

日本学士院賞 受賞者

清野の

宏



略歴	専攻学科目	歯学・免疫学・ワクチン学
昭和二十八年三月	昭和二十八年三月	昭和二十八年三月
昭和五二年二月	昭和五二年二月	昭和五二年二月
同 五八年二月	同 五八年二月	同 五八年二月
同 六一年三月	同 六一年三月	同 六一年三月
平成三年一月	平成三年一月	平成三年一月
同 四年四月	同 四年四月	同 四年四月
同 一三年四月	同 一三年四月	同 一三年四月
同 一二年四月	同 一二年四月	同 一二年四月
同 一三年四月	同 一三年四月	同 一三年四月
同 二八年四月	同 二八年四月	同 二八年四月
同 二八年四月	同 二八年四月	同 二八年四月
同 三〇年六月	同 三〇年六月	同 三〇年六月
同 三〇年七月	同 三〇年七月	同 三〇年七月
令和三年四月	令和三年四月	令和三年四月
同 四年四月	同 四年四月	同 四年四月
同 四年一月	同 四年一月	同 四年一月

略歴 昭和二十八年三月  
昭和五二年二月  
同 五八年二月  
同 六一年三月  
平成三年一月  
同 四年四月  
同 一三年四月  
同 一二年四月  
同 一三年四月  
同 二八年四月  
同 二八年四月  
同 三〇年六月  
同 三〇年七月  
令和三年四月  
同 四年四月  
同 四年一月

日本大学松戸歯学部歯学科卒業  
米国アラバマ大学バーミングハム校医学系大学院博士課程修了  
P.D. (米国アラバマ大学バーミングハム校医学系大学院)  
ドイツ・マックスプランク生物学研究所感染症部門客員上級研究員  
米国アラバマ大学バーミングハム校メデイカルセンター教授  
大阪大学微生物病研究所教授  
東京大学医科学研究所教授  
東京大学医科学研究所長  
東京大学医学研究所国際粘膜炎ワクチン開発研究センター長  
千葉大学大学院医学研究国際粘膜炎・アレルギー治療学研究中心主任研究員  
日本学術振興会学術システム研究センター主任研究員  
東京大学医学研究所粘膜炎学部門特任教授  
東京大学名誉教授  
米国カリフォルニア大学サンディエゴ校医学部特任教授 (現在に至る)  
千葉大学災害治療学研究所感染症ワクチン開発研究部門長 (現在に至る)  
千葉大学未来医療教育研究機構・医学部附属病院ヒト粘膜炎ワクチン学部門卓越教授  
(現在に至る)  
千葉大学未来粘膜炎ワクチン研究開発シナジー拠点長 (現在に至る)

Ph.D. 清野 宏氏の「齶蝕ワクチンの研究  
から始まった粘膜免疫学の創生と経口・  
経鼻ワクチンの開発」に対する授賞審査

要旨

一九七〇年代、歯周病と並んで、口腔二大疾患の一つであった齶蝕（虫歯）の原因菌として *Streptococcus mutans* が同定された。

清野 宏氏は歯学部卒業後直ちに渡米し、*S. mutans* が歯面に付着する為に必要なグルコシルトランスフェラーゼ (GTF) の役割に注目し、同酵素欠損株を用いて GTF の齶蝕病原性因子の実証に寄与する研究に携わった。しかし、齶蝕は *S. mutans* の単独感染ではなく、多数の口腔細菌による複合感染であることが明らかになり、同抗原を使った齶蝕ワクチンの開発は実現しなかった。ところが、*S. mutans* を実験動物に経口免疫したところ、抗原特異的に唾液 IgA と血清 IgG 抗体が誘導出来るとい興味ある研究成果を得た。この研究成果は経口免疫による粘膜免疫誘導解明の原点となり、粘膜免疫学の創生に繋がった。

当時、腸管のバイエル板が抗原特異的 IgA 応答誘導の場であるという実証はされていなかった。そこで、清野氏は酵素を用いた新

しい細胞分離法を開発し、バイエル板に抗原提示細胞が存在することを示した。また、T細胞クローン技術を導入し、経口免疫したマウスバイエル板に抗原特異的 IgA 抗体応答を誘導・制御する IgA アイソタイプ特異的 T<sub>H</sub> 細胞が存在する事も示した。これらの研究成果は、バイエル板が抗原特異的免疫応答誘導の場である事の実証に繋がった。

清野氏は、バイエル板上皮層に存在する M 細胞 (Microfold cell) からの抗原取り込みの重要性を示す為に、M 細胞特異的モノクローナル抗体 NKMI624 を樹立した。同抗体とボツリヌス菌類毒素を結合したキメラ蛋白抗原を作製し、経口投与すると、その抗原が M 細胞に取り込まれ、効果的に毒素特異的 IgA と IgG 中和抗体が誘導出来る事を示した。同氏は同抗体を使って、M 細胞が腸管バイエル板だけではなく、絨毛上皮細胞層にも存在することを示した。これらの成果は、M 細胞への抗原送達の有効性と粘膜抗原取り込み機構の多様性を示し、経口ワクチン開発の理論的背景構築に繋がった。

清野氏は、腸管粘膜免疫機構に較べて未解明であった呼吸器粘膜免疫機構の解明にも研究を進めた。経鼻免疫の標的となる鼻咽頭関連リンパ組織 (nasopharyngeal-associated lymphoid tissue: NALT) は、腸管のバイエル板に相当し、NALT 上皮細胞層には M 細胞が存在する。同氏は、NALT だけではなく、腸管絨毛上皮に相当する鼻腔の

鼻甲介上皮細胞層にもM細胞が存在する事を示し、鼻腔の免疫担当細胞の構成と誘導制御機構は腸管と類似している事を明らかにした。これらの成果は、経鼻ワクチン開発の戦略的基盤を構築した。

更に清野氏は、既存ワクチンの冷蔵・冷凍保存・運搬というコールドチェーンの課題克服を目指して、常温備蓄用「コメ型経口ワクチン[MucoRice]」を医学・農学・工学（植物工場）の異分野融合研究により確立した。重篤な下痢症を引き起こすコレラ毒素のBサブユニット抗原（CTB）は上皮細胞への結合に必須だが毒性がない事に着目し、CTBを発現するMucoRice-CTBを作出した。三年間常温保存したMucoRice-CTBを経口ワクチンとして実験動物に投与すると、パリエル板M細胞から取り込まれ、毒素中和能を有する分泌型IgA抗体が誘導出来る事を示した。続いて実施された日本人健康者を対象とする第I相臨床治験（用量漸増試験）では、抗原特異的抗体を誘導した被験者数はMucoRice-CTB用量漸増と共に上昇し、ヒトでの経口ワクチンとしての免疫原性を示した。更に、人種多様性のある米国人健康者を対象とした第I相臨床治験を実施し、その免疫原性と安全性を確認した。

更に清野氏は「経鼻ワクチン」の具現化に向けて、上気道粘膜上皮層が負に荷電しているに着目し、マテリアル工学領域研究と連携し、蛋白内包能を有する疎水化高分子コレステロール置換プル

ランにアミノ基を付加した「カチオン化ナノゲル（cCHP）」をバイオマテリアル工学との融合研究により開発した。cCHPに封入された抗原は経鼻投与後にNALTを含めた鼻腔上皮細胞層に長時間付着し、その直下に存在する免疫担当細胞に徐放化して抗原を送達した。実際、肺炎球菌に共通な蛋白抗原（Pneumococcal surface protein A: PspA）をcCHPに封入した「cCHP-PspA」を作製し、マウスとサルに経鼻免疫すると、同菌による肺炎発症抑制効果のある抗原特異的IgA抗体とIgG抗体が誘導された。

清野氏の研究は、歯学から始まった「粘膜免疫機構の解明」と、それを基盤にした「粘膜ワクチン開発への応用」にある。この間、同氏の国内外における活躍は目覚ましく、日本ワクチン学会理事長、日本免疫学会理事長、国際粘膜免疫学会理事長、腸内細菌学会理事長などを歴任している。同氏は、一貫して粘膜免疫研究を進め、学問領域の創生と研究の潮流を牽引し応用研究も進めており、その研究成果と姿勢は、高く評価される。

### 主要な論文業績

#### 膜免疫基礎研究

1. Kiyono, H., McGhee, J.R. and Michalek, S.M. 1980. Lipopolysaccharide regulation of the immune response: comparison of responses to LPS in germline,

- Escherichia coli* - monoassociated and conventional mice. *J. Immunol.* 124: 36-41.
2. **Kiyono, H.**, McGhee, J.R., Wannemuehler, M.J., Frangakis, M.V., Spalding, D.M., Michalek, S.M. and Koopman, W.J. 1982. In vitro responses to a T-dependent antigen by disassociated Peyer's patch cultures. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 79: 596-600.
  3. **Kiyono, H.**, McGhee, J.R., Mosteller, L.M., Eldridge, J.H., Koopman, W.J., Kearney, J.F. and Michalek, S.M. 1982. Murine Peyer's patch T cell clones: characterization of antigen-specific helper T cells for immunoglobulin A responses. *J. Exp. Med.* 156: 1115-1130.
  4. **Kiyono, H.**, Cooper, M.D., Kearney, J.F., Mosteller, L.M., Michalek, S.M., Koopman, W.J. and McGhee, J.R. 1984. Isotype-specificity of helper T cell clones: Peyer's patch Th cells preferentially collaborate with mature IgA B cells for IgA responses. *J. Exp. Med.* 159: 798-811.
  5. Fukuyama, S., Hiroi, T., Yokota, Y., Rennet, P.D., Yangita, M., Kinoshita, N., Terawaki, S., Shikina, T., Yamamoto, M., Kurono, Y. and **Kiyono, H.** 2002. Initiation of NALT organogenesis is independent of the IL-7R, LTβR and NIK signaling pathways, but requires the Id2 gene and CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD45<sup>+</sup> cells. *Immunity* 17: 31-40.
  6. Jang, M.H., Kweon, M.N., Iwatani, K., Yamamoto, M., Terahara, K., Sasakawa, C., Suzuki, T., Nochi, T., Yokota, Y., Hiroi, T., Tamagawa, H., Iijima, H., Kunisawa, J., Yuki, Y. and **Kiyono, H.** 2004. Intestinal villous M cells: A new antigen entry site in the mucosal epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101: 6110-6115.
  7. **Kiyono, H.** and Fukuyama, S. 2004. NALT-versus Peyer's patch-mediated mucosal immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 4: 699-710.
  8. Nochi, T., Yuki, Y., Matsumura, A., Mejima, M., Terahara, K., Kim, D.Y., Fukuyama, S., Iwatsuki-Horimoto, K., Kawaka, Y., Igarashi, O. and **Kiyono, H.** 2007. A novel M-cell-specific carbohydrate-targeted mucosal vaccine induces effectively antigen-specific immune responses. *J. Exp. Med.* 204: 2789-2796.
  9. Terahara, K., Yoshida, M., Igarashi, O., Nochi, T., Pontes, G.S., Hase, K., Ohno, H., Kurakawa, S., Mejima, M., Takayama, N., Yuki, Y., Lowe, A.W. and **Kiyono, H.** 2008. Comprehensive gene expression analysis among Peyer's patch M cells, villous M cells and intestinal epithelial cells by DNA microarray analysis. *J. Immunol.* 180: 7840-7846.
  10. Nagatake, T., Fukuyama, S., Kim, D.Y., Gohda, K., Igarashi, O., Sato, S., Nochi, T., Sagara, H., Yokota, Y., Jetten, A.M., Kaisho, T., Akira, A., Mimmuro, H., Sasakawa, C., Fukui, Y., Fujihashi, K., Akiyama, T., Inoue, J., Penninger, J.M., Kunisawa, J. and **Kiyono, H.** 2009. Id2, RORγt, and LTβR-independent lymphoid organogenesis in ocular immunity. *J. Exp. Med.* 206: 2351-2364.
  11. Kim, D.Y., Sato, A., Fukuyama, S., Sagara, H., Nagatake, T., Kong, I.G., Goda, K., Nochi, T., Kunisawa, J., Sato, S., Yokota, Y., Lee, C.H. and **Kiyono, H.** 2011. The airway antigen sampling system: Respiratory M cells as an alternative gateway for inhaled antigens. *J. Immunol.* 186: 4253-4262 (Cover page article).
  12. Kurashima, Y., Amiya, T., Nochi, T., Fujisawa, K., Haraguchi, T., Iba, H., Tsutsui, H., Sato, S., Nakajima, S., Iijima, H., Kunisawa, J. and **Kiyono, H.** 2012. Extracellular ATP mediates mast cell-dependent intestinal inflammation through P2X7 purino receptors. *Nat. Commun.* 3: 1034.
  13. Ohbata, T., Goto, Y., Kunisawa, J., Sato, S., Sakamoto, M., Setoyama, H., Matsuki, T., Nonaka, K., Shibata, N., Gohda, M., Kagiyama, Y., Nochi, T., Yuki, Y., Fukuyama, Y., Mukai, A., Shinzaki, S., Fujihashi, K., Sasakawa, C., Iijima, H., Goto, M., Umesaki, Y., Banno, Y. and **Kiyono, H.** 2010. Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107:

- 7419-7424.
14. Goto, Y., Obata, T., Kunisawa, J., Sato, S., Ivanov, I., Larnichane, A., Takeyama, N., Kamioka, M., Sakamoto, M., Matsuki, T., Setoyama, H., Inaoka, A., Uematsu, S., Akira, S., Domino, S., Kullig, P., Becher, B., Renauld, J-C., Sasaki, C., Umesaki, Y., Banno, Y. and **Kiyono, H.** 2014. Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. *Science* **345**: 1254009.
  15. Goto, Y., Uematsu, S. and **Kiyono, H.** 2016. Epithelial glycosylation in gut homeostasis and inflammation. *Nat. Immunol.* **17**: 1244-1251.
  16. Kurashima, Y. and **Kiyono, H.** 2017. Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing. *Annu. Rev. Immunol.* **35**:119-147.
  17. Kurashima, Y., Kigoshi, T., Murasaki, S., Arai, F., Shinada, K., Seki, N., Kim, Y.G., Hase, K., Ohno, H., Kawano, K., Ashida, H., Suzuki, T., Morimoto, M., Saito, Y., Sasou, A., Goda, Y., Yuki, Y., Inagaki, Y., Iijima, H., Suda, W., Hattori, M. and **Kiyono, H.** 2021. Pancreatic glycoprotein 2 is a first line of defense for mucosal protection in intestinal inflammation. *Nat. Commun.* **12**:1067.
  18. Kamioka, M., Goto, Y., Nakamura, K., Yokoi, Y., Sugimoto, R., Ohira, S., Kurashima, Y., Umemoto, S., Sato, S., Kunisawa, J., Takahashi, Y., Domino, S.E., Renauld, J-C., Nakae, S., Iwakura, Y., Ernst, P.B., Ayabe, T. and **Kiyono, H.** 2022. Intestinal commensal microbiota and cytokines regulate Fut2<sup>+</sup> Paneth cells for gut defense. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **119**: e2115230119.
  19. Nochi, T., Takagi, H., Yuki, Y., Yang, L., Masumura, T., Mejima, M., Nakamishi, U., Matsumura, A., Uozumi, A., Hiroi, T., Morita, S., Tanaka, K., Takaiwa, F. and **Kiyono, H.** 2007. Rice-based mucosal vaccine as a global strategy for cold-chain- and needle-free vaccination. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **104**: 10986-10991.
  20. Nochi, T., Yuki, Y., Kataikai, Y., Shibata, H., Tokuhara, D., Mejima, M., Kurokawa, S., Takahashi, Y., Nakamishi, U., Ono, F., Minuro, H., Sasakawa, C., Takaiwa, F., Terao, K. and **Kiyono, H.** 2009. A rice-based oral cholera vaccine induces maceaque-specific systemic neutralizing Abs but does not influence pre-existing intestinal immunity. *J. Immunol.* **183**: 6538-6544.
  21. Tokuhara, D., Yuki, Y., Nochi, T., Kodama, T., Mejima, M., Kurokawa, S., Takahashi, Y., Nanno, M., Nakanishi, U., Takaiwa, F., Honda, T. and **Kiyono, H.** 2010. Secretory IgA-mediated protection against *V. cholerae* and heat-labile enterotoxin-producing enterotoxigenic *Escherichia coli* by rice-based vaccine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **107**: 8794-8799.
  22. Nochi, T., Yuki, Y., Takahashi, H., Sawada, S. I., Mejima, M., Kohda, T., Harada, N., Kong, I.G., Sato, A., Kataoka, N., Tokuhara, D., Kurokawa, S., Takahashi, Y., Tsukada, H., Kozaki, S., Akiyoshi, K. and **Kiyono, H.** 2010. Nanogel antigenic protein-delivery system for adjuvant-free intranasal vaccines. *Nat. Mater.* **9**: 572-578.
  23. Kong, I.G., Sato, A., Yuki, Y., Nochi, T., Takahashi, H., Sawada, S., Mejima, M., Kurokawa, S., Okada, K., Sato, S., Briles, D.E., Kunisawa, J., Inoue, Y., Yamamoto, M., Akiyoshi, K. and **Kiyono, H.** 2013. Nanogel-based PspA intranasal vaccine prevents invasive disease and nasal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Infect. Immun.* **81**: 1625-1634.
  24. Fukuyama, Y., Yuki, Y., Kataikai, Y., Harada, N., Takahashi, H., Takeda, S., Mejima, M., Joo, S., Kurokawa, S., Sawada, S., Shibata, H., Park, E.J., Fujihashi, K., Briles, D.E., Yasutomi, Y., Tsukada, H., Akiyoshi, K. and **Kiyono, H.** 2015. Nanogel-based pneumococcal surface protein A nasal vaccine induces microRNA-associated Th17 cell responses with neutralizing antibodies against *Streptococcus pneumoniae* in macaques. *Mucosal Immunol.* **8**: 1144-1153.
  25. Yuki, Y., Nojima, M., Hosono, O., Tanaka, H., Kimura, Y., Satoh, T., Imoto, S.,

## 粘膜ワクチン研究開発

- Uematsu, S., Kurokawa, S., Kashima, K., Mejima, M., Nakahashi-Ouchida, R., Uchida, Y., Marui, T., Yoshikawa, N., Nagamura, F., Fujihashi, K. and **Kiyono, H.** 2021. Assessment of oral MucorRice-CTB vaccine for the safety and microbiota-dependent immunogenicity in humans: A randomized trial. *Lancet Microbe*. 2: e429–e440.
26. Yuki, Y., Nojima, Kashima, K., Sugjura, K., Maruyama, S., Kurokawa, S., Yamano, T., Nakahashi-Ouchida, R., Nakajima, H., Hiraizumi, T., Kohno, H., Goto, E., Fujihashi, K. and **Kiyono, H.** 2022. Oral MucorRice-CTB vaccine is safe and immunogenic in healthy US adults. *Vaccine* 40: 3372–3379.
27. Umemoto, S., Nakahashi-Ouchida, R., Yuki, Y., Kurokawa, S., Machita, T., Uchida, Y., Mori, H., Yamano, T., Shibata, T., Sawada, S., Ishige, K., Hirano, T., Fujihashi, K., Akiyoshi, K., Kurashima, Y., Tokuhara, D., Ernst, P.B., Suzuki, M. and **Kiyono, H.** 2023. Cationic-nanogel nasal vaccine containing the ectodomain of RSV-small hydrophobic protein induces protective immunity in rodents. *NPI Vaccines* 8:106.
28. Nakahashi-Ouchida, R., Fujihashi, K., Kurashima, Y., Yuki, Y. and **Kiyono, H.** 2023. Nasal vaccines: solutions for respiratory infectious diseases. *Trends Mol. Med.* 29: 124–140.