

領域略称名：炎症細胞社会

領域番号：4901

令和元年度科学研究費助成事業  
「新学術領域研究（研究領域提案型）」  
に係る中間評価報告書

「予防を科学する炎症細胞社会学」

（領域設定期間）

平成29年度～令和3年度

令和元年6月

領域代表者 東京理科大学・生命医科学研究所・教授・松島 綱治

# 目 次

## 研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	5
2. 研究の進展状況	7
3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況	10
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	11
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	14
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	19
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	21
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	22
9. 総括班評価者による評価	23
10. 今後の研究領域の推進方策	24

**研究組織** (総：総括班, 計：総括班以外の計画研究, 公：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総	17H06391 予防を科学する炎症細胞 社会学	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	松島 綱治	東京理科大学・生命医科学研究所・教授	27
A01 計	17H06392 肺線維症における炎症細胞 社会	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	松島 綱治	東京理科大学・生命医科学研究所・教授	4
A01 計	17H06395 炎症細胞社会における臓 器脂質の量的質的変容が もたらす炎症と線維化の 機序と予防戦略	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	島野 仁	筑波大学・医学医療系・教授	6
A01 計	17H06393 肝硬変における炎症細胞 社会の解明	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	金子 周一	金沢大学・医学系・教授	3
A01 計	17H06394 進行性腎障害における慢 性炎症の意義とそれに立 脚した分子予防学の構築	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	和田 隆志	金沢大学・医学系・教授	7
A02 計	17H06396 環境ストレスによる生体 応答、エピゲノムとプロ テオーム解析	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	大迫 誠一郎	東京大学・大学院医学系研究科 (医学 部)・准教授	10
A02 計	17H06397 炎症細胞社会の中での R N F 2 1 3 変異によるか く乱と血管閉塞性病変形 成の解明	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	小泉 昭夫	京都大学・医学研究科・教授	11
A02 計	17H06398 ケミカルバイオロジーを 用いた炎症性疾患に対す る分子標的予防研究	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	酒井 敏行	京都府立医科大学・ 医学 (系) 研究科 (研究院)・教授	3
A03 計	17H06399 単一細胞シーケンスデー ータに基づく細胞社会学 のための情報手法の開発 とデータ解析	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	池尾 一穂	国立遺伝学研究所・生命情報研究セン ター・准教授	4
総括・計画研究 計 9 件					
A01 公	18H05023 炎症細胞社会による心臓 恒常性維持と心不全の機 序解明	平成 30 年度 ～ 令和 1 年度	眞鍋 一郎	千葉大学・医学 (系) 研究科 (研究院)・ 教授	3
A01 公	18H05024 RNA 機能変化を端緒と した炎症細胞社会学の確 立	平成 30 年度 ～ 令和 1 年度	大塚 基之	東京大学・医学部附属病院・講師	1
A01 公	18H05028 腸損傷後の再生起点細胞 の同定と関連炎症細胞社 会ネットワークの解明	平成 30 年度 ～ 令和 1 年度	樗木 俊聡	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・ 教授	2
A01 公	18H05032 線維化を司る非免疫系環 境因子の研究	平成 30 年度 ～ 令和 1 年度	佐藤 荘	大阪大学・免疫学フロンティア研究セ ンター・准教授	1

A01 公	18H05037 がん細胞依存性炎症が全身に及ぼす影響の統合的解明	平成30年度 ～ 令和1年度	弓本 佳苗	九州大学・生体防御医学研究所・助教	1
A01 公	18H05042 ミクログリア活性化のコントロールによる自閉症発症の制御	平成30年度 ～ 令和1年度	久保田 義頭	慶應義塾大学・医学部・教授	1
A01 公	18H05045 自然免疫受容体を介した腸管免疫の制御と全身免疫への影響の解析	平成30年度 ～ 令和1年度	岩倉 洋一郎	東京理科大学・生命医科学研究所・教授	9
A01 公	18H05046 肺線維症を自然発症するマウスを用いた細胞ネットワーク解析	平成30年度 ～ 令和1年度	本村 泰隆	理化学研究所・生命医科学研究センター・研究員	4
A01 公	18H05047 死細胞を中心とした炎症細胞社会の時空間的同定と炎症抑制機構の解析	平成30年度 ～ 令和1年度	今川 佑介	大阪国際がんセンター研究所・研究員	2
A02 公	18H05022 虚血ストレスによる炎症誘導機構の解明とその制御	平成30年度 ～ 令和1年度	渋谷 彰	筑波大学・生存ダイナミクス研究センター・教授	7
A02 公	18H05025 アレルギーの予防を志向した脂質環境整備に基づく炎症細胞社会の統制機序の解明	平成30年度 ～ 令和1年度	村上 誠	東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・教授	2
A02 公	18H05026 老化細胞が引き起こす慢性炎症機構の解明と予防法の確立	平成30年度 ～ 令和1年度	城村 由和	東京大学・医科学研究所・助教	1
A02 公	18H05033 光遺伝学的手法による局所的に出現した変異細胞の炎症細胞社会における意義解明	平成30年度 ～ 令和1年度	高山 和雄	大阪大学・薬学研究科・助教	1
A02 公	18H05036 代謝ーエピゲノムのクロストークによる慢性アレルギー性炎症の細胞社会形成	平成30年度 ～ 令和1年度	山下 政克	愛媛大学・医学系研究科・教授	3
A02 公	18H05039 炎症細胞社会に焦点を当てた閉経後NASH肝癌の発症機構の解明と予防戦略の開発	平成30年度 ～ 令和1年度	小川 佳宏	九州大学・医学（系）研究科（研究院）・教授	6
A02 公	18H05041 炎症の遷延化をもたらすサイトカイン遺伝子群エピジェネティック制御	平成30年度 ～ 令和1年度	森口 尚	東北医科薬科大学・医学部・教授	3
A03 公	18H05031 単一細胞シーケンスデータを用いたネットワーク分析モデルと高速化技術	平成30年度 ～ 令和1年度	浅野 泰仁	京都大学・情報学研究科・准教授	2
A03 公	18H05035 生体イメージングによる炎症細胞の遊走動態の解析とシミュレーション手	平成30年度 ～ 令和1年度	松田 秀雄	大阪大学・情報科学研究科・教授	2

	法の開発				
公募研究 計 18 件					

# 研究領域全体に係る事項

## 1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募研究領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

### 1) 研究の学術的背景

急速に高齢化が進行する我が国の社会を持続可能なものとするためには、**慢性炎症を基盤とする生活習慣病・線維症・がんなどを予防し、また一度発症しても早期に診断・介入する健康維持システムの構築**が喫緊の課題である（図1）。従来の予防医学では、疫学および生化学・細胞生物学に基づき危険因子を推測し、健康リスクを低減するアプローチに主眼が置かれてきた。古典的な疫学は、疾患の発症における多数の危険因子の存在、例えば**自然環境、社会環境、労働環境などの外的環境因子や、生活習慣などで変化する内的環境因子**を詳らかにし、時として疾患の克服をもたらした。また、ヒトゲノムプロジェクトに端を発したゲノム疫学の進歩は、ゲノム点変異などの遺伝要因の解明に加えて、多くの難治性疾患の発症には**遺伝要因以外の外的・内的環境因子**が大きな影響を与えること、すなわち可塑性があるが故に予防可能であることも明らかにした。しかしながら、日常生活から全ての危険環境因子を排除することは至難であることから、予防医学における現実的な課題は、疾患の生物学的な発症機序に基づくリスクの重み付けと、バックアップとしての疾患の早期診断・介入手段の確立といえる。生化学・細胞生物学的な疾患へのアプローチは、慢性炎症をもたらす個々の環境構成物質、例えば活性酸素種や毒性物質などの化学的因子や微生物成分などに対する細胞・分子レベルのストレス応答を解明してきた。一方、臓器・個体レベルにおいて、**細胞・組織・個体という各階層で働く恒常性維持機構**（例えば免疫システムによる非自己・異常自己の排除や、傷害部位における治癒応答など）が、ストレス応答によりいかに破綻し、慢性炎症性疾患の病像に帰結するのかは、未だブラックボックスの中にあり、それらの機序に対する理解は、予防医学に求められる要求を満たすに至っていない。

時間軸で慢性炎症性疾患の進展を考えた場合、個体に対する内的・外的環境因子の侵襲は、免疫系や内分泌系などを介する生体防御（適応）機構としての炎症を惹起する。微弱な炎症が持続または繰り返すことで、自覚症状を伴わない組織病変（**未病状態**）を経て、細胞・組織に

機能障害を伴う異常な適応状態が定着し（**炎症記憶**）、この慢性炎症状態が持続すると、**線維化などにより臓器の機能異常が不可逆化**し、糖尿病、脳・血管障害、慢性腎臓病や肝臓疾患などの生活習慣病に至る。また、慢性炎症に伴う細胞増殖の亢進や酸化ストレスなどは発がんの温床ともなる。

炎症記憶は、細胞レベルでは遺伝子変異、エピゲノム変化、異常なタンパク質の蓄積として現れる一方、組織・臓器レベルでは、性質の異なる個々の常在組織細胞と浸潤白血球が織りなす細胞間相互作用の変質、低酸素状態、非生理的な代謝応答、細胞外基質・液性因子ネットワークの変質といった“場の記憶”としても想定できる。このような炎症の場は、性別、年齢、職業や能力などが異なる個々の人間から構成され、流動性を持つ個人間の繋がりや、組織に定められたルールを基礎にして成り立つ人間社会に例えることができよう。従来の免疫学的・病理学的アプローチに基づく炎症研究アプローチは、組織全体もしくは数百～数万個の細胞からなる細胞集団における質的、量的変化を平均化して捉えるものであり、未病状態、すなわち局所的にごく一部の細胞に異常が生じ、その異常が周辺細胞にも影響を及ぼすことで生じる細胞社会の変容や、その複雑な動作原理を解明することは困難であった（図2）。この限界を克服すべく、領域代表者と分担研究者の橋本らは、数千から数万個の単位で個々の細胞の遺伝子発現プロファイリングを可能とする、マイクロデバイスを用いた**包括的 single-cell transcriptome (SCT)**解析技術を開発した。この技術は、未病状態におけるごく少数の異常細胞の捕捉、炎症組織を構成する個々の細胞が持つ性質と役割の解明に加え、情報科学との融合により、多数の細胞間相互作用モデルの構築、それに基づく炎症記憶の形成過程の解明をも可能にし得る強力なツールである。さらに、上記細胞間相互作用モデルに対し、各1細胞の時空間動態や組織内局在の情報を加えることで、炎症組織を1細胞単位で立体的に再構築できる。このように、SCT解析技術により、従来の集団的視点とは全く反対の目線、すなわち個々の1細胞と細胞同士の相互作用から観た炎症組織像“**炎症細胞社会**”を語る事が可能になったといえる（図2）。加えて、炎症細胞社会を構成する細胞のエピゲノム変動情報、炎症組織の各部位におけるプロテオーム・メタボローム変動情報を、細胞間相互作用モデルと統合することにより、未病から慢

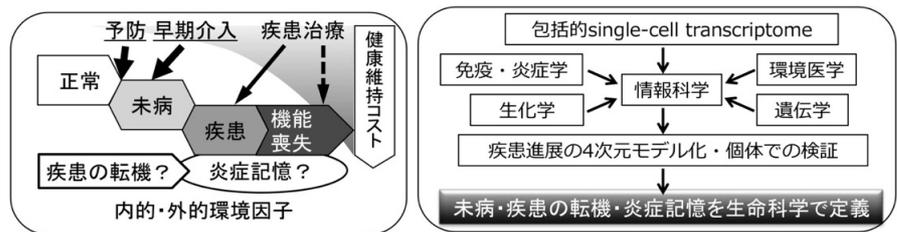


図1: 予防・未病への早期介入による健康維持戦略

性炎症、不可逆的な疾患へと進展する炎症記憶の成立過程の解明もまた期待できる。

本研究領域では、SCT解析技術を基盤技術として、臨床医学、炎症学、免疫学、病理学、分子生物学、生化学、環境医学、社会予防医学、合成生物学などの生命科学と、計算生物学、数理社会学、社会科学などの情報科学を統合した、“予防を科学する炎症細胞社会学”を創成する(図2)。具体的には、環境因子によって惹起される種々の難治性慢性炎症性疾患モデルを対象とし、初期炎症から未病、慢性炎症、そして不可逆的な線維化へと連続的に推移する過程における数千個の組織構成細胞それぞれについて、「細胞状態変数」を収集蓄積し、統合する。変数として、時間情報(病期)、個々の細胞のトランスクリプトーム、位置(組織内局在、相対的位置関係)、形態などの定性的・定量的情報を用いる。加えて、炎症の場におけるエピゲノム、プロテオーム、メタボロームの変動情報を取得した上で、細胞状態変数との相関を解析する。特に転写産物相対量のプロファイルが異なる細胞間で相関する場合、その遺伝子同士は細胞間で機能的に相互作用していると仮定できる。そこで、そのような相関する遺伝子について、既知機能情報に基づき、相互作用によりもたらされ得る生化学・分子生物学・細胞生物学的帰結を推定しモデル化する。さらに、全ての相互作用の総体を、炎症組織において観察される様々な状態変化と関連づけるモデルを構築し、「場の記憶」を細胞ならびに細胞集団の状態変化として記述する。それは一種の仮説であるので、ゲノム編集技術による遺伝子ノックアウト、遺伝子ノックダウンなどの手法を用いて、人為的に相互作用する遺伝子の状態を変更し、上記モデルから予測できる結果が得られるかどうかを観察することで、モデルの正しさを検証する。最終的に、これらの実験系および情報系の技術統合により絞り込んだ疾患の早期診断・介入標的について、臨床応用可能な診断手法、介入予防薬剤の開発を試みる。

本領域研究を通して、日常生活で曝露する種々の内的・外的ストレス侵襲から未病、慢性炎症性疾患に進展する過程の各段階に関連する分子、細胞、シグナル経路、代謝経路を有機的に統合した“**炎症の起点、遷延化、不可逆化の場の記憶としての炎症細胞社会**”が確立できる。疾病の転機を定量的な分子、細胞情報として定義することで、生命科学の言葉で慢性炎症性疾患の転機を如何に制御すべきかを語る新たな予防医学の創成に繋がる。すなわち、種々の慢性炎症性疾患に関する炎症細胞社会のシミュレーションモデルは、環境リスク因子を数値化し、適切なリスク回避を可能にする。本シミュレーションモデルによるリスク予測は、転写産物・個々の細胞の性質・細胞間相互作用の情報に基づいている点で独自であり、患者集団のゲノム変異情報に基づくリスク予測のアプローチであるGWASとは出発点異なる。そのため、重複しない両アプローチを組み合わせることで、より精度の高いリスク予測と積極的な予防・治療介入が可能になると期待している。また、種々のポジティブ、ネガティブフィードバック機構を加味した炎症細胞社会のシミュレーションモデルを構築することで、疾病への転換機序に基づく確度の高い分子標的予防戦略が可能になると期待している。本領域で行う種々の慢性炎症疾患モデルの学術的機序解析の中から出て来た、診断・予防のための分子標的、介入阻害・促進物質を領域内で総合的に評価し、慢性炎症性疾患を対象とした臨床応用に関する検討も実施する。

環境医学的には、種々の環境化学物質の侵襲機序がさらに解明され、生体・細胞内標的分子、修飾機序が解明される。炎症研究においても炎症組織をsingle-cellレベルから観た多数の組織細胞、浸潤白血球の活性化・分化の上での多様性、相互作用を全く新しい次元/角度から観ることが出来るようになる。計算生物学・情報科学的には、炎症状態の炎症細胞社会応答の、全く新しい予測シミュレーションモデルが得られるばかりでなく、様々な分野に応用されつつある包括的SCTにおいて、その膨大なデータを解釈するためのデファクトスタンダードとなりうる我が国発の解析基盤の確立にも繋がる。疾患形成過程を俯瞰し、薬剤の効果予測を可能にする炎症細胞社会シミュレーションモデルの利用プラットフォームを広く公開することで、薬剤の新たな対象疾患の発見や、全く新しい作用点を標的とした創薬などを推進できると期待している。炎症の遷延化・炎症記憶・不可逆性がもたらす線維化機序を明らかにすることは、生体防御学、医学研究において最も重要なenigmaを解決する、非常に挑戦的なテーマである。

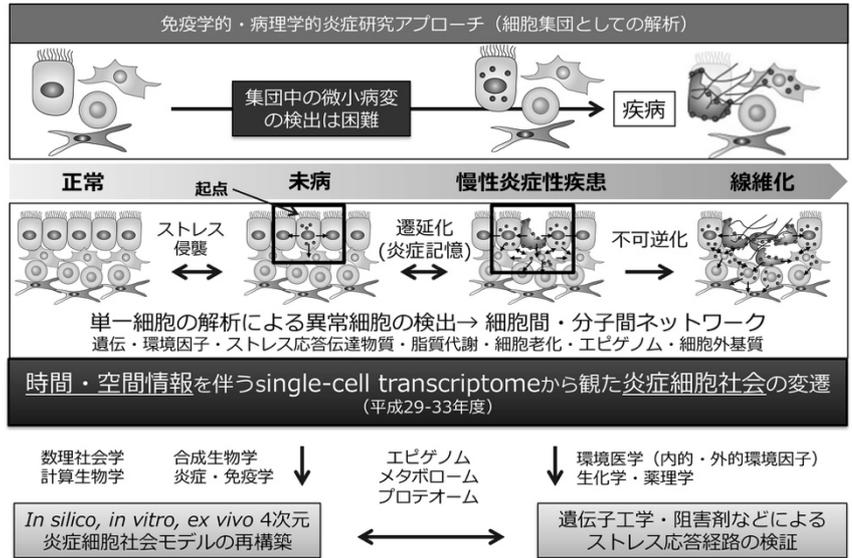


図2：予防を科学する炎症細胞社会学の創成

## 2. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する〕（3ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

本研究領域では、高齢化社会における喫緊の課題である治療から予防へのパラダイムシフトをもたらすべく、慢性炎症性疾患の起点、未病、遷延化（炎症記憶）、線維化という炎症細胞社会の変遷を明らかにし、その動作原理に基づく早期診断マーカー、分子予防標的戦略の確立を目指す。現在までに各研究班の研究により、包括的 single-cell transcriptome(SCT)解析に基づく炎症細胞社会の変遷の解明、新規予防標的分子の発見、分子予防のための薬剤スクリーニング、予防予測モデルのための各種数理解析系の開発が進んでおり、当初目的に照らして順調に進行しているといえる。

**A01：慢性炎症性疾患における炎症細胞社会の確立**（松島班、金子班、和田班、島野班）では、性質の異なる主要臓器を研究対象として、種々の環境要因に起因する慢性炎症性疾患モデルを解析し、時間軸・空間軸を含めた形で炎症細胞社会の変遷を明らかにすることを目的としており、当初の予定を順調に達成している。以下、項目 A01 の計画研究班ごとの進展につき記載する。

**肺線維症における炎症細胞社会（松島班）**：SCT 解析により肺線維症の線維化病変における炎症細胞社会の変遷と、そのモデル化、動作原理の解明を行った。現在までに、線維化モデルマウスにおける経時的 SCT 解析データセットを独立に2つ、ヒト線維化肺手術検体の SCT 解析データを1つ得ている。それらデータをもとに、液性因子-リガンド対応関係に基づく細胞間相互作用ネットワークの再構成に成功し、その動的変動も見出している。線維化が始まる時点で新たに現れるネットワーク中には、既知の抗線維化薬標的分子を中心としたものの他、新規肺線維症予防標的を複数見出し、実際にその中の一つがブレオマイシン誘導肺線維症に対し予防効果を発揮することを見出している。その他炎症細胞社会 *in vitro* 再構成のための新規 3D オルガノイド培養系の確立にも成功した。取得した大規模炎症細胞社会データを領域 A03 と共有しオンライン上での討議を重ね、上記のプロトタイプを発展させた炎症細胞社会モデル作成を進めている。

**肝硬変における炎症細胞社会の解明（金子班）**：SCT 解析・網羅的遺伝子発現解析により単純性脂肪肝から非アルコール性肝疾患・肝炎（NAFLD/NASH）、肝硬変への進展における炎症細胞社会の変遷と、そのモデル化、動作原理の解明を行う。現在までに、高脂肪食、動脈硬化高脂肪食、およびコリン欠乏・メチオニン減量負荷という、異なる機序によるマウス NASH モデルの8週後の肝臓の SCT 解析データセットを得ている。SCT 解析より、各モデル特異的に、肝細胞集団やマクロファージの亜型が出現すること、また金子班の班員が以前報告したセレノプロテイン P の hetero な発現パターンを見出した。ヒト NAFLD/NASH における解析研究では、NAFLD 110 症例の肝組織の包括的遺伝子解析を行い NASH への進行に伴い変動するシグナルパスウェイを同定した他、ヒト NAFLD/NASH 肝組織を用いた SCT 解析のため、ヒト肝癌組織を用い解析至適条件の設定のための予備実験を完了した。

**進行性腎障害における慢性炎症の意義とそれに立脚した分子予防学の構築（和田班）**：SCT 解析・網羅的遺伝子発現解析により、重度の感染症・敗血症に伴う急性腎障害（AKI）・腎不全への進展における未病状態の定義、炎症細胞社会の変遷と、そのモデル化、動作原理の解明に取り組んでいる。現在までに、MRSA の投与量により、腎機能が正常な未病状態、腎機能低下した発症状態の再現が可能な新規マウス敗血症関連 AKI モデルを確立した。本モデルを用い、未病腎とコントロール腎の SCT 解析データを得ている。本データ解析により、未病腎の腎機能は正常かつ病理所見においても、尿細管・間質障害は軽度にとどまるにもかかわらず、SCT 解析では各種細胞 lineage の細胞クラスターの重なりが少なく、個々の細胞の遺伝子発現が大きく変化していることが明らかとなり、未病状態の評価や関与しうる分子・細胞の推定が可能となった。未病状態の解明に加えて、疾患の発症予防の可能性についても検討し、新規に和田班により見出された腸内細菌由来分子 X が、カテーテル上での MRSA の接着・バイオフィーム形成能を低下させることを見出した。

**炎症細胞社会における臓器脂質の量的質的変容がもたらす炎症と線維化の機序と予防戦略（島野**

**班)**：脂質合成転写因子 SREBP-1 や栄養ストレス応答転写因子 CREBH による栄養制御、脂肪酸伸長酵素 Elovl6 による脂肪酸組成制御が、代謝性疾患に伴う脂質代謝異常や標的臓器での炎症細胞社会の変遷、機能異常に果たす役割を、各種 KO マウスや SCT 解析などにより解明することに取り組んでいる。現在までに、SREBP-1 の新規切断酵素を同定し、その KO マウスを作成し、生理的な機能をマウス個体レベルで検証を行った。CREBH は肝臓、小腸に発現するが、それぞれの組織特異的 KO マウスが生活習慣病の末期症状である動脈硬化を進展させることを明らかにした。db/db マウスの糖尿病発症における膵ラ氏島の炎症細胞社会の変遷を解明するため、正常マウスを含む経時的な 3 点の SCT 解析データを得た。その結果、16 の細胞集団に分けられ、特に、 $\beta$  細胞は正常マウスと db/db マウスでは異なる細胞集団を形成し、db/db マウスでは 6 週齢から 10 週齢にかけて漸次的な 4 つのクラスターに分けられ、未病→症状の悪化の過程を反映していると考えられた。また、 $\alpha$  細胞、 $\delta$  細胞、マクロファージ、血管内皮細胞の集団の中でも、正常および糖尿病発症初期、発症後で細胞の分布に特徴があり、これらの細胞集団にアノテーションされた遺伝子を解析していく中で、膵島の糖尿病発症における未病マーカーの候補を複数見出した。

**A02：環境因子による炎症細胞社会の制御と分子標的予法の確立**（大迫班、小泉班、酒井班）では、慢性炎症・生活習慣病に関わる環境ストレス、とりわけ環境化学物質、遺伝要因とシアストレス、低酸素ストレスなどの生理的要因の連関、細胞老化の分子機序を解明し、A01、A03 との連携のもと、炎症細胞社会の制御標的を探索することを目的としており、当初の予定を順調に達成している。以下、項目 A02 の計画研究班ごとの進展につき記載する。

**環境ストレスによる生体応答、エピゲノムとプロテオーム解析**（大迫班）：環境化学物質の低用量曝露による、未病状態から臓器障害へと至るモデルとして、薬物代謝第一相酵素の転写誘導を制御する Ahr および第二相酵素の転写誘導を制御する Nrf2 の KO マウスを利用した解析を行っている。Ahr は環境ストレスにより体内で発生したトリプトファン光代謝物の分解を、CYP 誘導を介して制御することが示されており、Ahr KO マウスでは化学物質の投与なしに種々の病態を呈することが知られている。新たに行ったフェノタイプ解析により、肝線維化や大腸の慢性炎症が認められ、肝臓 DNA のメチローム解析により複数のメチル化変動 CpG サイトを見出した。一方、化学物質としてソフトな親電子性物質群（アクリルアミド（ACR）、1,2-ジクロロプロパン（1,2-DCP）、1-ブロモプロパン（1-BP））曝露による中枢神経系障害、発がん機構について解析した。ACR モデルでは、Nrf2 KO マウスにおいて複数の評価軸により、中枢神経障害が増悪することが見出された。1,2-DCP 曝露モデルでは、本邦でも社会問題となった胆管がん発生に AID の発現上昇が関与することを見出すとともに 1,2-DCP のマクロファージ・胆管上皮細胞への影響を解析するための *in vitro* 評価系を確立した。さらに、1-BP のラットへの曝露モデルでは、急性（1 日被曝）と慢性（12 週被曝）曝露での遺伝子発現差解析から、慢性曝露において肝臓・海馬の両者でともに変動する遺伝子群を見出し、異なる組織に共通する炎症細胞社会があることが示唆された。

**炎症細胞社会の中での RNF213 変異によるかく乱と血管閉塞性病変形成の解明**（小泉班）：頭蓋内内頸動脈を中心に閉塞性病変が認められる動脈疾患であるもやもや病の疾患感受性遺伝子は RNF213 であることを班員らは過去同定したが、その一つの点変異である R4810K によるもやもや病の浸透率は低い（1/150）ことも見出され、もやもや病未病状態が成立していると想定された。もやもや病変に至る時間経過、および脳血管以外の動脈閉塞性病変への関与、浸透率の低さを説明する環境要因、RNF213 の生理的機能、分子メカニズムは不明であった。本研究では、循環器系疾患における RNF213 の役割を遺伝疫学的に解明することおよび未病状態を破る環境要因を見出すこと（課題 1）、および RNF213 の生理的役割と病変形成における役割（課題 2）を並行して進めた。その結果、RNF213 R4810K は、脳梗塞、肺高血圧、冠動脈閉塞症を含む、全身の狭窄性病変に関わることを見出した。さらに、環境要因として、低酸素曝露および灌流量の低下が重要であり、腸管免疫の関与の可能性を見出した。審査時において指摘された未病状態については、有害な環境要因がない「安定平衡状態」と明確化できた。また課題 2 とした RNF213 が制御するシグナル経路の解明においては、RNF213 によるユビキチン化シグナルの減弱ともやもや病との関連を呈示する所見および、それにより制御されるシグナル経路および基質の同定の端緒となる手がかりを得た。

**ケミカルバイオロジーを用いた炎症性疾患に対する分子標的予防研究**（酒井班）：がん予防法の開発

に際し、発がんにも最も重要な分子を標的とした予防戦略が必要となる。研究代表者は、がん抑制遺伝子 RB が、極めて多くのがんで失活している最も重要ながん抑制遺伝子の一つであることに着目し、多くのがん予防成分が RB を再活性化することにより予防効果を発揮することを示してきた。一方で、RB 再活性化に付随して起こる「細胞老化」が生じる際に、種々の DNA 損傷が併存する場合に、senescence-associated secretory phenotype (SASP) とよばれる炎症が引き起こされる現象が報告されてきた。本研究では、この SASP が、RB を再活性化する予防法の弱点と捉え、SASP を阻害する戦略を構築することを目的とした。具体的には、SASP を阻害する物質や、NK 細胞の活性化により SASP を起こした細胞を排除する物質を、食品成分や和漢薬成分、既存医薬品からスクリーニングし、これらと RB 再活性化物質を組み合わせることで、より強力な安全な予防法を開発する。さらに、ケミカルバイオロジーの手法を用いて、SASP 阻害物質の直接の標的タンパク質を同定することで、SASP 阻害の分子機構を明らかにする。この研究を通して、新規慢性炎症制御法の開発及び新規予防制御標的分子の発見も目指す。SASP 阻害物質のスクリーニングに関しては、ヒト線維芽細胞株 BJ 細胞にブレオマイシンを添加することで SASP を誘導し、その際大量産生される IL-6 に対する抑制能で SASP 阻害効果を評価した結果、生薬由来のヒット化合物を見出すことに成功し、その機序解析を進めている。SASP 阻害物質による SASP 阻害機序解析として、SASP 阻害能を持つことが知られていた methyl caffeate に焦点をあて、半田ビーズに methyl caffeate を固定化したケミカルバイオロジーにより、結合するタンパク質 X を同定した。現在 X による SASP 阻害機構の解明を行いつつある。NK 細胞活性化物質のスクリーニングに関しては、NK 細胞活性化に重要な T-bet 転写活性の luciferase reporter 細胞(Jurkat-Tbx21-Luc2)と、和漢薬エキスをライブラリー (162 種類)、ならびに標準阻害剤キット (378 種類) の cell-based スクリーニングによって、T-bet 活性化生薬エキス 3 種類、阻害剤 2 種類を同定した。また、肺組織での腫瘍監視に組織成熟型の NK 細胞が重要であることを肺がん動物モデルで見出した。

**A03：炎症細胞社会情報学の確立** (池尾班) では、炎症記憶の形成過程を細胞や分子レベルでの細胞間相互作用として解明するために、数千個の細胞からなる炎症組織の構成細胞について、定性的・定量的情報を「細胞状態変数」として収集蓄積、統合に必要な手法の開発とそれを用いた実際のデータ解析を進め、単一細胞プロファイルに基づく、「炎症の場」としての細胞社会を記述することを目的としており、当初の予定を順調に達成している。大規模 SCT データの解析を可能とするパイプラインの整備、解析時間の効率化、単一細胞遺伝子発現プロファイルデータ解析手法の確立と解析に関しては、従来問題であった、発現プロファイルによるクラスタリングの結果が一定にならない問題を解消し、より最新のクラスタリング手法 (UMAP) を導入することにより鋭敏なクラスタリングが可能となった。さらに、クラスタリングの結果に対して統計的テストを行うことにより、クラスタリング結果の定量的な信頼性の指標を確立し、クラスターの数に関して統計的に評価できるようにした。上記解析フローの作成を終了し、これらの技術に基づいて各研究グループに対するデータ解析支援を開始した他、パイプライン化と自動化を進めている。SCT データによる細胞タイプの分類に基づいた、細胞集団遷移への単一細胞遷移の影響を評価、モデル化するための数理解析手法の検討に関しては、遺伝子発現プロファイルの共発現ネットワークの遷移を明らかにした他、従来の集団遺伝学や生物進化の研究で用いられてきた分子系統、集団進化モデルを応用し、単一細胞シーケンスデータからの突然変異サイトの抽出と変異に基づく細胞分類、系譜作成を検討開始した。SCT データの機能アノテーション (細胞種の推定や、中間的な遷移状態にある細胞の同定、マーカー遺伝子の抽出など) に関しては、公共データベースにある定常状態の各種 SCT 解析データをリファレンスとした、機械学習に基づく新規細胞種推定法の開発に成功し、現在その生物学的な汎用性を総括班、計画研究の各グループ (松島グループ：肺、島野グループ：膵臓、和田グループ：腎臓) のデータを用いて検証している。さらに、上記解析・情報共有・解析支援が滞り無く行われるよう、オンラインの討議システムを Slack 上に構築した。

### 3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

審査結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

#### 審査結果の所見において指摘を受けた事項

##### 留意事項

- ・ 個々の臓器の研究を統合する仕組み、単なる共同研究を超えた新展開をめざす戦略や仕掛けなど、領域内の有機的連携を強化するための方策の具体化が必要である。
- ・ それぞれの疾患で得られたデータ、異なる疾患から得られたデータを統合的に理解、発展させるため、どのような情報学的アプローチを進めるのかについて、より具体的かつ明瞭にし、研究を進める必要がある。

##### 参考意見

- ・ 予防に関して、各計画研究における具体的な出口戦略について、より明らかにされることが望まれる。

上記の留意事項に対応するため、下記の取り組みを行った。

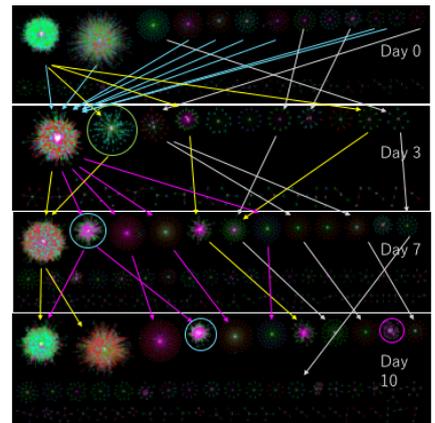
- ・ **Single-cell transcriptome** データにおける実験手法の影響を最小限とし、臓器固有または炎症に共通の炎症細胞社会を解明するため、細胞調製プロトコルの標準化ならびに単細胞懸濁液サンプルの品質管理を徹底した。また、A03 計画班および公募班は、実験間で生じる **bias** を補正する情報処理アプローチの検討や、機械学習をベースとした、各細胞 **lineage** における臓器横断的な特徴の抽出に基づく細胞リファレンス・アノテーション方法や、それから外れる新規細胞群の同定法の開発を進めている。
- ・ 各研究班の使用する疾患モデルについて、慢性炎症における **Key player** であるマクロファージ、線維芽細胞などの活性状態、エネルギー代謝、脂質代謝、細胞老化などの共通キーワードを基盤に議論を進めることで、臓器・疾患横断的な炎症細胞社会の解明に取り組んでいる。
- ・ 各計画班の疾患モデルから得られた **Single-cell transcriptome** データは総括班を介して A03（情報解析）の計画研究、公募研究と共有しており、新たな情報解析アプローチの開発に使用している。また、A03 情報解析チームが新たな手法の開発と検証のため必要とするデータセットを実験系研究班が取得するといった、双方向の共同研究を進めている。
- ・ 各疾患モデルの正常、未病、疾患といった各段階について **Single-cell transcriptome** データを取得する際に、病勢マーカー、フローサイトメトリーデータ、病理組織データなどの付随データを充実させ、ヒト疾患への外挿性を検証可能なデータとして蓄積している。
- ・ 予防への取り組みについて、総括班が中心となり領域内で同定・開発された予防薬・介入手段などについて予防・治療効果が見込まれる各臓器の炎症モデルへ応用する共同研究を推進している。

#### 4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ以内）

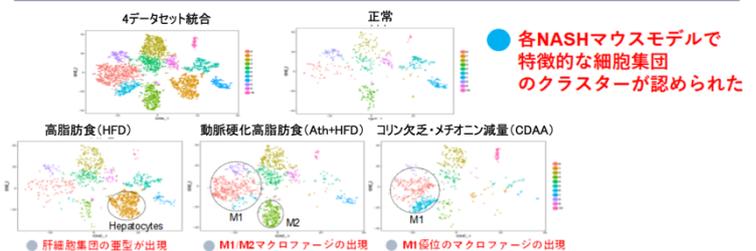
本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限る**こととします。

**A01(計画・松島)** 総括班と連携しブレオマイシン誘導肺線維化モデルの経時的 SCT 解析データ(day0,3,7,10, 合計 20802 個)を得た。線維芽細胞・マクロファージ・上皮細胞・内皮細胞間の相互作用を、シングルセルトランスクリプトームデータより再構成したところ、day7-day10 にかけて結びつきの強い相互作用ネットワークの種類が増加することが明らかとなった(右図)。また、ブレオマイシン傷害の早期からそのサイズを減少させる相互作用ネットワークとして細胞外基質因子 X を中心とした線維芽細胞ネットワークの存在を見出した。X 陽性線維芽細胞は気道・気管支周囲に限局しており、X を過剰発現させた線維芽細胞の予防的投与により、ブレオマイシン誘導肺線維症が抑制されることが見出された。加えて、A03 領域との連携によりモデル構築を進めるため、独立したブレオマイシン誘導肺線維症モデルの経時的解析(day0,3,7,10, 14, 21, 合計 31695 細胞)のデータ、ヒト線維化肺手術検体の SCT 解析データを得た。また Nx-1 Seq を拡張し、世界トップレベルの遺伝子検出感度・解析細胞数を両立した新規 SCT 解析法 TAS-seq の開発に成功し、総括班との連携し各計画研究・公募班の支援体制を拡充するとともに、本研究の成果である優れた SCT 技術の社会実装のため、SCT 解析・細胞調整を支援する東京理科大学発ベンチャー企業イムノジェネテクス株式会社の設立準備を行なった。肺線維症未病状態のモデルとして家族性肺線維症を誘発する変異タンパク質をドキシサイクリン投与により誘導できるマウスを樹立した(2018)。炎症細胞社会 *in vitro* 再構成のための新規 3D オルガノイド培養系の確立にも成功した(2017-2018)。



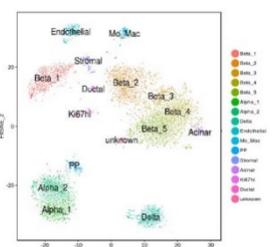
**A01(計画・金子)** マウス NAFLD/NASH モデルとして、高脂肪食 (HFD)、動脈硬化高脂肪食 (Ath+HFD) およびコリン欠乏・メチオニン減量 (CDAA) 負荷によるそれぞれ異なる機序によるマウス NASH モデルの 8 週後の肝臓を用いて設定した条件で総括班と連携し Nx-1 Seq 法による包括的 SCT 解析を行った。ヒト NAFLD/NASH における解析研究では、同意を得た NAFLD 110 症例の肝組織の包括的遺伝子解析を行い NASH への進行に伴い変動するシグナルパスウェイとして代謝シグナルを中心としたいくつかのパスウェイの変化を同定した。ヒト肝臓を用いた包括的 single cell transcriptome 解析のため、ヒト肝癌組織を用い Nx-1 Seq 法による包括的 single cell transcriptome 解析の至適条件の設定のための予備実験を総括班・炎症細胞社会解析センターの橋本と連携し行った(2018)。

#### 各種NASHマウスモデルを用いたNx1-Seq解析



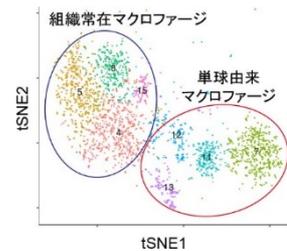
**A01(計画・和田)** MRSA の投与量により、腎機能低下を認める発症群、および腎膿瘍は軽度だが腎機能低下を認めない未病群を作成する敗血症関連 AKI モデルの確立に成功した(2017-2018)。

**A01(計画・島野)** CREBH 遺伝子改変マウスによる動脈硬化病態への影響：動脈硬化：動脈硬化モデルマウス(LDLR KO)との交配により、LDLR/CREBH DKO マウスでは動脈硬化が促進され、小腸または肝臓特異的 LDLR/CREBH DKO マウスでの検証により、小腸からのコレステロール吸収の増加、肝臓での脂肪酸・コレステロール合成促進が原因で動脈硬化が発症することを見出し、腸肝の CREBH が関係して脂質代謝の恒常性を維持し、動脈硬化病態に関与していることを見出した(論文投稿中)。脂肪酸伸長酵素 Elov16 による炎症・線維化の制御機構の解明：膝島における炎症と糖尿病発症との関係、さらには Elov16 欠損による改善効果のメカニズムを解明するため、まずはマウスの膝島から安定して single cell 調整が可能な手法を確立し、総括班支援のもと包括的 SCT 解析を実施し、データを得た。細胞クラスタリング解析を行った結果、16 の細胞集団に分けられることが明らかとなった。



これらの細胞集団にアノテーションされた遺伝子を解析していく中で、膝島の糖尿病発症における未病マーカーの候補を複数見出した (2017-2018)。

**A01(公募・眞鍋)** 心臓の恒常性と病態を制御する炎症細胞社会について、マクロファージと線維芽細胞の SCT データを取得し、各細胞がさらにサブpopulationに分類できることを見だし、これらの細胞間相互作用としてリガンド-受容体のペアを同定した。また、ストレス等による機能変化を解析するため、圧負荷や心筋梗塞でのシングルセル解析を行った。これらにより、特にマクロファージにおいて、従来のバルク RNA-seq では認められなかった遺伝子発現のダイナミズムを見だし、これを制御する転写ネットワークの同定を進めた(2018)。



その他、皮膚における炎症細胞社会の解析 (公募・村上)、腸管における炎症細胞社会 (公募・岩倉)、肝臓 crown-like structure の炎症細胞社会への関与 (公募・小川) を総括班支援のもと解析を進めている (2018)。以上のように、当初領域計画通り多種多様な臓器・疾患における炎症細胞社会の動きの実態と未病状態、予防標的などが順調に解明されつつある。

## A02 : 環境因子による炎症細胞社会の制御と分子標的予法の確立

**A02(計画・大迫)** ソフトな親電子性物質 1,2-ジクロロプロパン (1,2-DCP) による肝臓と海馬の炎症細胞社会への影響解析のため、ラット曝露による胆管障害モデルの確立に成功し、*in vitro* の細胞間相互作用解析により 1,2-DCP の胆管細胞の DNA ダメージが、胆管細胞-マクロファージの液性因子を介した相互作用により誘導されることを見出した(2017-2018)。

**A02(計画・小泉)** R4810K 変異を有するもやもや病患者由来の iPS 細胞株、同一 iPS 由来で当該変異を野生型に戻した iPS 細胞株を得ることに成功した。さらに、もやもや病で異常が認められる血管内皮細胞や平滑筋細胞への分化系を整えた (2017-2018)。

**A02(計画・酒井)** 天然物ライブラリーから、SASP を阻害できる天然物のスクリーニングを行った。ヒト線維芽細胞株 BJ 細胞にブレオマイシンを添加することで SASP を誘導する系を構築し、IL-6 の誘導の抑制能を指標としたスクリーニングを行い、ヒット化合物として生薬の A に含まれる B と生薬の C に含まれる D を発見した。これらのヒット化合物による、その他の SASP factor である IL-8 と CCL20 の誘導阻害能を検討し、D を新規の SASP 阻害物質として見出すことができた。SASP 阻害物質による SASP 阻害機序解析として、SASP 阻害能を有する methyl caffeate と結合するタンパク質 X を同定し、現在 X による SASP 阻害機構の解明を行っている。NK 細胞活性化物質のスクリーニングに関しては、NK 細胞活性化に重要な T-bet 転写活性の luciferase reporter 細胞(Jurkat-Tbx21-Luc2)と、和漢薬エキスをライブラリー (162 種類)、ならびに標準阻害剤キット (378 種類) の cell-based スクリーニングによって、T-bet 活性化生薬エキス 3 種類 (E、F、G)、阻害剤 2 種類 (H、I) を同定した。また、肺組織での腫瘍監視に組織成熟型の NK 細胞が重要であることを肺がん動物モデルで見出した(2017-2018)。(A-I は種名、物質名などの仮称)

**A02(公募・城村)** 生体内における老化細胞の特性や細胞起源・蓄積のメカニズムの解明から新たな老化予防法の開発につなげるため、生体内における老化細胞を一細胞レベルで可視化・単離することが可能な新規マウスモデル (p16INK4A-CreERT2/ROSA26-lsl-tdTomato) の樹立に成功した。さらに、老化細胞の代謝特性に着目して、グルタミン代謝酵素阻害剤が老化細胞除去薬として有効であることを見出し、特許出願・論文投稿中 (Johmura et al. Nature, under review) である(2018)。(出願番号: TPJ0232UVT)。

以上のように、当初の領域計画通り、環境ストレスの炎症細胞社会への影響の解明や、慢性炎症病態の新たな予防戦略の策定のための、新規予防薬候補分子の同定が進んでおり、A02 領域も順調である。

**A03(計画・池尾)** SCT データ解析に関し、従来問題であった、発現プロファイルによるクラスタリングの結果が乱数設定に依存し一定にならない問題を解消し、より最新のクラスタリング手法 (UMAP) の導入、クラスタリングの結果に対しての統計的テストを組み入れることにより、クラスタリング結果の定量的な信頼性の指標を確立し、クラスターの数に関して統計的に評価できる新規解析手法を開発した。細胞の構成と状態に基づく未病状態の定義を目的とし、A03 において、いずれの既知細胞種にも属さない未知細胞の発見も可能な、SCT データに基づく単一細胞細胞種推定アルゴリズムを新規に開発した。そのアルゴリズムを、松島班において取得したマウス肺線維症発症前後にわたる時系列データに適用し、肺線維症発症過程での細胞構成と細胞状態の変遷過程を解明している。さらに、情報共有・解析支援が滞り無く行われるよう、オンラインの討議シス

テムを Slack 上に構築した(2018)。

**A03(公募・浅野、松田)** A03 公募・浅野班では、SCT 解析データに対し、dropout imputation/denoise 法である MAGIC を適用した後に、遺伝子間の相関を計算することで、遺伝子相関ネットワークを作成する手法を開発した。本法を A01 松島班によって取得された経時的 SCT データに適用して得られた遺伝子相関ネットワークの可視化を行った結果、炎症の進行に応じて遺伝子間の相関が大きく変化していることを見出した。また、得られたデータを高速に分析するための機械学習手法として、機械翻訳等に用いられ、遺伝子等の系列データを扱うのに適切であると考えられる Encoder-Decoder 深層学習モデルの中でも 2018 年最新のモデルである Attention2D を用いてメタデータ間の関係分析を行う手法を構築した(2018)。A03 公募・松田班では、リアルタイムイメージングデータや A01 松島班の SCT データから、細胞活性化系譜を推定する手法を開発した(2018)。

以上のように、当初領域計画通り総括班を介した、A01 研究班と A03 研究班の有機的な連携により、炎症細胞社会の実態と未病状態、予防標的などを情報学的に解明するための新規解析法が順調に開発・検証されつつある。

## 5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に\*印を付してください。
- s
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したのものについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください。）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

主な論文（全て査読あり）・書籍

### 【A01 計画・松島班】

- ▲ *In vitro* expansion of endogenous human alveolar epithelial type II cells in fibroblast-free spheroid culture. Shiraishi K, Nakajima T, Shichino S, Deshimaru S, Matsushima K, Ueha S. *Biochem Biophys Res Commun*. in press, 2019.
- もっとよくわかる！炎症と疾患。松島綱治，上羽悟史，七野成之，中島拓弥。実験医学別冊，羊土社。2019。
- ▲ Engraftment and proliferation potential of embryonic lung tissue cells in irradiated mice with emphysema. Shiraishi K, Shichino S, Tsukui T, Hashimoto S, Ueha S, Matsushima K. *Sci Rep*. 9(1):3657-3668, 2019.
- ▲ Mesenchymal-Epithelial Interactome Analysis Reveals Essential Factors Required for Fibroblast-Free Alveolosphere Formation. Shiraishi K, Shichino S, Ueha S, Nakajima T, Hashimoto S, Yamazaki S, Matsushima K. *iScience*. 11:318-333, 2019.
- ▲ Transcriptome network analysis identifies protective role of the LXR/SREBP-1c axis in murine pulmonary fibrosis. Shichino S, Ueha S, Hashimoto S, Otsuji M, Abe J, Tsukui T, Deshimaru S, Nakajima T, Kosugi-Kanaya M, Shand FH, Inagaki Y, Shimano H. Matsushima K. *JCI Insight*. 4(1):1-19, 2019.
- ▲ Lung fibroblasts express a miR-19a-19b-20a sub-cluster to suppress TGF-β-associated fibroblast activation in murine pulmonary fibrosis. Souma K, Shichino S, Hashimoto S, Ueha S, Tsukui T, Nakajima T, Suzuki HI, Shand FHW, Inagaki Y, Nagase T, Matsushima K. *Sci Rep*. 8(1): 16642-16655, 2018.
- \*Hashimoto S, Tabuchi Y, Yurino H, Hirohashi Y, Deshimaru S, Asano T, Mariya T, Oshima K, Takamura Y, Ukita Y, Ametani A, Kondo N, Monma N, Takeda T, Misu S, Okayama T, Ikeo K, Saito T, Kaneko S, Suzuki Y, Hattori M, Matsushima K. Comprehensive single-cell transcriptome analysis reveals heterogeneity in endometrioid adenocarcinoma tissues. *Sci Rep*. 7(1): 14225, 2017.

### 【A01 計画・金子班】

- Induction of Selenoprotein P mRNA during Hepatitis C Virus Infection Inhibits RIG-I-Mediated Antiviral Immunity. Murai K, \*Honda M, Shirasaki T, Shimakami T, Omura H, Misu H, Kita Y, Takehita Y, Ishii KA, Takamura T, Urabe T, Shimizu R, Okada H, Yamashita T, Sakai Y, Kaneko S. *Cell Host Microbe*. 25(4):588-601, 2019.
- Ribavirin-induced down-regulation of CCAAT/enhancer-binding protein  $\alpha$  leads to suppression of lipogenesis. \*Satoh S, Onomura D, Ueda Y, Dansako H, Honda M, Kaneko S, Kato N. *Biochem J*. 476(1):137-149, 2019.
- Serum selenoprotein P, but not selenium, predicts future hyperglycemia in a general Japanese population. Oo SM, \*Misu H, Saito Y, Tanaka M, Kato S, Kita Y, Takayama H, Takehita Y, Kanamori T, Nagano T, Nakagen M, Urabe T, Matsuyama N, Kaneko S, Takamura T. *Sci Rep*. 8(1):16727, 2018.
- Prevention of hepatocellular carcinoma by targeting MYCN-positive liver cancer stem cells with acyclic retinoid. Qin XY, Suzuki H, Honda M, Okada H, Kaneko S, Inoue I, Ebisui E, Hashimoto K, Carninci P, Kanki K, Tatsukawa H, Ishibashi N, Masaki T, Matsuura T, Kagechika H, Toriguchi K, Hatano E, Shirakami Y, Shiota G, Shimizu M, Moriwaki H, \*Kojima S. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 115(19):4969-4974, 2018.
- Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein kinase in muscle. \*Misu H, Takayama H, Saito Y, Mita Y, Kikuchi A, Ishii KA, Chikamoto K, Kanamori T, Tajima N, Lan F, Takehita Y, Honda M, Tanaka M, Kato S, Matsuyama N, Yoshioka Y, Iwayama K, Tokuyama K, Akazawa N, Maeda S, Takekoshi K, Matsugo S, Noguchi N, Kaneko S, \*Takamura T. *Nat Med*. 23(4):508-516, 2017.
- Ribavirin suppresses hepatic lipogenesis through inosine monophosphate dehydrogenase inhibition: Involvement of adenosine monophosphate-activated protein kinase-related kinases and retinoid X receptor  $\alpha$ . Satoh S, Mori K, Onomura D, Ueda Y, Dansako H, Honda M, Kaneko S, Ikeda M, \*Kato N. *Hepatology*. 1(6): 550-563, 2017.
- Peretinoin, an acyclic retinoid, suppresses steatohepatitis and tumorigenesis by activating autophagy in mice fed an atherogenic high-fat diet. Okada H, Takabatake R, \*Honda M, Takegoshi K, Yamashita T, Nakamura M, Shirasaki T, Sakai Y, Shimakami T, Nagata N, Takamura T, Tanaka T, Kaneko S. *Oncotarget*. 8(25):39978-39993, 2017.
- SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice. Xu L, Nagata N, Nagashimada M, Zhuge F, Ni Y, Chen G, Mayoux E, Kaneko S, \*Ota T. *EBioMedicine*. 20:137-149, 2017.

### 【A01 計画・和田班】

- Gut microbiota-derived D-serine protects against acute kidney injury. Nakade Y, Iwata Y, Furuichi K, Mita M, Hamase K, Konno R, Miyake T, Sakai N, Kitajima S, Toyama T, Shinozaki Y, Sagara A, Miyagawa T, Hara A, Shimizu M, Kamikawa Y, Sato K, Oshima M, Yoneda-Nakagawa S, Yamamura Y, Kaneko S, Miyamoto T, Katane M, Homma H, Morita H, Suda W, Hattori M, \*Wada T. *JCI Insight*. 3: e97957, 2018.
- Erythropoietin signal protected HUVEC from high glucose induced injury. Yasuda H, \*Iwata Y, Nakajima S, Furuichi K, Miyake T, Sakai N, Kitajima S, Toyama T, Shinozaki Y, Sagara A, Miyagawa T, Hara A, Shimizu M, Kamikawa Y, Sato K, Oshima M, Yoneda-Nakagawa S, Kaneko S, Wada T. *Nephrology* (Carlton). in press, 2018.
- Impairment of the carnitine/organic cation transporter 1-ergothioneine axis is mediated by intestinal transporter dysfunction in chronic kidney disease. Shinozaki Y, \*Furuichi K, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Shimizu M, Kaneko S, Isozumi N, Nagamori S, Kanai Y, Sugiura T, Kato Y, Wada T. *Kidney Int*. 92:1356-1369,

2017.

4. Down-regulation of the two-component system and cell-wall biosynthesis-related genes was associated with the reversion to daptomycin susceptibility in daptomycin non-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Iwata Y, Satou K, Tsuzuku H, Furuichi K, Senda Y, Sakai-Takemori Y, Wada T, Fujita S, Miyake T, Yasuda H, Sakai N, Kitajima S, Toyama T, Shinozaki Y, Sagara A, Miyagawa T, Hara A, Shimizu M, Kamikawa Y, Kaneko S, \*Wada T. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 36:1839-1845, 2017.
5. Inhibition of CTGF ameliorates peritoneal fibrosis through suppression of fibroblast and myofibroblast accumulation and angiogenesis. \*Sakai N, Nakamura M, Lipson KE, Miyake T, Kamikawa Y, Sagara A, Shinozaki Y, Kitajima S, Toyama T, Hara A, Iwata Y, Shimizu M, Furuichi K, Kaneko S, Tager AM, Wada T. *Sci Rep*. 7:5392, 2017.

【A01 計画・島野班】

1. **▲**Octacosanol and policosanol prevent high-fat diet-induced obesity and metabolic disorders by activating brown adipose tissue and improving liver metabolism. Sharma R, \*Matsuzaka T, Kaushik MK, Sugawara T, Ohno H, Wang Y, Motomura K, Shimura T, Okajima Y, Mizunoe Y, Ma Y, Saber S, Iwasaki H, Yatoh S, Suzuki H, Aita Y, Han SI, Takeuchi Y, Yahagi N, Miyamoto T, Sekiya M, Nakagawa Y, \*Shimano H. *Sci Rep*. 9(1), 5169, 2019.
2. **▲**Transcriptome network analysis identifies protective role of the LXR/SREBP-1c axis in murine pulmonary fibrosis. Shichino S, Ueha S, Hashimoto S, Otsuji M, Abe J, Tsukui T, Deshimaru S, Nakajima T, Kosugi-Kanaya M, Shand FH, Inagaki Y, Shimano H, \*Matsushima K. *JCI Insight*. 4(1), pii: 122163, 2019.
3. **▲**CREBH Regulates Systemic Glucose and Lipid Metabolism. \*Nakagawa Y, \*Shimano H. *Int J Mol Sci*. 19(5), pii: E1396, 2018.
4. **▲**Transgenic Mice Overexpressing SREBP-1a in Male ob/ob Mice Exhibit Lipodystrophy and Exacerbate Insulin Resistance. Ohno H, \*Matsuzaka T, Tang N, Sharma R, Motomura K, Shimura T, Satoh A, Han SI, Takeuchi Y, Aita Y, Iwasaki H, Yatoh S, Suzuki H, Sekiya M, Nakagawa Y, Sone H, Yahagi N, Yamada N, Higami Y, \*Shimano H. *Endocrinology*. 159(6),2308-2323, 2018.
5. **▲**Molecular association model of PPAR $\alpha$  and its new specific and efficient ligand, pemafibrate: Structural basis for SPPARM $\alpha$ . Yamamoto Y, Takei K, Arulmozhiraja S, Sladek V, Matsuo N, Han SI, Matsuzaka T, Sekiya M, Tokiwa T, Shoji M, Shigeta Y, Nakagawa Y, \*Tokiwa H, \*Shimano H. *Biochem Biophys Res Commun*. 499(2), 239-245, 2018.

【A02 計画・大迫班】

1. **▲**Role of microglial activation and neuroinflammation in neurotoxicity of acrylamide in vivo and in vitro. Zong C, Hasegawa R, Urushitani M, Zhang L, Nagashima D, Sakurai T, Ichihara S, Ohsako S, \*Ichihara G. *Arch Toxicol*. in press, 2019.
2. **▲**Exposure to 1,2-dichloropropane upregulates the expression of activation-induced cytidine deaminase (AID) in human cholangiocytes co-cultured with macrophages. Zong C, Kimura Y, Kinoshita K, Takasu S, Zhang X, Sakurai T, Sekido Y, Ichihara S, Endo G, \*Ichihara G. *Toxicol Sci*. 168:137-48, 2019.
3. **▲**Does the prenatal bisphenol A exposure alter DNA methylation levels in the mouse hippocampus?: An analysis using a high-sensitivity methylome technique. Aiba T, Saito T, Hayashi A, Sato S, Yunokawa H, Maruyama T, Fujibuchi W, \*Ohsako S. *Genes Environ*. 40:12, 2018.
4. **▲**Detection of dioxin-induced demethylation of mouse Cyp1a1 gene promoter by a new labeling method for short DNA fragments possessing 5' -methylcytosine at the end. Kurita H, Aiba T, Saito T, \*Ohsako S. *Genes Environ*. 40:1, 2018.
5. **▲**Zhang X, Zong C, Zhang L, Garner E, Sugie S, Huang C, Wu W, Chang J, Sakurai T, Kato M, Ichihara S, Kumagai S, \*Ichihara G. Exposure of Mice to 1,2-Dichloropropane Induces CYP450-Dependent Proliferation and Apoptosis of Cholangiocytes. *Toxicol Sci*. 162(2):559-569, 2018.

【A02 計画・小泉班】

1. The prevalence of RNF213 p.R4810K variant in early-onset stroke with intracranial arterial stenosis. Kamimura T, \*Okazaki S, Morimoto T, Kobayashi H, Harada K, Tomita T, Higashiyama A, Yoshimoto T, Takahashi JC, Nakagawara J, Koga M, Toyoda K, Maruyama H, Koizumi A, Ihara M. *Stroke*. in press, 2019.
2. **▲**Moyamoya Disease Susceptibility Variant RNF213 p.R4810K Increases the Risk of Ischemic Stroke Attributable to Large-Artery Atherosclerosis. \*Okazaki S, Morimoto T, Kamatani Y, Kamimura T, Kobayashi H, Harada K, Tomita T, Higashiyama A, Takahashi JC, Nakagawara J, Koga M, Toyoda K, Washida K, Saito S, Takahashi A, Hirata M, Matsuda K, Mochizuki H, Chong , Paré G, O'Donnell M, Ago T, Hata J, Ninomiya T, Dichgans M, Debette S, Kubo M, Koizumi A, \*Ihara M. *Circulation*. 139(2):295-298, 2019.
3. **▲**Rare variants in RNF213, a susceptibility gene for moyamoya disease, are found in patients with pulmonary hypertension and aggravate hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. Kobayashi H, Kabata R, \*Kinoshita H, Morimoto T, Ono K, Takeda M, Choi J, Okuda H, Liu W, Harada KH, Kimura T, Youssefian S, Koizumi A. *Pulm Circ*. 8(3):2045894018778155, 2018.
4. **▲**Dysregulation of RNF213 promotes cerebral hypoperfusion. Morimoto T, Enmi JI, Hattori Y, Iguchi S, Saito S, Harada KH, Okuda H, Mineharu Y, Takagi Y, Youssefian S, Iida H, Miyamoto S, Ihara M, \*Kobayashi H, Koizumi A. *Sci Rep*. 8(1):3607, 2018.
5. RNF213 p.R4810K Variant and Intracranial Arterial Stenosis or Occlusion in Relatives of Patients with Moyamoya Disease. Matsuda Y, \*Mineharu Y, Kimura M, Takagi Y, Kobayashi H, Hitomi T, Harada KH, Uchihashi Y, Funaki T, Miyamoto S, Koizumi A. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 26(8):1841-1847, 2017.
6. Significant association of RNF213 p.R4810K, a moyamoya susceptibility variant, with coronary artery disease. Morimoto T, \*Mineharu Y, Ono K, Nakatochi M, Ichihara S, Kabata R, Takagi Y, Cao Y, Zhao L, Kobayashi H, Harada KH, Takenaka K, Funaki T, Yokota M, Matsubara T, Yamamoto K, Izawa H, Kimura T, Miyamoto S, Koizumi A. *PLoS One*. 12(4):e0175649, 2017.
7. もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドライン（改訂版）. 富永悌二, 鈴木則宏, 宮本享, 小泉昭夫, 黒田敏, 高橋淳, 藤村幹, 寶金清博. 脳卒中の外科, 46(1), 1-24, 2018.

【A02 計画・酒井班】

1. Sulindac sulfone inhibits the mTORC1 pathway in colon cancer cells by directly targeting voltage-dependent anion channel 1 and 2. Aono Y, \*Horinaka M, Iizumi Y, Watanabe M, Taniguchi T, Yasuda S, Sakai T. *Biochem Biophys Res Commun*. 505(4):1203-1210, 2018.
2. **▲**Mevalonate pathway blockage enhances the efficacy of mTOR inhibitors with the activation of retinoblastoma protein in renal cell carcinoma. Hagiwara N, \*Watanabe M, Iizuka-Ohashi M, Yokota I, Toriyama S, Sukeno M, Tomosugi M, Sowa Y, Hongo F, Mikami K, Soh J, Fujito A, Miyashita H, Morioka Y, Miki T, Ukimura O, Sakai T.

**Cancer Lett.** 431:182-189, 2018.

3. ▲Lung-resident natural killer cells control pulmonary tumor growth in mice. Yamamoto Y, Miyazato K, Takahashi K, Yoshimura N, Tahara H, \*Hayakawa Y. **Cancer Sci.** 109(9):2670-2676, 2018.
  4. ▲Blockage of the mevalonate pathway overcomes the apoptotic resistance to MEK inhibitors with suppressing the activation of Akt in cancer cells. Iizuka-Ohashi M, \*Watanabe M, Sukeno M, Morita M, Hoang NTH, Kuchimaru T, Kizaka-Kondoh S, Sowa Y, Sakaguchi K, Taguchi T, Sakai T. **Oncotarget.** 9(28):19597-19612, 2018.
  5. NK cells control tumor-promoting function of neutrophils in mice. Ogura K, Sato-Matsushita M, Yamamoto S, Hori T, Sasahara M, Iwakura Y, Saiki I, Tahara H, \*Hayakawa Y. **Cancer Immunol Res.** 6(3):348-357, 2018.
  6. The dark side of IFN- $\gamma$ : Its role in promoting cancer immunoevasion. Mojic M, Takeda K, \*Hayakawa Y. **Int J Mol Sci.** 19(1). pii: E89, 2017.
  7. Ribosomal protein S3 regulates XIAP expression independently of the NF- $\kappa$ B pathway in breast cancer cells. Ono H, \*Iizumi Y, Goi W, Sowa Y, Taguchi T, Sakai T. **Oncol Rep.** 38(5):3205-3210, 2017.
- [A01 公募・真鍋班]
1. ▲Macrophages in inflammation, repair and regeneration. Oishi Y, \*Manabe I. **Int Immunol.** 30:511-528, 2018.
- [A01 公募・大塚班]
1. ▲Pevonedistat, a first-in-class NEDD8-activating enzyme inhibitor, is a potent inhibitor of hepatitis B virus. Sekiba K, \*Otsuka M, Ohno M, Yamagami M, Kishikawa T, Seimiya T, Suzuki T, Tanaka E, Ishibashi R, Funato K, Koike K. **Hepatology.** 69(5):1903-1915, 2019.
  2. ▲Inhibition of HBV transcription from cccDNA with nitazoxanide by targeting the HBx-DDB1 interaction. Sekiba K, \*Otsuka M, Ohno M, Yamagami M, Kishikawa T, Suzuki T, Ishibashi R, Seimiya T, Tanaka E, Koike K. **Cell Mol Gastroenterol Hepatol.** 7:297-312, 2019.
- [A01 公募・久保田班]
1. TAK1 Prevents Endothelial Apoptosis and Maintains Vascular Integrity. Naito H, Iba T, Wakabayashi T, Tai-Nagara I, Suehiro JI, Jia W, Eino D, Sakimoto S, Muramatsu F, Kidoya H, Sakurai H, Satoh T, Akira S, Kubota Y, \*Takakura N. **Dev Cell.** 48:151-166, 2018.
  2. Angiopoietin-2 exacerbates cardiac hypoxia and inflammation after myocardial infarction. Lee SJ, Lee CK, Kang S, Park I, Kim YH, Kim SK, Hong SP, Bae H, He Y, Kubota Y, \*Koh GY. **J Clin Invest.** 128:5018-5033, 2018.
  3. Hematopoietic insults damage bone marrow niche by activating p53 in vascular endothelial cells. Si S, Nakajima-Takagi Y, Iga T, Tsuji M, Hou L, Oshima M, Koide S, Saraya A, Yamazaki S, Takubo K, Kubota Y, Minamino T, \*Iwama A. **Exp Hematol.** 63:41-51, 2018.
- [A01 公募・佐藤班]
1. 炎症と免疫”線維化を担うマクロファージ ～機能と発生の分子基盤～”, 佐藤荘. 先端医学社, Vol.26 No.3, P.25-29, 2018/4/20.
  2. 医学のあゆみ”病気ごとの疾患特異的マクロファージの多様性”, 佐藤荘. 医歯薬出版, Vol.265 No.13, P.1225-1230, 2018/6/30.
  3. 実験医学”疾患特異的マクロファージの機能的多様性と分化メカニズム”, 佐藤荘. 羊土社, vol.35 No.9, P1476-1479, 2017/6/1.
  4. 分子呼吸器病”疾患特異的マクロファージの機能的多様性～線維症型マクロファージ SatM～”, 佐藤荘. 先端医学社, vol.22 No. 1, P.22-24, 2018/3/1.
- [A01 公募・岩倉班]
1. Dectin-1 Contributes to Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Regulating Macrophage Polarization and Neutrophil Infiltration. Fan Q, Tao R, Zhang H, Xie H, Lu L, Wang T, Su M, Hu J, Zhang Q, Chen Q, Iwakura Y, Shen W, Zhang R, \*Yan X. **Circulation.** 139(5):663-678, 2019.
  2. Dectin-2-Mediated Signaling Leads to Delayed Skin Wound Healing through Enhanced Neutrophilic Inflammatory Response and Neutrophil Extracellular Trap Formation. Miura T, Kawakami K, \*Kanno E, Tanno H, Tada H, Sato N, Masaki A, Yokoyama R, Kawamura K, Kitai Y, Takagi N, Yamaguchi K, Yamaguchi N, Kyo Y, Ishii K, Imai Y, Saijo S, Iwakura Y, Tachi M. **J Invest Dermatol.** 139(3):702-711, 2019.
  3. A dendritic cell-based systemic vaccine induces long-lived lung-resident memory Th17 cells and ameliorates pulmonary mycosis. \*Ueno K, Urai M, Sadamoto S, Shinozaki M, Takatsuka S, Abe M, Otani Y, Yanagihara N, Shimizu K, Iwakura Y, Shibuya K, Miyazaki Y, \*Kinjo Y. **Mucosal Immunol.** 12(1):265-276, 2019.
  4. Role of interleukin-17 in a murine community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia model. Shibue Y, \*Kimura S, Kajiwara C, Iwakura Y, Yamaguchi K, Tateda K. **Microbes Infect.** 21(1):33-39, 2019.
  5. TLR-stimulated IRAKM activates caspase-8 inflammasome in microglia and promotes neuroinflammation. \*Zhang CJ, Jiang M, Zhou H, Liu W, Wang C, Kang Z, Han B, Zhang Q, Chen X, Xiao J, Fisher A, Kaiser WJ, Murayama MA, Iwakura Y, Gao J, Carman J, Dongre A, Dubyak G, Abbott DW, Shi FD, Ransohoff RM, Li X. **J Clin Invest.** 128(12):5399-5412, 2018.
  6. The ATP Transporter VNUT Mediates Induction of Dectin-1-Triggered Candida Nociception. Maruyama K, Takayama Y, Sugisawa E, Yamanoi Y, Yokawa T, Kondo T, Ishibashi KI, Sahoo BR, Takemura N, Mori Y, Kanemaru H, Kumagai Y, Martino MM, Yoshioka Y, Nishijo H, Tanaka H, Sasaki A, Ohno N, Iwakura Y, Moriyama Y, Nomura M, Akira S, \*Tominaga M. **iScience.** 6:306-318, 2018.
  7. MAIT cells protect against pulmonary Legionella longbeachae infection. Wang H, D'Souza C, Lim XY, Kostenko L, Pediongo TJ, Eckle SBG, Meehan BS, Shi M, Wang N, Li S, Liu L, Mak JYW, Fairlie DP, Iwakura Y, Gunnarsen JM, Stent AW, Godfrey DI, Rossjohn J, Westall GP, Kjer-Nielsen L, Strugnell RA, \*McCluskey J, Corbett AJ, Hinks TSC, Chen Z. **Nat Commun.** 9(1):3350, 2018.
  8. Suppression of IL-17F, but not of IL-17A, provides protection against colitis by inducing Treg cells through modification of the intestinal microbiota. Tang C, Kakuta S, Shimizu K, Kadoki M, Kamiya T, Shimazu T, Kubo S, Saijo S, Ishigame H, Nakae S, \*Iwakura Y. **Nat Immunol.** 19(7):755-765, 2018.
  9. IL-36 $\alpha$  from Skin-Resident Cells Plays an Important Role in the Pathogenesis of Imiquimod-Induced Psoriasiform Dermatitis by Forming a Local Autoamplification Loop. Hashiguchi Y, Yabe R, Chung SH, Murayama MA, Yoshida K, Matsuo K, Kubo S, Saijo S, Nakamura Y, Matsue H, \*Iwakura Y. **J Immunol.** 201(1):167-182, 2018.
  10. Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells. Tsukasaki M, Komatsu N, Nagashima K, Nitta T, Pluemsakunthai W, Shukunami C, Iwakura Y, Nakashima T, Okamoto K, \*Takayanagi H. **Nat Commun.** 9(1):701, 2018.
  11. Myeloid-derived interleukin-1 $\beta$  drives oncogenic KRAS-NF- $\kappa$ B addiction in malignant pleural effusion. \*Marazioti A,

- Lilis I, Vreka M, Apostolopoulou H, Kalogeropoulou A, Giopanou I, Giotopoulou GA, Krontira AC, Iliopoulou M, Kanellakis NI, Agalioti T, Giannou AD, Jones-Paris C, Iwakura Y, Kardamakis D, Blackwell TS, Taraviras S, Spella M, \*Stathopoulos GT. *Nat Commun*. 9(1):672, 2018.
12. HER2 Overexpression Triggers an IL1 $\alpha$  Proinflammatory Circuit to Drive Tumorigenesis and Promote Chemotherapy Resistance. Liu S, Lee JS, Jie C, Park MH, Iwakura Y, Patel Y, Soni M, Reisman D, \*Chen H. *Cancer Res*. 78(8):2040-2051, 2018.
- 【A01 公募・弓本班】
1. SCF/Fbxw7 ubiquitylates KLF7 for degradation in a manner dependent on GSK-3-mediated phosphorylation. Sugiyama S, Yumimoto K, Inoue I, \*Nakayama KI. *Gene Cells*. 24(5):354-365, 2019.
  2. Degradation of the endoplasmic reticulum-anchored transcription factor MyRF by the ubiquitin ligase SCFFbxw7 in a manner dependent on the kinase GSK-3. Nakayama S, Yumimoto K, Kawamura A, \*Nakayama KI. *J Biol Chem*. 293(15):5705-5714, 2018.
  3. ユビキチン・プロテアソーム系(UPS)とがん治療戦略. 弓本佳苗, 中山敬一. 実験医学. 36, 2559-2565, 2018.
- 【A02 公募・村上班】
1. Novel functions of Phospholipase A.s: Overview. \*Murakami M. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 1864(6):763-765, 2019.
  2. Group IID, IIE, IIF and III secreted phospholipase A.s. \*Murakami M, Miki Y, Sato H, Murase R, Taketomi Y, \*Yamamoto K. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 1864(6), 803-818, 2019.
  3. The role of PNPLA1 in w-O-acylceramide synthesis and skin barrier function. \*Hirabayashi T, Murakami M, Kihara A. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 1864(6), 869-879, 2019.
  4. Phospholipase A in skin biology: new insights from gene-manipulated mice and lipidomics. \*Murakami M, Yamamoto K, \*Taketomi Y. *Inflamm Regener*. 38:31, 2018.
- 【A02 公募・高山班】
1. Efficient Generation of Small Intestinal Epithelial-like Cells from Human iPS Cells for Drug Absorption and Metabolism Studies. Negoro R, \*Takayama K, Kawai K, Harada K, Sakurai F, Hirata K, \*Mizuguchi H. *Stem Cell Reports*. 11(6):1539-1550, 2018.
- 【A02 公募・渋谷班】
1. Autonomous regulation of immunoglobulin E-mediated mast cell degranulation and immediate hypersensitivity reaction by an inhibitory receptor CD300a. Wang Y, \*Nakahashi-Oda C, Okayama Y, \*Shibuya A. *J Allergy Clin Immunol*. in press, 2019.
  2. Identification and isolation of splenic tissue resident macrophage subpopulations by flow cytometry. Fujiyama S, \*Nakahashi-Oda C, Abe F, Wang Y, Sato K, Shibuya A. *Int Immunol*. 31(1):51-56, 2019.
  3. Allergy inhibitory receptor-1 inhibits autoantibody production via upregulation of apoptotic debris clearance by macrophages. Iizuka A, Segawa S, Kondo Y, Kaneko S, Yokosawa M, Furuyama K, Miki H, Tahara-Hanaoka S, Shibuya A, Tsuboi H, Goto D, Matsumoto I, Shibayama S, \*Sumida T. *Int J Rheum Dis*. 21(12):2071-2078, 2018.
  4. Exploring the Gut Fungi-Lung Allergy Axis. \*Shibuya A, Shibuya K. *Cell Host Microbe*. 24(6):755-757, 2018.
  5. Elov16 regulates mechanical damage-induced keratinocyte death and skin inflammation. Nakamura Y, Matsuzaka T, Tahara-Hanaoka S, Shibuya K, Shimano H, \*Nakahashi-Oda C, Shibuya A. *Cell Death and Diseases*. 5:9(12):1181.
  6. Forebrain Ptf1a Is Required for Sexual Differentiation of the Brain. Fujiyama T, Miyashita S, Tsuneoka Y, Kanemaru K, Kakizaki M, Kanno S, Ishikawa Y, Yamashita M, Owa T, Nagaoka M, Kawaguchi Y, Yanagawa Y, Magnuson MA, Muratani M, Shibuya A, Nabeshima YI, Yanagisawa M, Funato H, \*Hoshino M. *Cell Rep*. 24(1):79-94, 2018.
  7. Glycoprotein nmb is exposed on the surface of dormant breast cancer cells and induces stem cell-like properties. Chen C, \*Okita Y, Watanabe Y, Abe F, Fikry MA, Ichikawa Y, Suzuki H, Shibuya A, Kato M. *Cancer Res*. 78(22):6424-6435, 2018.
  8. Selective DNAM-1 expression on small peritoneal macrophages contributes to CD4<sup>+</sup> T cell costimulation. Takenaka E, Vo AV, Yamashita-Kanemaru Y, Shibuya A, \*Shibuya K. *Sci Rep*. 8(1):15180, 2018.
  9. Allergin-1 on mast cells suppresses house dust mite-induced airway hyperresponsiveness in mice. Hitomi K, \*Tahara-Hanaoka S, Miki H, Iwata K, Shibayama S, Kubo M, Shibuya A. *Int Immunol*. 30(9):429-434, 2018.
  10. Cutting Edge: Identification of Marginal Reticular Cells as Phagocytes of Apoptotic B Cells in Germinal Centers. Sato K, Honda S, Shibuya A, \*Shibuya K. *J Immunol*. 200(11):3691-3696, 2018.
  11. TX99 Is a Neutralizing Monoclonal Antibody Against Mouse TIGIT. Nakamura Y, Naito K, Yamashita-Kanemaru Y, Komori D, Hirochika R, Shibuya A, \*Shibuya K. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother*. 37(2):105-109, 2018.
- 【A02 公募・森口班】
1. ▲Spiral ganglion cell degeneration-induced deafness as a consequence of reduced GATA factor activity. Hoshino T, Terunuma T, Takai J, Uemura S, Nakamura Y, Hamada M, Takahashi S, Yamamoto M, Engel JD, \*Moriguchi T. *Genes to cells*. in press, 2019.
  2. ▲A Gata3 3' Distal Otic Vesicle Enhancer Directs Inner Ear-Specific Gata3 Expression. \*Moriguchi T, Hoshino T, Rao A, Yu L, Takai J, Uemura S, Ise K, Nakamura Y, Lim KC, Shimizu R, Yamamoto M, Engel JD. *Mol Cell Biol*. 38(21). pii:e00302-18, 2018.
  3. Patients with Asthma Prescribed Once-Daily Fluticasone Furoate/Vilanterol or Twice-Daily Fluticasone Propionate/Salmeterol as Maintenance Treatment: Analysis from a Claims Database. Takai J, Atsuta R, Mukai I, Kobayashi A, Ishii T, Svedster H. *Pulm Ther*. 4:135-147, 2018.
- 【A02 公募・城村班】
1. Cdk1-mediated DIAPH1 phosphorylation maintains metaphase cortical tension and inactivates the spindle assembly checkpoint at anaphase. Nishimura K (equally contributed), Johmura Y (equally contributed), Deguchi K, Jiang Z, Uchida KSK, Suzuki N, Shimada M, Chiba Y, Hirota T, Yoshimura SH, Kono K, \*Nakanishi M. *Nat Commun*. 10:981, 2019.
  2. Fbxo22-mediated KDM4B degradation determines selective estrogen receptor modulator activity in breast cancer. Johmura Y, Maeda I, Suzaki N, Wu W, Goda A, Morita M, Yamaguchi K, Yamamoto M, Nagasawa S, Kojima Y, Tsugawa K, Inoue N, Miyoshi Y, Osako T, Akiyama F, Maruyama R, Inoue JI, Furukawa Y, Ohta T, \*Nakanishi M. *J Clin Invest*. 128:5603-5619, 2018.

#### 【A02 公募・山下班】

1. The critical role of bach2 in regulating type-2 chronic airway inflammation. \*Yamashita M, Kuwahara M. *Int. Immunol.* 30:397-402, 2018.

#### 【A03 公募・浅野班】

1. ▲“マンガ制作支援に向けたメタデータモデルと深層学習による構図推薦への応用”, \*伊藤博典, 浅野泰仁. DEIM2019 第11回データ工学と情報マネジメントに関するフォーラム, I4-1, 2019.

#### 【A02 公募・松田班】

1. ◎▲ 生体蛍光観察動画の深度を考慮した深層学習による細胞追跡精度の改善, 嶋田彩人, 瀬尾茂人, 繁田浩功, 間下以大, 内田穰, 石井優, 松田秀雄. *情報処理学会論文誌 数理モデル化と応用* (印刷中), 2019.
2. ◎▲ Asymmetric integration of single-cell transcriptomic data using latent Dirichlet allocation and procrustes analysis. Eto M, Hirota W, Seno S, \*Matsuda H. *IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM).* pp. 2129-2135, 2018.

#### 主な特許出願

##### 【A01 計画・松島班】

1. 発明の名称: 単一細胞由来核酸の解析方法, 発明者: 橋本真一, 金子周一, 松島綱治, 出願人: IDAC セラノステイクス株式会社, 出願番号: 特願 2016-515907, 国際出願番号: PCT/2015/060841, 国際出願日: 2015/4/7, 公開番号: WO2015/166768, 国際公開日: 2015/11/5, 国内の取得状況: 審査中, 外国出願の有無と取得状況: 米国出願, 出願番号: 15/308,110, 出願日: 2016/11/1, 公開番号: US2017166959 (A1), 公開日: 2017/6/15, 取得状況: 審査中

##### 【A01 計画・金子班】

1. 発明の名称: 線維化抑制剤, 発明者: 金子周一, 本多政夫, 岡田光, 出願人: 金沢大学, 出願日: 2017/7/24, 出願番号: 2017-143063. 国内の取得状況: 未取得, 外国出願の有無と取得状況: 外国出願無し
2. 発明の名称: 非アルコール性脂肪性肝炎治療剤, 発明者: 金子周一, 酒井佳夫, 出願人: 金沢大学, 出願日: 2018/3/29, 出願番号: 2018-064300, 国内の取得状況: 未取得, 外国出願の有無と取得状況: 外国出願無し
3. 発明の名称: 肝硬変の診断方法、非アルコール性脂肪肝炎及び肝細胞がんの合併症の診断方法並びに非アルコール性脂肪肝炎及び食道胃静脈瘤の合併症の診断方法, 発明者: 金子周一, 本多政夫, 川口和紀, 出願人: 金沢大学, 出願日: 2018/8/3, 出願番号: 2018-146910, 国内の取得状況: 未取得, 外国出願の有無と取得状況: 外国出願無し

##### 【A02 計画・小泉班】

1. 発明の名称: 脳梗塞発症時期を予測する方法, 出願番号: PCT/JP2018/045915 出願日: 2018/12/13

##### 【A01 公募・佐藤班】

1. 発明の名称: 抗線維化剤及び線維症のバイオマーカー, 発明者: 佐藤荘, 審良静男, 出願人: 国立大学法人大阪大学, 出願日: 2018/4/17, 出願番号 (／公開番号／登録番号): PCT/JP2018/043644, 国内の取得状況: 申請中, 外国出願の有無と取得状況: PCT 出願済み

##### 【A01 公募・岩倉班】

1. 発明の名称: 乳酸菌増殖促進剤、制御性 T 細胞 T 細胞増加剤、乳酸菌増殖促進方法、制御性 T 細胞を増加させる方法、制御性 T 細胞増加効果の評価方法、および乳酸菌増殖促進効果の評価方法, 発明人: 岩倉洋一郎, 唐策, 大野尚仁, 出願人: 東京理科大学, 出願日: 2014/3/10, 米国特許番号: US9738731 B2 (allowance date: May 30, 2017), 日本特許番号: 第 6372890 (登録日: 2018/7/27)
2. 発明の名称: 抗 IL-17F 中和抗体の炎症性腸疾患に対する治療・予防効果, 出願番号: PCT 出願 G2018-003, 発明人: 岩倉洋一郎, 唐策, 出願人: 東京理科大学, 出願日: 2018/5/10
3. 発明の名称: 樹状細胞の成熟抑制剤及び成熟抑制方法、並びに医薬組成物, 出願番号: 2018-194614, 出願日: 2018/10/15, 発明人: 岩倉洋一郎, 矢部力朗, 出願人: 東京理科大学

#### 受賞等

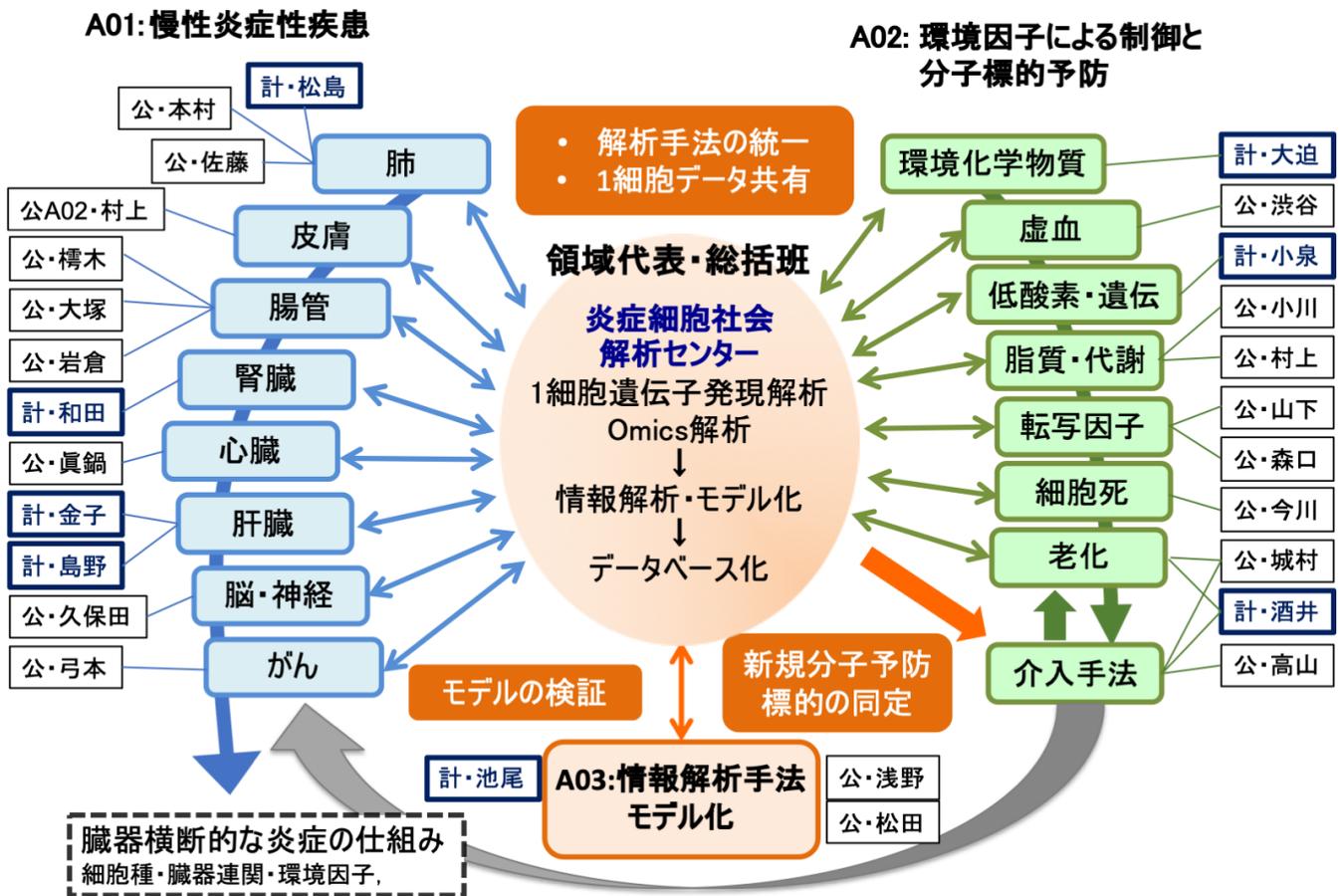
1. 令和元年 紫綬褒章 酒井敏行 (京都府立医科大学大学院医学研究科)
2. 2019年度 日本薬学会 創薬科学賞 酒井敏行 (京都府立医科大学大学院医学研究科)
3. 平成31年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞 小川佳宏
4. 2019年度 日本薬学会 奨励賞 高山和雄 (大阪大学大学院薬学研究科)
5. 平成30年度 日本医療研究開発大賞 文部科学大臣賞 酒井敏行 (京都府立医科大学大学院医学研究科)
6. 平成30年度 第2回バイオインダストリー奨励賞 高山和雄 (大阪大学大学院薬学研究科)
7. 平成30年度 有馬聡記念フェロシップ 青木寛泰 (東京理科大学生命医科学研究科)
8. 2018年7月 日本インターフェロンサイトカイン学会賞 唐策 (東京理科大学生命医科学研究科)
9. 平成29年度 日本医師会医学賞 小泉昭夫 (京都大学大学院医学研究科)
10. 平成29年度 高松宮妃癌研究基金学術賞 酒井敏行 (京都府立医科大学大学院医学研究科立)
11. 2017年度 第17回分子予防医学研究会若手優秀発表賞 中島拓弥 (東京理科大学生命医科学研究科)
12. 2017年度 第3回日本骨免疫学会若手優秀演題賞 七野成之 (東京理科大学生命医科学研究科)

#### イベント

1. 若手ワークショップ (2019/5/22-23) たがわ龍泉閣 (能美市)
2. 領域班会議 (2019/5/23-24) しいのき迎賓館 (金沢市)
3. 第2回公開シンポジウム (2019/1/22) 東京大学山上会館本館 (文京区)
4. 領域班会議・若手ワークショップ (2018/5/14-15) 富山国際会議場 (富山市)

## 6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。



本領域は、総括班および計画研究 8 班（2017-2021 年度）、公募研究 18 班（2018-2019 年度）により構成されている。領域代表・総括班のもとに、包括的 single-cell transcriptome (Nx-1 Seq、TAS-seq) を中心としたオミクス解析、情報解析などを支援する炎症細胞社会解析センターを設置し、各計画研究、公募研究を支援した。また、A01、A02 の各研究班が使用する様々な臓器の炎症モデルについて、領域代表者・総括班が中心となって single-cell transcriptome 解析を中心とした共同研究を推進している。これまでに本領域内で下記の共同研究を行っている。

〈肝疾患の SCT 解析に関する A01 計画・金子班、松島班と A03 計画・池尾班の共同研究〉：単純性脂肪肝から非アルコール性肝疾患・肝炎、さらに肝硬変への進展過程に関わる細胞・分子ネットワークを明らかにするため、金子班が作成したモデルマウスについて、SCT 解析を松島班・総括班分担の橋本が支援し、得られたデータセットについて金子班、池尾班の間でオンラインフォーラムなどにより解析を進めている。

〈腎疾患の SCT 解析に関する A01 計画・和田班、松島班と A03 計画・池尾班の共同研究〉：MRSA 感染に伴う腎不全の未病状態を捉えるため、和田班が作成したモデルマウスについて、腎臓からの細胞調製、transcriptome 解析および single-cell transcriptome 解析などの部分を松島班が支援し、得られたデータセットについて和田班、松島班、池尾班の間でオンラインフォーラムなどにより解析を進めている。また、2019 年度にも新たなデータセットを取得する予定である。

〈糖尿病の SCT 解析に関する A01 計画・島野班、松島班と A03 計画・池尾班の共同研究〉：

糖尿病の未病・疾患への進展過程に膵炎症細胞社会を明らかにするため、島野班が作成したモデルマウスのフローサイトメトリー解析、single-cell transcriptome 解析などの部分を松島班が支援し、得られたデータセットについて島野、松島班、池尾班の間でオンラインフォーラムなどにより解析を進めている。2019年度には肝疾患に関する新たな共同研究を進める予定である。

**〈NASH の SCT 解析に関する A02 公募・小川班、A01 計画・松島班と A03 計画・池尾班の共同研究〉：**

NASH の病態進展における炎症細胞の病態生理的意義を明らかにするために、小川班が作成したモデルマウスについて、SCT 解析を松島班・総括班分担の橋本が支援し、得られたデータセットについて小川班、松島班、池尾班の間で解析を進めている。

**〈新規細胞ネットワークモデル化手法の開発に関する A03 公募・浅野班と A01 計画・松島班の共同研究〉：**

公募・浅野班が開発を進めている炎症のプロセスを「細胞社会ネットワーク」としてモデル化する手法について、松島班が取得した肺線維症モデルの時系列データに基づく共同研究を進めている。

**〈機械学習による細胞種同定手法の開発に関する A03 計画・池尾班と A01 計画・島野班、松島班の共同研究〉：**

細胞の構成と状態に基づく未病状態の定義を目的とし、池尾班分担渡邊らが、いずれの既知細胞種にも属さない未知細胞の発見も可能な、単一細胞細胞種推定アルゴリズムを新規に開発した。そのアルゴリズムを、島野班、松島班が取得した疾患モデルマウスのデータセットに適用し、疾患の進展過程での細胞構成と細胞状態の変遷過程を解明している。

**〈腸炎の SCT 解析に関する A01 公募・岩倉班、A01 計画・松島班の共同研究〉：**

慢性大腸炎の病態進展における自然免疫受容体を介した細胞社会の動態を明らかにするため、岩倉班が作成したモデルマウスについて、SCT 解析を総括班・松島班が支援している。これまでに、細胞調整プロトコールの最適化を進めており、また TAS-seq ライブラリー調整についても予備的な検討を完了した。

**〈皮膚炎症の SCT 解析に関する A02 公募・村上班、A01 計画・松島班の共同研究〉：**

皮膚バリアの恒常性（未病）からその破綻（遷延化）、更には慢性アレルギー（不可逆化）へと移行するプロセスの SCT 解析を総括班・松島班が支援している。これまでに、解析対象とする脂質合成酵素の遺伝子欠損マウスモデル細胞調整プロトコールの最適化を進めている。

**〈オルガノイドを用いた大腸炎症の SCT 解析に関する A01 公募・大塚班、A01 計画・松島班の共同研究〉：**

大腸の慢性炎症における non-coding RNA を介する細胞社会を明らかにするため、公募・大塚班が樹立したヒト腸管上皮慢性炎症 in vitro モデルについて、細胞調製ならびに Nx-1 Seq または TAS seq を用いた SCT 解析支援の打ち合わせを進めている。

**〈遺伝子相関ネットワークに関する A03 計画・池尾班、A03 公募・浅野班の共同研究〉：**

本領域で取得した様々な炎症細胞社会の SCT データセットについて池尾班（分担・小倉）と浅野班の間でデータセットを共有し、遺伝子相関ネットワークの議論と新たな解析手法開発の共同研究を進めている。

**〈細胞種同定に関する A03 計画・池尾班、A03 公募・松田班の共同研究〉：**

本領域で取得した様々な炎症細胞社会の SCT データセットについて池尾班（分担・渡邊）と松田班の間でデータセット、解析コードなどを共有し、単一細胞細胞種同定アルゴリズムの発展に向けた議論を進めている。

## 7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

総括班に【若手育成委員会】を設置し、領域班会議と連動したワークショップを企画し、若手の発表機会を設けた。また、2018-2019年度公募研究の公募では、独創性に富む挑戦的なテーマに挑む若手研究者の参加を奨励し、多くの若手研究者を採択した。

2018年5月の公募班を含めた領域班会議に時期を合わせて、富山国際会議場において、学生から若手研究者が発表、座長を務める若手を主体としたワークショップを企画した。口頭8演題、ポスター28演題が発表され、活発な議論と若手研究者間の交流が行われた。

2019年5月には、領域班会議に時期を合わせて、石川県政記念しいの木迎賓館において、同じく若手を主体としたワークショップを企画した。口頭7演題、ポスター25演題が発表され、活発な議論と若手研究者間の交流が行われた。

領域班会議・ワークショップの前日に、若手育成委員などを運営スタッフとして合宿形式の若手ワークショップを金沢で開催した。学生と若手研究員を主体として計30名が参加し、領域代表の松島から本研究領域の概要、世界的な潮流、目的や連携の重要性などについて説明をした後、参加者が各自5分程度の自己紹介と研究概要紹介を行った。また、本領域の基盤技術である single-cell transcriptome 解析について、A01 松島班分担の七野がハンズオンセミナーを行い、公共データベースから取得したデータセットを統計分析フリーソフト「R」および Seurat プログラムで解析する実演を行った。ハンズオンセミナー終了後は、領域代表、若手育成委員および参加者の間で情報交換会を開催し、翌日のネットワーキングプログラムを合わせて領域内での若手研究者間の交流を強化した。この取り組みにより、各研究班が抱える技術的な問題などにつて、領域内の経験者が支援する流れが生まれた。

## 8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

総括班のもとに多機関にまたがる炎症細胞社会解析センターを設置し、領域全体で様々な解析を支援する体制を整えることで、個別の研究班による機器購入を控えた。一方、領域として円滑に single-cell transcriptome 支援を行うため、NextSeq 次世代 DNA シーケンサーを総括班で購入し、金沢大学に設置した。総括班では single-cell transcriptome を支援するため、消耗品としてライブラリー調整用試薬類、キット類、DNA シーケンスキットなどを購入し、また NextSeq の保守費用を計上した。取得した SCT データを所在の異なる複数施設（金沢大学、東京理科大学、国立遺伝学研究所）で管理するため、データサーバーなどを購入し、炎症細胞社会データベースの整備に向けてデータを収集した。Single-cell transcriptome 解析を支援するため、研究員 1 名、技術員 1 名を雇用した。Single-cell transcriptome 解析では、解析対象臓器からの単細胞懸濁液調整が極めて重要であり、総括班として臓器ごとに細胞調製プロトコルの確認、フローサイトメトリーによる生存率および構成細胞を基準とした quality control を徹底した。すなわち、細胞調製の経験が少ない研究班については、総括班で雇用した研究員を現地へ派遣し、細胞調製からフローサイトメトリーによる quality check までの指導を行った。Nx-1 Seq および TAS-seq を用いた single-cell transcriptome ライブラリーの調整は、いずれも総括班から出張した研究員が担当した。2018 年度以降、シーケンスコストを抑えるため、大規模 DNA シーケンスが可能な NovaSeq が所有する筑波大学発ベンチャー iLAC 社との連携体制を整備した。必要データ量が比較的少なく、データ取得を急ぐ場合に行う小規模～中規模シーケンス（4 億リード）は領域で購入した NextSeq を使用し、必要データ量が多い場合に行う大規模シーケンス（25～100 億リード）は NovaSeq を使用するなど、時間・コストの最適化に努めている。また、炎症細胞社会解析センターを通じてフローサイトメトリー解析支援、プロテオーム解析支援などを行い、研究費の効率的な使用に努めている。これまでに計画研究 4 班（松島班、金子班、和田班、島野班）および公募研究 2 班（小川班、岩倉班）の支援を進め、その他の研究班と single-cell transcriptome 解析の打ち合わせを進めている。

領域運営としては、領域発足後速やかにホームページを整備し、また年 1 回以上の領域班会議・総括班会議・シンポジウムなどを開催しており、これらの費用を総括班から支出している。

## 9. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

### 審良 静男（大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・拠点長）

本領域は、様々な臓器で起こる慢性炎症性疾患を未病、疾患、不可逆化の時間軸でとらえ、独自の単一細胞解析技術を用いて、炎症組織を構成する細胞の多様性や細胞間相互作用の変化を理解しようという挑戦的な試みである。総括班のもと、単一細胞解析をはじめとするオミクス解析、情報解析を支援する炎症細胞解析センターは着実に稼働しており、多様なバックグラウンドの研究班が参加する複合領域の連携を促進している。A01では、計画班を中心に肺、肝臓、腎臓、膵臓などの疾患モデルについて単一細胞解析が進んでおり、臓器や疾患に固有の炎症細胞社会像が明らかになりつつある。加えて、細胞調製プロトコルの標準化、細胞解析プラットフォームの統一により、疾患・臓器横断的な解析も可能になると期待できる。A02では、環境化学物質、遺伝要因、肥満などに起因する疾患モデルの構築が着実にすすんでおり、酒井班によるSASP阻害物質のスクリーニングや、城村班による老化細胞除去薬剤の同定など、予防への取り組みも着実に進んでいる。A03では、計画班を中心にA01、A02で得られた単一細胞遺伝子発現データ解析を用いて頑健かつ効率的な情報解析手法の確立を着実に進めており、また機械学習に基づく新規細胞種推定法の開発、共発現ネットワークの遷移モデルの作成などの挑戦的な取り組みも行っている。今後、単一細胞解析をヒト疾患にも拡大し、疾患モデルから得られた知見のヒトへの外挿性を検証することが期待される。また、個別の研究班で見いだされた疾患の予防・治療薬剤や介入手法などを様々な疾患モデルで検証するなどの連携も期待する。

### 永田 和宏（京都産業大学・総合生命科学部・教授）

本研究班では、慢性炎症を基盤とする生活習慣病、線維症、がんなどを対象とし、その発症に関わる外的・および内的因子に注目しながら、SCT解析技術を駆使して、未病状態、および炎症記憶を可視化するところに特徴があると考えられる。この技術によって、従来の組織レベルの集団的視点からは見えなかった、個々の細胞とその相互作用からみた炎症細胞社会という概念を技術的に可能にしようとするところに独創性と進歩性がある。総括班の支援のもとA01（慢性炎症性疾患における炎症細胞社会）において計画研究を中心に、公募研究を含めて様々なマウス炎症疾患モデルを用いた未病状態、疾患の早期段階を捉え、且つ炎症の遷延化・不可逆化の分子基盤を得るべく順調にsingle-cell transcriptome (SCT)解析を実施しており、これらのSCTデータ解析、新規解析法の創出、数理モデル化についてA03と密な連携を行なっている。A02（環境因子に夜炎症細胞社会の制御と分子標的予防の確立）においては、遺伝的背景を有する複数の疾患モデルに環境ストレスが加わることによりどのように疾患が成立するのかを解析している。今後、総括班によりさらなるSCT解析支援がなされ、A03班との連携のもと1細胞から観た未病・疾患早期の炎症社会の実像が解明され、疾患発症への変遷のモデル化、データベース化、情報科学研究者の公募研究班員への補強が求められる。班会議の運営、領域内の計画研究班と公募研究班との連携も問題なく展開されている。広報活動、若い研究者の育成も積極的に図られている。国際活動としては、この秋に国際シンポジウムが企画されているが、さらなる交流が求められる。成果の発表も着実であるが、今後はそれらの中から国際的にインパクトの大きな成果が望まれる。なお計画班のなかでも成果発表にばらつきが大きく、これらの改善が望まれる。

### 香山 不二雄（自治医科大学・医学部・教授）

総括班のブレオマイシン誘導肺線維化モデルの経時的SCT解析により、多種の細胞間の相互作用を、経時的な関連性をもって解析することが出来るようになり、肺線維症の病態解明に大きな前進がある。脂肪肝、特に予防および治療が喫緊の課題であるNASHの慢性炎症病態解明に、臓器横断的研究が可能となったため、今後多くの成果が期待できる。A03情報解析チームは、実験研究班が得た発現プロファイルをクラスタリングして、より定量的な指標を開拓してきた。細胞間の相互作用をより判り易く表現できるように研究を進めており、インフォマティクス開発の重要性を改めて認識させられた。

以上のように、研究班それぞれのチームで研究成果が上がっており、継続的な研究によりより多くの成果が期待できると考える。

## 10. 今後の研究領域の推進方策（2ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

【A01】では、2019年度以降も引き続き肺、肝臓、腎臓、膵臓、脳をはじめとする性質の異なる主要臓器を研究対象として、慢性炎症性疾患モデルの包括的 single-cell transcriptome(SCT)解析(Nx-1 Seq、TAS-seq)を実施する。時間軸・空間軸を含めた形で炎症細胞社会の変遷を解明し、A03 と連携して未病状態の数理的定義を試みる。また、A03 との連携で明らかとなった未病マーカー、予防標的候補についても動物モデルに回帰して検証を進めるとともに、有望なものはA02 と連携して薬剤スクリーニングを実施する。A03 と連携して、SCT データに基づく疾患横断的な炎症細胞社会（例えばマクロファージ、線維芽細胞、自然リンパ球を中心とした疾患共通ネットワークなど）の同定を試みる。さらに、A01 の松島班（肺）・金子班（肝臓）・和田班（腎臓）では、2018年度までにヒト疾患サンプルからの SCT 解析体制を構築しており、ヒト炎症細胞社会の解析を通じて、疾患モデルから得られた知見のヒト疾患への外挿性を検証する。

A01 松島班では、2018年度までに構築した炎症細胞社会プロトタイプモデルをA03 との連携により、より時間分解度の高いモデルにするとともに、各種ノックアウトマウスや細胞移入などの介入を実施したサンプルのSCT解析、3Dオルガノイド解析により、炎症細胞社会変遷の予測モデル、細胞間相互作用の検証を行う。さらに、2018年度までに作成した肺線維症未病マウスモデルの解析を同様に進め、肺線維症未病状態の同定を試みる。ヒト線維化肺の手術検体のSCT解析を進め、マウスモデルより得られた知見のヒトへの外挿性を検証する。

A01 金子班では、各種 NASH マウスモデルの時系列 SCT データを取得するとともに、解像度向上を目的として、2018年度までのSCT解析結果もふまえ、肝線維化に重要な肝星細胞のみのSCT解析も並行して実施する。2018年度までにセレノプロテインP(SeP)の、類洞内皮の初期バリア調節への重要性を見出し、未病への関与が想定されるため、各種細胞系列特異的 SeP KO マウス、*in vitro* 初代培養系を用いて炎症細胞社会・未病へのSePの役割を明らかとする他、A02 酒井班・早川分担者らと協力しSePの発現を制御する化合物の探索を行う。各種ヒトNAFLD/NASHにおける解析についても、同一患者の癌・非癌部位をSCT解析で比較し、炎症細胞社会の差異を解明するとともに、血清中やエクソソーム中のSeP mRNAも評価に加え、NASH未病・発症のバイオマーカーの同定を行う。

A01 和田班では、確立したマウス敗血症関連AKIモデルおよびヒト腎生検検体を用いて引き続き菌株の差異などを統合したSCT解析を進め、AKI未病状態の同定を進める。SCTデータをもとに血管内皮細胞、間質障害を惹起する免疫担当細胞、尿細管細胞に焦点を当てた細胞間相互作用について解析し、*in vitro/in vivo* で可視化・検証する。またA03 と連携して既存の分類体系にあてはまらない腎細胞のcharacterizationを進める。

A01 島野班では、脂質代謝・脂質組成制御に関わるマスターレギュレーターSREBP/CREBH/Elovl6に引き続き焦点を当て、それら分子の脂質代謝制御の分子機構についてさらに詳細を明らかとするとともに、SREBPは肝臓、CREBHは肝臓・小腸、Elovl6は膵臓ラ氏島の病態モデルに大きな影響を与えることを見出しているため、それらKOマウスの病態モデルにおける炎症細胞社会をSCT解析により解明することで、脂質代謝・組成・分子制御メカニズムと炎症細胞社会変化とのつながりをA03 との連携により推定し、実験的に検証する。その他、A01 公募班では心臓、皮膚、腸管、脳神経、がんと、多くの主要な炎症病態を伴う臓器を取り扱ったSCT解析を総括班と連携し進めており、領域としてA03 領域との連携のもと炎症細胞社会データベースのためのSCTデータを引き続き蓄積する。

【A02】では、2019年度以降も引き続き慢性炎症・生活習慣病に関わる環境ストレス、とりわけ環境化学物質、遺伝的要因と低酸素などの生理的要因の連関、細胞老化の分子機序を解明し、A01、A03 との連携のもと、炎症細胞社会の制御標的を探索する。

A02 大迫班では、慢性炎症を潜在的に発症するAhrKOの病態解析を通じて「未病状態」のエピゲノム様態（未病エピゲノム）の解明を主にメチローム解析で行う。また、環境化学物質としてソフトな親電子性物質群（アクリルアミド（ACR）、1,2-ジクロロプロパン（1,2-DCP）、1-ブロモプロパン（1-BP））の曝露による中枢神経系障害（神経炎症）や発がん性に焦点を当て、それらの分子メカニズムを、SCT解析、プロテオーム、エピゲノム解析より明らかとする。2018年度までに見出したACRの神経系障害に対するNrf2保護作用、1,2-DCP毒性に対する胆管上皮-マクロファージ相互作用につき、脳ミクログリア・肝臓の胆管周囲のSCT解析を総括班と連携して実施し、炎症細胞社会の観点から*in vivo* で明らかとする。

A02 小泉班では、2018年度までに作成した遺伝的背景の揃ったもやもや病患者由来iPS細胞株とその修復野生

型株を用い、血管内皮細胞や平滑筋細胞、両者の共培養系を作出し、RNF213 欠損マウス共々総括班の支援のもと SCT 解析により、低酸素などストレス条件下での、もやもや病や関連血管狭窄疾患の未病状態における炎症細胞社会の実態、細胞間相互作用の異常を解明する。

A02 酒井班では、2018 年度まで SASP 阻害物質スクリーニングにより新規に見出した天然物 D の SASP 阻害機構について分子生物学的手法を用いて解明する。また、SASP 阻害化合物 methyl caffeate と、新たに見出した結合タンパク質 X との関係を、遺伝子ノックダウンなどにより精査し SASP 阻害メカニズムを解明する。更なるスクリーニングも実施し、SASP を阻害する天然物や、A01 で見出された標的分子の制御薬剤を探索し、その天然物の作用機序も明らかにする。また、T-bet 活性化生薬エキス 3 種類、阻害剤 2 種類について、これらの天然物エキスからの T-bet 活性化に関わる活性成分の同定、ならびに T-bet 活性化機序の解析を行い、NK 細胞の分化・機能成熟化に対する *in vitro* 及び *in vivo* における効果を検証する。これら薬剤の効果が認められた疾患モデルにつき、炎症細胞社会への影響を A01/A03 と共同して SCT 解析により推定、解明する。

その他、A02 公募・城村班で見出された新規老化細胞可視化マウス、老化細胞阻害剤を用いて未病の可視化、制御が可能かを A01/A03 との連携により検証する。

【A03】では、未病から疾患へと至る過程を、細胞や分子の相互作用を中心とした炎症細胞社会として解明するために、A01 および A02 との密な相互連携下で得られる多遺伝子発現プロファイルによる細胞系譜の作成と分子ネットワークの遷移モデル作成を進め、遺伝子発現データに加えてゲノム配列情報やその他の病理学データを統合することにより、マーカー候補遺伝子の疾患への関与の機能アノテーション及び作用モデルの構築、データベース化を引き続き行う。

A03 池尾班は A01/A02 で蓄積される SCT データにつき、機械学習に代表されるモデルに依存しない解析方法を検討していく。他計画班グループと協力して、遺伝子レベルの細胞集団解析結果と A01, A02 の結果を統合し整合性を持たせるように、データの再構築とモデリングを進める。遺伝子レベルのデータに他グループの情報を連結し統合することを行い、その次の統合解析とモデリングを行う。

A03 池尾班分担太田らは、SCT データより体細胞突然変異を抽出し、分子系統と集団進化モデルを必要に拡張及び改変することで、炎症細胞社会遷移モデルの構築を継続して行う。

A03 池尾班分担渡邊らは、機械学習による細胞間の類似・非類似、あるいは、分類の基準を定める。その基準・手順に基づき各細胞種や状態の判別を行い、それが組織学的に妥当であるかを A01 および A02 の関係者と検討し、妥当なものとなるまで基準の改定を行う。池尾班分担小倉班では、機械学習による細胞プロファイリング手法から、実際に炎症細胞へ遷移する細胞の予測を行う。各計画班と連携してデータの収集を測る。

また、公募・浅野班では本領域で取得された SCT データに基づく遺伝子共発現ネットワーク解析を引き続き実施し、時間経過に伴う 1 細胞遺伝子発現ネットワークの遷移モデル構築を試みる。公募・松田班ではイメージングデータと SCT データの統合により、1 細胞単位での活性化系譜の情報学的推定法を引き続き開発する。

・目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化について：

2018-2019 年度の公募研究では、A01/A02 と比較して、本領域で蓄積されるデータの取扱で重要な A03 の情報科学分野の採択課題が少なく、新規情報解析手法の開発へより多くの力が必要と考えている。2020 年度以降の公募研究では、公募研究の体制を見直し、総括班を中心とした領域全体のデータ共有・共同研究、情報解析が滞りなく行われ、特に本領域で蓄積された SCT データに基づく予測モデルの構築に資する、若手研究者も多く含む体制となるようにする。組織強化としては、関西の SCT 解析拠点である阪大微研 RIMD との提携、シーケンス拠点である筑波大学 iLAC との提携を通じた強化を 2018-2019 年度に新たに策定し、引き続き強化を図る。毎年行う班会議、シンポジウムや、ワークショップを中心に参加メンバーの交流や情報共有を進め、引き続き共同研究を推進する。2019 年度には総括班のもと国際シンポジウムを開催し、炎症・免疫研究や SCT 解析を牽引する世界的な研究者である Dr. Dean Sheppard, Dr. Woong-Yang Park らを招聘しており、米国炎症・免疫研究ネットワーク、Human Cell Atlas との情報共有を図り、炎症細胞社会学の概念を国内外へ発信する。