

201101033B

厚生労働科学研究費補助金  
食品の安全確保推進研究事業

肥満・脂質代謝を標的にした機能性健康食品の  
免疫学的機能・安全性評価

平成22－23年度 総合研究報告書

研究代表者 國澤 純

平成24（2012）年5月

## 目 次

I.	構成員名簿	-----1
II.	統括研究報告	
	肥満・脂質代謝を標的にした機能性健康食品の免疫学的機能・安全性評価	
	國澤 純	-----2
III.	研究成果に関する一覧表	-----12
IV.	研究成果の刊行物・別刷（主要なもの）	-----15

# I. 構成員名簿

平成22年度～23年度 食品の安全確保推進研究事業  
肥満・脂質代謝を標的にした機能性健康食品の免疫学的機能・安全性評価

構成員名簿

	氏名	職名	所属	所属施設の所在地
代表者	國澤 純	講師	東京大学医科学研究所 感染・免疫部門炎症免疫学分野	〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1

本研究課題においては分担研究者を配していない。

## II. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）

総合研究報告書

肥満・脂質代謝を標的にした機能性健康食品の免疫学的機能・安全性評価

研究代表者： 國澤 純（東京大学医科学研究所 講師）

研究要旨： 現在、脂質代謝を標的にし、“やせる”“太らない”を謳った多くの機能性健康食品が開発されている。脂質は免疫制御や各種免疫疾患の発症において重要な役割を担っていることを考慮すると、脂質代謝を標的とした機能性健康食品が特に油の吸収部位である腸管組織における免疫機能に影響を与え、その結果、各種免疫疾患につながる危険性が考えられる。本事業においては脂質代謝を標的とした機能性健康食品、特に機能性食用油の免疫学的機能・安全性を評価することを目的とする。2年間に渡る本事業において、機能性食用油のうちジアシルグリセロールとヤシ科食用油に焦点を当て、これらの食用油を含む餌でマウスを飼育した際の腸管組織における基礎免疫機能、ならびに食物アレルギーモデルを適応した際の病態形成について解析した。ジアシルグリセロールから構成される餌で飼育したマウスはトリアシルグリセロールに比べ腸管免疫が活性化している傾向が認められた。またヤシ科の食用油のうちパーム油は腸管免疫の活性化を誘導する一方で、同じヤシ科食用油であるヤシ油は腸管免疫の機能にほとんど影響を示さないことが示された。

A. 研究目的

現在、“やせる”“太らない”を謳った機能性健康食品が開発されているが、その多くは脂質代謝を標的にしたものである。一方、脂質の代謝や吸収を司る腸管には多くの免疫担当細胞が存在し、生体の免疫学的防御と恒常性維持において重要な役割を担っている。研究代表者の研究を含む最近の研究結果から、食餌性脂質の量と質が腸管免疫の制御に深く関わっていること、ならびに腸管免疫を介した恒常性維持機構の破

綻が各種炎症・アレルギー性疾患などの免疫疾患の発症につながることを示されている。これらを考え合わせると脂質代謝を標的とした機能性健康食品が腸管免疫に影響を与え、その結果、各種免疫疾患につながる危険性が考えられる。しかしながら、食の安全性が危惧されている現在においても、脂質代謝を標的とした機能性健康食品と各種免疫疾患との関連に関する実験的検証はほとんど行われていないのが現状である。本研究においては、研究代表者がこれまで

行ってきた脂質を介した腸管免疫の制御と各種免疫疾患との関連に関する研究から得られた知的・技術基盤を発展させ、免疫学的手法やイメージングシステムを含む組織学的解析、脂質組成解析などの生化学的手法を駆使することで、脂質代謝を標的にした機能性健康食品、ジアシルグリセロールと飽和脂肪酸を多く含むヤシ油とパーム油に焦点をあて、免疫学的機能・安全性を評価することを目的とする。

ヤシ科の食用油のうちヤシ油は炭素鎖が 12 以下の中鎖脂肪酸が 80%以上を占めているという特徴を示す。これら中鎖脂肪酸は体内での分解が早いという性質を示すことから、体に油のつきにくい機能性食用油として市販されている。また近年、健康への影響が危惧されている飽和脂肪酸を多く含むことも特徴としており、炭素鎖 14 以上の長鎖脂肪酸も含めるとヤシ油は 90%以上が飽和脂肪酸となっている。また同じくヤシ科の食用油であるパーム油は、長鎖飽和脂肪酸であるパルミチン酸を多く含むという特徴を有し、酸化されにくい油として日本国内においても爆発的に使用量が増加している。

## B. 研究方法

各種機能性食用油を重量比で 4%含む特殊餌を作製し、その餌で 2 ヶ月間飼育したマウスにおける定常状態での腸管免疫応答と食物アレルギーモデルを適用した際の病態形成を解析した。以下に本実験で用いた食用油を示す。

1. ジアシルグリセロールを 90%、トリアシルグリセロールを 10%含む油をジアシルグリセロールとして用いた。コントロールとしてトリアシルグリセロールで 98%構成されている油を用いた。どちらの油もパルミチン酸 (3-5%)、ステアリン酸 (1-2%)、オレイン酸 (35-37%)、リノール酸 (47-49%)、リノレン酸 (8-9%) から構成される。

2. ヤシ科食用油 (ヤシ油、パーム油)、もしくはコントロールである大豆油を 4%含む餌を用いる。いずれもトリアシルグリセロールとしての形態をもつ。

これらのマウスにおいて、以下の項目を解析した。

1. 腸管 IgA の産生を糞便中の IgA 量を ELISA 法にて測定することで評価した。
2. IgA 産生形質細胞を IgA と CD138 を指標にしたフローサイトメトリーにて検出した。
3. T 細胞からのサイトカイン産生を測定するために *in vitro* で抗 CD3 抗体を用い刺激した際に培養上清中に産生されるサイトカインを CBA kit (BD Bioscience) により測定した。
4. 食物アレルギーモデル。フロイント完全アジュバントと混合したニワトリ卵白アルブミン (OVA) を背部皮下に投与することで全身感作を行った。全身感作の一週間後から週 3 回の頻度で OVA を経口投与することでアレルギー性下痢を誘導し、その症状を観察した。さらに OVA の経口投与 7 もしくは 8 回後に血清中の OVA 特異的 IgE 産生を ELISA 法で定量すると共に、フローサイトメーター法を用いた大腸組織へのマスト細

胞の浸潤と活性化を検証した。

(倫理面への配慮)

動物実験は東京大学医科学研究所のガイドラインに則り行った

## C. 研究結果

### 1. ジアシルグリセロール

腸管内においてグリセロールに代謝されることで吸収されにくいとされるジアシルグリセロールから構成される餌を用いて飼育したマウスにおいては、コントロールであるトリアシルグリセロールに比べ体重の増加が1割程度抑えられていた。これらのマウスのIgA産生を測定したところ、有意な差ではないもののIgA産生の増強が認められた。またIgA産生形質細胞をフローサイトメトリーにより検出したところ、小腸では大きな変化が認められなかったが、大腸においてIgA産生細胞数の増加が認められた。一方、大腸組織から回収したT細胞のサイトカイン産生については、測定したIFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-17では大きな変化が認められなかったが、抑制型サイトカインとして知られているIL-10の産生抑制が認められた。

これらの知見をもとに、食物アレルギーモデルを適用し、アレルギー疾患への影響を検討したところ、ジアシルグリセロール群でアレルギー誘導初期におけるアレルギー誘導の促進傾向が見られた。またこの結果と相関してアレルギー特異的IgE抗体の産生や大腸マスト細胞の浸潤が増加する傾

向が認められた(いずれも統計学的な有意差はなし)。

### 2. ヤシ科食用油

ヤシ科の食用油の免疫学的作用を明らかにする目的で、通常の大豆油の代わりにヤシ油、もしくはパーム油を4%含む餌を作製し、その餌で2ヶ月間飼育した。その結果、パーム油においては腸管免疫の活性化が観察され、IgAの産生が約2倍に増加していた。パーム油の特徴としてパルミチン酸が多く含まれるという性質に着目し、大豆油にパルミチン酸をパーム油に同程度となるよう加え、その油で作製した餌で飼育したマウスにおいて、パーム油と同様のIgAの産生増加が認められた。これらの結果から、パーム油が有するIgA産生の増強を担う責任脂肪酸の一つがパルミチン酸であることが示唆された。

パルミチン酸によるIgA産生増強機序を明らかにする目的でIgA産生形質細胞をフローサイトメトリーにより検出したところ、小腸では大きな変化が認められなかったが、大腸においてIgA産生細胞数の増加が認められた。一方、大腸組織から回収したT細胞のサイトカイン産生については、測定したIFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17のいずれにおいても大きな変化が認められなかった。

これらの知見をもとにパーム油を4%含む餌で飼育したマウスに食物アレルギーモデルを適用したところ、アレルギー性下痢の増悪化が認められた。パーム油は長鎖飽和脂肪酸であるパルミチン酸を多く含むこと



を特徴としており、飽和脂肪酸はデンマークを中心とした欧州で健康への影響が危惧されていることから飽和脂肪酸が影響を与えた可能性が考えられた。

そこで次に同じくヤシ科の食用油であるヤシ油に着目した。ヤシ油は 90%以上が飽和脂肪酸となっているが、パーム油と異なり 80%以上が炭素鎖 12 以下の中鎖脂肪酸である。これまでに報告されているように中鎖脂肪酸は速やかに分解されるため、ヤシ油から構成される餌で飼育した群では体重の増加抑制が認められた。これらのマウスにおいては、2ヶ月間飼育後も IgA の産生量に変化が認められなかった。また同様に食物アレルギーモデルを適用したところ、アレルギー性下痢の発症はコントロール群である大豆油と同程度であった。これらの結果と相関しアレルギー発症の誘導因子であるアレルギー特異的 IgE の産生に変化は認められなかった。さらに、アレルギー発症のエフェクター因子であるマスト細胞にも変化は認められなかった。

#### D. 考察

ヤシ科食用油は近年東南アジアを中心に輸入が増加している油であり、日本国民においても使用量が増えていると考えられる。今回の検討から腸管免疫の活性化を示すことが判明したパーム油は菜種油、大豆油に次いで日本国内で使用されている油であり、近年増加している免疫疾患との関連も含め検討が必要であると考えられる。また今回の検討から腸管免疫の活性化を担う責任脂肪酸

として同定したパルミチン酸は Toll 様受容体 4 などの自然免疫受容体のリガンドとなることで炎症を誘導することが最近報告されている。

一方、パーム油と同じヤシ科に属するヤシ油はパーム油とは異なり、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸などの中鎖脂肪酸を多く含む。これは日本国内において頻用されている菜種油や大豆油には全く含まれない脂肪酸であるため、その免疫学的作用が注目されたが、少なくとも 2ヶ月間の投与では免疫学的機能に違いは認められなかった。

またこれらのマウスに食物アレルギーモデルを適用したところ、パーム油ではアレルギー性下痢の発症が増悪化したのに対し、ヤシ油ではコントロール群である大豆油と同程度であった。これらを考えると同じ飽和脂肪酸でも炭素鎖の長さの違いにより免疫学的な効果は大きく異なることが考えられる。

またもう一つの機能性食用油であるジアシルグリセロールもパーム油と同様、特に大腸の免疫系を活性化することで IgA 産生を増強することが示された。興味深いことにその作用点はパーム油（パルミチン酸）と異なっており、抑制型サイトカインである IL-10 の産生阻害にあると思われる。この作用機序については今後の課題であるが、食物アレルギーモデルにおいて発症の促進傾向が認められたことから、今後はパーム油の検討と同様、免疫疾患との関連、ならびに長期的に与えた際の影響について検討

が必要になると思われる。

これら本事業により得られた知見は、“脂質と腸管免疫”といった新視点から機能性健康食品の安全性に関する情報提供となる。これは国民の健康維持に直結する食品安全行政にとって重要な知見となると共に、これらの研究から得られる知見を応用することで、各種免疫疾患のリスク低減による国民の保健医療、ならびに免疫疾患等の患者数減少による医療経済の改善が期待され、今後さらに検討を進めることで、厚生労働行政に貢献できると期待される。

#### E. 結論

本研究から、健康への影響が危惧されている飽和脂肪酸であるが、その効果は炭素鎖の長さの違いにより異なり、機能性食用油と指定しているヤシ油に多く含まれる中鎖脂肪酸は、アレルギー発症に対してはあまり影響を与えないことが示された。一方でジアシルグリセロールは2ヶ月間の摂取でやや免疫の活性化が認められることから、さらに長期摂取した際の影響について検討する必要があると思われる。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

J. Kunisawa and H. Kiyono, Aberrant interaction of gut immune system with

environmental factors in the development of food allergy. *Curr Aller Asthma Rep* 10: 215-221, 2010

T. Obata, Y. Goto, J. Kunisawa, S. Sato, M. Sakamoto, H. Setoyama, T. Matsuki, K. Nonaka, N. Shibata, M. Gohda, Y. Kagiya, T. Nochi, Y. Yuki, Y. Fukuyama, A. Mukai, S. Shinzaki, K. Fujihashi, C. Sasakawa, H. Iijima, M. Goto, Y. Umesaki, Y. Benno, and H. Kiyono, Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:7419-24, 2010

J. Kunisawa, and H. Kiyono, Analysis of intestinal T cell populations and cytokine productions. *Methods in Microbiology* (Edited by Stefan H.E. Kaufmann and Dieter Kabelitz). Academic Press, Oxford, pp. 183-193, 2010

J. Kunisawa and H. Kiyono, Peaceful mutualism in the gut: Revealing key commensal bacteria for the creation and maintenance of immunological homeostasis. *Cell Host Microbe* 9: 83-84, 2011

D. Y., Kim, A. Sato, S. Fukuyama, H. Sagara, T. Nagatake, I. G. Kong, K. Goda, T. Nochi, J. Kunisawa, S. Sato, Y. Yokota, C. H. Lee, and H. Kiyono, The airway antigen sampling system: respiratory M cells as an alternative gateway for inhaled antigens. *J Immunol* 186: 4253-62, 2011

- J. Kunisawa, Y. Kurashima, and H. Kiyono, Gut-associated lymphoid tissues for the development of oral vaccines. *Adv Drug Deliv Rev* 2011, Jul 30. [Epub ahead of print]
- J. Kunisawa and H. Kiyono, Commensal bacteria habituated in the gut-associated lymphoid tissues regulates the intestinal IgA responses. *Front in Immunol* 3 (65): 1-5, 2012
- J. Kunisawa and H. Kiyono, Immunological function of sphingosine 1-phosphate in the intestine. *Nutrients* 4: 154-166, 2012
- J. Kunisawa, E. Hashimoto, I. Ishikawa, and H. Kiyono, A pivotal role of vitamin B9 in the maintenance of regulatory T cells in vitro and in vivo, *PLoS ONE* 7: e32094, 2012
- S. Takagi, Y. Saito, A. Hijikata, S. Tanaka, T. Watanabe, T. Hasegawa, S. Mochizuki, J. Kunisawa, H. Kiyono, H. Koseki, O. Ohara, T. Saito, S. Taniguchi, L. D. Shultz, F. Ishikawa, Membrane-bound human SCF/KL promotes in vivo human hematopoietic engraftment and myeloid differentiation. *Blood* 2012 Jan 25. [Epub ahead of print]
- 國澤 純 粘膜免疫の新展開－生体最前線における腸内環境との調和と排除－ 無菌生物 40, 25-28, 2010
- 國澤 純 腸管の生体防御や恒常性維持における脂質メディエーター：スフィンゴシン 1 リン酸の役割 化学と生物 48: 827-830, 2010
- 倉島洋介、網谷岳朗、國澤 純、清野 宏 食物アレルギーの予防および治療的戦略の確立に向けた粘膜免疫研究の展開 アレルギー免疫 18: 66-77, 2011
- 國澤 純、後藤義幸、小幡高士、清野 宏 腸内細菌のパイエル板組織内共生 細胞工学 30: 409-412, 2011
- 和氣太一、國澤 純、清野 宏 粘膜表層における生体防御システムとしての粘膜免疫機能 表面 49: 13-22, 2011
- 國澤 純 IgA 産生における腸内免疫ネットワーク 実験医学増刊 免疫記憶の制御と疾患治療 29: 100-105, 2011
- 國澤 純 マクロ共焦点顕微鏡を用いた粘膜組織における細胞動態 Drug Delivery System 26: 419-421, 2011
- 倉島洋介、網谷岳朗、國澤 純、清野 宏 食物アレルギーの予防および治療的戦略の確立に向けた粘膜免疫研究の展開 アレルギー免疫 18: 66-77, 2011
- 國澤 純 自然免疫 腸内共生系のバイオサイエンス –腸内細菌と免疫の関係– (財団法人日本ビフィズス菌センター、編) 編集委員・執筆 2011
- 國澤 純 粘膜ワクチンの現状と未来 ドラッグデリバリーシステムの新展開 II 149-154, 2012
- 國澤 純、柴田納央子、清野 宏 腸管関連リンパ組織内における共生細菌との免疫

学相互作用 医学のあゆみ 2012 (印刷中)

(2010年8月、Kobe, Japan)

## 2. 学会発表

國澤 純 粘膜組織における免疫学的普遍性と特殊性 第10回鎌倉カンファレンス (特別講演、2010年4月、横浜)

Jun Kunisawa and Hiroshi Kiyono, MyD88 mediates intestinal IgA production in the maintenance of appropriate composition of commensal bacteria, **The 2<sup>nd</sup> International Conference on Modern Mucosal Vaccine, Adjuvants & Microbicides** (2010年4月、Dublin, Ireland)

Jun Kunisawa and Hiroshi Kiyono, Vitamin B6-Mediated Sphingosine 1-Phosphate Metabolism in the Immunological Homeostasis in the Gut, **ISSFAL2010** (2010年5月、Maastricht, Netherland)

國澤 純 次世代ワクチンとしての粘膜免疫とDDS 第26回日本DDS学会 (招待講演、2010年6月、大阪)

Jun Kunisawa et al, MyD88-mediated high-IgA-secreting plasma cells for the effective mucosal immunity, **14th International Congress of Immunology** (2010年8月、Kobe, Japan)

Yosuke Kurashima et al, Amelioration of gut inflammation by the regulation of P2X7 purinoceptor-mediated mast cell activation, **14th International Congress of Immunology**

Naoko Shibata et al, Double negative dendritic cells retain naïve T cells in the interfollicular region of Peyer's patches, **14th International Congress of Immunology** (2010年8月、Kobe, Japan)

Satoshi Tanaka et al, Development of functional human myeloid subsets in NOD/SCID/IL2ryKO mice, **14th International Congress of Immunology** (2010年8月、Kobe, Japan)

Jun Kunisawa et al, New trend for oral vaccine development: Control of vitamin B9-mediated regulatory T cell function to enhance the vaccine antigen-specific IgA antibody responses, **4th Vaccine and ISV Annual Global Congress** (2010年10月、Vienna, Austria)

Jun Kunisawa, Regulation of IgA antibody responses by immunological crosstalk with intestinal environmental factors, 第5回千葉大学 G-COE シンポジウム (招待講演、2010年12月、東京)

Jun Kunisawa, Immunological function of sphingosine 1-phosphate in the regulation of innate and acquired phases of intestinal IgA responses, 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会 (**BMB2010**) (招待講演、2010年12月、神戸)

Jun Kunisawa et al, The Unique pathway in the development and maintenance of mucosa-associated lymphoid tissues, **2nd Workshop of Synthetic Immunology** (招待講演、2010年12月、京都)

Jun Kunisawa, The uniqueness of mucosa-associated lymphoid tissues for the development of mucosal vaccine, **BIT Life Sciences' 3rd World Congress of Vaccine** (招待講演、2011年3月、北京、中国)

國澤 純 次世代感染症ワクチンとしての粘膜ワクチン **第28回日本医学会総会**、東京 (2011年4月、招待講演)

Jun Kunisawa, Eri Hashimoto, Izumi Ishikawa, and Hiroshi Kiyono, Dietary vitamin B9 is a survival factor of intestinal regulatory T cells, **Immunology 2011**, San Francisco, USA (May 2011)

Yosuke Kurashima, Takeaki Amiya, Jun Kunisawa, and Hiroshi Kiyono, Unique pathways of purinergic P2X7 receptor-mediated colonic mast cell activation in the intestinal inflammation, **Immunology 2011**, San Francisco, USA (May 2011)

國澤 純 腸粘膜表層と腸管組織内における免疫共生システム **第15回腸内細菌学会**、東京 (2011年6月、招待講演)

國澤 純 共生細菌による腸管免疫制御システム **第20回内毒素・LPS研究会**、東京 (2011年6月、招待講演)

Jun Kunisawa, Izumi Ishikawa, Eri Hashimoto, and Hiroshi Kiyono, A critical role of dietary vitamin B9 in the survival of intestinal regulatory T cells and consequent IgA responses, **International Congress of Mucosal Immunology 2011**, Paris, France (June, 2011)

Yosuke Kurashima, Takeaki Amiya, Jun Kunisawa, and Hiroshi Kiyono, Extracellular ATP mediates mast cell-dependent intestinal inflammation through P2X7 purinoceptors in mice, **International Congress of Mucosal Immunology 2011**, Paris, France (June, 2011)

Naoko Shibata, Takashi Obata, Yoshiyuki Goto, Shintaro Sato, Izumi Ishikawa, Jun Kunisawa, and Hiroshi Kiyono, Dendritic cells mediate the T cell retention in the interfollicular region of Peyer's patches, **International Congress of Mucosal Immunology 2011**, Paris, France (June, 2011)

Jun Kunisawa, Lipid and Vitamin in the Regulation of Gut Immunity, **Max Plank Institute Biological Seminar**, Martinsried, Germany (July 2011、招待講演)

國澤 純 腸内環境を介した腸管免疫ネットワーク **森永乳業セミナー**、神奈川 (2011年8月、招待講演)

國澤 純 腸管免疫システムを介した恒常性維持機構とその破綻に伴う食物アレルギーの発症 **東京小児アレルギー治療薬勉強会**、東京 (2011年8月、招待講演)

Jun Kunisawa and Hiroshi Kiyono, Keeping the immunological balance in the gut – functional food and health, **Asia-Pacific Week 2011 Food forum**, Berlin, Germany (September, 2011、招待講演)

Jun Kunisawa Lipids and vitamins in the maintenance of immunological homeostasis in the intestine, **Education seminar at Graduate School of Medicine**、三重 (2011年9月、招待講演)

Jun Kunisawa Lipids and vitamins in the regulation of gut immunity, **JAFI 2011**、東京 (2011年10月、招待講演)

國澤 純 食餌性分子を介した腸管免疫の制御と免疫疾患との関連 第 53 回日本消化器病学会大会、福岡 (2011年10月、招待講演)

Jun Kunisawa Immunological crosstalk with gut environmental factors in the regulation of gut immunity **iFReC seminar**、大阪 (2011年11月、招待講演)

國澤 純 Immunological crosstalk with commensal bacteria in the regulation of intestinal IgA responses 消化管と短鎖脂肪酸 シンポジウム、東京 (2011年11月、招待講演)

國澤 純 粘膜免疫からみたワクチン効果 第 54 回日本感染症学会中日本地方会学術集会、奈良 (2011年11月、招待講演)

Jun Kunisawa and Hiroshi Kiyono, Dietary vitamin B9 regulates regulatory T cell-mediated cellular and humoral immune responses in the intestine, 第 40 回 日本免疫学会学術集会、千葉 (2011年12月)

Takeaki Amiya, Yosuke Kurashima, Tomonori Nochi, Jun Kunisawa, and Hiroshi Kiyono, ATP/P2X7 receptor-targeted activation of mast cells for control the intestinal inflammation, 第 40 回 日本免疫学会学術集会、千葉 (2011年12月)

Taichi Wake, Yosuke Kurashima, Jun Kunisawa, and Hiroshi Kiyono, Dietary vitamin B1 is required for the maintenance of naïve B cells but not intestinal IgA-secreting plasma cells, 第 40 回 日本免疫学会学術集会、千葉 (2011年12月)

國澤 純 冬虫夏草関連化合物 FTY720 からの新展開—腸管における生体防御と恒常性維持における脂質とビタミンの役割— 第 32 回 和漢医薬学総合研究所特別セミナー、富山 (2011年12月、招待講演)

Jun Kunisawa, Lipids, vitamins, and nucleotides in the regulation of gut immunity **RCAI 10th Anniversary Seminar**、横浜 (2012年2月、招待講演)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当事項なし

2. 実用新案登録

該当事項なし

3. その他

特記事項なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表



研究成果の刊行に関する一覧表平成22年度（2010）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
J. Kunisawa, and H. Kiyono	Populations and Cytokine Productions	Edited by Stefan H. E. Kaufmann and Dieter Kabelitz	Methods in Microbiology	Academic Press	Boston	2010	183-193

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
J. Kunisawa and H. Kiyono	Aberrant interaction of gut immune system with environmental factors in the development of food allergy	Curr Aller Asthma Rep	10	215-221	2010
T. Obata, Y. Goto, J. Kunisawa, S. Sato, M. Sakamoto, H. Setoyama, T. Matsuki, K. Nonaka, N. Shibata, M. Gohda, Y. Kagiya, T. Nochi, Y. Yuki, Y. Fukuyama, A. Mukai, S. Shinzaki, K. Fujihashi, C. Sasakawa, H. Iijima, M. Goto, Y. Umesaki, Y. Benno, and H. Kiyono	Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis	Proc Natl Acad Sci USA	107	7419-7424	2010
國澤 純	粘膜免疫の新展開－生体最前線における腸内環境との調和と排除－	無菌生物	40	25-28	2010
國澤 純	腸管の生体防御や恒常性維持における脂質メディエーター：スフィンゴシン1リン酸の役割	化学と生物	48	827-830	2010
倉島洋介、網谷岳朗、國澤 純、清野 宏	食物アレルギーの予防および治療的戦略の確立に向けた粘膜免疫研究の展開	アレルギー免疫	18	66-77	2011
國澤 純、後藤義幸、小幡高士、清野 宏	腸内細菌のパイエル板組織内共生	細胞工学	30	409-412	2011

研究成果の刊行に関する一覧表平成23年度（2011）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
國澤 純	自然免疫	上野川修一	腸内共生系の バイオサイエ ンスー腸内細 菌と免疫の関 係ー	丸善出版	東京	2011	199-206
國澤 純	粘膜ワクチンの現 状と未来	永井恒司、 岡田弘晃	ドラッグデリバ リーシステム の新展開Ⅱ	シーエム シー出版	東京	2012	149-154

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
J. Kunisawa and H. Kiyono	Peaceful mutualism in the gut: Revealing key commensal bacteria for the creation and maintenance of immunological homeostasis	<i>Cell Host Microbe</i>	9	83-84	2011
Kim DY, Sato A, Fukuyama S, Sagara H, Nagatake T, Kong IG, Goda K, Nochi T, Kunisawa J, Sato S, Yokota Y, Lee CH, Kiyono H	The airway antigen sampling system: respiratory M cells as an alternative gateway for inhaled antigens.	<i>J Immunol</i>	186	4253-62	2011
J. Kunisawa, Y. Kurashima, and H. Kiyono	Gut-associated lymphoid tissues for the development of oral vaccine	<i>Adv Drug Deliv Rev</i>	64	523-30	2012
J. Kunisawa, E. Hashimoto, I. Ishikawa, and H. Kiyono	A pivotal role of vitamin B9 in the maintenance of regulatory T cells in vitro and in vivo	<i>PLoS One</i>	7	e32097	2012
J. Kunisawa and H. Kiyono	Immunological function of sphingosine 1-phosphate in the intestine	<i>Nutrients</i>	4	154-166	2012
J. Kunisawa and H. Kiyono	Commensal bacteria habituated in the gut-associated lymphoid tissues regulates the intestinal IgA responses	<i>Front in Immunol</i>	3	1-5	2012

Takagi S, Saito Y, Hijikata A, Tanaka S, Watanabe T, Hasegawa T, Mochizuki S, Kunisawa J, Kiyono H, Koseki H, Ohara O, Saito T, Taniguchi S, Shultz LD, Ishikawa F	Membrane-bound human SCF/KL promotes in vivo human hematopoietic engraftment and myeloid differentiation.	<i>Blood</i>	119	2768-77	2012
國澤 純	IgA 産生における腸内免疫ネットワーク	<i>実験医学増刊 免疫記憶の制御と疾患治療</i>	29	100-105	2011
國澤 純	マクロ共焦点顕微鏡を用いた粘膜組織における細胞動態	<i>Drug Delivery System</i>	30	409-412	2011
國澤 純、後藤義幸、小幡高士、清野 宏	腸内細菌のパイエル板組織内共生	<i>細胞工学</i>	30	409-412	2011
和氣太一、國澤 純、清野 宏	粘膜表層における生体防御システムとしての粘膜免疫機能	<i>表面</i>	49	13-22	2011
國澤 純、柴田納央子、清野 宏	腸管関連リンパ組織内における共生細菌との免疫学相互作用	<i>医学のあゆみ</i>	241	181-185	2012

## IV. 研究成果の刊行物・別冊 (主要なもの)