

竹田 潔 博士
略歴と研究業績

2022 年 11 月

公益財団法人 武田科学振興財団

たけ だ きよし
竹田 潔 博士 略歴

学歴・職歴

1992 年 3 月	大阪大学医学部 卒業
1992 年 5 月	医籍登録（第 350383 号）
1992 年 6 月	大阪大学医学部附属病院第 3 内科・研修医
1993 年 6 月	公立学校共済組合近畿中央病院内科
1994 年 4 月	大阪大学大学院医学研究科（第三内科）入学
1998 年 3 月	大阪大学大学院医学研究科修了・医学博士学位受領
1998 年 4 月	兵庫医科大学学生化学講座 助手
1999 年 4 月	大阪大学微生物病研究所 助手
2003 年 12 月	九州大学生体防御医学研究所 教授
2007 年 4 月～現在	大阪大学大学院医学系研究科 教授
2007 年 11 月～現在	大阪大学免疫学フロンティア研究センター 教授
2019 年 7 月～現在	大阪大学免疫学フロンティア研究センター 拠点長



受賞歴

2004 年	日本免疫学会賞
2009 年	日本学術振興会賞
2016 年	大阪科学賞
2016 年	ベルツ賞
2019 年	持田記念学術賞

竹田 潔 博士 研究略歴

竹田潔博士は、1992年に大阪大学医学部を卒業し、岸本忠三教授が主宰する大阪大学医学部第三内科に入局した。2年間の臨床研修の後、大阪大学大学院医学系研究科（第三内科）に入学し、岸本教授門下の審良静男博士（大阪大学細胞工学センター）の下で免疫学の基礎研究を始めた。

サイトカインシグナル伝達機構の解析

当時、岸本教授の研究グループは、interleukin-6（IL-6）の作用機構を次々と解き明かしていて、審良静男博士は、IL-6で活性化されるシグナル分子STAT3の遺伝子をクローニングしたところであった。竹田博士に与えられた研究テーマは、STAT3の遺伝子欠損マウスの作成によるSTAT3の生理機能の解析であった。その頃、遺伝子欠損マウスを用いた研究は世界の潮流となっていた。竹田博士は、その作成技術を海外で学んだ吉田進昭博士（大阪母子センター研究所）の指導を仰いだ。STAT3遺伝子欠損マウスは胎生の初期に致死となり、免疫系の解析に困難を極めたが、同時に進めていたSTAT6の遺伝子欠損マウスを用いてSTAT6がIL-4シグナルに必須であることを明らかにした。さらに、当時海外で導入され始めていたCre-loxPシステムを用いたconditional knockout法を用いて、T細胞、B細胞、マクロファージなど様々な免疫細胞特異的なSTAT3遺伝子欠損マウスを作成し、それぞれの免疫細胞におけるSTAT3の機能の重要性を明らかにした。なかでも、マクロファージ特異的なSTAT3欠損マウスが、IL-10のシグナルが消失することに起因して腸炎が発症することを発見したことは、後に述べるその後の竹田博士の研究の展開の礎となった。

自然免疫系による病原体認識機構の解析

1996年、審良静男博士が兵庫医科大学大学生化学講座の教授に昇任した。竹田博士は、大阪大学大学院医学系研究科に籍を置きながら、特別研究大学院生として兵庫医科大学の審良静男教授の下で研究を続けた。当時兵庫医科大学では、岡村春樹教授がIL-1ファミリーのサイトカインであるIL-18の遺伝子をクローニングしたところであった。竹田博士は、IL-18の遺伝子欠損マウスを作成し、その生理機能を明らかにした。その頃審良静男教授は、IL-1ファミリーサイトカインの受容体の細胞内領域と相同性の高いショウジョウバエのTollに注目していた。1997年にTollのヒトのホモログ（Toll-like receptor: TLR）が報告されると、審良教授の研究グループは直ちにTLRの研究に取り組んだ。1998年、竹田博士は大阪大学大学院医学研究科を修了し、兵庫医科大学助手に就任した。さらにその翌年、審良静男教授が大阪大学微生物病研究所教授に転籍するに際し、大阪大学微生物病研究所助手となった。その間、引き続きTLRの研究を行い、続々と同定されたTLRファミリーのすべての遺伝子欠損マウスを作成し、それらの機能を明らかにし、審良博士の自然免疫による病原体の認識機構の解明に貢献した。

腸管恒常性維持機構の解析

竹田博士は、2003 年、九州大学生体防御医学研究所の教授に昇任した。これを機に、竹田博士は、腸管恒常性の維持機構の解析を独自の研究テーマに選んだ。この選択には二つの理由があった。一つは、かつて医学部卒業後 2 年間の岸本内科での臨床研修の期間に、2 名のクローン病患者を診る機会があったが、その当時の内科診療では為す術がなく、絶食、点滴を繰り返すばかりであった時、将来このような難病を治す研究ができないか考え、それが基礎免疫学の研究を始めた大きい動機であったこと、そしてもう一つは、大学院時代にマクロファージ特異的な STAT3 欠損マウスで腸炎が発症することを発見したことである。

当時は、消化管粘膜免疫の研究分野は未開の分野で、携わる研究者も少なかった。竹田博士は、清野宏教授（東京大学医科学研究所）に指導を仰いだ。まず、従来の研究の延長線上である自然免疫系による消化管粘膜免疫の制御機構から解析をはじめ、次に研究業績概要に詳述している消化管上皮による腸内細菌の侵入抑制機構、腸内細菌による宿主への作用機構などを明らかにした。この間、竹田博士は 2007 年から、母校である大阪大学大学院医学系研究科に異動し、同年、岸本忠三博士が創設に尽力した大阪大学免疫学フロンティア研究センターも兼任した。2019 年には、2007 年の創設以来、同センター拠点長を務めていた審良静男教授の後任として拠点長を務めることとなり、現在に至っている。

以上のように、竹田博士は、岸本忠三博士と審良静男博士に指導を受ける幸運に恵まれ、さらには多くの優れた免疫学者の指導を得る機会に恵まれ、粘膜免疫研究の分野で国際的に認められる業績を挙げ、腸管恒常性維持機構の解明に大きく貢献している。

研究業績概要 「腸管恒常性を維持する分子基盤の解明」

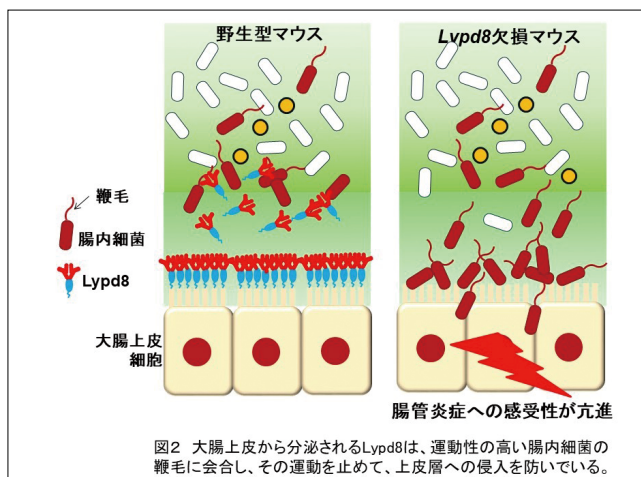
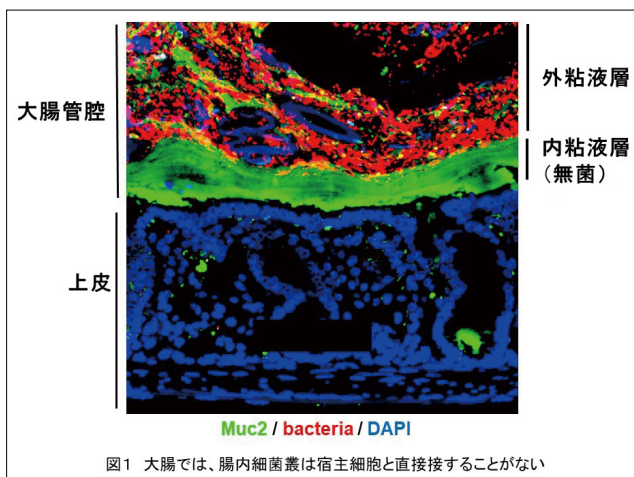
免疫システムにとっての異物で攻撃対象になる腸内細菌が腸管で炎症を起こさず生息し、腸管の恒常性が維持されている分子機構については、従来、ムチンで構成される粘液層やタイトジャンクションなどの物理的バリア、抗菌ペプチドなどの化学的バリア、腸内細菌などの生物学的バリアについて研究が行われてきた。しかし、腸管恒常性維持機構の破綻が原因となるクローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患 (inflammatory bowel diseases: IBD) の発症機構については、いまだ解明に至っていない。竹田潔博士は、腸管の恒常性維持機構に関する研究を行い、以下に述べる独創性の高い、IBD の発症機構解明につながる研究成果を挙げた。

(1) 腸管恒常性維持分子 Lypd8 の発見：

健常人の腸管内には、1,000 種類以上、数にして 10 兆を越える膨大な数の腸内細菌が、直接腸管上皮細胞と接触することなく生息している (図 1)。一方、IBD 患者では、多数の腸内細菌が腸管上皮細胞に接着あるいは侵入してい

る。竹田博士は、この事実は、腸内細菌と腸管免疫系が存在する粘膜固有層とを隔てる腸管上皮細胞がバリア機能を有しているためであるとの作業仮説を立て、その機構を解析した。その結果、大腸上皮細胞に特異的に発現する分子量約 110,000 の GPI アンカー型タンパク質 LY6/PLAUR Domain Containing 8 (Lypd8) が腸管恒常性の維持に関与することを明らかにした (図 2) (Okumura et al. Nature 2016)。Lypd8 欠損マウスの大腸粘膜組織に、*Escherichia* 属菌、*Helicobacter* 属菌や *Proteus mirabilis* などの鞭毛を有する運動性の高い腸内細菌が侵入していることを証明した。さらに、Lypd8 が *P. mirabilis* の鞭毛に結合することを免疫走査電子顕微鏡による解析で証明し、その運動性を抑制することを見出した。以上の結果から、Lypd8 は、鞭毛を有する運動性の高い腸内細菌の鞭毛に結合することにより、これら細菌の上皮細胞への接着・侵入を阻害すると結論した。

さらに、ヒト大腸組織における Lypd8 の発現を解析した結果、マウスと同様、ヒト Lypd8 は大腸



上皮層の中でも腸管腔に接する最表層部分に選択的に発現していることを明らかにした。また潰瘍性大腸炎患者の大腸組織においては、Lypd8の発現が著しく低下していることも明らかにした。これらの成果により、免疫システムにとっての異物で攻撃対象となる腸内細菌が、健常人において免疫細胞によって認識されない分子機構が明らかになった。そして、Lypd8が腸管の恒常性維持に関わる分子で、潰瘍性大腸炎の病態と深く関与していることを示している。今後、Lypd8による潰瘍性大腸炎の補充療法などの可能性が期待される。

Lypd8は、ムチンと同様に高度に糖鎖修飾を受けたタンパク質で、腸内細菌の運動性を抑制する機能に糖鎖が重要であることをさらに見出したことから、腸管恒常性の維持にタンパク質ではなく糖鎖構造が重要であることを、腸管上皮に特異的に発現する糖転移酵素の機能解析により、現在見出してきている。このように、タンパク質科学から糖鎖科学による生体恒常性維持という新たな研究領域への展開も見せている。

(2) 腸内環境因子による腸管恒常性維持の分子基盤の解明：

竹田博士は、Lypd8により宿主から分け隔てられている腸内細菌が、宿主に作用する分子基盤についても、腸内細菌が作り出す腸内環境因子に着目して明らかにしている。まず、腸内細菌依存性に腸管腔内で増加するアデノシン3リン酸（ATP）が、腸管特有の自然免疫細胞を活性化し、炎症性T細胞（Th17細胞）を誘導することを発見した（Atarashi et al. Nature 2008）。実験的に腸内細菌のない完全無菌マウスを作成し、腸管内容物の様々な因子の濃度を測定す

ると、アデノシン3リン酸（ATP）が通常環境下で飼育するマウスでは高濃度測定できるのに対し、完全無菌マウスの腸管内容物では激減していること、すなわち腸管腔でATPが腸内細菌に依存して産生されていることを見出した。従来、ATPは細胞の中で産生され、加水分解される際にエネルギーを放出することにより細胞活動を支える分子として知られている。上述の結果は、ATPが、腸管腔という体の外側で腸内細菌依存性に産生されていることを示している。

腸内細菌叢は、Tリンパ球の活性化、分化に関わっていることから、完全無菌マウスでは活性化された炎症性T細胞の一種Th17細胞が腸管粘膜組織にほとんど存在していない。完全無菌マウスにATPを投与すると、腸管粘膜組織におけるTh17細胞の数が増加した。次に、ATPがTh17細胞を誘導する分子機構を解析した。ATPはT細胞には直接作用してTh17細胞を誘導することはないことが明らかになったため、T細胞の活性化に関わる樹状細胞への作用を解析した。その結果、腸管粘膜組織に特異的に存在するCD70陽性樹状細胞が、ATPに反応し、Th17細胞分化に関わるIL-6や α V β 8の発現を誘導することが明らかになった。

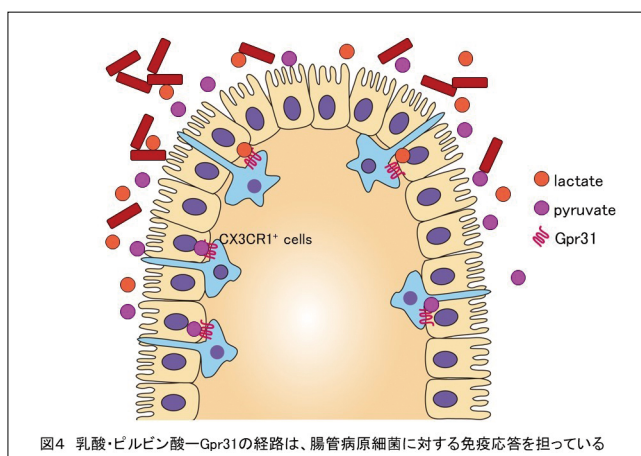
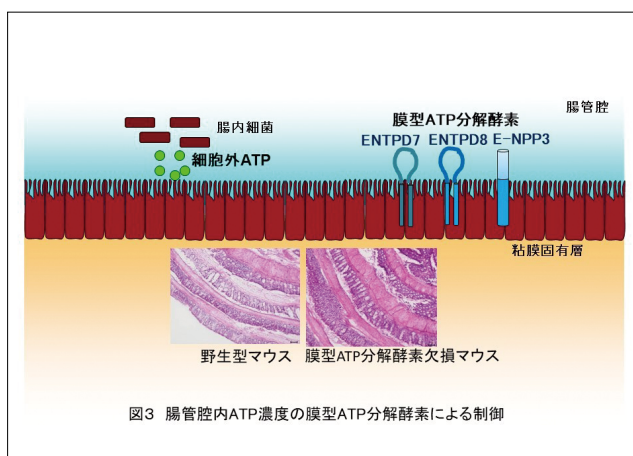
腸管腔内のATPが免疫活性化作用を有していることが明らかになったため、次に腸管腔内のATP濃度の制御機構を明らかにするため、消化管上皮に発現するATP分解酵素を解析した。その結果、膜型ATP分解酵素のecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase（ENTPDase）ファミリーのENTPDase7とENTPDase8、およびecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase（E-NPP）ファミリーのE-NPP3が消化管上皮に高発現していることが

明らかになった。そこで、ENTPDase7 欠損マウスを解析すると、小腸内腔で ATP 濃度が高く、小腸粘膜組織の Th17 細胞数が増加することが明らかになった。ENTPDase7 欠損マウスに、抗生物質を投与して腸内細菌を激減させたり、ATP 阻害剤を投与することにより、Th17 細胞数が減少することから、消化管上皮に発現する ENTDPase7 は、管腔内の ATP 濃度を制御し、Th17 細胞などの ATP 依存的免疫応答を負に制御していることが証明された (Kusu et al. J. Immunol 2013)。ENTPDase8 欠損マウスは、小腸、大腸内腔の ATP 濃度が上昇し、好中球依存的な腸管炎症への感受性が亢進した。(Tani et al. PNAS 2021)。E-NPP3 は消化管上皮およびマスト細胞に発現しているが、E-NPP3 欠損マウスでは、やはり消化管腔内の ATP 濃度が上昇し、食物アレルギーへの感受性が高くなっていた (Tsai et al. Immunity 2015)。これらの結果は、腸管恒常性の破綻が、ATP を介した免疫系活性化とその負の制御機構の障害に起因していることを示している (図 3)。

以上の結果は、従来細胞内でのエネルギー交換因子として認識されている ATP が、腸内環境因子として腸内細菌依存性に産生され、腸管

の免疫系を活性化することを示すとともに、膜型 ATP 分解酵素による ATP 濃度の調節により、免疫応答を制御することを示している。これらの成果は、腸管恒常性の破綻が、ATP を介した免疫系活性化とその負の制御機構の障害によることを証明したこととなり、独創性が極めて高い。今後、腸管内での ATP 吸着や膜型 ATP 分解酵素を標的とした IBD 治療の創薬を期待させるものである。

竹田博士は、さらに乳酸菌などの腸内細菌が産生する乳酸とピルビン酸が、腸内環境因子としてマウス小腸のマクロファージの樹状突起の伸長を誘導し、腸管腔内の抗原の取り込みを促進し、獲得免疫応答を増強することを見出した。さらにその分子機構として、乳酸とピルビン酸を認識する受容体 GPR31 を同定した (図 4) (Morita et al. Nature 2019)。まず、小腸粘膜組織で上皮直下の粘膜固有層に局在している CX3CR1 陽性ミエロイド細胞に着目した。この細胞は、樹状突起を上皮細胞の間隙をタイトジャンクションを越えて管腔内まで伸長し、管腔内の抗原を直接取り込み、T 細胞応答を惹起することが知られている。この樹状突起の伸長は、マウスに 4 種類の抗生剤を経口投与し腸内細菌を激



減させると認められなくなることから、腸内細菌依存的であると考えられた。そこで、小腸粘膜固有層より CX3CR1 陽性ミエロイド細胞を単離し、SPF マウスの小腸内容物で刺激をすると、樹状突起の伸長が認められた。一方、完全無菌マウスの小腸内容物では樹状突起の伸長は誘導されなかった。以上の結果は、SPF マウスの小腸内容物に樹状突起伸長を誘導する因子が含まれていることを示唆している。そこで、SPF マウスの小腸内容物に含まれる因子を同定するため、CX3CR1 陽性ミエロイド細胞上の宿主受容体を探索した。従来、短鎖脂肪酸などの腸内細菌代謝物の宿主受容体として G protein-coupled receptor (GPCR) が作用することが知られている。そこで、CX3CR1 陽性ミエロイド細胞に発現する GPCR を探索すると、Gpr31 の mRNA が CX3CR1 陽性ミエロイド細胞に特異的に、強いレベルで発現していた。次に、Gpr31 欠損マウスの小腸粘膜固有層より CX3CR1 陽性ミエロイド細胞を単離し、SPF マウスの小腸内容物で刺激をすると、野生型マウスで認められる樹状突起の伸長が認められなかった。さらに、回腸の絨毛組織を二光子顕微鏡で観察すると、野生型マウスでは樹状突起が上皮層から管腔内へ伸展しているが、Gpr31 欠損マウスでは全く認められなかった。これらの結果から、CX3CR1 陽性ミエロイド細胞の樹状突起伸長は、Gpr31 依存的であることが明らかになった。次に、Gpr31 の活性化を、Gpr31 を発現する細胞で細胞内 cAMP 濃度の上昇を指標に解析する系を立ち上げ、この系を用いて、Gpr31 活性化画分を SPF マウスの小腸内容物から、Anion exchange chromatography、Gel permeation chromatography、Hydrophilic interaction liquid chromatography などのクロマ

トグラフィーを用いて精製した。そして精製した Gpr31 活性化画分をマスマススペクトロメトリーで解析すると、乳酸が含まれていた。そのため、乳酸をはじめとした化合物を用意し、Gpr31 活性化能を解析すると、乳酸とピルビン酸が Gpr31 を活性化した。そこで、乳酸とピルビン酸を CX3CR1 陽性ミエロイド細胞の培養に加えると、野生型マウス由来の細胞では樹状突起の伸長が誘導されたが、Gpr31 欠損マウス由来の細胞では誘導されなかった。また、野生型マウスに乳酸あるいはピルビン酸を経口投与すると、回腸末端の絨毛に存在する CX3CR1 陽性ミエロイド細胞の樹状突起伸長の数が劇的に増加した。一方、Gpr31 欠損マウスではその効果は全く認められなかった。また、小腸内容物内の乳酸、ピルビン酸の濃度を測定すると、SPF マウスに比べて完全無菌マウスではその濃度が劇的に減少しており、乳酸、ピルビン酸は腸管腔内で腸内細菌依存的に産生されていることが示唆された。以上の結果から、腸内細菌の代謝物である乳酸、ピルビン酸は、Gpr31 を介して CX3CR1 陽性ミエロイド細胞の樹状突起伸長を誘導することが明らかになった。

次に、CX3CR1 陽性ミエロイド細胞の乳酸、ピルビン酸 -Gpr31 依存的な樹状突起伸長の腸管恒常性維持における意義を解析した。CX3CR1 陽性ミエロイド細胞は、管腔内抗原を取り込み、T 細胞応答をはじめとした獲得免疫応答を惹起することから、消化管病原細菌感染症に対する免疫応答を解析した。マウスに乳酸、ピルビン酸を経口投与し、非病原性サルモネラ菌を経口投与し、小腸内へのサルモネラ菌の取り込み、血清中の抗サルモネラ菌抗体濃度を測定した。すると、野生型マウスでは乳酸、ピルビン酸投

与により、サルモネラ菌取り込みと抗体値がともに上昇した。一方、Gpr31 欠損マウスでは、野生型マウスに比べて、サルモネラ菌の取り込みと抗体値が低く、乳酸、ピルビン酸による上昇も全く認められなかった。野生型マウスでは、乳酸、ピルビン酸投与後の非病原性サルモネラ菌の投与により抗サルモネラ菌免疫応答能が強くなり、病原性サルモネラ菌を経口感染させても、すべてのマウスは死亡しなかったが、Gpr31 欠損マウスは病原性サルモネラ菌に対する感受性が極めて高いことも判明した。以上の結果から、CX3CR1 陽性ミエロイド細胞の乳酸、ピルビン酸-Gpr31 依存的な樹状突起伸長は、消化管病原細菌感染症に対する免疫応答強化に極めて重要であることが明らかになった。

以上の成果は、従来細胞内のエネルギー代謝経路（解糖系）の産物と認識されていた乳酸とピルビン酸が、腸内環境因子として免疫活性

化機能を有し、腸管の恒常性維持の役割を担っていることを示した独創的研究成果である。今後、乳酸とピルビン酸を用いた免疫活性化剤の開発を期待させるものである。

以上竹田博士は、腸管恒常性を維持する分子 Lypd8 を発見し、免疫システムにとっての異物である腸内細菌が腸管で炎症を誘発せず生息する分子機構を明らかにした。さらに、従来細胞内で産生される分子として認識されていた ATP、乳酸およびピルビン酸が、腸内環境因子として腸管免疫系に作用する生理活性物質であることを示し、腸管恒常性の維持に関与していることを明らかにした。これらの研究成果は、腸管恒常性維持機構の基礎的研究成果として高く評価できるとともに、IBD の病態解明とその治療法開発が期待できる学術的なインパクトが極めて高い成果である。

主要文献

1. Otake-Kasamoto Y, Kayama H, Kishikawa T, Shinzaki S, Tashiro T, Amano T, Tani M, Yoshihara T, Li B, Tani H, Liu L, Hayashi A, Okuzaki D, Motooka D, Nakamura S, Okada Y, Iijima H, Takeda K*, Takehara T.: Lysophosphatidylserines derived from microbiota in Crohn's disease elicit pathological Th1 response. *J. Exp. Med.* 219, e20211291 (2022). *:corresponding author
2. Tani H, Li B, Kusu T, Okumura R, Nishimura J, Okuzaki D, Motooka D, Arakawa S, Yoshihara T, Ogino T, Tsai SH, Furuta Y, Muneta M, Nakamura S, Fukusaki E, Yamamoto K, Yagita H, Kayama H and Takeda K: The ATP-hydrolyzing ectoenzyme E-NTPD8 attenuates colitis through modulation of P2X4 receptor-dependent metabolism in myeloid cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 118, e2100594118, (2021).
3. Hsu CC, Okumura R, Motooka D, Sasaki R, Nakamura S, Iida T, Takeda K: Alleviation of colonic inflammation by Lypd8 in a mouse model of inflammatory bowel diseases. *Int. Immunol* 18, 359-372 (2021).
4. Sakaguchi T, Okumura R, Ono C, Okuzaki D, Kawai D, Okochi Y, Tanimura N, Murakami M, Kayama H, Umemoto E, Kioka H, Ohtani T, Sakata Y, Miyake K, Okamura Y, Baba Y, Takeda K: TRPM5 negatively regulates calcium-dependent responses in lipopolysaccharide-stimulated B lymphocytes. *Cell Reports* 10, 107755 (2020).
5. Kayama H, Takeda K: Manipulation of epithelial integrity and mucosal immunity by host and microbiota-derived metabolites. *Eur. J. Immunol.* 50, 921-931 (2020).
6. Kayama H, Okumura R, Takeda K: Interaction between the microbiota, epithelia, and immune cells in the intestine. *Annu. Rev. Immunol.* 38, 23-48 (2020).
7. Pareek S, Kurakawa T, Das B, Motooka D, Nakaya S, Rongsen-Chandola T, Goyal N, Kayama H, Dodd D, Okumura R, Maeda Y, Fujimoto K, Nii T, Ogawa T, Iida, Bhandari N, Kida T, Nakamura S, Nair GB, Takeda K: Comparison of Japanese and Indian intestinal microbiota shows diet-dependent interaction between bacteria and fungi. *NPJ Biofilms Microbiomes* 5, 37 (2019).
8. Okumura R, Kodama T, Hsu CC, Sahlgren BH, Hamano S, Kurakawa T, Iida T, Takeda K: Lypd8 inhibits attachment of pathogenic bacteria to colonic epithelia. *Mucosal Immunol* 13, 75-85 (2020).

9. Kayama H, Tani H, Kitada S, Opasawatchai A, Okumura R, Motooka D, Nakamura S, Takeda K: BATF2 prevents T cell-mediated intestinal inflammation through regulation of the IL-23/IL-17 pathway. *Int. Immunol.* 31, 371-383 (2019).
10. Chen ML, Takeda K, Sundrud MS: Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation. *Mucosal Immunol.* 12, 851-861 (2019).
11. Morita N, Umemoto E, Fujita S, Hayashi A, Kikuta J, Kimura I, Haneda T, Imai T, Inoue A, Mimuro H, Maeda Y, Kayama H, Okumura R, Aoki J, Okada N, Kida T, Ishii M, Nabeshima R, Takeda K: GPR31-dependent dendrite protrusion of intestinal CX₃CR1⁺ cells by bacterial metabolites. *Nature* 566, 110-114 (2019).
12. Kayama H, Kohyama M, Okuzaki D, Motooka D, Barman S, Okumura R, Muneta M, Hoshino K, Sasaki I, Ise W, Matsuno H, Nishimura J, Kurosaki T, Nakamura S, Arase H, Kaisho T, Takeda K: Heme ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis through providing intestinal macrophages with non-inflammatory profiles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115, 8418-8423 (2018).
13. Ikeda K, Kinoshita M, Kayama H, Nagamori S, Kongpracha P, Umemoto E, Okumura R, Kurakawa T, Murakami M, Mikami N, Shintani Y, Ueno S, Andou A, Ito M, Tsumura H, Yasutomo K, Ozono K, Takashima S, Sakaguchi S, Kanai Y, and Takeda K: Slc3a2 mediates branched-chain amino acid-dependent maintenance of regulatory T cells. *Cell Rep.* 21, 1824-1838 (2017).
14. *Cao W, *Kayama H (*: equal contribution), Chen ML, Delmas A, Sun A, Kim SY, Rangarajan ES, McKevitt K, Beck AP, Oikonomopoulos A, Lacey PN, Martinez GJ, Izard T, Lorenz RG, Rodriguez-Palacios A, Cominelli F, Abreu MT, Hommes DW, Koralov SB, Takeda K, Sundrud, MS: The xenobiotic transporter Mdr1 permits T cell adaptation to bile acid reabsorption in the ileum. *Immunity* 47, 1182-1196 (2017).
15. Kitada S, Kayama H, Okuzaki D, Koga R, Kobayashi M, Arima Y, Kumanogoh A, Murakami M, Ikawa M, Takeda K: BATF2 inhibits immunopathological Th17 responses by suppressing *Il23a* expression during *Trypanosoma cruzi* infection. *J. Exp. Med.* 214, 1313-1331 (2017).
16. Barman S, Kayama H, Okuzaki D, Ogino T, Osawa H, Matsuno H, Mizushima T, Mori M, Nishimura J, Takeda K: Identification of a human intestinal myeloid cell subset that regulates the gut homeostasis. *Int. Immunol.* 28, 533-545 (2016).
17. Fujimoto K, Kinoshita M, Tamura A, Tanaka H, Okuzaki D, Shimada Y, Kayama H, Okumura R, Furuta Y, Narazaki M, Hatakeyama S, Ikawa M, Tsuchiya K, Watanabe M, Kumanogoh A, Tsukita S, Takeda K: Regulation of intestinal homeostasis by the ulcerative colitis-associated gene RNF186. *Mucosal Immunol.* 10, 446-445 (2017).

18. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, Hirota K, Matsushita M, Furuta Y, Narazaki M, Sakaguchi N, Kayama H, Nakamura S, Iida T, Saeki Y, Kumanogoh A, Sakaguchi S, Takeda K: Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis Rheum.* 68, 2646-2661 (2016).
19. Kawano H, Kayama H, Nakama T, Hashimoto T, Umemoto E, Takeda K: IL-10-producing lung interstitial macrophages prevent neutrophilic asthma. *Int. Immunol.* 28, 489-501 (2016).
20. Okumura R, Kurakawa T, Nakano T, Kayama H, Kinoshita M, Motooka D, Gotoh K, Kimura T, Kamiyama N, Kusu T, Ueda Y, Wu H, Iijima H, Barman S, Osawa H, Matsuno H, Nishimura J, Ohba Y, Nakamura S, Iida T, Yamamoto M, Umemoto E, Sano K, Takeda K: Lypd8 promotes the segregation of flagellated microbiota and colonic epithelia. *Nature* 532, 117-121 (2016).
21. Tsai SH, Kinoshita M, Kusu T, Kayama H, Okumura R, Ikeda K, Shimada Y, Takeda A, Yoshikawa S, Kurashima Y, Sato S, Umemoto E, Kiyono H, Karasuyama H. Takeda K: Ectoenzyme E-NPP3 (CD203c) negatively regulates ATP-dependent chronic allergic responses by basophils and mast cells. *Immunity* 42, 279-293 (2015).
22. Masahata K, Umemoto E, Kayama H, Kotani M, Nakamura S, Kurakawa T, Kikuta J, Gotoh K, Motooka D, Sato S, Higuchi T, Baba Y, Kurosaki T, Kinoshita M, Shimada Y, Kimura T, Okumura R, Takeda A, Tajima M, Yoshie O, Fukuzawa M, Kiyono H, Fagarasan S, Iida T, Ishii M. Takeda K: Generation of colonic IgA-secreting cells in the cecal patch. *Nat. Commun.* 5, 3704 (2014).
23. Shimada Y, Kinoshita M, Harada K, Mizutani M, Masahata K, Kayama H. Takeda K: Commensal bacteria-dependent indole production enhances epithelial barrier function in the colon. *PLoS One* 8: e80604 (2013).
24. Ogino T, Nishimura J, Barman S, Kayama H, Uematsu S, Haraguchi N, Uemura M, Hata T, Takemasa I, Mizushima T, Yamamoto H, Takeda K*, Doki Y, Mori M.: Increased Th17-inducing activity of CD14(+) CD163(low) myeloid cells in intestinal lamina propria of patients with Crohn's disease. *Gastroenterol.* 145, 1380-1391 (2013).*: corresponding author
25. Kimura T, Katoh H, Kayama H, Saiga H, Okuyama M, Okamoto T, Umemoto E, Matsuura Y, Yamamoto M. Takeda K: Ifit1 inhibits JEV replication through binding to 5' capped 2'-O unmethylated RNA. *J. Virol.* 87, 9997-10003 (2013).

26. Kusu T, Kayama H, Kinoshita M, Jeon SG, Ueda Y, Goto Y, Okumura R, Saiga H, Kurakawa T, Ikeda K, Maeda Y, Nishimura J, Arima Y, Atarashi K, Honda K, Murakami M, Kunisawa J, Kiyono H, Okumura M, Yamamoto M, Takeda K.: ENTPDase7 controls Th17 cell responses through regulation of luminal ATP in the small intestine. **J. Immunol.** 190, 774-783 (2013).
27. Saiga H, Kitada S, Shimada Y, Kamiyama N, Okuyama M, Makino M, Yamamoto M. Takeda K.: Critical role of AIM2 in *Mycobacterium tuberculosis* infection. **Int. Immunol.** 24, 637-644 (2012).
28. Kinoshita M, Kayama H, Kusu T, Yamaguchi T, Kunisawa J, Kiyono H, Sakaguchi S. Takeda K.: Dietary folic acid promotes survival of Foxp3⁺ regulatory T cells in the colon. **J. Immunol.** 189, 2869-2878 (2012).
29. Yamamoto M, Okuyama M, Ma JS, Kimura T, Kamiyama N, Saiga H, Ohshima J, Kayama H, Okamoto T, Huang DCS, Soldati-Farve D, Horie K, Takeda J. Takeda K.: A cluster of IFN- γ -inducible p65 GTPases plays a critical role in host defense against *Toxoplasma gondii*. **Immunity** 37, 302-313 (2012).
30. Jeon SG, Kayama H, Ueda Y, Takahashi T, Asahara T, Tsuji H, Tsuji NM, Kiyono H, Ma JS, Kusu T, Okumura R, Hara H, Yoshida H, Yamamoto M, Nomoto K. Takeda K.: Probiotic *Bifidobacterium breve* induces IL-10-producing Tr1 cells in the colon. **PLoS Pathogens** 8, e1002714 (2012).
31. Kayama H, Ueda Y, Sawa Y, Jeon SG, Ma JS, Okumura R, Kubo A, Ishii M, Okazaki T, Murakami M, Yamamoto M, Yagita H. Takeda K.: Intestinal CX₃C chemokine receptor 1^{high} (CX₃CR1^{high}) myeloid cells prevent T cell-dependent colitis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 109, 5010-5015 (2012).
32. Yamamoto M, Ma JS, Mueller C, Kamiyama N, Saiga H, Kubo E, Kimura T, Okamoto T, Okuyama M, Kayama H, Nagamune K, Takashima S, Matsuura Y, Soldati-Farve D. Takeda K.: ATF6 β is a host cellular target of the *Toxoplasma gondii* virulence factor ROP18. **J. Exp. Med.** 208, 1533-1546 (2011).
33. Ueda Y, Kayama H, Jeon SG, Kusu T, Isaka Y, Rakugi H, Yamamoto M. Takeda K.: Commensal microbiota induce LPS hyporesponsiveness in colonic macrophages via the production of IL-10. **Int. Immunol.** 22, 953-962 (2010).
34. Yamamoto M, Standley DM, Takashima S, Saiga H, Okuyama M, Kayama H, Kubo E, Ito H, Takaura M, Matsuda T, Soldati-Farve D, Takeda K.: A single polymorphic amino acid on *Toxoplasma gondii* kinase ROP16 determines the direct and strain-specific activation of Stat3. **J. Exp. Med.** 206, 2747-2760 (2009).

35. Kayama H, Koga R, Atarashi K, Mak TW, Takayanag, H, Honda K, Yamamoto M. Takeda K.: NFATc1 mediates Toll-like receptor-independent innate immune responses during *Trypanosoma cruzi* infection. ***PLoS Pathogens*** 5, e1000514 (2009).
36. Morishita H, Saito F, Kayama H, Atarashi K, Kuwata H, Yamamoto M, Takeda K.: Fra-1 negatively regulates lipopolysaccharide-mediated inflammatory responses. ***Int. Immunol.*** 21, 457-465 (2009).
37. Saiga H, Nishimura J, Kuwata H, Okuyama M, Matsumoto S, Sato S, Matsumoto M, Akira S, Yoshikai Y, Honda K, Yamamoto M. Takeda K.: Lipocalin 2-dependent inhibition of mycobacterial growth in alveolar epithelium. ***J. Immunol.*** 181, 8521-8527 (2008).
38. Atarashi K, Nishimura J, Shima T, Umesaki Y, Yamamoto M, Onoue M, Yagita H, Ishii N, Evans R, Honda K. Takeda K.: ATP drives lamina propria TH17 cell differentiation. ***Nature*** 455, 808-812 (2008).
39. Kayama H, Ramirez-Carrozzi VR, Yamamoto M, Mizutani T, Kuwata H, Iba H, Matsumoto M, Honda K, Smale ST, Takeda K.: Class-specific regulation of pro-inflammatory genes by MyD88 pathways and I κ B ζ . ***J. Biol. Chem.*** 283, 12468-12477 (2008).
40. Nishimura J, Saiga H, Sato S, Okuyama M, Kayama H, Kuwata H, Matsumoto S, Nishida T, Sawa Y, Akira S, Yoshikai Y, Yamamoto M, Takeda K.: Potent antimycobacterial activity of mouse secretory leukocyte protease inhibitor. ***J. Immunol.*** 180, 4032-4039 (2008).
41. Koga R, Hamano S, Kuwata H, Atarashi K, Ogawa M, Hisaeda H, Yamamoto M, Akira S, Himeno K. Matsumoto M, Takeda K.: TLR-dependent induction of IFN- β mediates host defense against *Trypanosoma cruzi*. ***J. Immunol.*** 177, 7059-7066 (2006).
42. Kuwata H, Matsumoto M, Atarashi K, Morishita H, Hirotani T, Koga R, Takeda K.: I κ BNS inhibits induction of a subset of Toll-like receptor-dependent genes and limits inflammation. ***Immunity*** 24, 41-51 (2006).
43. Hirotani T, Lee PY, Kuwata H, Yamamoto M, Matsumoto M, Kawase I, Akira S, Takeda K.: The nuclear I κ B protein I κ BNS selectively inhibits lipopolysaccharide-induced IL-6 production in macrophages of the colonic lamina propria. ***J. Immunol.*** 174, 3650-3657 (2005).

44. Yamamoto M, Yamazaki S, Uematsu S, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Kaisho T, Kuwata H, Yamamoto S, Takeuchi O, Takeshige K, Saito T, Yamaoka S, Yamamoto N, Muta T, Takeda K, Akira S.: Regulation of Toll/IL-1 receptor-mediated gene expression by the inducible nuclear protein I κ B ζ . *Nature* 430, 218-222 (2004).
45. Akira S, Takeda K.: Toll-like receptor signaling. *Nat. Rev. Immunol.* 4, 499-511 (2004).
46. Kuwata H, Watanabe Y, Miyoshi H, Yamamoto M, Kaisho T, Takeda K, Akira, S.: IL-10-inducible Bcl-3 negatively regulates LPS-induced TNF- α production in macrophages. *Blood* 102, 4123-4129 (2003).
47. Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Uematsu S, Hoshino K, Kaisho T, Takeuchi O, Takeda K, Akira S.: TRAM is specifically involved in the TLR4-mediated MyD88-independent signaling pathway. *Nat. Immunol.* 4, 1144-1150 (2003).
48. Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Kaisho T, Sanjo H, Takeuchi O, Sugiyama M, Okabe M, Takeda K, Akira S.: Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent Toll-like receptor signaling pathway. *Science* 301, 640-643 (2003).
49. Takeda K, Kaisho T, Akira S: Toll-like receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 21, 335-376 (2003).
50. Kobayashi M, Kweon M, Kuwata H, Kiyono H, Takeda K, Akira S.: Toll-like receptor-dependent IL-12p40 production causes chronic enterocolitis in myeloid cell-specific Stat3-deficient mice. *J. Clin. Invest.* 111, 1297-1308 (2003).
51. Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Sanjo H, Uematsu S, Kaisho T, Hoshino K, Takeuchi O, Kobayashi M, Fujita T, Takeda K, Akira S.: Essential role for TIRAP in activation of the signaling cascade shared by TLR2 and TLR4. *Nature* 420, 324-329 (2002).
52. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, Horiuchi T, Tomizawa H, Takeda K, Akira, S.: Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7-MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol.* 3, 196-200 (2002).
53. Schnare M, Barton GM, Holt AC, Takeda K, Akira S, Medzhitov R.: Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses. *Nat Immunol.* 2, 947-950 (2001).
54. Kaisho T, Takeda K, Tsujimura T, Kawai T, Nomura F, Terada N, Akira, S.: I κ B kinase α is essential for mature B cell development and function. *J. Exp. Med.* 193, 417-426 (2001).

55. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, Wagner H, Takeda K, Akira S.: A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature* 408, 740-745 (2000).
56. Sansonetti PJ, Phalipon A, Arondel J, Thirumalai A, Banerjee S, Akira S. Takeda K, Zychlinsky, A.: Caspase-1 activation of IL-1 β and IL-18 are essential for *Shigella flexneri* induced inflammation. *Immunity* 12, 581-590 (2000).
57. Yokozeki H, Ghoreishi M, Takagawa S, Takayama K, Satoh T, Katayama I, Takeda, K, Akira S, Nishioka K.: Signal transducer and activator of transcription 6 is essential in the induction of contact hypersensitivity. *J. Exp. Med.* 191, 995-1004 (2000).
58. Hoshino K, Kashiwamura S, Kuribayashi K, Kodama T, Tsujimura T, Nakanishi K, Matsuyama T. Takeda K, Akira S.: Absence of IL-1 receptor-related T1/ST2 does not affect T helper cell type 2 development and its effector function. *J. Exp. Med.* 190, 1541-1548 (1999).
59. Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, Sanjo H, Takada H, Ogawa T, Takeda K, Akira S.: Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of Gram-negative and Gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity* 11, 443-451 (1999).
60. Kawai, T. Adachi, O. Ogawa T. Takeda K, Akira S.: Unresponsiveness of MyD88-deficient mice to endotoxin. *Immunity* 11, 115-122 (1999).
61. Takeda K, Takeuchi O, Tsujimura T, Itami S, Adachi O, Kawai T, Sanjo H, Yoshikawa K, Terada N, Akira S.: Limb and skin abnormalities in mice lacking IKK α . *Science* 284, 313-316 (1999).
62. Takeda K, Clausen B, Kaisho T, Tsujimura T, Terada N, Förster I, Akira S.: Enhanced Th1 activity and development of chronic enterocolitis in mice devoid of Stat3 in macrophages and neutrophils. *Immunity* 10, 39-49 (1999).
63. Adachi O, Kawai T, Takeda K, Matsumoto M, Tsutsui H, Sakagami M, Nakanishi K, Akira S.: Targeted disruption of the MyD88 gene resulted in impaired IL-1- and IL-18-mediated function. *Immunity*, 9, 143-150 (1998).
64. Takeda K, Tsutsui H, Yoshimoto T, Adachi O, Yoshida N, Kishimoto T, Okamura H, Nakanishi K, Akira S.: Defective NK cell activity and Th1 response in IL-18-deficient mice. *Immunity*, 8, 383-390 (1998).
65. Takeda K, Noguchi K, Shi W, Tanaka T, Matsumoto M, Yoshida N, Kishimoto T, Akira S.: Targeted disruption of the mouse *Stat3* gene leads to early embryonic lethality. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 3801-3804 (1997).

66. Takeda K, Tanaka T, Shi W, Matsumoto M, Minami M, Kashiwamura S, Nakanishi K, Yoshida N, Kishimoto T, Akira S.: Essential role of Stat6 in IL-4 signalling. *Nature* 380, 627-630 (1996).