

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

① 基本情報

- 事業名： (日本語) 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Allergic Diseases and Immunology  
(Research on Allergic Diseases and Immunology)
- 研究開発課題名： (日本語) 腸管免疫統合的制御による炎症性腸疾患新規予防・治療戦略研究開発  
(英語) Comprehensive regulation of mucosal immunity for the development of novel strategy of prevention and treatment of inflammatory bowel diseases.
- 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) The Institute of Medical Science, The University of Tokyo/Division of Mucosal Immunology, 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) *Alcaligenes* 菌の共生機構の解明とクローン病診断マーカーの創出に向けた解析  
開発課題名： (英語) Analysis of Symbiotic Process of *Alcaligenes* and creation of novel diagnostic marker for Crohn's disease.
- 研究開発分担者 (日本語) 國澤 純 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 プロジェクトリーダー  
所属 役職 氏名： (英語) Project leader, National Institute of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Laboratory of Vaccine Materials, Jun Kunisawa
- 分担研究 (日本語) 健常人、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎）における検討  
開発課題名： (英語) Analysis of the samples from inflammatory bowel disease patients.

研究開発分担者 (日本語) 飯島 英樹 大阪大学 医学系研究科 消化器内科学 准教授  
所属 役職 氏名: (英語) Associate Professor, Osaka University, Graduate School of Medicine,  
Department of Gastroenterology and Hepatology, Hideki Iijima

分担研究 (日本語) 炎症性顆粒球-間葉系細胞相互作用に着目した炎症制御  
開発課題名: (英語) Regulation of Inflammation mediated by granulocyte-mesenchymal  
cell interactions

研究開発分担者 (日本語) 植松 智 医科学研究所 国際粘膜ワクチン開発研究センター  
自然免疫制御分野 特任教授  
所属 役職 氏名: (英語) The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Division  
of Innate Immune Regulation, Project Professor, Satoshi Uematsu

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究課題は、炎症性腸疾患 (IBD) の新規診断薬・治療法の開発をめざし、腸内細菌叢、上皮細胞、免疫細胞の 3 つの腸管免疫構成因子に焦点を当てた研究を推進する。本課題は以下の 3 つの研究戦略を立て取り組んでいる。

1. 組織・細胞内共生細菌に着目した治療法開発と病態マーカー創出、
2. 上皮細胞フコースに着目した病態マーカー創出、
3. 炎症性顆粒球-間葉系細胞相互作用に着目した慢性炎症制御法創出

- ① 組織・細胞内共生細菌に着目した治療法開発と病態マーカー創出に向けた取り組みにおいては、國澤純プロジェクトリーダー (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) と飯島英樹准教授 (大阪大学 医学系研究科 消化器内科学) らのグループを中心に、アルカリゲネスと免疫細胞との共生とその破綻による炎症性腸疾患との関連について、マウス実験モデルとヒトサンプルを用いた解析を行っている。ヒトサンプルを用いた解析から、クローン病のうち小腸大腸型クローン病では、血清中のアルカリゲネス特異的な IgG 抗体価とクローン病重症度を示す CDAI 値が強い正の相関を示すのに対し、小腸型クローン病ではほとんど相関を示さないことが明らかになった。今後検体数の拡充や、血清中アルカリゲネス特異的な IgA や IgG サブクラスの抗体価についても解析を行い、アルカリゲネス特異的な抗体価の、IBD 新規診断マーカー・病態重症度の指標としての有効性を検証していく。さらにアルカリゲネスの菌体成分に着目した研究からは、主要菌体成分の一つである LPS が大腸菌などとは異なる構造を有し、弱い TLR4 リガンドとして作用することも見出しており、本研究結果については現在論文改訂中である。
- ② 上皮細胞フコースに着目した病態マーカー創出に向けた取り組みでは、複数の炎症性腸疾患マウスモデルを用いた解析から、野生型マウスと比較して糖鎖修飾酵素である  $\alpha 1, 2$ -フコースが腸管上皮細胞で高発現していることを見出した。これらのマウスの糞便中に含まれる  $\alpha 1, 2$ -フコース量を簡便に検出するシステムとして ELLA 法を構築し定量をしたところ、炎症性腸疾患の発症に伴い、糞便中  $\alpha 1, 2$ -フコース量が有意に上昇していた。以上の結果から、マウスにおいて糞便中の  $\alpha 1, 2$ -フコース量が急性および慢性炎症性腸疾患の病態の指標となる可能性が示された。現在、炎症性腸疾患患者

の糞便と ELLA 法を用い、ヒトにおいて  $\alpha$  1,2-フコース量が炎症性腸疾患の病態マーカーとなる可能性を検証している。

- ③ 炎症性顆粒球-間葉系細胞相互作用に着目した慢性炎症制御法創出を目指した取り組みについて、本年度は炎症性顆粒球と間葉系細胞のそれぞれの機能の解析を行った。植松智特任教授（医科学研究所 国際粘膜ワクチン開発研究センター）らの研究グループは、好酸球が腸管線維化を誘導する機構について、放射線誘導性腸管線維化モデルを用いて解析を行った。その結果、放射線誘導性小腸線維化は、慢性的な上皮傷害が起点となり、好酸球と筋線維芽細胞が相互に活性化し合う異常が生じるために引き起こされることを明らかにした（論文改訂中）。現在、線維化における好酸球機能制御法として抗 IL-5 抗体療法の効果を検討している。

間葉系細胞の解析については、腸炎マウスモデルを用いた正常大腸、急性炎症大腸、慢性炎症（線維化）大腸における間葉系細胞群のポピュレーション解析を行い、線維芽細胞/筋線維芽細胞の単離法を確立し、新たに炎症誘導性の間葉系細胞集団を同定した。これら細胞集団の網羅的な遺伝子解析の結果から活性化した間葉系細胞群に特異的に発現する遺伝子群を新たに同定し、一部の分子については阻害抗体の作製を行い、本抗体がマウス線維化の抑制能を確かめており現在特許取得に向け取り掛かっている。

The aim of our project in “Practical Research Project for Allergic Diseases and Immunology (AMED)” is to understand the mechanisms of comprehensive regulation of mucosal immunity for the development of a novel strategy in prevention and treatment of inflammatory bowel diseases. We have designed the following three strategies in the project:

1. Analysis of Symbiotic Process of *Alcaligenes* and creation of a novel diagnostic marker for Crohn’s disease.
2. Analysis of the epithelial fucosylation for the creation of a novel diagnostic marker for Crohn’s disease.
3. Regulation of Inflammation mediated by granulocyte-mesenchymal cell interactions

### **1. Analysis of Symbiotic Process of *Alcaligenes* and creation of a novel diagnostic marker for Crohn’s disease.**

In this project, we have focused on the commensal bacteria species called *Alcaligenes* which cohabitate in side of our body, such as Peyer’s patches, other than luminal side as like other bacteria. Together with Dr. Iijima’s group, we have found the correlation between severity of Crohn’s diseases (small intestine and large intestine type) and the titer of *Alcaligenes*-specific IgG in serum. Also, we are now preparing the paper which indicates structure of bacterial outer membrane.

### **2. Analysis of the epithelial fucosylation for creation of a novel diagnostic marker for Crohn’s disease.**

We have found the increased expression of alpha 1,2 fucose in the intestinal epithelium

in colitis mice. We established the methods for analyzing the amount of alpha 1, 2 fucose in the feces of those mice called ELLA analysis. Our findings indicate that during inflammation, the amount of fucose in the feces increased. Presently, we plan to analyze human model using the same method.

### 3. Regulation of Inflammation mediated by granulocyte-mesenchymal cell interactions

Recently, we examined the involvement of eosinophils in intestinal inflammation. We successfully generated a radiation-induced inflammation mouse model and found that these mice exhibit intestinal fibrosis in the small intestine in chronic phase. Based upon findings from our mouse model, chronic epithelial damage triggers interaction of eosinophils and myofibroblasts and progressed the fibrogenic process. We found that IL-5 is a possible novel candidate for regulating the intestinal fibrosis.

In addition, we have generated a data base of fibrogenic mesenchymal cells through gene profiling of the gut's total mesenchymal cell population. We are now working on establishing a novel method for limiting the intestinal fibrosis by targeting these mesenchymal cells.

### 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 7件、国際誌 30件)

#### 【清野グループ】

1. 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)
2. 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-22BP dictates characteristics of Peyer's patch follicle-associated epithelium for antigen uptake. *J Exp Med.* (2017, in press)
3. 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)
4. Park, EJ., Shimaoka, 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. Shimokawa C, Kanaya T, Hachisuka M, Ishiwata K, Hisaeda H, Kurashima Y, Kiyono H, Yoshimoto T, Kaisho T, Ohno H. Mast Cells Are Crucial for Induction of Group 2 Innate Lymphoid Cells and Clearance of Helminth Infections. *Immunity.* 46(5):863-874 (2017).
6. 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)

7. 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)
8. Kishikawa, 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)
9. 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)
10. 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)
11. 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)
12. 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)
13. 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)
14. 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 (2016)
15. 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)
16. Lee, J., Park, E.J. and Kiyono, H. "MicroRNA-orchestrated pathophysiologic control in gut homeostasis and inflammation," *BMB Rep.* 49: 263-9. (2016)
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)

### [植松グループ]

1. 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. and Katayama, Y. "G-CSF-induced sympathetic tone provokes fever and primes anti-mobilizing functions of neutrophils via PGE2," *Blood*. 2017 Feb 2;129(5):587-597.
2. Goto, Y., Uematsu, S. and Kiyono, H. "Epithelial glycosylation in gut homeostasis and inflammation," *Nat Immunol*. 2016 Oct 19;17(11):1244-1251.
3. Kuroda, E., Ozasa, K., Temizoz, B., Ohata, K., Koo, C.X., Kanuma, T., Kusakabe, T., Kobari, S., Horie, M., Morimoto, Y., Nakajima, S., Kabashima, K., Ziegler, S.F., Iwakura, Y., Ise, W., Kurosaki, T., Nagatake, T., Kunisawa, J., Takemura, N., Uematsu, S., Hayashi, M., Aoshi, T., Kobiyama, K., Coban, C. and Ishii, K.J. "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.
4. Takemura, N. and Uematsu, S. "Isolation and Functional Analysis of Lamina Propria Dendritic Cells from the Mouse Small Intestine," *Methods Mol Biol*. 2016;1422:181-188.
5. Maruzuru, Y., Koyanagi, N., Takemura, N., Uematsu, S., Matsubara, D., Suzuki, Y., Arii, J., Kato, A. and Kawaguchi, Y. "p53 is a Host Cell Regulator during Herpes Simplex Encephalitis," *J Virol*. 2016 Jul 11;90(15):6738-6745.
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, 267-273.
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;34:110-115.

### [國澤グループ]

1. Hosomi K, Ohno H, Murakami H, Natsume-Kitatani Y, Tanisawa K, Hirata S, Suzuki H, Nagatake T, Nishino T, Mizuguchi K, Miyachi M, and Kunisawa J\*, Method for preparing DNA from feces in guanidine thiocyanate solution affects 16S rRNA-based profiling of human microbiota diversity. *Sci Rep* (2017, in press)
2. 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-22BP dictates characteristics of Peyer's patch follicle-associated epithelium for antigen uptake. *J Exp Med*. (2017, in press)
3. Hosomi K and Kunisawa J. The specific roles of vitamins in the regulation of immunosurveillance, allergy, and inflammation in the gut. *Immune Netw*. (2017, in press)
4. 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) .
5. 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) .
6. 國澤純. 腸内環境を介した免疫制御とアレルギー・炎症との関連. *Labcab*. 2016, 17:5-7.
7. 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.

8. 細見晃司、國澤純. マイクロバイオームとワクチン開発. ヒトマイクロバイオーム研究最前線 (監修、服部正平) . 2016, 299-306.

#### 【飯島グループ】

1. Fujii H, Shinzaki S, Iijima H, Wakamatsu K, Iwamoto C, Sobajima T, Kuwahara R, Hiyama S, Hayashi Y, Takamatsu S, Uozumi N, Kamada Y, Tsujii M, Taniguchi N, Takehara T, Miyoshi E. 2016. Core Fucosylation on T Cells, required for activation of T-cell receptor signaling and induction of colitis in mice, is increased in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 150(7):1620-32.
2. Shinzaki S. et al., 2016. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a serum biomarker of mucosal healing in ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis*. in press.
3. Shinzaki S, Ishii M, Fujii H, Iijima H, Wakamatsu K, Kawai S, Shiraishi E, Hiyama S, Inoue T, Hayashi Y, Kuwahara R, Takamatsu S, Kamada Y, Morii E, Tsujii M, Takehara T, Miyoshi E. 2016. N-Acetylglucosaminyltransferase V exacerbates murine colitis with macrophage dysfunction and enhances colitic tumorigenesis. *J Gastroenterol*. 51(4):357-69.
4. Shiraishi E, Iijima H, Shinzaki S, Nakajima S, Inoue T, Hiyama S, Kawai S, Araki M, Yamaguchi T, Hayashi Y, Fujii H, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. 2016. Vitamin K deficiency leads to exacerbation of murine dextran sulfate sodium-induced colitis. *J Gastroenterol*. 2016;51(4):346-56.
5. Miyoshi E, Shinzaki S, Fujii H, Iijima H, Kamada Y, Takehara T. 2016. Role of aberrant IgG glycosylation in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Proteomics Clin Appl*. 2016;10(4):384-90.

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. April 23, 2016, The 60<sup>th</sup> Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japan College of Rheumatology, “Mucosal Multi-ecosystem for the Induction and Regulation of Symbiosis and Protection”, Kiyono, H., Invited Speaker, Yokohama, Kanagawa, Japan (国内)
2. June 10, 2016, HWASUN International Vaccine Forum, “MucoRice and NanoGel: New Generation of Mucosal Vaccines for Aero-digestive Infectious Diseases”, Kiyono, H., Invited Speaker, Hwasun, Korea (国外)
3. June 19, 2016, The 10<sup>th</sup> International Symposium on Glycosyltransferases, “Innate lymphoid cell and T cell synchronously regulate gut epithelial cell fucosylation”, Kiyono, H., Invited Speaker, Toronto, Canada (国外)
4. June 25, 2016, The 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Lymphology, “Uniqueness of Mucosa-associated Lymphoid Tissues for Clinical Application”, Kiyono, H., Keynote Speaker, Tokyo, Japan (国内)
5. Sep. 8, 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”, Kiyono, H., Invited Speaker, Matsushima, Shimane-ken (国内)
6. Sep. 8, 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 (国内)

7. Oct. 18, 2016, International Cytokine and Interferon Society, Cytokines 2016, “Epithelial Cells-Innate Lymphoid Cells-T Cells Trio-regulation for Gut Homeostasis and Inflammation”, Kiyono, H., Invited Speaker, San Francisco, USA (国外)
8. Oct. 22, 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”, Kiyono, H., Invited Speaker, Shinjuku-ku, Tokyo (国内)
9. Oct. 23, 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、Kiyono, H., Invited Speaker, Fukuoka City, Japan (国内)
10. Nov. 2, 2016, The 14<sup>th</sup> Japan Consortium For Glycobiology & Glycotechnology Symposium, “Regulation of Epithelial Glycosylation by Mucosal Immunity and Gut Microbiota”, Kiyono, H., Invited Speaker, Chiyoda-ku, Tokyo (国内)
11. Nov. 19, 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,” Kiyono, H., Guest Speaker, Matsumoto-shi, Japan (国内)
12. Nov. 21, 2016, International Symposium on Recent Advances in Rhinosinusitis and Nasal Polyposis (ISRNP), “Cutting Edge of Mucosal Immunology and Its Clinical Application”, Kiyono, H., Invited Speaker, Putrajaya Marriot Hotel, Malaysia (国外)
13. Nov. 28, 2016, The 3<sup>rd</sup> Symposium of Max Planck-The University of Tokyo/Center for Integrative Inflammation, “Mucosal innate and acquired immunity for gut symbiosis and protection”, Kiyono, H., Speaker, Berlin, Germany (国外)
14. Dec. 5, 2016, The 45<sup>th</sup> Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, “Intestinal M cells contribute to maintenance of gut immune homeostasis”, Kiyono, H., Speaker, Naha, Okinawa (国内)
15. Dec. 4-6, 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 (国内)
16. Dec. 19, 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”, Kiyono, H., Speaker, Tokyo, Japan (国内)
17. Jan. 23-24, 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 (国内)



18. Jan. 24, 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 (国内)
19. Jan. 20, 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”, Kiyono, H., Speaker, Tokyo, Japan (国内)
20. Jan. 25, 2017, SATREPS Scientific Symposium between Ghanaian and Japanese Researchers in Tokyo, “Oral cholera vaccine MucoRice”, Kiyono, H., Key Note speaker, Tokyo, Japan (国内)
21. Feb. 5, 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”, Kiyono, H., Invited Speaker, Osaka, Japan (国内)
22. Mar. 13, 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 型自然リンパ球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 (国内)

#### [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）
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）

#### 【國澤グループ】

1. 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）（国内）
2. 國澤純、腸が奏でる生体応答と健康科学への展開 JCHM シンポジウム 東京（東京工業大学）（2017年3月23日）（国内）
3. 國澤純、腸内環境データを活用した健康科学の推進 仁生プロジェクトセミナー 徳島（徳島大学）（2017年3月22日）（国内）
4. 國澤純、腸内細菌と食を介した腸内環境の形成と健康・疾患 第90回日本細菌学会総会 仙台（仙台国際センター）（2017年3月20日）（国内）
5. 國澤純、腸内環境から考えるヘルスサイエンスの最前線 日本農芸化学会2017年度大会 京都（京都女子大学）（2017年3月19日）（国内）
6. 國澤純、栄養と腸内フローラが織りなす腸管免疫環境の構築と健康科学への展開 大阪大学臨床栄養研究会 大阪（大阪大学）（2017年3月13日）（国内）
7. 國澤純、生活習慣と連動した腸内細菌叢の形成と健康科学への新展開 JSBi 関西地域部会 第22回バイオメディカル研究会 大阪（グランフロント大阪）（2017年3月11日）（国内）
8. 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）（国内）
9. 國澤純、セルフメディケーションにおけるサプリメント・健康食品の今後 ～科学的根拠の確立～ セルフメディケーション学術フォーラム 神戸（神戸学院大学）（2017年3月5日）（国内）
10. 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）（国内）

11. 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) (国内)
12. 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) (国内)
13. 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) (国内)
14. 國澤純、腸内環境を介した免疫制御と健康科学への新展開 第20回日本病態栄養学会 年次学術集会 京都(国立京都国際会館) (2017年1月15日) (国内)
15. 國澤純、腸内環境データを活用した健康科学と健康長寿社会の実現に向けた展開 第1回マイクロバイオームワークショップ 大阪(グランフロント) (2016年12月22日) (国内)
16. 國澤純、アレルギーの予防と改善を目指した腸内環境の理解と応用 第3回総合アレルギー講習会 横浜(パシフィコ横浜) (2016年12月17日) (国内)
17. 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) (国内)
18. 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) (国内)
19. Jun Kunisawa, Nutrition and Microbiome in Human Health and Diseases The 2nd Osaka University Twin Research International Symposium Osaka (Saji Keizo Memorial Hall) (2016, November 26) (国内)
20. 國澤純、食事や生活習慣と連動した腸内フローラの形成と生体応答 神戸大学農工連携次世代バイオプロダクション(iBioK)主催フォーラム 神戸(神戸大学) (2016年11月25日) (国内)
21. 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) (国内)
22. 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) (国内)
23. 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(国内)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)
24. 國澤純、健康指標としての腸内細菌 JASIS2016 ライフサイエンス イノベーションフォーラム 千葉(幕張メッセ) (2016年9月8日) (国内)
25. 國澤純、Precision medicine & nutrition の実現に向けた腸内環境の理解と応用 腸内菌叢の創薬応用セミナー 東京(コクヨホール品川) (2016年9月7日) (国内)
26. 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(ホテルマリナズコート東京) (2016年7月30日) (国内)

27. 國澤純、腸内環境から考えるヘルスサイエンスと将来展望 第 33 回 大阪大学ツインリサーチ セミナー 大阪 (大阪大学) (2016 年 6 月 15 日) (国内)
28. 國澤純、栄養—腸内フローラネットワークを介した免疫制御と疾患 腸内マイクロビオータ研究会 神戸 (神戸大学) (2016 年 4 月 15 日) (国内)

### 【飯島グループ】

1. Concentrations of anti-TNF agents in non-inflamed intestinal tissue are associated with the long-term outcome of patients with Crohn's Disease. ポスター Yoshihara T, Shinzaki S, Iwatani S, Yamaguchi T, Araki M, Kawai S, Hiyama S, Inoue T, Hayashi Y, Watabe K, Iijima H, Takehara T. 12th Congress of ECCO - Inflammatory Bowel Diseases, Barcelona, Spain, February 15-18, 2017 (国外)
2. Tissue drug concentration of anti-TNF biologic agents is associated with long-term outcome of patients with Crohn's disease. ポスター Yoshihara T, Shinzaki S, Iwatani S, Yamaguchi T, Araki M, Kawai S, Hiyama S, Inoue T, Hayashi Y, Watabe K, Iijima H, Takehara T. The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and colitis, Kyoto, Japan, 2016/7/9 (国内)
3. Deficiency of CCR7 Exacerbates Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Enteropathy in Mice. ポスター Yamaguchi T, Iijima H, Hiyama S, Araki M, Kawai S, Iwatani S, Hayashi Y, Shinzaki S, Takehara T. DDW, San Diego, USA, May 24, 2016 (国外)
4. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a serum biomarker of mucosal healing in ulcerative colitis. 口演 Shinzaki S, Matsuoka K, Iijima H, Mizuno S, Serada S, Watanabe M, Hibi T, Kanai T, Takehara T, Naka T. Asia Pacific Digestive Week (APDW), Kobe, Japan, 2016/11/2 (国内)
5. Dynamic regulation of T cell receptors via core fucosylation is a novel mechanism involved in the onset of inflammatory bowel disease. ポスター Shinzaki S, Fujii H, Iijima H, Hiyama S, Hayashi Y, Takamatsu S, Kamada Y, Tsujii M, Takehara T, Miyoshi E. The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and colitis, Kyoto, Japan, 2016/7/9 (国内)
6. The protective role of Indigo Naturalis and indigo for murine dextran sodium sulfate-induced colitis depends on aryl hydrocarbon receptor. ポスター Kawai S, Iijima H, Shinzaki S, Iwatani S, Yamaguchi T, Araki M, Hiyama S, Hayashi Y, Tsujii M, Takehara T. APDW, Kobe, Japan, 2016/11/3 (国内)
7. Indigo Naturalis and Indigo Ameliorate Murine Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis Through the Activation of Aryl Hydrocarbon Receptor. ポスター Kawai S, Iijima H, Shinzaki S, Iwatani S, Yamaguchi T, Araki M, Hiyama S, Hayashi Y, Tsujii M, Takehara T. DDW, May 24, 2016 (国外)
8. Oral administration of Indigo naturalis ameliorates murine dextran sodium salt sulfate-induced colitis through the activation of aryl hydrocarbon receptor. ポスター Kawai S, Iijima H, Shinzaki S, Iwatani S, Yamaguchi T, Araki M, Hiyama S, Hayashi Y, Tsujii M, Takehara T. The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and colitis, Kyoto, Japan, 2016/7/9 (国内)
9. Extraintestinal manifestations associated with IBD: what shall we manage?, 口演 Iijima H. The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and colitis, Kyoto, Japan, 2016/7/8 (国内)
10. 潰瘍性大腸炎患者におけるパイエル板拡大観察の臨床的有用性, 口演, 日山智史, 飯島英樹, 新崎信一郎, 竹原徹郎. 日本消化器病学会 第 105 回例会, 大阪国際交流センター, 2016/9/17 (国内)
11. 青黛 (indigo naturalis) による腸炎改善効果およびその機序についての検討. 口演. 川井 翔一郎, 飯島英樹, 竹原徹郎. 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京 京王プラザ, 2016/4/23 (国内)

12. 炎症性腸疾患における新規バイオマーカーLeucine-rich alpha-2 glycoprotein (LRG) の開発. 口演 新崎信一郎, 飯島英樹, 竹原徹郎. 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京 京王プラザ, 2016/4/23 (国内)
13. マウスの NSAID 起因性小腸粘膜傷害におけるケモカインレセプターCCR7の役割. 口演 山口利朗, 飯島英樹, 日山智史, 良原丈夫, 岩谷修子, 荒木学, 川井翔一郎, 林義人, 新崎信一郎, 竹原徹郎. 消化器免疫学会, 大阪, 2016/7/15 (国内)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

**【清野グループ】**

1. 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、Kiyono, H., Keynote Speaker, Tokyo, Japan
2. 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?“, Kiyono, H., Guest Speaker, Tokyo, Japan

**【植松グループ】**

特に無し。

**【國澤グループ】**

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」

**【飯島グループ】**

特に無し。

(4) 特許出願