

平成 30 年 4 月 14 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H02511

研究課題名(和文)炎症性腸疾患の病態解析

研究課題名(英文)Analysis on the pathogenesis of inflammatory bowel diseases

研究代表者

竹田 潔 (Takeda, Kiyoshi)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20309446

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,500,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト腸管粘膜固有層に存在する新たな自然免疫担当細胞サブセット(CD160high CD163high細胞)を同定した。この細胞サブセットは腸管特有の細胞で、IL-10を高産生し、またエフェクターT細胞の増殖を抑制した。さらにクローン病患者ではこの細胞サブセットによるエフェクターT細胞の増殖抑制能が障害されていた。潰瘍性大腸炎患者では、この細胞サブセットの数が減少するとともに、エフェクターT細胞の増殖抑制能も障害されていた。このように、ヒト腸管粘膜固有層に存在する特有の自然免疫担当細胞サブセットが炎症性腸疾患の病態と関わっていることを見出した。

研究成果の概要(英文)：We identified a novel subset of innate myeloid cells (CD160high CD163high cells) in the human intestinal lamina propria. This subset, which was present only in the intestine, produced high amounts of IL-10 and suppressed proliferation of effector T cells. In Crohn's disease patients, suppressive function of effector T cell proliferation of the CD160high CD163high cell subset was impaired. In ulcerative colitis patients, the number of the subset was decreased and the suppressive function was also impaired. Thus, we showed that the unique subset of innate myeloid cells in the human intestinal lamina propria contributes to the maintenance of the intestinal homeostasis.

研究分野：免疫学

キーワード：炎症性腸疾患

1. 研究開始当初の背景

クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患 (IBD) は難治性の炎症性疾患であり厚生労働省により特定疾患に指定されている。IBD の病態を理解するために、これまでマウスの病態モデルを用いて様々な解析が行われてきた。我々は、抗炎症性作用のある IL-10 やそのシグナル分子 Stat3 を欠損したマウスが、自然免疫系の過剰活性化に伴い、腸炎を自然発症することを明らかにしてきた。また、これらのマウスを腸内細菌のいない無菌状態にすると腸炎を発症しないことから、腸内細菌叢が病態と深く関わっていることが明らかになっている。

近年、腸管粘膜固有層には、特有の自然免疫担当細胞が存在することが明らかになってきた。マウス腸管組織に存在する自然免疫担当細胞は CD103⁺細胞と CX₃CR1⁺細胞に大別される。我々は、CX₃CR1⁺細胞に、アデノシン3リン酸依存的に Th17 細胞を誘導する CX₃CR1^{int}CD70⁺CD11b⁺ 細胞や T 細胞の増殖を抑制する CX₃CR1^{high} 制御性ミエロイド細胞などが存在することを明らかにし、これら細胞が腸管炎症の誘導や抑制にそれぞれ関わっていることを明らかにした。特に、CX₃CR1^{high} 制御性ミエロイド細胞は、T 細胞の応答を直接負に制御するユニークな機能を有する細胞で、この細胞を移植することにより、マウスの T 細胞依存性の腸管炎症を抑制できることが示されている。このように、遺伝子改変マウスを用いて、個体レベルで免疫異常による炎症性腸疾患の病態が解析され、マウス腸管に局在する種々の細胞の機能解析が行われるとともに、近年では腸内細菌叢の病態への関与も明らかになっている。

マウスで同定された多様な自然免疫細胞サブセットが腸管炎症の制御していることが明らかとなる一方、ヒト腸管組織でもマウス自然免疫細胞サブセットのカウンターパート細胞が同定されてきている。我々は、マウスでは CX₃CR1 陽性となる自然免疫細胞サブセットはヒトでは見られず、異なるマーカーで細胞を同定していた結果、ヒト CD14⁺CD163^{low} 細胞が、マウス CX₃CR1^{int}CD70⁺CD11b⁺ 細胞と同様 Th17 細胞を誘導する機能を有していることを明らかにした。そしてこの細胞の Th17 誘導能が、クローン病患者では亢進していることを見出している。しかし、T 細胞応答を直接負に制御するミエロイド細胞サブセットは、ヒトでは同定されていない。また、ヒト IBD においても、腸内細菌叢の組成が健常人に比して優位に変化していることが報告されている。しかしながら、ヒトにおいては、腸内細菌叢の変化が疾患発症のトリガーとなっているかについては不明である。

2. 研究の目的

本研究では、IBD の病態を解明するため、

ヒト腸内細菌叢と宿主自然免疫系の両面から解析する。まず、ヒト大腸粘膜固有層に局在する自然免疫担当細胞サブセットの全貌を明らかにし、その機能的特性を解明するとともに、炎症性腸疾患患者での各自然免疫細胞サブセットの機能の変化を解析することにより、ヒト腸管ミエロイド細胞サブセットの炎症性腸疾患の病態との関わりを明らかにする。また、腸内環境因子の腸管ミエロイド細胞サブセットの機能への影響を、腸内細菌叢ヒト化マウスを用いて明らかにし、さらに、様々な構成の腸内細菌叢ヒト化マウスの作成を通じて、腸管炎症誘導に関わるヒト腸内細菌叢を明らかにする。これらの解析により、ヒト腸内細菌叢、腸管自然免疫担当細胞の両面から炎症性腸疾患の病態を明らかにする。

3. 研究の方法

大腸癌患者の健常部位の手術摘出サンプルを用いて、ヒト腸管粘膜固有層の存在する自然免疫系担当細胞サブセットをフローサイトメトリーにより解析した。

腸管炎症誘導に関わるヒト腸内細菌叢を明らかにするため、日本人 47 名とインド人 50 名の健常人より糞便サンプルを採取し、次世代シーケンサーを用いて、腸内細菌叢を解析した。

4. 研究成果

これまでに、ヒト腸管粘膜固有層に存在する自然免疫細胞サブセットとして、Th17 細胞分化を誘導するミエロイド細胞である HLA-DR^{high} CD14⁺ CD163^{low} 細胞を見出していた。そこで HLA-DR^{high} CD14⁺ CD163^{high} 細胞の細胞表面マーカーをさらに詳細に解析した。その結果、CD160 の発現パターンにより、このサブセットが CD160^{high}、CD160^{low} サブセットに分けられることを見出した。さらにこれらサブセットの機能を解析した。その結果、CD160^{high} CD163^{high} 細胞が腸管特有の細胞で、IL-10 を高産生し、またエフェクター T 細胞の増殖を抑制することを見出した。これらの結果から、CD160^{high} CD163^{high} 細胞サブセットが、マウスの CX₃CR1^{high} 細胞に相当する制御性機能を持ったミエロイド細胞であることを見出した。さらに、この細胞サブセット CD163^{low} CD160^{high} 細胞の、クローン病患者、潰瘍性大腸炎患者での機能を解析した。クローン病患者では、CD163^{low} CD160^{high} 細胞によるエフェクター T 細胞の増殖抑制能が障害されていた。潰瘍性大腸炎患者では、CD163^{low} CD160^{high} 細胞の数が減少するとともに、エフェクター T 細胞の増殖抑制能も障害されていた。このように、炎症抑制 (エフェクター T 細胞の増殖抑制) 能を有する自然免疫細胞サブセットの機能が、炎症性腸疾患患者では障害されており、この自然免疫細胞サブセットの機能が炎症性腸疾患の病態と深く関わっていることが明らか

になった。

さらに、異なる自然免疫担当細胞サブセットの解析を行った。ヒト腸管粘膜固有層に存在する他の自然免疫細胞サブセットとしてCD103+樹状細胞がある。小腸粘膜固有層に存在するCD103+樹状細胞の機能はこれまでに報告があるが、大腸粘膜固有層では報告がない。そこで、大腸粘膜固有層に存在するCD103+樹状細胞の機能を解析した。その結果、小腸粘膜固有層に存在するCD103+樹状細胞と同様、ナイーブT細胞と共培養するとFoxp3+の制御性T細胞を誘導した。このように、大腸粘膜固有層CD103+樹状細胞も抗炎症性機能を有する自然免疫細胞サブセットであることを見出した。さらに、潰瘍性大腸炎患者での大腸粘膜固有層CD103+樹状細胞を解析すると、Foxp3+の制御性T細胞を誘導することができなかった。このように、大腸粘膜固有層CD103+樹状細胞も、炎症性腸疾患の病態と深く関わっていることが明らかになった。

次に、腸管炎症誘導に関わるヒト腸内細菌叢を明らかにするため、日本人47名とインド人50名の健常人より糞便サンプルを採取し、次世代シーケンサーを用いて、腸内細菌叢を解析した。インド人は、日本人に比べて穀物類(食物繊維を多く含む食事)を多く摂取している。一方日本人は、インド人比べて動物性タンパク質を多く摂取している。すなわち食生活の違いによる腸内細菌叢の変化を比較解析した。その結果、インド人ではプレボテラ属細菌が50%を超える場合もあるほど優勢であること、日本人では、バクテロイデス属細菌が優勢であることが明らかになった。プレボテラ属細菌の中では、Prevotella copri がほとんどを占めていた。腸内細菌叢については、これまでもいくつかの報告がでていいる。そこで、連携研究者の中村昇太博士と共同で開発した真菌叢の網羅的解析技術(真菌間で保存されているITS1領域の配列解析)を用いて、腸内真菌叢の比較解析を行った。その結果、インド人ではカンジダ属真菌およびアスペルギルス属真菌が優勢となっていること、一方日本人ではサッカロマイセス属真菌が優勢となっていることが明らかになった。インド人で優勢となっているカンジダ属真菌では、Candida albicans, Candida tropicalis が主たる真菌であった。このように、地域、食生活の違いにより、腸内細菌叢ばかりでなく、腸内真菌叢にも変化が起こることを明らかにした。

ヒト腸内細菌叢の炎症性腸疾患の病態への関与を解析するため、完全無菌マウスに日本人およびインド人の腸内細菌叢を移植した。日本人の腸内細菌叢はマウスで再現できたが、インド人の腸内細菌叢を完全無菌マウスに移植すると、優勢であったPrevotella copri がマウス腸管内に定着せず、インド人腸内細菌叢をマウスで再現できなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計29件)

1. Ando T, Kashiwakura JI, Itoh-Nagato N, Yamashita H, Baba M, Kawakami Y, Tsai SH, Inagaki N, Takeda K, Iwata T, Shimojo N, Fujisawa T, Nagao M, Matsumoto K, Kawakami Y, Kawakami T.: Histamine-releasing factor enhances food allergy. *J Clin Invest* in press (2017).
2. Hsu, CC, Okumura R, Takeda K: Human LYPD8 protein inhibits motility of flagellated bacteria. *Inflamm Regeneration* 37, 23 (2017).
3. Hosen N, Matsunaga Y, Hasegawa K, Matsuno H, Nakamura Y, Makita M, Watanabe K, Yoshida M, Satoh K, Morimoto S, Fujiki F, Nakajima H, Nakata J, Nishida S, Tsuboi A, Oka Y, Manabe M, Ichihara H, Aoyama Y, Mugitani A, Nakao T, Hino M, Uchibori R, Ozawa K, Baba Y, Terakura S, Wada N, Morii E, Nishimura J, Takeda K, Oji Y, Sugiyama H, Takagi J, and Kumanogoh A: The activated conformation of integrin $\alpha 7$ as a target for multiple myeloma-specific chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Med.* 23, 1436-1443 (2017)
4. Ikeda K, Kinoshita M, Kayama H, Nagamori S, Kongpracha P, Umemoto E, Okumura R, Kurakawa T, Murakami M, Mikami N, Shintani Y, Ueno S, Andou A, Ito M, Tsumura H, Yasutomo K, Ozono K, Takashima S, Sakaguchi S, Kanai Y, and Takeda K: Slc3a2 mediates branched-chain amino acid-dependent maintenance of regulatory T cells. *Cell Rep.* 21, 1824-1838 (2017).
5. *Cao W, *Kayama H, Chen ML, Delmas A, Sun A, Kim SY, Rangarajan ES, McKeivitt K, Beck AP, Oikonomopoulos A, Lacey PN, Martinez GJ, Izard T, Lorenz RG, Rodriguez-Palacios A, Cominelli F, Abreu MT, Hommes DW, Koralov SB, Takeda K, Sundrud, MS: The xenobiotic transporter Mdr1 permits T cell adaptation to bile acid reabsorption in the ileum. *Immunity* 47, 1182-1196 (2017).
6. Maeda Y, and Takeda K: Role of Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis. *J. Clin. Med.* 6, 60 (2017).
7. Okumura R, and Takeda K: Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis. *Exp. Mol. Med.* 49, e338 (2017).

8. Matsuno H, Kayama H, Nishimura J, Sekido Y, Osawa H, Barman S, Ogino T, Takahashi H, Haraguchi N, Hata T, Matsuda C, Yamamoto H, Uchino M, Ikeuchi H, Doki Y, Mori M, Takeda K, Mizushima T. CD103+ Dendritic Cell Function Is Altered in the Colons of Patients with Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 23,1524-1534 (2017).
9. Furuta Y, Tsai SH, Kinoshita M, Fujimoto K, Okumura R, Umemoto E, Kurashima Y, Kiyono H, Kayama H and Takeda K: E-NPP3 controls plasmacytoid dendritic cell numbers in the small intestine. *PLOS ONE* 12, e0172509 (2017).
10. Motooka D, Fujimoto K, Tanaka R, Yaguchi T, Gotoh K, Maeda Y, Furuta Y, Kurakawa T, Goto N, Yasunaga T, Narazaki M, Kumanogoh A, Horii T, Iida T, Takeda K, and Nakamura S.: Fungal ITS1 deep-sequencing strategies to reconstruct the composition of a 26-species community and evaluation of the gut mycobiota of healthy Japanese individuals. *Front. Microbiol.* 8, 238 (2017).
11. Yokota M, Tamachi T, Yokoyama Y, Maezawa Y, Takatori H, Suto A, Suzuki K, Hirose K, Takeda K, and Nakajima H: I BNS induces Muc5ac expression in epithelial cells and causes airway hyper-responsiveness in murine asthma models. *Allergy* 72, 1043-1053 (2017).
12. Kitada S, Kayama H, Okuzaki D, Koga R, Kobayashi M, Arima Y, Kumanogoh A, Murakami M, Ikawa M and Takeda K: BATF2 inhibits immunopathological Th17 responses by suppressing *I123a* expression during *Trypanosoma cruzi* infection. *J. Exp. Med.* 214, 1313-1331 (2017).
13. Barman S, Kayama H, Okuzaki D, Ogino T, Osawa H, Matsuno H, Mizushima T, Mori M, Nishimura J and Takeda K: Identification of a human intestinal myeloid cell subset that regulates the gut homeostasis. *Int. Immunol.* 28, 533-545 (2016).
14. Fujimoto K, Kinoshita M, Tamura A, Tanaka H, Okuzaki D, Shimada Y, Kayama H, Okumura R, Furuta Y, Narazaki M, Hatakeyama S, Ikawa M, Tsuchiya K, Watanabe M, Kumanogoh A, Tsukita S, and Takeda K: Regulation of intestinal homeostasis by the ulcerative colitis-associated gene RNF186. *Mucosal Immunol.* 10, 446-445 (2017).
15. Okumura, R. and Takeda, K.: Maintenance of gut homeostasis by the mucosal immune system. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 92, 423-435 (2016).
16. Tsai, SH. and Takeda, K.: Regulation of allergic inflammation by the ectoenzyme E-NPP3 (CD203c) on basophils and mast cells. *Semin. Immunopathol.* 38, 571-579 (2016).
17. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, Hirota K, Matsushita M, Furuta Y, Narazaki M, Sakaguchi N, Kayama H, Nakamura S, Iida T, Saeki Y, Kumanogoh A, Sakaguchi S, and Takeda K: Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis Rheum.* 68, 2646-2661 (2016).
18. Bag S, Saha B, Mehta O, Anbumani D, Kumar N, Dayal M, Pant A, Kumar P, Saxena S, Allin KH, Hansen T, Arumugam M, Vestergaard H, Pedersen O, Pereira V, Abraham P, Tripathi R, Wadhwa N, Bhatnagar S, Prakash VG, Radha V, Anjana RM, Mohan V, Takeda K, Kurakawa T, Nair GB, Das B.: An improved method for high quality metagenomics DNA extraction from human and environmental samples. *Sci. Rep.* 6, 26775 (2016).
19. Kawano H, Kayama H, Nakama T, Hashimoto T, Umemoto E, and Takeda K: IL-10-producing lung interstitial macrophages prevent neutrophilic asthma. *Int. Immunol.* 28, 489-501 (2016).
20. Okumura R, Kurakawa T, Nakano T, Kayama H, Kinoshita M, Motooka D, Gotoh K, Kimura T, Kamiyama N, Kusu T, Ueda Y, Wu H, Iijima H, Barman S, Osawa H, Matsuno H, Nishimura J, Ohba Y, Nakamura S, Iida T, Yamamoto M, Umemoto E, Sano K, and Takeda K: Lypd8 promotes the segregation of flagellated microbiota and colonic epithelia. *Nature* 532, 117-121 (2016)
21. Takeda, K.: A metabolic bridge between microbiota and humans. *Nat. Rev. Immunol.* 16, 206 (2016).
22. Takeda A, Kobayashi D, Aoi K, Sasaki N, Sugiura Y, Igarashi M, Tohya K, Inoue A, Hata E, Akahoshi, Hayasaka H, Kikuta J, Scandella E, Ludewig B, Ishii S, Aoki J, Suematsu M, Ishii M, Takeda K, Jalkanen S, Miyasaka M, and Umemoto E: Fibroblastic reticular cell-derived lysophosphatidic acid regulates confined intranodal T-cell motility. *eLife* 5, e10561 (2016).

23. Kayama, H., and Takeda, K.: Functions of innate immune cells and commensal bacteria in gut homeostasis. *J. Biochem.* 159, 141-149 (2016).
 24. Ohshima, J., Sasai, M., Liu, J., Yamashita, K., Ma, J.S., Lee, Y., Bando, H., Howard, J.C., Ebisu, S., Hayashi, M., Takeda, K., Standley, D.M., Frickel, E.M., and Yamamoto, M.: RabGDI is a negative regulator of interferon- γ -inducible GTPase-dependent cell-autonomous immunity to *Toxoplasma gondii*. *Proc Natl Acad Sci USA* 112, 4581-4590 (2015).
 25. Takeda, K., Tsai, S.H., and Kayama, H.: Regulation of immune responses by ATP-hydrolyzing ecto-enzymes. *Inflamm. Regeneration* 35, 172-177 (2015).
 26. Takeda, K.: Cutting-edge research on intestinal immunity and inflammation. *Inflamm. Regeneration* 35, 1-2 (2015).
 27. Kayama, H. and Takeda, K.: Regulation of intestinal inflammation through interaction of intestinal environmental factors and innate immune cells. *Inflamm. Regeneration* 35, 28-41 (2015).
 28. Kashiwagi, I., Morita, R., Shichita, T., Komai, K., Saeki, K., Matsumoto, M., Takeda, K., Nomura, M., Hayashi, A., Kanai, T. and Yoshimura, A.: Smad2 and Smad3 inversely regulate TGF- β autoinduction in *Clostridium butyricum*-activated dendritic cells. *Immunity* 43, 65-79 (2015)
 29. Chinen I, Nakahama T, Kimura A, Nguyen NT, Takemori H, Kumagai A, Kayama H, Takeda K, Lee S, Hanieh H, Ripley B, Millrine D, Dubey PK, Nyati KK, Fujii-Kuriyama Y, Chowdhury K, Kishimoto T.: The aryl hydrocarbon receptor/microRNA-212/132 axis in T cells regulates IL-10 production to maintain intestinal homeostasis. *Int. Immunol.* 27, 405-415 (2015).
- [学会発表](計40件)
1. 竹田潔、Mechanisms for mutualistic interaction of microorganisms in the intestine、第91回日本細菌学会総会、2018年3月27日、福岡
 2. Kiyoshi Takeda, Regulation of intestinal homeostasis, Lecture Series on "Infection & Immunity" in Luxembourg. Feb 22nd, 2018, Luxembourg
 3. Kiyoshi Takeda, Involvement of microbiota in immune diseases, The 46th JSI Annual Meeting, Dec. 12-14, 2017, 仙台
 4. Kiyoshi Takeda, Regulation of gut homeostasis by epithelial barriers. the 10th Federation of African Immunological Societies (FAIS) congress, Hammamet, Dec 3-7, 2017, Tunis, Tunisia
 5. 竹田潔、腸内細菌と疾患の関わり、日本細菌学会関西支部総会、2017年11月25日、大阪
 6. Kiyoshi Takeda, Regulation of intestinal homeostasis by epithelial cells. The Korean Association of Immunologists International Meeting 2017, Nov 9-10, 2017, Seoul, Korea
 7. Kiyoshi Takeda, Regulation of intestinal inflammation by epithelial barriers. Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society 2017, Nov 1, 2017, Kanazawa
 8. 竹田潔、腸内細菌と炎症性腸疾患、第54回日本消化器免疫学会総会、2017年9月28 - 29日、東京
 9. 竹田潔、腸内細菌叢とリウマチ疾患、第54回日本消化器免疫学会総会・第45回日本臨床免疫学会総会、2017年9月28 - 29日、東京
 10. Kiyoshi Takeda, Mechanism for separation of microbiota and the host in the colon Cold Spring Harbor Conferences on Microbiota, Metagenomics & Health, Sep 4-8, 2017, Shuzou, China
 11. Kiyoshi Takeda, Maintenance of intestinal homeostasis by Lypd8. 18th International Congress of Mucosal Immunology, July 19-22, 2017, Washington DC, USA
 12. 竹田潔、腸管恒常性の維持機構、第38回日本炎症・再生医学会、2017年7月18, 19日、大阪
 13. Kiyoshi Takeda, Regulation of intestinal inflammation. 13th World Congress on Inflammation, July 8-12, 2017, London, UK
 14. Kiyoshi Takeda, Regulation of intestinal homeostasis by epithelial barriers. RIKEN IMS-JSI International Symposium on Immunology, June 22-23, Yokohama
 15. 竹田潔、腸内細菌と疾患との関わり、第66回日本アレルギー学会学術大会、2017年6月18日、東京
 16. 竹田潔、腸内環境と免疫制御、第21回日本がん分子標的治療学会学術集会、2017年6月15日、福岡
 17. 竹田潔、クローン病における免疫学的病態、第116回日本皮膚科学会総会、2017年6月3日、仙台
 18. Kiyoshi Takeda, Regulation of intestinal homeostasis by epithelial

- barriers. 2017 International Symposium on Autoimmunity: Epigenetic and Beyond, April 28-29, 2017, Beijing, China
19. Kiyoshi Takeda, Regulation of ATP-dependent immune responses by nucleotide-converting ectoenzymes. 2017 FIMSA Advanced Course, April 27, 2017, Beijing, China
 20. 竹田潔、新しい考え方からの IBD の治療戦略 基礎の立場から一、第 103 回日本消化器病学会総会、2017 年 4 月 22 日、東京
 21. 竹田潔、前田悠一、関節リウマチと腸内細菌、第 61 回日本リウマチ学会、2017 年 4 月 20 - 22 日、福岡
 22. 竹田潔、前田悠一、腸内細菌と自己免疫疾患の発症機序、第 61 回日本リウマチ学会、2017 年 4 月 20 - 22 日、福岡
 23. 竹田潔、前田悠一、腸管免疫からみたアレルギー疾患、第 114 回日本内科学会講演会、2017 年 4 月 16 日、東京
 24. Kiyoshi Takeda, Regulation of intestinal homeostasis by a colonic epithelial molecule, Lypd8., Microbiome R&D and business collaboration forum, Mar 1-2, 2017, Hong Kong
 25. 竹田潔、腸内細菌叢と腸管炎症制御、第 28 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、2017 年 1 月 20 - 22 日、長崎
 26. Kiyoshi Takeda, Regulation of intestinal homeostasis by epithelial barriers. International Symposium on Advanced Immunology. Nov. 1-2, 2016, Osaka
 27. Kiyoshi Takeda, Altered composition of microbiota contributes to arthritis development. The 1st International Symposium of Center for Integrative Rheumatoid Transcriptomics and Dynamics. Sep 30, 2016, Seoul, Korea
 28. Kiyoshi Takeda, Segregation of intestinal bacteria and epithelia by Lypd8. The 15th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Sep 6-9, 2016, Hyogo.
 29. 竹田潔、腸管上皮バリアからみた腸管恒常性維持機構、第 53 回日本消化器免疫学会総会、2016 年 7 月 14 - 15 日、大阪
 30. Kiyoshi Takeda, Regulation of intestinal homeostasis through segregation of microbiota and epithelia. The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Chron 's & Colitis, July 8-9, 2016, Kyoto
 31. 竹田潔、Shih-Han Tsai、腸管腔内アデノシン 3 リン酸 (ATP) による免疫応答とその制御、第 27 回日本生体防御学会学術集会、2016 年 7 月 7 - 9 日、福岡
 32. 竹田潔、腸管炎症の制御機構、第 37 回日本炎症・再生医学会、2016 年 6 月 17 日、京都
 33. 竹田潔、腸管免疫、第 61 回日本透析医学会学術集会総会、2016 年 6 月 12 日、大阪
 34. 竹田潔、腸内細菌叢と疾患の ABC、第 60 回日本リウマチ学会総会学術集会、2016 年 4 月 22 日、横浜
 35. 竹田潔、腸内フローラ異常による関節リウマチの発症誘導機構、第 89 回日本細菌学会総会、2016 年 3 月 23-25 日、大阪
 36. Kiyoshi Takeda, Regulation of ATP-dependent immune responses The 43rd JSI Annual Meeting Nov 18-20, 2015, 札幌
 37. Kiyoshi Takeda, The mechanism for segregation of intestinal bacteria and epithelia in the colon. The 43rd JSI Annual Meeting Nov 18-20, 2015, 札幌
 38. Kiyoshi Takeda, Maintenance of gut homeostasis by intestinal epithelial cells. The 3rd Symposium of International Immunological Memory and Vaccine Forum, Oct 30-31, 2015, Berlin, Germany
 39. 竹田潔、炎症性腸疾患の発症機構の解明をめざして、第 43 回日本臨床免疫学会、2015 年 10 月 22 日、神戸
 40. 竹田潔、腸管炎症、アレルギー炎症の制御機構、第 75 回臨床アレルギー研究会、2015 年 6 月 27 日、東京
- 〔図書〕(計 0 件)
- 〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)
取得状況 (計 0 件)
- 〔その他〕
ホームページ等
<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/ongene/>
- 6 . 研究組織
- (1)研究代表者
竹田潔 (TAKEDA, Kiyoshi)
大阪大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：20309446
 - (2)研究分担者
西村潤一 (NISHIMURA, Junichi)
大阪国際がんセンター・消化器外科・副部長
研究者番号：20379209
 - (3)連携研究者
中村昇太 (NAKAMURA, Shota)
大阪大学・微生物病研究所・特任准教授
研究者番号：90432434
 - (4)研究協力者
なし