

Akira S. The role of TLR5-expressing CD11c⁺ lamina propria cells in induction of adaptive immunity. RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2008, 神奈川, 2008年6月26-27日

Kawauchi H., et al. : スギアレルギー治療薬の免疫修飾作用に関する基礎的検討—肥満細胞からのサイトカイン産生抑制. 第26回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, Osaka, February 22th, 2008.

Tongu M, and Kawauchi H., et al. : 鼻粘膜における局所免疫応答機構の解析—サイトカイン産生とT細胞のメモリーに関する検討. 第26回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, Osaka, February 22th, 2008.

合田 薫, 清野 宏, 川内秀之 : アレルギー性鼻炎モデルマウスにおける舌下免疫療法の治療効果および作用メカニズム. 第21回日本口腔・咽頭科学会, 鹿児島市, 2008年9月11日

鈴木 智美・柴田 潤子・長岡 紀子・志田 寛・南野 昌信、プロバイオティクスのサイトカイン産生誘導作用—マウスおよびヒト細胞での比較—、日本食品免疫学会2008年度大会 (2008年5月13~14日、東京)

山川 陽子・志田 寛・南野 昌信、多量体抗体受容体欠損マウスにおける小腸上皮間Tリンパ球の増加、第38回日本免疫学会学術大会 (2008年12月1-3日、京都)

小幡 高士, 清野 宏 : Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid

tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis. 第18回東京免疫フォーラム, 東京大学医科学研究所, 2009年3月12日

審良 静男 : 自然免疫と自己免疫病. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会, 岐阜, 2009年6月4日

頓宮美樹, 山田高也, 合田 薫, 清水保彦, 佐野千晶, 川内秀之 : マウスを用いたアレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の治療効果および作用メカニズムについての検討. 第17回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 千葉市, 2009年2月13日

2) 海外

口頭発表 : 57件

原著論文による発表 : 258件

それ以外 (レビュー等) の発表 : 44件

そのうち主なもの :

論文発表 (海外)

Kurashima Y, Kunisawa J, Higuchi M, Gohda M, Ishikawa I, Takayama N, Shimizu M, and Kiyono H. Sphingosine 1-phosphate-mediated trafficking of pathogenic Th2 and mast cells for the control of food allergy. *J. Immunol.* 179: 1577-1585. 2007.

Kunisawa J, Kurashima Y, Higuchi M, Gohda M, Ishikawa I, Ogahara I, Kim N, Shimizu M, and Kiyono H. Sphingosine 1-phosphate dependence in the regulation of lymphocyte trafficking to the gut epithelium. *J. Exp. Med.* 204: 2335-2348. 2007.

Kunisawa J, Kurashima Y, Gohda M,

- Higuchi M, Ishikawa I, Ogahara I, and Kiyono H. Sphingosine 1-phosphate regulates peritoneal B cell trafficking for subsequent intestinal IgA production. *Blood* 109: 3749-3756. 2007.
- Kunisawa J, Takahashi I, and Kiyono H. Intraepithelial lymphocytes: their shared and divergent immunological behaviors in the small and large intestine. *Immunol. Rev.* 215: 136-153. 2007.
- Nochi T, Takagi H, Yuki Y, Yang L, Masumura T, Mejima M, Nakanishi U, Matsumura A, Uozumi A, Hiroi T, Morita S, Tanaka K, Takaiwa F, and Kiyono H. Rice-based mucosal vaccine as a global strategy for cold-chain- and needle-free vaccination. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104: 10986-10991. 2007.
- McGhee JR, Kunisawa J, and Kiyono H. Gut lymphocyte migration: we are halfway 'home'. *Trends Immunol.* 28: 150-153. 2007.
- Fukuyama S, and Kiyono H. Neuroregulator RET initiates Peyer's-patch tissue genesis. *Immunity* 26: 393-395. 2007.
- Maikita S, Kanai T, Nemoto Y, Totsuka T, Okamoto R, Tsuchiya K, Yamamoto M, Kiyono H, and Watanabe M. Intestinal lamina propria retaining CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells is a suppressive site of intestinal inflammation. *J. Immunol.* 178: 4937-4946. 2007.
- Nagai S, Mimuro H, Yamamda T, Baba Y, Moro K, Nochi T, Kiyono H, Suzuki T, Sasakawa C, and Koyasu S. Role of Peyer's patches in the induction of Helicobacter pylori-induced gastritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104: 8971-8976. 2007.
- Nochi T, Yuki Y, Matsumura A, Mejima M, Terahara K, Kim DY, Fukuyama S, Iwatsuki-Horimoto K, Kawaoka Y, Kohda T, Kozaki S, Igarashi O, and Kiyono H. A novel M cell-specific carbohydrate-targeted mucosal vaccine effectively induces antigen-specific immune responses. *J. Exp. Med.* 204: 2789-2796. 2007.
- Takamura K, Fukuyama S, Nagatake T, Kim DY, Kawamura A, Kawauchi H, and Kiyono H. Regulatory role of lymphoid chemokine CCL19 and CCL21 in the control of allergic rhinitis. *J. Immunol.* 179: 5897-5906. 2007.
- Andersen-Nissen E, Hawn TR, Smith KD, Nachman A, Lampano AE, Uematsu S, Akira S, and Aderem A. Tlr5^{-/-} Mice Are More Susceptible to Escherichia coli Urinary Tract Infection. *J. Immunol.* 178: 4717-4722. 2007.
- Shim DH, Chang SY, Park SM, Jang H, Carbis R, Czerkinsky C, Uematsu S, Akira S, and Kweon MN. Immunogenicity and protective efficacy offered by a ribosomal-based vaccine from Shigella flexneri 2a. *Vaccine.* 25: 4828-4836. 2007.
- Saha S, Takeshita F, Matsuda T, Jounai N, Kobiyama K, Matsumoto T, Sasaki S,

Yoshida A, Xin KQ, Klinman DM, Uematsu S, Ishii KJ, Akira S, and Okuda K. Blocking of the TLR5 activation domain hampers protective potential of flagellin DNA vaccine. *J. Immunol.* 179: 1147-1154. 2007.

Hawn TR, Berrington WR, Smith IA, Uematsu S, Akira S, Aderem A, Smith KD, and Skerrett SJ. Altered inflammatory responses in TLR5-deficient mice infected with *Legionella pneumophila*. *J. Immunol.* 179: 6981-6987. 2007.

Vijay-Kumar M, Sanders CJ, Taylor RT, Kumar A, Aitken JD, Sitaraman SV, Neish AS, Uematsu S, Akira S, Williams IR, and Gewirtz AT. Deletion of TLR5 results in spontaneous colitis in mice. *J. Clin. Invest.* 117: 3909-3921. 2007.

Tamura M, Shikina T, Morihana T, Hayama M, Kajimoto O, Sakamoto A, Kajimoto Y, Watanabe O, Nonaka C, Shida K, and Nanno M. Effects of probiotics on allergic rhinitis induced by Japanese cedar pollen: Randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 143:75-82. 2007.

Chang SY, Cha HR, Uematsu S, Akira S, Igarashi O, Kiyono H, and Kweon MN. Colonic patches direct the cross-talk between systemic compartments and large intestine independently of innate immunity. *J. Immunol.* 180(3):1609-18. 2008.

Chang SY, Cha HR, Igarashi O, Rennert PD, Kissenpfennig A, Malissen B, Nanno

M, Kiyono H, and Kweon MN. Cutting edge: langerin⁺ dendritic cells in the mesenteric lymph node set the stage for skin and gut immune system cross-talk. *J. Immunol.* 180(7):4361-5. 2008.

Gohda M, Kunisawa J, Miura F, Kagiya Y, Kurashima Y, Higuchi M, Ishikawa I, Ogahara I, and Kiyono H. Sphingosine 1-phosphate regulates the egress of IgA plasmablasts from Peyer's patches for intestinal IgA responses. *J. Immunol.* 180(8):5335-43. 2008.

Momoi F, Hashizume T, Kurita-Ochiai T, Yuki Y, Kiyono H, and Yamamoto M. Nasal vaccination with outer membrane protein of *Porphyromonas gingivalis* and nontoxic chimeric enterotoxin adjuvant induces long-term protective immunity with reduced IgE antibodies. *Infect Immun.* 2008.

Kobayashi T, Takahashi K, Nagai Y, Shibata T, Otani M, Izui S, Akira S, Gotoh Y, Kiyono H, and Miyake K. Tonic B cell activation by Radioprotective105/MD-1 promotes disease progression in MRL/lpr mice. *Int Immunol.* 20(7):881-91. 2008.

Terahara K, Yoshida M, Igarashi O, Nochi T, Pontes GS, Hase K, Ohno H, Kurokawa S, Mejima M, Takayama N, Yuki Y, Lowe AW, and Kiyono H. Comprehensive gene expression profiling of Peyer's patch M cells, villous M-like cells, and intestinal epithelial cells. *J. Immunol.* 15;180(12):7840-6. 2008.

Fehervari Z, and Kiyono H. The mucosa: at the frontlines of immunity. *Trends*

Immunol. 2008.

Kunisawa J, Nochi T, and Kiyono H. Immunological commonalities and distinctions between airway and digestive immunity. *Trends Immunol.* 30(3): 505-13. 2008.

Uematsu S, Fujimoto K, Jang MH, Yang BG, Jung YJ, Nishiyama M, Sato S, Tsujimura T, Yamamoto M, Yokota Y, Kiyono H, Miyasaka M, Ishii KJ, and Akira S. Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5. *Nat. Immunol.* 9(7): 769-76. 2008.

Ishii KJ, Kawagoe T, Koyama S, Matsui K, Kumar H, Kawai T, Uematsu S, Takeuchi O, Takeshita F, Coban C, and Akira S. TANK-binding kinase-1 delineates innate and adaptive immune responses to DNA vaccines. *Nature.* 7;451(7179): 725-9. 2008.

Saitoh T, Fujita N, Jang MH, Uematsu S, Yang BG, Satoh T, Omori H, Noda T, Yamamoto N, Komatsu M, Tanaka K, Kawai T, Tsujimura T, Takeuchi O, Yoshimori T, and Akira S. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1 β production. *Nature* 13;456(7219): 264-8. 2008.

Kato H, Takeuchi O, Mikamo-Satoh E, Hirai R, Kawai T, Matsushita K, Hiraagi A, Dermody TS, Fujita T, and Akira S. Length-dependent recognition of double-stranded ribonucleic acids by retinoic acid-inducible gene-I and melanoma differentiation-associated gene 5. *J. Exp. Med.* 205: 1601-1610.

2008.

Hidenori Takagi, Takachika Hiroi, Lijun Yang, Yoshikazu Yuki, Kaoru Takamura, Ryoutaro Ishimitsu, Hideyuki Kawauchi, and Fumio Takaiwa: Efficient induction of oral tolerance by fusing cholera toxin B subunit with allergen-specific T-cell epitopes accumulated in rice seed.

Vaccine 26 (48) : 6027-6030. 2008.

Shida K and M. Nanno. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff. *Trends Immunol.* 29: 565-573. 2008.

Terahara K, Yoshida M, Taguchi F, Igarashi O, Nochi T, Gotoh Y, Yamamoto T, Tsunetsugu-Yokota Y, Beauchemin N, Kiyono H. Expression of newly identified secretory CEACAM1 (α) isoforms in the intestinal epithelium. *Biochem Biophys Res Commun.* 383: 340-6. 2009.

Kim D, Kim SH, Park EJ, Kim J, Cho SH, Kagawa J, Arai N, Jun K, Kiyono H, Kim S. Suppression of allergic diarrhea in murine ovalbumin-induced allergic diarrhea model by PG102, a water-soluble extract prepared from *Actinidia arguta*. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 150: 164-71. 2009.

Takahashi I, Nochi T, Yuki Y, Kiyono H. New horizon of mucosal immunity and vaccines. *Curr. Opin. Immunol.* 21: 352-8. 2009.

Fujihashi K, Kiyono H. Mucosal

immunosenescence: new developments and vaccines to control infectious diseases. *Trends Immunol.* 30: 334-43. 2009.

Yuki Y and Kiyono, H. Mucosal vaccines: novel advances in technology and delivery. *Exper. Rev. Vaccine* 8: 1083-1097. 2009.

Yuki Y, Tokuhara D, Nochi T, Yasuda H, Mejima M, Kurokawa S, Takahashi Y, Kataoka N, Nakanishi U, Hagiwara Y, Fujihashi K, Takaiwa F and Kiyono H. Oral MucORice expressing double-mutant cholera toxin A and B subunits induces toxin-specific neutralising immunity. *Vaccine*. 27(43): 5982-8. 2009.

Nagatake T, Fukuyama S, Kim DY, Goda K, Igarashi O, Sato S, Nochi T, Sagara H, Yokota Y, Jetten AM, Kaisho T, Akira S, Mimuro H, Sasakawa C, Fukui Y, Fujihashi K, Akiyama T, Inoue J, Penninger JM, Kunisawa J, Kiyono H. Id2-, RORgammat-, and LTbetaR-independent initiation of lymphoid organogenesis in ocular immunity. *J Exp Med.* 206(11): 2351-64. 2009.

Knoop KA, Kumar N, Butler BR, Sakthivel SK, Taylor RT, Nochi T, Akiba H, Yagita H, Kiyono H, Williams IR. RANKL is necessary and sufficient to initiate development of antigen-sampling M cells in the intestinal epithelium. *J Immunol.* 183(9):5738-47. 2009.

Nochi T, Yuki Y, Katakai Y, Shibata H, Tokuhara D, Mejima M, Kurokawa S,

Takahashi Y, Nakanishi U, Ono F, Mimuro H, Sasakawa C, Takaiwa F, Terao K, Kiyono H. A rice-based oral cholera vaccine induces macaque-specific systemic neutralizing antibodies but does not influence pre-existing intestinal immunity. *J Immunol.* 183(10): 6538-44. 2009.

Hase K, Kawano K, Nochi T, Pontes GS, Fukuda S, Ebisawa M, Kadokura K, Tobe T, Fujimura Y, Kawano S, Yabashi A, Waguri S, Nakato G, Kimura S, Murakami T, Iimura M, Hamura K, Fukuoka S, Lowe AW, Itoh K, Kiyono H, Ohno H. Uptake through glycoprotein 2 of FimH(+) bacteria by M cells initiates mucosal immune response. *Nature* 462(7270): 226-30. 2009.

Matsushita K, Takeuchi O, Standley DM, Kumagai Y, Kawagoe T, Miyake T, Satoh T, Kato H, Tsujimura T, Nakamura H, and Akira S. Zc3h12a is an RNase essential for controlling immune responses by regulating mRNA decay. *Nature* 30; 458(7242): 1185-90. 2009.

Takeuchi O, and Akira S. RIG-I-like antiviral protein in flies. *Nat. Immunol.* 9(12):1327-1328. 2008.

Kawagoe T, Takeuchi O, Takabatake Y, Kato H, Isaka Y, Tsujimura T, and Akira S. TANK is a negative regulator of Toll-like receptor signaling and is critical for the prevention of autoimmune nephritis. *Nat. Immunol.* 10(9):965-72. 2009.

Akira S. Innate immunity to pathogens: diversity in receptors for microbial

recognition. *Immunol. Rev.* Jan; 227(1):5-8. 2009.

Obata T, Goto Y, Kunisawa J, Sato S, Sakamoto M, Setoyama H, Matsuki T, Nonaka K, Shibata N, Gohda M, Kagiya Y, Nochi T, Yuki Y, Fukuyama Y, Mukai A, Shinzaki S, Fujihashi K, Sasakawa C, Iijima H, Goto M, Umesaki Y, Benno Y, Kiyono H: Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Apr 1. 2010.

Paveglia SA, Allard J, Foster Hodgkins SR, Ather J, Bevelander M, Mayette Campbell J, Whittaker Leclair LA, McCarthy SM, van der Vliet A, Suratt BT, Boyson JE, Uematsu S, Akira S and Poynter ME. Airway Epithelial indoleamine 2,3-Dioxygenase inhibits CD4+ T cells during aspergillus fumigatus antigen exposure. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2010. (in press)

学会発表 (海外)

Kunisawa J, Kurashima Y, Higuchi M, Gohda M, Ishikawa I, Ogahara I, Kim N, Shimizu M, and Kiyono H. Small and large intestinal intraepithelial T lymphocytes show distinct dependency on sphingosine 1-phosphate. The American Association of Immunologist (AAI), U.S.A. May 18th, 2007.

Nochi T, Yuki Y, Takagi H, Yang L, Masumura T, Mejima M, Nakanishi U, Matsumura A, Hiroi T, Morita S, Tanaka K, Takaiwa F, and Kiyono H. Development

of needle-free vaccine: rice-based vaccine induced protective immunity against cholera toxin. The American Association of Immunologist (AAI), U.S.A. May 18th, 2007.

Nagatake T, Fukuyama S, Kim DY, Takamura K, and Kiyono H. Presence of Id2- and RORgt-independent lymphoid tissue organogenesis. The American Association of Immunologist (AAI), U.S.A. May 18th, 2007.

Kunisawa J, Higuchi M, Kurashima Y, Gohda M, Gotoh Y, Ishikawa I, Ogahara I, and Kiyono H. Microbe and sphingosine 1-phosphate regulate the trafficking of distinct subsets of large intestinal intraepithelial T lymphocytes. 13th International Congress of Mucosal Immunology, Tokyo, July 10th, 2007.

Gohda M, Kunisawa J, Kurashima Y, Higuchi M, Ishikawa I, Miura F, Ogahara I, and Kiyono H. A pivotal role of sphingosine-1-phosphate in the regulation of peritoneal B cell trafficking and subsequent intestinal IgA production. 13th International Congress of Mucosal Immunology, Tokyo, July 10th, 2007.

Tanaka N, Fukuyama S, Nagatake T, Takamura K, Kuroki Y, and Kiyono H. CXCR5/CXCL13-independent nasal B1 cells for the induction of antigen-specific secretory IgA responses. 13th International Congress of Mucosal Immunology, Tokyo, July 10th, 2007.

Kurashima Y, Kunisawa J, Higuchi M, Gohda M, Ishikawa I, Ogahara I, and Kiyono H. Type 1 sphingosine 1-phosphate receptor-expressed intraepithelial regulatory T cells for the large but not small intestinal immunity. 13th International Congress of Mucosal Immunology, Tokyo, July 10th, 2007.

Takahashi I, Koh M, Park E, Fukuyama S, Tsuruda K, Shimazu A, Kawahara K, Tobiume K, and Kiyono H. Sustained intestinal MICA expression prevents Th1 and Th2 mediated colitis. 13th International Congress of Mucosal Immunology, Tokyo, July 10th, 2007.

Higuchi M, Kunisawa J, Gohda M, Kurashima Y, Ishikawa I, Miura F, Ogahara I, and Kiyono H. Impaired intestinal IgA responses by inhibiting sphingosine 1-phosphate-mediated B cell trafficking. 13th International Congress of Mucosal Immunology, Tokyo, July 11th, 2007.

Kiyono H. Airway Immunity: Uniqueness in Organogenesis Program and Antigen-Sampling System for Mucosal Vaccine Development. 13th International Congress of Mucosal Immunology, Tokyo, July 10th, 2007.

Nochi T, Yuki Y, Matsumura A, Mejima M, Terahara K, Kim DY, Fukuyama S, Igarashi O, and Kiyono H. New generation of mucosal vaccine: Novel M cell specific carbohydrate-targeted vaccination is effective for the induction of antigen-specific immune responses. 13th International

Congress of Mucosal Immunology, Tokyo, July 10th, 2007.

Igarashi O, Terahara K, Nochi T, Kurokawa S, Yuki Y, Domino SE, and Kiyono H.

The α (1,2) fucosyltransferase-1 (FUT1) identifies typical follicle-associated epithelium (FAE) M cells.

13th International Congress of Mucosal Immunology, Tokyo, July 11th, 2007.

Terahara K, Igarashi O, Yoshida M, Nochi T, Gotoh Y, Yuki Y, and Kiyono H. Villous M cells show an intermediate gene expression profile between Peyer's patch M cells and enterocytes. 13th International Congress of Mucosal Immunology, Tokyo, July 11th, 2007.

Nagatake T, Fukuyama S, Kim DY, Takamura K, and Kiyono H.

Tissue-genesis of tear duct-associated lymphoid tissue is independent from the organogenesis-associated transcriptional gene regulation. 13th International Congress of Mucosal Immunology, Tokyo, July 11th, 2007.

Kiyono H. Mucosal Mindedness for Productive Immunity and Vaccine. 6th Annual Systems Integration in Biodefence, U.S.A. August 13th, 2007.

Kiyono H. Recent progress in the development of M-cell targeted vaccines. MPI Infection Biology Alumni Meeting, Berlin, August 16th, 2007.

Yuki Y, Nochi T, Takagi H, Yang L, Matsumura T, Mejima M, Matsumura A,

Nakanishi U, Hiroi T, Morita S, Tanaka K, Takaiwa F, and Kiyono H. A needle- and cold chain-free rice based vaccine against cholera toxin. Keystone Symposia, SouthAfrica, October 10th, 2007.

Kiyono H. New Gravitation in Mucosal Immunology: from Organogenesis to Allergy. International Symposium on Immune Regulation in Clinical Disease, Korea, November, 2007.

Kiyono H. NALT and GALT horizons for mucosal immunity. The Korean Association of Immunobiologists 55th Fall Conference, Korea, November 6th, 2007.

Kiyono H. The mucosal immune system for the development of needle and cold chain-free Vaccine. Vaccine Congress in Amsterdam, Amsterdam, December 2007.

Ishii K, and Akira S. Innate Recognition Receptors and Signalling Pathways. The first congress of the Society of Innate Immunity, U.S.A. May 13th-16th, 2007.

Akira S. Pathogen Recognition by Mammalian Innate System. 19th FAOBMB Seoul Conference, Korea, May 27th-30th, 2007.

Akira S. TLR-dependent and independent anti-viral responses. International Conference on Immunology 2007, China, Jul 12th-15th, 2007.

Akira S. Toll-like receptors in

microbial and viral defence. Innate immunity and its interface with adaptive immunity 2007, France, September 2th-5th, 2007.

Kawauchi H. Treatment: animal models. World Immune Regulation Meeting, Davos, Switzerland, April 13th, 2007.

Yamada T, and Kawauchi H., et al. Cytokine profile of nasopharyngeal T cells in Ag-specific mucosal immune response. 9th International Symposium on Recent Advances in Otitis Media, Florida, U.S.A. June 5th, 2007.

Kawauchi H. Role of Toll-Like receptors in persistent inflammation of upper respiratory tract and its clinical implication. 9th International Symposium on recent Advances in Otitis Media, Florida, U.S.A. June 7th, 2007.

Kawauchi H. Allergic Rhinitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. What's the current thinking. 12th Congress of the International Rhinologic Society, Venezia, Italy, December 7th, 2007.

Gohda K, and Kawauchi H., et al. Regulatory role of lymphoid chemokine CCL19 and CCL21 in the control of allergic rhinitis. 12th Congress of the International Rhinologic Society, Venezia., Italy, December 5th-8th, 2007.

Tongu M, Kawauchi H., et al. Mucosal immunity of nasopharynx: study of long term T cell memory. 12th Congress of

the International Rhinologic Society, Venezia, Italy, December 5th-8th, 2007.

Yamada T, Kawauchi H., et al. Mucosal immunity of nasopharynx: cytokine profile of nasopharyngeal T cells in Ag-specific mucosal immune response. 12th Congress of the International Rhinologic Society, Venezia, Italy, December 5th-8th, 2007.

Kiyono H. MIVAC International Meeting on Mucosal Barrier Function and the Role of IgA, Invited Speaker, "Mucosal gateway system for the induction of IgA immune response", Gothenburg, Sweden. January, 2008.

Kiyono H. JPN-US International Meeting on Hepatic Inflammation and Immunity, Invited Speaker, "Intraepithelial Lymphocytes and Innate Immunity", Galveston, Texas. January, 2008.

Kiyono H. Joint 7th Human Genome Organization (HUGO)-Pacific Meeting and the 8th Asia-Pacific Conference on Human Genetics, Plenary Lecture, "Development of Needle and Cold Chain Free Vaccine: M Cell Targeted Rice-based Vaccine", Cebu, Philippines. April, 2008.

Kunisawa J, Gohda M, Kurashima Y, Higuchi M, Ishikawa I, Miura F, and Kiyono H. Sphingosine 1-phosphate regulates innate and acquired intestinal IgA production. The American Association of Immunologists, San Diego, Valifornia, USA, April 5-9, 2008.

Gotho Y, Obata T, Igarashi O, Terahara K, Nochi T, Kunisawa J, Satoh S, Sakamoto M, Matsuki T, Umesaki Y, Benno Y, and Kiyono H. Influence of commensal bacteria on the induction of UEA-1+ NKM-16-2-4+ cells in small intestine. The 95th Annual Meeting of The American Association of Immunologists, San Diego, Valifornia, USA, April 5-9, 2008.

Kiyono H. The 8th International Advanced Course on Vaccinology, "Basic principal of immune responses: innate versus adaptive immunity", Soule, Korea. May, 2008.

Kiyono H. US-Japan Cooperative Medical Science Program, Aging & Immunosenescence Joint Meeting and Workshop, "Dinamism of Mucosal Gateway And Migration For The Induction Of Iga Responce." San Francisco, USA. June, 2008.

Kiyono H. Sixth World Congress on Vaccines, Immunisation and Immunotherapy, Invited speaker, "Rice-Based vaccine: MucoRice for the development of self administered immunization", Milan, Italy. September, 2008.

Kiyono H. Modern Mucosal Vaccines, Adjuvants and Microbicides, Keynote lecture, "Transgenic rice expressing vaccine antigens", Porto, Portugal. October, 2008.

Kiyono H. Germany-Japan Immunology Seminar 2008, lecture, "Mucosally regulated productive and quiescent

immunity for the development of mucosal vaccine” , Hakata, Japan. November, 2008.

Kiyono H. Vaccine 2nd Global Congress, lecture, “Development of self-Administrative by MucoRice™ System” , Boston, USA. December, 2008.

CD11c⁺lamina propria cells in induction of adaptive immunity. RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2008. Kanagawa, June. 26-27, 2008.

Akira S. Toll-like receptors. Hannover Biomedical Research School. Germany, July. 10-11, 2008.

Akira S. Atg 16L1, an autophagy protein, controls endotoxin-induced inflammasome activation. Toll 2008. Portugal. Sep. 24-27, 2008.

Akira S. Toll-like receptors: pathogen recognition and immune responses. Third Bernard Halpern Symposium of Immunology. France. Oct. 9-10, 2008.

Nanno M. Effect of *Lactobacillus casei* strain Shirota in healthy and diseased subjects. 14th World Congress of Food Science and Technology. Shanghai, China. Oct. 19-23, 2008.

Kiyono H. Mucosal immunology of the gut: what are the barriers to the next generation of enteric in developing countries?, Session Discussant, Seattle, USA. February, 2009.

Kiyono H. World Immune regulation

Meeting III, “Mucosal decision for immunity, tolerance and vaccine” . Lecture, Davos, Switzerland. March, 2009.

Kiyono H. The 13th International Conference on Emerging Infection Diseases of the Pacific Rim: Focus on Enteric Diseases, Keynote Address, “ Mucosal immunity: A driving force for the development of new generation of oral Vaccine, lecture, Kolkata, India. April, 2009.

Kiyono H. The 6th Extraordinary International Symposium on Recent Advances in Otitis Media, “ Mucosal decision of immunity and tolerance for creation of symbiosis” , Special lecture, Seoul, Korea. May, 2009.

Obata T, Gotoh Y, Shibata N, Sato S, Kunisawa J, and Kiyono H. Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues for mucosal antibody-mediated symbiosis.

The 96th annual Meeting of the American Association of Immunologists, Seattle, Washington, USA, May 8-12, 2009.

Kiyono H. 14th International Congress of Mucosal Immunology, “ Rice-based Vaccine: New generation of mucosal Vaccine” , Lecture, Boston, USA. July, 2009.

Kiyono H. 2nd European Congress of Immunology, “Mucosal harmony for immunity and tolerance in Vaccine development” ,

lecture, Berlin, Germany. September, 2009.

Kiyono H.

U.S.-Japan Joint AIDS-Hepatitis Meeting,” New Horizon of mucosal immunity and vaccines”, lecture, Portland, USA. September, 2009.

Kiyono H.

3rd Vaccine Global Congress,” New Prospect for Vaccine Development: MucoRice and mucoNanogel” lecture, Singapore. October, 2009.

Kiyono H. Mucosal immunology Workshop, Session1 “Id2, RORgt, and LTbR independent initiation of TALT genesis in ocular immunity.” and Session2” Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut associated lymphoid tissues for gut immunity.” , Trudeau Institute, New York, USA. October, 2009.

Kiyono H.

China-Japan Reserch Collabotation on Emerging and Reemerginng Infections: First Five Years and Future, “Novel mucosal vaccine strategies against emerging and re-emerging infections” , Lecture, Beijing, China. October, 2009.

Kiyono H.

12th Asia Pacific-International Molecular Biology Network (A-IMBN) Symposium,” MucoRice: New Horizon for the development of oral Vaccine” , Lecture, Penang ,Malaysia. October, 2009.

Akira S. “TLRs and Inflammation.” Keystone Symposia Conference: Pattern Recognition Molecules and Immune Sensors of Pathogens. Canada. Mar.29,2009.

Goda K, Yamada T, Tongu M, Kawauchi H, and Aoi N. A murine model of allergic rhinitis with sublingual immunotherapy. Rhinology World 2009, Philadelphia, Pennsylvania, USA, April 15-19, 2009.

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 特許取得
出願中

1) 特願 2006-146012 「粘膜ワクチンアジュバントのスクリーニング方法」出願人: JST・大阪大学、発明者: 審良静男・植松智（出願日 2006年5月25日）

2) 分泌型 IgA の分泌因子を認識する単クローン抗体及び該抗体を産生するハイブリドーマ（特願 2001-387362、平成 13年 12月 20日出願）

3) アレルギー性疾患予防・治療剤のスクリーニング方法（特願 2005-167810、平成 17年 6月 8日出願）

4) アレルギー性疾患予防・治療剤（特願 2005-167811、平成 17年 6月 8日出願）

5) アレルギー性疾患予防・治療剤のスクリーニング方法（特願 2005-167810、平成 17年 6月 8日出願）

6) アレルギー性疾患予防・治療剤（特願 2005-167811、平成 17年 6月 8日出願）

7) インターロイキン 12 産生促進剤 (特願 2007-331913、平成 19 年 12 月 25 日出願)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ.分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
研究報告書

研究課題：粘膜系自然・獲得免疫によるアレルギー制御

研究代表者：所属機関 東京大学医科学研究所

氏名 清野宏

アレルギーが取り込まれる呼吸器・消化器粘膜において異種抗原に対する積極的・消極的免疫応答が誘導・制御されている。この制御破綻がアレルギー発症に関与することは容易に想像がつく。つまり、粘膜面では粘膜免疫・外的環境因子（例、腸内フローラ）・アレルギーが三次元的相互作用をしているが、それに関して体系的な実験的検証を試みた例はない。本年度、清野（東大）は、16SrRNA遺伝子クローンライブラリー法を用いて、全身系免疫組織には全く認められない *Alcaligenes* が小腸パイエル板組織内と樹状細胞内に存在していることを明らかにした。この *Alcaligenes* が樹状細胞によるIgA産生増強サイトカインであるIL-6の産生を増強するという結果から、IgA産生応答により腸管内の恒常性維持に寄与している可能性が示唆された。また、GP2と呼ばれる分子がパイエル板M細胞に特異的に発現していることをマイクロアレイ解析で見いだした。審良（阪大）は、腸管粘膜固有層に存在するCD11c陽性の4つのサブセットについて解析し、CX3CR1⁺CD11c^{int}CD11b^{hi}のマクロファージがIL-10を産生し、誘導型制御性T細胞を強力に誘導することを明らかにした。川内（島根大）は、アレルギー性鼻炎マウスモデルを用いてアレルギー反応相におけるLPSの同時点鼻投与によりアレルギー性鼻炎症状が増悪することを明らかにした。

A. 研究目的

アレルギーの主要取り込み部位となり、かつ多くのアレルギー疾患の発症部位ともなっている粘膜組織においては、粘膜免疫システムと呼ばれるユニークな免疫機構が存在し、異種抗原に対する排除と寛容・共生を巧みに制御している。粘膜免疫システムの破綻がアレルギー発症に関与することが様々な研究から示されている。その一方で、これまでの研究から粘膜免疫の発達・制御に腸内フローラを始めとする外的環境因子を介した刺激が必要であることが示唆されているが、外的環境因子を介した粘膜免疫制御とアレルギー疾患との三次元的相互作用に関する体系的な実験的検証はほとんど無いのが現状である。本研究計画では、粘膜免疫（東大・清野）、自然免疫（阪大・審良）、アレルギー（島根大・川内）の分野における基礎・臨床的最端的研究チームによる共同研究により、その解明にせまり、粘膜免疫を基盤とした新世代アレルギー

予防・治療戦略構築への基盤確立を目指してきた。

本年度は腸管免疫において重要な免疫誘導組織として機能しているパイエル板における腸内フローラ形成とそれに関わる宿主側因子の同定、さらには宿主側因子を標的としたターゲティング分子の作製、腸内フローラを介した自然免疫シグナルを受け取り免疫制御の司令塔として機能する抗原提示細胞の各サブセットの機能解析、自然免疫シグナルを介した刺激とアレルギー症状との関連について検討を行った。

B. 研究方法

1) パイエル板内に存在する常在細菌の解析

パイエル板組織における常在細菌を解析する目的でパイエル板組織を摘出し、16S rRNA クローンライブラリー法と FISH 法により腸内細菌ゲノム情報を基盤にした腸内フローラ構成・分布解析を行った。

さらにパイエル板から樹状細胞を回収し、パイエル板存在細菌の樹状細胞への取り込みを解析すると共に、無菌マウスから得られた樹状細胞を用い、樹状細胞内に存在する細菌を作用させた際の免疫学的影響について検討した。

2) 腸管抗原取り込み機構解明へ向けた GP2 特異的抗体の樹立

マウス GP2 を発現する遺伝子を強制発現した HeLa 細胞を作製し、ラットに免疫した。定法に従いハイブリドーマを作製した後、各ハイブリドーマが産生する抗体の GP2 に対する反応性を GP2 発現 CHO 細胞と非発現 CHO 細胞の反応性を比較することで決定した。作製できた GP2 抗体は Whole mount 染色法によりパイエル板をはじめとする腸管組織における反応性を確認した。

3) 腸管樹状細胞サブセットにおける TLR・ケモカイン受容体の発現解析

マウス腸管から定法に従い、粘膜固有層細胞を単離し、各樹状細胞サブセットにおける CX3CR1 の発現について、CX3CR1 特異的抗体を用いたフローサイトメトリーにて発現を検討した。

4) マウスアレルギー性鼻炎・花粉症モデルとヒト病態との類似性の検証

TLR とそのリガンドの観点からアレルギー反応相におけるグラム陰性菌由来 LPS の影響について検討する目的で、Alum を用いた卵白アルブミン (OVA) の腹腔内投与による全身感作後、OVA を 21 から 28 日まで反復点鼻投与して OVA に対するアレルギー性鼻炎モデルマウスを作製した。本実験においては、正常マウスに加え TLR2 や TLR4 を欠損したマウスを用い、LPS は OVA と同時に点鼻投与した。さらにヒト単球細胞株 (U937) や気道粘膜上皮細胞株 (CCL30, A549) の

TLR2, TLR4, TLR6, TLR9 の発現をノーザンブロット法にて検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、遺伝子組み換え生物を用いた研究である。従って、「遺伝子組み換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」並びに「動物の愛護及び管理に関する法律」を遵守するために、国立大学法人動物実験施設協議会指針に基づき、各大学にて設置されている遺伝子組換え安全委員会及び実験動物委員会の審査を受けた上で、またその管理の下、研究活動を実施した。

C. 研究結果

1) パイエル板内に存在する常在細菌の解析

16S rRNA クローンライブラリ法ならびに FISH 法を用いてパイエル板内における常在細菌を解析したところ、パイエル板内部においては *Alcaligenes* と呼ばれる菌が優勢的に存在していた。これは飼育環境によらず一定で各マウス業者から購入したマウスや異なる施設で飼育したマウスにおいて普遍的に認められた。パイエル板から樹状細胞を回収し *Alcaligenes* の存在を調べたところ、*Alcaligenes* の一部がパイエル板樹状細胞の内部に存在していることを示唆する結果が得られた。さらに無菌マウスから得られた樹状細胞に *Alcaligenes* を作用させると、IgA 産生増強サイトカインである IL-6 の産生が増強していた。

2) 腸管抗原取り込み機構解明へ向けた GP2 特異的抗体の樹立

パイエル板には M 細胞と呼ばれる抗原取り込み細胞が存在する。吸収上皮細胞との機能的差異を検討する目的でマイクロアレイ解析を行ったところ、GP2 と呼ばれる分子が M 細胞において強く発現し

ていることが判明した。GP2 の発現を確認する目的で、抗 GP2 抗体を作製した。新たに樹立できた抗体は細胞株に強制発現させた GP2 を認識するだけでなく、パイエル板 M 細胞に発現する GP2 を認識することが可能であった。

3) 腸管樹状細胞サブセットにおける TLR・ケモカイン受容体の発現解析

腸管固有層の CD11c 陽性細胞は、2 種類の樹状細胞 (CD11c^{hi}CD11b^{low} と CD11c^{hi}CD11b^{hi})、マクロファージ (CD11c^{int}CD11b^{int})、好酸球 (CD11c^{int}CD11b^{hi}) の 4 つのサブセットからなる。管腔抗原を取り込む抗原提示細胞には CX3CR1 が発現することが知られているが、その発現細胞に関する詳細な情報は得られていない。本研究から、上記の 4 種類の CD11c 陽性細胞のうち、CX3CR1 は CD11c^{hi}CD11b^{hi} 樹状細胞には発現しておらず、CD11c^{int}CD11b^{int} のマクロファージに特異的に発現していることが判明した。さらに CX3CR1 陽性 CD11c^{int}CD11b^{int} マクロファージは、IL-10 を産生する抑制性のマクロファージで、誘導型制御性 T 細胞を強力に誘導した。

4) マウスアレルギー性鼻炎・花粉症モデルとヒト病態との類似性の検証

野生型である C3H/HeN マウスでは、アレルギー反応相における LPS の同時点鼻投与により、くしゃみの回数、好酸球浸潤、Th2 型サイトカイン産生の増強が観察された。これらの LPS の影響は TLR4 欠損マウスでは認められなかった。またノーザンブロット法にて各ヒト由来細胞株で様々な TLR の発現を調べたところ、ヒト単球の細胞株 (U937) では TLR2, TLR4, TLR6, TLR9 のいずれも発現していたが、気道粘膜上皮細胞の細胞株 (CCL30, A549) では、LPS 刺激で誘導的に TLR2, TLR3, TLR6 を発現してくるが、

TLR4, TLR9 については発現を認めなかった。また培養ヒト鼻粘膜上皮細胞における検討結果では、mRNA レベルでも TLR4 に特異的な遺伝子発現を認めなかった。

D. 考 察

Alcaligenes の存在はパイエル板以外の絨毛部位には認められなかったことから、パイエル板に何らかの特異的取り込み機構が存在することが示唆された。*Alcaligenes* がパイエル板に特異的に存在し、かつその一部は樹状細胞に取り込まれ、IgA 産生をはじめとする腸管免疫の発達に関わっているという今回の知見は、粘膜免疫系の誘導・制御さらに発達における腸内フローラの影響とアレルギー発症との関連において新たな機軸からの免疫制御を示唆する興味深いものである。また、本研究において樹立することが出来た GP2 特異的抗体を用いることで、パイエル板 M 細胞を標的とした経口免疫寛容を利用したアレルギー粘膜免疫療法の開発へと発展させることが出来ると期待される。

腸内フローラを介した刺激を認識し免疫応答を制御する抗原提示細胞については、これまでいくつかのサブセットが知られていた。そのうちの一つとしてケモカイン受容体である CX3CR1 を発現する細胞は腸管管腔の抗原を補足することが示唆されていた。今回の研究から、CD11c^{int}CD11b^{int} のマクロファージが CX3CR1 を特異的に発現し、また IL-10 を高産生することで誘導型制御性 T 細胞を強力に誘導することが示された。このことは管腔抗原の取り込みから処理・提示のプロセスにおいては、GP2 発現 M 細胞を介したパイエル板への取り込み経路と CX3CR1 発現 CD11c^{int}CD11b^{int} マクロファージを介した経路の関与が示唆され、その連携など今後の検討が期待される。さら

には本研究から TLR を介した刺激がアレルギー疾患の制御において重要であることも示されたことから、各取り込み経路の違いとそこから生じる自然免疫応答の差異、さらにはアレルギー疾患との関連について、腸内フローラの種類の違いも含め、今後さらなる解明が必要であると考えられる。

近年、特に乳幼児期における免疫系の発達とアレルギー発症との関連が強く示唆されていることから、今後は *Alcaligenes* を始めとする腸内フローラの形成とその取り込みに関わる GP2 陽性 M 細胞や抗原提示細胞群の分化、さらにはそれに引き続く免疫応答について、乳幼児期における粘膜免疫系の発達とアレルギー疾患との関連を含めて詳細に解明していくことが最も重要な検討課題であると考えられる。

E. 結論

1) 本研究において、パイエル板の内部に *Alcaligenes* と呼ばれる菌が優勢的に存在しているという新発見が得られた。

2) パイエル板に存在する抗原取り込み細胞である M 細胞に特異的に発現している GP2 が同定された。

3) CD11c^{int}CD11b^{int} のマクロファージが抗原取り込みに関与する細胞に発現することが示唆されている CX3CR1 を特異的に発現し、また IL-10 を高産生することで誘導型制御性 T 細胞を強力に誘導することが示された。

4) 細菌由来の TLR リガンド分子がアレルギー反応の憎悪に関与する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表：60 件

原著論文による発表：1 件

それ以外（レビュー等）の発表：21 件

そのうち主なもの：

論文発表（国内）

合田 薫, 清野 宏, 川内秀之：アレルギー性鼻炎モデルマウスにおける舌下免疫療法の治療効果および作用メカニズムの解明へむけて. 口腔・咽喉科 22(1)：31-33. 2009

佐藤あゆ子, 清野宏：粘膜免疫を基盤とした次世代アレルギー制御戦略 日本臨床 67(11)：2194-2199. 2009

佐藤あゆ子, 清野宏：新規アレルギー制御戦略としての粘膜免疫分子機構 ミノファーマゲンメディカルレビュー 55(1)：1-8. 2009

学会発表（国内）

頓宮美樹, 山田高也, 合田 薫, 清水保彦, 佐野千晶, 川内秀之：マウスを用いたアレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の治療効果および作用メカニズムについての検討. 第 17 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 千葉市, 2009 年 2 月 13 日

小幡高士, 清野宏：Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis. 第 18 回東京免疫フォーラム, 東京大学医科学研究所, 2009 年 3 月 12 日

審良静男. 自然免疫と自己免疫病. 第 2

1 回日本アレルギー学会春季臨床大会.
岐阜. 2009年6月4日

2) 海外

口頭発表: 24 件

原著論文による発表: 40 件

それ以外 (レビュー等) の発表: 13 件

そのうち主なもの:

論文発表 (海外)

Terahara K, Yoshida M, Taguchi F, Igarashi O, Nochi T, Gotoh Y, Yamamoto T, Tsunetsugu-Yokota Y, Beauchemin N, and Kiyono H. Expression of newly identified secretory CEACAM1 (α) isoforms in the intestinal epithelium. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 383:340-6. 2009.

Kim D, Kim SH, Park EJ, Kim J, Cho SH, Kagawa J, Arai N, Jun K, Kiyono H, Kim S. Suppression of allergic diarrhea in murine ovalbumin-induced allergic diarrhea model by PG102, a water-soluble extract prepared from *Actinidia arguta*. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 150:164-71. 2009.

Takahashi I, Nochi T, Yuki Y and Kiyono H. New horizon of mucosal immunity and vaccines. *Curr. Opin. Immunol.* 21:352-8. 2009.

Fujihashi K and Kiyono H. Mucosal immunosenescence: new developments and vaccines to control infectious diseases. *Trends Immunol.* 30:334-43. 2009.

Yuki Y, and Kiyono, H. Mucosal vaccines: novel advances in technology and delivery. *Exper. Rev. Vaccine* 8:

1083-1097. 2009.

Yuki Y, Tokuhara D, Nochi T, Yasuda H, Mejima M, Kurokawa S, Takahashi Y, Kataoka N, Nakanishi U, Hagiwara Y, Fujihashi K, Takaiwa F, and Kiyono H. Oral MucoRice expressing double-mutant cholera toxin A and B subunits induces toxin-specific neutralising immunity. *Vaccine.* 27:5982-8. 2009.

Nagatake T, Fukuyama S, Kim DY, Goda K, Igarashi O, Sato S, Nochi T, Sagara H, Yokota Y, Jetten AM, Kaisho T, Akira S, Mimuro H, Sasakawa C, Fukui Y, Fujihashi K, Akiyama T, Inoue J, Penninger JM, Kunisawa J, and Kiyono H. Id2-, ROR γ t-, and LT β R-independent initiation of lymphoid organogenesis in ocular immunity. *J. Exp. Med.* ;206(11):2351-64. 2009.

Knoop KA, Kumar N, Butler BR, Sakthivel SK, Taylor RT, Nochi T, Akiba H, Yagita H, Kiyono H and Williams IR. RANKL is necessary and sufficient to initiate development of antigen-sampling M cells in the intestinal epithelium. *J Immunol.* 183:5738-47. 2009.

Nochi T, Yuki Y, Katakai Y, Shibata H, Tokuhara D, Mejima M, Kurokawa S, Takahashi Y, Nakanishi U, Ono F, Mimuro H, Sasakawa C, Takaiwa F, Terao K, Kiyono H. A rice-based oral cholera vaccine induces macaque-specific systemic neutralizing antibodies but does not influence pre-existing intestinal immunity. *J Immunol.* 183:6538-44. 2009.

Hase K, Kawano K, Nochi T, Pontes GS, Fukuda S, Ebisawa M, Kadokura K, Tobe T, Fujimura Y, Kawano S, Yabashi A, Waguri S, Nakato G, Kimura S, Murakami T, Iimura M, Hamura K, Fukuoka S, Lowe AW, Itoh K, Kiyono H, and Ohno H. Uptake through glycoprotein 2 of FimH(+) bacteria by M cells initiates mucosal immune response. *Nature* 462(7270):226-30. 2009.

Matsushita K, Takeuchi O, Standley DM, Kumagai Y, Kawagoe T, Miyake T, Satoh T, Kato H, Tsujimura T, Nakamura H, and Akira S. Zc3h12a is an RNase essential for controlling immune responses by regulating mRNA decay. *Nature* 30;458(7242):1185-90. 2009.

Kawagoe T, Takeuchi O, Takabatake Y, Kato H, Isaka Y, Tsujimura T, and Akira S. TANK is a negative regulator of Toll-like receptor signaling and is critical for the prevention of autoimmune nephritis. *Nat. Immunol.* 10:965-72. 2009.

Akira S. Innate immunity to pathogens: diversity in receptors for microbial recognition. *Immunol. Rev.* 227(1):5-8, 2009.

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

symbiosis.

Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. Apr 1. 2010.

Paveglio SA, Allard J, Foster Hodgkins SR, Ather J, Bevelander M, Mayette Campbell J, Whittaker Leclair LA, McCarthy SM, van der Vliet A, Suratt BT, Boyson JE, Uematsu S, Akira S, Poynter ME. Airway Epithelial Indoleamine 2,3-Dioxygenase Inhibits CD4+ T Cells During *Aspergillus fumigatus* Antigen Exposure. *Am. J. Respir. Cell. Mol Biol.* 2010.

学会発表 (海外)

Kiyono H. Mucosal Immunology of the gut: what are the barriers to the next generation of enteric in developing countries?, Session Discussant, Seattle, USA. February, 2009.

Kiyono H. World immune regulation Meeting III, "Mucosal decision for immunity, tolerance and vaccine". Lecture, Davos, Switzerland. March, 2009.

Kiyono H. The 13th International Conference on Emerging Infectious Diseases of the Pacific Rim: Focus on Enteric Diseases, Keynote Address, "Mucosal Immunity: A driving force for the development of New generation of oral Vaccine, Lecture, Kolkata, India. April, 2009.

Kiyono H. The 6th Extraordinary International Symposium on Recent Advances in Otitis Media, "Mucosal Decision of immunity and tolerance for creation of symbiosis", Special

Lecture, Seoul, Korea. May, 2009.

Obata T, Gotoh Y, Shibata N, Sato S, Kunisawa J, and Kiyono H. Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues for mucosal antibody-mediated symbiosis. The 96th annual Meeting of the American Association of Immunologists, Seattle, Washington, USA, May 8-12, 2009.

Kiyono H. 14th International Congress of Mucosal Immunology, "Rice-based Vaccine: New generation of mucosal Vaccine", Lecture, Boston, USA. July, 2009.

Kiyono H. 2nd European Congress of Immunology, "Mucosal harmony for immunity and tolerance in Vaccine development", Lecture, Berlin, Germany. September, 2009.

Kiyono H. U.S.-Japan Joint AIDS-Hepatitis Meeting, "New horizon of mucosal immunity and vaccines", Lecture, Portland, USA. September, 2009.

Kiyono H. 3rd Vaccine Global Congress, "New prospect for Vaccine development: Mucorice and Mucorice", Lecture, Singapore. October, 2009.

Kiyono H. Mucosal immunology Workshop, Session1 "Id2, RORgt, and LTbR independent initiation of TALT genesis in ocular immunity." and Session2 "Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut associated

lymphoid tissues for gut immunity.", Trudeau Institute, New York, USA. October, 2009.

Kiyono H. China-Japan Reserch Collabotation on Emerging and Reemerging Infections: First Five Years and Future," Novel mucosal Vaccine strategies against emerging and re-emerging infections", Lecture, Beijing, China. October, 2009.

Kiyono H. 12th Asia Pacific-International Molecular Biology Network (A-IMBN) Symposium, "Mucorice: New horizon for the development of oral Vaccine", Lecture, Penang, Malaysia. October, 2009.

Akira S. "TLRs and Inflammation." Keystone Symposia Conference: Pattern Recognition Molecules and Immune Sensors of Pathogens. Canada. Mar. 29, 2009.

Goda K, Yamada T, Tongu M, and Kawauchi H, and Aoi N. A murine model of allergic rhinitis with sublingual immunotherapy. Rhinology World 2009, Philadelphia, Pennsylvania, USA, April 15-19, 2009.

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

出願中

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし