

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H04028

研究課題名(和文)腸内細菌叢由来の生理活性を有する代謝物の同定

研究課題名(英文)Identification of microbiota-derived metabolites that regulate the host immunity

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) 34,000,000円

研究成果の概要(和文)：樹状突起を腸管腔内に伸長し、腸管腔内の抗原を取り込むCX3CR1陽性ミエロイド細胞の樹状突起伸長に関わる代謝物(乳酸・ビルビン酸)を同定し、その受容体(GPR31)も同定した。マウスに乳酸・ビルビン酸を経口投与すると、小腸粘膜に存在するCX3CR1陽性細胞の樹状突起伸長が増加した。GPR31欠損マウスでは、その効果が消失した。また、乳酸・ビルビン酸の経口投与により、消化管病原細菌感染症に対する抵抗性が高まった。以上、CX3CR1陽性細胞の樹状突起伸長は、腸内細菌依存的に産生される乳酸・ビルビン酸がGPR31依存的に誘導すること、消化管病原細菌感染に対する免疫応答を増強することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年腸内細菌叢が我々宿主の生理機能に重要な役割を担っていることが明らかになってきた。しかしながら、消化管腔という体外で、腸管上皮のバリア機能により宿主細胞に接することなく棲息する腸内細菌叢が、宿主に作用するメカニズムは明らかになっていなかった。本研究で、腸内細菌叢が消化管腔で産生する代謝産物を介して宿主に作用していることが明らかになった。さらに、乳酸・ビルビン酸の経口投与が、消化管免疫系の強化につながることを明らかにしたことは、今後経口免疫強化剤の開発に資する成果と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Small intestinal mononuclear cells expressing CX3CR1 (CX3CR1+ cells) uptake luminal antigens by protruding their dendrites into the lumen. Mice lacking GPR31, which was highly and selectively expressed in intestinal CX3CR1+ cells, showed defective dendrite protrusions of CX3CR1+ cells in the small intestine. We purified a GPR31-activating fraction of intestinal content. Both lactic acid and pyruvic acid induced dendrite extension of CX3CR1+ cells of wild-type mice, but not GPR31-deficient mice. Oral administration of lactate/pyruvate enhanced dendrite protrusion of CX3CR1+ cells in the intestine of wild-type mice, but not GPR31-deficient mice. Lactate/pyruvate-treated wild-type mice showed enhanced immune response and high resistance to intestinal Salmonella infection. Thus, lactate/pyruvate, which are produced in the intestinal lumen in a bacteria-dependent manner, contribute to enhanced immune responses by inducing GPR31-mediated dendrite protrusion of intestinal CX3CR1+ cells.

研究分野：免疫学

キーワード：粘膜免疫

1. 研究開始当初の背景

近年、次世代シーケンサーを用いた DNA 配列の網羅的解析が可能になり、従来難培養性でその実態を明らかにすることができなかった腸内細菌が、便中の DNA の配列を解読することにより明らかになってきた。その結果、腸内には種類にして 1,000 種、数にして 100 兆個を超える細菌が棲息していることが明らかになってきた。このように腸内に棲息している細菌の集団は、腸内細菌叢 (microbiota) と呼ばれており、宿主である私たちは腸内細菌叢から様々な恩恵を受けている。我々は、毎日摂取する食事を消化し、それをエネルギー源や栄養素として吸収しているが、食事成分の消化は我々の有する消化酵素がすべてを担っているわけではない。例えば宿主の消化酵素では分解できない食物繊維は、腸内細菌叢が有する酵素により代謝分解され、その代謝産物である糖類や短鎖脂肪酸を我々はエネルギー源として吸収して用いている。また、ビタミン K、B12 などの栄養素も腸内細菌叢が有する酵素により産生されている。また、近年、膨大な数が存在する腸内細菌叢が、獲得免疫系を活性化することにより消化管感染症を防ぐ役割を担っていることが明らかになってきており、このような現象を colonization resistance と呼んでいる。さらに、腸内細菌叢が我々宿主の健康維持に重要な役割を担っていることと相まって、1,000 種を超える腸内細菌叢のバランスが崩れることが、様々な疾患の病態と深く関わっていることが明らかになっている。実際、クローン病、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、関節リウマチ、多発性硬化症などの自己免疫疾患、さらには、肥満、自閉症やがんなどの患者でも腸内細菌叢のバランス (割合) が変化していることが報告されるようになり、疾患と関わる腸内細菌叢の乱れをディスビオーシス (dysbiosis) と呼ぶようになっている。

このように、腸内細菌叢は腸管内に共生し、我々宿主に多大なる影響を及ぼしている。しかしながら、腸内細菌叢は、我々宿主の免疫系が非自己として認識し排除すべき異物そのものである。しかし、健康な状態では、腸管の免疫系は腸内細菌叢を攻撃することはない。誤って攻撃してしまい炎症が起こることにより、炎症性腸疾患が発症することも明らかになっている。この点については、特に膨大な数の腸内細菌が存在する大腸では、腸内細菌叢が我々宿主の細胞 (上皮細胞) に直接接することなく、腸管腔内で棲息していることが知られている。そして、腸内細菌叢と宿主上皮細胞が分割されるメカニズムについては、上皮から産生分泌される分子 (Lypd8) が、特に運動性の高い鞭毛を有する腸内細菌の鞭毛に会合し、その運動性を抑制することにより腸管腔内にとどめることを申請者が明らかにしている (Okumura et al. *Nature* 2016)。このように、腸内細菌叢は、宿主に炎症を誘導せず、腸管腔内に棲息するため、我々宿主の細胞には基本的に接着あるいは侵入することはない。

しかし、腸内細菌叢は直接宿主の細胞と接触することがないにも関わらず、上述のように我々宿主に多大なる影響を及ぼしている。そのため、腸内細菌叢は、間接的なメカニズムで宿主に作用しているものと考えられている。実際、腸内細菌叢が食物繊維の代謝産物として産生し、我々宿主がエネルギー源・栄養素として吸収する短鎖脂肪酸が、消化管上皮細胞や消化管粘膜組織の免疫細胞に作用し、感染防御機構の一端を担っていることが明らかになっている。申請者は、腸内細菌依存性に腸管腔内で産生されるアデノシン 3 リン酸 (ATP) が、腸管粘膜組織の樹状細胞を活性化すること、腸内細菌叢が食事成分を代謝し産生するインドールが腸管上皮のバリア機能を向上させることを明らかにしてきている (Atarashi et al. *Nature* 2008; Shimada et al. *PLoS One* 2013)。このように、腸内細菌叢が腸管腔内で産生する代謝物は、単にエネルギー源や栄養素として機能するだけでなく、腸管粘膜組織の恒常性維持に大きく関わっていることが明らかになっている。すなわち、一部の腸内細菌叢依存性の代謝産物は生理活性を有する。しかしながら、膨大な種類が存在し、宿主に様々な影響を及ぼす腸内細菌叢が産生する代謝物の中には、これら既知の代謝産物のみならず、まだ未同定の分子が存在しているものと考えられる。さらに、dysbiosis が炎症性腸疾患に限らず腸管以外の組織の様々な疾患の病態で認められることから、腸管粘膜組織に限らず、腸内細菌叢依存性に産生される代謝物の中には吸収され、遠隔組織で作用するものも存在するものと考えられるが、その実態は不明である。

2. 研究の目的

我々宿主に様々な影響を及ぼす腸内細菌叢の作用機序を明らかにするうえで、腸内細菌叢が腸管腔内で産生する代謝産物の中で生理活性を有する (我々宿主に作用する) 分子の実態を明らかにすることが極めて重要な課題である。そこで、本研究では、腸内細菌叢が産生する生理活性を有する代謝産物を、特に脂溶性代謝物に焦点を絞り、同定し、さらにその作用機序を明らかにすることを目的とする。特に、樹状突起を腸管腔内に伸長し、腸管腔内の抗原を直接取り込む腸管特有の CX3CR1 陽性ミエロイド細胞の樹状突起伸長に関わる腸内代謝物を同定することを目的とした。

3. 研究の方法

SPF マウスの小腸内容物を CX3CR1 陽性細胞に添加し、樹状突起伸長を計測した。CX3CR1 陽性細胞に選択的に強く発現する GPR31 の遺伝子欠損マウスを作製するとともに、GPR31 発現細胞を用いて、GPR31 活性化画分を精製した。野生型、GPR31 欠損マウスに、代謝物を経口投与

し、CX3CR1 陽性細胞の樹状突起伸展を二光子顕微鏡で計測した。野生型、GPR31 欠損マウスに、代謝物を経口投与し、病原性サルモネラ菌を経口感染させ、その免疫応答、感受性を観察した。

4. 研究成果

小腸で樹状突起を管腔内に伸長させるミエロイド細胞サブセット (CX3CR1 陽性細胞) の樹状突起伸長を促す腸内代謝産物の同定を試みた。まず、CX3CR1-GFP マウスの小腸粘膜固有層より CX3CR1 陽性細胞を単離し、SPF マウスの小腸内容物の diethyl ether, chloroform, methanol の可溶性画分で刺激をした後の樹状突起の伸長を解析した。その結果、methanol 可溶性画分に樹状突起を伸長させる活性があることが明らかになった。

次に、腸内細菌依存性の代謝産物による樹状突起伸長の分子機構を解析するため、小腸粘膜固有層の CX3CR1 陽性細胞に選択的に発現する受容体の検索を行った。その結果、GPR31 が小腸粘膜固有層の CX3CR1 陽性細胞に特異的に発現していることを見出した。そこで、GPR31 の機能を解析するため GPR31 遺伝子欠損マウス (Gpr31b^{-/-}マウス) を作成した。Gpr31b^{-/-}マウスの小腸粘膜固有層の CX3CR1 陽性細胞の形態を二光子顕微鏡により解析した。野生型マウスでは、樹状突起が管腔側に向かって伸長している像が認められるが、Gpr31b^{-/-}マウスでは、樹状突起の伸長は認められなかった。次に、Gpr31b^{-/-}マウスの小腸より CX3CR1 陽性細胞を単離し、SPF マウスの小腸内容物の methanol 可溶性画分で刺激し、その形態変化を解析した。Gpr31b^{-/-}マウスの CX3CR1 陽性細胞では、methanol 可溶性画分による樹状突起伸展は認められなかった。

次に、GPR31 を活性化する成分を小腸内容物の methanol 可溶性画分から精製した。精製した活性画分を LC/MS 解析すると、乳酸が含まれていることが明らかになった。そこで、乳酸とその関連化合物を用いた解析を行い、乳酸とピルビン酸に GPR31 を活性化させる作用があることが明らかになった。そこで、乳酸およびピルビン酸が GPR31 依存的に小腸 CX3CR1 陽性細胞の樹状突起を伸長させるかを解析した。乳酸およびピルビン酸は野生型マウスの小腸 CX3CR1 陽性細胞の樹状突起を伸長させたが、Gpr31b^{-/-}マウスの小腸 CX3CR1 陽性細胞では乳酸・ピルビン酸依存性の樹状突起伸長は全く認められなかった。in vivo での乳酸、ピルビン酸の作用を解析した。野生型マウスおよび Gpr31b^{-/-}マウスに乳酸、ピルビン酸を経口投与し、小腸粘膜の CX3CR1 陽性細胞の樹状突起を観察した。野生型マウスでは、乳酸、ピルビン酸の経口投与により、伸展する樹状突起の数が有意に増加した。一方、Gpr31b^{-/-}マウスでは、乳酸、ピルビン酸依存性の樹状突起の伸長は認められなかった。

さらに、乳酸・ピルビン酸依存的な CX3CR1 陽性ミエロイド細胞の樹状突起伸展の生理的意義を解析した。マウスに乳酸、ピルビン酸を経口投与すると、小腸粘膜の CX3CR1 陽性細胞の樹状突起伸長が有意に増加した。また、非病原性サルモネラ菌を経口投与した際の小腸粘膜への取り込み数も増加するとともに、血清中の抗サルモネラ抗体値も優位に上昇した。これらの反応は Gpr31 欠損マウスでは認められなかった。次に、病原性サルモネラ菌を経口的に感染させたところ、野生型マウスに比べて Gpr31 欠損マウスは感受性が高く、その多くが死亡した。一方、乳酸あるいはピルビン酸を経口投与した野生型マウスは、病原性サルモネラ菌の経口感染にさらに抵抗性を持つようになり、感染後に 1 匹も死亡することはなかった。以上の結果から、腸管特有の CX3CR1 陽性細胞の樹状突起伸展は、腸内細菌依存的に産生される乳酸・ピルビン酸が GPR31 依存的に誘導すること、この樹状突起伸展が消化管病原細菌感染に対する免疫応答を増強させることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ikeda A, Ogino T, Kayama H, Okuzaki D, Nishimura J, Fujino S, Miyoshi N, Takahashi H, Uemura M, Matsuda C, Yamamoto H, Takeda K, Mizushima T, Mori M, Doki Y	4. 巻 8
2. 論文標題 Human Nkp44+ ILC3 character associated with induction of tumor-associated tertiary lymphoid structures is altered in T3/T4 colorectal cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Immunol. Res	6. 最初と最後の頁 724-731
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1158/2326-6066.CIR-19-0775	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 Iwatani S, Iijima H, Otake Y, Amano T, Tani M, Yoshihara T, Tashiro T, Tsujii Y, Inoue T, Hayashi Y, Takeda K, Hayashi A, Fujita S, Shinzaki S, Takehara T	4. 巻 35
2. 論文標題 Novel mass spectrometry-based comprehensive lipidomic analysis of plasma from patients with inflammatory bowel disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Gastroenterol. Hepatol	6. 最初と最後の頁 1355-1364
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jgh.15067	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 Pareek S, Kurakawa T, Das B, Motooka D, Nakaya S, Rongsen-Chandola T, Goyal N, Kayama H, Dodd D, Okumura R, Maeda Y, Fujimoto K, Nii T, Ogawa T, Iida, Bhandari N, Kida T, Nakamura S, Nair GB, Takeda K	4. 巻 5
2. 論文標題 Comparison of Japanese and Indian intestinal microbiota shows diet-dependent interaction between bacteria and fungi.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NPJ Biofilms Microbiomes	6. 最初と最後の頁 35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41522-019-0110-9	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 Okumura R, Kodama T, Hsu CC, Sahlgren BH, Hamano S, Kurakawa T, Iida T, Takeda K	4. 巻 13
2. 論文標題 Lypd8 inhibits attachment of pathogenic bacteria to colonic epithelia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mucosal Immuno.	6. 最初と最後の頁 75-85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41385-019-0219-4	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 Maeda Y, and Takeda K	4. 巻 51
2. 論文標題 Host-microbiota interactions in rheumatoid arthritis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Mol Med.	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s12276-019-0283-6	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 Morita N, Umemoto E, Fujita S, Hayashi A, Kikuta J, Kimura I, Haneda T, Imai T, Inoue A, Mimuro H, Maeda Y, Kayama H, Okumura R, Aoki J, Okada N, Kida T, Ishii M, Nabeshima R, Takeda K	4. 巻 566
2. 論文標題 GPR31-dependent dendrite protrusion of intestinal CX3CR1+ cells by bacterial metabolites.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 nature	6. 最初と最後の頁 110-114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-019-0884-1	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 Kayama H, Kohyama M, Okuzaki D, Motooka D, Barman S, Okumura R, Muneta M, Hoshino K, Sasaki I, Ise W, Matsuno H, Nishimura J, Kurosaki T, Nakamura S, Arase H, Kaisho T, Takeda K	4. 巻 115
2. 論文標題 Heme ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis through providing intestinal macrophages with non-inflammatory profiles.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. USA	6. 最初と最後の頁 8418-8423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1808426115	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 Sakaguchi T, Okumura R, Ono C, Okuzaki D, Kawai D, Okochi Y, Tanimura N, Murakami M, Kayama H, Umemoto E, Kioka H, Ohtani T, Sakata Y, Miyake K, Okamura Y, Baba Y, Takeda K	4. 巻 10
2. 論文標題 TRPM5 negatively regulates calcium-dependent responses in lipopolysaccharide-stimulated B lymphocytes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 107755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107755	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 Ogawa T, Okumura R, Nagano K, Minemura T, Izumi M, Motooka D, Nakamura S, Iida T, Maeda Y, Kumanogoh A, Tsutsumi Y, Takeda K	4. 巻 534,
2. 論文標題 Oral intake of silica nanoparticles exacerbates intestinal inflammation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 540-546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.11.047	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31件 (うち招待講演 31件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 竹田潔
2. 発表標題 腸内細菌叢による消化管感染症防御機構
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹田潔
2. 発表標題 Recent progress in mucosal and innate immunity.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田潔
2. 発表標題 Protrusion of dendrites of intestinal CX3CR1+ myeloid cells by bacterial metabolites.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田 潔
2. 発表標題 腸内細菌叢の宿主作用機構の解析
3. 学会等名 日本分子生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田 潔
2. 発表標題 腸内細菌とアレルギー
3. 学会等名 第2回日本眼科アレルギー学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田 潔
2. 発表標題 腸内細菌と疾患との関わり
3. 学会等名 第46回日本小児栄養消化器肝臓学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kiyoshi Takeda
2. 発表標題 Identification of bacterial metabolites that activate intestinal myeloid cells
3. 学会等名 KAI International Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kiyoshi Takeda
2. 発表標題 Regulation of intestinal homeostasis by epithelia and immunity
3. 学会等名 IUIS2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田潔
2. 発表標題 腸内真菌叢の解析 腸内細菌との相互作用機構の解明へ -
3. 学会等名 第63回日本医真菌学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田潔
2. 発表標題 腸内細菌と免疫疾患との関わり
3. 学会等名 日本乾癬学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kiyoshi Takeda
2. 発表標題 Regulation of intestinal immune responses by microbiota-derived metabolites
3. 学会等名 19th International Congress on Mucosal Immunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田 潔
2. 発表標題 健康と疾患における腸内・口腔細菌叢の役割 関節リウマチとの 関連性
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kiyoshi Takeda
2. 発表標題 Interaction of microbiota and the host for the maintenance of intestinal homeostasis
3. 学会等名 The 9th Biennial Meeting for Society for Free Radical Research-Asia（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kiyoshi Takeda
2. 発表標題 Regulation of immune responses by intestinal microbiota
3. 学会等名 Next Gen Immunology in Health and Diseases,（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田 潔
2. 発表標題 消化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 Kiyoshi Takeda
2. 発表標題 Identification of bacterial metabolites that regulate immune responses in the intestine
3. 学会等名 第55回日本消化器病免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kiyoshi Takeda
2. 発表標題 Interplay of microbiota and the host in the intestine
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹田潔
2. 発表標題 腸管炎症の制御機構
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹田潔
2. 発表標題 腸内細菌と自己免疫疾患
3. 学会等名 第25回日本免疫毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kiyoshi Takeda
2. 発表標題 Host-microbe interaction
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Symposium Asia, Frontiers of Immunology in Health and Diseases (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kiyoshi Takeda
2. 発表標題 The impact of intestinal barrier function
3. 学会等名 The Falk Symposium, IBD and Liver: East meets West (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹田潔
2. 発表標題 腸管免疫からみたアレルギー・炎症疾患
3. 学会等名 フォーサム2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹田潔
2. 発表標題 腸内細菌と疾患の関わりについて
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹田 潔
2. 発表標題 腸管炎症の制御機構
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kiyoshi Takeda
2. 発表標題 Host-microbe interaction in the intestine
3. 学会等名 4th IUBMB Congress and 15th FAOBMB Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kiyoshi Takeda
2. 発表標題 Role of gut microbiota in rheumatoid arthritis
3. 学会等名 38th Korean College of Rheumatology Annual Scientific Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹田 潔
2. 発表標題 腸内細菌叢と炎症性腸疾患
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹田潔
2. 発表標題 腸内細菌叢と宿主の相互作用機構
3. 学会等名 第34回日本バイオフィルム学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹田潔
2. 発表標題 Role of microbiota in immune disorders
3. 学会等名 第62回日本消化器病学会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹田潔
2. 発表標題 口腔内、腸内細菌叢と免疫疾患
3. 学会等名 第46回日本脳卒中学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹田潔
2. 発表標題 ディスバイオシスと免疫疾患
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------