

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)免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野  
(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) 病原性 Th2 細胞制御による難治性アレルギー性気道炎症の治療法開発  
(英語) Development of therapy for refractory allergic airway inflammation by controlling pathogenic memory type Th2 cell

研究開発担当者 (日本語) 大学院医学研究院 教授 中山 俊憲  
所属 役職 氏名：(英語) Toshinori Nakayama, Professor of Graduate School of Medicine

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

1. 分担研究 (日本語) 難治性慢性アレルギー疾患に対する抗 CD69 抗体・抗 CD69L 抗体療法の開発  
開発課題名：(英語) Development of anti CD69 antibody and anti CD69L antibody therapy for refractory allergic airway inflammation

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学研究院 教授 中山 俊憲  
所属 役職 氏名：(英語) Toshinori Nakayama, Professor of Graduate School of Medicine

2. 分担研究 (日本語) 病原性 Th2 細胞の機能解析と網羅的遺伝子発現解析に基づく病原因子探索  
情報基盤の創出  
開発課題名：(英語) Database construction to identify pathogenic factors based on exhaustive analysis of function and gene expression of pathogenic memory type Th2 cell

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学研究院 教授 中山 俊憲  
所属 役職 氏名：(英語) Toshinori Nakayama, Professor of Graduate School of Medicine

3. 分担研究 (日本語) アレルギー性鼻炎・好酸球性副鼻腔炎患者の臨床パラメーターと病原性 Th2 細胞による新規バイオマーカー探索  
開発課題名: (英語) Practical Research Project for Allergic Diseases and Immunology (Research on Allergic Diseases and Immunology)

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学研究院 教授 岡本 美孝  
所属 役職 氏名: (英語) Yoshitaka Okamoto, Professor of Graduate School of Medicine

4. 分担研究 (日本語) 好酸球性副鼻腔炎等の発症に関わる病原性 Th2 細胞を中心とした網羅的遺伝子発現情報基盤の創出とその活用による新規治療作用点の同定  
開発課題名: (英語) Construction of RNA profile data platform for analysis of pathogenic Th2 cells involved in eosinophilic sinusitis and its use for identification of a new drug action site for disease treatments

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学研究院 教授 小原 収  
所属 役職 氏名: (英語) Osamu Ohara, Professor of Graduate School of Medicine

5. 分担研究 (日本語) 好酸球性副鼻腔炎患者での上気道粘膜における常在細菌叢の解析  
開発課題名: (英語) Microbiome analysis on upper respiratory mucous membrane of eosinophilic sinusitis patients

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学研究院 教授 植松 智  
所属 役職 氏名: (英語) Satoshi Uematsu, Professor of Graduate School of Medicine

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

### 和文

本申請研究では、(1) 難治性慢性アレルギー疾患に対する抗 CD69 抗体・抗 CD69L 抗体療法の開発、(2) アレルギー性鼻炎・好酸球性副鼻腔炎患者の病原性 Th2 細胞の機能解析と網羅的遺伝子発現解析に基づく病原因子地図の作製および新規サロゲートマーカーの探索、(3) 好酸球性副鼻腔炎患者での上気道粘膜における常在細菌叢の解析を目的に研究を進めている。

#### (1) 難治性慢性アレルギー疾患に対する抗 CD69 抗体・抗 CD69L 抗体療法の開発

アレルギー疾患等は CD69 分子を発現した病原性免疫細胞が血管から外に出て、肺などの炎症組織に到達することで発症する。今年度、われわれは、この免疫細胞が血管から外に出るのを手伝うタンパク質、CD69 分子のリガンド分子である「Myosin light chain 9/12 (My19/12)」の存在を発見した。このタンパク質 (My19/12 分子) は、炎症に伴って血小板から放出され、血管の内側に付着して「ネット様構造 (My19 nets)」を構築する。病原性免疫細胞が血管から外に出る際に、「My19 nets」が“プラットフォーム”と

して働いていることが示唆された(『CD69-My19 システム』と命名)。さらにわれわれは、マウスを用いた気道炎症モデルにおいて、企業との共同研究で開発した抗 My19/12 抗体が、気道炎症を著明に抑制することを明らかにした。好酸球性副鼻腔炎は、副鼻腔内に好酸球の著明な浸潤を伴ったポリープが形成される難治性慢性アレルギー性疾患である。われわれは、岡本美孝教授(千葉大学大学院医学研究院)らのグループとともにヒト好酸球性副鼻腔炎患者のポリープ内においてもマウスと同様に血管内および血管周囲に「My19 nets」が形成されていることを明らかにした(Hayashizaki et al. *Science Immunology* 2016)。

## (2) アレルギー性鼻炎・好酸球性副鼻腔炎患者の病原性 Th2 細胞の機能解析と網羅的遺伝子発現解析に基づく病原因子地図の作製および新規サロゲートマーカーの探索

岡本美孝教授(千葉大学大学院医学研究院)、小原收教授(千葉大学大学院医学研究院)らのグループとともに、好酸球性副鼻腔炎患者のポリープ検体および血液検体の病原性 Th2 細胞について RNA シークエンスを用いた網羅的遺伝子発現解析を行っている。今年度われわれは、細胞表面染色法と細胞内染色法によるサイトカインの産生能の評価を組み合わせることによって、ヒト好酸球性副鼻腔炎患者検体中の病原性 Th2 細胞を同定する方法を新たに開発した。現在、同方法に基づいた病原性 Th2 細胞の単離を行い、RNA シークエンス解析を進めている。さらに、岡本美孝教授(千葉大学大学院医学研究院)らのグループが中心となり、アレルギー性鼻炎の治療効果に対する客観的バイオマーカーについて検討をすすめている。

## (3) 好酸球性副鼻腔炎患者での上気道粘膜における常在細菌叢の解析

鼻腔は呼吸の入り口であり、病原性、非病原性の多彩な菌が入りし存在する場所である。そのため、様々な病原菌が定着しても必ずしも発病するとは限らず、保菌状態と常在化の区別が困難なため、常在菌の定義が非常に難しい領域である。鼻腔においてグラム陽性好気性菌では黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎球菌が、グラム陰性好気性菌として髄膜炎菌、インフルエンザ菌、肺炎桿菌、緑膿菌などが、嫌気性菌としてペプトストレプトコッカスが検出される。これらの細菌群は相互にバランスをとりながらエコシステムを構築しているが、上気道アレルギー疾患である好酸球性副鼻腔炎において、これらの鼻腔内菌叢がどのように変化し、その結果宿主の免疫応答、アレルギー症状にどのような影響を及ぼしているかは未だ詳細に調べられていない。植松智教授(千葉大学大学院医学研究院)らのグループは、千葉大学岡本教授らのグループとともに、好酸球性副鼻腔炎患者から採取した鼻腔洗浄液を用いて、上気道粘膜の常在細菌叢の解析を進めている。

## 英文

We have made substantial progress on the following three subjects this year: 1) Development of anti-CD69 and anti-CD69L antibodies therapy for intractable chronic allergic disorders; 2) Search for new surrogate marker for allergic nasal inflammation and eosinophilic chronic rhinosinusitis (E CRS) based on the functional analysis of pathogenic Th2 (Tpath2) cells purified from these disorders; and 3) Analysis of microbiota at the mucosa in upper airway of E CRS patients.

1) Development of anti-CD69 and anti-CD69L antibodies therapy against intractable chronic allergic disorders

Development of allergic inflammatory disorders is dependent on T<sub>path2</sub> cells, which express CD69 molecule on their cell surface and migrate into inflamed tissues through blood vessels. Although it was not known how T<sub>path2</sub> cells migrate into the inflamed tissues, we found that it was dependent on Myosin light chain 9, 12a, and 12b (My19/12) molecules expressed on luminal surface of blood vessels in inflamed tissues. We discovered that My19/12 molecule was a new ligand for CD69 molecule. We also found that My19/12 protein formed the net-like structure (My19 nets), which could work as a platform through which CD69-expressing effector T cells including T<sub>path2</sub> cells infiltrated into tissues. Importantly, anti-My19/12 antibody treatment efficiently ameliorated airway inflammation. We named this novel system recruiting inflammatory cells into tissues as “CD69-My19 system” (Hayashizaki et al. Science Immunology 2016).

It has been known that eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS) is one of intractable airway inflammatory diseases and often develops nasal polyps with massive infiltration of eosinophils. Together with Prof. Yoshitaka Okamoto (Graduate School of Medicine, Chiba University), we found that My19 nets were highly detected on not only luminal surface of blood vessels, but also in perivascular regions of nasal polyps (Hayashizaki et al. Science Immunology 2016). Furthermore, in collaboration with a pharmaceutical company, we have succeeded to establish humanized My19/12 antibody. We expect that this antibody could be a useful therapeutic product for not only intractable airway inflammatory disorders but also other inflammatory disorders.

## **2) Search for new surrogate marker for allergic nasal inflammation and ECRS based on the functional analysis of T<sub>path2</sub> cells in these disorders**

Together with Prof. Okamoto and Prof. Osamu Ohara (Graduate School of Medicine, Chiba University), we are currently performing RNA-Seq analysis with T<sub>path2</sub> cells purified from nasal polyps and peripheral blood of ECRS patients. To this end, we first established the system that allowed us to identify and purify T<sub>path2</sub> cells by cell sorting. Furthermore, Prof. Okamoto's group is seeking for biomarkers that can determine the therapeutic efficacy to allergic nasal inflammation.

## **3) Analysis of microbiota at the mucosa in upper airway of ECRS patients**

Nasal cavity functions to allow air to enter the respiratory system; therefore, various pathogenic and/or non-pathogenic bacteria can exist at this site. It has been known that various kinds of Gram-positive aerobes (*e.g. Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, pneumococcus*), Gram-negative aerobes (*e.g. meningococcus, hemophilus influenza, pneumobacillus, pseudomonad aeruginosa*) and anaerobic bacteria (*e.g. Peptostreptococcus*) are detected in the nasal cavities. These various bacteria are balanced with each other to create appropriate microbiota at the mucosa. However, it is not known how microbiota at the mucosa of nasal cavity would be changed in the patients with ECRS and how microbiota at the mucosa of nasal cavity would influence symptoms of allergic inflammation as well as systemic immune responses in a body. To address these questions, Prof. Satoshi Uematsu (Graduate School of Medicine, Chiba University) and Prof. Okamoto have started to analyze microbiota at the mucosa in upper airway of ECRS patients.

### 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 15 件、国際誌 23 件)

#### 国内誌

1. 遠藤裕介, 中山俊憲. 肥満と Th17 脂肪の分化. 臨床免疫・アレルギー科. 2017, 65(2), 127-132.
2. 平原潔, 篠田健太, 遠藤裕介, 市川智巳, 中山俊憲. 慢性気道炎症病態形成における記憶型病原性 Th2 細胞維持機構. アレルギー. 2017, 66(2), 86-90.
3. 平原潔, 中山俊憲. 遺伝子改変マウスを用いたアレルギー性気道炎症の病態解析について. Respiratory Medical Research. 2016, 4(2), 68-71.
4. 篠田健太, 中山俊憲. 慢性アレルギー炎症肺における病原性記憶 Th2 細胞の維持機構. Keynote R・A 慢性炎症と免疫疾患. 2016, 4(2), 19-23.
5. 熊谷仁, 平原潔, 中山俊憲. 慢性炎症疾患病態形成と病原性 CD4 T 細胞. Jpn. J. Clin. Immunol. 特集: 慢性炎症と自己免疫疾患. 2016, 39(2), 114-23.
6. 遠藤裕介, 中山俊憲. 肥満病態における脂肪酸代謝酵素 ACC1 による Th17 細胞分化制御機構の解明. 医学のあゆみ. 2016, 257(9), 942-4.
7. 遠藤裕介, 中山俊憲. 病原性記憶 Th2 細胞と慢性アレルギー疾患. 臨床免疫・アレルギー科. 2016, 65(6), 550-6.
8. 中山俊憲, 平原潔. 記憶型病原性 Th2 (Tpath2)細胞と IL-33 病原性 Th 細胞疾患誘導モデル (Pathogenic Th population disease induction model)の提唱. 感染・炎症・免疫. 2016, 46(2), 22-33.
9. 細川裕之, 中山俊憲. IL-1, GATA3 とアレルギー. アレルギー・免疫. 2016, 23(11), 12-17.
10. 遠藤裕介, 中山俊憲. 病原性記憶 Th2 細胞と慢性アレルギー疾患. アレルギー. 2016, 65(9), 1182-6.
11. 平原潔, 中山俊憲. 慢性アレルギー性炎症誘導における病原性 CD4T 細胞の役割. 最新医学 11 月増刊号. 2016, 71, 119-26.
12. 篠田健太, 中山俊憲. 病原性記憶 Th2 細胞による慢性気道炎症誘導機構. 臨床免疫・アレルギー科. 2016, 66(6), 614-20.
13. 岡本美孝. ダニアレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法. アレルギー. 2016, 65, 1187-91.
14. 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.
15. 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, 110-5.

#### 国際誌

1. Hayashizaki K, Kimura MY, Tokoyoda K, Hosokawa H, Shinoda K, Hirahara K, Ichikawa T, Onodera A, Hanazawa A, Iwamura C, Kakuta J, Muramoto K, Motohashi S, Tumes DJ, Iinuma T, Yamamoto H, Ikehara Y, Okamoto Y, Nakayama T. Myosin light chain 9 and 12 are functional ligands for CD69 that regulate airway inflammation. Sci. Immunol. 2016, 1, pp.eaaf9154.

2. Takamura S, Yagi H, Hakata Y, Motozono C, McMaster SR, Masumoto T, Fujisawa M, Chikaishi T, Komeda J, Itoh J, Umemura M, Kyusai A, Tomura M, Nakayama T, Woodland DL, Kohlmeler JE, Miyazawa M. Specific niches for lung-resident memory CD8<sup>+</sup> T cells at the site of tissue regeneration enable CD69-independent maintenance. *J. Exp. Med.* 2016, 213, 3057-73.
3. Angela M, Endo Y, Asou HK, Yamamoto T, Tumes DJ, Tokuyama H, Yokote K, Nakayama T. Fatty acid metabolic reprogramming via mTOR-mediated induction of PPAR $\gamma$  directs early activation of T cells. *Nat. Commun.* 2016, 7, 13683.
4. Kimura MY, Thomas J, Tai X, Guinter TI, Shinzawa M, Etzenperger R, Li Z, Love P, Nakayama T, Singer A. Timing and duration of MHC I positive selection signals are adjusted in the thymus to prevent lineage errors. *Nat. Immunol.* 2016, 17, 1415-23.
5. Nakano M, Kamada N, Suehiro K, Oikawa A, Shibata C, Nakamura Y, Matsue H, Sasahara Y, Hosokawa H, Nakayama T, Nonaka K, Ohara O. Establishment of a new three-dimensional human epidermal model reconstructed from plucked hair follicle-derived keratinocytes. *Exp. Dermatol.* 2016, 25, 903-6.
6. Kuwahara M, Ise W, Ochi M, Suzuki J, Kometani K, Maruyama S, Izumoto M, Matsumoto A, Takemori N, Takemori A, Shinoda K, Nakayama T, Ohara O, Yasukawa M, Sawasaki T, Kurosaki T, Yamashita M. Bach2-Batf interactions control Th2-type immune response by regulating the IL-4 amplification loop. *Nat. Commun.* 2016, 7, 12596.
7. Shinoda K, Hirahara K, Iinuma T, Ichikawa T, Suzuki A S, Sugaya K, Tumes DJ, Yamamoto H, Hara T, Tani-ichi S, Ikuta K, Okamoto Y, Nakayama T. Thy1<sup>+</sup>IL-7<sup>+</sup> lymphatic endothelial cells in iBALT provide a survival niche for memory T-helper cells in allergic airway inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016, 113, E2842-51.
8. Hosokawa H, Tanaka T, Endo Y, Kato M, Shinoda K, Suzuki A, Motohashi S, Matsumoto M, Nakayama KI, Nakayama T. Akt1-mediated Gata3 phosphorylation controls the repression of IFN $\gamma$  in memory-type Th2 cells. *Nat. Commun.* 2016, 7, 11289.
9. Hirahara K, Nakayama T. CD4<sup>+</sup> T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *Int. Immunol.* 2016, 28, 163-71.
10. Mise N, Takami M, Suzuki A, Kamata T, Harada K, Hishiki T, Saito T, Terui K, Mitsunaga T, Nakata M, Ikeuchi T, Nakayama T, Yoshida H, Motohashi S. Antibody-dependent cellular cytotoxicity toward neuroblastoma enhanced by activated invariant natural killer T cells. *Cancer Sci.* 2016, 107, 233-41.
11. Horinaka A, Sakurai D, Ihara F, Makita Y, Kunii N, Motohashi S, Nakayama T, Okamoto Y. Invariant NKT cells are resistant to circulating CD15<sup>+</sup> myeloid-derived suppressor cells in patients with head and neck cancer. *Cancer Sci.* 2016, 107, 207-16.
12. Nakayama T, Hirahara K, Onodera A, Endo Y, Hosokawa H, Shinoda K, Tumes DJ, Okamoto Y. Th2 cells in health and disease. *Annu Rev Immunol.* 2016 Nov 28, Doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052350.
13. Demoly P, Okamoto Y, Yang WH, Devillier P, Bergmann KC. 300IR HDM tablet: a sublingual immunotherapy tablet for the treatment of house dust mite-associated allergic

- rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016, 12, 1141-51.
14. Mashimo Y, Sakurai-Yageta M, Watanabe M, Arima T, Morita Y, Inoue Y, Sato K, Nishimura T, Suzuki S, Watanabe H, Hoshioka A, Tomiita M, Yamaide A, Kohno Y, Okamoto Y, Shimojyo N, Hata A, Suzuki Y. Induction of the matrix metalloproteinase 13 gene in bronchial epithelial cells by interferon and identification of its novel functional polymorphism. *Inflammation*. 2016, 39, 949-62.
  15. Levy R, Okada S, Beziat V, Moriya K, Liu CN, Chai LYA, Migaud M, Hauck F, Al Ali A, Cyrus C, Vatte C, Patiroglu T, Unal E, Ferneiny M, Hyakuna N, Nepesov S, Oleastro M, Ikinciogullari A, Dogu FG, Asano T, Ohara O, et al. Genetic immunological and clinical features of patients with bacterial and fungal infections due to inherited IL-17RA deficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016, 113, E8277-85.
  16. Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsuiki N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K, Kato T, Okano T, Takashima T, Kobayashi K, Kimura M, Kunitsu T, Maruo Y, Kanegane H, Takagi M, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, et al. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase delta syndrome-like immunodeficiency. *J Allergy Clin. Immunol*. 2016, 17, 1447-58.
  17. Singh S, Rawat A, Suri D, Gupta A, Garg R, Saikia B, Minz RW, Sehgal S, Chan KW, Lau YL, Kamae C, Honma K, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, Oshima K, Mitsuiki N, Ohara O. X-linked agammaglobulinemia Twenty years of single-center experience from North West India. *ANN Allergy Asthma Immunol*. 2016, 117, 405-11.
  18. Yasuda T, Fukada T, Nishida K, Nakayama M, Matsuda M, Miura I, Dainichi T, Fukuda S, Kabashima K, Nakaoka S, Bin BH, Kubo M, Ohno H, Hasegawa T, Ohara O, et al. Hyperactivation of JAK1 tyrosine kinase induces stepwise, progressive pruritic dermatitis. *J Clin Invest*. 2016, 126, 2064-76.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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.
  22. 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), 1299-310. doi: 10.1016/j.immuni.2016.11.010.
  23. 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 PGE2. *Blood*. 2017 Feb 2, 129(5), 587-97. doi: 10.1182/blood-2016-07-725754.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Pathogenic Th2 (Tpath2) cells in airway inflammation, Oral, Nakayama T, 31st Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum, 2016/4/8, South Carolina, USA, 国外.
2. 病原性記憶 Th2 細胞による慢性気道炎症の病態遷延化機構, 基調講演, 中山俊憲, Research PlaNet 2016, 2016/5/28, 東京, 国内.
3. 病原性 Th2 細胞による慢性気道炎症の病態遷延化機構, 招待講演, 中山俊憲, 第一回 Japanese School of Neuroimmunology シンポジウム, 2016/7/17, 東京, 国内.
4. 病原性記憶 Th2 細胞による慢性気道炎症の遷延化機構, 招待講演, 中山俊憲, 第 13 回順天堂眼アレルギー研究会, 2016/9/7, 東京, 国内.
5. 病原性 Th 細胞による慢性炎症の病態遷延化機構, 特別講演, 中山俊憲, 第 26 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会, 2016/10/22, 千葉, 国内.
6. NKT 細胞免疫系をターゲットにしたがんの細胞治療, 特別講演, 中山俊憲, 第 2 回免疫治療 Expert Seminar, 2016/11/2, 東京, 国内.
7. International Center of Excellence in the Mucosal Immunology and Innovative Allergy Therapeutics at Chiba University. Oral, Nakayama T, Institute for global prominent research kickoff symposium, 2016/11/14, 千葉, 国内.
8. Generation and maintenance of pathogenic Th2 (Tpath2) cells in allergic airway inflammation, 招待講演, Nakayama T, 第 45 回日本免疫学会学術集会 テクニカルセミナー, 2016/12/5, 沖縄県, 国内.
9. Pathogenic Th population disease induction model: Memory type pathogenic Th2 (Tpath2) cells in airway inflammation, 招待講演, Nakayama T, 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016/12/6, 沖縄県, 国内.
10. Th2 細胞とアレルギー, 招待講演, 中山俊憲, 第 3 回総合アレルギー講習会 ～Total Allergist をめざして～, 2016/12/17, 神奈川, 国内.
11. Generation and maintenance of pathogenic Th2 (Tpath2) cells in chronic allergic airway inflammation, 招待講演, Nakayama T, 19th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience 武田科学振興財団生命科学シンポジウム, 2017/1/20, 大阪, 国内.
12. 難治性アレルギー疾患発症のメカニズム, 特別講演, 中山俊憲, Scientific Exchange Meeting in Tokyo, 2017/2/16, 東京, 国内.
13. Memory type pathogenic Th2 cells in airway inflammation. Invited Lecture, Nakayama T, The Inaugural Chiba University-UCSD Symposium on Mucosal Immunology, Allergy and Vaccines: Impact on Mucosal Diseases and Global Health, 2017/2/21, California, USA 国外.
14. Memory type pathogenic Th2 (Tpath2) cells in airway inflammation, Oral, Nakayama T, 7th International Workshop of Kyoto T Cell Conference (KTCC2017), 2017/3/16, 京都, 国内.



15. 病原性記憶 Th2 細胞による慢性気道炎症の病態遷延化機構, 招待講演, 中山俊憲, 第 2 回肺トランスレーショナルメディシン研究会, 2017/3/18, 東京, 国内.
16. 舌下免疫療法の update, 教育講演, 岡本美孝, 第 65 回日本アレルギー学会, 2016/6/17, 東京, 国内.
17. スギ花粉症に対する舌下免疫療法, 教育セミナー, 岡本美孝, 第 65 回日本アレルギー学会, 2016/6/17, 東京, 国内.
18. Current concepts on immune mechanisms of sublingual immunotherapy, Oral, Okamoto Y, 18<sup>th</sup> Asian research symposium of rhinology. 2016/5/26-28, Malaysia, 国外.
19. Efficacy and safety of S-524101 in mono-sensitized and poly-sensitized patients with allergic rhinitis in Japan Phase 2/3 study, Poster, Okamoto Y, Fujieda S, Masuyaka K, Okano M, Kakudo M. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2016/6/11-15. Austria, 国外.
20. 第 2 世代抗ヒスタミン薬を再考する, ランチョンセミナー, 岡本美孝, 第 55 回日本鼻科学会, 2016/10/14, 栃木, 国内.
21. Pathogenic Th2 Cells in Intractable Sinusitis, Oral, Okamoto Y. Kyung Hee University International Rhinologic Symposium, 2016/10/23, Korea, 国外.
22. 脳とアレルギー～アレルギー性鼻炎, シンポジウム, 岡本美孝, 第 2 回日本アレルギー学会専門医講習会, 2016/12/12, 神奈川, 国内.
23. Different responses of basophils to allergen between sensitized-asymptomatic subjects and patients with allergic rhinitis, Poster, Okamoto Y, Yonekura S, Arai T, Sakurai D, The 2017 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Annual Meeting, 2017/3/2-5, Georgia, USA, 国外.
24. 粘膜免疫応答を誘導する次世代ワクチンの開発, 招待講演, 植松智, 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, 2016/5/23, 香川, 国内.
25. Development of a new vaccine strategy to induce antigen-specific immune responses in intestine, ポスター, 武村直紀, 植松智, 第 24 回マクロファージ分子生物学国際シンポジウム, 2016/6/4-5, 東京, 国内.
26. 慢性放射線腸障害における好酸球の必須の役割, シンポジウム発表, 植松智, 第 40 回日本リンパ学会総会, 2016/6/24, 東京, 国内.
27. 急性、慢性放射線腸障害における自然免疫の役割, 特別講演, 植松智, 第 53 回日本消化器免疫学会総会, 2016/7/14, 大阪, 国内.
28. 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, シンポジウム発表, 植松智, 第 25 回日本 Cell Death 学会学術集会, 2016/9/10, 東京, 国内.
29. 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, 武村直紀, 植松智, 第 25 回日本 Cell Death 学会学術集会, 2016/9/10, 東京, 国内.
30. Function of innate immune cells in intestine, Oral, Satoshi Uematsu, SATREPS Kick-Off symposium, 2016/9/27, Accra, Ghana, 国外.
31. Immunization with GM-CSF-induced RALDH2-expressing dendritic cells induce antigen-specific IgA and Th responses in intestine, 口頭, Naoki Takemura, Satoshi Uematsu, 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016/12/5, 沖縄, 国内.

32. Immunization with GM-CSF-induced RALDH2-expressing dendritic cells induce antigen-specific IgA and Th responses in intestine, ポスター, Naoki Takemura, Satoshi Uematsu, 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016/12/5, 沖縄, 国内.
33. 粘膜免疫応答を誘導する新規アジュバントの開発, シンポジウム発表, 植松智, 第 10 回次世代アジュバント研究会, 2017/1/24, 大阪府, 国内.
34. Combination adjuvant containing TLR and Dectin-1 agonists strongly induces mucosal and systemic immunity, ポスター, Naoki Takemura, Satoshi Uematsu, 第 10 回次世代アジュバント研究会, 2017/1/24, 大阪, 国内.
35. The first line of intestinal microorganism analysis, 招待講演, 植松智, 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」, 2017/2/6, 奈良, 国内.
36. 急性、慢性放射線腸障害における自然免疫の役割, 招待講演, 植松智, 京都大学ウイルス・再生医学研究所セミナー, 2017/2/10, 京都, 国内.
37. Development of new mucosal adjuvant which can induce antigen-specific sIgA, Oral, Satoshi Uematsu, The Inaugural Chiba University-UCSD Symposium on Mucosal Immunology, Allergy and Vaccines: Impact on Mucosal Diseases and Global Health, 2017/2/23, California, USA, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. アレルギー性鼻炎（花粉症を含む）に負けない, 岡本美孝, 市民公開講座「アレルギー疾患の予防・管理」, 2017/2/12, 国内.

(4) 特許出願

なし