

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：84420

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17997

研究課題名（和文）腸管関連リンパ組織内共生細菌アルカリゲネスによる免疫制御機能の解明

研究課題名（英文）Immune modulation by a symbiotic bacterium *Alcaligenes* in gut associated lymphoid tissues

研究代表者

細見 晃司 (Hosomi, Koji)

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・主任
研究員

研究者番号：00755762

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000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 enhance IgA antibody production from dendritic cells (DCs), but hardly induces the generation of nitric oxide, which causes 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 in DCs.

研究分野：細菌学

キーワード：腸内細菌 共生 免疫 樹状細胞 一酸化窒素 代謝 ミトコンドリア LPS

1. 研究開始当初の背景

腸内細菌叢が腸管免疫の発達において重要な役割を担うことは無菌マウスの解析などによって古くから知られている。さらに近年のメタゲノム解析の結果などから、すべての腸内細菌が宿主に対して同じ作用を示すのではなく、ある種の菌は免疫を活性化し、別の菌は抑制型の免疫応答を誘導するというように菌の種類によって働きや機能が異なることが明らかになってきている。また、多くの腸内細菌が腸管の管腔内に存在するのに対して、例えば、セグメント細菌は管腔ではなく腸管上皮層に限局して存在するというように、菌の種類によって腸管内での局在が異なっている。このような背景の中、申請者の研究グループではこれまでにパイエル板などの腸管関連リンパ組織内部では、腸管の管腔や上皮層とは異なる細菌叢が形成されており、アルカリゲネス属菌が優占種として存在していることを明らかにしている。アルカリゲネスはパイエル板の上皮層に存在する M 細胞と呼ばれる抗原取り込みに特化した細胞によってパイエル板内に取り込まれ、上皮細胞の直下に存在する樹状細胞に取り込まれていることが報告されている。さらに、アルカリゲネスは樹状細胞からの IL-6 や TGF- β などといった IgA 抗体産生を増強するサイトカインの産生を促進することも報告されている。

申請者は、アルカリゲネスが多くの免疫細胞が存在するパイエル板内で過剰な炎症反応を惹起することなく、共生できるメカニズムに興味をもち、細菌の細胞壁外膜の構成成分であるリポ多糖 LPS の活性について東京大学の清野宏先生と大阪大学の深瀬浩一先生のグループと共同で解析を行い、病原細菌である大腸菌に比べてその活性が低いために炎症を誘導しないことを見出した (Mucosal Immunol., 2017)。このように、アルカリゲネスはパイエル板の内部に共生する非常にユニークな腸内細菌であり、腸管の管腔内や上皮層に存在する他の腸内細菌とは異なる機能や特性を持っていると考えられる。

2. 研究の目的

腸管関連リンパ組織内共生細菌アルカリゲネスによる免疫制御機能を解明するために、以下の3点について明らかにする。

- アルカリゲネスの取り込みによる樹状細胞の代謝プロファイリング
- ユニークなエネルギー代謝シフトに伴う樹状細胞の機能変化の解析
- アルカリゲネスによる代謝や免疫機能の制御メカニズムの解明

3. 研究の方法

アルカリゲネスの取り込みによる樹状細胞の代謝プロファイリング

Flux Analyzer を用いた予備的な検討から、アルカリゲネスを取り込んだ樹状細胞はユニークなエネルギー代謝シフトを示すことが明らかとなった。そこで、アルカリゲネスの取り込みによる樹状細胞の代謝機能の変化について、代謝物や関連酵素の発現などを質量分析装置や定量的 PCR などを用いて網羅的に解析する。その際には大腸菌をコントロールとして比較することで、アルカリゲネスにユニークな影響を明らかにする。

ユニークなエネルギー代謝シフトに伴う樹状細胞の機能変化の解析

これまでの研究から、アルカリゲネスは樹状細胞からの IL-6 や TGF- β などの IgA 抗体産生を増強するサイトカインの産生を促進することが報告されている。そこで、IgA 抗体産生に関わるレチノイン酸代謝酵素や iNOS の発現、活性化の指標となる MHCII や CD80 などの細胞表面マーカー、腸管樹状細胞サブセットのマーカーなどについてフローサイトメトリーや ELISA、定量的 PCR などを用いて解析し、アルカリゲネスを取り込んだ樹状細胞の免疫学的な特徴を明らかにする。また、ミトコンドリア活性がアポトーシスなどの生理的な現象と関連していることから、アルカリゲネスを取り込んだ樹状細胞の増殖や生存などについても生化学的手法などを用いて解析する。さらに、解糖系や TCA サイクルの阻害剤などを用いたアプローチによって、樹状細胞のエネルギー代謝と機能の関連について検討する。

アルカリゲネスによる代謝や免疫機能の制御メカニズムの解明

これまでの研究から、LPS などの自然免疫受容体リガンドの刺激によって免疫細胞の解糖系が促進されることが報告されている。そこで、LPS などのアルカリゲネスの菌体成分や熱処理した死菌、アルカリゲネスの遺伝子欠損株などを用いて、樹状細胞のエネルギー代謝への影響を Flux Analyzer などを用いて解析する。その際には、で明らかにする免疫機能との関連も合わせて解析することで、アルカリゲネスによる樹状細胞の代謝と免疫機能の制御メカニズムの解明を目指す。

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先生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特徴をもち、この免疫活性化作用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非臨床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26件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 12件／うちオープンアクセス 14件）

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Shimoyama A, Di Lorenzo F, Yamaura H, Mizote K, Palmigiano A, Pither M D, Speciale I, Uto T, Masui S, Sturiale L, Garozzo D, Hosomi K, Shibata N, Kabayama K, Fujimoto Y, Silipo A, Kunisawa J, Kiyono H, Molinaro A, Fukase K | 4. 巻 60 |
| 2. 論文標題 Lipopolysaccharide from Gut Associated Lymphoid Tissue Resident Alcaligenes faecalis : Complete Structure Determination and Chemical Synthesis of Its Lipid?A | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition | 6. 最初と最後の頁 10023-10031 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202012374 | 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 Hosomi Koji, Shibata Naoko, Shimoyama Atsushi, Uto Tomoya, Nagatake Takahiro, Tojima Yoko, Nishino Tomomi, Takeyama Haruko, Fukase Koichi, Kiyono Hiroshi, Kunisawa Jun | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Lymphoid Tissue Resident Alcaligenes Establish an Intracellular Symbiotic Environment by Creating a Unique Energy Shift in Dendritic Cells | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology | 6. 最初と最後の頁 561005 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2020.561005 | 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 Koji, Kunisawa Jun | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 Impact of the intestinal environment on the immune responses to vaccination | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Vaccine | 6. 最初と最後の頁 6959 ~ 6965 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2020.08.079 | 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 Yoshii Ken, Hosomi Koji, Shimoyama Atsushi, Wang Yunru, Yamaura Haruki, Nagatake Takahiro, Suzuki Hidehiko, Lan Huangwenxian, Kiyono Hiroshi, Fukase Koichi, Kunisawa Jun | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Chemically Synthesized Alcaligenes Lipid A Shows a Potent and Safe Nasal Vaccine Adjuvant Activity for the Induction of Streptococcus pneumoniae-Specific IgA and Th17 Mediated Protective Immunity | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Microorganisms | 6. 最初と最後の頁 1102 ~ 1102 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8081102 | 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 Wang Yunru, Hosomi Koji, Shimoyama Atsushi, Yoshii Ken, Yamaura Haruki, Nagatake Takahiro, Nishino Tomomi, Kiyono Hiroshi, Fukase Koichi, Kunisawa Jun | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Adjuvant Activity of Synthetic Lipid A of Alcaligenes, a Gut-Associated Lymphoid Tissue-Resident Commensal Bacterium, to Augment Antigen-Specific IgG and Th17 Responses in Systemic Vaccine | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Vaccines | 6. 最初と最後の頁 395 ~ 395 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vaccines8030395 | 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 Lan Huangwenxian, Suzuki Hidehiko, Nagatake Takahiro, Hosomi Koji, Ikegami Koji, Setou Mitsutoshi, Kunisawa Jun | 4. 巻 32 |
| 2. 論文標題 Impaired mucociliary motility enhances antigen-specific nasal IgA immune responses to a cholera toxin-based nasal vaccine | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 International Immunology | 6. 最初と最後の頁 559 ~ 568 |
| 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 Hosomi Koji, Kunisawa Jun | 4. 巻 32 |
| 2. 論文標題 Diversity of energy metabolism in immune responses regulated by micro-organisms and dietary nutrition | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 International Immunology | 6. 最初と最後の頁 447 ~ 454 |
| 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 Takahashi Ichiro, Hosomi Koji, Nagatake Takahiro, Tobou Hirokazu, Yamamoto Daiki, Hayashi Ikue, Kurashima Yosuke, Sato Shintaro, Shibata Naoko, Goto Yoshiyuki, Maruyama Fumito, Nakagawa Ichiro, Kuwae Asaomi, Abe Akio, Kunisawa Jun, Kiyono Hiroshi | 4. 巻 32 |
| 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 International Immunology | 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 Lan H, Suzuki H, Nagatake T, Hosomi K, Ikegami K, Setou M, Kunisawa J. | 4. 巻 32 |
| 2. 論文標題 Impaired Mucociliary Motility Enhances Antigen-Specific Nasal IgA Immune Responses to a 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 559-568 |
| 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 該当する |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Hosomi K, Kunisawa J | 4. 巻 32 |
| 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 447-457 |
| 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 該当する |

| | |
|--|-------------------|
| 1. 著者名 Sato E, Hosomi K, Sekimoto A, Mishima E, Oe Y, Saigusa D, Ito S, Abe T, Sato H, Kunisawa J, Niwa T, Takahashi N. | 4. 巻 525 |
| 2. 論文標題 Effects of the Oral Adsorbent AST-120 on Fecal P-Cresol and Indole Levels and on the Gut Microbiota Composition | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun | 6. 最初と最後の頁 773 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.141 | 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 Saika A, Nagatake T, Kishino S, Park SB, Honda T, Matsumoto N, Shimojou M, Morimoto S, Tiwari P, Node E, Hirata SI, Hosomi K, Kabashima K, Ogawa J, Kunisawa J. | 4. 巻 2 |
| 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 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fba.2019-0006 | 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 Hirata SI, Nagatake T, Sawane K, Hosomi K, Honda T, Ono S, Shibuya N, Saito E, Adachi J, Abe Y, Isoyama J, Suzuki H, Matsunaga A, Tomonaga T, Kiyono H, Kabashima K, Arita M, Kunisawa J. | 4. 巻 75 |
| 2. 論文標題 Maternal 3 Docosapentaenoic Acid Inhibits Infant Allergic Dermatitis Through TRAIL-expressing Plasmacytoid Dendritic Cells in Mice | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Allergy | 6. 最初と最後の頁 1935-1951 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14217 | 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 Sawane K, Nagatake T, Hosomi K, Hirata SI, Adachi J, Abe Y, Isoyama J, Suzuki H, Matsunaga A, Fukumitsu S, Aida K, Tomonaga T, Arita M, Kunisawa J. | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Dietary Omega-3 Fatty Acid Dampens Allergic Rhinitis via Eosinophilic Production of the Anti-Allergic Lipid Mediator 15-Hydroxyeicosapentaenoic Acid in Mice | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Nutrients | 6. 最初と最後の頁 2868 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11122868 | 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 Takahashi I, Hosomi K, Nagatake T, Toubou H, Yamamoto D, Hayashi I, Kurashima Y, Sato S, Shibata N, Goto Y, Maruyama F, Nakagawa I, Kuwae A, Abe A, Kunisawa J, Kiyono H. | 4. 巻 32 |
| 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 |
| 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 該当する |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Lan H, Hosomi K, Kunisawa J. | 4. 巻 37 |
| 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 |
| 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 該当する |

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 Nagatake T, Hirata SI, Koga T, Kuroda E, Kobari S, Suzuki H, Hosomi K, Matsumoto N, Yanrismet Y, Shimojou M, Morimoto S, Sasaki F, Ishii KJ, Yokomizo T, Kunisawa J. | 4. 巻 12 |
| 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 |
| 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 該当する |

| | |
|---|-----------------|
| 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 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19490976.2019.1612662 | 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 Takahashi Y, Park J, Hosomi K, Yamada T, Kobayashi A, Yamaguchi Y, Iketani S, Kunisawa J, Mizuguchi K, Maeda N, Ohshima T. | 4. 巻 61 |
| 2. 論文標題 Analysis of Oral Microbiota in Japanese Oral Cancer Patients Using 16S rRNA Sequencing | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Oral Biosci . | 6. 最初と最後の頁 120 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2019.03.003 | 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 該当する |

| | |
|--|------------------|
| 1. 著者名 Yoshii K, Hosomi K, Sawane K, Kunisawa J. | 4. 巻 17 |
| 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 Front Nutr . | 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) 10.3389/fnut.2019.00048 | 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 Suzuki Hidehiko, Hosomi Koji, Nasu Ayaka, Kondoh Masuo, Kunisawa Jun | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Development of Adjuvant-Free Bivalent Food Poisoning Vaccine by Augmenting the Antigenicity of Clostridium perfringens Enterotoxin | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Immunology | 6. 最初と最後の頁 2320 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.02320 | 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 Yoshii Ken, Hosomi Koji, Sawane Kento, Kunisawa Jun | 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) 10.3389/fnut.2019.00048 | 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 Koji, Hinenoya Atsushi, Suzuki Hidehiko, Nagatake Takahiro, Nishino Tomomi, Tojima Yoko, Hirata So-ichiro, Matsunaga Ayu, Kondoh Masuo, Yamasaki Shinji, Kunisawa Jun | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Development of a bivalent food poisoning vaccine: augmented antigenicity of the C-terminus of Clostridium perfringens enterotoxin by fusion with the B subunit of Escherichia coli Shiga toxin 2 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 International Immunology | 6. 最初と最後の頁 91 ~ 100 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy071 | 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 Nagatake Takahiro, Suzuki Hidehiko, Hirata So-ichiro, Matsumoto Naomi, Wada Yasuko, Morimoto Sakiko, Nasu Ayaka, Shimojima Michiko, Kawano Mitsuo, Ogami Kentaro, Tsujimura Yusuke, Kuroda Etsushi, Iijima Norifumi, Hosomi Koji, Ishii Ken J, Nosaka Tetsuya, Yasutomi Yasuhiro, Kunisawa Jun | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 Immunological association of inducible bronchus-associated lymphoid tissue organogenesis in Ag85B-rHPIV2 vaccine-induced anti-tuberculosis mucosal immune responses in mice | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 International Immunology | 6. 最初と最後の頁 471 ~ 481 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy046 | 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 Matsuzaki Chiaki, Takagaki Chikahiro, Higashimura Yasuki, Nakashima Yukari, Hosomi Koji, Kunisawa Jun, Yamamoto Kenji, Hisa Keiko | 4. 巻 82 |
| 2. 論文標題 Immunostimulatory effect on dendritic cells of the adjuvant-active exopolysaccharide from <i>Leuconostoc mesenteroides</i> strain NTM048 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry | 6. 最初と最後の頁 1647 ~ 1651 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2018.1482195 | 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 Naoko, Kunisawa Jun, Hosomi Koji, Fujimoto Yukari, Mizote Keisuke, Kitayama Naohiro, Shimoyama Atsushi, Mimuro Hitomi, Sato Shintaro, Kishishita Natsuko, Ishii Ken J, Fukase Koichi, Kiyono Hiroshi | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Lymphoid tissue-resident <i>Alcaligenes</i> 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 - |

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 細見晃司, 柴田納央子, 下山敦史, 宇戸智哉, 長竹貴広, 東島陽子, 西野友美, 竹山春子, 深瀬浩一, 清野宏, 國澤純 |
| 2. 発表標題 小腸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 |
| 3. 学会等名 腸内細菌学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Koji Hosomi, Atsushi Shimoyama, Wang Yunru, Ken Yoshii, Hiroshi Kiyono, Koichi Fukase, Jun Kunisawa |
| 2. 発表標題 Chemically synthesized <i>Alcaligenes</i> lipid A as a new systemic and mucosal vaccine adjuvant |
| 3. 学会等名 ASM Microbe 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Koji Hosomi, Yunru Wang, Ken Yoshii, Atsushi Shimoyama, Hiroshi Kiyono, Koichi Fukase, Jun Kunisawa |
| 2. 発表標題 Chemically synthesized Alcaligenes lipid A as a specifically Th17 response-inducing vaccine adjuvant |
| 3. 学会等名 ISV 2019 Annual Congress (国際学会) |
| 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 Hosomi K, Hinenoya A, Suzuki H, Nagatake T, Nishino T, Toshima Y, Kondoh M, Yamasaki S, Kunisawa J |
| 2. 発表標題 Development of a bivalent food poisoning vaccine: augmented antigenicity of C-terminal region of Clostridium perfringens enterotoxin by fusion with Escherichia coli Shiga toxin 2 B subunit |
| 3. 学会等名 第16回松山国際学術シンポジウム&若手の会 (国際学会) |
| 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 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Koji Hosomi, Atsushi Hinenoya, Hidehiko Suzuki, Takahiro Nagatake, Tomomi Nishino, So-ichiro Hirata, Masuo Kondoh, Shinji Yamasaki, Jun Kunisawa |
| 2. 発表標題 Augmentation of antigenicity of the C-terminal region of Clostridium perfringens enterotoxin by fusion with the B subunit of Escherichia coli Shiga toxin 2 for the development of bivalent food poisoning vaccine |
| 3. 学会等名 International Society for Vaccines (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 細見晃司、日根野谷淳、鈴木英彦、長竹貴広、西野友美、東島陽子、近藤昌夫、山崎伸二、國澤純 |
| 2. 発表標題 ウェルシュ菌および志賀毒素産生性大腸菌感染症に対する多価食中毒ワクチンの開発 |
| 3. 学会等名 日本ワクチン学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計4件

| | |
|----------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 細見晃司、國澤純 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 Precision Medicine | 5. 総ページ数 4 |
| 3. 書名 栄養学と腸内細菌から考える個別化医療の将来展望 | |

| | |
|--------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 細見晃司、國澤純 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 イルシー | 5. 総ページ数 8 |
| 3. 書名 油と腸内フローラから考える健康科学の新展開 | |

| | |
|--------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 細見晃司、國澤純 | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 月刊化学工業 | 5. 総ページ数 6 |
| 3. 書名 ヒトマイクロバイオーームビッグデータと健康医療への応用 | |

| | |
|---|-----------------|
| 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 7 |
| 3. 書名 腸内環境に関連するビッグデータの集積と創薬、機能性食品開発への展望。腸内細菌叢を標的にした医薬品と保健機能食品の開発 | |

〔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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|