

令和 6 年 4 月 15 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03450

研究課題名(和文) 腸管免疫末梢教育機構の破綻による炎症遷延化の解明

研究課題名(英文) Dysfunction of mucosal immune education system in chronic inflammation

研究代表者

倉島 洋介 (Kurashima, Yosuke)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：30729372

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：免疫細胞の多くは、体の中のそれぞれの臓器や組織の微小環境の変化に応じて適切に機能するように制御されており、これは「組織特異性」として知られる。我々の研究から間葉系細胞がもつ、免疫細胞に対する組織特異性の誘導作用「免疫末梢教育機構」の存在が明らかとなっている。一方で、慢性炎症では細胞外マトリックスを過剰な産生など、間葉系細胞の機能が破綻しており微小環境における免疫末梢教育の攪乱が起きていることが推察される。本研究では、腸管線維化に関わる腸管間葉系細胞の同定と「免疫末梢教育機構」の破綻についての解析を進め、異所的な間葉系細胞の集積による炎症細胞の過剰かつ持続的な活性の分子機序の一端が見出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

間葉系細胞による末梢組織での免疫細胞の成熟機序である「免疫末梢教育機構」を明らかにすることは、組織恒常性の維持機構の理解と疾患発症における分子実態の解明につながる。本研究から、炎症の遷延化に関わる間葉系細胞群の同定、さらに細胞間相互作用並びに標的分子が見出された。さらに、実験動物モデルでの結果のみならず、ヒト検体を用いた解析からも同様の分子機構が腸炎の重症化に寄与している可能性が示唆されており、本研究課題による成果を基盤として、トランスレーショナルなアプローチによる更なる詳細な解析が期待される。

研究成果の概要(英文)：Many types of immune cells are controlled to function appropriately depending on the microenvironment of tissues and organs, mediated by mesenchymal cells, which is known as "tissue specificity". Based on our research, the mechanism of inducing tissue specificity for the immune cells at peripheral site, called the "peripheral immune education system" has been revealed. On the other hand, it has been known that the function of mesenchymal cells is disrupted in chronic inflammation, such as excessive production of extracellular matrix, and it is speculated that disturbance of peripheral immune education system in the microenvironment occurs in this condition.

In this study, we aimed the identification of mesenchymal cells involved in intestinal fibrosis and the mechanisms of alteration of "peripheral immune education system" and it became clear that excessive activation of inflammatory cells is induced by the accumulation of ectopic mesenchymal cells in intestinal tissues.

研究分野：免疫学

キーワード：炎症性腸疾患 免疫末梢教育 線維芽細胞 間葉系細胞 慢性炎症 細胞間相互作用 粘膜免疫 線維化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

マスト細胞やマクロファージなどの自然免疫細胞は、体中の様々な臓器や組織の微小環境の差異や変化を感知して適切に働くように遺伝子発現や機能が制御されており、これは「組織特異性」として知られている。これまでの我々の過去の研究から、線維芽細胞や筋線維芽細胞といった間葉系細胞の新たな役割として、免疫細胞に対して各々の臓器や組織に特異的な機能を誘導することを見出しており、この間葉系細胞による末梢組織での免疫細胞の成熟および機能獲得様式を「免疫末梢教育機構」と呼ぶに至っている。

一方で、線維化をはじめとした慢性炎症時においては、細胞外マトリックスの過剰産生などをはじめ、間葉系細胞の本来保持する機能が亢進・破綻していると考えられ、炎症部位の微小環境において「免疫末梢教育の攪乱」が起こっていると推察される。腸管における慢性的な「免疫末梢教育機構の攪乱」は腸管線維化を導き、クローン病でみられるような線維性の狭窄を起し、結果として狭窄部の切除に至る。また、狭窄部の切除後も線維化の再発が課題であり、度重なる腸管切除は吸収不良等の生理機能の障害をきたす短腸症候群となる。つまり、「免疫末梢教育の攪乱」に関わる細胞や細胞間相互作用についての基礎的な解析は、線維化などの病態形成の解明に加えて、新規の疾患標的候補の同定にもつながると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、腸管線維化多発部位である密性不規則結合組織の粘膜下層といった腸管微小環境を構成する細胞集団について解析をする目的で、マウス腸管の解剖学的な層別分離法の確立を目指す。腸管の層別分離法の確立によって、腸管粘膜恒常性や修復、炎症に関わる線維芽細胞等の間葉系細胞を同定する。さらに、細胞単離や各層を構成する細胞集団についてのシングルセル解析によって、免疫細胞の機能を特異的に制御する間葉系細胞の同定を目指す。これらの解析結果を基盤とし、間葉系細胞の機能破綻による免疫末梢教育の攪乱機序と、組織破壊並びに腸管線維化誘導機序の解明を目指す。

3. 研究の方法

本研究では、腸管免疫末梢教育機構の破綻による炎症遷延化について明らかにする目的で、
腸管線維化に関わる腸管間葉系細胞の同定
病態形成を導く「免疫末梢教育機構」の破綻機序の解明
という2つの研究アプローチから研究を展開した。

腸管線維化に関わる腸管間葉系細胞の同定

未処置マウス並びにデキストラン硫酸ナトリウムの自由飲水による慢性炎症(線維化)モデルマウスを用いて、腸管を摘出し、腸管粘膜固有層、粘膜下層、外筋層をはじめとした腸管微小環境を構成する細胞を分離する方法を確立させる。腸管は上皮～粘膜、粘膜下層～外筋層と、解剖学的にいくつかの層に分かれており、ミルフィーユのような構成を成す。これらの層を分離する解析手法の最適化を行う。

さらに、分離した腸管組織の各層の構成細胞について、我々が以前に樹立した「抗腸管線維芽細胞抗体ライブラリー」を用いて、複数の種類から構成されていると予想される間葉系細胞集団について、表面マーカー等をもとに細分化を進める。さらに、シングルセル解析を実施し、各層を構成する細胞を1細胞レベルでの遺伝子発現を調べ、局在間での機能的差異や構成

細胞の違いについて調べる。

病態形成を導く「免疫末梢教育機構」の破綻機序の解明

デキストラン硫酸ナトリウムによる慢性炎症(線維化)モデルマウスを用いて、線維化を誘導し、線維化部に浸潤し、特異的に増加する免疫細胞群を特定する。局所的に増加した免疫細胞と間葉系細胞との分子間相互作用について解析を進める。

4. 研究成果

腸管線維化に関わる腸管間葉系細胞の同定

マウス腸管の微小環境を構成する細胞について詳細な解析をする目的で、デキストラン硫酸ナトリウム自由飲水による腸管慢性炎症(線維化)を誘導し、大腸組織の各部位について解析した。具体的には、マウスの大腸組織を単離して、非酵素処理後に極小撮子を用いて、マウス大腸を上皮層・上皮下層・陰窩・粘膜固有層・粘膜筋板・粘膜下組織・筋層という7つの層に分離し構成細胞についてフローサイトメトリー解析を行った。

このような新たな腸管微小環境の分離法を「腸管層別分離法(stratified analysis)」と命名し、各微小環境を構成する細胞集団についてフローサイトメトリー解析や10Xクロミウムを用いた単一細胞遺伝子解析を可能とした。

腸管層別分離法によって分離した粘膜層や陰窩、粘膜下層、筋層に局在、集積する線維芽細胞に着目し、解析を進めたところ、脂肪細胞から産生されるホルモンの一つであるレプチンに対する受容体(Lepr)を発現するLepr陽性の間葉系細胞集団を見出した。この細胞集団は、特にマウスの大腸陰窩部に局限していることを明らかにした。陰窩の上皮幹細胞の増殖因子の産生細胞は、小腸陰窩ではパネート細胞が主たる細胞として考えられているが、パネート細胞が存在しない大腸陰窩においては、テロサイトもしくはトロポサイト、線維芽細胞等のヘテロな間葉系細胞集団であると考えられている。そこで、Leprを保持する間葉系細胞について解析を進めたところ、CD34とCD81を発現する線維芽細胞であることが示された。さらに、その機能について解析を進めたところ、レプチン-Leprシグナルによって上皮幹細胞に作用するサイトカインの一つである、Wnt2bの産生が誘導される細胞集団であることを新たに見出した。Leprシグナルの欠損によって、CD34陽性CD81陽性線維芽細胞からのWnt2b産生が低下し、腸炎の粘膜修復が遅延することが示された。以上から、Lepr陽性線維芽細胞並びにレプチンシグナルが腸管の粘膜バリア修復に寄与することを見出した。また、他グループからも、陰窩のLepr陽性間葉系細胞がレプチン-Igf1シグナルを介して上皮幹細胞の増殖に寄与することが示され(Deng, M. et al. Cell Res. 2022)、食餌刺激により機能を獲得する細胞であることから「diet-sensing mesenchymal cells」として名付けられた(Messina-Pacheco J et al., Cell Res. 2022)。

一方で、慢性炎症時においては、Leprを発現する線維芽細胞とは異なる、他の線維芽細胞集団が線維化部に増加することがフローサイトメトリー解析並びにシングルセル解析によって示された。この細胞集団は、特定の細胞接着因子並びにケモカイン産生能が非常に高い、活性化した状態の線維芽細胞であり、粘膜下層への集積が特徴的であった。この細胞集団については、新たな創薬標的細胞の候補として考えられる。

我々は本研究に先んじて、抗腸管線維芽細胞抗体ライブラリーを樹立しており、樹立した抗腸管線維芽細胞抗体の中には、腸炎マウスに予防的に投与することで線維化レベルを軽減させる抗体を得ている。そこで、線維化時に増加している粘膜下層の線維芽細胞集団に対して、上述の樹立抗体への結合(反応性)について評価したところ、本研究で見出した線維化関連線維

芽細胞集団は、我々が樹立した抗線維化抗体の標的細胞と一致することが示された。以上の結果から、マウス大腸の線維芽細胞は複数の亜集団で構成されており、粘膜修復に特化した細胞集団と、またそれとは異なる線維化促進に寄与する線維芽細胞が存在していることが示された。線維化コントロールについては更なる解析が必要とされる。

病態形成を導く「免疫末梢教育機構」の破綻機序の解明

上述の「腸管層別分離法(stratified analysis)」によって、線維芽細胞などの間葉系細胞に加えて、線維化時に粘膜下層で増加もしくは浸潤してくる免疫細胞群を特定し、線維芽細胞との分子間相互作用について解析を進めた。粘膜下組織で異所的に増加する細胞集団を同定し、この細胞がVCAM1と呼ばれる接着因子を顕著に発現していることが示された。そこで、VCAM1を介した細胞間相互作用について解析を進めた。その結果、粘膜、粘膜下組織、筋層において、VCAM1の標的細胞細胞の浸潤比率や種類がそれぞれの部位で異なることが示された。また、粘膜局所において発現する他の接着因子についても解析を進めたところ、腸管微小環境（層）によって発現している接着因子が異なっていることも明らかとなり、腸管微小環境への免疫細胞並びに炎症細胞のリクルート（遊走）および定着が組織内で綿密に制御されていることが示された。

さらに、粘膜下部におけるVCAM1のリガンドであるVLA4を発現する細胞についての機能解析から、過剰なVCAM1とVLA4陽性細胞が結合することで、細胞障害因子が放出することが見出された。以上のことから異所性の間葉系免疫系相互作用が線維化の原因となっている可能性が示された。

本研究から、腸管線維化において異所的な間葉系細胞の集積が起こり、炎症細胞の過剰かつ持続的な活性化（分化）が導かれるということが示された。以上から、「免疫末梢教育の攪乱」による腸管線維化誘導機序の一端が明らかとなった。

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 6件／うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Nakahashi-Ouchida R., Fujihashi K., Kurashima Y., Yuki Y., Kiyono H.	4. 巻 29
2. 論文標題 Nasal vaccines: solutions for respiratory infectious diseases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Trends in Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 124 ~ 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molmed.2022.10.009	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 Kobayashi H., Kimura M.Y., Hasegawa I., Suganuma E., Ikehara Y., Azuma K., Ito T., Ebata R., Kurashima Y., Kawasaki Y., Shiko Y., Saito N., Iwase H., Lee Y., Rivas M.N., Arditi M., Zuka M., Hamada H., Nakayama T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Increased Myosin light chain 9 expression during Kawasaki disease vasculitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	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/fimmu.2022.1036672	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 Z., Ernst P.B., Kiyono H., Kurashima Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Utilizing mast cells in a positive manner to overcome inflammatory and allergic diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	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/fimmu.2022.937120	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 Z., Tanaka I., Pan Z., Ernst P.B., Kiyono H., Kurashima Y.	4. 巻 52
2. 論文標題 Intestinal homeostasis and inflammation: Gut microbiota at the crossroads of pancreas-intestinal barrier axis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1035 ~ 1046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eji.202149532	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 Sato S., Kainuma K., Noda T., Ebisawa M., Futamura M., Imamura T., Miyagawa A., Nakajima S., Ogawa Y., Inomata T., Kan-o K., Kurashima Y., Masaki K., Myojin T., Nishioka Y., Sakashita M., Tamari M., Morita H., Adachi T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Evaluation of adrenaline auto-injector prescription profiles: A population-based, retrospective cohort study within the National Insurance Claims Database of Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergology International	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) 10.1016/j.alit.2022.02.002	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 Adachi T., Ogawa Y., Fukushi T., Ito K., Koizumi A., Shirabe M., Toriya M., Hirako J., Inomata T., Masaki K., Sasano R., Sato S., Kainuma K., Futamura M., Kano K., Kurashima Y., Nakajima S., Sakashita M., Morita H., Iwamoto A., Nishima S., Tamari M., Iizuka H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Research impact analysis of international funding agencies in the realm of allergy and immunology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergy	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) 10.1111/all.15249	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 Kamioka M., Goto Y., Nakamura K., Yokoi Y., Sugimoto R., Ohira S., Kurashima Y., Umemoto S., Sato S., Kunisawa J., Takahashi Y., Domino S.E., Renaud J.C., Nakae S., Iwakura Y., Ernst P.B., Ayabe T., Kiyono H.	4. 巻 119
2. 論文標題 Intestinal commensal microbiota and cytokines regulate Fut2 + Paneth cells for gut defense	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	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) 10.1073/pnas.2115230119	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 Z., Kurashima Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Two Sides of the Coin: Mast Cells as a Key Regulator of Allergy and Acute/Chronic Inflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1615 ~ 1615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10071615	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 Kurashima Y., Kigoshi T., Murasaki S., Arai F., Shimada K., Natsumi Seki N., Kim Y.G., Hase K., Ohno H., Kawano K., Ashida H., Suzuki T., Morimoto M., Saito Y., Sasou A., Goda Y., Yuki Y., Inagaki Y., Iijima H., Suda W., Hattori M., Kiyono H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Pancreatic glycoprotein 2 is a first line of defense for mucosal protection in intestinal inflammation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21277-2. 2021	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 Takasato Y., Kurashima Y., Kiuchi M., Kiyoshi Hirahara K., Murasaki S., Arai F., Nakamura M., Fujisawa K., Kunisawa J., Kubo M., Takemura N., Uematsu S., Akira S., Takahashi T., Nakayama T., Kiyono H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Orally desensitized mast cells form a regulatory network with Treg cells for the control of food allergy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 640 ~ 651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-020-00358-3	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 Matsumura S., Kurashima Y., Murasaki S., Morimoto M., Arai F., Saito Y., Katayama N., Kim D., Inagaki Y., Kudo T., Ernst P., Shimizu T., Kiyono H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Stratified layer analysis reveals intrinsic leptin stimulates cryptal mesenchymal cells for controlling mucosal inflammation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-75186-3	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 Takahashi I., Hosomi K., Nagatake T., Tobou H., Yamamoto D., Hayashi I., Kurashima Y., Sato S., Shibata N., Goto Y., Maruyama F., Nakagawa I., Kuwae A., Abe A., Kunisawa J., Kiyono H.	4. 巻 32
2. 論文標題 Persistent colonization of non-lymphoid tissue-resident macrophages by Stenotrophomonas maltophilia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 133-141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz071	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 Joo S., Suwanto A., Sato A., Nakahashi-Ouchida R., Mori H. Uchida Y., Sato S., Kurashima Y., Yuki Y., Fujihashi K., Kawaguchi Y., Kiyono H.	4. 巻 12
2. 論文標題 A role for the CCR5-CCL5 interaction in the preferential migration of HSV-2-specific effector cells to the vaginal mucosa upon nasal immunization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 1391 ~ 1403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-019-0203-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 -

1. 著者名 Nishida K., Hasegawa A., Yamasaki S., Uchida R., Ohashi W., Kurashima Y., Kunisawa J., Kimura S., Iwanaga T., Watarai H., Hase K., Ogura H., Nakayama M., Kashiwakura JI., Okayama Y., Kubo M., Ohara O., Kiyono H., Koseki H., Murakami M., Hirano T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Mast cells play role in wound healing through the Znt2/GPR39/IL-6 axis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-019-47132-5	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 Kurashima Y., Tokuhara D., Kamioka M., Inagaki Y., Kiyono H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Intrinsic Control of Surface Immune and Epithelial Homeostasis by Tissue-Resident Gut Stromal Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	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/fimmu.2019.01281	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 Hashizume-Takizawa T., Shibata N., Kurashima Y., Kiyono H., Kurita-Ochiai T., Fujihashi K.	4. 巻 31
2. 論文標題 Distinct roles for Peyer 's patch B cells for induction of antigen-specific IgA antibody responses in mice administered oral recombinant Salmonella	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 531 ~ 541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz029	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21件（うち招待講演 16件 / うち国際学会 9件）

1. 発表者名 Kurashima Y.
2. 発表標題 Elucidation of mucosal defense mechanism by hierarchical support system of digestive tract
3. 学会等名 International Symposium for Future Mucosal Vaccines: Safeguards and Innovations against Infectious Diseases (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kurashima Y.
2. 発表標題 Spatially Organized Multicellular Mesenchymal-Neural Hubs in Intestinal Mucosa
3. 学会等名 cSIMVA Workshop (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tanaka I., Murasaki S., Zhang Z., Black A., Ernst P.B., Kiyono H., Kurashima Y.
2. 発表標題 Elucidation of Disease-associated Mesenchymal Cells in the Tissue Microenvironment in Mice Colon
3. 学会等名 cSIMVA Workshop (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Zhang Z., Pan Z., Saito Y., Tanaka I., Black A., Ernst P.B., Kiyono H., Kurashima Y.
2. 発表標題 Identification of Pancreas GP2-binding Bacteria and Elucidation of its Pathogenicity in Intestinal Inflammation
3. 学会等名 cSIMVA Workshop (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 倉島 洋介
2. 発表標題 臓器・細胞連関による腸管粘膜保護
3. 学会等名 SAMURAI研究会 3rd (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kurashima Y.
2. 発表標題 Gut Microbiota at the Crossroads of Pancreas-Intestinal Barrier Axis
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 倉島 洋介
2. 発表標題 腸管バリア機能を強化する Lactobacillus 株のスクリーニングと有効性の検証
3. 学会等名 第22回DIJFカンファランス (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 倉島 洋介
2. 発表標題 マスト細胞のアレルゲンセンシング ~脱感作と抗アレルギー機能~
3. 学会等名 日本食品免疫学会第18回学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 倉島 洋介
2. 発表標題 食物アレルギー減感作療法におけるマスト細胞のフェノタイプ変化.
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 倉島 洋介
2. 発表標題 臍による腸管感染防御機構
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kurashima Y.
2. 発表標題 Pancreas-intestinal barrier axis and the control of commensal bacteria in intestinal inflammation
3. 学会等名 15th World Immune Regulation Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 倉島 洋介
2. 発表標題 腸内細菌の調整役としての「臍臓」の役割
3. 学会等名 SPC (Science Pioneers Consortium) 2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kurashima Y.
2. 発表標題 Two sides of the coin: mast cells as a key regulator of allergy and inflammation
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Katori A., Saito Y., Ernst PB., Kiyono H., Kurashima Y.
2. 発表標題 Orchestration of mucosal inflammation by mesenchymal uridine diphosphate-glucose receptor
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kurashima Y.
2. 発表標題 Pancreatic-Gut Axis for the Mucosal Protection
3. 学会等名 Joint Seminar of 'Chiba University Tenure Track Seminar Program and International Research and Development Center for Mucosal Vaccines (IMSUT) Vaccine Center Seimnar'（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 倉島 洋介, 清野 宏
2. 発表標題 腸内細菌の制御を担う新たな「臍臓」の役割
3. 学会等名 第24回腸内細菌学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kurashima Y.
2. 発表標題 Elucidation of novel mucosal protection pathways in the gut
3. 学会等名 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Immunology & Respiratory (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kurashima Y.
2. 発表標題 Bringing mucosal mast cells over to our side to overcome allergy
3. 学会等名 World Allergy Congress (WAC) 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kurashima Y.
2. 発表標題 Elucidation of novel pathways in the mucosal protection in the gut
3. 学会等名 CU-UCSD Center for Mucosal Immunology, Allergy and Vaccine Development Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kurashima Y.
2. 発表標題 Novel roles of accessory digestive organ in mucosal protection
3. 学会等名 JSPS-Crick Symposium on Gut Circuits (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kurashima Y., Takasato M., Kiuchi K., Hirahara S., Murasaki J., Kunisawa M., Kubo T., Nakayama T., Kiyono H.
2. 発表標題 Transient suppression and functional modulation of mucosal mast cells for the treatment of allergic disease
3. 学会等名 Immunology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 倉島 洋介	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 304
3. 書名 胆と膵. 44(3) 腸内細菌の制御を担う膵臓の役割	

1. 著者名 倉島 洋介, 清野 宏	4. 発行年 2023年
2. 出版社 アークメディア	5. 総ページ数 440
3. 書名 肝胆膵. 86(3) マイクロバイオームと膵腸連関	

1. 著者名 田中 和, 倉島 洋介	4. 発行年 2022年
2. 出版社 クリニコ出版	5. 総ページ数 128
3. 書名 アロスエルゴン 4. 2(1) 免疫応答の万事屋、マスト細胞の細胞間相互作用	

1. 著者名 田中 和, 潘 臻, 倉島 洋介, 清野 宏	4. 発行年 2022年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 250
3. 書名 臨床免疫・アレルギー科. 77(2) 膵臓Glycoprotein2による恒常性維持と腸炎回避機構	

1. 著者名 倉島 洋介	4. 発行年 2021年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 470
3. 書名 臨床免疫・アレルギー科. 76(4) 免疫療法の成功の秘訣：マスト細胞が持つアレルギー抑制機能をいかに引き出せるか	

1. 著者名 香取 明都, 潘 臻, 齊藤 ゆかり, 倉島 洋介	4. 発行年 2021年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 228
3. 書名 臨床免疫・アレルギー科. 76(2) 粘膜間葉系細胞による 修復と炎症遷延化	

1. 著者名 高里 良宏, 清野 宏, 倉島 洋介	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 236
3. 書名 臨床免疫・アレルギー科. 72(2) 経口免疫療法によるマスト細胞機能制御	

〔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			
米国	University of California, San Diego			