

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目基盤研究 ( B )

研究期間 : 2007 ~ 2008

課題番号 : 19390143

研究課題名 ( 和文 ) 腸管免疫系における特殊上皮 M 細胞の分化と機能

研究課題名 ( 英文 ) Differentiation and function of M cells, a specialized intestinal epithelial cell type, in the mucosal immune system

研究代表者

大野 博司 ( OHNO HIROSHI )

独立行政法人理化学研究所。免疫系構築研究チーム・チームリーダー

研究者番号 : 50233226

研究成果の概要 : パイエル板には D11c<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup> のユニークな B 細胞が存在し、パイエル板を覆う腸管上皮細胞が分泌する CCR6 のリガンド CCL20 の作用によりこの細胞が上皮直下へと郵送して上皮と相互作用することにより M 細胞が誘導されることが示唆された。

また、M 細胞同士は tunneling nanotube ( TNT ) と呼ばれる細い細胞膜のチューブで連結されているが、われわれは TNT 形成因子 M-Sec を発見し、M-Sec がアクチン・リモデリングに働く低分子量 GTPase の RalA/B や膜輸送の制御因子である exocyst 複合体と相互作用することにより TNT 形成を制御していることを明らかにした。

交付額

( 金額単位 : 円 )

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2008年度	6,900,000	2,070,000	8,970,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野 : 医歯薬学

科研費の分科・細目 : 基礎医学・免疫学

キーワード : 免疫学、細胞・組織。M細胞、分化、抗原取り込み

## 1. 研究開始当初の背景

体外環境との境界をなす消化管粘膜上皮は大量の食餌性抗原や腸内細菌叢、さらには外来性の細菌やウイルスなどの病原体に常に曝されている。消化管にはパイエル板をはじめとするリンパ組織が発達しており、腸内の微生物や食餌性高分子などの抗原を取り込んでモニターすることにより、免疫監視に重要な役割を果たしている。パイエル板を覆う上皮領域 ( follicle-associated epithelium; FAE ) には M 細胞と呼ばれる特殊な上皮細胞が点在している。M 細胞はトランスサイト-

シスという特殊な細胞内輸送系を発達させて積極的に腸内抗原を取り込み、自身の基底膜側細胞膜が大きくくびれてできた「M細胞ポケット」に存在する樹状細胞 ( DC ) などの抗原提示細胞に受け渡すことにより、免疫監視の発動に主要な役割を担う。一方、こうした M 細胞の性質を逆手に取り、M 細胞を介して体内に侵入・感染する病原体も少なくない。しかしながら、M 細胞はその絶対数が少なく、また特異的な表面マーカー分子も無いため濃縮が困難であることから、これまでの研究は電子顕微鏡などの手法を用いた形態

学的解析に留まっており、M細胞特異的な機能発現や細胞分化のメカニズムはほとんど解明されていなかった。

## 2. 研究の目的

そこで研究代表者らは、実体顕微鏡観察下にM細胞を含むFAE領域と絨毛上皮領域を分離回収する方法を開発し、抽出したRNAを用いてマイクロアレイによる遺伝子発現プロファイル解析とリアルタイム定量PCR法、in situ hybridization法を組み合わせることで、世界に先駆けてFAEおよびM細胞特異的に発現する遺伝子群の同定に成功した(Hase et al., DNA Res., 2005)これらの分子群には細胞内膜輸送制御因子であるSec6のホモログ分子(M-Secと命名)やケモカインCCL20が含まれていた。これらの分子はM細胞のバイオマーカーとなるのみならず、M細胞に特徴的な抗原取り込み機能や細胞分化に関与する可能性が考えられた。

実際にCCL20受容体(CCR6)遺伝子欠損マウスではM細胞の数が著しく減少していた。リンパ球欠損マウスなどの観察から、M細胞の分化・維持にはFAEと免疫細胞とのクロストークが必要であることが報告されていることから(Golovkina, Science, 1999)、CCL20がこのクロストークの仲介分子である可能性が示唆された。実際、CCR6欠損マウスではFAE直下のDCの局在が異常であること、また抗M-Sec抗体を作製して組織染色した結果、パイエル板のM細胞同士も長いチューブ構造で連結しており、M-Secはやはりそのチューブ上に染色されることがわかった。M細胞分化におけるDCの重要性が示唆された。

一方M-Secは、HeLa細胞に遺伝子導入すると細胞膜が細長く伸展してチューブ状の構造物を形成し近隣の細胞の細胞膜同士を連結すること、GFP-M-Secはこのチューブ様構造上に局在することがわかった。この構造はDC間を連結し、細胞質内の物質の速やかな交換を可能にするTNTによく似ている(Watkins et al., Immunity, 2005)。これらの結果はM-Secがその形成を制御する可能性を示唆していた。

以上の知見を元に、本研究ではCCL20とM-Secの解析を通じて、M細胞の発生・分化における免疫担当細胞の役割、ならびに、

粘膜抗原取り込みにおけるTNTの役割を明らかにしたい。具体的には1) CCL20受容体(CCR6)遺伝子欠損マウスのパイエル板を詳細に解析し、パイエル板上皮と相互作用するエフェクター細胞を同定することで、M細胞の発生・分化に必要な血球系細胞やその因子を明らかとすること、2) M-SecによるTNT形成の分子機構を解析すると共に、M-Sec遺伝子欠損マウスを作成・解析するこ

とで、TNTの腸管免疫系における役割を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

### CCR6+DCのM細胞発生分化における役割の検討

#### 1. ドーム領域に局在するCCR6陽性DCサブセットの解析

CCR6欠損マウスと野生型マウスのパイエル板ドーム領域(FAEとリンパ濾胞の間の領域)の免疫蛍光組織染色像を比較したところ、CD3(T細胞)およびB220(主としてB細胞)は両者での細胞数に大差は無いが、CD11c+細胞は、CCR6欠損マウスで大きく減少していた。最も単純には、CCL20とCCR6の相互作用により、CCR6+DCがドーム領域へと遊走してくると考えられる。以前の報告ではCD11b-CD8-のいわゆるdouble negative DCがCCR6+DCとされているが(Iwasaki and Kelsall, J. Exp. Med., 2000) 当時はB220陽性のplasmacytoid DCの概念は無かった。そこで、CD11cとCD11b、CD8a、B220との組み合わせで免疫組織染色によりドーム領域のDCの表面マーカーを検討するとともに、パイエル板細胞を回収してCD11c、CD11b、CD8a、B220と共にCCR6のFACS解析を行った。

#### 2. パイエル板CCR6+DCの走化性試験

1で同定したドーム領域のCCR6+細胞が実際にCCL20に対して走化性を示すかを検討した。まず、パイエル板からCD11cとCCR6を指標に磁気ビーズにてCCR6陽性ならびにコントロールとしてCCR6-DCを濃縮し、透過性の膜で仕切られた培養プレート(トランスウェル)の膜上に分注した。膜の下層には、段階希釈したCCL20を含む培地を分注しておき、一定時間のインキュベーション後に膜を通過した細胞数をカウントした。

#### 3. CCR6+DC移入実験

CCR6欠損マウスではドーム領域のCD11c+細胞の減少とともにM細胞も著しく減少していることから、CCR6+細胞がM細胞の分化を誘導している可能性がある。そこでその可能性を検証するために、パイエル板からCCR6+細胞ならびにCCR6-細胞を分離濃縮し、CCR6欠損マウスに静脈内投与し、M細胞の数が増加するか否かを検討した。

### M-Secの機能解析

#### 1. M-SecによるTNT形成の検討

M-Secを発現し、TNT形成の認められるマクロファージ細胞株RAW264.7を用いて、RNAiによるM-Secの発現抑制がTNTの形成にどのような影響を及ぼすかを解析した。

#### 2. M-Secと協調的に働く低分子量GTPaseの検索

TNTの形成にはアクチンが関与すると考

えられる。また、M-Sec はエキソサイトーシスを制御する exocyst 複合体のサブユニットの一つである Sec6 と相同性を持つ。従って、アクチン細胞骨格系のリモデリングを制御する Rho、Rac、cdc42 などの Rho ファミリー分子や、exocyst 複合体と相互作用することが知られている RalA、RalB などの低分子量 GTPase が M-Sec と協調的に働いて TNT の形成を制御している可能性がある。これを検証するためにまず、これらの低分子量 GTPase に HA タグを付加した発現ベクターを構築し、HeLa 細胞に M-Sec とともに遺伝子導入して、共局在するか否かを検討した。M-Sec と共局在する低分子量 GTPase について、M-Sec との物理的相互作用の有無を、大腸菌発現系により作成・精製したリコンビナントタンパク質を用いて検討した。

#### 4. 研究成果

### CCR6<sup>hi</sup> DC の M 細胞発生分化における役割の検討

#### 1. ドーム領域に局在する CCR6 陽性 DC サブセットの解析

野生型および CCR6 欠損マウスのパイエル板細胞の表面マーカーを FACS にて詳細に検討したところ、CD11c 陽性 CD19 陽性の細胞群が CCR6 欠損マウスで特異的に減少しており (図 1 A)、野生型ではこの細胞群が CCR6 を高発現していることが明らかとなった (図 1 B)。驚いたことに、この CD11c 陽性 CD19 陽性細胞群は IgM の再構成が認められることから (図 1 C)、この細胞群は B 細胞のサブセットであることが示唆された。

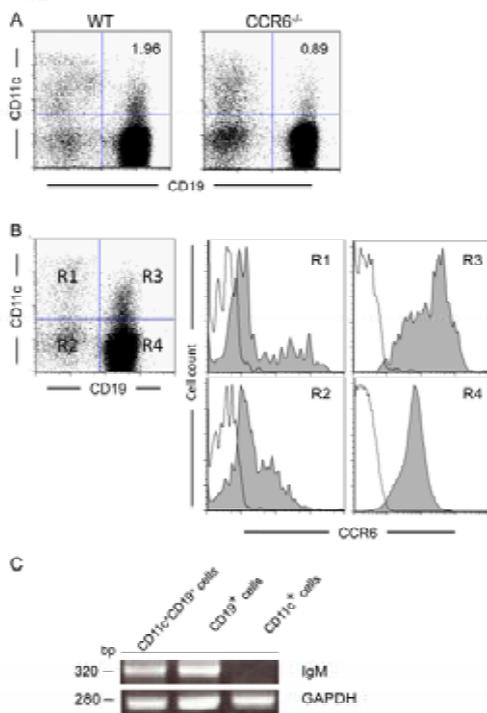


図1. パイエル板 CCR6<sup>hi</sup> 細胞の解析。A, B パイエル板細胞の FACS 解析。C パイエル板細胞重群における IgM 再構成の解析

### 2. パイエル板 CCR6<sup>hi</sup> DC の走化性試験

1 で同定した CCR6<sup>hi</sup>CD11c<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> 細胞 (CD11c<sup>+</sup>B 細胞) は、CCL20 に対する走化性を示すかを検討した。その結果、CD11c<sup>+</sup>B 細胞は要領依存的に CCL20 に対する走化性を示すことが明らかとなった (図 2)。

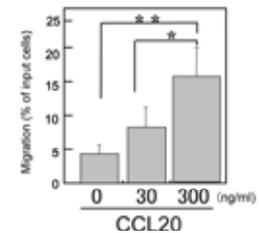


図2. CD11c<sup>+</sup>B 細胞の CCL20 に対する走化性

### 3. CCR6<sup>hi</sup> DC 移入実験

CD11c<sup>+</sup>B 細胞が M 細胞の分化を誘導する可能性を検証するために、パイエル板から CD11c<sup>+</sup>B 細胞ならびに CD11c<sup>-</sup>B 細胞を分離濃縮し、CCR6 欠損マウスに静脈内投与し、M 細胞の数が増加するか否かを検討したところ、CD11c<sup>+</sup>B 細胞においてのみ M 細胞の増加が認められた (図 3)。

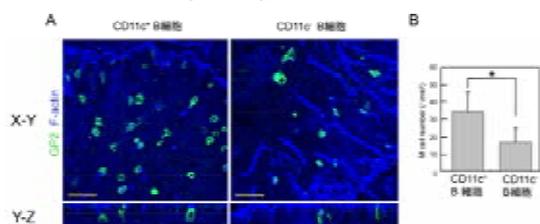


図3. CD11c<sup>+</sup>B 細胞による M 細胞の誘導。A, CD11c<sup>+</sup>B 細胞 (左) あるいは CD11c<sup>-</sup>B 細胞 (右) 移入後のパイエル板のホルムン染色。M 細胞を GP2 (緑) により染色した。B, A のような染色像による M 細胞の定量 (n=3, \* p < 0.05)。

### M-Sec の機能解析

#### 1. M-Sec による TNT 形成の検討

マクロファージ細胞株 RAW264.7 の RNAi による M-Sec の発現抑制により、TNT の形成が有意に抑制された (図 4)。

#### 2. M-Sec と協調的に働く低分子量 GTPase の検索

Rho、Rac、cdc42、RalA、RalB などの低分子量 GTPase が M-Sec と協調的に働いて TNT の形成を制御している可能性を検証するためにまず、これらの低分子量 GTPase に HA タグを付加した発現ベクターを構築し、HeLa 細胞に M-Sec とともに遺伝子導入して、共局在するか否かを検討したところ、RalA、RalB が M-Sec と共局在することがわかった。そこで、大腸菌発現系により作成・精製したリコンビナント RalA タンパク質を調整し、M-Sec との物理的相互作用を検討した結果、M-Sec は GTP 型 RalA と特異的に結合することが示された (図 5)。

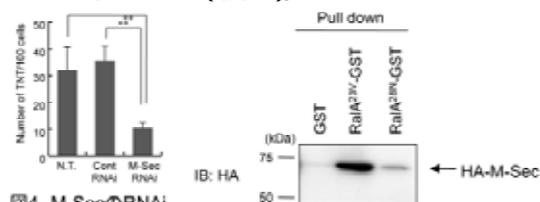


図4. M-Sec の RNAi 発現抑制による TNT の形成阻害

図5. M-Sec と GTP-RalA との相互作用

## 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8件)

1. Murakami, T., Chen, X., Hase, K., Sakamoto, A., Nishigaki, C., Ohno, H. Splenic CD19-CD35+B220+ cells function as an inducer of the follicular dendritic cell-network formation. **Blood**, 110: 1215-1224, 2007 (査読有)
2. Hijikata, A., Kitamura, H., Kimura, Y., Yokoyama, R., Aiba, Y., Bao, Y., Fujita, S., Hase, K., Hori, S., Ishii, Y., Kanagawa, O., Kawamoto, H., Kawano, K., Koseki, H., Kibo, M., Kurita-Miki, A., Kurosaki, T., Masuda, K., Nakata, M., Oboki, K., Ohno, H., Okamoto, M., Okayama, Y., O-Wang, J., Saito, H., Saito, T., Sakuma, M., Sato, K., Seino, K., Setoguchi, R., Tamura, Y., Tanaka, M., Taniguchi, M., Taniuchi, I., Teng, A., Watanabe, T., Watarai, H., Yamasaki, S., Ohara, O. Construction of an open-access database that integrates cross-reference information from the transcriptome and proteome of immune cells. **Bioinformatics** 23: 2934-2941, 2007 (査読有)
3. Kawano, K., Ebisawa, M., Hase, K., Fukuda, S., Hijikata, H., Kawano, S., Date, Y., Tsuneda, S., Itoh, K., Ohno, H. Psg18 is specifically expressed in follicle-associated epithelium. **Cell Struct. Funct.** 32: 115-126, 2007 (査読有)
4. Kamijuku, H., Nagata, Y., Jiang, X., Ichinohe, T., Tashiro, T., Mori, K., Taniguchi, M., Hase, K., Ohno, H., Shimaoka, T., Yonehara, S., Odagiri, T., Tahiro, M., Sata, T., Hasegawa, H., Seino, K-i. Mechanism of NKT cell activation by intranasal coadministration of  $\alpha$ -galactosylceramide, which can induce cross-protection against influenza. **Mucosal Immunol.** 1: 208-218, 2008 (査読有)
5. Terahara, K., Yoshida, M., Igarashi, O., Nochi, T., Pontes, G. S., Hase, K., Ohno, H., Kurokawa, S., Mejima, M., Takayama, N., Yuki, Y., Lowe, A. W., Kiyono, H. Comprehensive gene expression profiling of Peyer's patch M cells, villous M-like cells, and intestinal epithelial cells. **J. Immunol.** 180: 7840-7846, 2008 (査読有)
6. Morita, H., Toh, H., Fukuda, S., Horikawa, H., Oshima, K., Suzuki, T., Murakami, M., Hisamatsu, S., Kato, Y., Takizawa, T., Fukuoka, H., Yoshimura, T., Itoh, K., O'Sullivan, D. J., McKay, L. L., Ohno, H., Kikuchi, J., Masaoka, T., Hattori, M. Comparative genome analysis of *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus fermentum* reveal a genomic island for reuterin and cobalamin production. **DNA Res.** 15: 151-161, 2008 (査読有)
7. Misawa, H., Fujigaya, H., Nishimura, T., Moriwaki, Y., Okuda, T., Kawashima, K., Nakata, K., Ruggiero, A. M., Blakely, R. D., Nakatsu, F., Ohno, H. Aberrant trafficking of the high-affinity choline transporter in AP-3-deficient mice. **Eur. J. Neurosci.** 27: 3109-3117, 2008 (査読有)
8. Hase, K., Takahashi, D., Ebisawa, M., Kawano, S., Itoh, K., Ohno, H. Activation-induced cytidine deaminase deficiency causes organ-specific autoimmune disease. **PLoS ONE**, 3: e3033, 2008 (査読有)

[学会発表](計37件)

1. Nakato, G., Yamashita, T., Yonemura, S., Sugihara, K., Nakatsu, F., Hase, K., Murakami, T., Asano, M., Ohno, H. Analysis of epithelial-specific AP-1B-deficient mice. 第40回日本発生生物学会・第59回日本細胞生物学会合同大会(2007年5月30日)
2. Takatsu, H., Hase, K., Ohmae, M., Ohshima, S., Yamamoto, A., Ohno, H. CD300 antigen like family member G: A novel Ig receptor like protein exclusively expressed on capillary endothelium. 第40回日本発生生物学会・第59回日本細胞生物学会合同大会(2007年5月30日)
3. 福田真嗣、中藤学、中西裕美子、三浦克吉、伊藤喜久治、菊地淳、大野博司 宿主—腸内フローラ間相互作用の解析とその評価系の構築 第11回腸内細菌学会(2007年6月12日)
4. Fukuda, S., Nakato, G., Miura, K., Kawano, K., Hase, K., Itoh, K., Ohno, H. Differential gene expression profiles of follicle-associated epithelium covering murine intestinal Peyer's patches in response to host-bacterial cross-talks. 13<sup>th</sup> International Congress of mucosal Immunology (2007年7月10日)
5. Kawano, K., Hase, K., Fukuda, S., Murakami, T., Waguri, S., Itoh, K., Ohno, H. Identification of a new endocytic receptor expressed in the apical plasma membrane of M cells. 13<sup>th</sup> International Congress of mucosal Immunology(2007年7月10日)
6. Nakato, G., Fukuda, S., Takatsu, H., Murakami, T., Kawano, K., Hase, K., Ohno, H. Endogenous prion protein expressed on the apical plasma membrane in M cells

- could function as a potential antigen uptake receptor. 13<sup>th</sup> International Congress of mucosal Immunology(2007年7月10日)
7. Hase, K., Itoh, K., Ebisawa, M., Ohshima, S., Fagarasan, S., Ohno, H. Activation-induced cytidine deaminase deficiency causes severe gastritis with mucosal hyperplasia. 13<sup>th</sup> International Congress of mucosal Immunology(2007年7月11日)
  8. Ebisawa, M., Hase, K., Ohno, H. Identification of CD11c<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> cells in the mucosa-associated lymphoid tissues: A potential role in M cell development. 13<sup>th</sup> International Congress of mucosal Immunology(2007年7月11日)
  9. Hase, K., Takatsu, H., Kawano, S., Ohno, H. M-Sec: the M cell-specific Sec family molecule that regulates tunneling nanotubule (TNT) formation. 第37回日本免疫学会総会・学術集会(2007年11月20日)
  10. Kawano, K., Hase, K., Ohno, H. Identification of molecules expressed in FAE and M cells to be involved in mucosal immunity. 第37回日本免疫学会総会・学術集会(2007年11月21日)
  11. Ebisawa, M., Hase, K., Ohno, H. Identification of a CD11c<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> unique cell population in the mucosa-associated lymphoid tissues: A potential role in M cell development. 第37回日本免疫学会学術集会(2007年11月21日)
  12. Takahashi, D., Hase, K., Ohno, H. Epithelial-specific adaptor complex, AP-1B is essential for maintenance of immunological tolerance in the colon. 第37回日本免疫学会学術集会(2007年11月21日)
  13. Kawano, K., Hase, K., Fukuda, S., Nakato, G., Murakami, T., Ebisawa, M., Itoh, K., Ohno, H. Bacterial adhesin is a ligand for endocytic receptor glycoprotein 2 expressed on M cells. 第37回日本免疫学会学術集会(2007年11月21日)
  14. Date, Y., Ebisawa, M., Kawano, K., Fukuda, S., Hase, K., Tsuneda, S., Itoh, K., Ohno, H. Psg18 is specifically expressed in follicle-associated epithelium. 第37回日本免疫学会学術集会(2007年11月21日)
  15. Fukuda, S., Nakato, G., Miura, K., Date, Y., Yokosawa, K., Kawano, K., Hase, K., Tsuneda, S., Itoh, K., Ohno, H. Gene expression profiles of follicle-associated epithelium covering murine intestinal Peyer's patches in response to host-bacterial cross-talk. 第37回日本免疫学会学術集会(2007年11月21日)
  16. Nakato, G., Fukuda, S., Takatsu, H., Murakami, T., Kawano, K., Hase, K., Ohno, H. Endogenous prion protein expressed on M cells: A potential antigen uptake receptor. 第37回日本免疫学会学術集会(2007年11月21日)
  17. Date, Y., Nakanishi, Y., Fukuda, S., Tsuneda, S., Ohno, H., Kikuchi, J. ニュートリメタボノミクスにおける安定同位体標識技術の適用 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会(2007年12月13日)
  18. Nakanishi, Y., Fukuda, S., Chikayama, E., Kimura, Y., Ohno, H., Kikuchi, J. (2007) 腸内細菌群のニュートリメタボノミクス基盤技術の構築 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会(2007年12月13日)
  19. Ito, M., Kitamura, H., Kikuguchi, C., Yuasa, T., Ohara, O., Ohno, H. 非ストレス状態におけるJNKによる翻訳調節 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会(2007年12月13日)
  20. 中西由美子、福田真嗣、伊達康博、加藤完、坪井裕理、常田聡、大野博司、菊地淳栄養源に伴う腸内環境変動の微生物群集構造解析法に基づく評価 日本農芸化学会2008年度大会(2008年3月27日)
  21. Mandai, Y., Hase, K., Sato, T., Takahashi, D., Ebisawa, M., Katsuno, Y., Saito, Y., Ohno, H. (2008) CXCR6 is upregulated in effector memory CD4<sup>+</sup> T cells infiltrating into chronically inflamed colonic tissue. Digestive Disease Week- (2008年5月19日)
  22. Sugiyama, M., Ohno, H., Yoshida, H. Spatial and temporal specific expression patterns of RANLK/RANK in developing peripheral lymphoid organs. 第38回日本免疫学会学術集会(2008年12月2日)
  23. Nakato, G., Hase, K., Fukuda, S., Kawano, K., Ohno, H. *Brucella abortus* is taken up via intestinal M cells by interacting with cellular prion protein. 第38回日本免疫学会学術集会(2008年12月2日)
  24. Takahashi, D., Hase, K., Ohno, H. Deficiency of epithelium-specific basolateral sorting factor AP-1B heads to spontaneous development of colitis. 第38回日本免疫学会学術集会(2008年12月3日)
  25. Mandai, Y., Takahashi, D., Hase, K., Sato, T., Ebisawa, M., Katsuno, Y., Ohno, H. CXCR6 is upregulated in effector CD4<sup>+</sup> T cells infiltrating into chronically inflamed colonic tissue. 第38回日本免疫学会学術集会(2008年12月3日)
  26. 吉田理人、寺原和孝、野地智法、Pontes, G. S., 長谷耕二、大野博司、幸義和、清野宏

- Comprehensive gene expression profiling of antigen-sampling M cells: Specific expression of GP2 and MLP genes by Peyer's patch M cells. 第 38 回日本免疫学会学術集会(2008 年 12 月 3 日)
27. Pontes, G. S., Toshida, M., Nochi, T., Hase, K., Ohno, H., Terahara, K., Yuki, Y., Koyono, H. Glycoprotein 2 is specifically expressed on the apical membrane of Peyre's patch M cells but not Villous M cells. 第 38 回日本免疫学会学術集会(2008 年 12 月 3 日)
28. Date, Y., Fukuda, S., Hase, K., Tsuneda, S., Ohno, H. Comprehensive analysis of the expression of M-cell-associated proteins among mucosa-associated lymphoid tissue. 第 38 回日本免疫学会学術集会(2008 年 12 月 3 日)
29. Hase, K., Takatsu, H., Kimura, S., Ohno, H. Tunneling nanotubes formed by Peyer's patch M cells: Potential function as the antigen-transporting web. 第 38 回日本免疫学会学術集会(2008 年 12 月 3 日)
30. 福田真嗣、大野博司リンパ濾胞上皮層における宿主-微生物相互作用の解析 Hindgut Club Japan 2008(2008年12月6日)
31. 山崎龍、木村俊介、長谷耕二、伊達康博、海老澤昌史、大野博司小腸パイエル板M細胞におけるCCL9の機能解析 Hindgut Club Japan 2008 (2008年12月6日)
32. 加藤完、伊達康博、福田真嗣、中西由美子、近山英輔、坪井裕理、常田聡、守屋繁春、菊地淳、大野博司 腸内環境を評価するためのバクテリア発現遺伝子解析法の構築 Hindgut Club Japan 2008(2008年12月6日)
33. 加藤完、伊達康博、福田真嗣、中西由美子、近山英輔、坪井裕理、常田聡、守屋繁春、菊地淳、大野博司バクテリア発現遺伝子情報を付与したDGGE-NMR相関解析法による腸内環境評価系の構築 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会(2008 年 12 月 11 日)
34. 中西由美子、縫島裕美、福田真嗣、加藤完、梅原三貴久、大野博司、菊地淳腸内細菌の代謝変動に着目した植物性プレバイオティクス候補の探索 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会(2008 年 12 月 11 日)
35. 伊藤誠敏、北村浩、菊口千智、湯浅朋子、大野博司、小原収 通常培養状態におけるc-Jun N-terminal kinase (JNK)による翻訳制御 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会(2008 年 12 月 12 日)
36. Fukuda, S., Nakanishi, Y., Toh, H., Yoshimura, K., Oshima, K., Morita, H., Tobe, T., Itoh, K., Kikuchi, J., Hattori, M., Ohno, H. Multi-omic analysis identifies microbial metabolites to protect host from enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 lethal infection. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology "Innate, Adaptive and Regulatory Immune Responses to Intestinal Microbiota" (2009 年 1 月 14 日)
37. Kawano, K., Hase, K., Nochi, T., Pontes, G. S., Fukuda, S., Nakato, G., Ebisawa, M., Iimura, M., Fukuoka, S., Waguri, S., Itoh, K., Kiyono, H., Ohno, H. Glycoprotein 2, a transcytotic receptor expressed by intestinal M cells, plays a critical role in immunosurveillance against enterobacteria. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology "Innate, Adaptive and Regulatory Immune Responses to Intestinal Microbiota" (2009 年 1 月 16 日)

〔産業財産権〕

出願状況(計2件)

名称: 原核生物、特に、真性細菌の cDNA の簡易な調整方法

発明者: 守屋繁春、加藤完、福田真嗣、大野博司、菊地淳

権利者: 独立行政法人理化学研究所

種類: 発明

番号: 特願 2008-52503

出願年月日: 2008 年 3 月 3 日

国内外の別: 国内

名称: IgA 腎症の予測方法および IgA 腎症患者の選択方法

発明者: 長澤康行、飯尾健一郎、猪阪善隆、福田真嗣、大野博司

権利者: 国立大学法人大阪大学、独立行政法人理化学研究所

種類: 発明

番号: 特願 2009-29227

出願年月日: 2009 年 2 月 123 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://leib.rcai.riken.jp/riken/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大野 博司 (OHNO HIROSHI)

独立行政法人理化学研究所・免疫系構築研究チーム・チームリーダー

研究者番号: 50233226