

平成18年度 学術創成研究費 研究終了報告書（事後評価用）

平成18年3月31日

ふりがな	いしかわ ひろみち		所属研究機関・ 部局・職	慶應義塾大学・ 医学部・教授				
研究代表者 氏名	石川 博通							
研究課題名 (英訳名)	食物質による免疫作動機構の解明と応用技術の開発 (Investigation of immuno-regulatory competency of dietary substances and its application for our own beneficial ends)							
研究経費 (千円未満切捨)	年度	研究経費(千円)		使用内訳(千円)				
		交付額	支出額	設備備品費	消耗品費	旅費	謝金等	その他
	平成13年度	75900	75900	3510	69190	200	2400	600
	平成14年度	76100	76100	0	69500	200	2400	4000
	平成15年度	76000	76000	0	69500	200	2300	4000
	平成16年度	76000	76000	0	67100	200	2300	6400
	平成17年度	76000	0	0	0	0	0	0
総計	380000	304000						
研究組織（研究代表者及び研究分担者）								
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担（研究実施計画に対する分担事項）					
石川 博通	慶應義塾大学・医学部・教授	微生物学・粘膜免疫学	研究総括・食物質に対する腸管 T 及び B 細胞の免疫応答機構の解明・食物質による腸管パイエル板機能の制御技術開発					
合田 亘人	慶應義塾大学・医学部・講師	病態医化学・ガスバイオリジー	酸素センサー遺伝子改変動物を用いた腸内環境制御機構の解析					
日比 紀文	慶應義塾大学・医学部・教授	消化管免疫学・消化器内科学	食物質による IBD 免疫治療と応用技術の開発					
北島 政樹	慶應義塾大学・医学部・教授	消化器外科学・腹腔内視鏡学	食物質による免疫治療法の開発					
松尾 光一	慶應義塾大学・医学部・助教授	免疫遺伝学・感染免疫学	食物質による腸管抗原提示細胞機能追究					
渡辺 守	東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究科・教授	消化管免疫学・炎症性腸疾患の研究	食物質による炎症性腸疾患制御技術の開発と実用化					
八村 敏志	東京大学大学院・農学生命科学研究科・助教授	粘膜免疫学・経口免疫寛容学	食物質に対する免疫応答抑制機構の解明					
田之倉 優	東京大学大学院・農学生命科学研究科・教授	食品工学・蛋白質構造解析	食物質由来アレルゲンの同定と起因ペプチドの構造解析					
清水 誠	東京大学大学院・農学生命科学研究科・教授	腸管上皮細胞学・食品化学	食物質による腸管上皮細胞機能の統御機構					

研究組織（研究分担者）のつづき

氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担（研究実施計画に対する分担事項）
阿部 啓子	東京大学大学院・農学生命科学研究科・教授	免疫/神経系の機能的連結解析	食物質による消化管神経機能の調節機構解明
樽木 俊聡	秋田大学・医学部・教授	免疫学・抗原提示細胞学	腸管粘膜樹状細胞機能の解析と食物質による活性制御
計 11 名			

当初の研究目的

腸管が消化吸収臓器であるのみならず、免疫応答を統御する生体内で最大の解剖学的局所であることやわれわれが日々摂取する食物質や腸内常在菌（腸内フローラ）によって免疫応答が統御されることがみえてきた。この食物質による免疫作動機構の解明とその応用技術の開発を旨とする研究の当初の目的は、以下に挙げる腸管免疫応答機構の特殊性解明であった。

- 1) 生体内で特異な T 細胞である腸管上皮内 T 細胞 (intestinal intraepithelial T cells ; IEL) の腸管粘膜内での発達分化機構や IEL の腸管粘膜における生理的リガンドの解明
- 2) 経口的に流入する食物質に対して特異的な免疫不応答性が誘導されるという経口免疫寛容 (oral tolerance ; OT) という現象がある。この OT 導入機構の解明と応用技術の開発を旨とする。
- 3) 難治性の炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease ; IBD) は近年著しく増加しており、発症に腸内フローラの関与が明らかにされている。IBD 発症モデルマウスを用いて、IBD の発症機序/治療法/予防法などを追究する。
- 4) 腸内フローラの生理的機能や食物質による腸内フローラの統御を個々の腸内フローラを用いた系 (gnotobiot) で追究し、集約的解明を旨とする。

研究成果の概要

腸管免疫応答機構には未解明の特殊性が数多くみられ、食物質による免疫作動機構の解明とその応用技術の開発のためには基礎的知見の集積が最も重要と考えられた。本研究はこれらの基礎的な課題を中心に展開し、以下の成果を達成することが出来た。

- 1) マウス腸管粘膜にはわれわれが初めて同定した、まったく新たな未分化リンパ球集積 (cryptopatches ; CP) のみられることが分かるとともに、未だ報告されていないリンパ組織のある可能性が想定された。事実、マウス腸管粘膜を精査した結果、主として腸間膜反対側に胚中心形成のみられる孤立リンパ小節 (isolated lymphoid follicles ; ILF) が多数存在することを見出した (J. Immunol. 168 : 57-64, 2002)。この ILF 発見の意義は大きく、腸管粘膜での分泌型 IgA 抗体産生の場合や IgM から IgA へのクラススイッチ機序解明に向けての基礎的知見を提供した (J. Immunol. 171 : 3684-3690, 2003 ; J. Immunol. 172 : 6259-6264, 2004)。

一方、CP は胸腺外で発達分化することが明らかにされている $\gamma\delta$ 型 T 細胞抗原受容体を保持する $\gamma\delta$ -IEL (thymus-independent $\gamma\delta$ -IEL ; T1 $\gamma\delta$ -IEL) の前駆細胞が分布し、これらが c-kit⁺ Lin⁻ CP リンパ球であることを明らかにした。これに対し、胸腺を欠如する nu/nu マウスにみられる $\gamma\delta$ -IEL などの T1-IEL は腸間膜リンパ節 (MLN) やパイエル板で産生されることが報告された。これを検証するために胸腺は無論のこと、CP 以外のすべての末梢リンパ組織を欠損するマウスを 2 種類作製した。これらのマウスにも十分 $\gamma\delta$ -IEL がみられることが確かめられ、MLN やパイエル板が T1-IEL の発達分化に必須でないことを明らかにした (J. Immunol. 174 : 1906-1912, 2005)。

- 2) 急性移植片対宿主病 (acute graft-vs-host disease ; aGVHD) はヒト骨髄移植療法における最大の障壁となっている。aGVHD はドナーの骨髄細胞中に存在する T 細胞が宿主細胞の主要組織適合抗原を認識して分化成熟した、ドナー由来の宿主を攻撃するキラー T 細胞によって引き起こされることが知られているが、移植後宿主のどの組織でドナー由来 T 細胞が宿主抗原で刺激されるかは不明であったが、今回はこれを明らかにすることが出来た (Nat.

研究成果の概要 つづき

Immunol. 4 : 154-160, 2003)。すなわち、確立されたマウス a-GVHD モデルを追究した結果、移植後ドナー由来の T 細胞の多くが宿主のパイエル板に集積し、しかもその殆どの T 細胞が CD8 陽性 T 細胞で、ケモカイン受容体 CCR5 とインテグリン $\alpha 4\beta 7$ を発現し、分裂していることが明らかとなった。ケモカイン受容体 CCR5 を欠損したドナー由来の骨髄細胞を移植した場合にはパイエル板での CD8 陽性 T 細胞の集積は認められず、また aGVHD の発症も認められなかった。次に、インテグリン $\alpha 4\beta 7$ のリガンドに対する抗体を宿主に前投与すると、骨髄細胞移植後の CD8 陽性 T 細胞のパイエル板への集積は認められず、また aGVHD も発症しなかった。最後に、パイエル板のみを欠損し、それ以外はまったく正常な宿主マウスを妊娠後期の母親にインターロイキン 7(IL-7) 受容体に対するモノクローナル抗体を投与して作製したが、このパイエル板を欠損する宿主には aGVHD の誘導は認められなかった。以上の結果から、パイエル板が aGVHD の発信源であることが明らかとなった。パイエル板は食物質や腸内細菌などの外来抗原にさらされ続けるリンパ組織であり、常に免疫応答が活発に働いているために、aGVHD などのアレルギー反応も起こり易いと考えられる。

- 3) 炎症性腸疾患(IBD) は年々増加傾向にある難治性疾患であり、各種 IBD モデルマウスが開発され研究が進展している。われわれもサイトカインレセプター γ 鎖欠損($\gamma^{-/-}$)マウスの潰瘍性大腸炎(UC)発症における責任細胞が IL-6 産生 CD4⁺ T 細胞であることを明らかにした(Gastroenterology 128 : 922-934, 2005)。現在、IBD 発症における $\gamma\delta$ -IEL の役割を追究中である。
 - 4) 経口免疫寛容(OT)は腸管免疫応答の一大特殊性であり、その誘導機構解明が待たれている。経口的に投与された抗原(食物質)に特異的な T 細胞は特異抗原を保持する抗原提示細胞(APC)に結合して LFA-1 を活性化するものの、引き続いて誘導される接合面(lipid raft) に各種分子が集結して形成される有効な immunological sinapse 形成に異常のあることを明らかにした(J. Immunol. 175 : 829-838, 2005)。この新知見は OT 誘導機構の解明や応用技術開発に向けて重要と評価されている。
 - 5) 腸管粘膜に分布する APC としての樹状細胞(dendritic cells ; DC)の特殊性が提示されている。DC やマクロファージなどの活性化初期に IL-15 IL-15R シグナルが重要であることを明らかにしたが(Nat. Immunol. 2 : 1138-1143, 2001)、この知見は腸管免疫の特殊性解明、特に OT 誘導機構解明、に極めて重要と考えられる。すなわち、腸管上皮細胞(IEC)は IL-15 を産生することによって、IEL の発達分化を統御することや IEC が極めて特殊で寿命の短い細胞であることや骨髄細胞に IEC の幹細胞が含まれることなどを明らかにすることが出来た(Nat. Medicine 8 : 1011-1017, 2002)。
- さらに、phosphoinositide-3 kinase(P13K)は phospholipid second messengers を産生する key enzyme と考えられており、B 細胞抗原受容体(BCR)からのシグナル伝達に重要であることや Btk との共役シグナル伝達における新知見を提示したが(Nat. Immunol. 4 : 280-286, 2003)、P13K が DC の IL-12 産生を negative に統御することを明らかにした(Nat. Immunol. 3 : 875-881, 2002)。この新知見も DC が腸管粘膜に多数分布することや OT 誘導機構を勘案すれば、腸管免疫応答の特殊性解明に極めて重要と考えられる。

特記事項

成人の腸管に生息する約 100 兆個の腸内フローラはビタミン K などの各種生理活性物質やアルデヒド、硫化水素、シアンガスなどを提供するとともに、競合的に病原微生物の増殖を阻止している。腸内フローラや食餌由来の外来抗原が免疫機能を賦活する事実は無菌マウスや無菌且つ無抗原飼料での生育マウスが腸管付属リンパ組織 (gut-associated lymphoid tissue ; GALT) の低形成に加えて血清中の免疫グロブリンの激減や全身性免疫応答の著しい遅延を伴うことから明らかであるものの、その詳細は良く分かっていない。さらに望ましい腸内フローラの構成が生体の健全な恒常性維持に重要であること(プロバイオティクス)や腸内フローラを合目的に改変する食物質(プレバイオティクス)が追究されるとともに食物質には従来の栄養素としての概念を超えた免疫作動分子が含まれることも次第に明らかにされつつある。

腸管免疫応答の特殊性の一つに経口免疫寛容(OT)が挙げられる。OT とは食物質など経口的に腸管に流入する蛋白質抗原によって全身性の抗原特異的な免疫不応答性が誘導される現象をいうが、その免疫応答抑制の導入機構は未解明である。OT 誘導機序を解明することによって、食物質による各種アレルギー疾患や自己抗原特異的免疫疾患(自己免疫病)の予防・治療法の開発が期待されている。さらに腸管免疫応答の破綻によって引き起こされる各種炎症性腸疾患(IBD)は近年著しい増加傾向にあるが、腸内フローラや各種食物質が IBD の発症や寛解にそれぞれ関与することを支持する知見が集積されつつある。

この様に食物質による免疫作動現象は多岐にわたるが、まず腸管免疫の特殊性を追求し、次に食物質による免疫作動機構について細胞・分子レベルでの解明を目的とするとともに、得られた新知見に基づいて、その応用技術の開発を旨とすることが本研究目的であった。

しかしながら、腸管免疫の特殊性には未解明の問題が山積しており、前途したように基礎的研究によって一つ一つの課題を解決することが重要であった。この観点から本研究成果を評価すれば、独創性・新規性を発展させるいくつかの結果が得られたと考えられる。

- 1) まず第一に腸管粘膜局所には胸腺以外の生体局所にはみられない T 細胞発達分化の場、すなわち CP が存在することを明らかにするとともに、パイエル板に匹敵する ILF を同定したことである。腸管粘膜における液性免疫の主役である sIgA 抗体の生体内生理的機能には未だ不明な点が多く残されているとともに、IgA 抗体産生細胞の起源となる B 前駆細胞にもいわゆる B1 及び B2 B 細胞が存在し、これらが最終的な IgA 抗体産生細胞へと発達分化する機構も現時点ではその詳細は未解明である。さらに食物質/腸内フローラ/sIgA 抗体産生には連結のあることが提唱されているが、これを立証する細胞/細胞下レベルでの知見は希薄である。従って最も研究展開が可能であるマウスの腸管にこれら CP と ILF を同定したことの意義は大きく、特記すべき学問的インパクトと考えられる。
- 2) 白血病や重度の免疫不全症などの根治療法として骨髄移植が実施されているが、非血縁者からの骨髄移植ではしばしば急性の移植片対宿主病(aGVHD)を発症し、死を招く場合もある。本研究班はこの aGVHD の発信源が生体内で最大の第二次リンパ組織である腸管粘膜のパイエル板であることを明らかにした。この知見はパイエル板に集結する T/B 細胞が食物質や腸内フローラなどの外来抗原によって常に活性化されている事実やこのような活動的免疫応答(炎症反応)の場であるにもかかわらず、病変がみられないことから“生理的炎症”と捉えられていることを両々踏まえて学問的インパクトは大と考えられる。

研究成果の発表状況

論文の中から3頁に収まるものを抜粋して記載しました。

1. Ohteki, T., Suzue, K., Maki, C., Ota, T. and Koyasu, S.
Critical role of IL-15-IL-15R for antigen-presenting cell functions of
in the innate immune response.
Nature Immunology 2 : 1138-1143, 2001.
2. Hamada, H., Hiroi, T., Nishiyama, Y., Takahashi, H., Masunaga,
Y., Hachimura, S., Kaminogawa, S., Takahashi-Iwanaga, H., Iwanaga, T., Kiyono, H.,
Yamamoto, H. and Ishikawa, H.
Identification of multiple isolated lymphoid follicles on the antimesenteric wall
of the mouse small intestine.
The Journal of Immunology 168 : 57-64, 2002.
3. Nishiyama, Y., Hamada, H., Nonaka, S., Yamamoto, H. Nanno, M., Katayama,
Y., Takahashi, H. and Ishikawa, H.
Homeostatic regulation of intestinal villous epithelia by B lymphocytes.
The Journal of Immunology 168 : 2626-2633, 2002.
4. Ohteki, T.
Critical role for IL-15 in innate immunity.
Current Molecular Medicine 2 : 371-80, 2002.
5. Fukao, T., Tanabe, M., Terauchi, Y., Ota, T., Matsuda, S., Asano, T., Kadowaki, T., Takeuchi, T.
and Koyasu, S.
PI3K-mediated negative feedback regulation of IL-12 production in Dcs.
Nature Immunology 3 : 875-881, 2002.
6. Kashiwagi, S., Kajimura, M., Yoshimura, Y. and Suematsu, M.
Nonendothelial source of nitric oxide in arterioles but not
in venules: Alternative source revealed in vivo
by diaminofluorescein microfluorography.
Circulation Research 91 : e55-e64, 2002.
7. Okamoto, R., Yajima, T., Yamazaki, M., Kanai, T., Mukai, M., Okamoto, S., Ikeda,
Y., Hibi, T., Inazawa, J. and Watanabe, M.
Damaged epithelia regenerated by bone marrow-derived cells in the human
gastrointestinal tract.
Nature Medicine 8 : 1011-1017, 2002.
8. Takamiya, R., Murakami, M., Goda, N., Makino, N., Kajimura, M., Takamiya, Y.,
Yamaguchi, T., Ishimura, Y., Hozumi, N. and Suematsu, M.
Stabilization of mast cells by heme oxygenase-1: an anti-inflammatory role.
**American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology 283 : H861-H870,
2002.**
9. Suzuki, H., Matsuda, S., Terauchi, Y., Fujiwara, M.,
Ohteki, T., Asano, T., Timothy W. Behrens, Kouro, T., Takatsu, K., Kadowaki, T.
and Koyasu, S.
PI3K and Btk differentially regulate B cell antigen receptor-mediated signal transduction.
Nature Immunology 4 : 280-286, 2003.
10. Yamazaki, M., Yajima, T., Tanabe, M., Fukui, K., Okada, E., Okamoto, R., Oshima, S.,
Nakamura, T., Kanai, T., Takeuchi, T., Uehira, M., Ishikawa, H., Hibi, T. and Watanabe, M.
Mucosal T cells expressing high levels of IL-7 receptor are potential targets for treatment of
chronic colitis.
The Journal of Immunology 171 : 1556-1563, 2003.
11. Matsumoto, I., Emori, Y., Nakamura, S., Shimizu, K., Arai, S. and Abe, K.
DNA microarray cluster analysis reveals tissue similarity and potential neuron-specific
genes expressed in cranial sensory ganglia.
Journal of Neuroscience Research 74 : 818-828, 2003.
12. Kaji, T., Hachimura, S., Ise W. and Kaminogawa, S.
Proteome analysis reveals caspase activation in hyporesponsive CD4 T lymphocytes induced
in vivo by the oral administration of antigen.
The Journal of Biological Chemistry 278 : 27836-27843, 2003.

13. Kaji, T., Hachimura, S. and Kaminogawa, S.
Proteome database of unsensitized CD4 positive T lymphocytes in T cell receptor transgenic mice.
Electrophoresis 24 : 3433-3444, 2003.
14. Sato, A., Hashiguchi, M., Toda, E., Iwasaki, A., Hachimura, S. and Kaminogawa, S.
CD11b⁺ Peyer's patch dendritic cells secrete IL-6 and induce IgA secretion from naive B cells.
The Journal of Immunology 171 : 3684-3690, 2003.
15. Norimizu, S., Kudo, A., Ishikawa, K., Kajimura, M., Yamaguchi, T., Fujii, K., Taniai, H., Nimura, Y. and Suematsu, M.
Carbon monoxide stimulates mrp2-dependent excretion of bilirubin-IXa into bile in the perfused rat liver.
Antioxidants & Redox Signaling 5, 449-456, 2003.
16. Mori, A., Satsu, H. and Shimizu, M.
A new model to study the migration of immune cells into intestinal epithelial cell monolayers.
Cytotechnology, 43, 57-64, 2003.
17. Kaji, T., Hachimura, S., Ise, W. and Kaminogawa, S.
Proteome analysis reveals caspase activation in hyporesponsive CD4 T lymphocytes induced *in vivo* by the oral administration of antigen.
The Journal of Biological Chemistry . 278, 27836-27843, 2003.
18. Kaji, T., Hachimura, S. and Kaminogawa, S.
Proteome database of unsensitized CD4 positive T lymphocytes in T cell receptor transgenic mice.
Electrophoresis 24, 3433-3444, 2003.
19. Mori, A., Satsu, H. and Shimizu, M.
New model for studying the migration of immune cells into intestinal epithelial cell monolayers.
Cytotechnology 43 : 57-64, 2003.
20. Murai, M., Yoneyama, H., Ezaki, T., Suematsu, M., Terashima, Y., Harada, A., Hamada, H., Asakura, H., Ishikawa, H. and Matsushima, K.
Peyer's patch is the essential site in initiating murine acute and lethal graft-versus-host reaction.
Nature Immunology 4 :154-160, 2003.
21. Matsuo, K., Galson, D.L., Zhao, C., Peng, L., Laplace, C., Wang, K. Z.Q., Bachler, M. A., Amano, H., Aburatani, H., Ishikawa, H. and Wagner, E. F.
Nuclear factor of activated T-cells (NFAT) rescues osteoclastogenesis in precursors lacking c-Fos.
The Journal of Biological Chemistry 279 : 26475-26480, 2004.
22. Sato T, Kanai T, Watanabe M, Sakuraba A, Okamoto S, Nakai T, Okazawa A, Inoue N, Totsuka T, Yamazaki M, Kroczek RA, Fukushima T, Ishii H. and Hibi T.
Hyperexpression of inducible costimulator and its contribution on lamina propria T cells in inflammatory bowel disease.
Gastroenterology. 126 : 829-839, 2004.
23. Matsumoto, I., Nagamatsu, N., Arai, S., Emori, Y. and Abe, K. Identification of candidate genes involved in somatosensory functions of cranial sensory ganglia.
Molecular Brain Research 126 : 98-102, 2004.
24. Kudo, A., Kashiwagi, S., Yoshimura, Y., Uchida, K., Arai, S. and Suematsu, M.
Kupffer cells alter organic anion transport via multidrug resistance protein 2 in the post-cold ischemic rat liver.
Hepatology 39 : 1099-1109, 2004.
25. Kuraoka, M., Hashiguchi, M., Hachimura, S. and Kaminogawa, S.
CD4-c-kit-CD3 ϵ -IL-2R α ⁺ Peyer's patch cells are a novel cell subset which secrete IL-5 in response to IL-2: implications for their role in IgA production.
European Journal of Immunology 34 : 1920-1929, 2004.
26. Satsu, H., Matsuda, T., Toshimitsu, T., Mori, A., Mae, T., Tsukagawa, M., M. Kitahara. and Shimizu, M.
Regulation of interleukin-8 secretion in human intestinal epithelial Caco-2 cells by α -humulene.
BioFactors, 21, 137-139, 2004.

27. Son, D-O., Satsu, H., Kiso, Y. and Shimizu, M.
 Characterization of carnosine uptake and its physiological function in human intestinal epithelial Caco-2 cells.
BioFactors, 21, 395-398, 2004.
28. Watanabe, F., Satsu, H., Mochizuki, T., Nakano, T. and Shimizu, M. A new evaluation system for protective effect of food factors on THP-1-induced damages of human intestinal Caco-2 cell monolayers.
BioFactors, 21, 145-147, 2004.
29. Mochizuki, T., Satsu, H., Nakano T. and Shimizu, M.
 Regulation of human taurine transporter by TNF- α and an anti-inflammatory function of taurine in human intestinal Caco-2 cells.
BioFactors, 21, 141-144, 2004.
30. Satsu, H., Manabe, M. and Shimizu, M.
 Activation of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II is involved in hyperosmotic induction of the human taurine transporter.
FEBS Lett. 569, 123-128, 2004.
31. Matsumoto, I., Nagamatsu, N., Arai, S., Emori, Y. and Abe, K. Identification of candidate genes involved in somatosensory functions of cranial sensory ganglia.
Mol. Brain Res. 126, 98-102, 2004.
32. Shikina, T., Hiroi, T., Iwatani, K., Ho Jang, M., Fukuyama, S., Tamura, M., Kubo, T., Ishikawa, H. and Kiyono, H.
 IgA class switch occurs in the organized nasopharynx- and gut- associated lymphoid tissue, but not in the diffuse lamina propria of airways and gut.
The Journal of Immunology 172 :6259-6264, 2004.
33. Ise, W., Nakamura, K., Shimizu, N., Goto, H., Kaminogawa, S. and Hachimura, S.
 Orally-tolerized T cells can form conjugates with APCs, but are defective in immunological synapse formation.
The Journal of Immunology 175 : 829-838, 2005.
34. Nonaka, S., Naito, T., Chen, H., Yamamoto, M., Moro, K., Kiyono, H., Hamada, H. and Ishikawa, H.
 Intestinal $\gamma\delta$ T Cells Develop in Mice Lacking Thymus, All Lymph Nodes, Peyer's Patches and Isolated Lymphoid Follicles.
The Journal of Immunology 174 : 1906-1912, 2005.
35. Ishikawa, H., Kanamori Y., Hamada, H. and Kiyono H. 2005.
 Development and Function of Organized Gut-Associated Lymphoid Tissues. In ***Mucosal Immunology***. P.L. Ogra, J. Mestecky, M.E. Lamm, W. Strober, J. Bienenstock, and J.R. McGhee, eds.
Academic Press, San Diego, P. 385- 405, 2005.
36. Kai, Y., Takahashi, I., Ishikawa, H., Hiroi, T., Mizushima, T., Kishi, D., Hamada, H., Tamagawa, H., Ito, T., Yoshizaki, K., Kishimoto, T., Matsuda, H. and Kiyono, H.
 Absence of common cytokine receptor γ chain results in the development of colitis by IL-6-producing CD4⁺ T cells.
Gastroenterology 128 : 922-934, 2005.
37. Hitotsumatsu, O., Hamada, H., Naganuma, M., Inoue, N., Ishii, H., Hibi, T. and Ishikawa, H.
 Identification and characterization of novel gut-associated lymphoid tissues in rat small intestine.
Journal of Gastroenterology 40 : 956-963, 2005.