

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06951

研究課題名(和文) 腸管神経系と腸管免疫系・腸内フローラの相互作用と疾患発症制御機構

研究課題名(英文) Crosstalk between enteric neurons, immune cells and intestinal flora in the maintenance of intestinal homeostasis

研究代表者

幡野 雅彦 (HATANO, Masahiko)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：20208523

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：腸管神経と免疫系の相互作用について腸管神経増加を認めるNcx KOマウスを用いて解析した。その結果以下の4点を明らかにした。

回腸粘膜固有層での好酸球の有意な増加 回腸組織におけるIL5遺伝子発現の増加 回腸組織における神経ペプチドNeuromedinU(NMU)発現の有意な上昇及び筋層間神経叢・粘膜内神経近傍におけるNMU蛋白の高発現 好酸球の欠損したNcx KO/dbIGATAマウスを作製しDSS腸炎を誘導したところ、Ncx KOマウスと比較して死亡率が有意に増加した。

以上の結果よりNcx KOマウスにおいて好酸球は炎症に対し保護的な機能を有していると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は腸管神経増加により腸管免疫系やバリア機構に異常をきたすことを明らかにし、腸管神経の数はその発生・分化過程で厳密に制御される必要があることを示した。腸管神経増加状態にあるNcx KOマウスでは腸管粘膜固有層の好酸球増加が腸管炎症に対して保護的に機能することを示したものであり、これまで腸管好酸球が炎症促進的に機能するという報告が多かったが腸管好酸球の多様性を示したものである。今後炎症性腸疾患・好酸球性腸炎などの炎症疾患や腸管アレルギー疾患などの発症機序や病態が明らかになる可能性がありさらに腸管神経系をターゲットとした新たな治療、予防法が確立できその成果の臨床的・社会的意義は大きい。

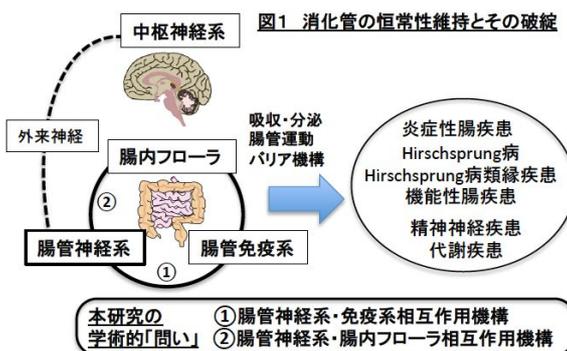
研究成果の概要(英文)：Enteric neurons play critical roles in the regulation of intestinal homeostasis. We demonstrated that Ncx KO mice which have a large number of enteric neurons have high susceptibility to DSS induced colitis due to epithelial hyperpermeability and dysbiosis. In this study, we investigated the mucosal immunity in Ncx KO mice. FACS analysis revealed that the percentage of eosinophils in lamina propria of small intestine (SI) in Ncx KO mice was significantly higher than that in wild type (WT) mice. IL5 and neuromedin U mRNAs were upregulated in SI of Ncx KO mice compared to those of WT mice. Furthermore, IL5 was upregulated in the ILC2 cell population, suggesting activation of Neuromedin U-ILC2-IL5 axis. In order to elucidate the role of eosinophils in Ncx KO mice, we deleted eosinophils by creating Ncx KO/dbIGATA double KO (DKO) mice and induced DSS enterocolitis. The increased mortality in DKO mice suggested that eosinophils play a protective role in the intestine of Ncx KO mice.

研究分野：病態医化学

キーワード：腸管神経 腸管免疫 腸内細菌 Hirschsprung病類縁疾患 Ncx KOマウス 好酸球

1. 研究開始当初の背景

消化管は神経系および免疫系がともに機能的に特化した構築を持ち上皮シートを取り囲むよう管腔を形成しており管腔内には微生物による腸内フローラが形成され、腸管神経系・粘膜免疫系・及び腸内フローラで1つのユニットを構築していると考えられる。さらに外来性の神経を介して中枢神経系ともネットワークを形成している。このユニットの構成システムの破綻により様々な疾患が発症する。腸管神経の先天的異常により Hirschsprung 病及びその類縁疾患が発症しまた免疫系の破綻により炎症性腸疾患が発症すると言われている。一方でこれらの疾患の病態の形成過程は複雑で、神経系・免疫系・腸内フローラの相互作用により成り立っている(図1)。



Ncx/Tlx2/Hox11L1 は腸管神経に発現する転写因子でありその K0 マウスは神経細胞死の障害により腸管神経細胞の増加を認め、Hirschsprung 病類縁疾患の一型である腸管神経形成異常症 (Intestinal Neuronal Dysplasi)モデルマウスと位置付けられている (文献)。Ncx K0 マウスでは DSS 誘導腸炎の感受性が亢進しており、その機序は腸管神経が産生する過剰な一酸化窒素 (NO)による上皮細胞障害及び NO 殺菌抵抗性の高病原性腸内細菌の増加 (dysbiosis) によるものであることを明らかにした (論文 revise 中)。その一方で Ncx K0 マウスは自然経過で腸炎を発症しないことから、何らかの免疫学的な代償機構が働いている可能性が示唆された。

2. 研究の目的

本研究では、腸管神経細胞の増加が認められる Ncx K0 マウスを用いて腸管神経と腸管免疫系及び腸内細菌叢の相互作用について分子・細胞・個体レベルで明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) マウスは BDF1 系統の Ncx K0 マウスを使用した。動物実験及び遺伝子組換え生物使用実験は学内各委員会の承認を得て適切に実施している。

(2) マウス飲水中にデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)を 2.5%の濃度で入れて 1 週間自由飲水させ腸炎を誘導した。飲水開始から飲水終了後 1 週間にわたり便の正常、体重、活動性などを連日評価した。

(2) ゲノム編集は Genome editor™ を用いて Ncx K0 マウス受精卵に CRISPR/Cas9 複合体を導入、仮親(ICR)の子宮に移植してゲノム編集マウスを作成した(Ncx/dbIGATA ダブル K0 マウス)。

(3) マウス消化管粘膜固有層 (Lamina propria: LP)より細胞を単離し各種抗体を用いて染色を行い FACS で解析した。一部の細胞分画については sorting して RNA 抽出、遺伝子発現解析に用いた。

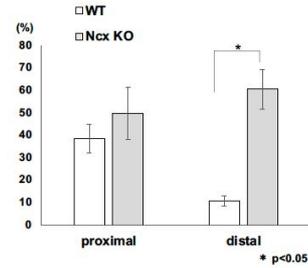
- (4) マウス組織・細胞より RNA を抽出し real time PCR により遺伝子発現解析を行なった。
- (5) マウス組織を固定して免疫組織染色など病理組織学的解析を行なった。

4. 研究成果

(1) Ncx KO マウス腸管粘膜固有層における好酸球増加

腸管神経増加と腸管免疫系との相互作用を解析する目的で Ncx KO マウス腸管における免疫系細胞について解析した。その結果小腸 LP において好酸球が増加していることが明らかとなった。特に小腸遠位部での好酸球増加が顕著であった（図 2）。一方で LP における T 細胞、B 細胞などの割合は野生型と比較して変わりなかった。またパイエル板や腸管膜リンパ節などにおけるリンパ球サブセットにも差は認められなかった。

図 2 Ncx KO マウス腸管における好酸球割合

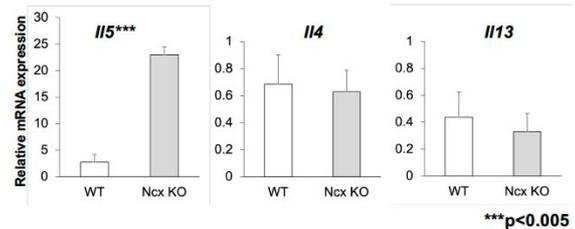


次に腸管の組織学的解析を行なったところ Ncx KO マウス小腸 LP において Chromotrope2R 染色で陽性となる好酸球が増加していることが確認された。また、Ncx KO マウス小腸における陰窩の拡張が認められ、絨毛長を陰窩長で割った値は Ncx KO マウスで有意に減少しており、この陰窩長の伸長から慢性炎症の存在が示唆された。さらに KO マウスにおいては筋層の肥厚が確認され、腸管神経異常により減弱した腸管収縮力を超えて内容物を排出するために過形成となっていることが示唆された。

(2) Ncx KO マウス腸管におけるサイトカイン・ケモカイン産生

腸管 LP における好酸球増加の原因について明らかにする目的で、好酸球遊走等に関連するサイトカイン・ケモカインの腸管における発現を解析した。その結果、IL5 の発現が有意に増加していることが明らかとなった（図 3）。さらに IL5 産生細胞を同定する目的で野生型及び Ncx KO マウス小腸 LP の FACS 解析及び細胞分画を分離して IL5 発現を調べた。その結果 ILC2 分画において Ncx KO マウスで IL5 mRNA の高発現が認められた。一方で T 細胞分画においては IL5 の発現は野生型マウスと比較して差を認めなかった。これらの結果より Ncx KO マウスにおいては ILC2 の活性化が認められ ILC2 からの IL5 産生が増加していることが示唆された。

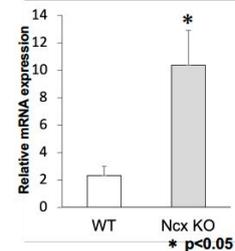
図 3 Ncx KO マウス腸管におけるサイトカイン・ケモカイン発現



(3) 腸管神経細胞による neuromedinU 発現

神経細胞より分泌されるニューロペプチドである neuromedinU (NMU) が ILC2 上のレセプターに作用し ILC2 の活性化が起こることが報告されてい

図 4 Ncx KO マウス腸管における NeuromedinU 発現

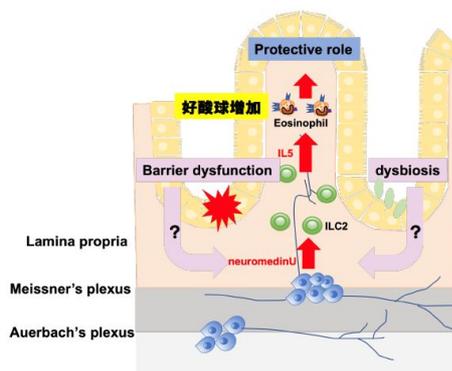


る(文献)。腸管における NMU 発現を解析したところ KO マウスにおける発現が有意に増加していた(図4)。さらに免疫組織染色において筋層間腸管神経細胞及び粘膜内神経近傍に NMU の高発現が認められた。さらに週齢ごとの NMU 及び IL5 発現を検討したところ新生児期～4週齢では腸管組織において NMU 及び IL5 の発現は認められず、4週以降の個体で発現が確認された。また NMU 発現と IL5 発現は相関しており NMU 発現の認められない腸管には IL5 発現も認められなかった。これらの実験結果より Ncx KO マウス腸管において NMU-ILC2-IL5 シグナル経路のネットワークの活性化が示唆された。

(4) Ncx KO マウスにおける好酸球増加の生理的意義

Ncx KO マウス腸管における好酸球増加の生理的意義を明らかにする目的で好酸球欠損 Ncx KO マウス(Ncx KO/ dbIGATA マウス)を CRISPR/Cas9 を用いたゲノム編集法にて作製した。Ncx KO/ dbIGATA マウス腸管 LP 細胞について FACS 解析を行なったところ好酸球の欠損が確認された。Ncx KO/ dbIGATA マウスは自然経過では野生型と変化なく3ヶ月以内では腸炎の発症も認められなかった。Ncx KO/ dbIGATA マウスに DSS を飲水とともに経口投与し腸炎を誘導した。dbIGATA 単独 KO マウスは野生型と比較して体重減少、死亡率とも差がなかった。一方で Ncx KO/ dbIGATA マウスは Ncx KO マウスと比較して体重減少が有意に認められさらに死亡率も増加した。これらの結果より Ncx KO マウスにおいて腸管 LP の好酸球は炎症に対して保護的な機能を有していることが示唆された。

図5 本研究のまとめ



<引用文献>

Yamataka A, Hatano M, Kobayashi H, Wang K, Miyahara K, Sueyoshi N, Miyano T. Intestinal neuronal dysplasia-like pathology in Ncx/Hox11L.1 gene-deficient mice. *J Pediatr Surg*. 2001 Aug;36(8):1293-6. doi: 10.1053/jpsu.2001.25797.

Klose CSN, Mhlaköiv T, Moeller JB, Rankin LC, Flamar AL, Kabata H, Monticelli LA, Moriyama S, Putzel GG, Rakhilin N, Shen X, Kostenis E, König GM, Senda T, Carpenter D, Farber DL, Artis D. The neuropeptide neuromedin U stimulates innate lymphoid cells and type 2 inflammation. *Nature*. 2017 Sep 14;549(7671):282-286. doi: 10.1038/nature23676.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Watanabe Eizo, Takasu Osamu, Teratake Youichi, Sakamoto Teruo, Ikeda Toshiaki, Kotani Joji, Kitamura Nobuya, Ohmori Masaaki, Teratani Ayako, Honda Goichi, Hatano Masahiko, Mayer Benjamin, Schneider E. Marion, Oda Shigeto	4. 巻 8
2. 論文標題 A Thrombomodulin Promoter Gene Polymorphism, rs2239562, Influences Both Susceptibility to and Outcome of Sepsis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	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) 10.3389/fmed.2021.762198	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 Watanabe Eizo, Akamatsu Toshinobu, Ohmori Masaaki, Kato Mayu, Takeuchi Noriko, Ishiwada Naruhiko, Nishimura Rintaro, Hishiki Haruka, Fujimura Lisa, Ito Chizuru, Hatano Masahiko	4. 巻 149
2. 論文標題 Recombinant thrombomodulin attenuates hyper-inflammation and glycocalyx damage in a murine model of Streptococcus pneumoniae-induced sepsis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cytokine	6. 最初と最後の頁 155723 ~ 155723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cyto.2021.155723	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 Ohara Yukiko, Fujimura Lisa, Sakamoto Akemi, Teratake Youichi, Hiraoka Shuichi, Koseki Haruhiko, Saito Takeshi, Terui Keita, Mitsunaga Tetsuya, Nakata Mitsuyuki, Yoshida Hideo, Hatano Masahiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Genetic background-dependent abnormalities of the enteric nervous system and intestinal function in Kif26a-deficient mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-82785-1	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 Ohara Yukiko, Fujimura Lisa, Sakamoto Akemi, Teratake Youichi, Hiraoka Shuichi, Koseki Haruhiko, Saito Takeshi, Terui Keita, Mitsunaga Tetsuya, Nakata Mitsuyuki, Yoshida Hideo, Hatano Masahiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Genetic background-dependent abnormalities of the enteric nervous system and intestinal function in Kif26a-deficient mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-82785-1	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 Matsuda Shuichi, Kim Jun-Dal, Sugiyama Fumihiko, Matsuo Yuji, Ishida Junji, Murata Kazuya, Nakamura Kanako, Namiki Kana, Sudo Tatsuhiko, Kuwaki Tomoyuki, Hatano Masahiko, Tatsumi Koichiro, Fukamizu Akiyoshi, Kasuya Yoshitoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Transcriptomic Evaluation of Pulmonary Fibrosis-Related Genes: Utilization of Transgenic Mice with Modifying p38 Signal in the Lungs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6746 ~ 6746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21186746	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 Ugai Keita, Matsuda Shuichi, Mikami Hideki, Shimada Ayako, Misawa Tomoko, Nakamura Hiroyuki, Tatsumi Koichiro, Hatano Masahiko, Murayama Toshihiko, Kasuya Yoshitoshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Inhibition of the SET8 Pathway Ameliorates Lung Fibrosis Even Through Fibroblast Dedifferentiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Biosciences	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) 10.3389/fmolb.2020.00192	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 Suzuki Kenichi, Kim Jun-Dal, Ugai Keita, Matsuda Shuichi, Mikami Hideki?, Yoshioka Kento?, Ikari Jun, Hatano Masahiko, Fukamizu Akiyoshi?, Tatsumi Koichiro, Kasuya Yoshitoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Transcriptomic changes involved in the dedifferentiation of myofibroblasts derived from the lung of a patient with idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 1518 ~ 1526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2020.11218	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 Kim Min-Kyeong, Song Ji-Yang, Koh Dong-In, Kim Jin Young, Hatano Masahiko, Jeon Bu-Nam, Kim Min-Young, Cho Su-Yeon, Kim Kyung-Sup, Hur Man-Wook	4. 巻 294
2. 論文標題 Reciprocal negative regulation between the tumor suppressor protein p53 and B cell CLL/lymphoma 6 (BCL6) via control of caspase-1 expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 299 ~ 313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.004204	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 Yamatoya Kenji, Kousaka Marika, Ito Chizuru, Nakata Kazuya, Hatano Masahiko, Araki Yoshihiko, Toshimori Kiyotaka	4. 巻 102
2. 論文標題 Cleavage of SPACA1 regulates assembly of sperm?egg membrane fusion machinery in mature spermatozoa †	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 750 ~ 757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/ioz223	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 Zhang K, Sakamoto A, Chang L, Qu Y, Wang S, Pu Y, Tan Y, Wang X, Fujita Y, Ishima T, Hatano M, Hashimoto K.	4. 巻 270
2. 論文標題 Splenic NKG2D confers resilience versus susceptibility in mice after chronic social defeat stress: beneficial effects of (R)-ketamine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.	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) 10.1007/s00406-019-01092-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 Zhang Kai, Yang Chun, Chang Lijia, Sakamoto Akemi, Suzuki Toru, Fujita Yuko, Qu Youge, Wang Siming, Pu Yaoyu, Tan Yunfei, Wang Xingming, Ishima Tamaki, Shirayama Yukihiko, Hatano Masahiko, Tanaka Kenji F., Hashimoto Kenji	4. 巻 10
2. 論文標題 Essential role of microglial transforming growth factor- 1 in antidepressant actions of (R)-ketamine and the novel antidepressant TGF- 1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	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) 10.1038/s41398-020-0733-x	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 Kim Min-Kyeong, Song Ji-Yang, Koh Dong-In, Kim Jin Young, Hatano Masahiko, Jeon Bu-Nam, Kim Min-Young, Cho Su-Yeon, Kim Kyung-Sup, Hur Man-Wook	4. 巻 294
2. 論文標題 Reciprocal negative regulation between the tumor suppressor protein p53 and B cell CLL/lymphoma 6 (BCL6) via control of caspase-1 expression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 299 ~ 313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.004204	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 Ito Chizuru, Yamatoya Kenji, Yoshida Keiichi, Fujimura Lisa, Sugiyama Hajime, Suganami Akiko, Tamura Yutaka, Hatano Masahiko, Miyado Kenji, Toshimori Kiyotaka	4. 巻 156
2. 論文標題 Deletion of Eqtn in mice reduces male fertility and sperm?egg adhesion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reproduction	6. 最初と最後の頁 579 ~ 590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/REP-18-0394	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 Kasuya Yoshitoshi, Umezawa Hiroki, Hatano Masahiko	4. 巻 19
2. 論文標題 Stress-Activated Protein Kinases in Spinal Cord Injury: Focus on Roles of p38	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 867 ~ 867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19030867	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 Sunahara Satoshi, Watanabe Eizo, Hatano Masahiko, Swanson Paul E., Oami Takehiko, Fujimura Lisa, Teratake Youichi, Shimazui Takashi, Lee Chiwei, Oda Shigeto	4. 巻 8
2. 論文標題 Influence of autophagy on acute kidney injury in a murine cecal ligation and puncture sepsis model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-19350-w	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 Shimazui Takashi, Nakada Taka-aki, Fujimura Lisa, Sakamoto Akemi, Hatano Masahiko, Oda Shigeto	4. 巻 50
2. 論文標題 Development of Noninvasive in Vivo Approach to Assess Vascular Permeability in Inflammation Using Fluorescence Imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 SHOCK	6. 最初と最後の頁 729 ~ 734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SHK.0000000000001075	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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Takashi Fumita, Lisa Fujimura, Akemi Sakamoto, Masahiko Hatano
2. 発表標題 Crosstalk between enteric neurons and immune cells in the maintenance of intestinal homeostasis
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会 奈良 2021.12.9.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Qin Fan, Lisa Fujimura, Masahiko Hatano, Akemi Sakamoto
2. 発表標題 Bcl6 maintains germinal center B cells and regulates memory B cell function
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会 奈良 2021.12.9.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Lisa Fujimura, Akemi Sakamoto, Takashi Fumita, Masahiko Hatano
2. 発表標題 Roles of enteric neuron in eosinophil induction
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会 浜松 2019.12.12.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清宮航、藤村理紗、坂本明美、中嶋利典、文田貴志、幡野雅彦
2. 発表標題 Ncx KOマウスを用いたプロボリスの腸管バリア機能改善に及ぼす効果の検討
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 博多 2019.12.3.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中嶋利典、坂本明美、藤村理紗、清宮航、文田貴志、大森智瑛、幡野雅彦
2. 発表標題 腸管炎症における制御性T細胞の役割とオートファジーの関与
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 博多 2019.12.6.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Lisa Fujimura, Akemi Sakamoto, Masahiko Hatano
2. 発表標題 Roles of enteric neurons in gut mucosal immunity
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会 博多 2018. 12.12
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiko Hatano
2. 発表標題 Critical roles of enteric neurons in intestinal microbiota and barrier function
3. 学会等名 International conference on Bioinformatics, Biotechnology, and Biomedical Engineering, Yogyakarta Indonesia, 2018.10.19 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笈田 諭, 齋藤 武, 坂本 明美, 照井 慶太, 中田 光政, 小松 秀吾, 原田 和明, 秦 佳孝, 勝海 大輔, 古金 遼也, 藤村理紗, 幡野 雅彦, 吉田 英生
2. 発表標題 胆道閉鎖症の病態形成における制御性T細胞の意義
3. 学会等名 第45回日本胆道閉鎖症研究会 2018年11月3日 久留米
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satoru Oita, Takeshi Saito, Akemi Sakamoto, Keita Terui, Shugo Komatsu, Kazuaki Harada, Yoshitaka Shinno, Lisa Fujimura, Masahiko Hatano, Hideo Yoshida
2. 発表標題 Analysis of the frequency and function of regulatory T-cell using human blood samples in biliary atresia.
3. 学会等名 The Pacific Association of Pediatric Surgeons 52nd Annual Meeting Christchurch, New Zealand, 11/03/2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 整腸用茶発酵組成物及びその製造方法	発明者 幡野雅彦、横尾岳大、石田達也、木村勝紀	権利者 国立大学法人千葉大学、株式会社明治
産業財産権の種類、番号 特許、CN113678918	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 整腸用茶発酵組成物及びその製造方法	発明者 幡野雅彦、横尾岳大、石田達也、木村勝紀	権利者 国立大学法人千葉大学、株式会社明治
産業財産権の種類、番号 特許、P 2 0 0 0 3	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

千葉大学大学院医学研究院 疾患生命医学 https://www.m.chiba-u.ac.jp/dept/shikkanseimei/ 千葉大学大学院医学研究院 疾患生命医学 Webページ http://www.m.chiba-u.ac.jp/dept/shikkanseimei/

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
研究分担者	坂本 明美 (SAKAMOTO Akemi) (90359597)	千葉大学・バイオメディカル研究センター・准教授 (12501)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	藤村 理紗 (FUJIMURA Lisa) (30376363)	千葉大学・バイオメディカル研究センター・助教 (12501)	

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