

---

炎症性組織レジリエンスと  
組織障害エントロピーの  
統合的理解と炎症収束学の創成

---

領域番号：21B301

令和3年度～令和5年度

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）

（学術変革領域研究（B））

研究成果報告書

令和6年5月

領域代表者 平原 潔

千葉大学大学院医学研究院・教授

## 研究組織

### 計画研究

領域代表者 平原 潔（千葉大学大学院医学研究院・教授）

#### （総括班）

研究代表者 平原 潔（千葉大学大学院医学研究院・教授）

研究分担者 新井 郷子（一般社団法人 AIM 医学研究所・研究部門副所長）

研究分担者 三上 洋平（慶應義塾大学医学部・准教授）

#### （計画研究 A01）

研究代表者 平原 潔（千葉大学大学院医学研究院・教授）

#### （計画研究 B01）

研究代表者 新井 郷子（一般社団法人 AIM 医学研究所・研究部門副所長）

#### （計画研究 C01）

研究代表者 三上 洋平（慶應義塾大学医学部・准教授）

## 交付決定額

	合計	直接経費	間接経費
令和3年度	45,500,000円	35,000,000円	10,500,000円
令和4年度	45,500,000円	35,000,000円	10,500,000円
令和5年度	45,500,000円	35,000,000円	10,500,000円
総計	136,500,000円	105,000,000円	31,500,000円

## 研究発表

### 雑誌論文

1. Kumagai, J., Kiuchi, M., Kokubo, K., Yagyu, H., Nemoto, M., Tsuji, K., Nagahata, K., Sasaki, A., Hishiya, T., Onoue, M., Shinmi, R., Sonobe, Y., Iinuma, T., Yonekura, S., Shinga, J., Hanazawa, T., Koseki, H., Nakayama, T., Yokote, K., and **Hirahara, K.**: The USP7-STAT3-granzyme-Par-1 axis regulates allergic inflammation by promoting differentiation of IL-5-producing Th2 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 120(49):2302903120 (2023). /10.1073/pnas.2302903120  
査読あり
2. Suga, K., Kiuchi, M., Kageyama, T., Kokubo, K., Tanaka, S., Iwata, A., Suzuki, K., **Hirahara, K.**, and Nakajima, H.: Single-cell RNA sequencing of peripheral blood mononuclear cells from Kimura disease patient successfully treated with dupilumab. *Allergol. Int.* 72(4):610-613 (2023). /10.1016/j.alit.2023.06.002  
査読あり
3. Iinuma, T., Yonekura, S., **Hirahara, K.**, Kurita, J., Yoneda, R., Arai, T., Sonobe, Y., Shinmi, R., Okamoto, Y., and Hanazawa, T.: Differences in the expression of multidrug resistance proteins in chronic rhinosinusitis according to endotype. *Allergol. Int.* 72(4):564-5472 (2023). /10.1016/j.alit.2023.03.008  
査読あり
4. Onodera, A., Kokubo, K., Okano, M., Onoue, M., Kiuchi, M., Iwamura, C., Iinuma, T., Kimura, M. Y., Ebihara, N., Hanazawa, T., Nakayama, T., and **Hirahara, K.**: Pathogenic helper T cells as the novel therapeutic targets for immune-mediated intractable diseases. *Pharmacol. Ther.* 247:108445 (2023)  
/10.1016/j.pharmthera.2023.108445  
査読あり
5. Sato, Y., Silina, K., van den Broek, M., **Hirahara, K.**, and Yanagita, M.: The roles of tertiary lymphoid structures in chronic diseases. *Nat. Rev. Nephrol.* 19:525-537 (2023). /10.1038/s41581-023-00706-z  
査読あり
6. 新井郷子、宮崎徹 腎疾患における AIM の関与, アニムス, 2024, 118, 34-38.  
査読なし
7. Nemoto, H., Honjo, M., **Arai, S.**, Miyazaki, T., Aihara, M.: Apoptosis inhibitor of macrophages/CD5L enhances phagocytosis in the trabecular meshwork cells and

regulates ocular hypertension. *J Cell Physiol.* 2023, 238, 2451–2467, /10.1002/jcp.31097

査読あり

8. Yasuda, K., Shimodan, S., Maehara, N., Hirota, A., Iijima, R., Nishijima, A., Mori, H., Toyama, R., Ito, A., Yoshikawa, Y., **Arai, S.**, Miyazaki, T.: AIM/CD5L ameliorates autoimmune arthritis by promoting removal of inflammatory DAMPs at the lesions. *J Autoimmun.* 2023, 142, 103149, /10.1016/j.jaut.2023.103149

査読あり

9. Scarno, G., Mazej, J., Laffranchi, M., Di, Censo, C., Mattioli, I., Candelotti, AM., Pietropaolo, G., Stabile, H., Fionda, C., Peruzzi, G., Brooks, SR., Tsai, WL., **Mikami, Y.**, et al. Divergent roles for STAT4 in shaping differentiation of cytotoxic ILC1 and NK cells during gut inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023 Oct 3;120(40):e2306761120. /10.1073/pnas.2306761120. Epub 2023 Sep 27. PMID: 37756335

査読あり

10. Kokubo, K., Onodera, A., Kiuchi, M., Tsuji, K., **Hirahara, K.**, and Nakayama, T.: Conventional and pathogenic Th2 cells in inflammation, tissue repair, and fibrosis. *Front. Immunol.* 13:945063 (2022). /10.3389/fimmu.2022.945063

査読あり

11. Kokubo, K., **Hirahara, K.**, Kiuchi, M., Tsuji, K., Shimada, Y., Sonobe, Y., Shinmi, R., Hishiya, T., Iwamura, C., Onodera, A., and Nakayama, T.: Thioredoxin-interacting protein is essential for memory T cell formation via the regulation of the redox metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 120(2):e2218345120 (2023). /10.1073/pnas.2218345120

査読あり

12. Tsuji, K., Aoki, A., Onodera, A., Kiuchi, M., Kokubo, K., Morimoto, Y., Iinuma, T., Hanazawa, T., Nakayama, T., and **Hirahara, K.**: Characterization of eosinophils and natural killer cells in nasal polyps and peripheral blood in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients. *Allergol. Int.* in press. /10.1016/j.alit.2022.11.009

査読あり

13. Okano, M., **Hirahara, K.**, Kiuchi, M., Onoue, M., Iwamura, C., Kokubo, K., Hishiya, T., Morimoto, Y., Ikehara, Y., Murakami, A., Ebihara, N., and Nakayama,

T.: Interleukin-33-activated neuropeptide CGRP-producing memory Th2 cells cooperate with somatosensory neurons to induce conjunctival itch. *Immunity* 55(12):2352-2368.e7 (2022). /10.1016/j.immuni.2022.09.016

査読あり

14. Fujimoto, M., Yokoyama, M., Kiuchi, M., Hosokawa, H., Nakayama, A., Hashimoto, N., Sakuma, I., Nagano, H., Yamagata, K., Kudo, F., Manabe, I., Lee, E., Hatano, R., Onodera, A., **Hirahara, K.**, Yokote, K., Miki, T., Nakayama, T., and Tanaka, T.: Liver group 2 innate lymphoid cells regulate blood glucose levels through IL-13 signaling and suppression of gluconeogenesis. *Nat. Commun.* 13:5408 (2022). /10.1038/s41467-022-33171-6

査読あり

15. Iinuma, T.,\* Kiuchi, M.,\* **Hirahara, K.**, Kurita, J., Kokubo, K., Yagyu, H., Yoneda, R., Arai, T., Sonobe, Y., Fukuyo, M., Kaneda, A., Yonekura, S., Nakayama, T., Okamoto, Y., and Hanazawa, T.: Single-cell immunoprofiling after immunotherapy for allergic rhinitis reveals functional suppression of pathogenic TH2 cells and clonal conversion. (\*These authors contributed equally to this work) *J. Allergy Clin. Immunol.* 150(4):850-860.e5 (2022). /10.1016/j.jaci.2022.06.024

査読あり

16. Iwamura, C., Hirahara, K., Kiuchi, M., Ikehara, S., Azuma, K., Shimada, T., Kuriyama, S., Ohki, S., Yamamoto, E., Inaba, Y., Shiko, Y., Aoki, A., Kokubo, K., Hirasawa, R., Hishiya, T., Tsuji, K., Nagaoka, T., Ishikawa, S., et al. Elevated Myl9 reflects the Myl9-containing microthrombi in SARS-CoV-2-induced lung exudative vasculitis and predicts COVID-19 severity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 119(33):e2203437119 (2022). /10.1073/pnas.2203437119

査読あり

17. Wakai, K., Azuma, K., Iwamura, C., Maimaiti, M., Mikami, K., Yoneda, K., Sakamoto, S., Ikehara, S., Yamaguchi, T., **Hirahara, K.**, Ichikawa, T., Nakayama, T., and Ikehara, Y.: The new preparation method for paraffin-embedded samples applying scanning electron microscopy revealed characteristic features in asthma-induced mice. *Sci. Rep.* 12(1):9046 (2022). /10.1038/s41598-022-12666-8

査読あり

18. 平原潔、尾上美樹、横山美樹子、中山俊憲 アレルギー疾患の病態形成における記憶型病原性 Th2 細胞の役割 *アレルギー* 71(4):297-300 (2022)

査読なし

19. 柳生洋行、平原潔、中山俊憲 病原性免疫記憶による慢性炎症性肺疾患の病態形成機構 医学のあゆみ 基盤病態としての慢性炎症 282(1):19-25 (2022)  
査読なし
20. 小久保幸太、平原潔 局所免疫応答における組織常在性メモリーT細胞 臨床免疫・アレルギー科 78(4):438-443 (2022)  
査読なし
21. 平原潔、小久保幸太、中山俊憲 CD4 陽性 T 細胞と肺の線維化 医学のあゆみ 283(1):4-9 (2022)  
査読なし
22. Matsuura, K., Maehara, N., Hirota, A., Eguchi, A., Yasuda, K., Taniguchi, K., Nishijima, A., Matsushashi, N., Shiga, Y., Ishii, R., Iguchi, Y., Tanabe, K., **Arai, S.**, Miyazaki, T.: Two independent modes of kidney stone suppression achieved by AIM/CD5L and KIM-1. *Communications Biology* 2022, 5:783. /10.1038/s42003-022-03750-w  
査読あり
23. Takimoto, Y., Cho, H., Nakamoto, N., Hagihara, Y., **Mikami, Y.**, Miyamoto, K., Morikawa, R., Teratani, T., Taniki, N., Fujimori, S., Suzuki, T., Koda, Y., Ishihara, R., Ichikawa, M., Honda, A., Kanai, T.: Myeloid TLR4 signaling promotes post-injury withdrawal resolution of murine liver fibrosis. *iScience* /10.1016/j.isci.2023.106220  
査読あり
24. Sunaga, S., Tsunoda, J., Teratani, T., **Mikami, Y.**, Kanai, T.: Heterogeneity of ILC2s in the Intestine; Homeostasis and Pathology. *Front. Immunol.* /10.3389/fimmu.2022.867351  
査読あり
25. Irie, E., Ishihara, R., Mizushima, I., Hatai, S., Hagihara, Y., Takada, Y., Tsunoda, J., Iwata, K., Matsubara, Y., Yoshimatsu, Y., Kiyohara, H., Taniki, N., Sujino, T., Takabayashi, K., Hosoe, N., Ogata H, Teratani T, Nakamoto N, **Mikami, Y.**, Kanai, T.: Enrichment of type I interferon signaling in colonic group 2 innate lymphoid cells in experimental colitis. *Front. Immunol.* /10.3389/fimmu.2022.982827

査読あり

26. Shinoda, K.,\* Choe, A.,\* **Hirahara, K.**,\* Kiuchi, M., Kokubo, K., Ichikawa, T., Hoki, J. S., Suzuki, A. S., Bose, N., Appleton, J. A., Aroian, R. V., Schroeder, F. C., Sternberg, P. W., and Nakayama, T.: Nematode ascarosides attenuate mammalian type 2 inflammatory responses. \*These authors contributed equally to this work. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 119(9):e2108686119 (2022). /10.1073/pnas.2108686119  
査読あり
27. Nakayama, T., **Hirahara, K.**, Kimura, M., Iwamura, C., Kiuchi, M., Kokubo, K., Onodera, A., Hashimoto, K., and Motohashi, S.: CD4<sup>+</sup> T cells in inflammatory diseases: Pathogenic T-helper cells and the CD69-My19 system. *Int. Immunol.* 33(12):699-704 (2021). /10.1111/imr.13056  
査読あり
28. **Hirahara, K.**, Kokubo, K., Aoki, A., Kiuchi, M., and Nakayama T.: The role of CD4<sup>+</sup> resident memory T cells in local immunity in the mucosal tissue – Protection versus Pathology. *Front. Immunol.* 12:616309 (2021). /10.3389/fimmu.2021.616309  
査読あり
29. 木内政宏、平原潔、中山俊憲 Trithorax 複合体を構成する Cxxc1 は CD4<sup>+</sup> T 細胞分化における epigenetic licensing をつかさどる 臨床免疫・アレルギー科 76(6):688-693 (2021).  
査読なし
30. Wang, CT., Tezuka, T., Takeda, N., Araki, K., **Arai, S.**, Miyazaki, T.: High salt exacerbates acute kidney injury by disturbing the activation of CD5L/apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) protein. *PLoS One* 2021 Nov 29;16(11):e0260449. /10.1371/journal.pone.0260449  
査読あり
31. Matsubara, Y., Kiyohara, H., Teratani, T., **Mikami, Y.**, Kanai, T.: Organ and brain crosstalk: The liver-brain axis in gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases. *Neuropharmacology*.2022Mar1;205:108915./10.1016/j.neuropharm.2021.108915  
査読あり

## 学会発表

1. 平原潔 “神経-免疫連関”と慢性炎症の病態形成 - 病原性 CD4+ T (pathogenic T: T<sub>path</sub>)細胞による病的な痒みの誘導機構 - シンポジウム 第101回日本生理学会大会 2024年3月28日
2. 平原潔 「組織炎症記憶」の蓄積がもたらす慢性炎症の難治化とその制御」第2回 STROMA (Stromal cell neTwork in chRONic inflamMAtion and disease) 2024年3月20日
3. 平原潔 慢性炎症下における病原性記憶 T 細胞を起点とした難治性病態形成の分子・細胞機構 第48回皮膚科免疫セミナー 2024年3月16日
4. **Hirahara, K.:** Pathological tissue inflammatory memories shape the intractable pathology of chronic lung inflammation. 10th Global Network Forum on Infection and Immunity, 2/3/2024
5. **Hirahara, K.:** Development of next-generation mucosal vaccines by controlling “pathogenic” immune memory. (Lecture) Dr. Toshinori Nakayama Memorial cMAV-cSIMVa Workshop, 1/20/2024
6. Hishiya, T., Kiuchi, M., Nakayama, T., Ohotori, S., and **Hirahara, K.:** A novel subpopulation of fibroblasts involved in the formation of inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT). Dr. Toshinori Nakayama Memorial cMAV-cSIMVa Workshop, 1/20-21/2024
7. Kurosugi, A., Iwamura, C., Kaneko, T., and **Hirahara, K.:** Physiological acid exposure in the esophagus activates esophageal immune system. Dr. Toshinori Nakayama Memorial cMAV-cSIMVa Workshop, 1/20-21/2024
8. Sasaki, A., Kiuchi, M., Yagyu, H., Suzuki, T., Nakayama, T., and **Hirahara, K.:** The effect of tissue hypoxia on the immune system in chronic inflammation. Dr. Toshinori Nakayama Memorial cMAV-cSIMVa Workshop, 1/20-21/2024
9. Tsuji, K., Aoki, A., Kiuchi, M., Nemoto, M., Nakayama, T., and **Hirahara, K.:** Repetitive exposure to aspergillus antigen induces type 17 inflammation accompanied by alveolar epithelial cell differentiation. Dr. Toshinori Nakayama Memorial cMAV-cSIMVa Workshop, 1/20-21/2024
10. Nemoto, M., Kiuchi, M., Tsuji, K., Nakayama, T., and **Hirahara, K.:** Diverse characteristics of pulmonary neuroendocrine cells reversed in chronic airway inflammation. Dr. Toshinori Nakayama Memorial cMAV-cSIMVa Workshop, 1/20-21/2024
11. Yagyu, H., Kiuchi, M., Kokubo, K., Sasaki, A., Onodera, A., Iwamura, C., Kaneko,



- T., Nakayama, T., and **Hirahara, K.**: Lipolysis-microlipophagy cascade regulated by adipose triglyceride lipase drives pathogenic type 2 adaptive immunity via the PPAR $\gamma$ -ST2 axis. Dr. Toshinori Nakayama Memorial cMAV-cSIMVa Workshop, 1/20-21/2024
12. Kumagai, J., Kiuchi, M., Kokubo, K., Yagyu, H., Nemoto, M., Tsuji, K., Nagahata, K., Sasaki, A., Hishiya, T., Onoue, M., Shinmi, R., Sonobe, Y., Iinuma, T., Yonekura, S., Shinga, J., Hanazawa, T., Koseki, H., Nakayama, T., Yokote, K., and **Hirahara, K.**: The USP7-STAT3-granzyme-Par-1 axis regulates allergic inflammation by promoting differentiation of IL-5-producing Th2 cells. Dr. Toshinori Nakayama Memorial cMAV-cSIMVa Workshop, 1/20-21/2024
  13. **Hirahara, K.**: Inflammation driven fibrosis and tissue repair. (Overview talk) The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 1/18/2024
  14. **Hirahara, K.**, and Nakayama, T.: Memory-type pathogenic Th2 (T<sub>path2</sub>) cells in airway inflammation. (Symposium) The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 1/17/2024
  15. Yagyu, H., Kiuchi, M., Kokubo, K., Sasaki, A., Kaneko, T., Nakayama, T., and **Hirahara, K.**: Inflamed tissue-derived unsaturated fatty acids induce memory-type pathogenic Th2 cells via the PPAR $\gamma$ -ST2 axis. The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 1/17-19/2024
  16. Hishiya, T., Kiuchi, M., Nakayama, T., and **Hirahara, K.**: A novel subpopulation of fibroblasts involved in the formation of inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT). The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 1/17-19/2024
  17. Kokubo, K., **Hirahara, K.**, Kiuchi, M., Tsuji, K., Sonobe, Y., Shinmi, R., Hishiya, T., Iwamura, C., Onodera, A., and Nakayama, T.: Thioredoxin-interacting protein is essential for memory T cell formation via the regulation of the redox metabolism. The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 1/17-19/2024
  18. Nemoto, M., Kiuchi, M., Tsuji, K., Nakayama, T., and **Hirahara, K.**: Diverse characteristics of pulmonary neuroendocrine cells revealed in chronic airway inflammation. The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 1/17-19/2024
  19. Kiuchi, M., Kokubo, K., Yagyu, H., Nemoto, M., Tsuji, K., Hishiya, T., Onoue, M., Shinmi, R., Sonobe, Y., Nakayama, T., and **Hirahara, K.**: The USP7-STAT3-granzyme-Par-1 axis regulates allergic inflammation by promoting differentiation of IL-5-producing Th2 cells. The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 1/17-19/2024
  20. Tsuji, K., Aoki, A., Onodera, A., Kiuchi, M., Kokubo, K., Morimoto, Y., Iinuma, T., Hanazawa, T., Nakayama, T., and **Hirahara, K.**: Characterization of eosinophils and

natural killer cells in nasal polyps and peripheral blood in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients. The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 1/17-19/2024

21. Sasaki, A., Aoki, A., Iwamura, C., Kiuchi, M., Tsuji, K., Hishiya, T., Hirasawa, R., Kokubo, K., Onodera, A., Suzuki, T., Nakayama, T., and **Hirahara, K.**: Suppression of type I interferon signaling in myeloid cells by autoantibodies in severe COVID-19 patients. The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 1/17-19/2024
22. Kaneko, T., Iwamura, C., Kurosugi, A., Kiuchi, M., Nakayama, T., and **Hirahara, K.**: Amphiregulin-producing T helper 2 cells facilitate esophageal fibrosis of eosinophilic esophagitis. The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 1/17-19/2024
23. **Hirahara, K.**: Pathological tissue inflammatory memories. 5th CSI/JSI/KAI Joint Symposium on Immunology “Frontier in Immunology Research in the Aftermath of the Pandemic”, 1/15/2024
24. Kokubo, K., Kiuchi, M., **Hirahara, K.**, and Nakayama, T.: Thioredoxin-interacting protein is essential for memory T cell formation via the regulation of the redox metabolism. 5th CSI/JSI/KAI Joint Symposium on Immunology “Frontier in Immunology Research in the Aftermath of the Pandemic”, 1/14/2024
25. 平原潔 慢性アレルギー炎症難治化における病原性 T 細胞を中心とした細胞間ネットワークの役割 セッション 第 10 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス 2023 年 11 月 24 日
26. 平原潔 喘息病態における Tertiary Lymphoid Structure の病的役割～治療ターゲットとしての組織炎症記憶～ Scientific Exchange Meeting in Kyoto 2023 年 11 月 7 日
27. 平原潔 記憶 T 細胞を起点とした「神経免疫連関」による病的かゆみの病態形成機構 シンポジウム 第 96 回日本生化学会大会 2023 年 11 月 2 日
28. **Hirahara, K.**: Pathological tissue inflammatory memories - Immune-neuro interaction shapes the transformation of inflamed tissue -. The 32nd Hot Spring Harbor International Symposium Recent Advances in Cell Biology and Immunology 2023, 10/26/2023
29. 平原潔 眼瞼結膜における「神経-免疫連関」を介したかゆみの病態形成機構 シンポジウム 第 72 回日本アレルギー学会学術大会 2023 年 10 月 22 日
30. 平原潔 治療学研究へのいざない - SARS-CoV2 感染の重症化機構から慢

性炎症疾患の難治性病態まで – 石巻赤十字病院 感染症セミナー 2023 年  
10 月 19 日

31. 平原潔 組織炎症記憶による慢性炎症の病態形成機構 シンポジウム 第  
53 回日本腎臓学会西部学術大会 2023 年 10 月 7 日
32. 平原潔 病原性記憶 T 細胞の多様性とアレルギー性炎症の難治性病態につ  
いて – 組織線維化から病的かゆみまで – 特別公演 Online Science Club  
2023 年 10 月 5 日
33. 平原潔 免疫細胞の組織への常在化と慢性炎症の難治化 – 組織常在性記憶  
T 細胞と異所性リンパ組織の病的役割 – 講演 第 49 回佐島シンポジウム  
2023 年 9 月 29 日
34. 平原潔 病原性 T 細胞と異所性リンパ組織の相互作用による病態形成機構  
について シンポジウム 第 4 回日本喘息学会総会学術大会 2023 年 7 月  
22 日
35. 平原潔 「治療学研究へのいざない - 病原性 T 細胞の機能的多様性が誘  
導する様々な難治病態 -」 特別講演 第 71 回文月会 総会/講演会/懇親会  
2023 年 7 月 8 日
36. 平原潔 慢性炎症難治化における細胞間ネットワーク – 病原性 T 細胞と好  
酸球の cross-talk による組織線維化機構 – 溜池カンファレンス 2023 2023 年  
7 月 2 日
37. 平原潔 『治療学研究へのいざない - 病原性 T 細胞の機能的多様性が誘導  
する様々な難治病態 - 』 特別講演 第 113 回新潟内分泌代謝同好会 2023  
年 6 月 10 日
38. 平原潔 COVID-19 における血管内皮障害・血小板活性化のメカニズム 第  
65 回日本小児神経学会 2023 年 5 月 25 日
39. **Hirahara, K.:** ST2+ memory Th2 cells shape the intractable pathogenesis of chronic  
inflammation – Interleukin-33-neuropeptide CGRP axis induces conjunctival itch –  
The Laboratory of Immunology Weekly Seminar Series, NEI, NIH, 4/7/2023
40. **Hirahara, K.:** Immune-neuro interaction shapes the pathology of intractable allergic  
diseases. シンポジウム International Symposium for Future Mucosal Vaccines:  
Safeguards and Innovations against Infectious Diseases, 4/1/2023

41. **Arai, S.** : IgM-mediated modulation of AIM: Enhancing clearance of biological waste, The International Symposium on Resolution of Inflammation, /1/18/2024
42. 石井和浩、**新井郷子**、宮崎徹 AIM/CD5L 分子表面ネガティブ・チャージ・クラスターの機能解析 第46回日本分子生物学会年会 2023年12月8日
43. Miyazaki, T., **Arai, S.** : Facilitation of disease repair through phagocytic removal of different inflammatory organic wastes by AIM/CD5L, IUIS 2023, 18th International Congress of Immunology, 11/28/2023
44. **新井郷子** 血中タンパク質 AIM の炎症性疾患における役割とその治療・診断応用 第96回日本生化学会大会 2023年11月1日
45. **新井郷子** 腎結石症改善に向けた最新知見 - 血中タンパク質 AIM の結石抑制における新たな役割の発見 - 第14回日本臨床一般検査学会 第20回スキルアップ講習会 2023年9月9日
46. Miyazaki, T., **Arai, S.**: Facilitation of disease repair through phagocytic removal of different inflammatory elements by AIM/CD5L, 3rd RESOLUTION DAYS, 4/27/2023
47. 清原 裕貴、三上 洋平、金井 隆典 BDのTreat to Targetの実際-治療選択のポイント 潰瘍性大腸炎に対する抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤セカンドラインの有効性に関する検討 パネルディスカッション JDDW 2023 (Japan Digestive Disease Week 2023) 2023年11月2日-5日
48. 三上 洋平、佐藤 俊朗、金井 隆典 炎症収束学・その先へ: 慢性炎症と炎症性組織修復レジリエンスの統合的理解 多様性から迫る腸管恒常性維持機構と炎症性腸疾患病態の理解 シンポジウム 第96回日本生化学会大会 2023年11月1日
49. 三上 洋平、高田 祐明、萩原 裕也、角田 潤也、水島 一郎、入江 江美、石原 利乃、佐藤 俊朗、金井 隆典 疾患層別化、治療応用につながる免疫疾患の病態理解 シンポジウム・招待講演 1細胞遺伝子発現解析を用いた消化管線維芽細胞の多様性の理解 第51回日本臨床免疫学会総会 2023年10月5日

50. 三上洋平、高田祐明、岩田賢太郎、入江江美、角田潤哉、水島一郎、萩原裕也、石原利乃、金井隆典 ワークショップ 1 細胞遺伝子発現解析を用いた消化管の機能解析 第60回日本消化器免疫学会総会 2023年10月5日
51. **Mikami, Y.**, Okabayashi, K., Kanai, T.: Assessment of mucosal inflammation for Crohn's disease: safety and potential of intraoperative complete enteroscopy (ICE). パネルディスカッション・国際セッション 第105回日本消化器内視鏡学会総会 2023年5月25日
52. **Mikami, Y.**, Irie, E., Ishihara, R., Mizushima, I., Kanai, T.: Enrichment of type I interferon signalling in the colonic ILC2 under inflammatory condition. Poster Presentation IMMUNOLOGY2023™ AAI Annual Meeting, 5/12/2023
53. Kaneko, T., Iwamura, C., Kiuchi, M., Kurosugi, A., **Hirahara, K.**, and Nakayama, T.: Role of amphiregulin-producing pathogenic T helper 2 cells in the fibrotic responses in eosinophilic esophagitis. International Symposium for Future Mucosal Vaccines: Safeguards and Innovations against Infectious Diseases 3/31/2023
54. Onodera, A., Tanaka, H., **Hirahara, K.**, Nakayama, T., and Rao, A.: Roles of TET and TDG in DNA demethylation in the immune system. International Symposium for Future Mucosal Vaccines: Safeguards and Innovations against Infectious Diseases 3/31/2023
55. Yagyu, H., Kiuchi, M., Kokubo, K., Sasaki, A., Onodera, A., Iwamura, C., Kaneko, T., Nakayama T., and **Hirahara, K.**: Unsaturated fatty acids promote pathogenic type 2 adaptive immunity via PPAR $\gamma$ -ST2 axis. International Symposium for Future Mucosal Vaccines: Safeguards and Innovations against Infectious Diseases 3/31/2023
56. Nemoto, M., Kiuchi, M., Tsuji, K., Nakayama, T., and **Hirahara, K.**: Expanding Pulmonary Neuroendocrine Cells Show Heterogeneity in Chronic Airway Inflammation. International Symposium for Future Mucosal Vaccines: Safeguards and Innovations against Infectious Diseases 3/31/2023
57. Sasaki, A., Kiuchi, M., Yagyu, H., Tsuji, K., Suzuki, T., Nakayama, T., and **Hirahara, K.**: The effect of tissue hypoxia on the immune system in chronic inflammatory lung diseases Presenter. International Symposium for Future Mucosal Vaccines: Safeguards and Innovations against Infectious Diseases 3/31/2023
58. **Hirahara, K.**: Development of next-generation mucosal vaccines free from adverse

reaction by controlling “pathogenic” immune memory. cSIMVa Workshop  
3/30/2023

59. 平原潔 病原性 T 細胞とアレルギー（アドバンス） 講演 第 9 回総合アレルギー講習会～Total Allergist をめざして～ 2023 年 3 月 18 日
60. 平原潔 慢性炎症難治化における細胞間ネットワーク –病原性 T 細胞と好酸球の cross-talk による組織線維化機構– 講演 Mepolizumab Severe Asthma National Conference in Tokyo 2023 年 3 月 12 日
61. **Hirahara, K.:** Multiple inflammatory cytokines shape the pathogenicity of memory CD4+ T cells during chronic allergic inflammation. 第 51 回日本免疫学会学術集会 Clinical Seminar 12 2022 年 12 月 9 日
62. **Hirahara, K.:** Pathological inflammatory memories - Immune-neuro interaction shapes the transformation of inflamed tissue -. シンポジウム 第 51 回日本免疫学会学術集会 2022 年 12 月 7 日
63. Kiuchi, M., Kokubo, K., Onodera, A., **Hirahara, K.**, and Nakayama, T.: Nematode ascarosides attenuate mammalian type 2 inflammatory responses. 第 51 回日本免疫学会学術集会 2022 年 12 月 8 日
64. Iwamura, C., **Hirahara, K.**, Nemoto, M., Tsuji, K., Onoue, M., Kurosugi, A., Sasaki, A., and Nakayama, T.: Elevated Myl9 reflects the Myl9-containing microthrombi in SARS-CoV-2-induced lung exudative vasculitis and predicts COVID-19 severity. 第 51 回日本免疫学会学術集会 2022 年 12 月 8 日
65. 平原潔 治療学研究へのいざない - 病原性 T 細胞の機能的多様性と難治性病態 -」 講演 新潟大学医学部 第二内科同窓会 集談会 2022 年 12 月 3 日
66. 岡崎朋彦、平原潔 「若手研究者による破壊的イノベーションの創出」-若手研究者支援制度である創発的研究支援事業について考える-  
Creation of Disruptive Innovation by Young Researchers by FOREST, a long-term support system for young researchers フォーラム 第 45 回日本分子生物学会年会 2022 年 11 月 30 日
67. 平原潔 病原性 CD4 T 細胞の多様性に基づいたアレルギー疾患の難治性病態形成機構の理解 特別講演 第 11 回神奈川気道炎症病態研究会 2022 年 11 月 11 日

68. 平原潔 病原性 Th2(pathogenic Th2;Tpath2)細胞による細胞外マトリックス沈着誘導を介した気道線維化の発症メカニズム シンポジウム 第 95 回日本生化学会大会 2022 年 11 月 11 日
69. 平原潔 Pathological inflammatory memories リエゾンラボ研究会 HIGO プログラム最先端研究セミナー 2022 年 10 月 19 日
70. 平原潔 気管支喘息と好塩基球 シンポジウム 第 40 回呼吸器・免疫シンポジウム 2022 年 10 月 15 日
71. 平原潔 病原性 Th2 (pathogenic Th2; Tpath2)細胞の生体内における多様な役割 シンポジウム 第 50 回日本臨床免疫学会総会 2022 年 10 月 13 日
72. 平原潔 慢性炎症肺における inflammatory niche を介した難治性病態形成機構 シンポジウム 第 62 回日本呼吸器学会学術講演会 2022 年 4 月 23 日
73. 新井郷子 血中タンパク質 AIM を用いた難治性慢性疾患に対する治療的・診断的応用 日本生理学第 100 回記念大会 2023 年 3 月 15 日
74. 新井郷子 研究者の夢と目覚め ～血中タンパク質 AIM の臨床応用をめざして～. ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ (先端型) 第 3 回オープンイノベーション講演会 2023 年 1 月 26 日
75. Arai,S. : A role of the phagocytic removal system in resolution of inflammation and its therapeutic implication 第 51 回日本免疫学会学術集会 2022 年 12 月 8 日
76. 江口彩花, 新井郷子, 宮崎徹 偽性アルドステロン症自然発症マウスの確立と腎臓における Mac-2BP の機能解明の試み 第 45 回日本分子生物学会年会 2022 年 11 月 30 日
77. Miyazaki,T., Arai, S.: Phagocytic removal of body-derived inflammatory elements and disease repair promoted by AIM. EMBO Workshop; Phagocytosis of dying cells: Molecules, mechanisms, and therapeutic implications, Ghent, 2022/9/15

78. **Arai, S.:** Impact of circulating AIM on self-pathogen removal and its potential clinical applications. 2022 Japanese-French Frontiers of Science Symposium (JFFoS), 2022/6/24-27
79. 三上洋平 腸管 FOXP3+制御性 T 細胞の維持を介した大腸の免疫学的恒常性における非対称的迷走神経制御機構 日本生理学会第 100 回記念大会 2023 年 3 月 16 日
80. Iwata,K., Hagihara,Y., Takada,Y., Ishihara, R., **Mikami,Y.**, Kanai,T.: Dynamic kinetics of fibroblasts during acute oesophageal inflammation 第 51 回日本免疫学会 2022/12/8
81. Irie,E., Ishihara,R., Mizushima,I., Hagihara,Y., Takada,Y., Tsunoda,J., **Mikami,Y.**, Kanai,T.: Enrichment of type I interferon signalling in the colonic ILC2 during experimental colitis ポスター発表 第 51 回日本免疫学会 2022 年 12 月 8 日
82. **Mikami,Y.:** Resolution of inflammation: D'où venons-nous ? Que sommes-nous ? Où allons-nous ? 第 51 回日本免疫学会 2022 年 12 月 8 日
83. 萩原裕也、石原利乃、高田祐明、角田潤也、岩田賢太郎、松井信平、清島亮、茂田浩平、稲垣豊、岡林剛史、佐藤俊朗、三上洋平、金井隆典 細胞遺伝子発現解析を用いた大腸における線維芽細胞の機能解析 第 59 回消化器免疫学会 2022 年 7 月 28 日
84. 三上洋平、寺谷俊昭、金井隆典 腸炎病態における腸管 Th 細胞の新規制御機構 第 46 回日本リンパ学会総会 2022 年 6 月 3 日
85. 松原佑太、寺谷俊昭、三上洋平、金井隆典 自律神経を介した 腸管制御性 T 細胞誘導能の解明 口頭発表 消化器臓器間ネットワーク研究会 2022 年 4 月 21 日



86. **Mikami, Y.:** The 1st International Symposium of Clinical Immunology. Single cell analysis to better understand the pathogenesis of IBD, 4/3/2022
87. 中山俊憲、市川智巳、小久保幸太、木内政宏、青木亜美、**平原潔** 病原性 Th2 細胞による難治性アレルギー性気道炎症の病態制御 シンポジウム 第 70 回日本アレルギー学会学術大会 2021 年 10 月 10 日
88. **平原潔** 病原性ヘルパー T 細胞によるアレルギー性炎症の難治性病態形成機構について 招待講演 第 70 回日本アレルギー学会学術大会 2021 年 10 月 9 日
89. 横山美樹子、尾上美樹、木内政宏、**平原潔**、池原譲、海老原伸行、中山俊憲 慢性アレルギー性結膜炎における IL-33-ST2-CGRP 経路を介した記憶型 Th2 細胞の役割 ミニシンポジウム 第 70 回日本アレルギー学会学術大会 2021 年 10 月 9 日
90. 青木亜美、辻香織、小久保幸太、木内政宏、**平原潔**、中山俊憲 ベンラリズマブによる好酸球性炎症組織局所での抗体依存性細胞傷害活性について 検討 第 70 回日本アレルギー学会学術大会 2021 年 10 月 9 日
91. **新井郷子** マクロファージ由来タンパク質 AIM のセルフ・パソジェン除去機能を介した炎症収束～急性腎障害から脳梗塞まで～, 千葉大学リーディング研究育成プログラム「希少・難治性疾患に対する革新的治療創生研究シンポジウム」2022 年 1 月 29 日
92. 王 敬婷、手塚哲史、竹田直樹、荒木喜美、**新井郷子**、宮崎徹 高塩負荷は血中タンパク質 AIM/CD5L の活性化を妨げることにより急性腎障害を悪化させる ポスター 第 44 回日本分子生物学会年会 2021 年 12 月 1 日
93. 前原奈都美、谷口香織、**新井郷子**、宮崎徹 AIM/CD5L による DAMPs の除去を介した脳梗塞の病態改善 ポスター 第 44 回日本分子生物学会年会 2021 年 12 月 1 日-3 日

94. 三上洋平 日本臨床免疫学会免疫疾患横断セミナーシリーズ第3回 Human Immunology Priming Seminar ～様々な領域の分子標的療法から臨床免疫を理解しよう～ 消化管粘膜の多様な細胞が織りなす消化器免疫学 第48回日本臨床免疫学会 2022年3月26日
95. 三上洋平 千葉大学リーディング研究育成プログラム「希少・難治性疾患に対する革新的治療創生研究」 招待講演 希少・難治性疾患に対する革新的治療創生研究シンポジウム 炎症性腸疾患における免疫学的病態と臓器連関 2022年1月29日
96. Mikami, Y.: Omics data analysis of the intestinal mucosal immunity involved in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. 第50回日本免疫学会 2021年12月9日
97. Mikami, Y., Kanno, Y., Kanai, T., John, J, O’Shea: MicroRNA-221/222 regulate gut homeostasis via tuning Th17 cells phenotype. 口頭発表 第50回日本免疫学会 2021年12月9日
98. 三上洋平、寺谷俊昭、金井隆典 肝臓-腸-脳相関による新規腸管制御性T細胞の調節機構の解明 招待講演 第8回JCRベーシックリサーチカンファレンス臨床免疫学会 2021年11月12-13日
99. 三上洋平、寺谷俊昭、金井隆典 肝臓-腸-脳相関による新規腸管制御性T細胞の調節機構の解明 シンポジウム 第49回日本臨床免疫学会総会 2021年10月28日
100. Mikami, Y.: “Single-cell sequencing finds cell type-specific immune dysregulation in IBD”. Online The 9th annual meeting of AOCC (AOCC 2021). 10/16/2021

## 図書

1. 尾上美樹、岡野美樹子、木内政宏、海老原伸行、中山俊憲、平原潔 アレル

ギー性結膜炎における目のかゆみのメカニズム 臨床免疫・アレルギー科  
80(2):238-244 (2023)

2. 寺谷 俊昭、三上 洋平、金井 隆典 肝臓-脳-腸神経連関を介した新規腸管免疫制御機構の検討 潰瘍 2021;48:27-31.
3. 寺谷 俊昭、三上 洋平、金井 隆典 【脳とからだ】腸,免疫系,脳の相互作用 迷走神経を介した新しい炎症抑制メカニズム 生体の科学 2021;72:401-404.
4. 寺谷 俊昭、三上 洋平、金井 隆典 【自然リンパ球と制御性 T 細胞の新知見】「腸→肝臓→脳→腸相関による迷走神経反射」が腸管制御性 T 細胞量を調整 臨床免疫・アレルギー科 2021;75:233-237.
5. 牟田口 真、岩男 泰、下田 将之、南木 康作、三上 洋平、筋野 智久、高林 馨、緒方 晴彦、金井 隆 【大腸癌のスクリーニングとサーベイランスの標準化に向けて-新しい知見から】サーベイランス 潰瘍性大腸炎関連腫瘍のサーベイランス 診療のポイントと最近のトピックス Intestine 2021;25:108-114.

## 産業財産権

特記事項なし

## 国際研究集会

The international Symposium on Resolution of Inflammation  
2024 年 1 月 18 日 幕張メッセ 千葉

## 国際共同研究

シャリテール医科大学 ドイツ ベルリン

## 研究成果

### 総括班

「炎症性組織レジリエンスと組織障害エントロピーの統合的理解と炎症収束学の創成」

本領域では、「炎症収束」の理解を目指し、総括班として、研究支援システムを整備し(平原(研究支援担当))、ホームページを充実させ(三上(広報担当))、定期的に領域会議、シンポジウムを開催してきた(新井(集会担当))；国際シンポジウム 4 回、研究会 3 回、領域会議 毎月のオンライン開催)。なお、炎症領域に関わる先端的研究を行っている鍋島陽一先生(京都大学)、河上裕先生(国際医療福祉大学医学部)、岩間厚志先生(東京大学医科学研究所)より、領域全体の評価および助言を頂いた。

### A01 平原班

「炎症性組織レジリエンスの高次機能としての炎症記憶の制御機構の解明」

組織常在性記憶 CD4+ T 細胞が、肺の炎症記憶を制御し組織障害エントロピーの一端を担う細胞集団であることが示唆されるが、組織常在性記憶 CD4+ T 細胞の分化・維持に関する分子機構は、現在のところ全く不明である。そこで、本計画研究では、炎症記憶の制御機構を解明し、慢性気道炎症疾患の再燃や増悪のリスクを増加させる“組織障害エントロピー”の一端を明らかにするために、組織常在性記憶 CD4+ T 細胞の分化・維持機構に焦点をあて、1 細胞レベル、クロマチンレベルおよび生体レベルの解析、患者での解析を進めた。

これまでに、組織常在性記憶 T 細胞が炎症性サイトカインの産生を介して末梢神経を伸長させることを見出した(Okano M et al, *Immunity* 2022)。さらに、組織常在性記憶 T 細胞が産生する神経ペプチドの一種である CGRP が痒みを誘導することを見出した。また、新型コロナウイルス感染症について、組織中に浸潤する CD161 陽性の単球が、重症患者の線維化の一端を担っていることを見出した(Iwamura C et al, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2022)。さらに、記憶型病原性ヘルパーT 細胞の形成過程で酸化ストレスが顕著に減少すると発見したことから、酸化ストレス除去機構について解析を行った結果、Txnip が酸化ストレス除去を介して記憶型病原性ヘルパーT 細胞を形成誘導し、肺の慢性気道炎症を悪化させることを明らかにした(Kokubo et al. *PNAS*. 2023)。また、分化初期にグランザイムを産生する Th2 細胞のサブセットを同定し、グランザイムが IL-5

と IL-13 を産生する Tpath2 細胞を誘導することを明らかにした (Kumagai et al. *PNAS*. 2023)。

## B01 新井班

「炎症性組織レジリエンスにおける修復的マクロファージの役割の解明」

本研究班では、組織傷害を起因とした炎症の回復期に出現する修復的マクロファージの役割に注目し、その役割を明らかにすることで、炎症性組織レジリエンスにおける臓器横断的分子メカニズムの解明を目指した。特に修復的マクロファージが発現すると考えられるスカベンジングタンパク質 Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM、遺伝子名 CD5L)に着目し、脳梗塞、高眼圧症、自己免疫性関節リウマチ等、様々な疾患における AIM とマクロファージの修復的役割について解析を進めた。

脳梗塞では、マウスに中大脳動脈閉塞 (MCAO) で病態を誘導すると、CD11b 陽性細胞において AIM の発現が誘導されることが既に見出されているが、その経時的変化や、発現する細胞種について、詳細は明らかにされていなかった。そのため、MCAO 処置後、経時的に脳梗塞組織から CD45 陽性細胞を単離し、single cell レベルでの遺伝子発現解析を行った。その結果、脳組織における CD11b+マクロファージ系細胞は、脳梗塞の誘導と炎症、その収束に伴い、その population の規模や質が大きく変遷することを明らかにし、そのうちの一部に AIM を発現する細胞が存在することを見出した。

また、マクロファージによる貪食が重要な器官として眼に注目した。前眼房を満たす房水は毛様体の血管から滲出され、シュレム管から外部へ流出するが、老化等を原因として食細胞機構が劣化して房水環流障害を引き起こすと高眼圧症を誘発する。野生型マウスの眼組織を解析したところ、AIM は毛細血管、繊維柱体、網膜に局在し、それらは眼組織に存在する F4/80 陽性ミクログリアと共局在しており、AIM が生理的に眼の恒常性維持に関与していることを見出した。

その他、関節リウマチにおいてもマウスにおいてコラーゲン抗体誘発性関節炎 (CAIA) モデルを用いて解析を行った。その結果、AIM は DAMPs の除去を介して関節炎に抑制的に働いており、AIM およびその発現細胞が多様な疾患病態において炎症収束を介し組織修復に寄与することが示された。以上から、組織に存在するマクロファージのうち AIM を発現する細胞は上記の作用を介して修復的に組織回復に寄与していると考えられた。

## C01 三上班

「消化器系臓器における組織障害エントロピーの解明と新規治療法の開発」

〈令和3年度〉

炎症性腸疾患 (IBD) や手術に続発する腸管線維化は、その後の腸管狭窄や腸閉塞の原因となる。すなわち、炎症性腸疾患の治療の進歩に伴い、自覚・他覚所見や臨床検査値の改善により臨床的には一見「収束」したように見える炎症であるが、様々な組織常在性の免疫細胞およびストローマ細胞集団が炎症についての情報を記憶しており、慢性炎症後の腸管内における不可逆的な組織障害エントロピーの増大が進行している可能性が示唆される。肝臓の線維化病態である肝硬変においても同様のメカニズムの存在が示唆され、本検討課題では、組織障害エントロピーの統合的理解を通じて、免疫学的、分子生物学的、微生物学的に、消化器臓器における炎症・再生・線維化の克服を目指す。

腸管組織常在細胞のうち、まず腸管ストローマ細胞に着目して研究を開始した。本年度は、マウスの腸管検体および、およびヒト患者より供与いただいた腸管切除検体を、ストローマ細胞集団を FACS により単離、1 細胞遺伝子発現解析を行った。得られたデータを既に研究室内で確立している解析 pipeline を用いて検討を行ったところ、従来広義の線維芽細胞の定義である Vimentin + Desmin - 集団の中には、線維芽細胞の他にもグリア細胞、血管周皮細胞、平滑筋細胞など多様な集団が存在していることが明らかとなった。さらに解析を進め、腸管局所における線維芽細胞の多様性とマウス・ヒト間での相同性および相違性を明らかにした。

〈令和4年度〉

我々は、前年度までの検討で、ヒト検体を用いて腸管ストローマ細胞のなかでも線維芽細胞に着目して 1 細胞遺伝子発現解析を行なったところ、2 つの明確な細胞集団の存在が確認され、これらの線維芽細胞集団は遺伝子発現プロファイルが大きく異なる集団であることを見出した。さらに、慢性 DSS モデルを用いて腸管内の組織常在細胞を測定したところ、DSS を 2 サイクル投与後の腸管は、組織学的には正常マウスと明らかな変化は認めないレベルに炎症収束を認めているものの、細胞レベルにおいては、線維芽細胞分画の存在比率が定常状態とは異なり、不十分な組織修復レジリエンスの結果として蓄積する腸管エントロピーが細胞レベルで存在する可能性が示唆された。腸管エントロピーのさらなる理解のために、慢性炎症収束時におけるストローマ細胞の遺伝子発現パターンを経時的に scRNA-seq 解析を行い、慢性炎症収束時に増加する組織常在細胞集団のマーカーを scRNA-seq 解析により洗い出しに成功した。

<令和5年度>

我々は、前年度までの検討で、ヒト検体を用いて腸管ストローマ細胞のなかでも線維芽細胞に着目して1細胞遺伝子発現解析を行なったところ、2つの機能的に異なる明確な細胞集団の存在を見出した。腸管エントロピーのさらなる理解のために、慢性炎症収束時におけるストローマ細胞の遺伝子発現パターンを経時的に scRNA-seq 解析を行い、慢性炎症収束時に増加する組織常在細胞集団のマーカ―を scRNA-seq 解析により洗い出しに成功した。さらに現在、得られた結果より、ヒト・マウス線維芽細胞の相同性・相違性を解析、検証し、分画や鍵となる転写因子やエフェクター分子の相同性を明らかとした。また、慢性炎症収束時に増加する組織常在細胞集団に高発現するマーカ―を洗い出し、転写因子についてのレポーターマウスを作成したところ、腸炎モデルマウスにおいてマーカ―遺伝子陽性の細胞集団の増加を認め、IBD 患者検体での検討においても同様の知見を得た。また、慢性炎症収束時に増加する組織常在細胞集団に高発現するエフェクター分子の中和により、腸管線維化の著名な改善を認めており、この細胞分画の炎症収束における生物学的意義を明らかとした。