

NIBS LETTER 2017 JANUARY
No. 602

日生研おより

2017年(平成29年)1月号 第63巻第1号(通巻602号)

挨拶・巻頭言

年頭のご挨拶……………笹川千尋(2)

獣医病理学研修会

第55回 No. 1133 ウマの下垂体腫瘍
……………鹿児島大学(3)

レビュー

腸内細菌による免疫修飾
……………長谷耕二(4)

記録

新人研究員対談……………(12)
発表演題概要紹介……………(14)
学会発表演題……………(15)



年頭のご挨拶

笹川千尋

謹んで新年のお祝いを申し上げます。本年も皆様にとり実り多い年となることを心より願っております。

本年は、一般財団法人日本生物科学研究所（日生研と略す）では70年の節目を迎えます。70年という年月は短いように感じますが、この時間軸で身の回りの変化を顧みると、ありとあらゆることが変化していることにあらためて驚かされます。国際社会も同様です。私の世代では、1989年のベルリンの壁崩壊に象徴される冷戦レジュームからの脱却と、その後の新しい民主主義に基づく世界秩序の形成とその崩壊（まだ始まったばかりかもしれませんが）が強く想起されます。同時に、情報革命によるインターネットと携帯電話の普及、又人工知能の出現も起こりました。ちなみに、昨年一年間に限って見ても、歴史に残るような大きな変化がありました。英国のEU離脱決定に加え、合衆国の大統領選挙では予想外の候補者が次期大統領に選ばれました。今年も、あらたな歴史の一ページが加えられるような出来事があるか定かではありませんが、世界は依然として混沌とした未来へ向かっているように思えます。

一方我が国でもこの70年間、驚異的なスピードで経済復興がなされ、1964年の東京五輪を境に経済的には先進国の仲間入りを果たしました。国際活動、科学技術を通じて、日本が世界平和と発展に深く貢献してきました。その間には、幾度か天災・人災に見舞われ、社会的、経済的に困難な局面に遭遇しましたが、その度毎に私達はそれらの課題に立ち向かい、克服し発展を維持してきました。その一つの証として、科学・技術立国として国際的な日本ブランドが確立されるとともに、2000年以降の我が国のノーベル賞受賞者総数では世界第3位にランクされるまでになりました。したがって、これまでの活力をいかにして次世代へ引き継いで行くかは、私の世代に課せられた最後の仕事であると思います。

さて日生研の70年の歴史も、日本のこれまでの歩みと似たところが多少あると思います。昭和22年に立川に日生研が誕生してから今日まで、幾多の困難に見舞われ、時には挫折もありました。しかし、日生研ではそれら困難な課題を乗り越え、動物の生理及び病理の基礎研究、野外調査研究、病性鑑定、病原微生物学を一貫して強化・深化し、高品質な動物用生物学的製剤の開発・製造に応用してきました。この間の歩みについては、元理事長であられた野村吉利先生が、昨年4月の第81回日本獣医史学会（東大農学部杉浦勝明教授主宰）へ招かれ、「財団法人日本生物科学研究所の歴史」と題して講演をされました。先生は、日生研の70年間の研究開発、製造等の諸事業の発展の歴史と成果、社会貢献等について解説されました。先生のご講演は、私どもに限らず、聴衆者にも日生研70年の歴史の重さを改めて認識させる、大変良い機会となりました。

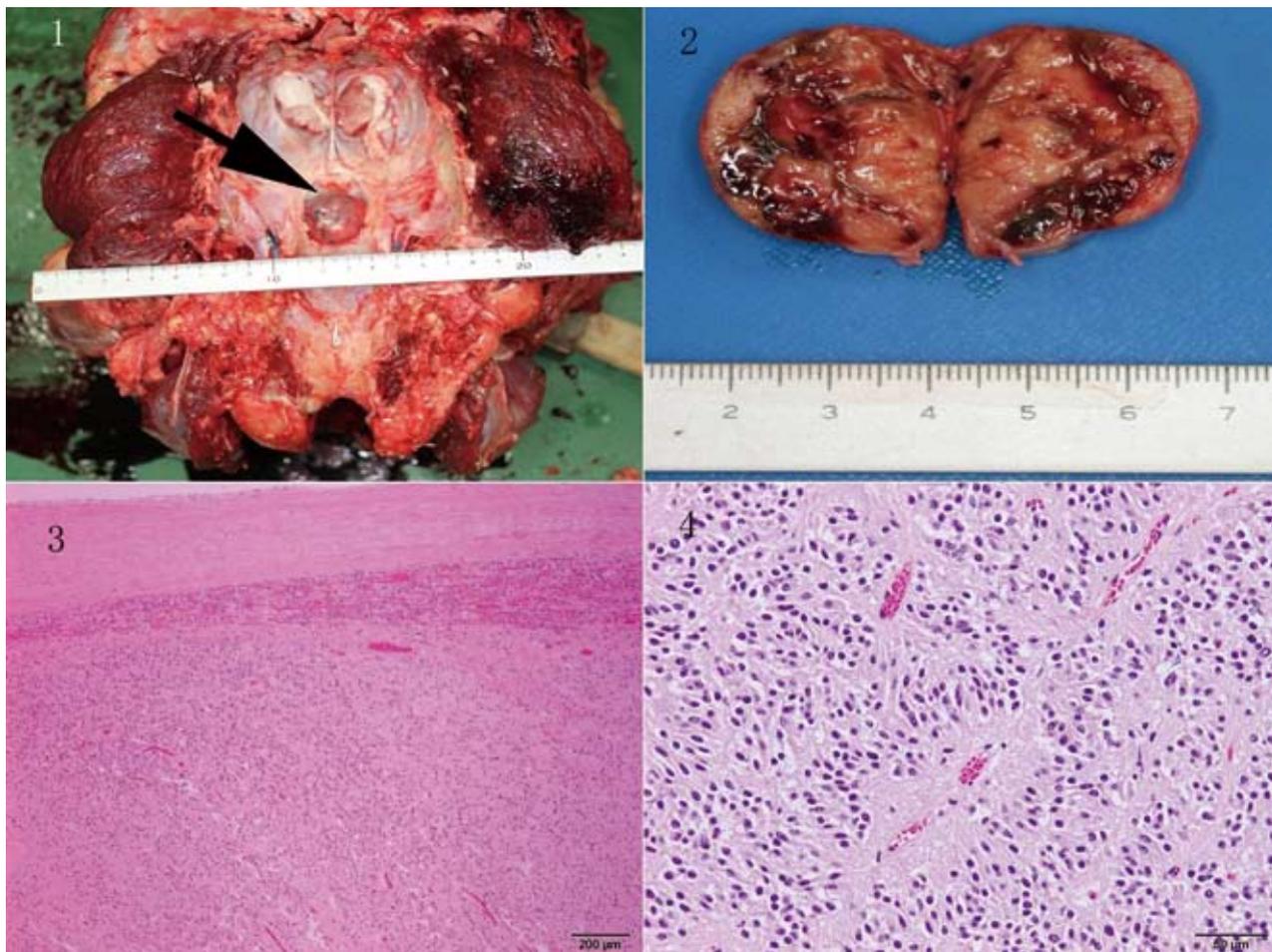
日生研は、平成24年に一般財団法人へ改組され新たな出発をしました。昨年6月には世代交代も兼ねて経営体制を刷新し、又8月は最新の凍結乾燥機と自動瓶詰装置を配備した新しい製造施設棟を立ち上げました。さらに、平成30年に予定される第181回日本獣医学会の司率機関を引き受けることを決定しました。

私共はこれからも基礎研究・開発力を強化するとともに、畜産とその疾病対策に携わる現場の獣医師、生産者の皆様のご協力とご指導を賜り、高品質な動物用生物学的製剤開発、製造、供給を通じて、我が国の食の安全と安定供給に貢献する所存でございます。本年も、一層のご指導とご鞭撻を賜りますよう衷心よりお願いいたします。

（理事長）

ウマの下垂体腫瘍

第 55 回獣医病理学研修会標本 No. 1133 鹿児島大学



動物：ウマ、サラブレッド、雄、21歳5ヵ月齢。

臨床事項：3ヵ月前から被毛が長い状態が継続し、デキサメサゾン抑制試験陽性、血中 ACTH 濃度は同居馬に比べて著しく高い値を示した (259 pg/ml)。起立不能を呈し、内科的治療を実施するも改善せず死亡したため、病理解剖に供された。

剖検所見：下垂体は腫大 (3.8×3.0×2.2 cm) し、球形で下垂体窩から逸脱しており (図 1 矢印)、断面は充実性分葉状で灰白色を呈する中間葉が大部分を占めていた (図 2)。副腎の腫大はみられなかった。

組織所見：下垂体においては組織学的に中間葉の細胞由来腫瘍細胞が充実性に増殖しており、正常な末端部や神経葉は辺縁に圧排されていた (図 3)。腫瘍細胞は楕円形核と好酸性から両染色性を呈する丈の高い紡錘形細胞質を有し、索状、腺房状、小血管を中心に放射状に配列していた (図 4)。核分裂像は少なく、核の大小不同が散見されたが、異型性は弱い。免疫染色では cytokeratin AE1/AE3 に一部陽性で GFAP に陰性であり、 α -MSH、ACTH、プロオピオメラノコルチン、 β -エンドルフィン陽性対照として用いた馬の正常な下垂体組織と比較して十分な反応性は得られなかった。

診断：メラニン細胞刺激ホルモン産生腺腫 (馬クッシング病)

グ病)

考察：免疫染色では良好な結果を得られなかったが、HE 染色組織所見と多毛症などの臨床症状から馬では典型的なメラニン細胞刺激ホルモン産生腺腫の可能性が強く疑われ、前述の組織診断名とした。本症例はいわゆる馬クッシング病といわれる病態であるが、馬の場合は犬のクッシング病とは異なり、一般的に血中 ACTH 濃度の顕著な上昇を伴わないとされている。しかし、過去の報告例や本症例のように血中 ACTH 濃度の顕著な上昇を伴う場合もあり、本症例のような血液所見を呈する場合も馬クッシング病の可能性を考慮する必要があると考えられた。

(一二三達郎・三好宣彰)

参考文献：

- Okada, T., Yuguchi, K., Kiso, Y., Morikawa, Y., Nambu, Y., Oikawa, M. and Sasaki, F. 1997. A case of a pony with Cushing's disease. *J. Vet. Med. Sci.* **59**: 707-710.
- Heinrichs, M., Baumgartner, W. and Capen, CC. 1990. Immunocytochemical demonstration of proopiomelanocortin-derived peptides in pituitary adenomas of the pars intermedia in horses. *Vet. Pathol.* **27**: 419-425.

腸内細菌による免疫修飾

長谷 耕二 (慶應義塾大学薬学部)

多細胞生物は、細菌、ウイルス、寄生虫などの多種多様な微生物に日常的に曝露されている。これらの多様な病原体微生物の感染から身を守るため、脊椎動物の体内には自然免疫応答と獲得免疫応答から成る高度な免疫システムが発達している。一方で、消化管や呼吸器などの粘膜には、常在微生物に対する免疫応答を適度に制御する仕組みが備わっている。近年、無菌動物を用いた解析から、常在微生物の定着が免疫系の成熟に必須であることが分かっている。本稿では、腸内細菌による免疫修飾作用に関する最新の研究を紹介する。

1. ヒト腸内細菌叢の構成

われわれの腸内には真正細菌、古細菌、ウイルス、真菌、原虫などが存在している。とりわけ大腸管腔には、地球上のあらゆる環境中で最も高密度の細菌が棲息しており、その数は糞便 1 g あたり 1,000 億 (10^{11}) 個にも達する。このような腸内細菌は総体として『腸内細菌叢 (マイクロバイオーーム)』と呼ばれている。腸内細菌の総数は 100 兆個以上と見積られてきたものの、これは糞便中の細菌密度と全消化管内容物の総量 (約 1L) に依拠した値である [1]。しかし表 1 に示すように、下部消化管 (大腸) には便中細菌密度とほぼ同等の細菌が存在するが、上部消化管 (胃・小腸) ではその 1/1000 以下しか存在しない。そのため、Sender らは大腸の内容物 (約

400 mL) に便中細菌密度を掛け合わせた数が腸内細菌の実質的な総数であると見なし、40 兆個程度と算出している [2, 3]。同グループによって、体重 70 kg の成人男性の体細胞の合計数は 30 兆個と算出されており、腸内細菌の数は我々の体細胞数をやや上回っていると言える。

腸内細菌叢を構成する菌種の解析は、1990 年代までは主に培養法に頼っていたが、腸内には難培養の菌が多く、その全体像は不明であった。しかし今世紀に入り、メタ 16S rRNA 解析やメタゲノム解析といった手法の確立により、腸内に常在する難培養菌の検出が可能となった。地球上に存在する真正細菌は 50 以上の門に分類されるが、ヒト腸内にはこのうち 4 つの門 (ファーミキューテス門、バクテロイデス門、アクチノバクテリア門、および、プロテオバクテリア門) でほぼ占められる。なかでも、ファーミキューテス門とバクテロイデス門が全体の 90% を占める。マウスの腸内にも同様の細菌門が検出されることから、長い生物進化の過程において選択圧を受け、これら 4 つの門と宿主動物の共生関係が構築されてきたと推定される。門による分類は大まかなものであり、さらに詳細に属レベルで解析すると、腸内細菌の菌組成には個人差が多い。22 名のヒト腸内菌叢のメタゲノム解析に取り組んだ MetaHIT コンソーシアムによる解析結果から、ヒトの腸内細菌叢は、バクテロイデス属、プレボテラ属 (いずれもバクテロイデス門) またはルミノコッ

表 1 身体各部位における常在菌数^a

部位	細菌密度 (菌数 / mL 内容物)	内容物容量 (mL)	総菌数
大腸	10^{11}	400	4×10^{13}
回腸 (小腸下部)	10^8	400	4×10^{10}
十二指腸・空腸 (小腸上部)	$10^3 - 10^4$	400	$4 \times 10^5 - 4 \times 10^6$
胃	$10^3 - 10^4$	250-900	$2.5 \times 10^5 - 9 \times 10^6$
唾液	10^9	< 100	< 1×10^{11}
歯垢 (プラーク)	10^{11}	< 10	< 1×10^{12}
皮膚	$10^{11}/\text{m}^2$	1.8 m^2	1.8×10^{11}

^a 参考文献 3 を元に作成

カス属 (ファーミキューテス門) のうちいずれかが優勢な3つの腸型 (エンテロタイプ) に分類されることが報告されている [4]。しかしながら、その後の複数の報告から、ルミノコッカス型として特徴付けられるエンテロタイプは存在しないことが分かっている [5]。さらにサンプル数を増やした解析によれば、バクテロイデス型とプレボテラ型を明確に区分するのは難しいようである。つまり、バクテロイデス属またはプレボテラ属の割合が多いタイプの人には確実に存在するものの、その中間層も多数存在するため、全体としてはグラディエント状の分布となる [6]。なお、バクテロイデス属とプレボテラ属の各存在比は負の相関を示す。つまりバクテロイデス属が多い人のマイクロバイオームではプレボテラ属が少なく、その逆も成り立つ。バクテロイデス属はタンパク質や動物性脂質に富む食事を摂取により増加し、プレボテラ属は炭水化物を多く含む食事の摂取と関連がある。例えば1~6歳の食物繊維に富む食事をしているブルキナファソの子供は、プレボテラ属の割合が非常に高い。加えて、キシラニバクター (*Xylanibacter*) 属という特徴的な菌も検出される。これらの細菌属は食物繊維に含まれるキシロースやセルロースの分解に寄与する [7]。このような腸内細菌の組成は幼少期に決定されている可能性が高い。

2. 栄養状態が腸内細菌に及ぼす影響

短期的な食事への介入が腸内細菌叢のバランスを変化させることが知られている [8]。穀物・豆類・野菜など植物性成分に富んだ食事 (plant diet) を取っている人に、肉・卵・チーズなど動物性成分に富む食事 (animal diet) を与えると、糖分解性の細菌である *Roseburia* spp.、*Eubacterium rectale*、*Ruminococcus bromii* などの細菌群が減少し、代わりに、*Bilophila wadsworthia* や *Alistipes putredinis* など胆汁酸耐性の細菌群の増加が認められる。また plant diet では炭水化物発酵が盛んになり、酢酸や酪酸などの短鎖脂肪酸産生が増加するが、animal diet ではアミノ酸発酵にシフトするためイソ吉草酸やイソ酪酸が増加する。Plant diet を animal diet に変えた時には腸内細菌叢の構成菌に大きな変動が認められるが、その逆の場合には変動は小さい。つま

り、日常的に肉類中心の食事を摂っているヒトのマイクロバイオームは、野菜中心の食事に変えても容易には変化しないことが示唆される。

低栄養状態において腸内細菌叢が変化し、生体恒常性に影響を与えることが示唆されている。例えば、マウスは絶食すると結腸上皮のターンオーバーが停止するが、再給餌することによって自由摂食群に比べて3倍以上の活発な増殖応答が観察される。この現象は再摂食に伴い、一過性に *L. murinus* が増殖し乳酸産生が増加したためである [9]。この過増殖期に、大腸発がん剤であるアゾキシメタンをマウスに投与すると異常陰窩巣 (aberrant crypt foci: ACF) が増大する。

低栄養下では未成熟な腸内細菌叢が形成されるが、これが栄養失調状態によって引き起こされる手足の浮腫・低体重などの症状 (クワシオルコル) の発症に関与することも知られている。栄養失調の子供に栄養治療食を摂取させることで、クワシオルコルの症状だけでなく、腸内細菌叢の成熟度も一時的に改善される [10]。興味深いことに、栄養失調による低体重児の腸内細菌叢を無菌マウスに移植すると、健常児の腸内細菌叢を移植したマウスに比べて発育不良を引き起こすことが判明している。腸内細菌解析の結果、*Faecalibacterium prausnitzii* をはじめとするクロストリジウム目細菌が体重増加に関与していることが示唆された。そこで、発育不良を起こしたノトバイオームマウスに健常児より分離した *F. prausnitzii*、*Ruminococcus gnavus*、*Clostridium symbiosum*、を含む5種類の細菌カクテルを投与することで、体重が有意に増加する [11]。代謝産物解析の結果、*R. gnavus* 及び *C. symbiosum* が腸管に定着することで、アミノ酸代謝が分解方向からタンパクの生合成方向に変化し、低栄養下での生育が改善したと推察されている。

また、無菌マウスはSPFマウスに比べてインスリン様増殖因子 (IGF) などの成長ホルモンのレベルが低く生育が悪いが、*Lactobacillus plantarum* を定着させることでIGFが増加し発育が促進される [12]。このような生育促進効果は菌株特異的であることから、IGF誘導因子の同定や作用機序の解明が待たれる。一方、乳酸菌などのプロバイオティクスは、家畜に対しても下痢予防・感染予防・生育促進などの目的で広く利用されている。上記のように、

腸内細菌が宿主の栄養状態・生育にどのような影響を及ぼすかについて明らかになることで、発展途上国の医療はもとより、先進国においても畜産・酪農などの産業に大きなインパクトをもたらすことが期待される。

3. 腸管免疫系の構築

腸管免疫は多様な細胞が複雑な免疫ネットワークを形成しながら、恒常性を維持している。腸管上皮細胞は抗原が最初に直面する物理的障壁であるとともに、粘液、抗菌ペプチドおよび分泌型 IgAなどを産生または輸送し、主要な腸管バリア機能を担っている。腸管免疫系は誘導組織と実行組織に分かれており、それぞれの細胞組成も異なっている。誘導組織であるパイエル板・孤立リンパ小節などの粘膜関連リンパ組織には、樹状細胞や抗原に暴露されていないナイーブ T 細胞および B 細胞が多く存在する。粘膜面の抗原は特殊な上皮細胞である M 細胞を介してリンパ濾胞内に取り込まれ、胚中心反応を介した IgA へのクラススイッチを促す。一方、実効組織である腸管粘膜固有層には、マクロファージや樹状細胞などミエロイド系細胞に加え、各種 T 細胞サブセット、IgA 陽性形質細胞、自然リンパ球 (ILC) などが存在している。腸管にはヘルパー T 細胞サブセットのなかで、IL-17A 産生性のヘルパー T 細胞 (Th17 細胞) と制御性 T 細胞 (Treg 細胞) が多く存在している。

ILC は近年同定された抗原受容体を持たないリンパ球サブセットであり、特定のサイトカインを産生してヘルパー機能を発揮する。この機能により、自然免疫系と獲得免疫系を繋ぐ重要な役割を担っている。ILC は各種マスター転写因子の発現によって 3 つのグループ (ILC1 ~ 3) に分類される。腸管には GATA3 を発現する ILC2 や ROR γ t を発現する ILC3 が集積している。ILC2 は IL-13 などの分泌を介して寄生虫の防御に働き、ILC3 (特に NKp46 陽性サブセット) は IL-22 を産生して上皮細胞からの抗菌タンパクの発現を高めることで、粘膜感染菌の排除に重要な役割を果たしている。ILC3 由来の IL-22 には、腸上皮バリアを高めるのみならず、腸上皮幹細胞の増殖を促す作用がある [13]。近年のシングルセル解析により、腸管の

ILC1 ~ 3 はさらに細かいサブセットに分類されることが明らかになっている [14]。さらに ILC1 ~ 3 のカテゴリーに当てはまらないサブセット (ILCXa、ILCXb) も見つかっており、全て合わせると 15 種類の ILC サブセットが同定されている。このうちの約半数 (ILC1a、1c、1d、2a、2c、2d、3a) は腸内細菌の存在によって増加する。

無菌マウスでは、ILC サブセットの発達不全以外にも、孤立リンパ小節などの腸管関連リンパ組織の発達が悪い。さらに、通常飼育マウスと比較して抗菌ペプチドや分泌型 IgA の産生が少なく、粘膜面のバリア機能が低下している。腸管粘膜固有層には、全身免疫系とは異なる免疫細胞集団が多数存在しているが、これらの分化や機能にも腸内細菌が影響している。例えば、 $\gamma\delta$ T 細胞をはじめとする上皮内リンパ球は、無菌環境で飼育したマウスの腸管では著しく減少する。粘膜面の防御を担う Th17 細胞や、過度の免疫応答を抑制する Treg 細胞の数も無菌環境では減少する。これら一連の免疫不全の多くは、無菌マウスに通常マウス由来の腸内細菌叢を移植することで正常化する (図 1)。

4. 腸内細菌による Th17 細胞の誘導

腸管に多く存在する Th17 細胞は、粘膜面におけるさまざまな病原体に対する防御に重要な役割を果たす。一方で、Th17 細胞の過剰な活性化は関節リウマチや炎症性腸疾患などの自己免疫疾患の発症や増悪にも関わっている [15]。消化管の粘膜固有層には、Th17 細胞が恒常的に存在しており、IFN γ を産生する Th1 細胞や、IL-4 を産生する Th2 細胞よりも多く認められる。マウスにおいては小腸 CD4 陽性 T 細胞のうち約 30% 近くが、大腸においては約 10% が Th17 細胞である。無菌マウスでは消化管の Th17 細胞が顕著に減少しており、通常飼育マウスの腸内フローラを定着させると小腸および大腸の Th17 細胞が誘導される [16, 17]。同じ遺伝的背景のマウスでも、飼育施設によって Th17 細胞数は異なっている [18]。例えば、無菌マウスにタコニックファーム社の SPF マウス由来の腸内細菌を移植すると Th17 細胞が効率的に誘導されるが、ジャクソンラボラトリー社の SPF マウス由来の腸内細菌では誘導効率が悪い。そこで、両者の腸内細菌を比較

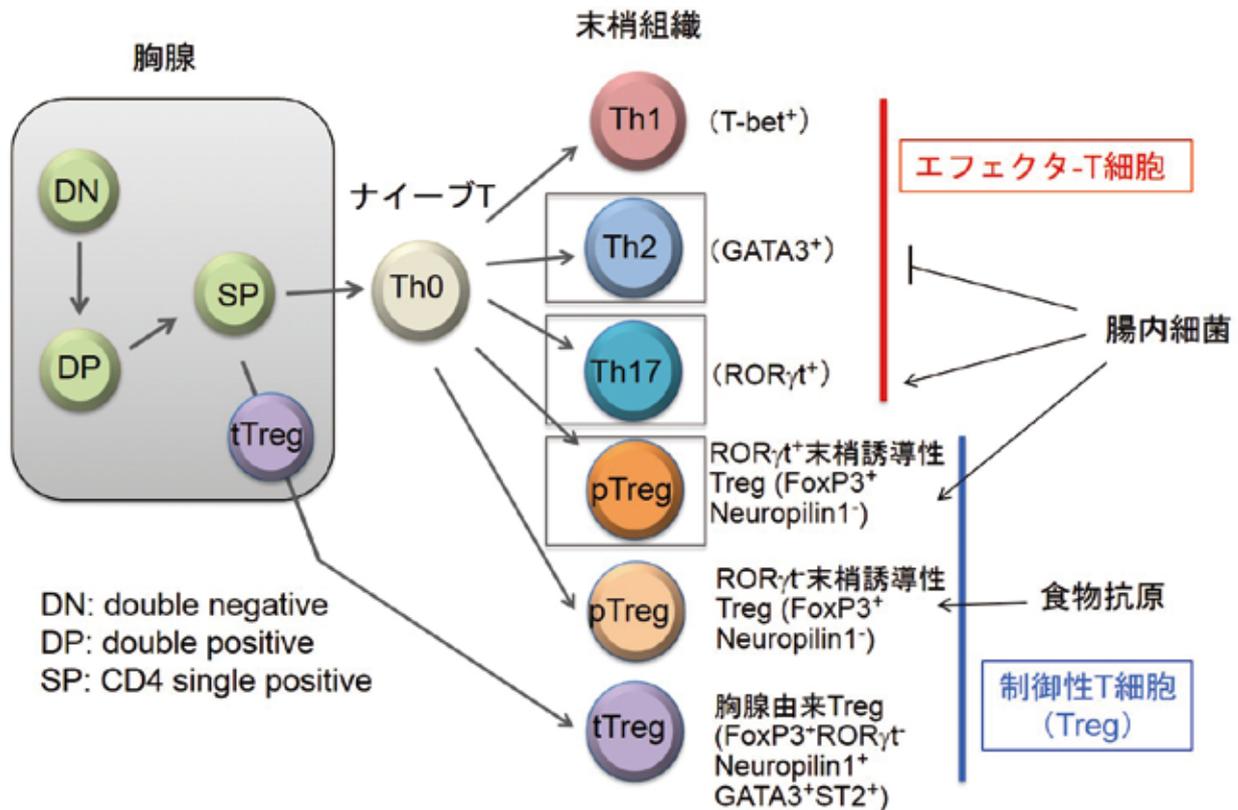


図1 ヘルパーT細胞の分化における腸内細菌の影響。腸内細菌の定着は、小腸・大腸のTh17細胞およびROR γ t⁺末梢誘導性Treg細胞を誘導する一方で、Th2細胞の分化を抑制する。食物抗原は、小腸におけるROR γ t⁺末梢誘導性Treg細胞を誘導する。

検討し、タコニックマウスに多く存在している細菌として、セグメント細菌 (segmented filamentous bacteria: SFB) が同定された [16]。セグメント細菌を、無菌マウスあるいはジャクソンマウスに投与すると、タコニック社の SPF マウスと同等数の Th17 細胞が小腸に誘導された。このことから、セグメント細菌は、小腸における Th17 細胞の強力な誘導因子と考えられる。

最近2つの研究グループにより SFB による Th17 細胞誘導メカニズムが明らかにされている。本田らは腸管上皮への SFB が接着は、C/EBP δ 依存的に血清アミロイド A (SAA) 1 および 2 の発現を高めることを示した [19]。SAA1 は腸管の樹状細胞からの IL-1 β の発現を誘導し、Th17 細胞の分化を促進する。一方、Littman らは SAA1/2 二重欠損マウスでは SFB 定着後の回腸における ROR γ 陽性 T 細胞の割合に変化は見られないものの、本細胞集団における IL-17A 発現細胞の数が減少することを示した [20]。このように SAA1/2 は Th17 細胞のサイトカイン発現を促すのかもしれない。SFB の上皮接着は SAA1/2 以外にも活性酸素の合成酵素である

Dual oxygenase 2 (Duox2) の発現を高める。活性酸素の除去剤である N-acetyl-L-cystein (NAC) を SFB 定着マウスに投与すると Th17 細胞の誘導は部分的に抑制されるため、Duox2 によって産生される活性酸素もまた Th17 細胞の誘導に関わっているようである [19]。SFB 以外にも、上皮への接着活性を有する *Citrobacter rodentium* や腸管出血性大腸菌 O157 には Th17 細胞誘導活性が認められる。またヒト腸管由来の常在菌の中にも上皮接着性であり Th17 細胞誘導活性を持つものが存在する。今後、これらの Th17 細胞誘導性の腸内細菌種と、炎症性腸疾患や多発性硬化症などの疾病との関わりについて研究が進むことが予想される。

5. 腸内細菌由来の短鎖脂肪酸による制御性 T 細胞の誘導

上述のように無菌マウスの大腸では Treg 細胞の数が、SPF マウスに比べて減少している。しかし、無菌マウスにクロストリジウム目クラスター IV、XVIa、XVIII に属する 17 株 (ヒトマイクロバイオーーム由来)、または、クロストリジウム目クラスター

IV、XVIaに属する46株（マウスマイクロバイオーム由来）を定着させると、大腸のTreg細胞が顕著に増加する[21, 22]。同様に、無菌マウスにaltered Schaedler flora (ASF) と呼ばれる8種類の常在菌カクテルを定着させた場合にも、大腸Treg細胞が増加する[23]。無菌マウスでは腸内発酵が起らないため、食物繊維など未消化物が蓄積し盲腸が膨潤するが、ASFカクテルやクロロホルム耐性菌（大部分がクロストリジウム目クラスターIV、XVIa）を定着させたマウスでは、盲腸のサイズが正常化しており、腸内発酵が活発に起していることを反映している。筆者らは、クロロホルム耐性菌定着マウスに、発酵基質となる食物繊維を多く含む餌（高繊維食）と、食物繊維を含まない餌（低繊維食）を一定期間与えると、高繊維食群では低繊維食群に比べて大腸粘膜におけるTreg細胞が増加することを見出している[24]。この際、高繊維食群の盲腸内では短鎖脂肪酸（酢酸、プロピオン酸、酪酸）やアミノ酸（L-ロイシン、L-イソロイシン、GABA）の濃度が顕著に上昇する。これらの代謝物のうち、酪酸は、*in vitro* および *in vivo* において、Treg細胞分化誘導活性を示した。また、プロピオン酸にも緩和なTreg細胞誘導作用が認められた。さらに、酪酸化でんぷん添加食を実験的大腸炎モデルに与えると、大腸粘膜内における炎症性細胞浸潤と体重減少を抑制することから、酪酸によって誘導されるTreg細胞は、大腸炎の抑制に貢献していることが示唆される。炎症性腸疾患の患者では、酪酸産生菌の減少が報告されている。筆者らも、代表的な炎症性腸疾患（IBD）であるクローン病患者と潰瘍性腸疾患患者の糞便中の短鎖脂肪酸濃度を分析し、健康人に比較してこれらの患者では便中酪酸濃度が有意に低下している事実を見出している（未発表データ）。この傾向は寛解期に比べ活動期の患者において顕著であることから、酪酸産生の低下は病態を反映していることが示唆される。

短鎖脂肪酸の中で、酪酸はヒストン脱アセチル化酵素（Histone deacetylase : HDAC）に対してもっとも強い阻害活性をもち、プロピオン酸は緩和な阻害活性をもつが、酢酸はほとんど阻害活性を示さない。従って、HDACの阻害活性とTreg細胞の分化誘導活性には正の相関がある。*in vitro* のT細胞培養系において、酪酸を添加すると、Treg細胞への

分化誘導に重要な *Foxp3* 遺伝子座のプロモーター領域とエンハンサー領域のH3ヒストンのアセチル化が促進される。こうしたことから、酪酸は *Foxp3* 遺伝子のプロモーター領域およびエンハンサー領域のH3ヒストンアセチル化を介して *Foxp3* の発現を誘導することでTreg細胞の分化を促進することが示唆される[24]。酪酸はまた、樹状細胞やマクロファージといった自然免疫系の細胞に、レチノイン酸などのTreg細胞の分化に重要な因子の産生させることで、大腸粘膜のTreg細胞の分化を誘導する。GPR109A欠損マウスでは、Treg細胞が誘導されないことから、この作用はGPR109A依存的事であることが示唆される[25]。これまでの報告を総合的に考えると、酪酸は、上皮細胞のバリア機能を高め、自然免疫系の細胞を制御し、そしてTreg細胞を誘導することで、複数のメカニズムで腸管の免疫恒常性を維持しているようである（図2）[26]。

大腸と異なり、小腸のTreg細胞は無菌マウスでも表面上変化しないことから[22]、小腸のTreg細胞は腸内細菌非依存的に食事抗原によって誘導されると考えられていた。しかしながら、小腸のROR γ t陽性peripherally derived Treg細胞の割合は無菌マウスや抗生物質投与マウスで減少する。一方、食事抗原タンパク抗原を含まない成分栄養剤を離乳直後のSPFマウスに与えると、ROR γ t陰性pTreg細胞の割合が減少する[27]。つまり、小腸では、腸内細菌によってROR γ t陽性pTreg細胞が誘導され、食事抗原によってROR γ t陰性pTreg細胞が誘導されるようである（図1）。

おわりに

腸内細菌が粘膜免疫系の成熟に重要であることはよく知られていたが、その詳細なメカニズムは不明であった。しかしながら、ここ数年の間に、免疫修飾作用を担う責任細菌や代謝物が次々と同定され、その分子メカニズムについて解明が進みつつある。腸内細菌は、粘膜免疫系のみならず、全身免疫系にも影響することも報告されている。その作用機序として、腸内細菌が産生する免疫調節物質が全身に移行することや、腸管局所で誘導された細胞が全身組織に遊走する可能性が想定されている。臨床的にも、炎症性腸疾患、自己免疫疾患、アレルギー、糖尿病、

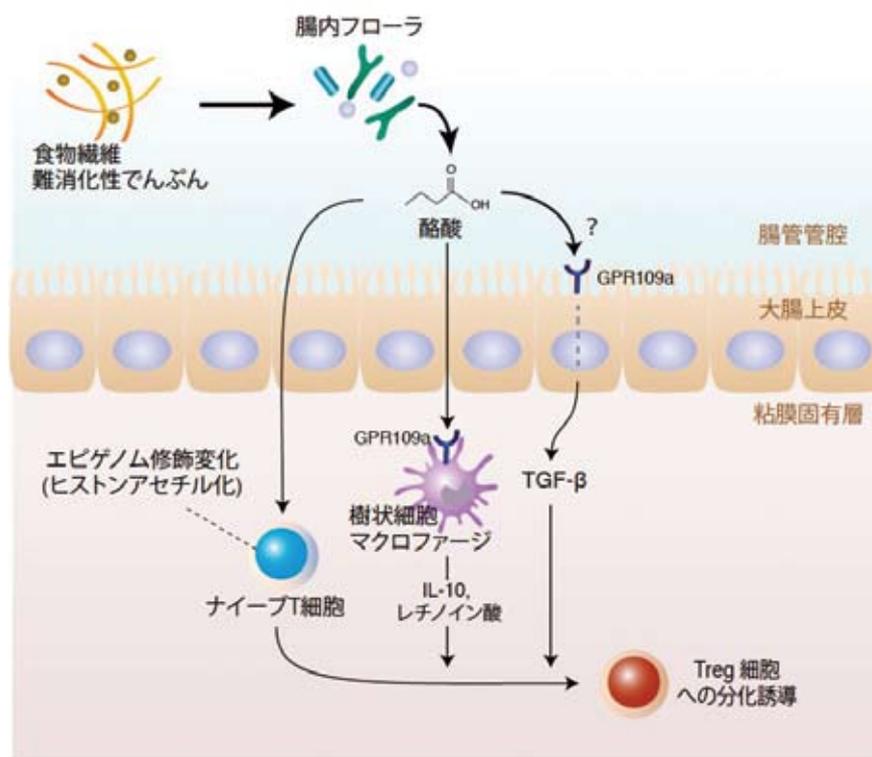


図2 酪酸によるTreg細胞分化誘導のメカニズム

腸内細菌によって産生された酪酸は、複数のメカニズムでTreg細胞への分化誘導を促進する。すなわち、ナイーブT細胞に作用して*Foxp3*遺伝子発現領域のヒストンアセチル化を促し、遺伝子発現を促進する。さらに、マクロファージ上のGpr109aに結合し、IL-10やレチノイン酸の産生を誘導する他、酢酸やプロピオン酸と協調して粘膜上皮細胞からのTGF-β産生も促す。文献26の図を改変。

肝硬変、肥満など複数の疾患において、ディスバイオーシスと呼ばれる腸内細菌叢の異常が観察され、病態の発症または進展と関与することが予想されている。今後、ディスバイオーシスによる病態形成機構の理解が進み、マイクロバイオームを標的とした新たな疾患治療法の確立が期待される。

参考文献

1. Savage, D. C. 1977. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu. Rev. Microbiol.* **31** : 107–133.
2. Sender, R., S. Fuchs, and R. Milo. 2016. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell* **164** : 337–340.
3. Sender, R., S. Fuchs, and R. Milo. 2016. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* **14** : e1002533.
4. Arumugam, M., J. Raes, E. Pelletier, D. Le Paslier,

T. Yamada, D. R. Mende, G. R. Fernandes, J. Tap, T. Bruls, J.-M. Batto, M. Bertalan, N. Borruel, F. Casellas, L. Fernandez, L. Gautier, T. Hansen, M. Hattori, T. Hayashi, M. Kleerebezem, K. Kurokawa, M. Leclerc, F. Levenez, C. Manichanh, H. B. Nielsen, T. Nielsen, N. Pons, J. Poulain, J. Qin, T. Sicheritz-Ponten, S. Tims, D. Torrents, E. Ugarte, E. G. Zoetendal, J. Wang, F. Guarner, O. Pedersen, W. M. de Vos, S. Brunak, J. Doré, MetaHIT Consortium, M. Antolín, F. Artiguenave, H. M. Blottiere, M. Almeida, C. Brechot, C. Cara, C. Chervaux, A. Cultrone, C. Delorme, G. Denariatz, R. Dervyn, K. U. Foerstner, C. Friss, M. van de Guchte, E. Guedon, F. Haimet, W. Huber, J. van Hylckama-Vlieg, A. Jamet, C. Juste, G. Kaci, J. Knol, O. Lakhdari, S. Layec, K. Le Roux, E. Maguin, A. Mérieux, R. Melo Minardi, C. M'rini, J. Muller, R. Oozeer, J. Parkhill, P. Renault, M. Rescigno, N. Sanchez, S. Sunagawa, A. Torrejon, K. Turner, G. Vandemeulebrouck, E. Varela, Y.

- Winogradsky, G. Zeller, J. Weissenbach, S. D. Ehrlich, and P. Bork. 2011. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* **473** : 174–180.
5. Wu, G. D., J. Chen, C. Hoffmann, K. Bittinger, Y.-Y. Chen, S. A. Keilbaugh, M. Bewtra, D. Knights, W. A. Walters, R. Knight, R. Sinha, E. Gilroy, K. Gupta, R. Baldassano, L. Nessel, H. Li, F. D. Bushman, and J. D. Lewis. 2011. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* **334** : 105–108.
 6. Knights, D., T. L. Ward, C. E. McKinlay, H. Miller, A. Gonzalez, D. McDonald, and R. Knight. 2014. Rethinking "enterotypes". *Cell Host Microbe* **16** : 433–437.
 7. De Filippo, C., D. Cavalieri, M. Di Paola, M. Ramazzotti, J. B. Poullet, S. Massart, S. Collini, G. Pieraccini, and P. Lionetti. 2010. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **107** : 14691–14696.
 8. David, L. A., C. F. Maurice, R. N. Carmody, D. B. Gootenberg, J. E. Button, B. E. Wolfe, A. V. Ling, A. S. Devlin, Y. Varma, M. A. Fischbach, S. B. Biddinger, R. J. Dutton, and P. J. Turnbaugh. 2014. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* **505** : 559–563.
 9. Okada, T., S. Fukuda, K. Hase, S. Nishiumi, Y. Izumi, M. Yoshida, T. Hagiwara, R. Kawashima, M. Yamazaki, T. Oshio, T. Otsubo, K. Inagaki-Ohara, K. Kakimoto, K. Higuchi, Y. I. Kawamura, H. Ohno, and T. Dohi. 2013. Microbiota-derived lactate accelerates colon epithelial cell turnover in starvation-refed mice. *Nature Communications* **4** : 1654.
 10. Smith, M. I., T. Yatsunenko, M. J. Manary, I. Trehan, R. Mkakosya, J. Cheng, A. L. Kau, S. S. Rich, P. Concannon, J. C. Mychaleckyj, J. Liu, E. Houghton, J. V. Li, E. Holmes, J. Nicholson, D. Knights, L. K. Ursell, R. Knight, and J. I. Gordon. 2013. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science* **339** : 548–554.
 11. Blanton, L. V., M. R. Charbonneau, T. Salih, M. J. Barratt, S. Venkatesh, O. Ilkaveya, S. Subramanian, M. J. Manary, I. Trehan, J. M. Jorgensen, Y.-M. Fan, B. Henrissat, S. A. Leyn, D. A. Rodionov, A. L. Osterman, K. M. Maleta, C. B. Newgard, P. Ashorn, K. G. Dewey, and J. I. Gordon. 2016. Gut bacteria that prevent growth impairments transmitted by microbiota from malnourished children. *Science* **351**.
 12. Schwarzer, M., K. Makki, G. Storelli, I. Machuca-Gayet, D. Srutkova, P. Hermanova, M. E. Martino, S. Balmand, T. Hudcovic, A. Heddi, J. Rieusset, H. Kozakova, H. Vidal, and F. Leulier. 2016. *Lactobacillus plantarum* strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition. *Science* **351** : 854–857.
 13. Lindemans, C. A., M. Calafiore, A. M. Mertelsmann, M. H. O'Connor, J. A. Dudakov, R. R. Jenq, E. Velardi, L. F. Young, O. M. Smith, G. Lawrence, J. A. Ivanov, Y.-Y. Fu, S. Takashima, G. Hua, M. L. Martin, K. P. O'Rourke, Y.-H. Lo, M. Mokry, M. Romera-Hernandez, T. Cupedo, L. E. Dow, E. E. Nieuwenhuis, N. F. Shroyer, C. Liu, R. Kolesnick, M. R. M. van den Brink, and A. M. Hanash. 2015. Interleukin-22 promotes intestinal-stem-cell-mediated epithelial regeneration. *Nature*.
 14. Gury-BenAri, M., C. A. Thaiss, N. Serafini, D. R. Winter, A. Giladi, D. Lara-Astiaso, M. Levy, T. M. Salame, A. Weiner, E. David, H. Shapiro, M. Dori-Bachash, M. Pevsner-Fischer, E. Lorenzo-Vivas, H. Keren-Shaul, F. Paul, A. Harmelin, G. Eberl, S. Itzkovitz, A. Tanay, J. P. Di Santo, E. Elinav, and I. Amit. 2016. The Spectrum and Regulatory Landscape of Intestinal Innate Lymphoid Cells Are Shaped by the Microbiome. *Cell* **166** : 1231–1246.e13.
 15. Kamada, N., S.-U. Seo, G. Y. Chen, and G. Nuñez. 2013. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology* **13** : 321–335.
 16. Ivanov, I. I., K. Atarashi, N. Manel, E. L. Brodie, T. Shima, U. Karaoz, D. Wei, K. C. Goldfarb, C. A.

- Santee, S. V. Lynch, T. Tanoue, A. Imaoka, K. Itoh, K. Takeda, Y. Umesaki, K. Honda, and D. R. Littman. 2009. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* **139** : 485–498.
17. Gaboriau-Routhiau, V., S. Rakotobe, E. Lécuyer, I. Mulder, A. Lan, C. Bridonneau, V. Rochet, A. Pisi, M. De Paepe, G. Brandi, G. Eberl, J. Snel, D. Kelly, and N. Cerf-Bensussan. 2009. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity* **31** : 677–689.
18. Ivanov, I. I., R. de L. Frutos, N. Manel, K. Yoshinaga, D. B. Rifkin, R. B. Sartor, B. B. Finlay, and D. R. Littman. 2008. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe* **4** : 337–349.
19. Atarashi, K., T. Tanoue, M. Ando, N. Kamada, Y. Nagano, S. Narushima, W. Suda, A. Imaoka, H. Setoyama, T. Nagamori, E. Ishikawa, T. Shima, T. Hara, S. Kado, T. Jinnohara, H. Ohno, T. Kondo, K. Toyooka, E. Watanabe, S.-I. Yokoyama, S. Tokoro, H. Mori, Y. Noguchi, H. Morita, I. I. Ivanov, T. Sugiyama, G. Nuñez, J. G. Camp, M. Hattori, Y. Umesaki, and K. Honda. 2015. Th17 Cell Induction by Adhesion of Microbes to Intestinal Epithelial Cells. *Cell* **163** : 367–380.
20. Sano, T., W. Huang, J. A. Hall, Y. Yang, A. Chen, S. J. Gavzy, J.-Y. Lee, J. W. Ziel, E. R. Miraldi, A. I. Domingos, R. Bonneau, and D. R. Littman. 2015. An IL-23R/IL-22 Circuit Regulates Epithelial Serum Amyloid A to Promote Local Effector Th17 Responses. *Cell* **163** : 381–393.
21. Atarashi, K., T. Tanoue, K. Oshima, W. Suda, Y. Nagano, H. Nishikawa, S. Fukuda, T. Saito, S. Narushima, K. Hase, S. Kim, J. V. Fritz, P. Wilmes, S. Ueha, K. Matsushima, H. Ohno, B. Olle, S. Sakaguchi, T. Taniguchi, H. Morita, M. Hattori, and K. Honda. 2013. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* **500** : 232–236.
22. Atarashi, K., T. Tanoue, T. Shima, A. Imaoka, T. Kuwahara, Y. Momose, G. Cheng, S. Yamasaki, T. Saito, Y. Ohba, T. Taniguchi, K. Takeda, S. Hori, I. Ivanov, Y. Umesaki, K. Itoh, and K. Honda. 2011. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science* **331** : 337–341.
23. Geuking, M. B., J. Cahenzli, M. A. E. Lawson, D. C. K. Ng, E. Slack, S. Hapfelmeier, K. D. McCoy, and A. J. Macpherson. 2011. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity* **34** : 794–806.
24. Furusawa, Y., Y. Obata, S. Fukuda, T. A. Endo, G. Nakato, D. Takahashi, Y. Nakanishi, C. Uetake, K. Kato, T. Kato, M. Takahashi, N. N. Fukuda, S. Murakami, E. Miyauchi, S. Hino, K. Atarashi, S. Onawa, Y. Fujimura, T. Lockett, J. M. Clarke, D. L. Topping, M. Tomita, S. Hori, O. Ohara, T. Morita, H. Koseki, J. Kikuchi, K. Honda, K. Hase, and H. Ohno. 2013. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* **504** : 446–450.
25. Singh, N., A. Gurav, S. Sivaprakasam, E. Brady, R. Padia, H. Shi, M. Thangaraju, P. D. Prasad, S. Manicassamy, D. H. Munn, J. R. Lee, S. Offermanns, and V. Ganapathy. 2014. Activation of gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity* **40** : 128–139.
26. Lee, W.-J., and K. Hase. 2014. Gut microbiota-generated metabolites in animal health and disease. *Nat. Chem. Biol.* **10** : 416–424.
27. Kim, K. S., S.-W. Hong, D. Han, J. Yi, J. Jung, B.-G. Yang, J. Y. Lee, M. Lee, and C. D. Surh. 2016. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science* **351** : 858–863.

新人研究員対談

平成 28 年度に日生研に入所した 6 人の研究員（大坪 亮太さん、小野 浩輝さん、林 志佳さん、昆 道葉さん、安田 早織さん、横山 かえでさん、以下敬称略）に、日生研を志望した理由や実際に働いてみた印象などを語ってもらいました。

手島 本日はお忙しい中集まってお話しいただき、ありがとうございます。まずはじめに就職先として日生研を選んだ理由をお聞かせください。

林 私は大学で獣医学部にいたのですが、就職活動時の大学からの紹介がきっかけです。専攻の獣医学を生かして動物用ワクチンの研究開発に携わることに興味を持ったからです。

昆 私も獣医学部で公衆衛生を専門にしていたのですが、大学の紹介で知りました。実際に事前に見学に来てみて、「あ、ここだ!」と思って決めました。

安田 私も大学の紹介です。私は獣医学科の微生物学研究室にいたのですが、見学に来た時に所内の方々と話をする機会があり、自由なイメージを感じその雰囲気に着かれました。

手島 獣医師の方が多くということは、やはり大学の紹介がきっかけのようですね。それでは入所してみて、大学との違いを感じたことはありましたか？

横山 私も獣医系の大学で鶏マラリアについて研究していました。日生研に入って新たな課題に携わっていますが、大学と違うところは、製造レベルでは培養などの規模が大きいため、実験室と同じ条件では再現できない場合があること、そして製造コストを考えながら実験を進めるようになったことです。多くの方々と協力して進めるため、情報を正確に伝えることの重要性を感じました。また、開発に必要な動物試験を自分で組み立てて積極的に実施できることに大学と違った面白さを感じています。

小野 同感です。僕は獣医師ではないのですが、大学在学中は病理学を専攻していました。今は牛のワ

クチン開発に従事していますが、実験に適した牛を調達することが大変で、計画通りに動物試験を進めることに苦労しています。

大坪 私はポスドクとして大学で働いた後こちらに移ってきたのですが、大学ではマウスがメインで大動物を扱ったことがありませんでした。大動物では個体差の範囲が判断しづらく、動物の適切な飼育スペースの確保も難しく、マウスのような N 数を確保できないことが、今までと違う悩みです。

手島 まだ入所して半年くらいですが、皆さんもだんだんと大学と違う所が見えてきたようですね。その間で自分自身が成長したと感じるところはありましたか？

林 大学では公衆衛生学の研究室に在籍していましたが、大学にいた時と違って就業時間が厳密に定められているため、就業時間内に仕事が終わるように心がけるようになりました。

安田 私は大学でクラミジアの研究をしていましたが、日生研では豚と魚のワクチン開発に携わるようになり、豚と魚の飼育管理をするようになりました。特に魚の飼育では水槽の濾過槽に入れる大量の珊瑚砂の洗浄という大変な作業が半年に 1 回あります。そのおかげか、入所前に比べて体力がついたと思っています。

手島 わかります、私も安田さんと同様で、最近は T シャツの腕がきつくなってきたように思います。では、仕事以外でも成長したと思えることがありますか？

小野 僕は岩手から東京へ引っ越してきたのですが、

研究所のある青梅は奥多摩に近く、休日はよく先輩と釣りに行ったりしています。そのおかげでこの半年の間でキャストイングが上達しました。

手島) 先輩と仲が良いそうですね。皆さん、職員間のつながりは結構あるのでしょうか？

横山) 私は日生研のサッカー部に所属していて、会社帰りに近くのフットサル場でサッカーをしています。練習では他の部署の方々とも知り合いになれて楽しく過ごしています。

昆) 私は、英語力を維持するために所内の英会話に参加しています。週1回の頻度で就業時間後に外部の先生を招いて英会話クラスが開催されています。無料なので気軽に参加でき、色々な部署の方々とも交流ができます。

手島) 部署を越えた横のつながりは仕事を円滑に進める上でも大切ですね。この半年間仕事を通して、面白いと感じたことや大変だと感じたことはありますか？

昆) 実験を進める中で、先輩方からたくさんの意見をいただきながら進めていくのですが、自分と異なる知識や視点を知ることができて、とても刺激になります。ただ最終的には自分で判断しなければならぬため、楽しい一方その責任は大きいと思うようになってきました。

林) 私は、入所直後のゴールデンウィークに自身の課題の勉強を始めるにあたり、まず論文を読んだり先輩からアドバイスをいただいたりしましたが、先行研究の理解を先輩方に追いついていくのが大変で

した。今は来年度の予算のために実験計画を立てていますが、これもまたとても楽しいと感じています。また、このごろは仕事が大変だと思うときも、豚を見ていると癒されて、また頑張ろうと思うようになりました。

手島) この半年の間で色々なことを経験してきたようですね。では最後に、これから仕事をしていく上でどのような目標をもっていますか？

安田) いずれは自分で開発した製品を世の中に出したいですね。そして論文を書いて博士号も取得したいと思っています。

林) 私も同じように思います。そのためにも日頃から計画的に仕事ができる社会人になりたいと思います。

横山) 今は開発途中の製品を引き継いでいますが、次は自分が一から手がけた製品を開発してみたいです。

小野) 僕はしっかりと仕事をした上で、趣味の釣りもさらにできればいいなと思っています。



1時間弱の対談でしたが、新人の方々の素直な思いや考えを知ることができる良い機会となりました。これからも多くの苦難に遭遇すると思いますが、初心を忘れずにそれぞれの目標達成に向けて活躍されることを期待しています。一緒に頑張っていきましょう。また今回は初めての企画ということで、編集委員が所属する研究開発部の新人研究員に集まいただきましたが、次回からは他の部署の方々にも参加していただけるよう企画を広げていきたいと思っています。

(編集委員)

発表演題概要紹介

腸溶性カプセルを用いた経口 TGE ワクチンは、母豚からの受動免疫によって子豚の TGE 感染を防御する

2015年に竹山研究員が APVS で発表した内容をご紹介します。

竹山夏実¹⁾、佐藤哲朗¹⁾、細川朋子¹⁾、佐藤一郎¹⁾、杉山 守²⁾、草薙公一¹⁾

1) 一般財団法人日本生物科学研究所

2) フロイント産業株式会社

アジア養豚獣医学会 (APVS)、2015、マニラ

はじめに

豚伝染性胃腸炎ウイルス (TGEV) は腸粘膜上皮細胞に感染し、新生豚に深刻な下痢を引き起こす。新生豚への TGEV 特異的母豚抗体の受動的な移行は、TGEV 感染に対する主な予防対策となる。本研究では、腸溶性カプセルに封入した TGE ワクチンを妊娠豚に経口投与し、新生豚におけるワクチン効果を評価した。

材料と方法

本試験に用いた腸溶性カプセルは以下 3 つの層から構成される。TGEV 弱毒化 H5 株を含有する親水性コア、親油性中間層及びその粒子構造を維持し、かつ腸溶性の特徴を有する外殻層である。TGEV カプセルのワクチン効果を評価するために、異なる免疫方法により 2 頭の妊娠豚を免疫した。1 頭の妊娠豚 (C-L) には、初回免疫として TGEV カプセルを経口投与し、8 週後に弱毒化 TGEV H5 株を筋肉内投与して追加免疫を行った。もう 1 頭の妊娠豚 (Cx5) には、TGEV カプセルのみ 2 週間隔

で 5 回経口投与を実施した。

結果

TGEV カプセルは、pH 3 の人工胃液中では溶出せず、pH 7 の人工腸液中に移すことで徐々に溶解

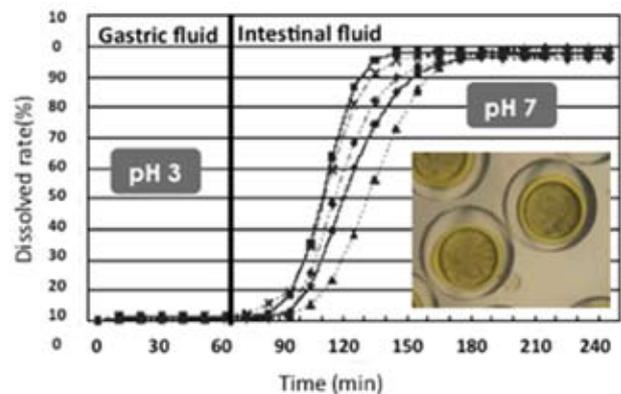


図1 TGEV カプセルの溶解性試験

した (図1)。2種類いずれのワクチン投与プロトコルも、血清中と初乳中 TGEV 特異的 IgG、IgA 及び中和抗体産生を誘導した (図2)。C-L 及び Cx5 の母豚から出生した新生豚を 2 群に分け、母乳または人工乳を与えた。母乳を与えた新生豚の血清中に TGEV 特異的抗体が認められたことから、母体抗体の受動的な移行が示唆された。出生後 2 日目に全て

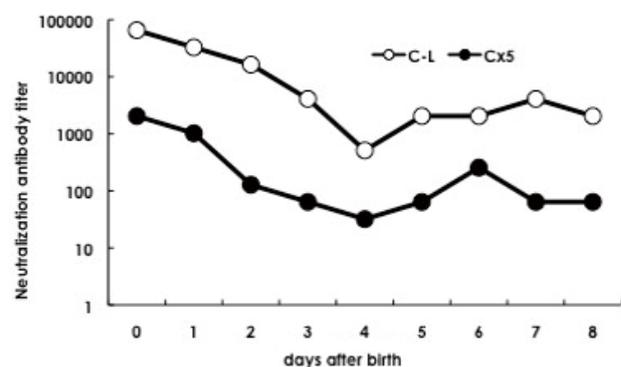


図2 免疫した母豚の初乳中の TGEV 特異的な中和抗体価

の新生豚を TGEV 野外株で攻撃した。人工乳で飼育した新生豚は、感染後 1 日目に重度の TGE による重要な臨床症状を示し、その大部分は 4 日目までに死亡した。一方、母乳を与えた子豚では TGE の

発症が遅延し、攻撃後 7 日目まで生残した。腸溶性カプセルを用いたワクチンデリバリーシステムは、腸粘膜上皮を介して感染する TGEV の発症防御に有用であると考えられた。

学会発表演題 (2015 年 10 月～2016 年 9 月)

● Asian Pig Veterinary Society Congress

期 日：2015 年 10 月 25 日～10 月 27 日

開催地：Manila, Philippines

発表演題：Oral delivery of enteric-coated TGE vaccine protects piglets from TGE by passive transfer of maternal antibodies

○ Takeyama, N¹、Sato, T¹、Hosokawa, T¹、Sato, I¹、Sugiyama, M²、Kusanagi, K¹

(¹Nippon Institute for Biological Science、² Freund Corporation)

● Asian Pig Veterinary Society Congress

期 日：2015 年 10 月 25 日～10 月 27 日

開催地：Manila, Philippines

発表演題：Efficacy of APM777 vaccine in pigs challenged with *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 2

Oshima, A、Ho T、Kamada, T、Teshima, K、○ Tsutsumi, N (Nippon Institute for Biological Science)

●第 5 回家畜感染症学会学術集会

期 日：2015 年 12 月 4 日～12 月 5 日

開催地：札幌国際ビル (北海道)

発表演題：出生後からの幼獣の免疫システムの成長

○竹山夏実 (日生研)

●平成 27 年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会科研費国際シンポジウム

期 日：2016 年 2 月 26 日～28 日

開催地：秋田キャッスルホテル (秋田)

発表演題：豚流行性下痢生ワクチンの特徴、効果および課題

○佐藤哲朗 (日生研)

●第 3 回日本獣医病理学専門家協会学術集会スライドフォーラム

期 日：2016 年 3 月 29 日～30 日

開催地：三鷹市公会堂 (東京)

発表演題：黄色ブドウ球菌感染鶏にみられた心筋線維の再生を伴う細菌塞栓性心筋梗塞および心筋炎

○近内将記 (日生研)

●第4回ミニブタ勉強会

期 日：2016年4月23日

開 催 地：慶應大学医学部（東京）

発表演題：NIBS系ミニブタの飼養管理

○片桐公一（日生研）

●International Pig Veterinary Society Congress

期 日：2016年6月7日～6月10日

開 催 地：Dublin, Ireland

発表演題：The development of an enlonged bacterial vaccine against *Erysipelothrix rhusiopathiae* infection○Kaho Teshima、Takashi Kamada、Ho To、Atsushi Oshima、Chihiro Sasakawa、
Nobuyuki Tsutsumi（Nippon Institute for Biological Science）

●第26回日本SPF豚研究会

期 日：2016年6月20日

開 催 地：東京大学・山上会館（東京）

発表演題：生ワクチンを利用した豚流行性下痢対策の現状と今後の展望

○佐藤哲朗（日生研）

●第159回日本獣医学会学術集会

期 日：2016年9月6日

開 催 地：日本大学（神奈川）

発表演題：食肉処理場での大腸菌症廃棄における血清型とその割合

○魚谷勇介、今井孝彦、北原梨恵、永野哲司、堤信幸（日生研）



——テーマは「生命の連鎖」——
 生命の「共生・調和」を理念とし、生命体の豊かな明日と、研究の永続性を願う気持ちを快いリズムに整え、視覚化したものです。カラーは生命の源、水を表す「青」としています。

表紙題字は故中村稔治博士の揮毫

日生研たより 昭和30年9月1日創刊(隔月1回発行)
 (通巻602号) 平成28年12月25日印刷 平成29年1月1日発行(第63巻第1号)
 発行所 一般財団法人 日本生物科学研究所
 〒198-0024 東京都青梅市新町9丁目2221番地の1
 TEL: 0428(33)1520(企画学術部) FAX: 0428(33)1036
<http://nibs.lin.gr.jp/>
 発行人 草薙公一
 編集室 委 員/手島香保(委員長)、今井孝彦、近内将記
 事 務/企画学術部
 印刷所 株式会社 精興社
 (無断転載を禁ず)