動性を有するものが多い。LPS や鞭毛の構成タンパク質であるフラジエリンはそれぞれ Toll 様受容体 4 および 5 を介して免疫系を活性化する細菌特有の分子である。特にフラジエリンは腸管において TLR5 を介して Th17 を誘導することが知られており、IBD を始め、様々な自己免疫疾患の発症に関連する細菌分子と考えられている。今後、UC 患者血清 IgG に強く反応するコロニーについて、菌種の同定や IgG 抗体の認識抗原の同定を進めることにより、UC の発症に腸内細菌叢がどのように関与しているのかを明らかにできると考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Wakabayashi Y, Nariya H, Yasugi M, Kuwahara T, Sarker MR, Miyake M.	4. 巻 291
2. 論文標題 An enhanced green fluorescence protein (EGFP)-based reporter assay for quantitative detection of sporulation in <i>Clostridium perfringens</i> SM101.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Food Microbiol	6. 最初と最後の頁 144-150
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijfoodmicro.2018.11.015.	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 Todokoro D, Eguchi H, Suzuki T, Suzuki M, Nakayama-Imahiji H, Kuwahara T, Nomura T, Tomita H, Akiyama H.	4. 巻 62
2. 論文標題 Genetic diversity and persistent colonization of <i>Enterococcus faecalis</i> on ocular surfaces	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 699-705
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10384-018-0630-5.	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 Nakajima A, Vogelzang A, Maruya M, Miyajima M, Murata M, Son A, Kuwahara T, Tsuruyama T, Yamada S, Matsuura M, Nakase H, Peterson DA, Fagarasan S, Suzuki K.	4. 巻 215
2. 論文標題 IgA regulates the composition and metabolic function of gut microbiota by promoting symbiosis between bacteria.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Exp Med.	6. 最初と最後の頁 2019-2034
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1084/jem.20180427.	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 T, Ugai H, Nakayama-Imahiji H, Tada A, Elahi M, Houchi H, Kuwahara T.	4. 巻 50
2. 論文標題 Characterization of a recombinant <i>Bacteroides fragilis</i> sialidase expressed in <i>Escherichia coli</i> .	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anaerobe	6. 最初と最後の頁 69-75
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.anaerobe.2018.02.003.	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 Nagao T, Nakayama-Imaohji H, Elahi M, Tada A, Toyonaga E, Yamasaki H, Okazaki K, Miyoshi H, Tsuchiya K, Kuwahara T.	4. 巻 41
2. 論文標題 L-histidine augments the oxidative damage against Gram-negative bacteria by hydrogen peroxide.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Med	6. 最初と最後の頁 2847-2854
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2018.3473.	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 T, Ugai H, Nakayama-Imaohji H, Tada A, Elahi M, Houchi H, Kuwahara T.	4. 巻 50
2. 論文標題 Characterization of a recombinant Bacteroides fragilis sialidase expressed in Escherichia coli.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anaerobe	6. 最初と最後の頁 69-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anaerobe.2018.02.003.	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 Stedtfeld RD, Chai B, Crawford RB, Stedtfeld TM, Williams MR, Xiangwen S, Kuwahara T, Cole JR, Kaminski NE, Tiedje JM, Hashsham SA.	4. 巻 8
2. 論文標題 Modulatory influence of segmented filamentous bacteria on transcriptomic response of gnotobiotic mice exposed to TCDD.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Front Microbiol	6. 最初と最後の頁 1708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2017.01708.	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 該当する

1. 著者名 Hashimoto M, Waki J, Nakayama-Imaohji H, Ozono M, Hashiguchi S, Kuwahara T.	4. 巻 23
2. 論文標題 TLR2-stimulating contaminants in glycoconjugate fractions prepared from Bacteroides fragilis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Innate Immun	6. 最初と最後の頁 449-458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1753425917714313.	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 Tanaka A, Nakayama-Imahiji H, Shimono R, Suzuki M, Fujii T, Kubo H, Yasuda S, Koyano K, Nakamura S, Katsuki N, Kuwahara T.	4. 巻 65
2. 論文標題 Nutritional benefit of recycling bowel content in an infant with short bowel syndrome.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Pediatr Gastroenterol Nutr	6. 最初と最後の頁 e75-e76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1097/MPG.0000000000001630.	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 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 1件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 桑原知巳
2. 発表標題 知っておきたい腸内細菌の基礎知識
3. 学会等名 2018 年度NR・サプリメントアドバイザーレベルアップセミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Haruyuki Nakayama-Imahiji, Tomomi Kuwahara
2. 発表標題 OUTER MEMBRANE VESICLE PRODUCTION IN BACTEROIDES FRAGILIS IS REGULATED BY DNA INVERSION
3. 学会等名 FEMS 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今大路治之、田中彩、下野隆一、豊田敦、高見英人、桑原知巳
2. 発表標題 機能メタゲノム解析から見た抗菌薬投与前後の乳幼児腸内フローラ
3. 学会等名 第91回日本細菌学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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	橋本 雅仁 (Masahito Hashimoto)  (30333537)	鹿児島大学・理工学域工学系・教授  (17701)	
研究分担者	石川 秀樹 (Hideki Ishikawa)  (30351795)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・特任教授  (24303)	
研究分担者	今大路 治之(中山治之) (Haruyuki Imaohji)  (80294669)	香川大学・医学部・講師  (16201)	