

機関番号：32665

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21780133

研究課題名 (和文) 食による腸共生系を介した炎症反応の制御

研究課題名 (英文) Regulation of intestinal symbiotic system and inflammatory reactions by food

研究代表者

高橋 恭子 (TAKAHASHI KYOKO)

日本大学・生物資源科学部・講師

研究者番号：70366574

研究成果の概要 (和文)：腸管のマスト細胞及び上皮細胞と腸内共生菌との相互作用の解析を行った。その結果、腸内共生菌がマスト細胞の最終分化過程に影響を及ぼすこと、腸管上皮細胞における菌体認識に関わる遺伝子の発現を調節することが明らかとなった。腸内共生菌によるマスト細胞及び腸管上皮細胞の機能の調節に関わるこれらの機構は、腸共生系の恒常性の破綻に起因する炎症反応を食品により制御するための有用なターゲットとなることが期待される。

研究成果の概要 (英文)：Interaction of intestinal commensal bacteria with mast cells and epithelial cells was analyzed. It was shown that intestinal commensal bacteria affect the terminal differentiation of mast cells and they regulate expression of the genes which are involved in recognition of microbes in intestinal epithelial cells. These mechanisms underlying modulation of the functions of mast cells and intestinal epithelial cells by commensal bacteria may provide a useful target for the regulation of inflammatory reactions which are caused by the disorder of intestinal homeostasis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：食品免疫学

科研費の分科・細目：農芸化学・食品科学

キーワード：腸管上皮細胞、マスト細胞、腸内細菌

1. 研究開始当初の背景

食品を消化・吸収する腸管には、生体で最大の免疫系が存在し、また、莫大な数の腸内細菌が生息している。これらの腸内細菌は、腸管免疫系により排除されてしまうことなく、両者の間には共生関係が成立している。腸内の恒常性の維持には、腸管免疫系と腸内細菌から成るこの腸共生系が良好な状態に

保持されることが重要な鍵となる。腸管に到達する食品は、腸共生系の最も重要な調節因子である。

一方、近年、食物アレルギーを発症する人が急増しているのみでなく、潰瘍性大腸炎やクローン病といった炎症性腸疾患の患者数も年々増加し続けている。腸内の恒常性の破綻に起因すると考えられるこれらの疾患は、と

もに腸管における炎症反応を伴い、免疫学的機構が関与するとされる。したがって、これらの疾患に対して、腸共生系を介した制御の可能性が期待できる。本研究では、腸管免疫系を構成する細胞のうち、炎症反応に関わる細胞であるマスト細胞と腸管上皮細胞に着目した。

マスト細胞は、アレルギー炎症の誘導に中心的な役割を果たす。食物アレルギーの際にも、腸管におけるマスト細胞の増加と活性化が観察される。近年、腸内共生菌によるアレルギーの制御が注目されている。実際に腸内共生菌叢の構成とアレルギーの発症リスクとの相関やプロバイオティクスの摂取によるアレルギーの罹患リスクの低減が報告されており、良好な腸内共生菌叢の確立・維持がアレルギーの抑制に貢献すると考えられている。我々は、これまでに菌体成分を認識する受容体である Toll-like receptor (TLR) ファミリーの1つである TLR2 を介する刺激によりマスト細胞のアレルギー反応が抑制されることを報告している。ただし、その機構は未だ十分明らかになっていない。さらに、マスト細胞は骨髄幹細胞に由来するが、未成熟な状態で血中に放出され、到達した末梢組織で最終分化・成熟する。したがって、腸内共生菌が成熟マスト細胞の機能を直接修飾するのに加えて、腸管粘膜におけるマスト細胞の最終分化過程が腸内共生菌により調節される可能性が考えられる。しかしながら、腸内共生菌がマスト細胞の最終分化過程にどのような影響を及ぼすかは明らかにされていない。

腸管壁を覆う上皮細胞は、腸管内に大量に生息する共生菌に対して過剰に反応せず、かつ、これらの共生菌からの刺激により恒常性を維持している。一方、炎症性腸疾患ではその発症に腸内共生菌が関与することが知られており、腸内共生菌に対する過剰反応が観察される。腸管上皮においては、菌体成分を認識する特定の TLR の発現が低いこと、また、TLR からのシグナルを負に制御する分子である Toll-interacting protein (Tollip) の発現が亢進していることが報告されており、腸管の上皮細胞が腸内共生菌に対して過剰に反応しないための1つの機構として機能していると考えられている。これらの分子の発現は、腸管上皮細胞においては単球などの免疫担当細胞とは異なる特有の機構で制御されていると予想される。我々はこれまでに、ヒト腸管上皮細胞株を用いて、グラム陰性菌の細胞壁の構成成分であるリポ多糖 (LPS) に対する低応答性は主に TLR4 遺伝子のエピジェネティックな機構による転写抑制によることを明らかにした。しかし、*in vivo* において同様の現象が見られるか、また、腸内共生菌がこの過程にどのように関与するかは不明で

ある。我々はさらに、ヒト Tollip 遺伝子の転写制御機構の解析を行い、転写因子 E1f-1 が単球株においては Tollip 遺伝子の転写を抑制するが腸管上皮細胞株においては抑制しないことを明らかにしているが、E1f-1 がなぜ細胞の種類によりこのような機能の違いを示すかは解明されていない。

2. 研究の目的

本研究では、食品の腸共生系に対する調節作用を利用して、腸管における炎症反応を制御することを目的とする。特に、腸管免疫系を構成する細胞のうちマスト細胞と腸管上皮細胞に焦点を当て、これらの細胞と腸内共生菌との相互作用に着目する。これにより、腸共生系の恒常性の維持機構の一端を明らかにするとともに食品によるその制御方法を開発し、アレルギーや炎症性腸疾患の罹患リスク低減や症状緩和につなげることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 腸内共生菌とマスト細胞の相互作用

腸内共生菌がマスト細胞の最終成熟過程に及ぼす影響を明らかにするため、野生型及び TLR からのシグナル伝達に重要な分子である MyD88 の欠損マウスより調製した骨髄由来マスト細胞の *in vitro* 分化系に *Lactobacillus* 及び *Bacteroides* 菌体を添加した。トルイジンブルー染色により顆粒形成を解析し、細胞表面受容体や転写因子等の発現パターンを定量 RT-PCR により評価した。

また、マスト細胞の性質を有するラット細胞株 RBL-2H3 を用いて、Toll-like receptor (TLR) 2 を介した成熟マスト細胞への作用機序の解析を免疫沈降及びウェスタンブロットにより行った。

(2) 腸内共生菌と腸管上皮細胞の相互作用

野生型及び MyD88 欠損の通常マウス及び腸内細菌を持たない野生型無菌マウスの小腸及び大腸上皮細胞と脾臓細胞を調製した。TLR4 遺伝子の 5'領域に存在する CpG モチーフのメチル化をバイサルファイト反応により解析し、TLR4 の p mRNA 発現量を定量 RT-PCR により解析した。

一方、Tollip 遺伝子の転写制御因子として同定した転写因子 E1f-1 のヒト腸管上皮細胞株 Caco-2 とヒト単球株 THP-1 における機能の違いについて主にウェスタンブロット法により評価した。O-Glycosidase 処理したサンプル、細胞質画分と核画分を分離したサンプルを用いて解析を行った。

4. 研究成果

(1) 腸内共生菌とマスト細胞の相互作用

Lactobacillus 菌体をマウス骨髄由来マスト細胞(BMMC)の *in vitro* 分化系に添加すること

により、BMCC の脱顆粒反応の抑制及び顆粒形成の抑制が観察された。MyD88 の欠損マウス由来 BMCC を用いて解析を行ったところ、これらの抑制作用のうち前者は MyD88 非依存的であり後者は MyD88 依存的であることが明らかになった。一方、BMCC の成熟期間中の *Lactobacillus* 菌体の刺激により、成熟後の BMCC の微生物菌体刺激に対するケモカイン MIP-2 の産生が増大した。また、*Lactobacillus* 菌体の添加により MyD88 依存的に転写因子 C/EBP α の発現の増大が認められた。

一方、TLR 2 を介した成熟マスト細胞への作用に関して、マスト細胞のアレルギー炎症反応の抑制に関与すると考えられる分子量約 70kDa の分子の存在を明らかにした。

以上の結果から、腸内共生菌が成熟マスト細胞に直接作用するとともに、腸管におけるマスト細胞の終末分化過程に作用し、食物アレルギーなどの炎症反応に関わる腸管マスト細胞の機能を調節する可能性が示された。

(2) 腸内共生菌と腸管上皮細胞の相互作用

野生型通常マウスの腸管上皮細胞と脾臓細胞の比較より、腸管上皮細胞株において観察されたエピジェネティックな機構による TLR4 遺伝子の転写抑制が *in vivo* においても機能していることが示唆された。また、MyD88 欠損マウス及び無菌マウスの腸管上皮細胞を用いた解析により、腸内共生菌が大腸上皮細胞における TLR4 遺伝子のメチル化の誘導あるいは維持に関わること、この作用は部分的にのみ MyD88 依存的であることが明らかになった。

また、Tollip 遺伝子の転写制御因子として同定した Elf-1 が翻訳後修飾として O-GlcNAc 修飾を受けること、この修飾が Elf-1 の核移行に必要であることが明らかになった。さらに、腸管上皮細胞株では単球株と比較して Elf-1 の O-GlcNAc 修飾が起こりにくいため、Elf-1 による転写抑制が起こらず Tollip の高発現が維持されることが示された。

これらの特異的な機構により菌体の認識に関わる分子の発現が適切に制御され、腸管上皮細胞は腸内共生菌に過剰に応答せず、腸共生系の恒常性維持に貢献すると考えられる。

(1) および (2) で明らかになった分子機構は、腸共生系の恒常性の破綻に起因する炎症反応を食品により制御するための有用なターゲットとなる可能性が期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

① Kunii J, Takahashi K, Kasakura K, Tsuda M, Nakano K, Hosono A, Kaminogawa S. Commensal bacteria promote migration of mast cells into the intestine. *Immunobiology*. 216:692-697,

2011. (査読有)

② Hiramatsu Y, Hosono A, Konno T, Nakanishi Y, Muto M, Suyama A, Hachimura S, Sato R, Takahashi K, Kaminogawa S. Orally administered Bifidobacterium triggers immune responses following capture by CD11c⁺ cells in Peyer's patches and cecal patches. *Cytotechnol*. 63:307-317, 2011. (査読有)

③ Takahashi K. Interaction between the intestinal immune system and commensal bacteria and its effect on the regulation of allergic reactions. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 74: 691-695, 2010. (査読有)

④ Tsuda M, Hosono A, Yanagibashi T, Kihara-Fujioka M, Hachimura S, Itoh K, Hirayama K, Takahashi K, Kaminogawa S. Intestinal commensal bacteria promote T cell hyporesponsiveness and down-regulate the serum antibody responses induced by dietary antigen. *Immunol. Lett*. 132:45-52, 2010. (査読有)

⑤ Harata G, He F, Takahashi K, Hosono A, Kawase M, Kubota A, Hiramatsu M, Kaminogawa S. Bifidobacterium suppresses IgE-mediated degranulation of rat basophilic leukemia (RBL-2H3) cells. *Microbiol. Immunol*. 54:54-57, 2010. (査読有)

⑥ Takahashi K, Sugi Y, Hosono A, Kaminogawa S. Epigenetic regulation of TLR4 gene expression in intestinal epithelial cells for the maintenance of intestinal homeostasis. *J. Immunol*. 183:6522-6529, 2009. (査読有)

⑦ Harata G, He F, Kawase M, Hosono A, Takahashi K, Kaminogawa S. Differentiated implication of *Lactobacillus GG* and *L. gasseri* TMC0356 to immune responses of murine Peyer's patch. *Microbiol. Immunol*. 53: 475-780, 2009. (査読有)

⑧ Tsuda M, Hosono A, Yanagibashi T, Hachimura S, Hirayama K, Umesaki Y, Itoh K, Takahashi K, Kaminogawa S. Intestinal Bifidobacterium association in germ-free T cell receptor transgenic mice down-regulates dietary antigen-specific immune responses of the small intestine but enhances those of the large intestine. *Immunobiology* 214:279-289, 2009. (査読有)

[学会発表] (計 43 件)

① 笠倉和巳、高橋恭子、清野妃呂子、伊藤喜久治、百瀬愛佳、細野朗、上野川修一「マスト細胞のフェノタイプに及ぼす腸内細菌の影響」日本農芸化学会 2011 年度大会 2011 年 3 月 27 日 京都女子大学 (京都)

② 杉由高、高橋恭子、中野興、細野朗、上野

川修一「腸管上皮における TLR シグナル抑制分子 Tollip の発現分布」日本農芸化学会 2011 年度大会 2011 年 3 月 27 日 京都女子大学(京都)

③清野妃呂子、高橋恭子、笠倉和巳、伊藤喜久治、百瀬愛佳、細野朗、上野川修一「マスト細胞の免疫機能に及ぼす腸内細菌の影響」日本農芸化学会 2011 年度大会 2011 年 3 月 27 日 京都女子大学 (京都)

④中野興、高橋恭子、杉由高、津田真人、細野朗、上野川修一「腸管上皮細胞の免疫関連遺伝子発現に及ぼす腸内細菌の影響」日本農芸化学会 2011 年度大会 2011 年 3 月 27 日 京都女子大学 (京都)

⑤鈴木誠、高橋恭子、濱本雄次、細野朗、上野川修一「乳酸菌 OLL1073R-1 が産生する酸性多糖体の免疫調節作用」日本農芸化学会 2011 年度大会 2011 年 3 月 26 日 京都女子大学 (京都)

⑥鈴木あみ、細野朗、大山堯人、柳橋努、八村敏志、高橋宜聖、百瀬愛佳、伊藤喜久治、高橋恭子、上野川修一「腸内共生菌の菌種の相違が腸管 IgA 産生応答に与える影響」日本農芸化学会 2011 年度大会 2011 年 3 月 26 日 京都女子大学 (京都)

⑦浜本雄次、細野朗、津田真人、八村 敏志、平山和弘、伊藤喜久治、高橋 恭子、上野川修一「異なる腸内共生菌の単独定着マウスにおける経口摂取した食品抗原に対する免疫応答の比較」日本農芸化学会 2011 年度大会 2011 年 3 月 26 日 京都女子大学 (京都)

⑧石井俊祐、八村敏志、輪島隼一、小川晋平、高橋宜聖、高橋恭子、百瀬愛佳、伊藤喜久治、細野朗、上野川修一「腸管 IgA 誘導に関わる免疫担当細胞の腸内共生菌刺激に対する応答性」日本農芸化学会 2011 年度大会 2011 年 3 月 26 日 京都女子大学 (京都)

⑨Kyoko Takahashi, Yutaka Sugi, Kou Nakano, Masato Tsuda, Akira Hosono, Shuichi Kaminogawa. Commensal bacteria contribute to the maintenance of symbiosis in the large intestine through epigenetic regulation of TLR4 gene expression in epithelial cells. 14th International Congress of Immunology 2010年8月26日 神戸国際展示場 (兵庫)

⑩Yutaka Sugi, Kyoko Takahashi, Kou Nakano, Akira Hosono, Shuichi Kaminogawa. Molecular mechanisms of enhanced Tollip gene expression in intestinal epithelial cells for the hyporesponsiveness to commensal bacteria. 14th International Congress of Immunology 2010年8月26日 神戸国際展示場 (兵庫)

⑪Kazumi Kasakura, Kyoko Takahashi, Hiroko Seino, Akira Hosono, Shuichi Kaminogawa. Regulation of terminal

differentiation and allergic reactions of mast cells by bacterial components. 14th International Congress of Immunology 2010年8月23日 神戸国際展示場 (兵庫)

⑫鈴木あみ、細野朗、大山堯人、柳橋 努、八村敏志、高橋宜聖、百瀬愛佳、伊藤喜久治、高橋恭子、上野川修一「腸内共生菌のうち Bacteroides には腸管免疫系の IgA 産生を強く誘導する特徴をもつ」第 14 回腸内細菌学会 2010 年 6 月 17 日 京都大学百周年記念ホール (京都)

⑬笠倉和巳、高橋恭子、清野妃呂子、細野朗、上野川修一「マスト細胞の終末分化における腸内共生菌の作用」日本食品免疫学会第 6 回学術大会 2010 年 6 月 1 日 東京大学安田講堂 (東京)

⑭杉由高、高橋恭子、中野興、細野朗、上野川修一「腸管上皮細胞で TLR シグナル抑制分子 Tollip の発現が維持される分子メカニズム」日本食品免疫学会第 6 回学術大会 2010 年 6 月 1 日 東京大学安田講堂 (東京)

⑮中野興、高橋恭子、杉由高、津田真人、細野朗、上野川修一「腸管上皮細胞における免疫関連分子の発現に対する腸内細菌の関与」日本食品免疫学会第 6 回学術大会 2010 年 6 月 1 日 東京大学安田講堂 (東京)

⑯鈴木あみ、細野朗、大山堯人、柳橋 努、八村敏志、高橋宜聖、高橋恭子、上野川修一「腸内共生菌の Lactobacillus 及び Bacteroides の刺激によるパイエル板細胞の IgA 産生における特性比較」日本食品免疫学会第 6 回学術大会 2010 年 6 月 1 日 東京大学安田講堂 (東京)

⑰國井潤一、高橋恭子、笠倉和巳、細野朗、上野川修一「腸内細菌が腸管マスト細胞の定着に及ぼす影響」日本農芸化学会2010年度大会 2010年3月29日 東京大学駒場キャンパス (東京)

⑱清野妃呂子、高橋恭子、笠倉和巳、細野朗、上野川修一「腸内細菌がマスト細胞の成熟と機能に与える影響」日本農芸化学会 2010 年度大会 2010 年 3 月 29 日 東京大学駒場キャンパス (東京)

⑲杉由高、高橋恭子、中野興、細野朗、上野川修一「転写因子 E1f-1 による TLR シグナル抑制分子 Tollip の発現制御」日本農芸化学会 2010 年度大会 2010 年 3 月 29 日 東京大学駒場キャンパス (東京)

⑳中野興、高橋恭子、杉由高、津田真人、細野朗、上野川修一「マウス小腸及び大腸における免疫関連分子の発現に腸内共生菌が及ぼす影響」日本農芸化学会 2010 年度大会 2010 年 3 月 29 日 東京大学駒場キャンパス (東京)

㉑大山堯人、細野朗、鈴木あみ、柳橋努、津田真人、八村敏志、高橋宜聖、伊藤喜久治、平山和宏、高橋恭子、上野川修一

「*Bacteroides*の刺激を受けたパイエル板細胞におけるIgA誘導の特徴」日本農芸化学会2010年度大会 2010年3月29日 東京大学駒場キャンパス (東京)

②村上仁、八村敏志、田邊康祐、足立(中嶋)はるよ、津田真人、若月芳雄、佐藤隆一郎、高橋恭子、清野宏、細野朗、上野川修一「経口免疫寛容により誘導されるCD62L/CD44発現の異なる制御性T細胞の抑制機能」日本農芸化学会2010年度大会 2010年3月29日 東京大学駒場キャンパス (東京)

③國井潤一、高橋恭子、笠倉和巳、清野妃呂子、細野朗、上野川修一「腸管マスト細胞の数および機能への腸内細菌の影響」第43回日本無菌生物ノートバイオロジー学会 2010年1月21日 日本大学歯学部 (東京)

④大山堯人、細野朗、鈴木あみ、柳橋努、津田真人、八村敏志、高橋宜聖、伊藤喜久治、平山和宏、高橋恭子、上野川修一「*Bacteroides*を定着させたノトバイオームマウスのパイエル板細胞は他の腸内共生菌の刺激に対しても効率的にIgA産生を誘導する」第43回日本無菌生物ノートバイオロジー学会 2010年1月21日 日本大学歯学部 (東京)

⑤高橋恭子「腸共生系の恒常性維持と腸管における炎症反応の制御」食品免疫学会次世代シンポジウム 2010年1月18日 東京大学弥生講堂 (東京)

⑥Kazumi Kasakura, Kyoko Takahashi, Hiroko Seino, Akira Hosono, Shuichi Kaminogawa. Regulation of terminal differentiation of mast cells by microorganisms. 日本免疫学会第39回学術集会 2009年12月4日 大阪国際会議場 (大阪)

⑦Kyoko Takahashi, Yutaka Sugi, Kou Nakano, Masato Tsuda, Akira Hosono, Shuichi Kaminogawa. Epigenetic regulation of TLR4 gene expression in intestinal epithelial cells. 日本免疫学会第39回学術集会 2009年12月2日 大阪国際会議場 (大阪)

⑧Yutaka Sugi, Kyoko Takahashi, Kou Nakano, Akira Hosono, Shuichi Kaminogawa. Regulation of Tollip gene expression by the transcription factor Elf-1. 日本免疫学会第39回学術集会 2009年12月2日 大阪国際会議場 (大阪)

⑨Masato Tsuda, Akira Hosono, Tsutomu Yanagibashi, Satoshi Hachimura, Kikuji Itoh, Kyoko Takahashi, Shuichi Kaminogawa. Intestinal commensal bacteria promote T cell hyporesponsiveness and down-regulate the serum antibody responses induced by dietary antigen. 日本免疫学会第39回学術集会 2009年12月2日 大阪国際会議場 (大阪)

⑩Hitoshi Murakami, Satoshi Hachimura, Kosuke Tanabe, Haruyo Adachi(Nakajima), Masato Tsuda, Yoshio Watatsuki, Ryuichiro Sato, Kyoko Takahashi, Akira Hosono, Shuichi Kaminogawa. Regulatory function of T cells with different expression pattern of CD62L/CD44 induced by oral administration of antigen. 日本免疫学会第39回学術集会 2009年12月2日 大阪国際会議場 (大阪)

⑪笠倉和巳、高橋恭子、細野秋和、上野川修一「TLR2リガンドによるIgE受容体を介したマスト細胞の活性化の制御」第84回日本栄養・食糧学会関東支部会 2009年9月19日 日本大学生物資源科学部 (神奈川)

⑫杉由高、高橋恭子、細野朗、上野川修一「腸管上皮細胞におけるTLRシグナル抑制因子Tollipの発現維持機構」第84回日本栄養・食糧学会関東支部会 2009年9月19日 日本大学生物資源科学部 (神奈川)

⑬國井潤一、高橋恭子、笠倉和巳、清野妃呂子、細野朗、上野川修一「腸管マスト細胞の定着・終末分化における腸内細菌の役割」第84回日本栄養・食糧学会関東支部会 2009年9月19日 日本大学生物資源科学部 (神奈川)

⑭高橋恭子「腸管免疫系におけるアレルギー反応機構とその腸内共生菌による制御に関する分子生物学的研究」日本農芸化学会関東支部会 2009年7月4日 日本獣医生命科学大学 (東京)

⑮柳橋努、細野朗、大山堯人、津田真人、八村敏志、高橋宜聖、伊藤喜久治、平山和宏、高橋恭子、上野川修一「腸内共生菌*Bacteroides acidifaciens*は小腸よりも大腸のIgA産生を強く誘導する」第12回腸内細菌学会 2009年6月11日 北里大学薬学部 (東京)

⑯笠倉和巳、高橋恭子、細野朗、上野川修一「TLR依存的なマスト細胞のアレルギー応答の抑制機序」日本食品免疫学会2009年度大会 2009年5月26日 東京大学山上会館 (東京)

⑰杉由高、高橋恭子、細野朗、上野川修一「転写因子Elf-1によるTollip遺伝子の転写制御」日本食品免疫学会2009年度大会 2009年5月26日 東京大学山上会館

⑱國井潤一、高橋恭子、笠倉和巳、細野朗、上野川修一「腸内細菌による腸管マスト細胞の数及び機能の調節」日本食品免疫学会2009年度大会 2009年5月26日 東京大学山上会館

⑲津田真人、細野朗、柳橋努、八村敏志、伊藤喜久治、平山和宏、高橋恭子、上野川修一「腸内共生細菌の存在は食品抗原の経口摂取による腸管および全身のT細胞応答の低応答化を促進する」日本食品免疫学会2009年度大会 2009年5月26日 東京大学山上会館

④⑩ 平松靖浩、細野朗、高橋恭子、上野川修一
「調製法の異なる*Bifidobacterium* 菌体の免疫調節作用は標的細胞によって異なる特徴をもつ」日本食品免疫学会2009年度大会 2009年5月26日 東京大学山上会館

④⑪ 今野拓馬、細野朗、平松靖浩、八村敏志、高橋恭子、上野川修一「盲腸リンパ節における抗原の取り込みとサイトカイン産生の特徴」日本食品免疫学会2009年度大会 2009年5月26日 東京大学山上会館

④⑫ 大山堯人、細野朗、柳橋努、津田真人、八村敏志、高橋宜聖、伊藤喜久治、平山和宏、高橋恭子、上野川修一「マウス腸内共生菌が誘導する腸管IgA産生の特徴」日本食品免疫学会2009年度大会 2009年5月26日 東京大学山上会館

④⑬ 村上仁、八村敏志、田邊康祐、足立（中嶋）はるよ、濱口修一、伊勢涉、佐藤隆一郎、高橋恭子、細野朗、上野川修一「経口抗原により誘導される2修理の制御性T細胞群によるアレルギー抑制」日本食品免疫学会2009年度大会 2009年5月26日 東京大学山上会館

〔図書〕（計4件）

① 高橋 恭子 「免疫機能性食品の基礎と応用」（シーエムシー出版）22-29 ページ、2010

② 笠倉 和巳、高橋 恭子、細野 朗、上野川 修一「臨床粘膜免疫学」（シナジー出版）317-330 ページ、2010

③ 高橋 恭子 「ミルクの事典」（朝倉書店）213-216 ページ、2009

④ 杉由高、細野朗、高橋恭子、上野川修一「ルミナコイドの保健機能と応用—食物繊維を超えて—」（シーエムシー出版）242-249 ページ、2009

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 恭子 (TAKAHASHI KYOKO)

日本大学・生物資源科学部・講師

研究者番号：70366574