

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19882

研究課題名(和文)乳腸関連の実態解明と腸管から乳腺への遠隔制御技術の確立

研究課題名(英文)Elucidation of the organ-network between the mammary glands and intestine to enhance maternal immunity

研究代表者

野地 智法 (NOCHI, TOMONORI)

東北大学・農学研究科・准教授

研究者番号：10708001

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究を通して、ヒトやウシ、マウスといった哺乳動物の乳汁中には、多種の細菌からなる微生物環境が形成されていることが示された。また、その微生物環境は動物種によって大きく異なっていた。研究者らは、これらの微生物環境は、特に、授乳期の母子免疫に大きな影響を与えることを明らかにしているが、妊娠期および授乳期の乳酸菌(CRL1505株)投与による乳腺免疫の賦活化効果は実証されなかった。抗生物質を用いた微生物攪乱により、母子移行免疫が疲弊する事実を考慮すると、本研究で得られた成果は、乳汁IgA産生を促す、特に腸内に生息する微生物の存在を強く示唆するものであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究を通して、授乳期特有の免疫、微生物環境の実態を、哺乳動物の種を超えて明らかにすることができた。今後は、哺育の質向上(特に、母子移行抗体の質・量的向上)を可能にする微生物探索に向けた研究をさらに加速していく予定である。家畜生産における幼若家畜の健全育成は非常に重要であり、特に、母子の免疫機能強化を可能にする飼養管理技術の構築は近々の課題とされている。妊娠期・授乳期の家畜を対象とした母子移行型の免疫機能強化が可能になることで、家畜の生産性は大きく向上すると確信する。

研究成果の概要(英文)：In this study, we demonstrated the development of microbial environment in milk of humans, cows and mice, and such bacteria differ among the host species. Since the maternal immunity is affected by microorganisms that cohabit in the host, we tried to improve the microflora by inoculation of lactic acid bacteria (CRL1505) that has been used as a probiotics to stimulate mucosal immunity. However, the level of maternal antibody production was not changed by administration with CRL1505. Given that the disturbance of microflora affect the level of maternal IgA production in milk, these results suggested that some microorganisms (not lactic acid bacteria) present in mucosal tissues may be involved in inducing maternal antibody transfer to the offspring.

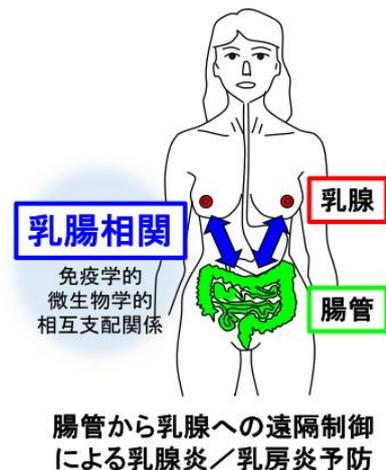
研究分野：粘膜免疫

キーワード：乳汁 乳腺 腸管 免疫 微生物

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

## 1. 研究開始当初の背景

「**乳腸相関**」とは、研究実施者がこれまでの研究を通して得られた成果をもとに提唱する、乳腺と腸管を繋ぐ免疫学的および微生物学的相互支配関係のことであり、哺乳動物特有の生命現象として、哺育を支える原動力になっていると推測される（右図）。一方で、妊婦の1/3が、またウシでは437,472件/年（乳牛4頭内の1頭）もが乳腺炎（ヒト）もしくは乳房炎（ウシ）を発症しており、このことは、哺育や牛乳生産における大きな問題となっている。ヒトの乳腺炎やウシの乳房炎治療に、抗生物質が広く用いられているが、近年問題となっている薬剤耐性菌の発症のリスクを回避するためにも、それに代わる予防型の技術開発は必要不可欠である。研究実施者は、**「着想点1」「乳腸相関」の破綻は、乳腺炎や乳房炎を引き起こす一つの大きな要因であり、また「着想点2」「乳腸相関」の質の向上により、良好な哺育や牛乳生産が可能になる**ことを科学的に実証すべく、本挑戦的研究を提案するに至った。

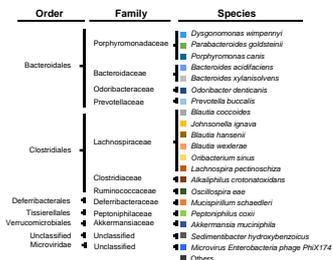
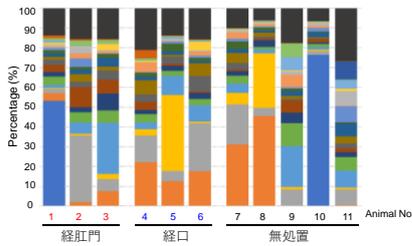


## 2. 研究の目的

授乳中の母親の3分の1もが罹患する「**乳腺炎**」は、非感染型のうっ滞性と、感染型の化膿性に区別される乳腺での炎症性疾患であり、その発症要因は極めて複雑である。乳腺炎は、哺乳動物共通の炎症性疾患であり、経済損失が年間800億円にも達する乳牛の「**乳房炎**」は、農学領域を悩ませる非常に大きな問題である。ヒトの化膿性乳腺炎やウシの乳房炎を引き起こす病原微生物は黄色ブドウ球菌などの常在菌であり、それらは乳汁中に含まれるラクトースやオリゴ糖を栄養素として増殖し、乳腺内に激しい炎症反応を引き起こす。近年のゲノム解析技術の進展により、乳腺炎/乳房炎の発症に関わる一塩基多形（SNP）の存在も複数明らかにされているが、それらは乳腺炎/乳房炎に対する効果的な予防・治療技術開発に直結するものではなく、抗生物質を用いた既存の治療法に依存しているのが現状である。しかしながら、アメリカの食品医薬品局（FDA）が「**農学領域における抗生物質の多用は、現代社会を脅かす薬剤耐性菌を生み出す最たる要因である**」と警鐘を鳴らすほど、薬剤耐性菌問題は加速の一途をたどっており、抗生物質の使用には慎重な判断が求められている。つまりは、乳腺炎/乳房炎予防及び治療を目的とした研究は、医学領域のみならず農学領域に共通する重要課題であり、**「医農連携体制による学際的アプローチ」**が必要とされている。

次世代シーケンサーを用いた微生物の非培養系解析技術の台頭により、乳汁中には多種の常在菌からなる微生物叢が発達していることが明らかになり、その内の一部は、母体の腸管由来である可能性が示唆されている。申請者のこれまでのマウスを用いた研究でも、**授乳期の乳腺には、バクテロイデス属やクロストリジウム属、ラクトバシラス属といった、本来腸内に多数生息する常在菌が定着していること、また授乳期の腸内微生物叢は非授乳期のそれとは異なり、授乳期の乳腺に認められる一部の微生物の割合は腸管で増加している**ことを見出している。乳汁中に含まれるこれらの微生物は、子（仔）の腸内細菌叢の構築に重要であり、さらには、子（仔）の腸管免疫系の発達にも強く寄与する。また近年の研究により、プロバイオティクスとして用いた乳酸菌を授乳中に経口投与することで、メカニズムは明らかにされていないものの乳腺炎の症状を緩和可能であることが示されており、乳腺と腸管とを繋ぐ「**乳腸相関**」の実態解明は、**①子（仔）の正常な腸内環境の機能形成（腸管免疫系の発達および腸内微生物叢の構築）のみならず、②病原微生物に対する乳腺での免疫機能強化**を可能にする極めて重要な課題である。本挑戦的研究では、周産期医学分野の権威である菅原準一教授（東北大学東北メディカル・メガバンク機構）との連携で実施する。具体的には、**次世代シーケンサーを用いたメタゲノム解析と母体調査情報を駆使した疫学調査を組み合わせることで、乳汁中の微生物叢のプロファイリングと乳腺炎発症との関連性を明らかにする**。さらには、乳酸菌研究者の北澤春樹教授（動物資源化学）及び黄色ブドウ球菌研究者の米山裕教授（動物微生物学）との連携の下、**免疫賦活化効果を有した乳酸菌（*Lactobacillus rhamnosus*: CRL1505株）をプロバイオティクスとして活用することで、乳腺炎/乳房炎に対する予防・治療技術開発に挑戦する**。これらの課題を通し、乳腸相関ダイナミクスの実態解明とその応用発展を可能にするための基盤を形成する。





CRL1505株投与時の大腸組織内細菌叢

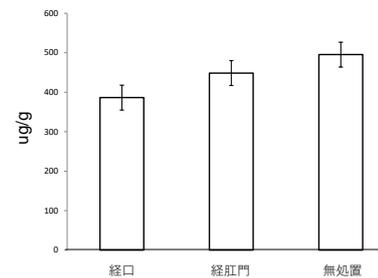
が、大半の遺伝子発現に変化は認められなかった。次に、乳酸菌投与による乳腺組織内の微生物環境を16S rRNAメタゲノム解析により評価した結果、これまでの研究成果と矛盾なく、多くの菌種（計608種）を確認したが、その中に乳酸菌 (*Lactobacillus rhamnosus*) は存在していなかった。加えて、乳汁中の移行抗体 (IgA) の産生量を解析した結果、乳酸菌投与による乳汁 IgA 量の増加は認められなかった (右図)。

本研究を通して、ヒトやウシ、マウスといった哺乳動物の授乳期の乳腺には、腸管同様に、多種の細菌からなる微生物環境が形成されていることが示された。また、その微生物環境は動物種によって大きく異なっていることも明らかとなった。また、これらの微生物環境は、特に、授乳期の母子免疫に大きな影響を与えることを明らかにしてきたが、本研究で用いた乳酸菌 (CRL1505株) による乳腺免疫の賦活化は実証されなかった。抗生物質を用いた微生物攪乱により、母子移行免疫が疲弊する現実を考慮すると、乳汁 IgA 産生を促す、特に腸内に生息する微生物の存在が強く示唆されることから、今後は、その同定と有効性評価が期待される。今回の研究を通して、授乳期特有の免疫-微生物環境の実態を種を超えて明らかにされたことから、今後は、哺育の質向上を可能にする微生物探索に向けた研究をさらに加速していく予定である。

<引用文献>

- Niimi K, Usami K, Fujita Y, Abe M, Furukawa M, Suyama Y, Sakai Y, Kamioka M, Shibata N, Park EJ, Sato S, Kiyono H, Yoneyama H, Kitazawa H, Watanabe K, Nochi T\*, Aso H. Development of immune and microbial environments is independently regulated in the mammary gland. *Mucosal Immunol.*, 11: 643-653, 2018 \*Corresponding author
- Shigeno Y, Zhang H, Banno T, Usuda K, Nochi T, Inoue R, Watanabe G, Jin W, Benno Y, Nagaoka K. Gut microbiota development in mice is affected by hydrogen peroxide produced from amino acid metabolism during lactation. *FASEB J.* 33: 3343-3352, 2019
- Nochi T\*, Shuzuki S, Ito S, Morita S, Furukawa M, Fuchimoto D, Sasahara Y, Usami K, Niimi K, Itano O, Kitago M, Matsuda S, Matsuo A, Suyama Y, Sakai Y, Wu G, Bazer FW, Watanabe K, Onishi A, Aso H. Elucidation of the effects of a current X-SCID therapy on intestinal lymphoid organogenesis using an *in vivo* animal model. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 10: 83-100, 2020 \*Corresponding author

とした授乳期用のプロバイオティクス開発へ応用するための研究を実施した。具体的には、6週齢のBALB/cマウスを交配させ、妊娠確認後11日目から出産後3日目までの11日間、CRL1505株 ( $10^8$  cell/mouse/day) を経口で  $200 \mu l$ 、または、経肛門で  $10 \mu l$  投与した。その後、出産14日目に母マウスと仔マウスを安楽死させ、採材を行った。一方で、比較対照群として、無処置のマウスを用意し、解析に加えた。まず手始めに、経口もしくは経肛門から乳酸菌 (*Lactobacillus rhamnosus* CRL1505株) を投与した際の腸内における乳酸菌の存在を解析したところ、11日間の連続投与により、数匹のマウスの腸管内でわずかに乳酸菌の存在を認めたものの優占種と言えるレベルではなく、また、大半のマウスの腸内には乳酸菌は定着していないことが示された (左図)。加えて、乳酸菌投与による腸管組織内の各種免疫関連因子の発現変動解析を行ったところ、乳酸菌を経口投与した際の IL-12 $\beta$  の遺伝子発現が有意に増加した



CRL1505株投与時の乳汁中IgA量

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Shigeno Y, Zhang H, Banno T, Usuda K, Nochi T, Inoue R, Watanabe G, Jin W, Benno Y, Nagaoka K	4. 巻 33
2. 論文標題 Gut microbiota development in mice is affected by hydrogen peroxide produced from amino acid metabolism during lactation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 3343-3352
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.201801462R	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 Tsukamoto H, Takeuchi S, Kubota K, Kobayashi Y, Kozaki S, Ukai I, Shichiku A, Okubo M, Numasaki M, Kanemitsu Y, Matsumoto Y, Nochi T, Watanabe K, Aso H, Tomioka Y.	4. 巻 293
2. 論文標題 Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein stimulates CD14-dependent Toll-like receptor 4 internalization and LPS-induced TBK1-IKKe-IRF3 axis activation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Bio. Chem.	6. 最初と最後の頁 10186-10201
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1074/jbc.M117.796631	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 Zhuang T, Urakawa M, Sato H, Sato Y, Taguchi T, Umino T, Katto S, Tanaka K, Yoshimura K, Takada N, Kobayashi H, Ito M, Rose MT, Kiku Y, Nagasawa Y, Kitazawa H, Watanabe K, Nochi T, Hayashi T, Aso H	4. 巻 89
2. 論文標題 Phenotypic and functional analysis of bovine peripheral blood dendritic cells before parturition by a novel purification method.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anim. Sci. J.	6. 最初と最後の頁 1011-1019
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/asj.13014	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 Furukawa M, Yoneyama H, Hata E, Iwano H, Higuchi H, Ando T, Sato M, Hayashi T, Kiku Y, Naagsawa Y, Niimi K, Usami K, Ito K, Watanabe K, Nochi T, Aso H	4. 巻 49
2. 論文標題 Identification of a novel mechanism of action of bovine IgG antibodies specific for Staphylococcus aureus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Vet. Res.	6. 最初と最後の頁 22
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13567-018-0517-y	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 Niimi K, Usami K, Fujita Y, Abe M, Furukawa M, Suyama Y, Sakai Y, Kamioka M, Shibata N, Park EJ, Sato S, Kiyono H, Yoneyama H, Kitazawa H, Watanabe K, Nochi T, Aso H	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of immune and microbial environments is independently regulated in the mammary gland.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mucosal Immunol.	6. 最初と最後の頁 643-653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/mi.2017.90	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 Nochi T, Jansen CA, Toyomizu M, van Eden W	4. 巻 5
2. 論文標題 The Well-Developed Mucosal Immune Systems of Birds and Mammals Allow for Similar Approaches of Mucosal Vaccination in Both Types of Animals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front. Nutr.	6. 最初と最後の頁 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2018.00060	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 Niimi K, Usami K, Fujita Y, Abe M, Furukawa M, Suyama Y, Sakai Y, Kamioka M, Shibata N, Park E J, Sato S, Kiyono H, Yoneyama H, Kitazawa H, Watanabe K, Nochi T, Aso H	4. 巻 -
2. 論文標題 Development of immune and microbial environments is independently regulated in the mammary gland	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	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) 10.1038/mi.2017.90	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 Furukawa Mutsumi, Yoneyama Hiroshi, Hata Eiji, Iwano Hidetomo, Higuchi Hidetoshi, Ando Tasuke, Sato Mika, Hayashi Tomohito, Kiku Yoshio, Nagasawa Yuya, Niimi Kanae, Usami Katsuki, Ito Kumiko, Watanabe Kouichi, Nochi Tomonori, Aso Hisashi	4. 巻 49
2. 論文標題 Identification of a novel mechanism of action of bovine IgG antibodies specific for Staphylococcus aureus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Veterinary Research	6. 最初と最後の頁 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13567-018-0517-y	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 Kazushi, Iwagaki Yui, Watanabe Kouichi, Nochi Tomonori, Aso Hisashi, Tsuduki Tsuyoshi	4. 巻 50
2. 論文標題 Effects of a moderate-fat diet that is enriched with fish oil on intestinal lipid absorption in a senescence-accelerated prone mouse model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 26 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nut.2017.10.015	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 Masumizu Y, Zhou B, Kober AKMH, Islam MA, Iida H, Ikeda-Ohtsubo W, Suda Y, Albarracin L, Nochi T, Aso H, Suzuki K, Villena J, Kitazawa H.	4. 巻 7
2. 論文標題 Isolation and Immunocharacterization of Lactobacillus salivarius from the Intestine of Wakame-Fed Pigs to Develop Novel "Immunosynbiotics"	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms7060167	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 Mishima Y, Oka A, Liu B, Herzog JW, Eun CS, Fan T-J, Bulik-Sullivan E, Carroll IM, Hansen JJ, Chen L, Wilson JE, Fisher NC, Ting JPY, Nochi T, Wahl A, Garcia JV, Karp CL, Sartor RB	4. 巻 130
2. 論文標題 Microbiota maintain colonic homeostasis by activating TLR2/MyD88/PI3K signaling in IL-10-producing regulatory B cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Clin. Invest.	6. 最初と最後の頁 3702-3716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI93820	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 Iida H, Tohno M, Islam MA, Sato N, Kobayashi H, Albarracin L, Kober AKMH, Ikeda-Ohtsubo W, Suda Y, Aso H, Nochi T, Iwabuchi N, Xiao JZ, Villena J, Kitazawa H	4. 巻 8
2. 論文標題 Paraimmunobiotic bifidobacteria modulate the expression patterns of peptidoglycan recognition proteins in porcine intestinal epitheliocytes and antigen presenting cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells8080891	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 Nagasawa Y, Kiku Y, Sugawara K, Hirose A, Kai C, Kitano N, Takahashi T, Nochi T, Aso H, Sawada S, Akiyoshi K, Hayashi T	4. 巻 15
2. 論文標題 Staphylococcus aureus-specific IgA antibody in milk suppresses the multiplication of S. aureus in infected bovine udder.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Veterinary Research	6. 最初と最後の頁 286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12917-019-2025-3	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 Hirakawa R, Nurjanah S, Furukawa K, Murai A, Kikusato M, Nochi T, Toyomizu M	4. 巻 7
2. 論文標題 Stress causes immune abnormalities via massive damage to effect proliferation and differentiation of lymphocytes in broiler chickens.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front. Vet. Sci.	6. 最初と最後の頁 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12917-019-2025-3	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 Nochi T, Shuzuki S, Ito S, Morita S, Furukawa M, Fuchimoto D, Sasahara Y, Usami K, Niimi K, Itano O, Kitago M, Matsuda S, Matsuo A, Suyama Y, Sakai Y, Wu G, Bazer FW, Watanabe K, Onishi A, Aso H	4. 巻 10
2. 論文標題 Elucidation of the effects of a current X-SCID therapy on intestinal lymphoid organogenesis using an in vivo animal model.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.	6. 最初と最後の頁 83-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2020.01.011	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 Islam MA, Takagi M, Fukuyama K, Komatsu R, Albarracin L, Nochi T, Suda Y, Ikeda-Ohtsubo W, Rutten V, Eden WW, Villena J, Aso H, Kitazawa H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Transcriptome Analysis of The Inflammatory Responses of Bovine Mammary Epithelial Cells: Exploring Immunomodulatory Target Genes for Bovine Mastitis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens9030200	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54件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Niimi K, Usami K, Furukawa M, Sasaki S, Watanabe K, Aso H, Nochi T
2. 発表標題 Intestinal microflora changes during lactation and has relevance to the specificity of milk IgA and diversity of microflora in the mammary gland
3. 学会等名 Mucosal Immunology Course & Symposium (MICS2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nochi T, Niimi K, Usami K, Furukawa M, Sasaki S, Kiyono H, Watanabe K, Aso H
2. 発表標題 CCL28-mediated chemotaxis for the recruitment of IgA-producing plasma cells into the mammary gland depends on the lactation-related but not bacterial stimulus
3. 学会等名 Mucosal Immunology Course & Symposium (MICS2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤佑子、吉村梢、浦川めぐみ、庄涛、田中孝太郎、遠藤佑真、伊藤愛、小堤知行、小林宏子、高田直和、渡邊康一、野地智法、麻生久
2. 発表標題 シクロフィリンAの乳頭投与が乳汁中体細胞数に与える影響
3. 学会等名 第68回東北畜産学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新實香奈枝、宇佐美克紀、佐々木志保、古川睦実、伊藤駿、馬場柚里、渡邊康一、麻生久、野地智法
2. 発表標題 抗菌剤による母体の腸内細菌叢攪乱がもたらす母乳を介した仔への影響評価
3. 学会等名 第68回東北畜産学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平川良太、野地智法、喜久里基、古川恭平、村井篤嗣、豊水正昭
2. 発表標題 暑熱条件下で抗原接種した鶏の液性免疫応答が遅延する原因解明
3. 学会等名 第124回日本家禽学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirakawa R, Nochi T, Furukawa K, Kikusato M, Toyomizu M
2. 発表標題 Elucidation of immunological and metabolic alterations associated with heat-stress in chickens
3. 学会等名 2018 Fall Meeting of Japan Poultry Science Association International Symposium
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩松隼矢、米山竜太、古川睦実、野地智法、松田敬一、安藤太助、米山裕
2. 発表標題 ファージディスプレイ法による乳房炎由来黄色ブドウ球菌特異的ペプチドの探索
3. 学会等名 第5回乳房炎サマーキャンプ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Zhuang T, Urakawa M, Sato H, Kobayashi H, Sato Y, Ashida N, Otomo N, Watanabe K, Nochi T, Aso H
2. 発表標題 Effect of probiotic Bacillus Subtilis C-3102 strain on function of dendritic cells in bovine peripheral blood before and after parturition
3. 学会等名 The 30th World Buiatrics Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Urakawa M, Sato H, Zhuang T, Taguchi T, Katto S, Tanaka K, Kobayashi H, Ito M, Sato Y, Ashida N, Otomo N, Watanabe K, Nochi T, Aso H
2. 発表標題 Oral feeding with a probiotics Bacillus subtilis C-3102 modulates the immune and metabolic functions in dairy cattle, resulting in prevention of mastitis
3. 学会等名 The 30th World Buiatrics Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宇佐美克紀、新實香奈枝、古川睦実、佐々木志保、伊藤駿、馬場柚里、渡邊康一、麻生久、野地智法
2. 発表標題 パイエル板から乳腺へのIgA産生細胞遊走の実証
3. 学会等名 第5回乳房炎サマーキャンプ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉村梢、海野剛、浦川めぐみ、庄涛、田中孝太郎、遠藤佐真、佐藤佑子、小堤知行、佐藤秀俊、渡邊康一、野地智法、麻生久
2. 発表標題 乳中の炎症誘起因子シクロフィリンAの存在様式と乳房炎発症との関連性
3. 学会等名 第5回乳房炎サマーキャンプ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宇佐美克紀、新實香奈枝、佐々木志保、馬場柚里、古川睦実、伊藤駿、渡邊康一、麻生久、野地智法
2. 発表標題 パイエル板から乳腺に遊走するIgA産生細胞の同定
3. 学会等名 第161回日本獣医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉村梢、海野剛、浦川めぐみ、庄涛、田中孝太郎、遠藤佑真、佐藤佑子、小堤知行、佐藤秀俊、渡邊康一、野地智法、麻生久
2. 発表標題 ウシ乳房炎誘起因子シクロフィリンAの乳汁における存在様式
3. 学会等名 第161回日本獣医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 馬場袖里、古川睦実、新實香奈枝、宇佐美克紀、佐々木志保、伊藤駿、渡邊康一、麻生久、野地智法
2. 発表標題 3D可視化技術を用いたバイエル板の濾胞・傍濾胞領域の形態学的解析
3. 学会等名 第161回日本獣医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Usami K, Niimi K, Aso H, Nochi T
2. 発表標題 The role of Peyer ' s patches in producing maternal IgA antibodies
3. 学会等名 第47回日本免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Niimi K, Usami K, Aso H, Nochi T
2. 発表標題 The disturbance of maternal microbial environment affects the intestinal immune development in offspring
3. 学会等名 第47回日本免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宇佐美克紀、新實香奈枝、佐々木志保、古川睦実、伊藤駿、馬場柚里、山内清哉、渡邊康一、麻生久、野地智法
2. 発表標題 Identification of the origin and specificity of maternal IgA antibodies produced in the mammary gland
3. 学会等名 第125回日本畜産学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤駿、鈴木俊一、淵本大一郎、大西彰、板野理、北郷実、松田祐子、盛田彰太郎、古川睦実、新實香奈枝、宇佐美克紀、渡邊康一、麻生久、野地智法
2. 発表標題 IL-2R $\alpha$ 欠損が免疫・微生物・代謝系に与える影響とX-SCIDブタへの胎生期造血幹細胞移植の有用性評価
3. 学会等名 第125回日本畜産学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高木理宏、小松稜弥、Julio Villena、Leonardo Albarracin、Md. Aminul Islam、須田義人、大坪和香子、野地智法、麻生久、北澤春樹
2. 発表標題 Microarray analysis of bovine mammary epithelial cells stimulated with mastitis pathogens
3. 学会等名 第125回日本畜産学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平川良太、野地智法、喜久里基、古川恭平、村井篤嗣、豊水正昭
2. 発表標題 暑熱環境下のニワトリにおける液性免疫機能の低下機序の解明
3. 学会等名 第125回日本畜産学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野地智法
2. 発表標題 乳房炎研究の最先端～ここまで分かった乳腺免疫～
3. 学会等名 第49回日本家畜臨床学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野地智法
2. 発表標題 ここまで分かった乳腺免疫
3. 学会等名 NOSAI宮城勉強会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野地智法
2. 発表標題 免疫不全ブタを用いた医農連携研究の最前線
3. 学会等名 広島大学RCAS特別セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野地智法
2. 発表標題 乳腺の機能形成に関わる免疫微生物ダイナミクス
3. 学会等名 第26回中四国乳房炎協議会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木志保、新實香奈枝、宇佐美克紀、古川睦実、伊藤駿、馬場柚里、渡邊康一、麻生久、野地智法
2. 発表標題 授乳期の乳腺の機能形成における役割
3. 学会等名 第67回東北畜産学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宇佐美克紀、新實香奈枝、古川睦実、佐々木志保、伊藤駿、馬場柚里、渡邊康一、麻生久、野地智法
2. 発表標題 授乳期特有の乳腺免疫の発達に関わるT細胞の役割とは
3. 学会等名 第67回東北畜産学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木志保、新實香奈枝、宇佐美克紀、古川睦実、伊藤駿、馬場柚里、渡邊康一、麻生久、野地智法
2. 発表標題 乳腺の機能形成に与える卵巣由来物質の影響とは
3. 学会等名 第4回乳房炎サマーキャンプ
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宇佐美克紀、新實香奈枝、古川睦実、佐々木志保、伊藤駿、馬場柚里、渡邊康一、麻生久、野地智法
2. 発表標題 乳腺と大腸をつなぐ新規免疫誘導経路の解明
3. 学会等名 第4回乳房炎サマーキャンプ
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 甲藤士郎・田口輝明、田中孝太郎、庄涛、吉村梢、渡邊康一、野地智法、麻生久
2. 発表標題 末梢セロトニンの骨格筋線維型移行および代謝亢進作用の解明
3. 学会等名 第123回日本畜産学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Niimi K, Usami K, Furukawa M, Sasaki S, Ito S, Banba Y, Watanabe K, Aso H, Nochi T.
2. 発表標題 Dispensable role of indigenous bacteria in developing the mammary gland functions
3. 学会等名 第123回日本畜産学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古川睦実、伊藤駿、盛田彰太郎、鈴木俊一、淵本大一郎、中井美智子、大西彰、新實香奈枝、宇佐美克紀、佐々木志保、渡邊康一、麻生久、野地智法
2. 発表標題 二次リンパ組織の形態形成に関するブタ胎仔を用いた組織学的研究
3. 学会等名 第160回日本獣医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤駿、古川睦実、盛田彰太郎、鈴木俊一、淵本大一郎、中井美智子、大西彰、新實香奈枝、宇佐美克紀、佐々木志保、渡邊康一、麻生久、野地智法
2. 発表標題 X-SCIDモデルブタ（IL2Rg欠損ブタ）の各種臓器内に認められるT細胞およびB細胞分布に関する組織学的研究
3. 学会等名 第160回日本獣医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浦川めぐみ、佐藤秀俊、庄涛、田口輝明、海野剛、田中孝太郎、甲藤士郎、吉村梢、小林宏子、伊藤愛、高田直和、芦田延久、大友直樹、渡邊康一、野地智法、麻生久
2. 発表標題 プロバイオティクス枯草菌によるウシ乳房炎の発症軽減効果
3. 学会等名 第22回日本乳房炎研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野地智法
2. 発表標題 乳腺免疫のユニーク性と乳房炎予防に向けた新概念の構築
3. 学会等名 第22回日本乳房炎研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Niimi K, Usami K, Aso H, Nochi T.
2. 発表標題 Development of immune and microbial environments is independently regulated in the mammary gland
3. 学会等名 第46回日本免疫学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Usami K, Niimi K, Kamioka M, Kiyono H, Aso H, Nochi T.
2. 発表標題 Important role of the immunological network between large intestine and mammary gland in breastfeeding
3. 学会等名 第46回日本免疫学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 海野剛、浦川めぐみ、庄涛、田中孝太郎、吉村梢、佐藤佑子、伊藤愛、小林宏子、渡邊康一、野地智法、麻生久
2. 発表標題 初産牛における乳汁中の体細胞数と炎症誘起因子シクロフィリンA濃度との相関解析
3. 学会等名 第124回日本畜産学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古川睦実、伊藤駿、鈴木俊一、淵本大一郎、渡邊康一、麻生久、野地智法
2. 発表標題 ブタにおける二次リンパ組織の形態形成機序の解明
3. 学会等名 第124回日本畜産学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田口輝明、甲藤士郎、田中孝太郎、庄涛、吉村梢、渡邊康一、野地智法、麻生久
2. 発表標題 末梢セロトニンの褐色脂肪細胞活性化による抗肥満作用
3. 学会等名 第124回日本畜産学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平川良太、野地智法、喜久里基、古川恭平、村井篤嗣、豊水正昭
2. 発表標題 暑熱環境が肉用鶏のリンパ組織に及ぼす影響
3. 学会等名 第124回日本畜産学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Otani A, Shirakawa H, Nochi T, Toyomizu M, Kikusato M.
2. 発表標題 Effects of oleuropein on lipopolysaccharide-induced hepatic injury in mice
3. 学会等名 第124回日本畜産学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomonori Nochi
2. 発表標題 Development processes of immune and microbial environments in the mammary gland
3. 学会等名 2017 International Symposium on Immunology and Biotechnology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉村梢、浦川めぐみ、遠藤佑真、桂哲平、浅野貴史、熊谷弘明、日野正浩、庄涛、渡邊康一、野地智法、麻生久
2. 発表標題 枯草菌を給与した初産牛は炎症状態に陥りにくく健康な状態を維持する
3. 学会等名 第69回東北畜産学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢倉彩乃、石川澄華、渡邊康一、野地智法、麻生久
2. 発表標題 肉質等級の異なる黒毛和種牛における筋線維型構成および細胞外マトリクス成分の局在様式
3. 学会等名 第69回東北畜産学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内野紗江佳、宇佐美克紀、佐々木志保、新實香奈枝、古川睦実、渡邊康一、麻生久、野地智法
2. 発表標題 乳腺で機能する自然免疫関連因子の同定とその発現解析
3. 学会等名 第6回乳房炎サマーキャンプ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内清哉、古川睦実、新實香奈枝、宇佐美克紀、山本周平、曾我部敦、渡邊康一、麻生久、野地智法
2. 発表標題 抗菌剤非依存的な乳房炎対策を目的としたパイオサーファクタントの有効性評価と作用機序解明
3. 学会等名 第6回乳房炎サマーキャンプ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤佑真、吉村梢、熊谷弘明、浅野貴史、小堤知之、庄涛、浦川めぐみ、渡邊康一、野地智法、麻生久
2. 発表標題 乳房炎牛の乳牛中で増加するシクロフィリンAは乳房炎を誘起する
3. 学会等名 第6回乳房炎サマーキャンプ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇佐美克紀、新實香奈枝、古川睦実、馬場柚里、内野紗江佳、山内清哉、渡邊康一、麻生久、野地智法
2. 発表標題 乳汁中のIgA移行抗体産生を促す腸内微生物の生物学的意義
3. 学会等名 第162回日本獣医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤佑真、佐藤佑子、小堤知之、浅野貴史、熊谷弘明、吉村梢、庄涛、浦川めぐみ、渡邊康一、野地智法、麻生久
2. 発表標題 炎症誘起因子シクロフィリンAの乳房炎誘起能の発見
3. 学会等名 第126回日本畜産学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新實香奈枝、宇佐美克紀、古川睦実、馬場柚里、山内清哉、渡邊康一、麻生久、野地智法
2. 発表標題 離乳直後の腸内の免疫・微生物環境形成に及ぼすパイエル板の役割
3. 学会等名 第126回日本畜産学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小笠原英毅、石井絵梨、野原香菜、高橋辰行、渡邊康一、野地智法、麻生久、實示戸雅之
2. 発表標題 放牧と自給粗飼料で飼養するDM日本短角種における哺乳期の増体特性
3. 学会等名 第126回日本畜産学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 乙丸孝之介、大石祥子、藤村裕、岩本悠紀、永井克尚、窪田力、山内清哉、野地智法
2. 発表標題 黒毛和種哺乳子牛におけるビタミンCの投与効果
3. 学会等名 第9回家畜感染症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Usami K, Niimi K, Aso H, Nochi T
2. 発表標題 A role of intestinal microorganisms in inducing maternal IgA production
3. 学会等名 第48回日本免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Niimi K, Usami K, Aso H, Nochi T
2. 発表標題 A role of Peyer's patches in establishing immunological and microbial environments in the gastrointestinal tract just after weaning
3. 学会等名 第48回日本免疫学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ウシ乳房炎に対する粘膜ワクチン組成物	発明者 林智人、菊佳男、長澤裕哉、秋吉一成、澤田晋一、麻生久、	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-147175	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	菅原 準一 (SUGAWARA JUNICHI) (60280880)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授  (11301)	
研究分担者	米山 裕 (YONEYAMA HIROSHI) (10220774)	東北大学・農学研究科・教授  (11301)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	北澤 春樹 (KITAZAWA HARUKI) (10204885)	東北大学・農学研究科・教授  (11301)	
研究分担者	麻生 久 (ASO HISASHI) (50241625)	東北大学・農学研究科・教授  (11301)	
研究分担者	渡邊 康一 (WATANABE KOUICHI) (80261494)	東北大学・農学研究科・助教  (11301)	