

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 12 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21580158

研究課題名（和文）

腸内共生菌が制御する大腸免疫応答の分子機構の解明と食品を用いた免疫調節

研究課題名（英文）The study of the immune responses of the large intestine regulated by the commensal bacteria and the immunomodulation by foods

研究代表者

細野 朗 (HOSONO AKIRA)

日本大学・生物資源科学部・准教授

研究者番号：70328706

研究成果の概要（和文）：

大腸には小腸に比べて多くの腸内細菌が存在し、完全に排除されることなく腸内での共生がみられる。本研究は、これまでにほとんど明らかにされていなかった大腸免疫系に注目し、腸内共生菌の定着が腸管免疫系組織の発達に寄与し、特に *Bacteroides* が腸管関連リンパ組織における活性化B細胞が集積する胚中心の形成や感染防御に重要な免疫グロブリンA産生を活性化することを明らかにした。さらに、大腸免疫系はこれらの腸内共生菌に対しては強い免疫応答は起こさない腸内共生系の重要な役割を担っている。

研究成果の概要（英文）：

There are huge numbers of commensal bacteria in the large intestine. In this study, we have found the immunoregulatory mechanism of anti-infectious responses (e.g. IgA production and germinal center formation) and the hyporesponsiveness of mucosal immunocytes to commensal bacteria in the large intestine.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・食品科学

キーワード：腸内細菌・大腸・免疫・IgA・共生

1. 研究開始当初の背景

(1)大腸の腸管免疫系の形成と IgA 産生機構における腸内共生菌の役割

腸管内に生息する細菌の特徴は、空腸・回腸といった小腸部位に比べて盲腸・結腸・直腸といった大腸部位には多くの嫌気性細菌が存在し、完全に排除されることなく腸内での共生がみられることである。腸内共生菌の定着が腸管免疫系の発達にも大きな影響を与えている。例えば、腸内共生菌をもたない無菌マウスにおいては腸管免疫系の誘導部位と考えられているパイエル板の形成が通常のマウスに比べて数、大きさとも未発達であり、宿主の感染防御にとって重要な IgA 産

生は通常マウスにおいて低応答性であること、また、セグメント細菌 (segmented filamentous bacteria; SFB) を無菌マウスに定着させると小腸腸上皮間リンパ球 (intestinal intraepithelial lymphocytes; IEL) の活性化がみられ、さらに IgA 産生細胞を増加させるなど、SFB が腸管免疫系の形成・維持に重要であること、また、無菌マウスは通常マウスに比べて腸上皮における糖鎖形成に異常がみられるのに対し、マウスにおける腸内共生菌の優勢菌の一つである *Bacteroides* を無菌マウスに単独定着させることによって、腸上皮細胞のグリコシル化を修飾することから、常在の腸内共生菌が腸上皮細胞分化にとって重要

な刺激となりうる可能性が示唆されていることなどである。我々もマウス腸内の優勢菌である *Bacteroides* が *Lactobacillus* よりもパイエル板 B 細胞の IgM から IgA 形質細胞への分化を促進し、IgA 産生応答を増強する特徴があることを既に見出している。しかし、腸内共生細菌のどのような分子刺激が腸管免疫系の形成や IgA 産生に必須な情報となりうるのかは、ほとんど明らかになっていなかった。

(2)大腸免疫系における腸内共生菌との相互作用

大腸内は腸内共生細菌の存在によって IgA 産生などの免疫応答が起こり、腸内細菌叢を構成する細菌数も量的なバランスが保たれていると考えられるが、一方で、大腸内に大量に存在する腸内共生細菌に対してはあまり過敏に免疫応答しない免疫寛容が成立していると思われる。このバランスが崩れたときに、炎症性腸疾患などの腸炎が発症する可能性がある。また、大腸内における腸管免疫系は、どのようなルートで抗原が入り、どういった作用機序で免疫応答が制御されているのかは、小腸の免疫系とは対照的に多くの不明な点が存在する。そこで、大腸免疫系の微生物抗原に対する応答の特徴を明らかにする必要がある。近年の機能性食品の中には、大腸内に到達して腸内の生理作用を助ける効果が期待されるプロバイオティクス細菌や、もともと自身の大腸内に生息する腸内共生菌を選択的に活性化させるプレバイオティクス（オリゴ糖や食物繊維など）を摂取することによって、大腸内環境を健全化させるものがあるが、それらの免疫系に対する作用機序については、詳細は不明である。

2. 研究の目的

(1)大腸の腸管免疫系の形成と IgA 産生機構における腸内共生菌の作用機序の解明

我々は、これまでに腸内共生菌の中でも *Bacteroides* に強い IgA 産生誘導能があることを見出し、特に IgA クラススイッチに必須の酵素 activation-induced cytidine deaminase (AID)の発現に強く関与していることを明らかにしている。そこで、腸内共生菌が腸管関連リンパ組織 (GALT) において IgA 産生に関与する B 細胞の活性化にどのような分子反応が誘導されるのか、さらに、無菌マウスにおいては、腸内共生菌を有する通常マウスに比べて GALT の組織形成や IgA 産生応答が未発達であることから、*Bacteroides* や *Lactobacillus* をはじめとする腸内共生菌がそれぞれどのように関与しているのかを個体レベルで明らかにすることをめざした。

(2)大腸免疫系における腸内共生菌との相互作用

これまでに、我々は盲腸リンパ節細胞と小腸パイエル板細胞応答を比較したところ、小腸パイエル板の微生物に対する免疫応答に比べ、盲腸リンパ節細胞の方がサイトカイン産生において低応答性であることを見出している。そこで、大腸免疫系における免疫応答の制御機構を明らかにするため、抗原提示細胞などの自然免疫系が微生物に対する低応答をどのように制御しているのか、小腸と大腸の細胞フェノタイプや遺伝子発現など、細胞分子レベルでの解明を行うことをめざした。さらに、MyD88 マウスをはじめとする TLR シグナルに対するノックアウトマウスを無菌化し、制

御された腸内共生細菌刺激に対する免疫感作をすることにより、in vivo での腸内共生菌と大腸免疫系応答の相互作用について検討を行った。

3. 研究の方法

(1)大腸の腸管免疫系の形成と IgA 産生機構における腸内共生菌の作用機序の解明

腸内細菌による直接的な免疫調節作用を検討できる評価モデルとして腸内共生菌をもたない無菌マウスを用い、さらに、特定の腸内細菌のみを有するノトバイオートマウスを作製することにより、マウス腸内細菌の中でも優勢菌の *Bacteroides* および *Lactobacillus* を用いて、IgA 産生応答に対する影響を調べた。すなわち、10~12 週齢の BALB/c マウスについて、通常の腸内細菌をもつコンベンショナル (CV) マウスとその無菌 (GF) マウスに対して、それぞれの腸粘膜中に分泌される総 IgA 量、粘膜固有層における IgA 産生細胞数を空腸・回腸を含む小腸部位、盲腸・結腸・直腸を含む大腸部位に分けて比較検討した。さらに、GF マウス由来 LP の IgM 陽性細胞を時期抗体分離法により精製し、*Bacteroides* または *Lactobacillus* 菌体と共培養することによって、IgA 産生の誘導を行う実験をした。実際に、腸内共生菌が生物個体の小腸部位、および大腸部位の IgA 産生に与える影響を解析するため、GF マウスにマウス腸内共生細菌の分離株で *B.*

acidifaciens type A43 (BA) または *L. johnsonii* 129 (LJ) を経口投与することによって定着させたノトバイオートマウスを作製し、腸管部位の免疫組織学的な検討を行った。

(2)大腸免疫系における腸内共生菌との相互作用

大腸に存在する腸管関連リンパ組織として、盲腸リンパ節 (cecal patch; CeP) や結腸リンパ節 (colonic patch; CoP) があるが、CeP は小腸の代表的免疫誘導リンパ装置である小腸パイエル板 (Peyer's patch; PP) と類似した組織の形成がみられるが、その機能については不明な点が多い。特に、CeP は腸内細菌をもたない無菌 (GF) マウスではその組織がほとんど発達していないことから、腸内共生菌の影響を強く受けていると考えられる。そこで、CV マウスより PP, CeP, および CoP 細胞を採取して調製し、TLR の mRNA 発現についてリアルタイム PCR 法により検討した。さらに、各細胞における BA および LJ 菌体との共培養により、産生される総 IgA 量、サイトカイン産生について検討した。

4. 研究成果

(1)大腸の腸管免疫系の形成と IgA 産生機構における腸内共生菌の作用機序の解明

GF および CV マウスの腸管粘膜組織中に分泌された総 IgA 量を測定したところ、CV マウスの方が GF マウスに比べて IgA 産生が顕著に高かった。このとき、粘膜固有層 (LP) における IgA 産生細胞、IgA 前駆細胞の割合を解析したところ、GF マウスの大腸では粘膜組織中の IgA 産生量、IgA 産生細胞、IgA 前駆細胞がほとんど誘導されなかった。つまり、このことは腸内共生細菌が大腸部位の IgA 産生応答に対して重要な役割を果たしていることを示している。さらに、GF マウス由来 LP の IgM⁺細胞に *Bacteroides* または *Lactobacillus* 刺激を与えると、*Bacteroides* には *Lactobacillus* に比べて有意に高い IgA 産生

を誘導することが明らかになった。また、CV マウス由来小腸パイエル板細胞を *Bacteroides* または *Lactobacillus* と共培養した際にも、IgA 産生を強く誘導したのは *Bacteroides* であった。このとき、*Bacteroides* は IgA へのクラススイッチを誘導する作用が *Lactobacillus* に比べて高い可能性が考えられ、腸内細菌によって IgA 産生応答に対する影響が異なることが明らかになった。また、マウス腸内共生細菌の分離株で *B. acidifaciens* type A43 を含む *Bacteroides* 3 菌株と *L. johnsonii* 129 を含む *Lactobacillus* 3 菌株を用いてパイエル板細胞の IgA 産生誘導試験を行ったところ、IgA 産生量は *Lactobacillus* よりも *Bacteroides* の方が有意に高かった。このとき、パイエル板細胞の IgM から IgA へのクラススイッチに必須の酵素である Activation-induced cytidine deaminase (AID) の mRNA 発現量、および IgA 産生細胞の割合も *Bacteroides* の方が *Lactobacillus* よりも高い割合を示した。

一方、BA マウスおよび LJ マウスを作製し、腸管組織中の IgA 産生量、IgA 産生細胞の割合を解析したところ、菌体接種 2 週間後、大腸部位における IgA 産生量は BA マウスの方が LJ マウスに比べて有意に高く、大腸粘膜固有層中の IgA⁺細胞数の発現も BA マウスの方が高かった。このとき、大腸および小腸のリンパ節における組織観察をしたところ、無菌マウスでは小腸パイエル板、盲腸リンパ節において胚中心の形成がほとんどみられず、LJ マウスでは小腸パイエル板では胚中心がみられたが、盲腸リンパ節においては観察することができなかった。一方、BJ マウス、および通常マウスでは小腸パイエル板、盲腸リンパ節とも胚中心の形成が観察された。さらに、大腸部位および小腸部位における IgA 陽性細胞の割合を免疫組織学的な解析により行ったところ、無菌マウスや LJ マウスには大腸部位にはほとんど IgA 陽性細胞が検出されなかったが、BA マウスや通常マウスには IgA 陽性細胞が顕著に観察することができた。したがって、腸管への *Bacteroides* 定着は腸管粘膜における IgA 産生の誘導を活性化するのはたつきが *in vivo* でも観察することができた。特に、偏性嫌気性菌である *Bacteroides* の腸内への定着は大腸部位において顕著に細菌数が増加し、そこで B 細胞の分化の場である胚中心の形成を促し、IgA 産生細胞を増加させていることが示唆された。

(2)大腸免疫系における腸内共生菌との相互作用

CeP は腸内細菌をもたない無菌 (GF) マウスではその組織がほとんど発達していないことから、腸内共生菌の影響を強く受けられていると考えられた。CeP 細胞は PP 細胞に比べて腸内共生菌の刺激に対して炎症性サイトカイン (IL-12p40) 産生が低応答であった。このとき、微生物抗原に対するパターン認識受容体である Toll 様受容体 (TLR) の発現は、通常 (CV) マウスの CeP 細胞と PP 細胞のそれぞれの T 細胞除去画分 (Thy1.2 細胞) を腸内共生菌由来 *Lactobacillus*, *Bacteroides* の菌体成分と共培養すると、TLR2, 4, 6 の mRNA 発現は CP の方が PP に比べて低い特徴がみられた。また、腸内細菌の影響による腸管上皮細胞 (IEC) における遺伝子発現について網羅的遺伝子解析を行ったところ、抗菌ペプチドである α -defensin の発現は小腸 IEC において GF マウスよりも CV マウスの方が高いの

に対し、大腸 IEC では CV マウスよりも GF マウスの方が高発現であった。すなわち、腸内共生菌との接触が多い大腸免疫系は、小腸免疫系に比べて腸内共生菌によって惹起される免疫応答が低応答化されるように制御されているしくみがあると考えられる。一方で、大腸 IEC におけるケモカイン CCL25 の発現は腸内細菌により抑制され、逆に CXCL1 の発現は高いことから、CCL 及び CXCL ケモカインの生理的機能に違いがあり、腸内細菌がそのバランスを調節することにより腸管内の恒常性維持に貢献する可能性が示唆された。

さらに、膨大な腸内共生菌とともに腸内共生系が維持されている大腸免疫系に注目し、小腸免疫系との比較を行うことによって腸内共生系における免疫応答の特性を解明する目的で、無菌マウス及び特定の細菌のみ有するノトバイオームマウスを用いて腸内共生菌を制御し、その条件下における免疫応答について解析した。大腸に存在する腸管関連リンパ組織の CeP や CoP が、小腸の PP と同様に腸管免疫系の誘導リンパ装置として考えられることから、各細胞の菌体成分に対する免疫応答を比較検討した。無菌マウスにおいては PP および CeP のリンパ組織は通常マウスに比べて未発達であり、細胞数が少ないにもかかわらず、CoP は無菌マウスと通常マウスにおける組織のサイズや細胞数に大きな差はみられなかった。一方、腸管免疫系における感染防御反応として知られる IgA や抑制性サイトカインである IL-10 産生応答については、腸内共生菌である *Bacteroides* または *Lactobacillus* の *ex vivo* での菌体刺激に対して、通常マウスの CoP 細胞は PP 細胞や CeP 細胞に比べて IgA の高産生がみられたが、無菌マウスの CoP 細胞は IgA および IL-10 産生などの応答が顕著に低応答化していることが明らかになった。すなわち、腸内共生菌の定着により、結腸部位においては腸内共生菌によって腸内共生菌のバランスの維持や過剰な炎症反応を制御する免疫系が構築されている特徴が示唆された。

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 13 件)

- ① 杉由高, 高橋恭子, 細野朗, 上野川修一. 腸内細菌に対する低応答性と腸管上皮細胞における Toll-interacting protein (Tollip) の発現. *臨床免疫・アレルギー科*, 査読無. 57, 2012, 14-19.
- ② 細野朗, 高橋恭子, 上野川修一. 腸管に共生する腸内細菌が誘導・制御するレギュラトリー T 細胞および活性化 B 細胞. *臨床免疫・アレルギー科*. 査読無. 56, 2011, 721-727.
- ③ Takahashi K, Sugi Y, Nakano K, Tsuda M, Kurihara K, Hosono A, Kaminogawa S. Epigenetic control of the host gene by commensal bacteria in large intestinal epithelial cells. *J. Biol. Chem.*, 査読有. 286, 2011, 35755-35762.
- ④ Sugi Y, Takahashi K, Nakano K, Hosono A, Kaminogawa S. Transcription of the Tollip gene is elevated in intestinal epithelial cells through impaired O-GlcNAcylation-dependent nuclear

translocation of the negative regulator Elf-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 査読有. 412, 2011, 704-709.

- ⑤ Kunii J, Takahashi K, Kasakura K, Tsuda M, Nakano K, Hosono A, Kaminogawa S. Commensal bacteria promote migration of mast cells into the intestine. *Immunobiol.*, 査読有. 216, 2011, 692-697.
- ⑥ Hiramatsu Y, Hosono A, Konno T, Nakanishi Y, Muto M, Suyama A, Hachimura S, Sato R, Takahashi K, Kaminogawa S. Orally administered *Bifidobacterium* triggers immune responses following capture by CD11c⁺ cells in Peyer's patches and cecal patches. *Cytotechnology*, 査読有. 63, 2011, 307-317.
- ⑦ 細野朗, 平松靖浩, 上野川修一. 生菌整腸薬の Topics ④—菌が生きていないと効果はないの?. *薬局*, 査読無. 62, 2011, 433-436.
- ⑧ 杉由高, 細野朗. 宿主と共生する腸内細菌をとりまく腸管機能—腸管上皮細胞のもつ免疫学的低応答性の特徴—. *科学と工業* 査読無. 84, 2010, 420-425.
- ⑨ 國井潤一, 高橋恭子, 笠倉和巳, 清野妃呂子, 細野朗, 上野川修一. 腸管マスト細胞の数および機能への腸内細菌の影響. *無菌生物*, 査読無. 40, 2010, 60-63.
- ⑩ 大山堯人, 細野朗, 鈴木あみ, 柳橋努, 津田真人, 八村敏志, 高橋宜聖, 伊藤喜久治, 平山和宏, 高橋恭子, 上野川修一. *Bacteroides* を定着させたノドパイオートマウスのパイエル板細胞は他の腸内共生菌の刺激に対しても効率的に IgA 産生を誘導する. *無菌生物*, 査読無. 40, 2010, 64-68.
- ⑪ Tsuda M, Hosono A, Yanagibashi T, Kihara-Fujioka M, Hachimura S, Itoh K, Hirayama K, Takahashi K, Kaminogawa S. Intestinal commensal bacteria promote T cell hyporesponsiveness and down-regulate the serum antibody responses induced by dietary antigen. *Immunol. Lett.*, 査読有. 132, 2010, 45-52.
- ⑫ Harata G, He F, Takahashi K, Hosono A, Kawase M, Kubota A, Hiramatsu M, Kaminogawa S. *Bifidobacterium* suppresses IgE-mediated degranulation of rat basophilic leukemia (RBL-2H3) cells. *Microbiol. Immunol.*, 査読有. 2010, 54-57.
- ⑬ Takahashi K, Sugi Y, Hosono A, Kaminogawa S. Epigenetic regulation of TLR4 gene expression in intestinal epithelial cells for the maintenance of intestinal homeostasis. *J. Immunol.*, 査読有. 2009, 6522-6529.

[学会発表] (計 43 件)

- ① 横井勇祐, 高橋宜聖, 小川晋平, 梅田幸子, 石井俊祐, 山田潔, 戸塚護, 佐藤隆一郎, 細野朗, 上野川修一, 八村敏志. 粘膜組織に存在する IgA 産生促進 CD3-IL-2R⁺細胞のユニークな性状. 日本農芸化学会 2012 年度大会, 2012 年 3 月 22-26 日, 京都女子大 (京都).
- ② 鈴木誠, 細野朗, 鈴木あみ, 柳橋努, 八村敏志, 高橋宜聖, 百瀬愛佳, 平山和宏, 伊藤喜久治, 高橋恭子, 上野川修一. 異なる部位の腸管関連リンパ組織におけ

IgA 産生応答の特徴. 日本農芸化学会 2012 年度大会, 2012 年 3 月 22-26 日, 京都女子大 (京都).

- ③ 相澤竜太郎, 細野朗, 鈴木あみ, 八村敏志, 百瀬愛佳, 平山和宏, 伊藤喜久治, 高橋恭子, 高橋宜聖, 上野川修一. 腸内共生菌が粘膜系 B 細胞応答に与える影響. 日本農芸化学会 2012 年度大会, 2012 年 3 月 22-26 日, 京都女子大 (京都).
- ④ 杉由高, 高橋恭子, 栗原健太, 中野興, 細野朗, 上野川修一. マウス腸管上皮における Tollip mRNA およびタンパクの発現解析. 日本農芸化学会 2012 年度大会, 2012 年 3 月 22-26 日, 京都女子大 (京都).
- ⑤ 栗原健太, 高橋恭子, 杉由高, 中野興, 細野朗, 上野川修一. 腸内共生菌によるマウス α -ディフェンシン遺伝子の発現調節機構. 日本農芸化学会 2012 年度大会, 2012 年 3 月 22-26 日, 京都女子大 (京都).
- ⑥ Onodera T, Aizawa R, Hosono A, Kaminogawa S, Kobayashi K, Takahashi Y. Role of Toll-like receptor signaling for the development and reactivation of virus-specific memory B cells. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会, 2011 年 11 月 27-29 日, 幕張メッセ (東京).
- ⑦ Takahashi K, Sugi Y, Tsuda M, Hosono A, Kaminogawa S. Effects of commensal bacteria on host gene expression in intestinal epithelial cells. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会, 2011 年 11 月 27-29 日, 幕張メッセ (東京).
- ⑧ Hamamoto Y, Hosono A, Tsuda M, Kamoi D, Hachimura S, Momose Y, Itoh K, Hirayama K, Takahashi K, Kaminogawa S. *Lactobacillus* mono-associated mice might be down-regulated the serum antibody levels induced by dietary antigen compared with *Bacteroides* mono-associated mice. The joint Meeting of the 17th International Symposium on Gnotobiology (ISG) and the 34th Congress of the Society for Microbial Ecology and Disease (SOMED), Nov. 20-23, 2012, Yokohama, Japan.
- ⑨ 鈴木誠, 高橋恭子, 濱本雄次, 細野朗, 上野川修一. 乳酸菌 *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 由来酸性多糖体による免疫調節作用. 日本食品免疫学会第 7 回学術大会 (JAFI 2011), 2011 年 10 月 18-19 日, 東京大学 (東京).
- ⑩ 石井俊祐, 八村敏志, 輪島隼一, 小川晋平, 高橋宜聖, 高橋恭子, 細野朗, 上野川修一. 腸内共生菌の IgA 産生に関わる免疫担当細胞に対する作用. 日本食品免疫学会第 7 回学術大会 (JAFI 2011), 2011 年 10 月 18-19 日, 東京大学 (東京).
- ⑪ 細野朗. 腸内共生菌による食物抗原に対する免疫応答の制御. 第 15 回腸内細菌学会シンポジウム 2「腸内細菌と健康とのかかわり」(招待講演), 2011 年 6 月 16-17 日, 東京医科歯科大学 (東京).
- ⑫ 細野朗, 今野拓馬, 笠倉和巳, 鈴木あみ・百瀬愛佳, 伊藤喜久治, 高橋恭子, 上野川修一. 小腸と大腸の免疫系細胞応答は部位や腸内環境により異なる特徴をもつ. 第 15 回腸内細菌学会, 2011 年 6 月 16-17 日, 東京医科歯科大学 (東京).
- ⑬ 石井俊祐, 八村敏志, 輪島隼一, 小川晋平, 高橋宜聖, 高橋恭子, 百瀬愛佳, 伊

- 藤喜久治, 細野朗, 上野川修一. 腸管 IgA 誘導に関わる免疫担当細胞の腸内共生菌刺激に対する応答性. 日本農芸化学会 2011 年度大会, 2011 年 3 月 25-28 日, 京都女子大学 (京都).
- ⑭ 鈴木誠, 高橋恭子, 濱本雄次, 細野朗, 上野川修一. 乳酸菌 OLL1073R-1 が産生する酸性多糖体の免疫調節作用. 日本農芸化学会 2011 年度大会, 2011 年 3 月 25-28 日, 京都女子大学 (京都).
- ⑮ 中野興, 高橋恭子, 杉由高, 津田真人, 細野朗, 上野川修一. 腸管上皮細胞の免疫関連遺伝子発現に及ぼす腸内細菌の影響. 日本農芸化学会 2011 年度大会, 2011 年 3 月 25-28 日, 京都女子大学 (京都).
- ⑯ 鈴木あみ, 細野朗, 大山堯人, 柳橋努, 八村敏志, 高橋宜聖, 百瀬愛佳, 伊藤喜久治, 高橋恭子, 上野川修一. 腸内共生菌の菌種の相違が腸管 IgA 産生応答に与える影響. 日本農芸化学会 2011 年度大会, 2011 年 3 月 25-28 日, 京都女子大学 (京都).
- ⑰ 杉由高, 高橋恭子, 中野興, 細野朗, 上野川修一. 腸管上皮における TLR シグナル抑制分子 Tollip の発現分布. 日本農芸化学会 2011 年度大会, 2011 年 3 月 25-28 日, 京都女子大学 (京都).
- ⑱ Onodera T, Aizawa R, Hosono A, Kaminogawa S, Kobayashi K, Takahashi Y. T-cell independent activation of virus-specific memory B cells requires Toll-like receptor signaling. 14th International Congress of Immunology (ICI 2010), 14th International Congress of Immunology (ICI 2010), Aug. 22-27, 2010, Kobe International Convention Center, Kobe, Japan.
- ⑲ Sugi Y, Takahashi K, Nakano K, Hosono A, Kaminogawa S. Molecular mechanisms of enhanced Tollip gene expression in intestinal epithelial cells for the hyporesponsiveness to commensal bacteria. 14th International Congress of Immunology (ICI 2010), 14th International Congress of Immunology (ICI 2010), Aug. 22-27, 2010, Kobe International Convention Center, Kobe, Japan.
- ⑳ Takahashi K, Sugi Y, Nakano K, Tsuda M, Hosono A and Kaminogawa S. Commensal bacteria contribute to the maintenance of symbiosis in the large intestine through epigenetic regulation of TLR4 gene expression in epithelial cells. 14th International Congress of Immunology (ICI 2010), 14th International Congress of Immunology (ICI 2010), Aug. 22-27, 2010, Kobe International Convention Center, Kobe, Japan.
- ㉑ 鈴木あみ, 細野朗, 大山堯人, 柳橋努, 八村敏志, 高橋宜聖, 百瀬愛佳, 伊藤喜久治, 高橋恭子, 上野川修一. 腸内共生菌のうち *Bacteroides* には腸管免疫系の IgA 産生を強く誘導する特徴をもつ. 第 14 回腸内細菌学会, 2010 年 6 月 17-18 日, 京都大学 (京都).
- ㉒ 小川晋平, 梅田幸子, 井田正幸, 細野朗, 出雲貴幸, 北川義徳, 木曾良信, 清水誠, 上野川修一, 八村敏志. 腸管 CD3⁺IL-2R⁺ 細胞の腸内共生菌・乳酸菌による IL-5 産生誘導. 日本食品免疫学会第 6 回学術大会 (JAFI 2010), 2010 年 6 月 1-2 日, 東京大学 (東京).
- ㉓ 鈴木あみ, 細野朗, 大山堯人, 柳橋努, 八村敏志, 高橋宜聖, 高橋恭子, 上野川修一. 腸内共生菌の *Lactobacillus* 及び *Bacteroides* の刺激によるパイエル板細胞の IgA 産生における特性比較. 日本食品免疫学会第 6 回学術大会 (JAFI 2010), 2010 年 6 月 1-2 日, 東京大学 (東京).
- ㉔ 中野興, 高橋恭子, 杉由高, 津田真人, 細野朗, 上野川修一. 腸管上皮細胞における免疫関連分子の発現に対する腸内細菌の関与. 日本食品免疫学会第 6 回学術大会 (JAFI 2010), 2010 年 6 月 1-2 日, 東京大学 (東京).
- ㉕ 杉由高, 高橋恭子, 中野興, 細野朗, 上野川修一. 腸管上皮細胞で TLR シグナル抑制分子 Tollip の発現が維持される分子メカニズム. 日本食品免疫学会第 6 回学術大会 (JAFI 2010), 2010 年 6 月 1-2 日, 東京大学 (東京).
- ㉖ 國井潤一, 高橋恭子, 笠倉和巳, 細野朗, 上野川修一. 腸内細菌が腸管マスト細胞の定着に及ぼす影響. 日本農芸化学会 2010 年度大会, 2010 年 3 月 27-30 日, 東京.
- ㉗ 大山堯人, 細野朗, 鈴木あみ, 柳橋努, 津田真人, 八村敏志, 高橋宜聖, 伊藤喜久治, 平山和宏, 高橋恭子, 上野川修一. *Bacteroides* の刺激を受けたパイエル板細胞における IgA 誘導の特徴. 日本農芸化学会 2010 年度大会, 2010 年 3 月 27-30 日, 東京.
- ㉘ 中野興, 高橋恭子, 杉由高, 津田真人, 細野朗, 上野川修一. マウス小腸及び大腸上皮細胞における免疫関連分子の発現に腸内共生菌が及ぼす影響. 日本農芸化学会 2010 年度大会, 2010 年 3 月 27-30 日, 東京.
- ㉙ 杉由高, 高橋恭子, 中野興, 細野朗, 上野川修一. 転写因子 E1f-1 による TLR シグナル抑制分子 Tollip の発現制御機構. 日本農芸化学会 2010 年度大会, 2010 年 3 月 27-30 日, 東京.
- ㉚ 國井潤一, 高橋恭子, 笠倉和巳, 清野妃呂子, 細野朗, 上野川修一. 腸管マスト細胞の数および機能への腸内細菌の影響. 第 43 回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会, 2010 年 1 月 21-22 日, 東京.
- ㉛ 大山堯人, 細野朗, 鈴木あみ, 柳橋努, 津田真人, 八村敏志, 高橋宜聖, 伊藤喜久治, 平山和宏, 高橋恭子, 上野川修一. *Bacteroides* を定着させたノートバイオオートマウスのパイエル板細胞は他の腸内共生菌の刺激に対しても効率的に IgA 産生を誘導する. 第 43 回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会, 2010 年 1 月 21-22 日, 東京.
- ㉜ 小野寺大志, 相澤竜太郎, 細野朗, 上野川修一, 小林和夫, 高橋宜聖. B-2 型の記憶 B 細胞はウイルス粒子により T 細胞非依存的に活性化する / T cell-independent activation of memory B cells with B-2 phenotype by whole virus particles. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 2009 年 12 月 2-4 日, 大阪.
- ㉝ Sugi Y, Takahashi K, Nakano K, Hosono A, Kaminogawa S. Regulation of Tollip gene expression by transcription factor E1f-1. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 2009

- 年 12 月 2-4 日, 大阪.
- ③④ Takahashi K, Sugi Y, Nakano K, Tsuda M, Hosono A, Kaminogawa S. Epigenetic regulation of TLR4 gene expression in intestinal epithelial cells. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 2009 年 12 月 2-4 日, 大阪.
- ③⑤ 杉由高, 高橋恭子, 細野朗, 上野川修一. 腸管上皮細胞における TLR シグナル抑制因子 Tollip の発現維持機構. 第 84 回日本栄養・食糧学会関東支部会・シンポジウム, 2009 年 9 月 19 日, 藤沢.
- ③⑥ 國井潤一, 高橋恭子, 笠倉和巳, 清野妃呂子, 細野朗, 上野川修一. 腸管マスト細胞の定着・終末分化における腸内細菌の役割. 第 84 回日本栄養・食糧学会関東支部会・シンポジウム, 2009 年 9 月 19 日, 藤沢.
- ③⑦ Umeda Y, Oawa S, Kaoka M, Takahashi Y, Itoh K, Yamada K, Kouro T, Tsuji N M, Hosono A, Totsuka M, Takatsu K, Kaminogawa S, Sato R, Hachimura S. CD3 IL-2R⁺ Peyer's patch cells respond to microbial stimuli, migrate to the lamina propria, secrete IL-5, and induce IgA production. The 14th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI 2009), Jul. 5-9, 2009, Boston, Massachusetts, USA.
- ③⑧ 柳橋努, 細野朗, 大山堯人, 津田真人, 八村敏志, 高橋宜聖, 伊藤喜久治, 平山和宏, 高橋恭子, 上野川修一. 腸内共生菌 *Bacteroides acidifaciens* は小腸よりも大腸の IgA 産生を強く誘導する. 第 13 回腸内細菌学会, 2009 年 6 月 11-12 日, 東京.
- ③⑨ 國井潤一, 高橋恭子, 笠倉和巳, 細野朗, 上野川修一. 腸内細菌による腸管マスト細胞の数及び機能の調節. 日本食品免疫学会 2009 年度大会 (JAFI 2009), 2009 年 5 月 26-27 日, 東京.
- ④⑩ 笠倉和巳, 高橋恭子, 細野朗, 上野川修一. TLR2 依存的なマスト細胞のアレルギー応答の抑制機序. 日本食品免疫学会 2009 年度大会 (JAFI 2009), 2009 年 5 月 26-27 日, 東京.
- ④⑪ 杉由高, 高橋恭子, 細野朗, 上野川修一. 転写因子 Elf-1 による Tollip 遺伝子の転写制御. 日本食品免疫学会 2009 年度大会 (JAFI 2009), 2009 年 5 月 26-27 日, 東京.
- ④⑫ 大山堯人, 細野朗, 柳橋努, 津田真人, 八村敏志, 高橋宜聖, 伊藤喜久治, 平山和宏, 高橋恭子, 上野川修一. マウス腸内共生菌が誘導する腸管 IgA 産生の特徴. 日本食品免疫学会 2009 年度大会 (JAFI 2009), 2009 年 5 月 26-27 日, 東京.
- ④⑬ 今野拓馬, 細野朗, 平松靖浩, 八村敏志, 高橋恭子, 上野川修一. 盲腸リンパ節における抗原の取り込みとサイトカイン産生の特徴. 日本食品免疫学会 2009 年度大会 (JAFI 2009), 2009 年 5 月 26-27 日, 東京.
- [図書] (計 7 件)
- ① 細野朗, 他, 丸善出版 (東京), 財団法人日本ビフィズス菌センター編: 腸内共生系のバイオサイエンス, 2011, 292 (126-133).
- ② 細野朗, 他, 朝倉書店 (東京), 日本食品免疫学会編: 食品免疫・アレルギーの事典. 2011, 488 (49-53, 65).
- ③ 細野朗, 他, 財団法人日本ビフィズス菌センター (東京), 上野川修一・山本憲二監修: 世紀を超えるビフィズス菌の研

- 究—その基礎と臨床応用から製品開発へ—, 2011, 426 (159-164).
- ④ 細野朗, 他, シーエムシー出版 (東京), 上野川修一監修: 免疫機能性食品の基礎と応用. 2010, 227 (35-40).
- ⑤ 笠倉和巳・高橋恭子・細野朗・上野川修一. シナジー (東京), 清野宏編集: 臨床粘膜免疫学, 2010, 722 (317-330).
- ⑥ 杉由高・細野朗・高橋恭子・上野川修一. シーエムシー出版 (東京), 池田義雄監修: ルミナコイドの保健機能と応用—食物繊維を超えて—. 2009, 296 (242-249).
- ⑦ 細野朗. 朝倉書店 (東京), 上野川修一・清水誠・鈴木英毅・高瀬光徳・堂迫俊一・元島英雅編: ミルクの事典, 2009, 557 (206-209).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

細野 朗 (HOSONO AKIRA)
 日本大学・生物資源科学部・准教授
 研究者番号: 70328706

(2) 研究分担者

上野川 修一 (KAMINOGAWA SHUICHI)
 日本大学・生物資源科学部・教授
 研究者番号: 50011954
 高橋 恭子 (TAKAHASHI KYOKO)
 日本大学・生物資源科学部・講師
 研究者番号: 70366574

(3) 連携研究者

なし ()

研究者番号: