

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業 ユニットタイプ「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究領域
(英語) Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites, AMED-CREST
- 研究開発課題名： (日本語) オミクス解析に基づくアレルギー発症機構の理解と制御基盤の構築
(英語) Establishment of the platform for the control and prevention of allergy by omics-based understanding of its pathogenesis
- 研究開発担当者 (日本語) 統合生命医科学研究センター グループディレクター 大野博司
所属 役職 氏名： (英語) Hiroshi Ohno, Group Director, Center for Integrative Medical Sciences, RIKEN
- 実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) アレルギー関連バイオマーカーの探索とその機能解析
開発課題名： (英語) Search for allergy-associated biomarkers and analysis of their functions
- 研究開発分担者 (日本語) 統合生命医科学研究センター グループディレクター 大野博司
所属 役職 氏名： (英語) Hiroshi Ohno, Group Director, Center for Integrative Medical Sciences

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

下条直樹教授（千葉大学大学院医学研究科）のグループが採取した出生コホートの糞便サンプルの細菌叢塑性解析（16S アンプリコン解析）、水溶性ならびに脂溶性メタボローム解析を進めている。その結果、アトピー発症群では非発症群と比べて、発症前から腸内細菌組成や代謝物に変化が見られることが明らかになりつつある。

また、菅野雅元教授（広島大学 大学院医歯薬保健学研究院）とともに、母乳中の DAMP 活性についてマウスモデルで検証しており、脂質組成を変えた餌で皮膚炎を自然発症するマウスでは腸内細菌の組成が異なる可能性を示唆する結果を得ている。

Fecal microbiota composition (16S amplicon sequencing) and metabolome analyses of the samples from birth cohort conducted by Professor Shimojo (Chiba University) suggest the changes in gut microbial community and metabolites before the onset of atopic dermatitis. We have also revealed the possibility that the composition of gut microbiota changes in mice with spontaneous dermatitis caused by the diet with distinct lipid composition, in collaboration with Professor Kanno at the Hiroshima University.

・ 研究開発分担者による報告の場合

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

1. 池田和貴, 有田誠. メタゲノム解析 実験プロトコール. 細菌叢研究を支える重要技術. 実験医学別冊., 2016, 187-192
2. 磯部洋輔, 池田和貴, 有田誠. ヒトマイクロバイオーーム研究最前線. NTS., 2016, 81-86
3. Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, Yoshimoto S, Kanda H, Arai Y, Nakajima-Takagi Y, Iwama A, Koga T, Sugimoto Y, Ozawa T, Nakamura M, Kumagai M, Watashi K, Taketo M, Aoki T, Narumiya S, Oshima M, Arita M, Hara E, *Ohtani N. Gut microbiota promotes obesity-associated liver cancer through PGE2-mediated suppression of antitumor immunity. Cancer Discov. 2017, 7, 522-538.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 腸内細菌叢と宿主の健康・病理, 口頭, 大野博司, 日本小児科学会教育講演, 2016/5/13, 国内.
2. 宿主・腸内フローラ相互作用の理解に向けた新技術展開, 口頭, 池田和貴, 第137回日本薬学会, 2017/3/27, 国内.
3. Milieu-lipidomics for grasping metabolic crosstalk between host and intestinal bacteria, 口頭, Kazutaka IKeda, Makoto Arita, University of Strasbourg – RIKEN Workshop on Membrane Lipidology, 2017/3/9, 国外.
4. Advanced lipidomics to understand the quality difference of fatty acids in biological systems, Makoto Arita, 第39回日本分子生物学会年会 (MBSJ2016), 2016/11/30, 国内.
5. 腸内環境での脂質代謝を捉える新しいリポミクス技術, 口頭, 池田和貴, 有田誠, 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2016/9/11, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 腸内細菌と病気・生体防御, 大野博司, 理化学研究所一般公開サイエンスレクチャー, 2016/4/23, 国内.
2. 腸内細菌と健康・病気, 大野博司, 免疫ふしぎ未来2016 ショートトーク, 2016/8/7, 国内.

(4) 特許出願

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業 ユニットタイプ「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究領域
(英語) Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites, AMED-CREST
- 研究開発課題名： (日本語) オミクス解析に基づくアレルギー発症機構の理解と制御基盤の構築
(英語) Establishment of the platform for the control and prevention of allergy by omics-based understanding of its pathogenesis
- 研究開発担当者 (日本語) 統合生命医科学研究センター グループディレクター 大野博司
所属 役職 氏名： (英語) Hiroshi Ohno, Group Director, Center for Integrative Medical Sciences, RIKEN
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) コホート研究からの小児アレルギー疾患の発症関連マーカーの同定
開発課題名： (英語) Cohort study-based identification of pathogenic biomarkers for child allergy
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人千葉大学 大学院医学研究院 教授 下条 直樹
所属 役職 氏名： (英語) Naoki Shimojo, Professor, Graduate School of Medicine, Chiba University

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立研究開発法人理化学研究所・統合生命医科学研究センター・大野博司 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

1. Sato K, Sato Y, Nagao M, Shimojo N, Yoshihara S, Adachi Y, Kameda M, Terada A, Fujisawa T. Development and validation of asthma questionnaire for assessing and achieving best control in preschool-age children. *Pediatr Allergy Immunol.* 27:307-12, 2016.
2. Mashimo Y, Sakurai-Yageta M, Watanabe M, Arima T, Morita Y, Inoue Y, Sato K, Nishimuta T, Suzuki S, Watanabe H, Hoshioka A, Tomiita M, Yamaide A, Kohno Y, Okamoto Y, Shimojo N, Hata A, Suzuki Y. Induction of the Matrix Metalloproteinase 13 Gene in Bronchial Epithelial Cells by Interferon and Identification of its Novel Functional Polymorphism. *Inflammation.* 39:949-62, 2016.
3. Arima T, Campos-Alberto E, Funakoshi H, Inoue Y, Tomiita M, Kohno Y, Shimojo N. Immediate systemic allergic reaction in an infant to fish allergen ingested through breast milk. *Asia Pac Allergy.* 6:257-259, 2016.
4. Dissanayake E, Shimojo N. Probiotics and prebiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis. 29:174-180, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 下条 直樹, 加藤 いづみ, 星岡 明, 椿 俊和, 佐藤 好範, 森本 浩司, 三枝 奈芳紀, 西牟田 敏之, 千葉県医師会「食物アレルギーによるアナフィラキシー対策作業部会」日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会学術大会 2016年7月16,17日 仙台
2. 下条直樹 アレルギー発症予防への挑戦 疫学と臨床の観点からアレルギー発症予防を考える 日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会 2016年7月16,17日 仙台
3. 佐藤 裕範, 山出 史也, 三石 知左子, 佐原 真澄, 谷 諭美, 外川 八英, 下条 直樹 日本小児アレルギー学会学術大会 2016年10月8,9日 前橋

4. 山出 史也, 中野 真一, 森下 直樹, 亀村 典生, 木戸 博, 鈴木 裕子, 井上 祐三朗, 河野 陽一, 下条 直樹 母乳中に含まれる食物抗原の解析 千葉市出生コホートでの検討 日本小児アレルギー学会学会学術大会 2016年10月8,9日 前橋
5. 山出 史也, 小島 博之, 井上 祐三朗, 羽田 明, 鈴木 洋一, 下条 直樹 幼児における血清 **Thymus and activation regulated chemokines** 値の分布 千葉市出生コホートでの検討 日本アレルギー学会学会学術大会 2016年6月17-19日 東京

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業 ユニットタイプ「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究領域
(英語) Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites, AMED-CREST
- 研究開発課題名： (日本語) オミクス解析に基づくアレルギー発症機構の理解と制御基盤の構築
(英語) Establishment of the platform for the control and prevention of allergy by omics-based understanding of its pathogenesis
- 研究開発担当者 (日本語) 統合生命医科学研究センター グループディレクター 大野博司
所属 役職 氏名： (英語) Hiroshi Ohno, Group Director, Center for Integrative Medical Sciences, RIKEN
- 実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) アレルギーコホート検体中のDAMPs活性の免疫学的解析
開発課題名： (英語) Immunological analysis of the DAMPs activity in allergy cohort samples
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 教授 菅野 雅元
所属 役職 氏名： (英語) Masamoto Kanno, Professor, Graduate School of Biomedical and Health Sciences

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立研究開発法人理化学研究所・統合生命医科学研究センター・大野博司 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 1件）

1. KANNO, M., Kong, W.-S., Inoue, H., Shimojo, N., Tsuyama, N., Arita, M., Guo, Y.
Identification of DAMPs molecules in mother's milk of a cohort study on atopic dermatitis in breastfed infants: Mouse model study and correlation with gut ILCs.
EUROPEAN J. IMMUNOL. 46, S1: 1-1238, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Identification of DAMPs molecules in mother's milk of a cohort study on atopic dermatitis in breastfed infants: Mouse model study and correlation with gut ILCs.（口頭）Kanno, M., Kong, W.-S., Inoue, H., Shimojyo, N., Tsuyama, N., Arita, M., Guo, Y. Internationa Congress of Immunology (ICI2016), Melbourne Australia, 2016/8/20-27 国外
2. アトピー性皮膚炎・出生コホート解析：母乳中 DAMPs 活性物質の同定、免疫学的作用機序の検討（口頭）萱野雅元、Kong Weng-Sheng、津山尚宏、有田 誠、升島 努、郭 芸、下条直樹、井上洋子 第 65 回日本アレルギー学会 東京国際フォーラム 東京 2016/6/17-19 国内
3. Involvement of ILCs in the pathogenesis of atopic dermatitis mouse model.（口頭）Kong, W.-S., Inoue, H., Shimojyo, N., Tsuyama, N., Arita, M., Guo, Y. and Kanno, M. 第 45 回日本免疫学会学術集会 Okinawa convention Center 宜野湾市 沖縄 2016/12/5-7 国内
4. A role of the Ubiquitin-modifying enzyme A20 in regulatory T cells.（ポスター）Yun Guo, Fuqiang Chen, Weng-Sheng Kon¹, Hiroaki Honda and Masamoto Kanno 第 45 回日本免疫学会学術集会 Okinawa convention Center 宜野湾市 沖縄 2016/12/5-7 国内
5. 造血幹細胞の低線量被曝に対する分子応答の解析（口頭）大野芳典、鈴木-竹立恭子、山藤幹茂子、郭芸、萱野雅元、白須直人、大坪素秋、仲一仁、安永晋一郎、瀧原義宏 第 39 回日本分子生物学会年会 パシフィコ横浜 横浜市 2016/11/30-12/2 国内

6. Molecular mechanisms of Low-dose radiation effects on Hematopoietic stem cell (ポスター)
Y.Ohono, K.Suzuki, M.yamafuji, Y.Guo, M.Kanno, N.Shirasu, K.Naka, S.Yasunaga and Y.Takahara 「放射線災害・医科学研究拠点」第1回原医研国際シンポジウム「Scientific Underpinning for Restoration from a Radiation Disaster」広島市 2017/2/21-22 国内
7. Identification of DAMPs molecules in mothers' milk of a cohort study on atopic dermatitis in breastfed infants: Mouse model and correlation with gut/skin ILCs. (口頭) Masamoto Kanno, Weng-Sheng Kong, Yun Guo, Fuqiang Chen, Zhichao Cao, Naoki Shimojyo, Tsutomu Masujima, Naohiro Tsuyama and Hiroko Inoue. International KTCC (Kyoto T Cell Conference) Shiran-kaikan Kyoto 13-17 Mar 2017/3/13-17 国内
8. A role of the Ubiquitin-modifying enzyme A20 in regulatory T cells. (ポスター) Yun Guo, Fuqiang Chen, Weng-Sheng Kong, Hiroaki Honda and Masamoto Kanno International KTCC (Kyoto T Cell Conference) Shiran-kaikan Kyoto 13-17 Mar 2017/3/13-17 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 血球系細胞の観察について、菅野雅元 免疫ふしぎ未来 2016、東京科学未来館 2016/8/7 国内

(4) 特許出願