

201023043B

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

食餌性脂質を中心とした生理活性脂質による粘膜
免疫制御ならびにアレルギー疾患との関連解明

平成20-22年度 総合研究報告書

研究代表者 國澤 純

平成23(2011)年5月

目 次

I.	構成員名簿	-----1
II.	統括研究報告 食餌性脂質を中心とした生理活性脂質による粘膜免疫制御 ならびにアレルギー疾患との関連解明 國澤 純	-----2
III.	研究成果に関する一覧表	-----13
IV.	研究成果の刊行物・別刷（主要なもの）	-----17

I. 構成員名簿

平成20年度～22年度 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業
食餌性脂質を中心とした生理活性脂質による粘膜免疫制御ならびにアレルギー疾患との関連解明

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（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）

総合研究報告書

食餌性脂質を中心とした生理活性脂質による粘膜免疫制御ならびに

アレルギー疾患との関連解明

研究代表者： 國澤 純（東京大学医科学研究所 講師）

腸管を始めとする粘膜組織には多くの免疫システムが配置されており、粘膜組織を介し感染・発症する病原体に対する生体防御と食餌性成分や腸内細菌に対する恒常性維持を行っている。粘膜免疫の有するユニーク性の一つとして、生体内分子を介した相互作用だけではなく、腸内環境因子である食餌性成分や腸内細菌が機能制御に関わっていることが挙げられる。一方で、食餌性成分を介した腸管免疫の制御機構の破綻はアレルギーや炎症性疾患につながると一般に知られているのにも関わらず、その詳細は不明である。本研究事業においては、研究代表者これまでの研究から食物アレルギーに関わることを示している脂質メディエーター、スフィンゴシン1リン酸（SIP）に関する研究を起点に、SIPによる腸管免疫制御機構の解明を進めつつ、SIPの代謝に関わるビタミンB6の食物アレルギーとの関連、さらにはSIPを始めとする各種生理活性脂質のもととなる食餌性脂肪酸による腸管免疫制御と食物アレルギーとの関連を検討した。その結果、パイエル板依存的腸管IgA産生と腹腔B細胞を由来とする腸管IgA産生の両経路において、SIPが重要な役割を担っていること、また後者の経路においては腹腔のストローマ細胞のNFkappaB-inducing kinaseを介した刺激と協調的に働くことで、B細胞の腸管への遊走が制御されていることを見いだした。さらにビタミンB6を対象とした実験においては、ビタミンB6の機能阻害により食物アレルギーの発症が抑制できること、その主要な作用機序がマスト細胞の大腸への浸潤抑制であることが確認された。一方、食餌性脂質に関しては、我々が日常摂取している食用油であってもその脂肪酸組成の違いにより腸管免疫の活性化状態が大きく変化することが示された。特に近年使用量が増えているパーム油は腸管免疫の活性化を引き起こし、腸管IgA抗体の産生増強と同時に、食物アレルギーの増悪化を誘導する。さらにパーム油に多く含まれる主要食餌性脂肪酸の一つであるパルミチン酸がその活性化の一端を担っていることを明らかにした。パルミチン酸によるIgAの産生促進に関しては、パルミチン酸はIgA産生形質細胞に直接作用しIgA産生を促進することが示された。

これらの結果は、食餌性脂肪酸やSIPを中心とする脂質ネットワークが多様な経路を介し腸管免疫を介したアレルギー疾患の発症に密接に関与していることを示すものである。

本研究課題においては分担研究者を配していない。

A. 研究目的

現在、アレルギー疾患は国民の約3人に1人が罹患していると言われている国民病であり、患者のQOLを著しく低下させること、またその治療に伴う医療費の増加などが問題となっており、その改善に向けた新規予防・治療法の開発が待望されている。食の欧米化に伴いアレルギー疾患の患者数が増加していることから、食餌性成分を介した免疫制御がアレルギー発症に関与していると考えられている。国内外のグループによるこれまでの研究から、アレルギー・炎症の発症に関わる食餌性成分の一つとして油の関与が示唆されている。これらの研究においては主に炎症性脂質メディエーターであるロイコトリエンなどの前駆体となるリノール酸や、抗炎症作用が知られているリノレン酸に着目された検討がなされてきた。これらの研究を通じ、リノール酸とリノレン酸のバランスが免疫制御とアレルギー・炎症性疾患の発症を決定するという仮説が立てられ、世界中で大規模な臨床試験がなされた。しかしながら、これらの仮説で説明がつく事象も認められたが、リノール酸とリノレン酸のバランスだけでは説明のつかない結果も多く報告され、現在第三の免疫制御脂質の存在が示唆されている。

本研究においては、研究代表者である國澤を中心にこれまで行ってきたスフィンゴシン1リン酸(S1P)による腸管免疫制御と食物アレルギーの発症に関する研究結果を基盤に、食餌性脂質を含む脂質による粘膜免疫制御とアレルギー発症との関連につい

て体系的な解析を行うことで、脂質を介した腸管免疫制御とアレルギー発症に関する基礎的情報を提供し、新規アレルギー予防・治療戦略を構築することを目的に研究を遂行した。

B. 研究方法

1) 食物アレルギー発症におけるS1P代謝補酵素ビタミンB6の関与

ビタミンB6の機能を抑制するために、ビタミンB6のアンタゴニストである4'-deoxypridoxine(DOP)を飲料水に加え自由摂取させた。DOPを2週間摂取した後、フロイント完全アジュバントを用いニワトリ卵白アルブミン(OVA)で全身感作を行った後、OVAを経口頻回投与することでアレルギー性下痢を誘導した。これらのマウスにおける下痢症状を観察すると共に、各種免疫機能をFACS法やELISA法等の免疫学的手法を用い検討した。

2) 分泌型腸管IgA産生におけるS1Pの関与

分泌型IgAの主要産生細胞であるパイエル板B細胞をFACS Ariaを用い分化段階に応じて分離、精製した。各B細胞のS1P受容体の発現を定量的PCRにて測定した。さらにS1P受容体の発現低下を引き起こす免疫抑制剤であるFTY720を用いS1Pシグナルを遮断した際のB細胞動態をFACS法、ならびに組織学的解析にて検討した。また経口的に投与された抗原に対する分泌型IgA産生をELISA法にて測定し、FTY720投与時と非投与時で比較した。

もう一つの分泌型 IgA の主要産生細胞である腹腔 B 細胞の遊走制御における NFκB-inducing kinase (NIK) の役割を検討する目的で、NIK 変異マウスである aly/aly マウスにおける腹腔 B 細胞の FTY720 反応性を FACS 法にて検討した。さらに aly/aly マウス由来腹腔 B 細胞に発現している SIP 受容体を定量的 PCR で、aly/aly マウス由来腹腔 B 細胞を SCID マウスに移入した際の腸管 IgA 産生と遊走制御機構について ELISA, ELISPOT, FACS 法等の免疫学的手法を用い、それぞれ解析した。

3) 異なる食餌性脂質を含む餌を摂取した際の腸管免疫応答の変化

通常のマウス用食餌に用いられる大豆油の代わりに、脂肪酸組成の異なる食用油、もしくは精製パルミチン酸を大豆油に混合したものを、それぞれ重量比で 4%になるように加えた飼料を作製し、6 週齢の Balb/c マウスに 2 ヶ月間与え、糞便中の IgA 産生を ELISA 法にて測定した。糞便中 IgA 産生に変化が見られた群においては、フローサイトメトリー等の免疫学的手法を用い免疫学的機能変化について検討した。また腸管組織中のパルミチン酸量について生化学的手法を用いて解析した。また小腸より、IgA 陽性 B220 陰性の形質細胞を回収し、10、100 μM のパルミチン酸と共に培養し、24 時間後の培養上清中の IgA 量を ELISA 法で測定した。さらに上記食物アレルギーモデルを適応し、その症状を観察した。

(倫理面への配慮)

動物実験および遺伝子組み換え生物を用いた研究は、それぞれ東京大学医科学研究所の遺伝子組み換え委員会と実験動物委員会の審査を受けた上で、ガイドラインの従い研究を遂行した。

C. 研究結果

1) 食物アレルギー発症におけるビタミン B6 の関与

ビタミン B6 の機能を抑制する 4' deoxy pyridoxine (DOP) を投与したマウスにおいては、アレルギー性下痢の発症が抑制された。これらのマウスにおいてはマスト細胞の浸潤抑制が観察されたが、活性化 T 細胞の浸潤には有意な差は認められなかった。また血清中の IgE 量にも大きな違いは認められなかった。

2) 分泌型腸管 IgA 産生における SIP の関与

分泌型腸管 IgA の主要産生細胞であるパイエル板 B 細胞の各分化段階における SIP 受容体の発現レベルを検討したところ、ナイーブ B 細胞である IgM 陽性 B 細胞は SIP 受容体を高レベルで発現するが、刺激を受け IgA 陽性細胞へとクラススイッチすると共に SIP 受容体の発現は低下していた。その後、IgA 陽性形質芽細胞へ分化するに伴い発現が回復した。この結果と相関し、FTY720 を投与し SIP を介したシグナルを抑制したマウスにおいては、SIP 受容体を発現している IgA 陽性形質芽細胞のパイエル板内への選択的集積が認められた。また

FTY720 の投与により SIP 依存的 IgA 陽性形質芽細胞のパイエル板からの移出を阻害したマウスにおいては、経口投与した抗原に対する分泌型 IgA の産生が著しく低下していた。

もう一方の腸管分泌型 IgA 産生経路である腹腔 B 細胞の SIP 依存的遊走経路においては NF κ B-inducing kinase (NIK) が必要であることを発見した。そのため、NIK 変異マウスである aly/aly マウスは FTY720 に対する感受性が低下していた。しかしながら、aly/aly マウスの腹腔 B 細胞の SIP 受容体の発現レベルは正常であり、aly/aly マウス由来腹腔 B 細胞を SCID マウスに移入した際には正常マウスと同様の FTY720 に対する感受性を示した。一方で、aly/aly マウスに正常ストローマ細胞を移入すると aly/aly マウスにおいても FTY720 に対する感受性が回復することから、aly/aly マウスの FTY720 に対する低感受性は、B 細胞レベルではなくストローマ細胞における機能欠損が一因であることが示唆された。さらにその機能欠損の一つが、腹腔 B 細胞の SIP 依存的遊走を協調的に制御するケモカインの発現異常によることを明らかにした。

3) 異なる食餌性脂質を含む餌を摂取した際の腸管免疫応答の変化

食用油として用いられている植物油の脂肪酸組成に関する情報をもとにユニークな脂肪酸組成を示す食用油を選択し、重量比で 4% 含む特殊飼料を作製した。これらの特殊飼料を 6 週齢のマウスに 2 ヶ月間与え、

糞便中の IgA を ELISA 法により測定した。その結果、亜麻仁油を用いて調整した飼料を摂取したマウスではコントロール群である大豆油を用いた飼料で飼育した場合に比べ糞便中 IgA の量が約 3 分の 1 に減少していた。一方、パーム油を用いた飼料により飼育した場合、糞便中 IgA の量が約 2 倍に増加した。

パーム油の脂肪酸組成をその他の食用油と比較した場合、パルミチン酸を非常に多く含有されている。そこでパルミチン酸の腸管免疫に与える影響を調べる目的で、大豆油にパーム油と同程度となるような量のパルミチン酸を加えた飼料を作製し、その飼料を用いて飼育したマウスの糞便中 IgA を測定した。その結果、大豆油にパルミチン酸を加えた油を含む飼料で飼育したマウスにおいても、パーム油を用いた場合と同様、糞便中 IgA の産生増強が確認された。またこれらのマウスの腸管組織においてはパルミチン酸の量が有意に上昇していた。これらの知見をもとに、腸管組織から精製してきた IgA 陽性 B220 陰性の形質細胞をパルミチン酸と共培養したところ、濃度依存的な IgA 産生の亢進が認められた。

次にマウス食物アレルギーモデルを用い、その発症状態を検討した。その結果、IgA の産生増強と同様、大豆油にパルミチン酸を加えた油で飼育した群やパーム油を含む飼料で飼育した群で食物アレルギーの増悪化が観察された。一方、IgA 産生の減少が観察された亜麻仁油を用いた飼料で飼育した場合、アレルギーの発症抑制が観察され

た。興味深いことに亜麻仁油にパルミチン酸を加えることでIgAの産生は約10倍に増加したのにも関わらず、アレルギーの発症は抑制されたままであった。

D. 考察

我々の研究から、ビタミンB6のアンタゴニストであるDOPの投与により食物アレルギーの発症が抑制されることが確認された。ビタミンB6はSIPの分解酵素であるSIPリアーゼの活性に必須であり、ビタミンB6の機能阻害はSIPの正常な濃度勾配の形成を阻害し、SIP依存性の細胞遊走の不全を引き起こす。我々のこれまでの検討から、アレルギー誘導期間にFTY720処理を行うとマスト細胞や活性型T細胞の大腸への浸潤抑制によりアレルギー性下痢の発症が抑制されることが明らかになっている (Y Kurashima et al., J Immunol, 2007)。今回おこなった検討においても、血清IgEの産生には影響を与えない、マスト細胞の大腸への浸潤が抑制されているといった所見はDOPとFTY720で共通した知見となっている。しかしながらFTY720の処理ではT細胞やB細胞の浸潤抑制が観察されているのに対し、DOP処理では腸管組織のT細胞やB細胞に対しては大きな影響が観察されなかった。これまでの報告から、細胞種によりSIPに対する感受性が異なることが示唆されているが、本結果よりマスト細胞はT細胞やB細胞と異なるSIP依存性の経路を用いていることが示唆された。今後この依存性の違いを規定する分子メカニズムを同定す

ることで、SIP依存性の違いに基づく新たなアレルギー予防・治療法を開発できると期待される。

また、これまでの研究を発展させたSIPを介した腸管免疫制御に関する研究では、パイエル板と腹腔という異なる二つの経路においてSIPが重要であることを見いだした。そのうち腹腔を介した経路ではストローマ細胞のNIK依存性のケモカイン産生を介した協調的経路が重要であることを報告し、SIPとケモカインとの協調的相互作用が腸管IgAの産生であることが示唆された。

さらに本研究においては、新たな腸管免疫活性型の脂肪酸としてパルミチン酸を同定した。大豆油にパルミチン酸を加えた食用油やパーム油を用いた飼料で飼育した場合、生体防御に関わるIgAの産生増強だけではなく、生体にとって有害な免疫応答であるアレルギー反応の増悪化も同時に観察された。これはSIPなどの多くの生理活性脂質が生体防御に働く免疫経路とアレルギーに働く免疫経路の両者に対して促進的に働くという結果により説明される現象であると考えられる。また同様の腸管免疫活性化がパルミチン酸を多く含有するパーム油でも観察されたことから、パルミチン酸を人為的に加えた特異的なケースだけではなく、我々の日常摂取している食用油においても同様の現象が観察されることが示唆された。

一方、抗炎症作用があるリノレン酸を多く含む亜麻仁油を用いて飼育した場合、IgAの産生抑制が観察されたが、大豆油の場合

と同様、パルミチン酸の添加により IgA の産生が増強した。亜麻仁油は現在、健康食品として注目されているが、今回の結果から、亜麻仁油だけを大量に摂取した場合、IgA を中心とする生体防御免疫機能が低下し、感染症のリスクが高まる危険性があること、これらを改善するためにはパルミチン酸などの免疫活性化機能を有する脂肪酸とをバランス良く摂取することが重要であることが示唆された。また特筆すべきことは、亜麻仁油にパルミチン酸を加えた場合、IgA の産生は著しく増加するのにも関わらず、アレルギーの発症の抑制は維持されたままであるという結果である。これは各脂肪酸間である種のヒエラルキーが存在しており、IgA の産生とアレルギーの発症を異なる作用点により制御していることを示唆する結果であると考えられる。今後はパルミチン酸による免疫活性化機構と亜麻仁油（or リノレン酸）によるアレルギー抑制の分子機構の解明を行っていくと共に、ヒトにおける影響についても検討する予定である。

また一般食生活との関連を考えると、パーム油は多くの飲食関連業界で使用されるようになってきており、またその脂肪酸組成は牛脂に類似している。一方、亜麻仁油の脂肪酸は魚油に類似している。今回得られた知見は、食の欧米化に伴いパルミチン酸を多く含む食事（パーム油、牛脂）の摂取量が増加したことがアレルギー疾患増加の一因である可能性、ならびに肉と魚をバランス良く摂取することが生体の免疫バラ

ンス制御において重要であるという知見に関する一つの分子機序を提唱するものであると考えられる。

E. 結論

本研究事業により以下の結論が得られた。

- 1) SIP の分解に関わるビタミン B6 の機能阻害により食物アレルギーが抑制できることが示された。その作用機序は SIP 依存的に腸管へ浸潤してくる T 細胞とマスト細胞のうち、主にマスト細胞が標的となることが明らかとなった。
- 2) 腸管での生体防御を担う IgA 抗体の産生経路において、パイエル板由来、腹腔由来のいずれにおいて SIP が重要であること、また後者においては腹腔ストローマ細胞の NFkappaB-inducing kinase を介したケモカイン産生が関与していることが示された。
- 3) 日本国内で頻用されている食用油のうち、パーム油は腸管免疫の活性化を、亜麻仁油は抑制を誘導することが示された。またパーム油に多く含まれるパルミチン酸が腸管免疫の活性化を担う責任脂肪酸の一つであること、またその活性は共存するその他の脂肪酸と標的となる細胞の違いにより変化する脂質免疫活性ヒエラルキーが損座知ることが明らかとなった。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表 23 件

原著論文による発表 1 件

それ以外（レビュー等）の発表 16 件

そのうち主なもの

論文発表

國澤 純、清野 宏 アレルギーと免疫寛容のパラドックス 細胞工学 27(8): 775-778, 2008

國澤 純、清野 宏 食物アレルギーと粘膜免疫 臨床免疫・アレルギー科 49: 432-438, 2008

倉島洋介、國澤 純、清野 宏 粘膜免疫を介したアレルギー克服戦略 アレルギー 57(2): 87-94, 2008

國澤 純、清野 宏 リンパ系の構築 改訂第2版 免疫学最新イラストレイテッド p161-176, 2008

國澤 純 経鼻投与による気道炎症性疾患の制御は可能か？－粘膜免疫システムと粘膜免疫疾患－ 耳鼻咽喉科展望 52: 19-23, 2009

國澤 純、清野 宏 スフィンゴシン1リン酸と腸管免疫・炎症 炎症と免疫 17: 31-37, 2009

國澤 純 スフィンゴシン1リン酸を介した腸管免疫制御機構の解明 腸内細菌学雑誌 23: 17-22, 2009

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

学会発表

國澤 純 スフィンゴシン1リン酸を介した腸管免疫制御機構の解明 第12回腸内細菌学会（奨励賞受賞、2008年6月、東京）

國澤 純 粘膜ワクチン、粘膜免疫療法の開発に向けた粘膜免疫システムの解明 第38回日本免疫学会総会（奨励賞受賞、2008年12月、京都）

國澤 純 スフィンゴシン1リン酸を介した腸管生体防御と恒常性維持機構 日本食品免疫学会設立5周年記念学術大会（招待講演、2009年5月、東京）

Jun Kunisawa, Regulation of innate and acquired phases of intestinal secretory IgA production by sphingosine 1-phosphate, The 9th Awaji International Forum on Infection and Immunity (Invited speaker, September,

2009, Awaji)

國澤 純 腸管生体防御・恒常性維持におけるスフィンゴシン1リン酸 第82回日本生化学会大会(ワークショップ招待講演、2009年10月、神戸)

J. Kunisawa and H. Kiyono, Lipids and vitamin for the immunological homeostasis in the gut 第39回日本免疫学会総会・学術集会(シンポジウム招待講演、2009年12月、大阪)

國澤 純、清野 宏 リンパ組織形成とリンパ球の分化・遊走制御からみた粘膜免疫のユニーク性 第32回日本分子生物学会年会(ワークショップ招待講演、2009年12月、横浜)

國澤 純 粘膜免疫の新展開 第43回日本無菌生物ノートバイオロジー学会(特別講演、2010年1月、東京)

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)

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, Masashi Gohda, Morio Higuchi, Izumi Ishikawa, Eri Hashimoto, Fumi Miura, Yosuke Kurashima, Kiyoshi Takeda, Shizuo Akira, and Hiroshi Kiyono MyD88-mediated high-IgA-secreting plasma

cells for the effective mucosal immunity, 14th International Congress of Immunology (2010年8月、神戸)

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(2010年12月、東京)

Jun Kunisawa, Takahiro Nagatake, Takashi Obata, Naoko Shibata, and Hiroshi Kiyono, The Unique pathway in the development and maintenance of mucosa-associated lymphoid tissues, 2nd Workshop of Synthetic Immunology (2010年12月、京都)

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)(シンポジウム招待講演、2010年12月、神戸)

2) 海外

口頭発表	8件
原著論文による発表	6件
それ以外(レビュー等)の発表	6件
そのうち主なもの 論文発表	

J. Kunisawa, M. Gohda, Y. Kurashima, I. Ishikawa, M. Higuchi, and H. Kiyono, Sphingosine 1-phosphate dependent trafficking

- of peritoneal B cells requires functional NF κ B-inducing kinase in stromal cells. **Blood** 111: 4646-4652, 2008
- M. Gohda, **J. Kunisawa**, F. Miura, Y. Kagiya, Y. Kurashima, M. Higuchi, I. Ishikawa, I. Ogahara, and H. Kiyono, Sphingosine 1-phosphate regulates the egress of IgA plasmablasts from Peyer's patches for intestinal IgA responses. **J Immunol** 180: 5335-5343, 2008
- J. Kunisawa**, T. Nochi, and H. Kiyono, Immunological commonalities and distinctions between airway and digestive immunity. **Trends Immunol** 29: 505-513, 2008
- H. Kiyono, **J. Kunisawa**, J. R. McGhee and J. Mestecky, The mucosal immune system. **Fundamental Immunology** (Edited by William E. Paul). Lippincott-Raven, Philadelphia, pp. 983-1030, 2008
- T. Nagatake, S. Fukuyama, D. Y. Kim, K. Goda, O. Igarashi, S. Sato, T. Nochi, H. Sagara, Y. Yokota, A. M. Jetten, T. Kaisho, S. Akira, H. Mimuro, C. Sasakawa, Y. Fukui, K. Fujihashi, T. Akiyama, J. Inoue, J. M. Penninger, **J. Kunisawa**, and H. Kiyono, Id2-, ROR γ t-, and LT β R-independent initiation of lymphoid organogenesis in ocular immunity. **J Exp Med** 206:2351-2364, 2009
- D. Kim, S. H. Kim, E. J. Park, J. Kim, S. H. Cho, J. Kagawa, N. Arai, **J. Kunisawa**, H. Kiyono, and S. Kim, Suppression of allergic diarrhea in murine ovalbumin-induced allergic diarrhea model by PG102, a water-soluble extract prepared from *Arcinidia arguta*. **Int Arch Allergy Immunol** 12:164-171, 2009
- 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, Aberrant interaction of gut immune system with environmental factors in the development of food allergy. **Curr Aller Asthma Rep** 10: 215-221, 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*** (corresponding author) 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* (corresponding author), Y. Kurashima, and H. Kiyono, Gut-associated lymphoid tissues for the development of oral vaccines. **Adv Drug Deliv Rev** (2011, in press)

学会発表

Jun Kunisawa, Masashi Gohda, Yosuke Kurashima, Morio Higuchi, Izumi Ishikawa, Fumi Miura, and Kiyono Hiroshi, Sphingosine-1-phosphate regulates innate and acquired intestinal IgA production, **FASEB** 2008 (April 2008, San Diego, USA)

Jun Kunisawa, Yosuke Kurashima, Morio Higuchi, Masashi Gohda, Izumi Ishikawa, Naoko Takayama, Miki Shimizu, and Hiroshi Kiyono, Regulation of sphingosine 1-phosphate-mediated trafficking of pathogenic T and mast cells for the control of food allergy, **FOCIS 2008**, (June 2008, Boston, USA)

J. Kunisawa, M. Gohda, T. Obata, Y. Goto, M. Higuchi, F. Miura, I. Ishikawa, I. Ogahara, E. Yoshikawa, Y. Kurashima, A. Matsumoto, K.

Takeda, S. Akira, and H. Kiyono, Induction of intestinal high-IgA-producing cells by MyD88-mediated signals is a potential target to the development of effective oral vaccine. **The Third International Conference on Modern Vaccines Adjuvant and Delivery Systems** (October, 2009, Vienna, Austria)

J. Kunisawa, I. Ishikawa, E. Yoshikawa, I. Ogahara, Y. Kurashima, A. Matsumoto, and Hiroshi Kiyono, Regulation of mast cell trafficking by vitamin B6 in the development of food allergy, **International Congress of Mucosal Immunology** (July 2009, Boston, USA)

Jun Kunisawa and Hiroshi Kiyono, MyD88 mediates intestinal IgA production in the maintenance of appropriate composition of commensal bacteria, **The Second International Conference on Modern Mucosal Vaccine, Adjuvants & Microbicides**, (April 2010, Dublin, Ireland)

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

Jun Kunisawa, Izumi Ishikawa, Eri Hashimoto, and Hiroshi Kiyono, 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** (October 2010, Vienna, Austria)

Jun Kunisawa, The uniqueness of mucosa-associated lymphoid tissues for the development of mucosal vaccine, **BIT Life Sciences' 3rd World Congress of Vaccine** (Invited speaker, March 2011, Beijing, China)

8. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1 特許取得

（出願番号）特願 2009-169720 ; (発明者)

國澤 純、清野 宏 ; (発明の名称) 免疫増強剤 ; (出願人) 株式会社東京大学 TL0

（出願番号）特願 2010-047689 ; (発明者)

石塚智和、清野宏、國澤純、吉田圭司郎 ; (発明の名称) イムノグロブリン A 分泌促進剤 ; (出願人) 株式会社東京大学 TL0

2 実用新案登録

なし

3 その他

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20年度(2008)

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
H. Kiyono, J. Kunisawa, J. R. McGhee, J. Mestecky	The mucosal immune system	William E. Paul	Fundamental Immunology	Lippincott-Raven	Philadelphia	2008	983-1030
國澤 純、 清野 宏	リンパ系の構築	小安重夫	改訂第2版 免疫学最新イラストレイテッド	羊土社	東京	2008	161-176

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, M. Gohda, Y. Kurashima, I. Ishikawa, M. Higuchi, H. Kiyono	Sphingosine 1-phosphate dependent trafficking of peritoneal B cells requires functional NFκB-inducing kinase in stromal cells	Blood	111	4646-4652	2008
M. Gohda, J. Kunisawa, F. Miura, Y. Kagiya, Y. Kurashima, M. Higuchi, I. Ishikawa, I. Ogahara, H. Kiyono	Sphingosine 1-phosphate regulates the egress of IgA plasmablasts from Peyer's patches for intestinal IgA responses	J Immunol	180	5335-5343	2008
J. Kunisawa, T. Nochi, H. Kiyono	Immunological commonalities and distinctions between airway and digestive immunity	Trends Immunol	29	505-513	2008
國澤 純	スフィンゴシン1リン酸を介した腸管免疫制御機構の解明	腸内細菌学雑誌	23	17-22	2009
國澤 純 清野 宏	脂質メディエーターS1Pによる腸管免疫細胞の動態制御	感染・炎症・免疫	38	20-27	2008
國澤 純 清野 宏	アレルギーと免疫寛容のパラドックス	細胞工学	27	775-778	2008
國澤 純 清野 宏	食物アレルギーと粘膜免疫	臨床免疫・アレルギー科	49	432-438	2008
國澤 純 清野 宏	DDS技術を基盤とした次世代型粘膜ワクチンの開発	Drug Delivery System	23	116-122	2008
倉島洋介 國澤 純 清野 宏	粘膜免疫を介したアレルギー克服戦略	アレルギー	57	87-94	2008
樋口森生 國澤 純 清野 宏	粘膜上皮細胞による上皮細胞間リンパ球 (IEL) の反応制御	臨床免疫・アレルギー科	49	16-21	2008

研究成果の刊行に関する一覧表・平成21年度（2009）

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
T. Nagatake, S. Fukuyama, D. Y. Kim, K. Goda, O. Igarashi, S. Sato, T. Nochi, H. Sagara, Y. Yokota, A. M. Jetten, T. Kaisho, S. Akira, H. Mimuro, C. Sasakawa, Y. Fukui, K. Fujihashi, T. Akiyama, J. Inoue, J. M. Penninger, J. Kunisawa, and H. Kiyono	Id2-, ROR γ t-, and LT β R-independent initiation of lymphoid organogenesis in ocular immunity	J Exp Med	206	2351-2364	2009
D. Kim, S. H. Kim, E. J. Park, J. Kim, S. H. Cho, J. Kagawa, N. Arai, J. Kunisawa, H. Kiyono, and S. Kim	Suppression of allergic diarrhea in murine ovalbumin-induced allergic diarrhea model by PG102, a water-soluble extract prepared from <i>Arcinidia arguta</i>	Int Arch Allergy Immunol	12	164-171	2009
國澤 純	生態表面における免疫学的防御バリアを標的としたテクノロジー開発	表面	47	13-19	2009
國澤 純	経鼻投与による気道炎症性疾患の制御は可能か？-粘膜免疫システムと粘膜免疫疾患-	耳鼻咽喉科展望	52	19-23	2009
國澤 純 清野 宏	スフィンゴシン1リン酸と腸管免疫・炎症	炎症と免疫	17	31-37	2009
國澤 純	粘膜ワクチンならびに粘膜免疫療法の開発に向けた研究動向	国際医薬品情報	888	24-29	2009
國澤 純	スフィンゴシン1リン酸を介した腸管免疫制御機構の解明	腸内細菌学雑誌	23	17-22	2009

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
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	4253-4263	2011
J. Kunisawa, Y. Kurashima, and H. Kiyono	Gut-associated lymphoid tissues for the development of oral vaccines	Adv Drug Deliv Rev			In press
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