

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：84420

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02674

研究課題名(和文) 組織内共生細菌を介した樹状細胞の免疫メタボリズム制御と生体応答

研究課題名(英文) Regulation of immunometabolism in the dendritic cells by intratissue commensal bacteria

研究代表者

國澤 純 (Kunisawa, Jun)

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・医薬基盤研究所 ワクチン・アジュバント研究センター・センター長

研究者番号：80376615

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)：パイエル板などの腸管関連リンパ組織内共生細菌と免疫細胞の相互作用の解析から、共生メカニズムを細胞・分子レベルで明らかにした。パイエル板組織内共生菌であるアルカリゲネスは樹状細胞からIgA抗体産生を高めるサイトカインの産生を促進する一方で、炎症を惹起する一酸化窒素の産生はほとんど誘導しないことから、免疫学的な恒常性を保ちながら正常な免疫応答の活性化に寄与していると考えられる。さらに、樹状細胞のミトコンドリア活性を上昇させてアポトーシス細胞死を抑制することで、パイエル板組織内において持続的な共生関係を構築していると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルカリゲネスの免疫学的ユニーク性の一端は、本菌のリポ多糖(LPS)やその活性中心であるリピドAの特殊な構造と免疫学的性状によって説明できる。そこで、適度な免疫活性化作用をもつアルカリゲネスLPSやリピドAを活用したワクチンアジュバントの開発を進め、皮下や経鼻ワクチンに対して有効性と安全性のバランスに優れたアジュバント効果を発揮することを明らかにした。現在、実験用アジュバントとして販売され、また、ワクチン・製薬メーカーと共同で非臨床試験など実用化に向けた検討を進めており、本研究で得られた学術知見を基盤として、アジュバント開発を目指した応用研究へ発展しており、社会的にも意義のある研究である。

研究成果の概要(英文)：We examined the interaction between the intestinal lymphoid tissue resident commensal bacteria and immune cells, and clarified the symbiotic mechanism at the cellular and molecular levels. Alcaligenes, a symbiotic bacterium inside Peyer's patches (PPs), promotes the production of cytokines that promote IgA antibody production from dendritic cells (DCs), but induces little production of nitric oxide, leading to the enhanced immune responses without causing excessive inflammation. Thus, it is considered that Alcaligenes contributes to the activation of appropriate immune responses while maintaining immunological homeostasis. Furthermore, Alcaligenes may establish a sustainable symbiotic relationship within PPs through increasing mitochondrial activity and suppressing apoptotic cell death of DCs.

研究分野：ワクチン・健康科学

キーワード：腸内細菌 免疫メタボリズム

1. 研究開始当初の背景

生体防御の最前線として機能する腸管免疫であるが、その発達や制御に腸内細菌が関わっていることが古くから知られている。近年のゲノム解析による研究などから、腸内細菌には菌特有の免疫制御機構が存在することが明らかとなっており、そこには様々な菌体成分や代謝物が関わっていると推定されている。これら一連の研究の多くは、乳酸菌など腸管の管腔に存在する菌が主な対象となっているが、申請者は腸管リンパ組織であるパイエル板と腸内細菌に依存して誘導される IgA 高産生細胞の同定 (Nat Commun, 2013) を起点とした腸内細菌の解析を進め、パイエル板の組織内部においてアルカリゲネスと呼ばれる共生細菌が存在することを世界に先駆け見だし、「組織内共生」という新概念を提唱した (PNAS 2010)。その後の研究から、アルカリゲネスはパイエル板上皮細胞層にある M 細胞を介してパイエル板に侵入し、上皮細胞層の直下にある樹状細胞に取り込まれること、体内に拡散せずパイエル板に限局するのは自然リンパ球が関与し、その破綻が炎症性疾患の原因となること、アルカリゲネスの一部は樹状細胞の細胞内に共生し、それに伴う樹状細胞の機能変化は自然リンパ球の誘導を促進し、腸管バリアの構築に関わっていること等を見いだしている (Immunity 2016, Mucosal Immunol 2013, Science 2012 など)。さらに最近、主要菌体成分である LPS に着目した研究から、アルカリゲネス LPS は過剰な炎症を誘導せず、宿主免疫を適度に活性化出来るユニークな構造を持っていることを見いだした (Mucosal Immunol, 2018)。このようにアルカリゲネスと樹状細胞の共生メカニズムは徐々に明らかになってきているが、アルカリゲネスはなぜ樹状細胞により排除されずに共生関係を成り立たせているのかという本質的な問いに対する回答は未だ得られていない。

2. 研究の目的

アルカリゲネスと樹状細胞の共生関係と機能制御を担うメカニズムを明らかにする。

課題 樹状細胞の機能調節を担うアルカリゲネス由来菌体分子・機能の同定

課題 アルカリゲネスの共生に伴う樹状細胞の機能変化と生体への影響

3. 研究の方法

本研究では、「樹状細胞の機能調節を担うアルカリゲネス由来菌体分子・機能の同定」と「アルカリゲネスの共生に伴う樹状細胞の機能変化と生体への影響」について、菌・細胞・個体の各レベルでの解析を遂行する。

課題 菌からのアプローチ

パイエル板組織内共生細菌であるアルカリゲネスと、腸管の管腔内や上皮細胞層などの異なる腸管局所に共生し、異なる免疫制御機構を有すると考えられる腸内細菌との比較ゲノム解析やパスウェイ解析を行うことで、アルカリゲネスに特有な分子と機能を同定する。すでに申請者はゲノム解析の予備検討を行い、アルカリゲネスの 3,681 個の遺伝子のうちセグメント細菌やバクテロイデス、ユウバクテリウムなどの腸内細菌に含まれない 69 個のユニークな遺伝子を同定しており、その中には特殊なエネルギー代謝に関わる遺伝子が複数含まれていることを見いだしている。そこで初年度は、アルカリゲネスに特有なエネルギー代謝に関連する分子に着目しながら、予備検討の情報を発展させて TargetMine や KEGG 解析などのインフォマティクス技術を用いたパスウェイ解析を行うことで、免疫制御に関わると予想される機能やその機能に関わる遺伝子を同定する。また 2 年次以降は、初年度に見いだしたアルカリゲネス特異的遺伝子のリストから、細菌の機能を規定すると考えられる遺伝子を欠損した菌を作製し、その際の菌の増殖や形態を検討すると共に、下記の宿主との相互作用の解析に供する (組換えアルカリゲネスの作製技術は確立済み)。

課題 培養細胞を用いた解析

マウス個体から単離もしくは *in vitro* で分化誘導した樹状細胞や樹状細胞株を用い、アルカリゲネスと共培養した際の樹状細胞の機能と遺伝子発現の変化を解析する。予備検討から、アルカリゲネスには特殊なエネルギー代謝経路が存在することが判明したことから、初年度は樹状細胞と共培養した際の宿主細胞と共生細菌のエネルギー代謝を質量分析やフラックスアナライザーにより解析する (確立済み, Cell Rep 2015)。エネルギー代謝は細胞機能にも影響を与えることが示されていることから、エネルギー代謝に連動する抗原提示やサイトカイン産生などの樹状細胞の機能変化を同時に解析する。2 年次以降は、課題 の解析から同定された機能分子候補を欠損させたアルカリゲネスや強制発現させた組換え大腸菌などを作製し、樹状細胞に作用させた際の機能変化を、初年度の検討から同定される免疫機能や遺伝子変化、エネルギー代謝

を指標に明らかにする。これにより樹状細胞の機能を制御しうるアルカリゲネス由来分子とそれに連動する免疫学的な機能変化を明らかにする。

課題 動物モデルを用いた解析

2年次以降はアルカリゲネスを介した樹状細胞の機能制御の生物学的意義を明らかにするため、菌や細胞を対象にした研究から得られた知見をもとに個体レベルでの解析を開始する。通常飼育した SPF マウスや無菌マウスにアルカリゲネスの野生株や遺伝子欠損株、遺伝子強制発現株を投与した際のパイエル板組織内での局在や樹状細胞の機能とエネルギー代謝、それらに連動する IgA 抗体産生や T 細胞分化などの免疫機能の変化を検証する（無菌マウスの飼育システムは確立済み、Mucosal Immunol 2018, Science 2014, Nat Commun 2013 など）。生体レベルの解析において免疫機能の変化が見られたものについては、さらにワクチンや感染（コレラや肺炎球菌など）、アレルギー炎症（食物アレルギー、腸炎、皮膚炎など）、代謝疾患（糖尿病、肥満など）などの動物モデルを適用し（JACI 2018, Cell Rep 2015, Sci Rep 2015, Immunity 2014, Science 2014, Nat Commun 2013 & 2012 など）、感染防御や病態形成に与える影響についても解析を行う。

4. 研究成果

我々は、腸管管腔だけではなくパイエル板などの腸管リンパ組織の内部にも細菌が共生していることを明らかにし「組織内共生」という新概念を提唱してきた。本研究では、アルカリゲネスが宿主細胞である樹状細胞の内部に共生していることに着目し、樹状細胞とアルカリゲネスとの共生メカニズム、さらにそれに連動する免疫制御との関連について解析を行った。

生理学的な観点から樹状細胞の機能変化について検討し、アルカリゲネスを取り込んだ樹状細胞では、ミトコンドリアの基礎呼吸量が上昇していることが明らかになった。ミトコンドリア活性は細胞死と関連することから、樹状細胞のアポトーシス細胞死について解析したところ、大腸菌を取り込んだ樹状細胞はアポトーシスが誘導されるのに対して、アルカリゲネスを取り込んだ樹状細胞ではアポトーシスがほとんど誘導されなかった。このようにアルカリゲネスは樹状細胞の代謝や生理機能を制御することで、パイエル板組織内において持続的な共生関係を構築していると考えられる。

このような組織内共生の分子メカニズムを解明するため、アルカリゲネスのリポ多糖（LPS）に着目した解析を行った。大阪大学の深瀬浩一教授との共同研究において、アルカリゲネス LPS の化学構造を決定したところ、その活性中心であるリポド A が特殊な構造を有していることが明らかになった。さらに、生理的・免疫学的な性状を調べたところ、アルカリゲネス LPS は TLR4 に対する弱いアゴニスト活性をもち、細胞内殺菌分子である一酸化窒素や炎症性サイトカインの誘導能が低いことが明らかになった。このことは、アルカリゲネスが樹状細胞内で排除されることなく、また、免疫細胞が集積するパイエル板組織内で炎症を惹起することなく、共生関係を築くことができるメカニズムの一端であると考えられる。

また、アルカリゲネス LPS は、樹状細胞などの免疫系を適度に活性化するが、過剰な炎症は惹起しないという免疫学的は、ワクチンアジュバントとして理想的であると考えられる。そこで、アルカリゲネス LPS ならびに化学合成したリポド A のアジュバントとしての有効性を検証した。その結果、実験的モデル抗原である卵白アルブミンを用いた検討から、LPS やリポド A が抗原特異的な抗体産生や T 細胞応答などの免疫応答を増強できることを明らかにした。さらに、肺炎球菌に対する経鼻ワクチンとしても著名な副反応を呈することなく免疫応答を増強し、肺炎球菌の呼吸器感染に対する感染防御効果を高めることを示した。これらの成果をもとに、アルカリゲネスリポド A は 2021 年 8 月より実験用アジュバントとしての販売が開始されるとともに、ワクチン・製薬メーカーとの共同研究へと発展し、アジュバントとしての実用化に向けた試験を開始している。

このように本研究では、パイエル板組織内共生菌アルカリゲネスと樹状細胞の相互作用の解析から、アルカリゲネスが炎症を惹起せずに共生できるメカニズムを解明し、本研究で得られた学術知見を基盤としてアジュバント開発を目指した応用研究へ発展している。本研究成果を社会へフィードバックできるように本研究期間終了後も精力的に研究を進めていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Lan H., Suzuki H., Nagatake T., Hosomia K., Ikegami K., Setou M., and *Kunisawa J.	4. 巻 -
2. 論文標題 Impaired mucociliary motility enhances antigen-specific nasal IgA immune responses to cholera toxin-based nasal vaccine.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int Immunol	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) 10.1093/intimm/dxaa029	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 Hosomi K., *Kunisawa J,	4. 巻 --
2. 論文標題 Diversity of energy metabolism in immune responses regulated by microorganisms and dietary nutrition.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int Immunol	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) 10.1093/intimm/dxaa020	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 Takahashi I., Hosomi K., Nagatake T., Tobou H., Yamamoto D., Hayashi I., Kurashima Y., Sato S., Shibata N., Goto Y., Maruyama F., Nakagawa I., Kuwae A., Abe A., *Kunisawa J., and Kiyono H.	4. 巻 32(2)
2. 論文標題 Persistent colonization of non-lymphoid tissue-resident macrophages by Stenotrophomonas maltophilia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int Immunol	6. 最初と最後の頁 133-141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz071	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 Saika A., Nagatake T., Kishino S., Park S.B., Honda T., Matsumoto N., Shimojou M., Morimoto S., Tiwari P., Node E., Hirata S.I., Hosomi K., Kabashima K., Ogawa J., *Kunisawa J.	4. 巻 2 (1)
2. 論文標題 17(S),18(R)-epoxyeicosatetraenoic acid generated by cytochrome P450 BM-3 from Bacillus megaterium inhibits the development of contact hypersensitivity via G-protein-coupled receptor 40-mediated neutrophil suppression.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB BioAdv	6. 最初と最後の頁 59-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fba.2019-00061	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 Lan H, Hosomi K, *Kunisawa J,	4. 巻 37(42)
2. 論文標題 Clostridium perfringens enterotoxin-based protein engineering for the vaccine design and delivery system.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 6232-6239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2019.08.032	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 Nagatake T., Hirata S.I., Koga T., Kuroda E., Kobari S., Suzuki H., Hosomi K., Matsumoto N., Yanrismet Y., Shimojou M., Morimoto S., Sasaki F., Ishii K.J., Yokomizo T., and *Kunisawa J.	4. 巻 12(5)
2. 論文標題 BLT1 mediates commensal bacteria-dependent innate immune signals to enhance antigen-specific intestinal IgA responses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mucosal Immunol	6. 最初と最後の頁 1082-1091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-019-0175-z	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 Hosomi K, Kiyono H, Kunisawa J.	4. 巻 23
2. 論文標題 Fatty acid metabolism in the host and commensal bacteria for the control of intestinal immune responses and diseases.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gut Microbes	6. 最初と最後の頁 1-9
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 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 Yoshii K, Hosomi K, Sawane K, and Kunisawa J.	4. 巻 6
2. 論文標題 Metabolism of dietary and microbial vitamin B family in the regulation of host immunity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in nutrition	6. 最初と最後の頁 48
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 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 Saika A, Nagatake T, Kunisawa J	4. 巻 6
2. 論文標題 Host- and Microbe-Dependent Dietary Lipid Metabolism in the Control of Allergy, Inflammation, and Immunity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2019.00036	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 Shibata N, Kunisawa J, Hosomi K, Fujimoto Y, Mizote K, Kitayama N, Shimoyama A, Mimuro H, Sato S, Kishishita N, Ishii KJ, Fukase K, Kiyono H	4. 巻 11
2. 論文標題 Lymphoid tissue-resident Alcaligenes LPS induces IgA production without excessive inflammatory responses via weak TLR4 agonist activity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 693 ~ 702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/mi.2017.103	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 Yamasaki-Yashiki S, Miyoshi Y, Nakayama T, Kunisawa J, and Katakukra Y	4. 巻 38
2. 論文標題 IgA-enhancing effects of membrane vesicles derived from <i>Lactobacillus sakei</i> subsp. <i>sakei</i> NBRC15893	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioscience of Microbiota, Food and Health	6. 最初と最後の頁 23 ~ 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12938/bmfh.18-015	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 細見晃司, 國澤純	4. 巻 137
2. 論文標題 油と腸内フローラから考える健康科学の新展開	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 イルシー	6. 最初と最後の頁 16 ~ 24
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 -

1. 著者名 國澤純	4. 巻 74
2. 論文標題 食と腸内細菌から考える腸とアレルギーの密接な関係	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 四国医学雑誌	6. 最初と最後の頁 214
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 -

1. 著者名 松永安由、國澤純	4. 巻 53
2. 論文標題 健康長寿の実現を目指した腸内環境の理解と将来展望	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 食品と開発	6. 最初と最後の頁 8~11
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 -

1. 著者名 松永安由、國澤純	4. 巻 25
2. 論文標題 アレルギー疾患における腸内環境の影響と健康科学への展開	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 職業・環境アレルギー学会誌	6. 最初と最後の頁 1~7
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 -

1. 著者名 平田宗一郎、國澤純	4. 巻 73
2. 論文標題 最新医学	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 マイクロバイオーム・感染症研究からのワクチン開発への展望	6. 最初と最後の頁 563~567
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55件（うち招待講演 55件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 細胞内共生細菌を介した免疫制御と炎症
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 腸から眺める健康科学の将来展望
3. 学会等名 彩都産学官フォーラム2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jun Kunisawa
2. 発表標題 Diets and Commensal Bacteria Create Gut Environment for the Immunological Health and Diseases
3. 学会等名 ICoFF 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 腸内環境から考える新しいワクチン学
3. 学会等名 第23回日本ワクチン学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 ビッグデータ解析から見えてきた「食・細菌・免疫」のユニークな相互作用と創薬・機能性食品開発への展開
3. 学会等名 日本食品免疫学会設立15周年記念学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 腸内環境を起点とした創薬研究の課題と展望
3. 学会等名 第92回 日本生化学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 腸内環境から考える疾患予防・バイオマーカー探索の可能性とPrecision Medicine/Healthへの新展開
3. 学会等名 フォーラム2019 衛生薬学・環境トキシコロジー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 マイクロバイオーーム解析から見えてくる健康科学の近未来
3. 学会等名 フォーサム2019 第56回 日本眼感染症学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 アレルギーにおける食と腸内細菌の相互作用の理解と近未来型健康科学への挑戦
3. 学会等名 第23回 腸内細菌学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 腸内細菌を介した免疫制御と生体防御
3. 学会等名 第60回 日本臨床ウイルス学会（教育講演）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 栄養と腸内フローラから考える腸内環境からの健康科学
3. 学会等名 第73回 日本栄養・食糧学会（特別講演）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 微生物由来脂質産物を用いたワクチン、創薬、機能性食品への展望
3. 学会等名 第92回 日本細菌学会 札幌（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 共生・病原微生物の機能活用によるワクチン・アジュバント開発の新展開
3. 学会等名 日本薬学会第139年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jun Kunisawa
2. 発表標題 Immune regulation, inflammation, and vaccine adjuvant by using lymphoid tissue-resident commensal bacteria.
3. 学会等名 The 92nd Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jun Kunisawa
2. 発表標題 New aspect of immune pharmacology based on gut environment for the development of anti-allergic and anti-inflammatory medicines.
3. 学会等名 The 92nd Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jun Kunisawa
2. 発表標題 Gut environment and genome for the health and diseases
3. 学会等名 3rd Osaka University Twin Research International Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jun Kunisawa
2. 発表標題 Diversity of intestinal immune cells and commensal bacteria for the control of health and diseases
3. 学会等名 12nd International workshop on approaches to single cell analysis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 食と腸内細菌の相互作用を介した生活習慣病の理解と制御
3. 学会等名 第53回糖尿病学の進歩 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 腸内細菌・食事を介したアレルギー疾患制御の理解と創薬基盤技術への新展開
3. 学会等名 第35回三重県アレルギー研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 最先端の腸内研究から考える次世代バイオ産業の将来展望
3. 学会等名 やまぐちバイオ関連産業推進協議会スタートアップセミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴田納央子、細見晃司、下山敦史、王韻茹、吉井健、深瀬浩一、清野宏、國澤純
2. 発表標題 小腸バイエル板組織内共生細菌アルカリゲネスの免疫機能とアジュバント応用
3. 学会等名 第15回日本小児消化管感染症研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 腸管ビッグデータから紐解く先制医療の近未来
3. 学会等名 iBioK共催フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 Scientific integrationから見えてくる創薬研究の近未来
3. 学会等名 日本生化学会若い研究者の会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 腸内フローラから考える食の効果と健康未来
3. 学会等名 読売・未病シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 腸管粘膜免疫とアレルギー
3. 学会等名 第5回総合アレルギー講習会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 粘膜ワクチンの実用化に向けた粘膜免疫システムの基礎的解明とワクチンデリバリー・アジュバントの開発 - 異分野融合による新規ワクチンの開発の新展開 -
3. 学会等名 第22回 日本ワクチン学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 病原・共生微生物のユニークな機能を用いた新規ワクチン・アジュバント開発の新展開
3. 学会等名 第22回 日本ワクチン学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Kunisawa
2. 発表標題 Diets and Commensal Bacteria Create Lipid Environment in the Gut for the Application to Precision Health.
3. 学会等名 APNNO 2018 Biennial Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 食と腸内フローラから考えるあなたの健康の近未来
3. 学会等名 日本家政学会食文化研究部会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Kunisawa
2. 発表標題 Diet-originated Lipid Metabolites for the Control of Host Immune Responses and Diseases.
3. 学会等名 Korea Gut Bio Society Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 腸内細菌-食-免疫の相互作用から考える健康科学の最前線と創薬・機能性食品開発への展開
3. 学会等名 第1回 抗酸化・機能研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 腸内細菌 食 免疫の相互作用から考える健康科学の最前線
3. 学会等名 Visionary 農芸化学100 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 食・腸内細菌・免疫が形成する腸管マトリックスの理解と健康科学への展開
3. 学会等名 第51回 日本栄養食糧学会 中国・四国支部大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 腸内環境研究の最前線と健康科学への新展開
3. 学会等名 関西ウェルネスフードジャパン（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 腸管環境ビッグデータから紐解くアレルギー克服への新展開
3. 学会等名 日本臨床免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 油脂と腸内フローラが織りなす腸内環境と健康
3. 学会等名 第26回 植物油栄養懇話会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 食用油によって形成される腸内環境とあなたの健康未来
3. 学会等名 リボニュートリションセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 「腸内細菌 - 食 - 免疫」により形成される腸内環境の理解と近未来型健康科学への展開
3. 学会等名 はくばくセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 「腸内細菌 - 食 - 免疫」により形成される腸内環境の理解と近未来型健康科学への展開
3. 学会等名 第16回 札幌耳鼻咽喉科疾患研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 食と腸内細菌から考える健康科学の近未来像
3. 学会等名 BioJapan 2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Kunisawa
2. 発表標題 Possible Involvement of Commensal Bacteria in the Control of Efficacy of Diets and Medicine.
3. 学会等名 2018 MDO/JSSX (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 「腸内細菌 - 食 - 免疫」により形成される腸内環境の理解と近未来型健康科学への展開
3. 学会等名 先端医学トピックス (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 マイクロバイオームから考える健康科学の最前線と獣医学分野への新展開
3. 学会等名 第161回 日本獣医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 栄養と腸内フローラから眺める健康科学の新展開
3. 学会等名 健康と食品懇話会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 食と腸内細菌から考える腸とアレルギーの密接な関係
3. 学会等名 第257回徳島医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 栄養と腸内フローラから眺める健康科学の新展開
3. 学会等名 第9回ILSI Japanライフサイエンスシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 食と腸内細菌を介した腸管環境の構築と免疫制御
3. 学会等名 第39回日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Kunisawa
2. 発表標題 Crosstalk between diets and commensal bacteria in the development and control of allergic diseases
3. 学会等名 The 67th Annual Meeting of Japanese Society of Allergology（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koji Hosomi and Jun Kunisawa
2. 発表標題 Development of a bivalent vaccine for Clostridium perfringens enterotoxin and Escherichia coli Shiga toxin 2
3. 学会等名 2nd Korea-Japan joint meeting on mucosal immunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 食事と腸内細菌が形成する腸管環境の理解と健康・長寿研究への新展開
3. 学会等名 NCGGセミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 食事と腸内フローラを介した生体制御と健康
3. 学会等名 第18回日本抗加齢医学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 腸内細菌 - 食の相互作用から考える生活習慣病の予防・改善の可能性
3. 学会等名 第61回 日本糖尿病学会 年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 「お腹」から考えるあなたの未来の健康
3. 学会等名 ifia JAPAN 2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Kunisawa
2. 発表標題 Interaction between Diets and Gut Commensal Bacteria in the Regulation of Immunological Health and Diseases
3. 学会等名 2018 AOCs Annual Meeting & Expo (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 純
2. 発表標題 健康科学への展開を目指した腸内環境の理解と応用
3. 学会等名 第37回気道分泌研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 細見晃司、國澤純	4. 発行年 2018年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 478
3. 書名 腸内細菌叢を標的にした医薬品と保健機能食品の開発	

1. 著者名 Suzuki H, and Kunisawa J	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 915
3. 書名 Influence of dietary components and commensal bacteria on the control of mucosal immunity	

〔産業財産権〕

〔その他〕

http://www.nibiohn.go.jp/vaccine_material_project/publication.html

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------