

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) 創薬基盤研究推進事業  
(英語) Research on Development of New Drugs
- 研究開発課題名： (日本語) アジュバント安全性評価データベースの構築研究  
(英語) Adjuvant Database Project
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所 研究所長 米田 悦啓
- 所属 役職 氏名： (英語) National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Director General, Yoshihiro Yoneda
- 実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究  
開発課題名： (日本語) トキシコゲノミクスによる毒性バイオマーカーの開発  
(英語) Development of a safety biomarker for adjuvants using toxicogenomic approach
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト プロジェクトリーダー 山田 弘
- 所属 役職 氏名： (英語) Laboratory of Toxicogenomics Informatics, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Project Leader, Hiroshi Yamada
- 分担研究  
開発課題名： (日本語) データベース開発および実験データのバイオインフォマティクス解析  
(英語) Development of the Adjuvant Database and bioinformatics analysis
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 バイオインフォマティクスプロジェクト プロジェクトリーダー 水口 賢司
- 所属 役職 氏名： (英語) Laboratory of Bioinformatics, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Project Leader, Kenji Mizuguchi

分担研究 (日本語) Th2 アジュバントの機能解析、開発研究  
開発課題名: (英語) Functional analysis and developmental research of Th2 adjuvant

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 兵庫医科大学 客員教授 中西 憲司  
所属 役職 氏名: (英語) Hyogo College of Medicine, Professor Emeritus and Guest Professor,  
Kenji Nakanishi

分担研究 (日本語) 抗がん免疫の核酸アジュバントの開発研究  
開発課題名: (英語) Adjuvant for TLR2/3-sensing to facilitate antitumor immunity

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 北海道大学 助教 志馬 寛明  
所属 役職 氏名: (英語) Hokkaido University, Assistant professor, Hiroaki Shime

分担研究 (日本語) 霊長類を用いた動物実験、アジュバント開発研究  
開発課題名: (英語) Analysis of adjuvant effects by using non-human primate

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 霊長類医科学研究セン  
ター センター長 保富 康宏  
所属 役職 氏名: (英語) Tsukuba Primate Research Center, National Institutes of Biomedical  
Innovation, Health and Nutrition, Director, Yasuhiro Yasutomi

分担研究 (日本語) データベース開発および実験データのバイオインフォマティクス解析  
開発課題名: (英語) Database development and bioinformatics analysis of experimental  
data

研究開発分担者 (日本語) (平成 28 年 4 月 1 日～10 月 31 日)  
京都大学ウイルス研究所 細胞生物学研究部門 高次生体情報研究分野  
(平成 28 年 11 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日)  
国立大学法人 大阪大学 微生物病研究所  
教授 Daron M. Standley  
所属 役職 氏名: (英語) From April 1<sup>st</sup>, 2016 to October 31<sup>st</sup>, 2016  
Laboratory of Integrated Biological Information, Department of Cell  
Biology, Institute for Virus Research, Kyoto University, Professor,  
Daron M. Standley  
From November 1<sup>st</sup>, 2016 to March 31<sup>st</sup>, 2017  
Department of Genome Informatics, Genome Information Research  
Center, Research Institute for Microbial Diseases, Professor, Daron

分担研究 (日本語) 粘膜アジュバントの開発と宿主免疫応答の解析  
開発課題名: (英語) Development of mucosal adjuvant and analysis of its mode of action  
in the control of host immunity

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチンマテリアルプ  
ロジェクト プロジェクトリーダー 國澤 純  
所属 役職 氏名: (英語) Laboratory of Vaccine Materials, National Institutes of Biomedical  
Innovation, Health and Nutrition, Project Leader, Jun Kunisawa

分担研究 (日本語) 結核菌由来のアジュバント成分の解析  
開発課題名: (英語) Analysis on the action mechanism of mycobacterial adjuvant  
components

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 九州大学生体防御医学研究所 教授 山崎 晶  
所属 役職 氏名: (英語) Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University, Professor,  
Sho Yamasaki

## II. 成果の概要（総括研究報告）

当初計画の 20 種を上回る 27 種のアジュバント及び関連化合物のデータを採取してアジュバントデータベースに格納した。アジュバントデータベースには安全性評価、有効性評価及び作用機序解析、ヒトへの外挿を目的にそれぞれラット、マウス、サル及びヒトの検体を解析したデータが含まれている。ラットおよびマウスの解析データセットは血液検査（血液学データ、生化学検査データ、マイクロ RNA 発現プロファイルデータ）と主要組織（肝臓、腎臓、脾臓、胚、リンパ節、投与部位である筋肉）の遺伝子発現データが揃っている。先行実験を元に解析時点は 6 時間後と 24 時間後に絞ったが、アジュバントの初期反応は多くの場合 6 時間程度で高レベルに達すると予想された。また安全性の高いアジュバントとしてアルミニウム塩、毒性の強いアジュバントとして完全フロイトアジュバントを選択した。一方製薬企業から多数のアジュバントを提供して頂いたが、上市されたワクチンや治験が進んでいるワクチンに含まれているため有用な参考データとなる。更に、免疫学の基礎研究で見出された多様なアジュバント候補分子を班員の先生方から提供して頂いた。

アジュバントデータベースは既に公開準備が整っている。これらの実験データを簡便に解析するために、医薬品化合物等の毒性情報を格納したトキシコゲノミクスデータベース Open TG-GATEs と統合することによりオンラインで統合解析可能なプラットフォームを構築した。更に、ユーザーデータアップロードや対話的なクラスタリング解析・ヒートマップによる転写産物発現パターン可視化、創薬支援データウェアハウス TargetMine との機能統合をおこなった。

安全性の評価法の構築を目指して、インフルエンザワクチンをモデルとして用いてアジュバントの添加による製剤の多様化や接種ルートの比較検討を行った。遺伝子発現プロファイル解析により安全性評価マーカー遺伝子を選択し、それらのマーカー遺伝子の発現パターンを数理的に解析して安全性評価のためのシステムを構築する事が出来た。

実験動物からヒトへの外挿性を高める為に高等動物（カニクイザル）を用いたアジュバント投与実験を行った。また、カニクイザルを用いた感染実験を実施して新規アジュバントの有効性を確認した。一方、臨床研究などで採取したヒト血液検体の解析を精力的に行った。ワクチンの臨床試験では、①インフルエンザワクチン投与によって惹起される重度発熱を予測するバイオマーカーとして利用可能であることが期待される血中マイクロ RNA を複数見だし、②ワクチン接種後の血中マイクロ RNA 発現プロファイルとサイトカイン量の連関解析により副作用の発熱が惹起される分子メカニズムの推定をおこなった。更に、次世代粘膜経口コメ型ワクチンである Mucorice-CTB の医師主導型 Phase I 臨床試験を実施して粘膜免疫誘導と関連する新規バイオマーカーの探索を行った。ヒト血清中のマイクロ RNA プロファイルを解析した所、CTB 応答群で特異的にかつ有意に発現変動するマイクロ RNA バイオマーカー候補を見出す事が出来た。

アジュバントデータベースの構築に加えて、新規アジュバント候補分子の研究開発とその作用機序解析を進めた。感染症やアレルギーを対象にしたアジュバント開発研究、抗がん免疫療法を念頭においたアジュバント開発研究、微生物因子や栄養由来の因子に着目したアジュバント開発研究を個々に推進した。作用機序解析では新規アジュバント候補分子のシグナル経路や自然免疫反応、細胞性免疫の関与等を明らかにして論文報告した。また、新規アジュバントの GMP ロットの作製や臨床研究も精力的に推進した。

We have constructed the Adjuvant Database (ADB) covering 27 adjuvants and related substances, exceeding the initial target of 20 adjuvants. We collected periphery blood and/or tissue samples from experimental animals (rats, mice and primates) that were administered adjuvants, and from humans who received vaccines; rats were administered adjuvants in high dose for safety analysis, mice were administered in middle dose for efficacy and mode-of-action analysis, primates were used to obtain highly relevant information for humans, and human samples were analyzed to search for biomarkers useful for adjuvant development. For rats and mice, we performed hematological test, biochemical test and microRNA expression analysis with blood samples, and gene expression analysis with major tissues, namely liver, kidney, spleen, lung, draining lymph node and/or muscle at adjuvant-injected site.

We focused on initial acute reaction at 6 and 24 hours after adjuvant administration, based on a pilot study that suggested that adjuvant-caused responses are usually great around 6 hours later, and cease within 24 hours. Adjuvant selection was carefully done to include safe, toxic, and clinically relevant adjuvants such as aluminum salts, complete Freud's adjuvant, various TLR ligand adjuvants under development, and newly-identified adjuvant candidates, many of which were provided by those in this research group. Some of the adjuvants are contained in approved vaccines so that they would make great reference for new adjuvant development.

The ADB is ready to be released. For the easy and effective use, the ADB has been integrated with open TG-GATEs, a large database containing toxicity information of medical compounds, as well as with TargetMine, a data warehouse for drug development, to make it possible to analyze adjuvants at the molecular level online with many bioinformatics tools.

A safety evaluation method has been developed with an influenza vaccine as a model; currently, new modality such as a new adjuvant or immunization route has been applied to an influenza vaccine so that a convenient and effective method for safety evaluation is in high demand. Safety marker genes were selected based on gene expression analysis, and their expression pattern was mathematically processed to develop a system for safety evaluation.

With monkeys, we performed an infection experiment; cynomolgus monkeys were infected with recombinant SHIV carrying cDNA of Ag85B. These animals were re-infected with virulent SHIV89.5P, and assessed immune responses. Monkeys infected with SHIV-Ag85B showed protective effects to SHIV89.5P infection. The protective effects to virulent SHIV89.5P infection in these animals was considered to be T cell responses. We also analyzed samples collected from human subjects who received vaccines, and tried to find microRNA biomarkers that are predictive of vaccine-associated fever, aiming to find a biomarker which is applicable from experimental animals to humans.

Development of new adjuvants is another important objective in this research; adjuvant candidates under development are diverse and derived from various pathogens and nutrition, and they target infectious diseases, allergy, and cancer. We studied modes of action of adjuvant candidates, and drove their development by negotiating with a company to produce GMP lot, and performing clinical studies with a university hospital.

### 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 8 件、国際誌 76 件)

1. Kitai Y, Kawasaki T, Sueyoshi T, Kobiyama K, Ishii KJ, Zou J, Akira S, Matsuda T, Kawai T. DNA-Containing Exosomes Derived from Cancer Cells Treated with Topotecan Activate a STING-Dependent Pathway and Reinforce Antitumor Immunity. *J Immunol*. 2017 Feb 15;198(4):1649-1659. doi: 10.4049/jimmunol.1601694.
2. Nosirov B, Billaud J, Vandenbon A, Diez D, Wijaya E, Ishii KJ, Teraguchi S, Standley DM. Mapping circulating serum miRNAs to their immune-related target mRNAs. *Adv Appl Bioinform Chem*. 2017 Feb 2;10:1-9. doi: 10.2147/AABC.S121598.
3. Hayashi M, Aoshi T, Haseda Y, Kobiyama K, Wijaya E, Nakatsu N, Igarashi Y, Standley DM, Yamada H, Honda-Okubo Y, Hara H, Saito T, Takai T, Coban C, Petrovsky N, Ishii KJ. Advax, a Delta Inulin Microparticle, Potentiates In-built Adjuvant Property of Co-administered Vaccines. *EBioMedicine*. 2017 Feb;15:127-136. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.11.015.
4. Ito H, Ando T, Nakamura M, Ishida H, Kanbe A, Kobiyama K, Yamamoto T, Ishii KJ, Hara A, Seishima M, Ishikawa T. Induction of humoral and cellular immune response to hepatitis B virus (HBV) vaccine can be upregulated by CpG oligonucleotides complexed with Dectin-1 ligand. *J Viral Hepat*. 2017 Feb;24(2):155-162. doi: 10.1111/jvh.12629.
5. Sasaki E, Kuramitsu M, Momose H, Kobiyama K, Aoshi T, Yamada H, Ishii KJ, Mizukami T, Hamaguchi I. A novel vaccinological evaluation of intranasal vaccine and adjuvant safety for preclinical tests. *Vaccine*. 2017 Feb 1;35(5):821-830. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.036.
6. Jounai N, Yoshioka M, Tozuka M, Inoue K, Oka T, Miyaji K, Ishida K, Kawai N, Ikematsu H, Kawakami C, Shimizu H, Mori M, Ishii KJ, Takeshita F. Age-Specific Profiles of Antibody Responses against Respiratory Syncytial Virus Infection. *EBioMedicine*. 2017 Feb;16:124-135. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.01.014.
7. Kuroda E, Ozasa K, Temizoz B, Ohata K, Koo CX, Kanuma T, Kusakabe T, Kobari S, Horie M, Morimoto Y, Nakajima S, Kabashima K, Ziegler SF, Iwakura Y, Ise W, Kurosaki T, Nagatake T, Kunisawa J, Takemura N, Uematsu S, Hayashi M, Aoshi T, Kobiyama K, Coban C, Ishii KJ. Inhaled Fine Particles Induce Alveolar Macrophage Death and Interleukin-1 $\alpha$  Release to Promote Inducible Bronchus-Associated Lymphoid Tissue Formation. *Immunity*. 2016 Dec 20;45(6):1299-1310. doi: 10.1016/j.immuni.2016.11.010.
8. Yokokawa H, Higashino A, Suzuki S, Moriyama M, Nakamura N, Suzuki T, Suzuki R, Ishii K, Kobiyama K, Ishii KJ, Wakita T, Akari H, Kato T. Induction of humoral and cellular immunity by immunisation with HCV particle vaccine in a non-human primate model. *Gut*. 2016 Oct 26. pii: gutjnl-2016-312208. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312208.
9. Hirai T, Yoshioka Y, Izumi N, Ichihashi K, Handa T, Nishijima N, Uemura E, Sagami K, Takahashi H, Yamaguchi M, Nagano K, Mukai Y, Kamada H, Tsunoda S, Ishii KJ, Higashisaka K, Tsutsumi Y. Metal nanoparticles in the presence of lipopolysaccharides trigger the

- onset of metal allergy in mice. *Nat Nanotechnol.* 2016 Sep;11(9):808-16. doi: 10.1038/nnano.2016.88.
10. Kitahata Y, Kanuma T, Hayashi M, Kobayashi N, Ozasa K, Kusakabe T, Temizoz B, Kuroda E, Yamaue H, Coban C, Yamamoto T, Kobiyama K, Aoshi T, Ishii KJ. Circulating nanoparticulate TLR9 agonist scouts out tumor microenvironment to release immunogenic dead tumor cells. *Oncotarget.* 2016 Aug 2;7(31):48860-48869. doi: 10.18632/oncotarget.10379.
  11. Shiraishi K, Kawano K, Maitani Y, Aoshi T, Ishii KJ, Sanada Y, Mochizuki S, Sakurai K, Yokoyama M. Exploring the relationship between anti-PEG IgM behaviors and PEGylated nanoparticles and its significance for accelerated blood clearance. *J Control Release.* 2016 Jul 28;234:59-67. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.05.010.
  12. Hayashi M, Aoshi T, Ozasa K, Kusakabe T, Momota M, Haseda Y, Kobari S, Kuroda E, Kobiyama K, Coban C, Ishii KJ. RNA is an Adjuvanticity Mediator for the Lipid-Based Mucosal Adjuvant, Endocine. *Sci Rep.* 2016 Jul 4;6:29165. doi: 10.1038/srep29165.
  13. Tsuchiya Y, Jounai N, Takeshita F, Ishii KJ, Mizuguchi K. Ligand-induced Ordering of the C-terminal Tail Primes STING for Phosphorylation by TBK1. *EBioMedicine.* 2016 Jul;9:87-96. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.05.039.
  14. Kusakabe T, Ozasa K, Kobari S, Momota M, Kishishita N, Kobiyama K, Kuroda E, Ishii KJ. Intranasal hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin-adjuvanted influenza vaccine protects against sub-heterologous virus infection Vaccine, 2016 Jun 8;34(27):3191-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.04.001.
  15. Ohta T, Sugiyama M, Hemmi H, Yamazaki C, Okura S, Sasaki I, Fukuda Y, Orimo T, Ishii KJ, Hoshino K, Ginhoux F, Kaisho T. Crucial roles of XCR1-expressing dendritic cells and the XCR1-XCL1 chemokine axis in intestinal immune homeostasis. *Sci Rep.* 2016 Mar 23;6:23505. doi: 10.1038/srep23505.
  16. Hirai T, Yoshioka Y, Takahashi H, Handa T, Izumi N, Mori T, Uemura E, Nishijima N, Sagami KI, Yamaguchi M, Eto SI, Nagano K, Kamada H, Tsunoda SI, Ishii KJ, Higashisaka K, Tsutsumi Y. High-dose cutaneous exposure to mite allergen induces IgG-mediated protection against anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2016 Jul;46(7):992-1003. doi: 10.1111/cea.12722.
  17. Kohyama M, Matsuoka S, Shida K, Sugihara F, Aoshi T, Kishida K, Ishii KJ, Arase H. Monocyte infiltration into obese and fibrilized tissues is regulated by PILR $\alpha$ . *Eur J Immunol.* 2016 May;46(5):1214-23. doi: 10.1002/eji.201545897.
  18. Kobiyama K, Temizoz B, Kanuma T, Ozasa K, Momota M, Yamamoto T, Aoshi T, Kuroda E, Ishii KJ. Species-dependent role of type I IFNs and IL-12 in the CTL response induced by humanized CpG complexed with  $\beta$ -glucan. *Eur J Immunol.* 2016 May;46(5):1142-51. doi: 10.1002/eji.201546059.
  19. Tozuka M, Oka T, Jounai N, Egawa G, Ishii KJ, Kabashima K, Takeshita F. Efficient antigen delivery to the draining lymph nodes is a key component in the immunogenic pathway of the intradermal vaccine. *J Dermatol Sci.* 2016 2(1):38-45. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.11.008.

20. Yoshioka Y, Kuroda E, Hirai T, Tsutsumi Y, Ishii KJ. Allergic Responses Induced by the Immunomodulatory Effects of Nanomaterials upon Skin Exposure. *Front Immunol.* 2017 Feb 16;8:169. doi: 10.3389/fimmu.2017.00169.
21. Temizoz B, Kuroda E, Ishii KJ. Vaccine adjuvants as potential cancer immunotherapeutics. *Int Immunol.* 2016 Jul;28(7):329–38. doi: 10.
22. Lee MS, Igari Y, Tsukui T, Ishii KJ, Coban C. Current status of synthetic hemozoin adjuvant: A preliminary safety evaluation. *Vaccine.* 2016 Apr 19;34(18):2055–61. doi: 10.1016/j.vaccine.
23. Kuroda E, Ishii KJ. Particulates Induce Type-2 Immune Responses. *Nihon Eiseigaku Zasshi.* 2017;72(1):27–31. doi: 10.1265/jjh.72.27. Review. PubMed PMID: 28154357.
24. Ishikawa, M., Saito, K., Yamada, H., Nakatsu, N., Maekawa, K. and Saito, Y., Plasma lipid profiling of different types of hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride and lomustine in rats, *Lipids Health Dis.*, 2016, 15:74.
25. Sasaki, E., Kuramitsu, M., Momose, H., Masumi, A., Takizawa, K., Araki, K., Furuhashi, K., Takai, M., Kobiyama, K., Aoshi, T., Yamada, H., Ishii, K.J., Mizukami, T., and Hamaguchi, I., A novel vaccinological evaluation of intranasal vaccine and adjuvant safety for preclinical tests, *Vaccine*, 2017, 35:5, 821–830.
26. Tsuchiya Y, Jounai N, Takeshita F, Ishii KJ, Mizuguchi K. Ligand-induced Ordering of the C-terminal Tail Primes STING for Phosphorylation by TBK1. *EBioMedicine* 2016, 9, 87–96.
27. Natsume-Kitatani Y., Nystrom-Persson J., Igarashi Y., Satoh D., Mizuguchi K. Integrated toxicogenomics analysis with Toxygates for inferring molecular mechanisms. *Genomics and Computational Biology.* 2017, 3(1), e37
28. Nystrom-Persson J., Natsume-Kitatani Y., Igarashi Y., Satoh D., Mizuguchi K. Interactive Toxicogenomics: Gene set discovery, clustering and analysis in Toxygates. *Scientific Reports.* in press
29. 中西憲司、足立匠、安田好文. 好塩基球と寄生虫感染. *臨床検査*, 2016, 60, 848–55.
30. Azuma, M., Y. Takeda, H. Nakajima, H. Sugiyama, T. Ebihara, H. Oshiumi. M. Matsumoto, and T. Seya. Biphasic function of TLR3 adjuvant on tumor and spleen dendritic cells promotes tumor T cell infiltration and regression in a vaccine therapy. *Oncoimmunol.* 2016, 5: e1188244.
31. Tatematsu, M., R. Yoshida, Y. Morioka, A. Watanabe, K. Saeki, T. Seya, and M. Matsumoto. Raftlin controls LPS-induced TLR4 internalization and TICAM-1-dependent signalling. *J Immunol.* 2016, 196(9): 3865–3876.
32. Takaoka S., Y. Kamioka, K. Takakura, A. Baba, H. Shime, T. Seya, and M. Matsuda. In vivo imaging of TAK1 activation in PolyI:C-stimulated tumor cells. *Cancer Sci.* 2016, 107(5): 644–652.
33. Funami, K., M. Matsumoto, M. Tatematsu, C. Obuse, and T. Seya. 14-3-3-zeta participates in TLR3-mediated TICAM-1 signal-platform formation. *Molec Immunol.* 2016, 73: 60–68.
34. Yoshida, S. H. Shime, K. Funami, H. Takaki, M. Matsumoto, Tomiyama, Ishida, M. Kasahara,



- and T. Seya. Immunostimulatory function of ergothioneine in Tamogi mushroom. *PLoS ONE*. 2016, 12: e0169360.
35. Kataoka, K., Y. Shiraishi, Y. Takeda, S. Sakata, M. Matsumoto, S. Nagano, Y. Nagata, A. Kitanaka, S. Mizuno, H. Tanaka, K. Chiba, Y. Watatani, H. Suzuki, T. Yoshizato, K. Yoshida, M. Sanada, H. Itonaga, Y. Imaizumi, Y. Totoki, W. Munakata, H. Nakamura, N. Hama, K. Shide, Y. Kubuki, T. Hidaka, T. Kameda, K. Masuda, N. Minato, K. Kashiwase, K. Izutsu, A. Takaori-Kondo, Y. Miyazaki, S. Takahashi, T. Shibata, H. Kawamoto, Y. Akatsuka, K. Shimoda, K. Takeuchi, T. Seya, S. Miyano, and S. Ogawa. Aberrant PD-L1 expression via 3' -UTR disruption in multiple cancers. *Nature*. 2016, 534(7607): 402-406.
  36. Takeda, Y., M. Azuma, M. Matsumoto, T. Seya. Tumor killing efficacy coincides with CD11c up-regulation in antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells during Poly(I:C) vaccine immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016, 35: 143.
  37. Kouwaki T, Fukushima Y, Daito T, Sanada T, Yamamoto N, Mifsud EJ, Leong CR, Tsukiyama-Kohara K, Kohara M, Matsumoto M, Seya T, and Oshiumi H. Extracellular vesicles including exosomes regulate innate immune responses to Hepatitis B Virus Infection. *Front Immunol*. 2016, 7: 335.
  38. Leong, C. R., H. Oshiumi, M. , M. G. Deng, M. Okamoto, H. Takaki, M. Matsumoto, and T. Seya. ISG20 inhibits HBV replication by degrading RNA of HBV origin. *Oncotarget*. 2016, 7: 68179-68193.
  39. Takaki, H., H. Sato, S. Kure, H. Oshiumi, M. Matsumoto, R. Kurata, H. Hikono, T. Saito, and T. Seya. Cytokine response to eye drop adjuvants in chicken. *Microbiol Immunol*. 2016, 60: 511-515.
  40. Takashima, K., Y. Takeda, H. Oshiumi, H. Shime, M. Okabe, M. Ikawa, M. Matsumoto, and T. Seya. STING in tumor and host cells cooperatively work for NK cell-mediated tumor growth retardation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016, 478: 1764-1771.
  41. Funami, K., M. Matsumoto, C. Obuse, and T. Seya. Proteins specifically interacted with activated TICAM-1. *Data Brief*. 2016, 8: 697-699.
  42. Shime, H., M. Matsumoto, and T. Seya. Double-stranded RNA promotes CTL-independent tumor cytolysis supported by CD11b+Ly6G<sup>+</sup> intratumor myeloid cells through the TICAM-1 signaling pathway. *Cell Death Differ*. 2016, 24: 385-396.
  43. Shibata Y, Tokunaga F, Komatsu G, Gohda J, Saeki Y, Tanaka K, Takahashi H, Sawasaki T, Inoue S, Oshiumi H, Seya T, Nakano H, Tanaka Y, Iwai K, and Inoue J. HTLV-1 Tax Induces Formation of the Active Macromolecular IKK Complex by Generating Lys63- and Met1-Linked Hybrid Polyubiquitin Chains. *PLoS Pathog*. 2016, 13: e1006162
  44. Takashima, K., H. Oshiumi, M. Matsumoto, T. Seya. DNAJB1/HSP40 inhibits the MDA5-MAVS signaling in conjunction with HSP70. *Sci Rep*. 2017, (in press)
  45. Takaki, H., S. Kure, H. Oshiumi, H. Hasegawa, M. Matsumoto, and T. Seya. Enhanced antibody production against influenza vaccine by the TICAM1 pathway in nasal associated lymph tissue. *Mucosal Immunol*. 2017, (in press).

46. Takeda, Y., K. Kataoka, J. Yamagishi, S. Ogawa, T. Seya, and M. Matsumoto. The TLR3-specific adjuvant relieves innate resistance to PD-L1 blockade without cytokine toxicity in tumor vaccine immunotherapy. *Cell Rep.* 2017, (in press).
47. Okamura T., Tsujimura Y., Soma S., Takahashi I., Matsuo K., Yasutomi Y. Simian immunodeficiency virus SIVmac239 infection and simian human immunodeficiency virus SHIV89.6P infection result in progression to AIDS in cynomolgus macaques from Asian country origin. *J General Virol* 97;3413-3426, 2016
48. Uchihara T., Endo K., Kondo H., Okabayashi S., Shimozawa N., Yasutomi Y., Adachi E., Kimura N. Tau pathology in aged cynomolgus monkeys is progressive suranuclear palsy/corticobasal degeneration - but not Alzheimer disease -like-ultrastructural mapping of tau by EDX-. *Acta Neuropathologica Commun.* 2016 4;118-126, 2016
49. Kobayashi M., Koyama T., Yasutomi Y., Sankai T. Male mate choice among captive long-tailed macaques (*Macaca fascicularis*) *Int J Comp Physiol* in press
50. Kimura N, Samura E, Suzuki K, Okabayashi S, Shimozawa N, Yasutomi Y. Dynein Dysfunction Reproduces Age-Dependent Retromer Deficiency: Concomitant Disruption of Retrograde Trafficking Is Required for Alteration in  $\beta$ -Amyloid Precursor Protein Metabolism. *Am J Pathol* 186:1952-1966, 2016.
51. Tajiri K., Yasutomi Y., Aonuma K. Recent advances in the management of autoimmune myocarditis: insights from animal studies. *Curr Pharm Des.* 2016;22:427-439
52. Suzuki S., Mori KI., Higashino A., Iwasaki Y., Yasutomi Y., Maki N., Akari H. Persistent replication of a hepatitis C virus genotype 1b-based chimeric clone carrying E1, E2 and p6 regions from GB virus in a New World monkey. *Microbiol Immunol.* 2016;60:26-34.
53. Yasuyo Fujishiro, Hiroshi Koie, H. Shibata, Sachi Okabayashi, Yuko Katakai, Chieko Ohno, Kiichi Kanayama, Y. Yasutomi, N. Ageyama. Tracking cells implanted into cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) using MRI. *Exp Anim.* 2016 Jul 29;65(3):311-8.
54. Tsujimura Y., Yasutomi Y. Allergy vaccines using Mycobacterium secreted antigen and IL-4 antagonist. *Methods Mol. Biol.* 2016;1403:723-738.
55. Nyati, K. K. et al. TLR4-induced NF-kappaB and MAPK signaling regulate the IL-6 mRNA stabilizing protein Arid5a. *Nucleic Acids Res* (2017).
56. Nosirov, B. et al. Mapping circulating serum miRNAs to their immune-related target mRNAs. *Adv Appl Bioinform Chem* 10, 1-9 (2017).
57. Yokogawa, M. et al. Structural basis for the regulation of enzymatic activity of Regnase-1 by domain-domain interactions. *Sci Rep* 6, 22324 (2016).
58. Masuda, K. et al. Arid5a regulates naive CD4+ T cell fate through selective stabilization of Stat3 mRNA. *J Exp Med* (2016).
59. Kouwaki, T. et al. Hepatocyte factor JMJD5 regulates HBV replication through interaction with HBx. *Journal of virology* (2016).
60. Katoh, K. & Standley, D. M. A simple method to control over-alignment in the MAFFT

- multiple sequence alignment program. *Bioinformatics* (2016).
61. Kamikawa, Y. et al. Design of a protein tag and fluorogenic probe with modular structure for live-cell imaging of intracellular proteins. *Chemical Science* 7, 308-314 (2016). Hosomi K and Kunisawa J. The specific roles of vitamins in the regulation of immunosurveillance, allergy, and inflammation in the gut. *Immune Net.* (2017, in press)
  62. Kunisawa J. Metabolic changes during B cell differentiation for the production of intestinal IgA antibody. *Cell Mol Life Sci.* (2017, in press)
  63. Kunisawa J and Kiyono H. Sphingolipids and epoxidized lipid metabolites in the control of gut immunosurveillance and allergy. *Front Nutrition.* 2016, 3:3.
  64. Kunisawa J. Immunity and Nutrition. *Encyclopedia of Immunology.* 2016, vol. 5, pp. 120-126, (Edited by Michael J.H. Ratcliffe), Academic Press, Oxford, UK.
  65. 澤根健人、國澤純. 食用油を起点に形成される生体内脂質環境の構築とアレルギー疾患の制御. 実験医学増刊. 2017 (印刷中) .
  66. 粕淵真由、木村郁夫、國澤純. 腸内環境と腸管免疫・生体防御に関する新しいトピックス. 消化と吸収. 2017 (印刷中) .
  67. 細見晃司、國澤純. アジュバントのターゲットとしての粘膜免疫システム 次世代アジュバント開発のためのメカニズム解明と安全性評価 (監修、石井健) . シーエムシー出版. 2017 (印刷中) .
  68. 鈴木英彦、國澤純. ビタミンによる免疫応答の制御と疾患. 炎症と免疫. 2017, 25(1): 29-33.
  69. 國澤純、平田宗一郎、清野宏. 経粘膜ワクチンデリバリー製剤の開発の現状と今後の展望. 薬剤学. 2016, 76: 11-17.
  70. 細見晃司、國澤純. 腸内細菌と粘膜免疫. ヒトマイクロバイオーーム研究最前線 (監修、服部正平) . 2016, 119-128.
  71. 細見晃司、國澤純. マイクロバイオーームとワクチン開発. ヒトマイクロバイオーーム研究最前線 (監修、服部正平) . 2016, 299-306.
  72. Kottom TJ, Hebrink DM, Jenson PE, Nandakumar V, Wüthrich M, Wang H, Klein B, Yamasaki S, Lepenies B, Limper AH. The Interaction of Pneumocystis with the C-Type Lectin Receptor Mincle Exerts a Significant Role in Host Defense against Infection. *J. Immunol.* 2017, in press.
  73. Nagata M, Izumi Y, Ishikawa E, Kiyotake R, Doi R, Iwai S, Omahdi Z, Yamaji T, Miyamoto T, Bamba T, Yamasaki S. Intracellular metabolite  $\beta$ -GlucosylCeramide is an endogenous Mincle ligand possessing immunostimulatory activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017, in press.
  74. Mori D, Shibata K, Yamasaki S. C-Type Lectin Receptor Dectin-2 Binds to an Endogenous Protein  $\beta$ -Glucuronidase on Dendritic Cells. *PLoS One.* 2017, 12, e0169562.
  75. Behler-Janbeck F, Takano T, Maus R, Stolper J, Jonigk D, Tort Tarrés M, Fuehner T, Prasse A, Welte T, Timmer MS, Stocker BL, Nakanishi Y, Miyamoto T, Yamasaki S, Maus

- UA. C-type Lectin Mincle Recognizes Glucosyl-diacylglycerol of *Streptococcus pneumoniae* and Plays a Protective Role in Pneumococcal Pneumonia. *PLoS Pathog.* 2016, 12, e1006038.
76. Toyonaga K, Torigoe S, Motomura Y, Kamichi T, Hayashi JM, Morita YS, Noguchi N, Chuma Y, Kiyohara H, Matsuo K, Tanaka H, Nakagawa Y, Sakuma T, Ohmuraya M, Yamamoto T, Umemura M, Matsuzaki G, Yoshikai Y, Yano I, Miyamoto T, Yamasaki S. C-Type Lectin Receptor DCAR Recognizes Mycobacterial Phosphatidyl-Inositol Mannosides to Promote a Th1 Response during Infection. *Immunity.* 2016, 45, 1245-1257.
77. Kimura Y, Inoue A, Hangai S, Saijo S, Negishi H, Nishio J, Yamasaki S, Iwakura Y, Yanai H, Taniguchi T. The innate immune receptor Dectin-2 mediates the phagocytosis of cancer cells by Kupffer cells for the suppression of liver metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016, 113, 14097-14102.
78. Zhou H, Yu M, Zhao J., Martin BN, Roychowdhury S, McMullen MR, Wang E, Fox PL, Yamasaki S, Nagy LE, Li X. IRAKM-Mincle axis links cell death to inflammation: Pathophysiological implications for chronic alcoholic liver disease. *Hepatology.* 2016, 64, 1978-1993.
79. Iborra S, Martínez-López M, Cueto FJ, Conde-Garrosa R, Del Fresno C, Izquierdo HM, Abram CL, Mori D, Campos-Martín Y, Reguera RM, Kemp B, Yamasaki S, Robinson MJ, Soto M, Lowell CA, Sancho D. Leishmania Uses Mincle to Target an Inhibitory ITAM Signaling Pathway in Dendritic Cells that Dampens Adaptive Immunity to Infection. *Immunity.* 2016, 45, 788-801.
80. van der Peet PL, Nagata M, Shah S, White JM, Yamasaki S, Williams SJ. Lipid structure influences the ability of glucose monocorynomycolate to signal through Mincle. *Org Biomol Chem.* 2016, 14, 9267-9277.
81. Ishikawa E, Kosako H, Yasuda T, Ohmuraya M, Araki K, Kurosaki T, Saito T, Yamasaki S. Protein kinase D regulates positive selection of CD4(+) thymocytes through phosphorylation of SHP-1. *Nat Commun.* 2016, 7, 12756.
82. Clément M, Basatemur G, Masters L, Baker L, Bruneval P, Iwawaki T, Kneilling M, Yamasaki S, Goodall J, Mallat Z. Necrotic Cell Sensor Clec4e Promotes a Proatherogenic Macrophage Phenotype Through Activation of the Unfolded Protein Response. *Circulation.* 2016, 134, 1039-1051.
83. Shah S, Nagata M, Yamasaki S, Williams SJ. Total synthesis of a cyclopropane-fatty acid  $\alpha$ -glucosyl diglyceride from *Lactobacillus plantarum* and identification of its ability to signal through Mincle. *Chem Commun (Camb).* 2016, 52, 10902-10905.
84. Kerscher B, Dambuza IM, Christofi M, Reid DM, Yamasaki S, Willment JA, Brown GD. Signalling through MyD88 drives surface expression of the mycobacterial receptors MCL (Clec4f8, Clec4d) and Mincle (Clec4e) following microbial stimulation. *Microbes Infect.* 2016, 18, 505-509.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 「アジュバント研究から派生した新規呼吸器アレルギーモデルと治療戦略」、口頭、石井健、第81回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、2016年5月13日～14日、国内
2. 「Roles of macrophages in inducible adjuvanticity for infection and vaccination」、口頭、石井健、第24回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム (MMCB2016)、2016年6月4～5日、国内
3. 「ワクチンアジュバントのメカニズム解明とがん、アレルギー創薬への展開」、口頭、石井健、第4回免疫フロンティア B to B セミナー、2016年6月14日、国内
4. 「ワクチンで感染から体を守る」、口頭、石井健、免疫ふしぎ未来2016、2016年8月7日、国内
5. 「ワクチン・アジュバント開発研究の最前線」、口頭、石井健、千里ライフサイエンスセミナー K4 免疫・感染症シリーズ第6回、2016年11月15日、国内
6. 「ワクチンアジュバントの現状と今後の展望」、口頭、石井健、第48回日本小児感染症学会総会・学術集会 共催イブニングセミナー、2016年11月19日、国内
7. 「Critical role of cell death and DAMPs in infection/vaccination」、口頭、石井健、第45回日本免疫学会学術集会、2016年12月5日～6日、国内
8. “Biomarkers for On-and Off-target effects of vaccine adjuvant”, Ishii KJ, BIOMARKERS OF VACCINE/ADJUVANT POTENCY & SAFETY, Portugal, 2016/04/06-08.
9. “Inducible Adjuvanticity During Infection and Vaccination”, Ishii KJ, 3rd Internatinoao Molecular Immunology & Immunogenetics Congress, Turkey, 2016/04/27-30.
10. “Inducible Adjuvanticity during Infection and Vaccine”, Ishii KJ, The 1<sup>st</sup> Asia Annual Vaccine and Immunotherapeutics Conference, China, 2016/06/20-22.
11. “SERUM miRNA LINLING HUMAN AND MOUSE IMMUNOLOGY”, Ishii KJ, International conference on human & translational Immunology, Greece, 2016/09/16-21.
12. “Role of Adjuvants in Vaccine Design”, Ishii KJ, IVI’ s 16<sup>th</sup> Vaccinology Course, South Korea, 2016/09/26-30.
13. “Immune recognition of cell stress/death during infection and vaccination”, Ishii KJ, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/11-15.
14. 雌性ラットにおける遺伝子発現プロファイルの解析, ポスター, 中津則之, 五十嵐芳暢, 山田弘, 第43回日本毒性学会学術年会, 2016/6/29, 国内.
15. 大規模トキシコゲノミクスデータベースを用いた免疫抑制化合物予測モデルの構築, ポスター, 五十嵐芳暢, 中津則之, 山田弘, 第43回日本毒性学会学術年会, 2016/6/29, 国内.
16. 末梢血ヒト化マウスを用いたインフルエンザワクチン・アジュバントの新規安全性評価法開発の試み, 口頭, 佐々木永太, 水上拓郎, 百瀬暖佳, 古畑啓子, 高井麻海子, 蒲池一成, 山田弘, 石井健, 濱口 功, 第43回日本毒性学会学術年会, 2016/6/30, 国内.
17. トキシコゲノミクスを応用した次世代経鼻粘膜投与インフルエンザワクチンおよびアジュバントの安全性評価法の開発, 口頭, 水上拓郎, 佐々木永太, 百瀬暖佳, 倉光球, 高井麻海子, 古畑啓子, 蒲池一成, 山田弘, 石井健, 浜口功, 第43回日本毒性学会学術年会, 2016/6/30, 国内.

18. 毒性オミクス・バイオマーカー, 山田弘, 口頭, 第 19 回日本毒性学会基礎教育講習会, 2016/8/5, 国内.
19. 創薬・疾患研究への活用に向けたデータベース連携, ポスター, 坂手龍一, 深川明子, 水口賢司, 山田弘, 塩谷恭子, 松田潤一郎, 宮本恵宏, 梅垣敬三, 小原有弘, 松山晃文, トーゴの日シンポジウム 2016, 2016/10/5, 国内.
20. トキシコゲノミクスデータの統合化を目指した Open TG-GATEs の再 RDF 化について, ポスター, 五十嵐芳暢, 伊藤真和吏, 川島秀一, 山田弘, 水口賢司, トーゴの日シンポジウム 2016, 2016/10/6, 国内.
21. 肝毒性予測のためのインフォマティクスシステム構築に関する研究, 口頭, 山田弘, CBI 学会年大会, 2016/10/27, 国内.
22. トキシコゲノミクスによるアジュバント安全性バイオマーカーの開発, 口頭, 山田弘, 五十嵐芳暢, 中津則之, 第 10 回次世代アジュバント研究会, 2017/1/24, 国内.
23. トキシコゲノミクスによるアジュバント安全性バイオマーカーの開発, ポスター, 五十嵐芳暢, 中津則之, 山田弘, 第 10 回次世代アジュバント研究会, 2017/1/24, 国内.
24. A systems level analysis of adjuvant transcriptomes for biomarker and target discovery, 口頭, Tripathi L.P., Ito J., Aoshi T., Ishii J. K., Mizuguchi K., The 15th International Conference on Bioinformatics, InCOB2016, 2016/9/22, 国外.
25. 霊長類カニクイザルを用いた核酸アジュバント in vivo 投与による有効性と安全性の検討, 口頭, 升田 雄士, 夏目 やよい, 小檜山 康司, 水口 賢司, 保富 康宏, 山本 拓也, 石井 健, 第 20 回日本ワクチン学会, 2016/10/22, 国内.
26. Toxygates for toxicogenomics analysis: an update, ポスター, Natsume-Kitatani Y., Nystrom-Persson J., Igarashi Y., Satoh D., Mizuguchi K., CBI 学会 2016 大会, 2016/10/25, 国内.
27. Integrated toxicogenomics analysis with Toxygates for inferring molecular mechanisms, 口頭, Natsume-Kitatani Y., Nystrom-Persson J., Igarashi Y., Satoh D., Mizuguchi K., 2nd Challenges in Computational Biology: Gene Expression Data Analysis, 2016/12/01, 国外.
28. Characterization of STING phosphorylation mediated by cytosolic double stranded DNA and STING ligands, ポスター, Jounai N., Tsuchiya Y., Mizuguchi K., Takeshita F., Ishii J. K., 第 10 回次世代アジュバント研究会, 2017/01/23, 国内.
29. Development of Adjuvant Database and comprehensive informatics analysis, 口頭, 夏目 やよい, 水口 賢司, 第 10 回次世代アジュバント研究会, 2017/01/24, 国内.
30. Integrated toxicogenomics analysis with Toxygates: connection with “mines”, 口頭, Natsume-Kitatani Y., Nystrom-Persson J., Igarashi Y., Satoh D., Mizuguchi K., 2017 InterMine workshop and hackathon, 2017/03/31, 国外
31. アレルギー体質: 獲得型と自然型. 口頭発表 (特別講演)、中西憲司. 第 66 回日本体質医学会総会 (和歌山)、2016/9/3, 国内
32. 自然型アレルギーとは何か. 口頭発表 (特別講演、中西憲司). 第 67 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2016/10/22, 国内
33. 糞線虫感染排虫後の IL-33 依存性 *N. brasiliensis* 感染抵抗性の獲得. (ポスター発表) 安田好

- 文, 松本真琴, 中西憲司, 善本知広. 第 81 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会. 2016/5/13-14, 国内
34. *S. venezuelensis* 排虫完了後にみられる IL-33 依存性の *N. brasiliensis* 感染抵抗性. (口頭発表) 安田好文, 松本真琴, 中西憲司, 善本知広. 第 72 回日本寄生虫学会西日本支部大会, 2016/10/16, 国内.
35. IL-33-dependent resistance to *Nippostrongylus brasiliensis* infection in *Strongyloides venezuelensis* infected mice. (ポスター発表) Yasuda K, Matsumoto M, Nakanishi K, Yoshimoto T. The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology. Ginowan, 2016/12/5-7, 国内
36. TLR シグナルの活性化による腫瘍内ミエロイド系免疫細胞の機能変化と腫瘍退縮機構、ポスター、志馬寛明、第 81 回日本インターフェロン・サイトカイン学会、2016/5/13、国内
37. CD8+ T 細胞由来の IFN- $\gamma$  は TLR2 活性化による M-MDSCs の抑制活性の増強に必須の因子である、口頭、志馬寛明、第 75 回日本癌学会、2016/10/8、国内
38. 保富康宏 結核ワクチンの開発 大阪シンポジウム 2016 年 12 月 17 日 大阪
39. 保富康宏 Novel TB Vaccine シンポジウム 第 6 回国債結核肺疾患予防連合学術大会 2017 年 3 月 22-25 日 東京
40. “Next-generation biomarkers from Big Data”, Daron M. Standley, Adjuvant Research Conference, Jan 1. 2016 9th, Domestic
41. 國澤純、腸内環境を起点に進める創薬研究 日本薬学会 第 137 年会 仙台 (東北大学) (2017 年 3 月 26 日)
42. 國澤純、腸内環境が導く生体応答の基礎的解明と健康科学への新展開 第 11 回 関西ライフサイエンスリーディングサイエンティストセミナー 大阪 (グランフロント大阪) (2017 年 3 月 9 日)
43. 國澤純、腸内環境を介した免疫システムの構築とワクチン、創薬、機能性食品開発への展開 第 19 回 藤田保健衛生大学小児科後期研修セミナー 名古屋 (サイプレスガーデンホテル) (2017 年 2 月 4 日)
44. 國澤純、健康増進における腸内環境の重要性と Precision medicine & nutrition としての可能性 彩都産学官連携フォーラム 2017 大阪 (千里ライフサイエンスセンター) (2017 年 1 月 25 日)
45. Jun Kunisawa, Gut Environmental Factors Act as Natural Adjuvants in the Regulation of Intestinal Immune Responses against Oral Vaccines 10th Meeting of the Japanese Vaccine Adjuvant Research Consortium Osaka (Senri Life Science Center) (2017, January 24)
46. Takahiro Nagatake, Hidehiko Suzuki, Ayaka Nasu, Soichiro Hirata, Yasuko Wada, Naomi Matsumoto, Michiko Shimojou, Sakiko Morimoto, Koji Hosomi, Kentaro Ogami, Yusuke Tsujimura, Mitsuo Kawano, Tetsuya Nosaka, Yasuhiro Yasutomi and Jun Kunisawa, Organogenesis of inducible bronchus-associated lymphoid tissue has essential role in the induction of antigen-specific immune responses by Ag85B-hPIV2-based anti-tuberculosis vaccine in mice The 10th Meeting of the Japanese Vaccine Adjuvant

Research Consortium, Osaka (Senri Life Science Center) (23-24 January, 2017)

47. 鈴木英彦、長竹貴広、那須彩香、池上浩司、瀬藤光利、濱崎洋子、清野宏、八木清仁、近藤昌夫、國澤純、Claudin-4 指向型経鼻ワクチンにおける鼻腔物理的バリアの影響 第10回次世代アジュバント研究会 大阪 (千里ライフサイエンスセンター) (2017年1月23日-24日)
48. 國澤純、食と腸内フローラが奏でる腸内環境の構築と創薬・健康科学への新展開 創薬薬理フォーラム 第61回談話会 東京 (日本薬学会 長井記念館) (2017年1月20日)
49. Jun Kunisawa, Gut Environment in the Regulation of Host Immunity and Its Application to the Human Health Science 6th Investigative Commission of Ortho-Organogenesis Okinawa (OIST) (2016, December 8)
50. Jun Kunisawa, Critical Roles of Gut Environmental Factors in the Regulation of Immunosurveillance and Allergic Diseases The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology Okinawa (Lagna Garden Hotel) (2016, December 6)
51. Yutaka Nakamura, Yarimizu Chiaki, Tsuneyasu Kaisho, Jun Kunisawa, Hiroshi Kiyono, Koji Hase, Intestinal M cells contribute to maintenance of gut immune homeostasis The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Okinawa (Okinawa Convention Center) (5-7 December, 2016)
52. Hidehiko Suzuki, Takahiro Nagatake, Ayaka Nasu, Mitsutoshi Setou, Hiroshi Kiyono, Kiyohito Yagi, Masuo Kondoh and Jun Kunisawa, Mucus accumulation caused by impaired mucociliary function is an interfering factor in the C-CPE-based claudin-4-targeting nasal vaccine The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Okinawa (Okinawa Convention Center) (5-7 December, 2016)
53. Shino Yamasaki-Yashiki, Taku Toramoto, Jun Kunisawa, Yoshio Katakura, Characterization and modulation of cell wall components of *Lactobacillus antri* for the enhanced production of intestinal IgA antibody 5th AFSAB International Symposium, Taipei, Taiwan (28-30 November, 2016)
54. 國澤純、消化管免疫と腸内環境から考える Precision Medicine & Nutrition の可能性 第54回小腸研究会 埼玉 (ソニックシティ) (2016年11月12日)
55. 長竹貴広、平田宗一郎、古賀友紹、佐々木文之、鈴木英彦、細見晃司、横溝岳彦、國澤純、ロイコトリエン B4 受容体 BLT1 は B 細胞増殖を促進することで経口ワクチンに対する抗原特異的 IgA 抗体産生を促進する 第20回日本ワクチン学会学術集会 東京 (京王プラザホテル) (2016年10月22日)
56. 國澤純、腸内環境を介した免疫制御の基礎的解明と応用・実用化研究に向けた展開 第12回日本食品免疫学会 東京 (東京大学) (2016年11月10日)
57. 寅本拓、山崎思乃、國澤純、片倉啓雄、腸管 IgA 産生を増強する *Lactobacillus antri* の細胞壁成分の解析 第68回日本生物工学会大会 富山 (富山国際会議場) (2016年9月28日)
58. 國澤純、腸内細菌を活用したワクチン開発、免疫創薬、ヘルスサイエンスへの展開 マイクロバ



イオームワークショップ～健康と疾患に関わるヒト細菌叢解析の最適手段～ 東京（東京コンファレンスセンター品川）（2016年9月20日）

59. Hidehiko Suzuki, Takahiro Nagatake, Ayaka Nasu, Koji Ikegami, Mitsutoshi Setou, Hiroshi Kiyono, Kiyohito Yagi, Masuo Kondoh and Jun Kunisawa, Immunological involvement of airway mucociliary function in the claudin-4-targeting pneumococcal nasal vaccine International Congress of Immunology 2016, Melbourne, Australia (21-26 August, 2016)
60. 國澤純、腸から考えるヘルスサイエンスと創薬・ワクチン・機能性食品開発への展開 第21回那須ティーチイン 東京（ホテルマリナーズコート東京）（2016年7月30日）
61. Takahiro Nagatake, Yasuko Wada, Naomi Matsumoto, Michiko Shimojou, Soichiro Hirata, Ayaka Nasu, Hidehiko Suzuki, Koji Hosomi, Kentaro Ogami, Yusuke Tsujimura, Mitsuo Kawano, Tetsuya Nosaka, Yasuhiro Yasutomi and Jun Kunisawa, Inducible bronchus-associated lymphoid tissue plays an important role in the induction of antigen-specific immune response by Ag85B-hPIV2-based anti-tuberculosis vaccine in mice Immunology 2016, Seattle, US (13-17 May, 2016)
62. Recognition of mycobacterial glycolipids through C-type lectin receptors, 口頭, Sho Yamasaki, Glycoscience Japan-The Netherlands Joint Seminar 2016, 2016/4/19-22, 国外.
63. Recognition of pathogen-derived glycolipids through C-type lectin receptors, 口頭, Sho Yamasaki, University of Aberdeen seminar, 2016/4/25, 国外.
64. Recognition of Mycobacteria through C-Type Lectin Receptors, 口頭, Sho Yamasaki, The 13th Korea - Japan International Symposium on Microbiology, 2016/5/13, 国外.
65. C型レクチン受容体による病原体認識と免疫応答, 口頭, 山崎晶, 第81回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 2016/5/14, 国内.
66. Regulation of Immune Responses through C-type lectin receptors, 口頭, Sho Yamasaki, The International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages, 2016/6/4-5, 国内.
67. レクチン受容体を介する病原体認識と免疫応答, 口頭, 山崎晶, 京都大学ウイルス研究所セミナー, 2016/6/22, 国内.
68. レクチン受容体を介した結核菌に対する生体防御機構, 口頭, 山崎晶, 第27回日本生体防御学会学術総会, 2016/7/7-9, 国内.
69. T細胞分化を制御する新たな分子機構, 口頭, 山崎晶, 第15回 LEGEND Seminar 2016, 2016/9/15, 国内.
70. 免疫系による死細胞認識機構とその応答, 口頭, 山崎晶, 第31回日本 Shock 学会総会（日本 Cell Death 学会合同シンポジウム）, 2016/10/6, 国内.
71. 結核菌を認識するレクチン受容体ファミリーの発見とその免疫応答, 口頭, 山崎晶, 第135回臨床化学セミナー, 2016/10/14, 国内.
72. レクチン受容体群による結核菌アジュバントの認識と免疫応答, 口頭, 山崎晶, 千里ライフサイエンスセミナー, 2016/11/15, 国内.
73. Recognition of mycobacterial glycolipids through lectin receptors, 口頭, 山崎晶, IUBMB

Meeting, 2016/12/12-14, 国外.

74. レクチン受容体を介する脂質認識と免疫応答, 口頭, 山崎晶, アレルギークリニカルカンファレンス, 2017/1/11, 国内.
75. 結核菌アジュバント認識機構と免疫応答, 口頭, 山崎晶, 第10回次世代アジュバント研究会, 2017/1/23-24, 国内.
76. Recognition of mycobacterial glycolipids by C-type lectin receptors, 口頭, 山崎晶, Glyco-Immunology 2017, 2017/1/25, 国内.
77. Immune Responses against Mycobacteria through C-type Lectin Receptors, 口頭, 山崎晶, US-Japan Cooperative Medical Science Program Mycobacterial Panel Meeting, 2017/2/7-10, 国外.
78. C型レクチン受容体を介する免疫応答, 口頭, 山崎晶, 「感染、免疫、がん、炎症」研究集会, 2017/3/13 -14, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 医薬基盤・健康・栄養研究所 2016年11月19日 「医薬基盤・健康・栄養研究所 一般公開 白衣を着てちびっこ博士になろうーうがい薬でビタミンCを探せー」

(4) 特許出願

1. 特願 2016-256270
2. 特願 2016-256278
3. 特願 2017-9010
4. PCT/JP2017/012551

## 平成28年度補助事業 成果報告書

### I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬基盤研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs

補助事業課題名： (日本語) アジュバント安全性評価データベースの構築研究  
(英語) Development of the adjuvants database for safety evaluation

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長 浜口功  
所属 役職 氏名： (英語) Department of Safety Research on Blood and Biological Products,  
National Institute of Infectious Diseases, Director, Isao Hamaguchi

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) インフルエンザワクチンをモデルとしたアジュバント安全性評価法の開発

分担課題名： (英語) Development of the evaluation method for adjuvant safety utilizing influenza vaccine model

補助事業分担者 (日本語) 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長 浜口功  
所属 役職 氏名： (英語) Department of Safety Research on Blood and Biological Products,  
National Institute of Infectious Diseases, Director, Isao Hamaguchi

### II. 成果の概要 (総括研究報告)

### 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 1件、国際誌 3件)

1) Sasaki E, Kuramitsu M, Momose M, Kobiyama K, Aoshi T, Yamada H, Ishii K, Mizukami T, Hamaguchi I A novel vaccinological evaluation of intranasal vaccine and adjuvant safety for preclinical tests, *Vaccine*, 35(5):821-830, 2017

- 2) 浜口功: ワクチン開発をめぐるレギュレーションの最近動向について. 薬剤学, 76:51-54, 2016
- 3) Momose H, Mizukami T, Kuramitsu M, Takizawa K, Masumi A, Araki K, Furuhata K, Yamaguchi K, Hamaguchi I. Establishment of a New Quality Control and Vaccine Safety Test for Influenza Vaccines and Adjuvants Using Gene Expression Profiling. *PLoS One*, 10(4):e0124392, 2015
- 4) Mizukami T, Momose H, Kuramitsu M, Takizawa K, Araki K, Furuhata K, Ishii KJ, Hamaguchi I, Yamaguchi K. System vaccinology for the evaluation of influenza vaccine safety by multiplex gene detection of novel biomarkers in a preclinical study and batch release test. *PLoS One*, 9: e91373. 2014

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

- 1) [口頭] アジュバント含有ワクチンの新しい安全性評価法の開発、浜口功、第9回アジュバント研究会、2016/1、国内
- 2) [ポスター] 遺伝子発現解析によるインフルエンザワクチンの安全性評価法とin vitro評価系構築へ向けた試み、百瀬暖佳、佐々木永太、水上拓郎、浜口功、第9回アジュバント研究会、2016/1、国内
- 3) [口頭] バイオマーカーとロジスティック回帰分析を統合した次世代アジュバント添加型インフルエンザワクチンの新規安全性評価システム構築、佐々木永太、水上拓郎、百瀬暖佳、蒲地一成、石井健、浜口功、日本ワクチン学会学術年会、2016/10/23、国内
- 4) [口頭] A system vaccinological approach to vaccine and adjuvant safety: establishment of a novel safety evaluating system for adjuvant、Eita Sasaki, Takuo Mizukami, Haruka Momose, Madoka Kuramitsu, Ken J Ishi, and Isao Hamaguchi、2016 ISV Annual Vaccine Congress, 2016/10/3、国外
- 5) [口頭] A system vaccinological approach to vaccine and adjuvant safety: establishment of a novel safety evaluating system、Eita Sasaki, Takuo Mizukami, Haruka Momose, Madoka Kuramitsu, Ken J Ishi, and Isao Hamaguchi、Keystone symposia Translational vaccinology for global health, 2016/10/28、国外
- 6) [ポスター] 遺伝子発現解析によるインフルエンザワクチンの安全性評価法とin vitro評価系構築へ向けた試み、百瀬暖佳、佐々木永太、水上拓郎、浜口功、第9回アジュバント研究会、大阪、2016年1月
- 7) [ポスター] ヒト化マウスを用いたインフルエンザワクチン及びアジュバントの次世代安全性評価法開発の試み、佐々木永太、水上拓郎、百瀬暖佳、蒲地一成、山田弘、石井健、浜口功、第9回アジュバント研究会、大阪、2016年1月
- 8) [口頭] トキシコゲノミクスを応用した次世代経鼻粘膜投与インフルエンザワクチンおよびアジュバントの安全性評価法の開発、水上拓郎、佐々木永太、百瀬暖佳、倉光球、高井麻海子、古畑啓子、蒲地一成、山田弘、石井健、浜口功、第43回日本毒性学会、名古屋、6月29日-7月1日、2016年
- 9) [口頭] 末梢血ヒト化マウスを用いたインフルエンザワクチン・アジュバントの安全性評価法開発の試み、佐々木永太、水上拓郎、百瀬暖佳、蒲地一成、山田弘、石井健、浜口功、日本毒性学会学術年会、2016/6/30、国内
- 10) バイオマーカーを用いたアジュバント添加インフルエンザワクチンの次世代安全性評価法の開発、水上拓郎、百瀬暖佳、倉光球、平松竜司、益見厚子、栗林和華子、古畑啓子、高井麻海子、山田弘、石井健、濱口功、第42回日本毒性学、金沢、2015年6月
- 11) ヒト化マウスを用いたインフルエンザワクチン及びアジュバントの次世代安全性評価法開発の試み、佐々木永太、水上拓郎、百瀬暖佳、蒲地一成、山田弘、石井健、濱口功、第22回日本免疫毒性学会学術年会、京都、2015年8月
- 12) ワクチン・アジュバントの新規安全性評価法構築のための基盤研究、佐々木永太、水上拓郎、百瀬暖佳、蒲地一成、濱口功、第19回日本ワクチン学会学術集会、犬山、2015年11月

- 13) 百瀬暖佳、佐々木永太、水上拓郎、濱口功、第9回次世代アジュバント研究会、大阪、2016年1月
- 14) 遺伝子発現解析によるインフルエンザワクチンの安全性評価法と *in vitro* 評価系構築へ向けた試み、濱口功、アジュバント含有ワクチンの新しい安全性評価法の開発、第9回次世代アジュバント研究会、大阪、2016年1月
- 15) ヒト化マウスを用いたインフルエンザワクチン及びアジュバントの次世代安全性評価法開発の試み、佐々木永太、水上拓郎、百瀬暖佳、蒲地一成、山田弘、石井健、濱口功、第9回次世代アジュバント研究会、大阪、2016年1月
- 16) System Vaccinology Enables to Evaluate the Safety of the Influenza Vaccine and the Adjuvant with a Multiplex Gene Detection System of Novel Biomarkers in the Pre-Clinical Study and Lot Release Test. Takuo Mizukami. Keystone Symposia. The Modes of Action of Vaccine Adjuvants. Seattle, Washington USA, 2014年10月
- 17) トキシコゲノミクスを応用した新規ワクチンアジュバント添加・インフルエンザワクチンの安全性試験法の開発、水上拓郎、百瀬暖佳、倉光球、滝澤和也、斎藤益満、古畑啓子、荒木久美子、石井健、濱口功、第41回日本毒性学会学術年会、神戸市、平成26年7月
- 18) 遺伝子発現解析による安全性評価法の構築とアジュバント含有インフルエンザ HA ワクチンへの応用、百瀬暖佳、水上拓郎、倉光球、安藤栄里子、立花滋博、滝澤和也、益見厚子、永田伴子、濱口功、第8回次世代アジュバント研究会、大阪、2015年1月
- 19) 網羅的遺伝子発現法を用いた経鼻インフルエンザワクチンの安全性試験法の開発、水上拓郎、倉光球、百瀬暖佳、滝澤和也、斎藤益満、石井健、濱口功、第7回次世代アジュバント研究会、大阪、2014年1月

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願  
該当なし

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) 創薬基盤研究推進事業  
(英語) Research on Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) アジュバント安全性評価データベースの構築研究  
(英語) Adjuvant Database Project

研究開発担当者 (日本語) 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 教授 チョバン・ジェヴァイア  
所属 役職 氏名： (英語) COBAN Cevayir, Professor, IFRc, Osaka University

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) 粒子アジュバントの機能解析、開発研究  
開発課題名： (英語) Particle adjuvant functional analysis and development research

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 教授 チョバン・ジェヴァイア  
所属 役職 氏名： (英語) COBAN Cevayir, Professor, IFRc, Osaka University

## II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者：米田悦啓 総括研究報告書を参照

## 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 7 件）

1. Lee MSJ, Maruyama K, Fujita Y, Konishi A, Lelliott PM, Itagaki S, Horii T, Lin JW, Khan SM, Kuroda E, Akira S, Ishii KJ, Coban C. Plasmodium products persist in the bone marrow and promote chronic bone loss. *Science Immunology*, 2017, *in press*.
2. Kuroda E, Ozasa K, Temizoz B, Ohata K, Koo CX, Kanuma T, Kusakabe T, Kobari S, Horie M, Morimoto Y, Nakajima S, Kabashima K, Ziegler SF, Iwakura Y, Ise W, Kurosaki T, Nagatake T, Kunisawa J, Takemura N, Uematsu S, Hayashi M, Aoshi T, Kobiyama K, Coban C, Ishii KJ. Inhaled Fine Particles Induce Alveolar Macrophage Death and Interleukin-1 $\alpha$  Release to Promote Inducible Bronchus-Associated Lymphoid Tissue Formation. *Immunity*, 2016 Dec 20; 45(6):1299-1310. doi: 10.1016/j.immuni.2016.11.010.
3. Hayashi M, Aoshi T, Haseda Y, Kobiyama K, Wijaya E, Nakatsu N, Igarashi Y, Standley DM, Yamada H, Honda-Okubo Y, Hara H, Saito T, Takai T, Coban C, Petrovsky N, Ishii KJ. Advax, a Delta Inulin Microparticle, Potentiates In-built Adjuvant Property of Co-administered Vaccines. *EBioMedicine*. 2016 Dec 1. pii: S2352-3964(16)30519-9.
4. Kitahata Y, Kanuma T, Hayashi M, Kobayashi N, Ozasa K, Kusakabe T, Temizoz B, Kuroda E, Yamaue H, Coban C, Yamamoto T, Kobiyama K, Aoshi T, Ishii KJ. Circulating nano-particulate TLR9 agonist scouts out tumor microenvironment to release immunogenic dead tumor cells. *Oncotarget*, 2016, Jul 1. doi: 10.18632/oncotarget.10379.
5. Hayashi M, Aoshi T, Ozasa K, Kusakabe T, Momota M, Haseda Y, Kobari S, Kuroda E, Kobiyama K, Coban C, Ishii KJ. RNA is an Adjuvanticity Mediator for the Lipid-Based Mucosal Adjuvant, Endocine. *Sci Rep*, 2016, Jul 4; 6: 29165.
6. Lelliott PM, Coban C. IFN- $\gamma$  protects hepatocytes against Plasmodium vivax infection via LAP-like degradation of sporozoites. *Commentary, Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, Jun 10. pii: 201607007.
7. Lee MSJ, Igari Y, Tsukui T, Ishii KJ, Coban C. Current status of synthetic hemozoin adjuvant: A preliminary safety evaluation. *Review, Vaccine*, 2016, Apr 19; 34(18):2055-61.

### Book chapters:

8. Lee MSJ, Igari Y, Matsuda K, Tsukui T, Ishii KJ, Coban C. 2017, CMC Books, edited by KJ Ishii, 6.3, p 228-237, ISBN: 978-4-7813-1238-5, 2017.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 【口頭発表(招待)/国内】 Coban C. Malarial hemozoin in infection and vaccination. The 10<sup>th</sup> Meeting of the Japanese Vaccine Adjuvant Research Consortium, January 24<sup>th</sup>, 2017, Senri Life Science Center, Osaka, JAPAN.
2. 【口頭発表(招待)/国内】 Coban C. Tissue-specific Immunopathology during Malaria. Protein Island Matsuyama (PIM) International Symposium 2016. September 16-17, 2016. Ehime University, Matsuyama, JAPAN.
3. 【口頭発表(招待)/海外】 Coban C. Tissue-specific Immunopathology during Malaria. The John Curtin School of Medical Research (JCSMR), Australian National University (ANU), August 19, 2016, Canberra, AUSTRALIA.
4. 【口頭発表(招待)/海外】 Coban C. Tissue-specific Immunopathology during Malaria. Molecular Immunology & Immunogenetics Congress (MIMIC-III), April 27- 30, 2016, Antalya, TURKEY.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし。

(4) 特許出願  
該当なし



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) 創薬基盤推進事業  
(英語) Research on Development of New Drugs

研究開発課題名 : (日本語) アジュバント安全性評価データベースの構築研究  
(英語) Adjuvant Database Project

研究開発担当者 (日本語) 清野 宏 医科学研究所 炎症免疫学分野 教授  
所属 役職 氏名 : (英語) Division of Mucosal Immunology, Department of Microbiology and Immunology, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Professor Hiroshi Kiyono

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) システムワクチンによる粘膜アジュバント開発研究  
開発課題名 : (英語) Development of mucosal adjuvants by systemic vaccination

研究開発分担者 (日本語) 植松 智 医科学研究所 特任教授  
所属 役職 氏名 : (英語) Division of Innate immune regulation, International Research and Development Center for Mucosal Vaccine, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Project Professor Satoshi Uematsu

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：米田 悦啓 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 18 件）

開発担当者（清野グループ）

1. ISHIKAWA, S., Sato, S., Kaneto, S. Uchino, S., Kohsaka, S., Nakamura, S. and Kiyono, H. “Allograft inflammatory factor 1 (Aif1) is a regulator of transcytosis in M cells,” *Nature Commun.* 8:14509. doi: 10.1038/ncomms14509 (2017)
2. Azegami, T., Yuki, Y., Sawada, S., Mejima, M., Ishige, K., Akiyoshi, K., Itoh, H. and Kiyono, H. “Nanogel-based nasal ghrelin vaccine prevents obesity,” *Mucosal Immunol.* doi: 10.1038/mi.2016.137 (in press) (2017)
3. Kurashima, Y. and Kiyono, H. “Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing,” *Annu Rev Immunol.* 35:119-147 doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052424 (2017)
4. Park, E.J., Shimooka, M. and Kiyono, H. “MicroRNA-mediated dynamic control of mucosal immunity in intestinal ecosystem,” *International Immunology.* doi: 10.1093/intimm/dxx019 (in press) (2017) \*
5. Nakajima-Adachi, H., Shibahara, K., Fujimura, Y., Takeyama, J., Hiraide, E., Kikuchi, A., Murakami, H., Hosono, A., Nochi, T., Wakatsuki, Y., Shimojo, N., Kaminogawa, S., Sato, R., Kiyono, H. and Hachimura, S. “Critical role of intestinal interleukin-4 modulating regulatory T Cells for desensitization, tolerance, and inflammation of food allergy,” *PLoS One.* 12:e0172795. doi: 10.1371/journal.pone.0172795 (2017)
6. Ogawa, T., Kashima, K., Yuki, Y., Mejima, M., Kurokawa, S., Okazawa, A., Kiyono, H. and Ohta, D. “Seed metabolome analysis of a transgenic rice line expressing cholera toxin B-subunit,” *Sci. Rep.* (in press) (2017)
7. Shimokawa, C., Kanaya, T., Hachisuka, M., Ishiwata, K., Hisaeda, H., Kurashima, Y., Kiyono, H., Kaisho, T. and Ohno, H. “Mast cells are crucial for group 2 innate lymphoid cells in helminthic infection,” *Immunity.* (in press) (2017)
8. Toyoshima, S., Wakamatsu, E., Ishida, Y., Obata, Y., Kurashima, Y., Kiyono, H. and Abe, R. “The spleen is the site where mast cells are induced in the development of food allergy,” *Int Immunol.* doi: 10.1093/dxx005. (in press) (2017)
9. Furuta, Y., Tsai, S-H., Kinoshita, M., Fujimoto, K., Okumura, R., Umemoto, E., Kurashima, Y, Kiyono, H., Kayama, H., Takeda, K. “E-NPP3 controls plasmacytoid dendritic cell numbers in the small intestine,” *PLoS One.* 12:e0172509. doi: 10.1371/journal.pone.0172509 (2017)
10. Furuta, Y., Tsai, S-H., Kinoshita, M., Fujimoto, K., Okumura, R., Umemoto, E., Kurashima, Y, Kiyono, H., Kayama, H., Takeda, K. “E-NPP3 controls plasmacytoid dendritic cell numbers in the small intestine,” *PLoS One.* 12:e0172509. doi: 10.1371/journal.pone.0172509 (2017)
11. Jinnohara, T., Kanaya, T., Hase, K., Sakakibara, S., Kato, T., Tachibana, N., Sasaki, T., Hashimoto, Y., Sato, T., Watarai, H., Kunisawa, J., Shibata, N., Williams, I., Kiyono, H. and Ohno, H. “IL-22 BP dictates characteristics of Peyer’s patch follicle-associated epithelium for antigen uptake,” *J. Exp. Med.* (in press)(2017)
12. Kim, S-H., Cho, B-H, Kiyono, H. and Jang, Y-S. “Microbiota-derived butyrate suppresses group 3 innate lymphoid cells in terminal ileal Peyer’s patches,” *Sci. Rep.* (in press) (2017)\*

13. Joo, S., Fukuyama, Y., Park, E.-J., Yuki, Y., Kurashima, Y., Ziegler, S.F. and Kiyono, H. "Critical role of TSLP-responsive mucosal DCs for the induction of nasal antigen-specific IgA response," *Mucosal Immunol.* doi: 10.1038/mi.2016.103 (in press)(2016)\*
14. Yuki, Y., Kurokawa, S., Kozuka-Hata, H., Tokuhara, D., Mejima, M., Kuroda, M., Oyama, M., Nishimaki-Mogami, T., Teshima R. and Kiyono, H. "Differential analyses of major allergen proteins in wild-type rice and rice producing a fragment of anti-rotavirus antibody," *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 76: 128-136 (2016)
15. Lee, J., Park, E.J. and Kiyono, H. "MicroRNA-orchestrated pathophysiologic control in gut homeostasis and inflammation," *BMB Rep.* 49: 263-9. (2016)\*
16. Nelson, S., Kiyono, H. and Kurashima, Y. "Epithelial extracellular ATP: an initiator of immunity to parasitic infections," *Immunol. Cell Biol.* 95:117-118. doi: 10.1038/icb.2016.106 (2017)
17. Azegami, T., Yuki, Y., Hayashi, K., Nakamura, M., Hishikawa, A., Kiyono, H. and Itoh, H. "ISH NIA OS-02 attenuation of hypertension by less-invasive intranasal vaccination against angiotensin II type 1 receptor in spontaneously hypertensive rats," *J. Hypertens.* 34 Suppl. 1:e42 (2016)
18. Goto, Y., Uematsu, S. and Kiyono, H. "Epithelial glycosylation in gut homeostasis and inflammation," *Nat Immunol.* 17:1244-1251. doi: 10.1038/ni.3587 (2016)

開発分担者 (植松グループ)

1. Maruzuru Y, Koyanagi N, Takemura N, Uematsu S, Matsubara D, Suzuki Y, Arii J, Kato A, Kawaguchi Y. p53 is a Host Cell Regulator during Herpes Simplex Encephalitis. *J Virol.* 2016 Jul 11;90(15):6738-45. doi: 10.1128/JVI.00846-16.
2. Takemura N, Uematsu S. Isolation and Functional Analysis of Lamina Propria Dendritic Cells from the Mouse Small Intestine. *Methods Mol Biol.* 2016;1422:181-8. doi: 10.1007/978-1-4939-3603-8\_17.
3. Kuroda E, Ozasa K, Temizoz B, Ohata K, Koo CX, Kanuma T, Kusakabe T, Kobari S, Horie M, Morimoto Y, Nakajima S, Kabashima K, Ziegler SF, Iwakura Y, Ise W, Kurosaki T, Nagatake T, Kunisawa J, Takemura N, Uematsu S, Hayashi M, Aoshi T, Kobiyama K, Coban C, Ishii KJ. Inhaled Fine Particles Induce Alveolar Macrophage Death and Interleukin-1 $\alpha$  Release to Promote Inducible Bronchus-Associated Lymphoid Tissue Formation. *Immunity.* 2016 Dec 20;45(6):1299-1310. doi: 10.1016/j.immuni.2016.11.010.
4. Goto Y, Uematsu S, Kiyono H. Epithelial glycosylation in gut homeostasis and inflammation. *Nat Immunol.* 2016 Oct 19;17(11):1244-1251. doi: 10.1038/ni.3587.
5. Kawano Y, Fukui C, Shinohara M, Wakahashi K, Ishii S, Suzuki T, Sato M, Asada N, Kawano H, Minagawa K, Sada A, Furuyashiki T, Uematsu S, Akira S, Uede T, Narumiya S, Matsui T, Katayama Y. G-CSF-induced sympathetic tone provokes fever and primes anti-mobilizing functions of neutrophils via PGE<sub>2</sub>. *Blood.* 2017 Feb 2;129(5):587-597. doi: 10.1182/blood-2016-07-725754.
6. 武村 直紀, 植松 智. Toll 様受容体を標的とした急性放射線性消化管症候群の新たな予防戦略. *臨床免疫 臨床免疫・アレルギー科* 2016;66, 267-73.
7. 武村 直紀, 植松 智. 放射線誘導性細胞死が引き起こす臓器障害に対する自然免疫学的治療戦略. *実験医学増刊号* 2016;34:110-15.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

開発担当者（清野グループ）

1. April, 2016, The 60<sup>th</sup> Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japan Colleague of Rheumatology, “Mucosal Multi-ecosystem for the Induction and Regulation of Symbiosis and Protection”, Invited Speaker, Yokohama, Kanagawa, Japan
2. June, 2016, HWASUN International Vaccine Forum, “MucoRice and NanoGel: New Generation of Mucosal Vaccines for Aero-digestive Infectious Diseases”, Invited Speaker, Hwasun, Korea
3. June, 2016, The 10<sup>th</sup> International Symposium on Glycosyltransferases, “Innate lymphoid cell and T cell synchronously regulate gut epithelial cell fucosylation”, Invited Speaker, Toronto, Canada
4. June, 2016, The 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Lymphology, “Uniqueness of Mucosa-associated Lymphoid Tissues for Clinical Application”, Keynote Speaker, Tokyo, Japan
5. Sep, 2016, 未来貢献プロジェクト シンポジウム hosted by Yomiuri Newspaper, “腸内環境から未病を考える”基調講演、Keynote Speaker, Tokyo, Japan
6. Sep, 2016, The 29<sup>th</sup> Annual Meeting of Japan Society of Stomata-pharyngology, “粘膜免疫の最新情報と炎症性疾患の制御に向けた経粘膜治療戦略”, Invited Speaker, Matsue-shi, Shimane-ken
7. Sep, 2016, The 29<sup>th</sup> Annual Meeting of Japan Society of Stomata-pharyngology, “免疫細胞による粘膜上皮細胞糖鎖修飾制御と炎症性腸疾患の関わり”, Speaker, Yoshihara, S., Goto, Y., Kagoya, R., Yamasoba, T. and Kiyono, H., Matsue-shi, Shimane-ken
8. Oct, 2016, International Cytokine & Interferon Society, ICIS Cytokines 2016, “Epithelial Cells-Innate Lymphoid Cells-T Cells Trio-regulation for Gut homeostasis and Inflammation”, Invited Speaker, San Francisco, USA
9. Oct, 2016, The 20<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Vaccinology, “カチオン化ナノゲルデリバリーシステムを用いた次世代型経鼻ワクチンの開発“, Invited Speaker, Shinjuku-ku, Tokyo
10. Oct, 2016, The 23<sup>rd</sup> General meeting of the Japanese Association for Dental Science, “歯学の貢献: 粘膜免疫学創生と経口ワクチン開発へ、 Invited Speaker, Fukuoka City, Japan
11. Nov, 2016, The 14<sup>th</sup> Japan Consortium For Glycobiology & Glycotechnology Symposium, “Regulation of Epithelial Glycosylation by Mucosal Immunity and Gut Microbiota”, Invited Speaker, Chiyoda-ku, Tokyo
12. Nov, 2016, International Symposium on Recent Advances in Rhinosinusitis and Nasal Polyposis (ISRNP), “Cutting Edge of Mucosal Immunology and Its Clinical Application”, Invited Speaker, Putrajaya Marriot Hotel, Malaysia
13. Nov, 2016, The Ceremony of 50<sup>th</sup> anniversary for the department of Anesthesiology and Resuscitology, School of Medicine, Graduate School of Medicine, Shinshu University, “粘膜免疫：共生、炎症そして排除,” Guest Speaker, Matsumoto-shi, Japan
14. Dec, 2016, The 45<sup>th</sup> Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, “Intestinal M cells contribute to maintenance of gut immune homeostasis”, Speaker, Naha, Okinawa
15. Dec, 2016, The 45<sup>th</sup> Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, “The role of maternal IgG antibody during brain development,” Nakahashi, R. and Kiyono, H., Poster, Naha, Okinawa
16. Dec, 2016, The 3<sup>rd</sup> Symposium of Max Planck-The University of Tokyo/Center for Integrative Inflammology, “Mucosal innate and acquired immunity for gut symbiosis and protection”, Speaker, Berlin,

Germany

17. Dec, 2016, Japan Agency for Medical Research and Development's 革新的医療技術創出拠点 project Symposium, “ガーナにおける感染症サーベイランス体制強化とコレラ菌・HIV などの腸管粘膜感染防御に関する研究“, Speaker, Tokyo, Japan
18. Jan, 2017, The 10<sup>th</sup> Meeting of the Japanese Vaccine Adjuvant Research Consortium, “Analysis of miRNA candidates as biomarkers for prediction and evaluation of mucosal vaccination”, Uchida, Y., Nakahashi, R., Yuki, Y. and Kiyono, H., Poster, Osaka, Japan
19. Jan, 2017, The 10<sup>th</sup> Meeting of the Japanese Vaccine Adjuvant Research Consortium, “Analysis of miRNA candidates as biomarkers for prediction and evaluation of mucosal vaccination”, Nakahashi, R. and Kiyono, H., Speaker, Osaka, Japan
20. Jan, 2017, Joint Symposium of The University of Tokyo and Institute of Industrial Science, Activities lead by NY Office, “コメ型経口ワクチン MucoRice 開発プロジェクト”, Speaker, Tokyo, Japan
21. Jan, 2017 Senso-ji, Buddhism Culture Lecture, “コメで食中毒を予防する—そんなこと出来るの?“, Guest Speaker, Tokyo, Japan
22. Jan, 2017, SATREPS Scientific Symposium between Ghanaian and Japanese Researchers in Tokyo, “Oral cholera vaccine MucoRice,” Key Note speaker, Tokyo, Japan
23. Feb, 2017, The 17<sup>th</sup> Symposium on Japanese Society for Pediatric Inflammatory Bowel Disease, “腸管マルチエコシステムによる炎症制御“, Invited Speaker, Osaka, Japan
24. Mar, 2017, The 26<sup>th</sup> Molecular Immunology Forum, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, “腸内細菌による 3 型 T 細胞を介したパネート細胞の分化・機能調節機構の解明”, Kamioka, M. and Kiyono, H., Tokyo, Japan

開発分担者（植松グループ）

1. 植松智、粘膜免疫応答を誘導する次世代ワクチンの開発、口頭、一般財団法人阪大微生物病研究会観音寺研究所セミナー 招待講演、H28.5.23、香川県観音寺市（国内）
2. 武村直紀、植松智、Development of a new vaccine strategy to induce antigen-specific immune responses in intestine、ポスター、第 24 回マクロファージ分子生物学国際シンポジウム、H28.6.4-5、東京都（国内）
3. 植松智、慢性放射線腸障害における好酸球の必須の役割、口頭、第 40 回日本リンパ学会総会 シンポジウム発表、H28.6.24、東京都文京区（国内）
4. 植松智、急性、慢性放射線腸障害における自然免疫の役割、口頭、第 53 回日本消化器免疫学会総会 特別講演、H28.7.14、大阪府大阪市（国内）
5. 植松智、急性、慢性放射線腸障害における ダイニングコードの解明、口頭、第 25 回日本 Cell Death 学会学術集会 シンポジウム発表、H28.9.10、東京都品川区（国内）
6. 武村 直紀、植松 智. 放射線性小腸繊維症は上皮細胞死を起因とする好酸球性炎症によって誘導される、ポスター、第 25 回日本 Cell Death 学会学術集会、2016.9.10. 東京都品川区（国内）
7. 植松智、Function of innate immune cells in intestine、口頭、SATREPS Kick-Off symposium、H28.9.27、アクラ、ガーナ（国外）
8. Naoki Takemura, Satoshi Uematsu. Immunization with GM-CSF-induced RALDH2-expressing dendritic cells induce antigen-specific IgA and Th responses in intestine. 口頭、第 45 回日本免疫学会学術集会、2016.12.5. 沖縄県宜野湾市（国内）

9. Naoki Takemura, Satoshi Uematsu. Immunization with GM-CSF-induced RALDH2-expressing dendritic cells induce antigen-specific IgA and Th responses in intestine. ポスター、第45回日本免疫学会学術集会. 2016.12.5. 沖縄県宜野湾市（国内）
10. 植松智、粘膜免疫応答を誘導する新規アジュバントの開発、口頭、第10回次世代アジュバント研究会 シンポジウム発表、H29.1.24、大阪府豊中市（国内）
11. Naoki Takemura, Satoshi Uematsu. Combination adjuvant containing TLR and Dectin-1 agonists strongly induces mucosal and systemic immunity. ポスター、第10回次世代アジュバント研究会. 2017.1.24. 大阪府吹田市（国内）
12. 植松智、The first line of intestinal microorganism analysis、口頭、奈良先端科学技術大学院大学「宿主・微生物の生物間相互作用を考える会」にて招待講演、H29.2.6、奈良県生駒市（国内）（国内）
13. 植松智、急性、慢性放射線腸障害における自然免疫の役割、口頭、京都大学ウイルス・再生医学研究所セミナーにて招待講演、H29.2.10、京都府京都市（国内）
14. 植松智、Development of new mucosal adjuvant which can induce antigen-specific sIgA、口頭、The Inaugural Chiba University-UCSD Symposium on Mucosal Immunology, Allergy and Vaccines: Impact on Mucosal Diseases and Global Health、H29.2.23 サンディエゴ、アメリカ（国外）

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
特になし

(4) 特許出願  
特記なし