

領域略称名：炎症細胞社会  
領域番号：4901

科学研究費助成事業  
「新学術領域研究（研究領域提案型）」  
に係る研究成果報告書

「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5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

## **研究組織**

- 1 総括班・総括班以外の計画研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2
- 2 公募研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4

## **研究領域全体に係る事項**

- 3 交付決定額・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7
- 4 研究領域の目的及び概要・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
- 5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況・・・・・・・・ 10
- 6 研究目的の達成度及び主な成果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12
- 7 研究発表の状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17
- 8 研究組織の連携体制・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 22
- 9 研究費の使用状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
- 10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 24
- 11 若手研究者の育成に関する取組実績・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 25
- 12 総括班評価者による評価・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26

## 研究組織

### 1 総括班・総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 ・研究分担者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
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 橋本 真一 藤渕 航	東京理科大学・生命医科学研究 所・教授 和歌山県立医科大学・先端 医学研究所・教授 京都大学・iPS細胞研究所・ 教授	3
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 橋本 真一 上羽 悟史 七野 成之 伊藤 利洋	東京理科大学・生命医科学研究 所・教授 和歌山県立医科大学・先端 医学研究所・教授 東京理科大学・生命医科学 研究所・准教授 東京理科大学・生命医科学 研究所・助教 奈良県立医科大学・医学部・ 教授	5
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 本多 政夫 山下 竜也	金沢大学・医学系・教授 金沢大学・保健学系・教授 金沢大学・先進予防医学研 究センター・准教授	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 古市 賢吾 坂井 宣彦 岩田 恭宜	金沢大学・医学系・教授/ 金沢大学・事務局・理事 金沢医科大学・医学部・ 教授 金沢大学・附属病院・准教授 金沢大学・附属病院・特任教 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 松坂 賢 中川 嘉	筑波大学・医学医療系・教 授 筑波大学・医学医療系・教 授 筑波大学・国際統合睡眠医 科学研究機構・准教授	3
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 藤渕 航 市原 学	東京大学・医学系研究科・ 准教授 京都大学・iPS細胞研究 所・教授 東京理科大学・薬学部薬学 科・教授	3
A02 計	17H06397 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	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	小泉 昭夫 S Youssefian 原田 浩二 土生 敏行 小林 果 手塚 徹	京都大学・医学研究科・名誉 教授 京都大学・医学研究科・教授 京都大学・医学研究科・准教 授 武庫川女子大学・食物栄養 科学部・准教授 三重大学・医学系研究科・講 師 京都大学・スーパーグロー バルコース医学生命系ユニ ット・特定講師	6

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 早川 芳弘 堀中 真野 安田 周祐 飯泉 陽介	京都府立医科大学・医学研究科・特任教授 富山大学・学術研究部薬学・和漢系・教授 京都府立医科大学・医学研究科・准教授 京都府立医科大学・医学研究科・助教 京都府立医科大学・医学研究科・助教	5
A03 計	17H06399 単一細胞シーケンスデ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 渡邊 日出海 小倉 淳 太田 聡史	国立遺伝学研究所・ゲノム進化研究系・准教授 北海道大学・情報科学研究院・教授 長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部・教授 国立研究開発法人理化学研究所・光量子工学研究センター・専任研究員	4
<b>総括班・総括班以外の計画研究 計 9 件</b>					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

## 2 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
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 ～ 令和元年度	眞鍋 一郎	千葉大学・医学研究院・教授	1
A01 公	18H05024 RNA 機能変化を端緒とした炎症細胞社会学的确立	平成30年度 ～ 令和元年度	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 ～ 令和元年度	樗木 俊聡	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授	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 ～ 令和元年度	久保田 義顕	慶應義塾大学・医学部・教授	1
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 ～ 令和元年度	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	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 ～ 令和元年度	岩倉 洋一郎	東京理科大学・生命医科学研究所・教授	1
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 ～ 令和元年度	本村 泰隆	大阪大学・医学系研究科・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 ～ 令和元年度	弓本 佳苗	九州大学・生体防御医学研究所・特別研究員	1
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 ～ 令和元年度	今川 佑介	大阪国際がんセンター・研究所・主任研究員	1
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 ～ 令和元年度	村上 誠	東京大学・医学系研究科・教授	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 ～ 令和元年度	高山 和雄	大阪大学・薬学研究科・助教	1
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 ～ 令和元年度	渋谷 彰	筑波大学・医学医療系・教授	1

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 ～ 令和元年度	森口 尚	東北医科薬科大学・医学部・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 ～ 令和元年度	小川 佳宏	九州大学・医学研究院・教授	1
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 ～ 令和元年度	城村 由和	東京大学・医科学研究所・助教	1
A02 公	18H05036 代謝—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 ～ 令和元年度	山下 政克	愛媛大学・医学系研究科・教授	1
A03 公	18H05031 単一細胞シークエ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 ～ 令和元年度	浅野 泰仁	京都大学・情報学研究科・特定准教授(平成30年度) 東洋大学・情報連携学部・教授(令和元年度)	1
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法の開発	平成30年度 ～ 令和元年度	松田 秀雄	大阪大学・情報科学研究科・教授	1
A01 公	20H04938 心臓恒常性とリモデリングを制御する炎症細胞社会の相互作用ネットワーク解明	令和2年度 ～ 令和3年度	眞鍋 一郎	千葉大学・医学研究院・教授	1
A01 公	20H04939 アレルギーの予防を志向した脂質による炎症細胞社会の統制機序の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	村上 誠	東京大学・医学系研究科・教授	1
A01 公	20H04941 毛包幹細胞の機能変容における関連炎症細胞社会ネットワークの解明	令和2年度 ～ 令和3年度	樗木 俊聡	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授	1
A01 公	20H04954 自然免疫系による炎症、アレルギー、線維化、腫瘍形成制御機構の解析	令和2年度 ～ 令和3年度	岩倉 洋一郎	東京理科大学・生命医科学研究所・教授	1
A01 公	20H04956 炎症・再生・修復を実行する炎症細胞社会とその制御機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	大石 由美子	日本医科大学・医学研究科・教授	1
A01 公	20H04958 IBD 発症過程で生じる Th/Treg imbalance の動態解析	令和2年度 ～ 令和3年度	関谷 高史	国立国際医療研究センター・免疫制御研究部・室長	1
A01 公	20H04959 アミノ酸トランスポーター SLC15A3 が担う炎症細胞社会構築と肺線維化メカニズム	令和2年度 ～ 令和3年度	小林 俊彦	国立国際医療研究センター・分子炎症制御プロジェクト・副プロジェクト長	1

A02 公	20H04940 包括的 1 細胞遺伝子発現解析による老化制御メカニズムの解明	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	城村 由和	東京大学・医科学研究所・助教	1
A02 公	20H04942 ショウジョウバエモデルを用いた非感染性外因刺激による炎症誘導機構の解明	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	倉石 貴透	金沢大学・医薬保健研究域薬学系・准教授	1
A02 公	20H04943 代謝変化に伴う迷走神経性炎症制御の解明	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	井上 啓	金沢大学・新学術創成研究機構・教授	1
A02 公	20H04944 死細胞センサーによる炎症細胞社会の制御機構	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	菅波 孝祥	名古屋大学・環境医学研究所・教授	1
A02 公	20H04948 代謝—エピゲノムのクロストークによる慢性アレルギー炎症細胞社会の形成	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	山下 政克	愛媛大学・医学系研究科・教授	1
A02 公	20H04949 NASHの発症・進展における炎症細胞社会の時空間的变化の解明	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	小川 佳宏	九州大学・医学研究院・教授	1
A02 公	20H04957 神経変性を予防する炎症細胞社会の形成メカニズムの解明	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	七田 崇	東京都医学総合研究所・脳卒中ルネサンスプロジェクト・プロジェクトリーダー	1
A03 公	20H04947 炎症進行過程の解明のための 1 細胞トランスクリプトームデータの統合解析手法の開発	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	松田 秀雄	大阪大学・情報科学研究科・教授	1
A03 公	20H04955 単一細胞シーケンスデータの遺伝子相関ネットワークによるランキング分析	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	浅野 泰仁	東洋大学・情報連携学部・教授	1
<b>公募研究 計 34 件</b>					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

## 研究領域全体に係る事項

### 3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 29 年度	319,800,000 円	246,000,000 円	73,800,000 円
平成 30 年度	331,890,000 円	255,300,000 円	76,590,000 円
令和元年度	331,890,000 円	255,300,000 円	76,590,000 円
令和 2 年度	308,490,000 円	237,300,000 円	71,190,000 円
令和 3 年度	308,490,000 円	237,300,000 円	71,190,000 円
合計	1,600,560,000 円	1,231,200,000 円	369,360,000 円



#### 4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

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。

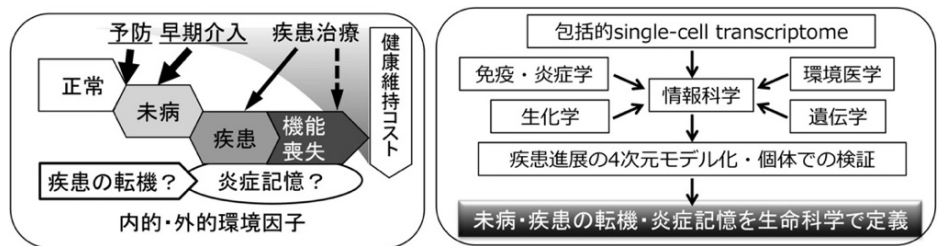


図1: 予防・未病への早期介入による健康維持戦略

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 **single-cell RNA sequence (scRNA-seq)** 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。このように、scRNA-seq 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)。

本研究領域では、scRNA-seq 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)、個々の細胞の遺伝子発現情報、位置情報(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。

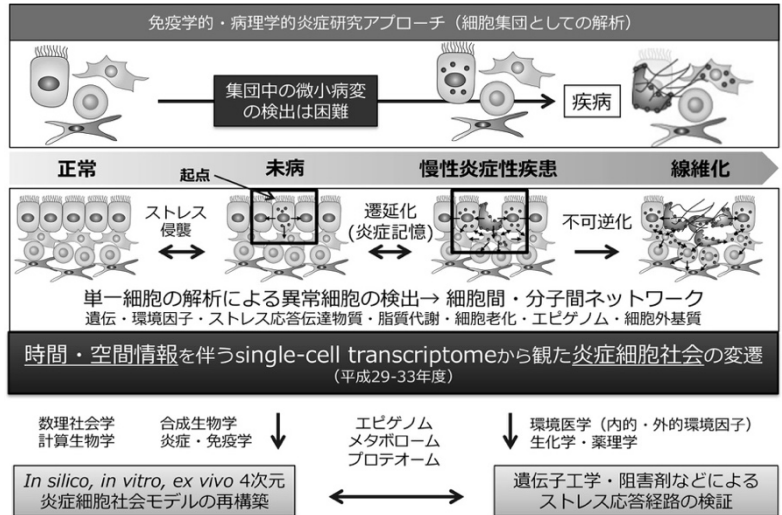


図2：予防を科学する炎症細胞社会学の創成

本領域研究を通して、日常生活で曝露しうる種々の内的・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 scRNA-seq 解析において、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・不可逆性を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。

## 5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価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、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

### 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。

上記の指摘に対応するため、2019年度までに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た。
- ・ 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だ。
- ・ 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た。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た。
- ・ 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た。
- ・ 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た。

## 中間評価結果の所見において指摘を受けた事項

### 所見

- 本 SCT 解析は本研究領域の核となる技術であるので、炎症細胞社会解析センターを中枢とした研究領域内での技術共有が期待される。
- 予防・未病への早期介入手段の開発を目指すためには、臓器を超えた有機的な連関、未病状態と炎症状態の連関を明らかにするようなアプローチが望まれる。
- ただし、基盤技術に基づく基礎的なデータは集まりつつあるが、数理解析に必要なデータ収集には至っていない。今後は、解析担当と数理解析担当の研究項目間の有機的な連携を強化し、研究領域として目指すゴールを明確にして新たな学理を創成することが望まれる。

### 留意事項

- 研究項目 A03 は、研究領域代表のグループで得られたデータの解析にとどまらず、数理解析のためにどのような情報が必要であるかを A01 および A02 に積極的に発信し、計画研究を研究領域全体の研究に合わせて進めることが望まれる。

上記の指摘に対応するため、下記の取り組みを行った。

- SCT 解析技術を領域内で共有するため、総括班を中心にサンプル設定、細胞調製、情報解析の方向性に関する web ミーティングを事前に行い、必要に応じて総括班から出張支援を行った。また、遠隔地の研究班を効率的に支援するため、凍結保存サンプルの SCT 解析法を確立し、支援を実施した。これらの経験はオンライン情報共有ツール等により領域内で共有した。
- 予防・未病への早期介入手段の開発を目指すため、肺、肝臓、腎臓、膵臓、腸管、皮膚、脂肪など複数の臓器について、正常、未病、疾患の scRNA-seq データを集積した炎症細胞社会データベースを構築した（2022 年 6 月現在領域内限定公開、2024 年公開予定）。現在 A03 情報解析班が中心となって臓器・病気横断的な解析を進めており、臓器、病因、病気に固有または共通するカギ細胞・分子、細胞間相互作用の同定を進めた。
- SCT 解析の課題であるコストダウンを目的として、DNA 標識抗体を用いた sample multiplex の実験系を確立した。これにより、従来 1 サンプルにかかっていたコストで複数の実験群、biological replicate を解析することが可能になった。また、BD Rhapsody システムと TAS-seq を用いた再現性、感度、細胞検出精度を兼ね備えた scRNA-seq 技術を領域内で共有することで、前述の通り複数の組織について正常、未病、疾患の SCT データを収集、蓄積した。これらのデータに基づき、現在数理モデルの構築を進めている。さらに、未病状態と炎症状態の連関を明らかにするため、肺において 5 biological replicate のある 6 タイムポイントのデータを得、細胞間相互作用に基づく炎症細胞社会テンポラルネットワークを構築し、未病から炎症、炎症から線維化への遷移において重要な可能性のある細胞や分子候補を同定できることを見出した。
- A03 では総括班のメンバーでもある東京理科大学の時系列サンプルデータを中心として各参加機関や公的データベースから公開されているデータを対象に検討を進めた。また、相互の意見交換をリモート会議やチームコミュニケーションツールである Slack を用いることにより積極的に行ってきた。データの収集・解析・公開のためには、最新のコンテナ技術を用いた安全かつ柔軟性の高い「Single Cell Data Portal for Cellular Society of Inflammation」サーバーを構築し、研究領域内の各研究グループによって得られた炎症組織毎の基礎的単一細胞遺伝子発現データを収集し、統一したデータフォーマットに揃え、統一した解析手法・パラメタにより解析を行い、異なるデータ間の比較を可能とした。同サーバーは、領域全体の研究成果を社会に還元するためのデータ・解析結果公開用インターフェースを有し、利用者はインターネットを通してブラウザ上でデータの取得や解析結果の加工・閲覧などができる。

## 6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか。

**A01：慢性炎症性疾患における炎症細胞社会の確立：**性質の異なる主要臓器を研究対象として、種々の内的・外的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た。肺線維症（松島班、本村班、小林班）、肝硬変（金子班、小川班）、急性腎障害から腎不全へ至る分岐点（和田班）、膵臓β細胞障害による2型糖尿病の進展（島野班）、脂質が制御する表皮バリア破綻によるアレルギーの進展（村上班）、肥満に伴う脂肪組織への病的マクロファージ集積（菅波班）など、様々な臓器において疾患の時系列 scRNA-seq データを集積・統合した世界的にも類を見ない疾患関連データベースの構築に繋がった。また、個々の疾患に対する治療標的の同定も進んでおり、当初の目的を達成した。

**A02：環境因子による炎症細胞社会の制御と分子標的予防の確立：**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に基づく炎症細胞社会の制御標的の探索を目的とした。これまでに、遺伝性血管疾患の未病から発症へ至るストレス応答の解明（小泉班）、環境化学物質による慢性炎症性疾患の発症機序の解明（大迫班）、老化関連炎症制御剤の同定（酒井班）、様々な臓器における老化細胞の1細胞遺伝子発現データ取得と老化細胞除去剤の同定（城村班）など、当初の目的を達成した。

**A03：炎症細胞社会情報学の確立：**炎症記憶の形成過程を、数千～万個の細胞からなる炎症組織の構成細胞の遺伝子発現・細胞間相互作用の定性的・定量的な「細胞状態変数」として収集蓄積し、これを統合的に解析し病態生理学的な意義を抽出する手法の開発を目的とした。国内における scRNA-seq 情報解析基盤の確立、個々の疾患に関わる情報解析、これを統合した【炎症細胞社会データベース】と新規情報解析手法の確立（池尾班、松田班、浅野班）など、当初の予定を順調に達成した。

(2) 本研究領域により得られた成果

**A01：慢性炎症性疾患における炎症細胞社会の確立（計画4班、公募前期9班・公募後期7班）**

**肺線維症における炎症細胞社会（松島班）：**肺線維症に焦点をあて、線維芽細胞、上皮細胞、内皮細胞、マクロファージなど様々な細胞種の相互作用により構成される“炎症細胞社会”の変遷とその調節に関与する分子・細胞群の同定を通じ、新たな予防標的を見出すことを目的とした。既存技術を大きく上回る感度、正確性を持つ新規 scRNA-seq 解析法 TAS-Seq を開発し、既存技術では捉えられなかった、肺の恒常性維持に重要な細胞間相互作用を同定できることを見出した。本手法を用い、シリカ誘導肺線維症の進行に伴い Lyve1<sup>lo</sup>MHC II<sup>hi</sup> 間質マクロファージ (IM)が増加すること、IMの集積は CCR2 非依存的単球の動員と局所での増殖によること、C1q が IM 特異的分子であることを見出した。細胞間相互作用解析により、IM は線維芽細胞・肺胞上皮細胞と C1q を介して相互作用しており、C1qa 欠損マウスではシリカ誘導肺線維症が顕著に抑制された。正常マウスへの C1q 気管内投与は線維化を誘導し、scRNA-seq 解析により、線維芽細胞・肺胞上皮細胞を標的としていることを見出された。*in vitro*において C1q で刺激した線維芽細胞では、線維化マーカーの発現上昇、Wnt-beta catenin 経路の活性化を認めた。また、リウマチ関連ヒト間質性肺炎において、マウス C1q<sup>+</sup> IM のカウンターパートとして、

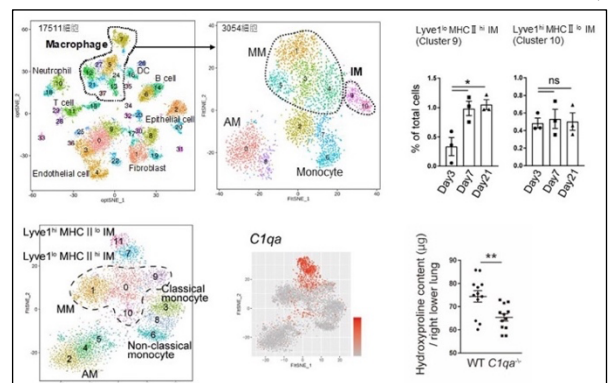
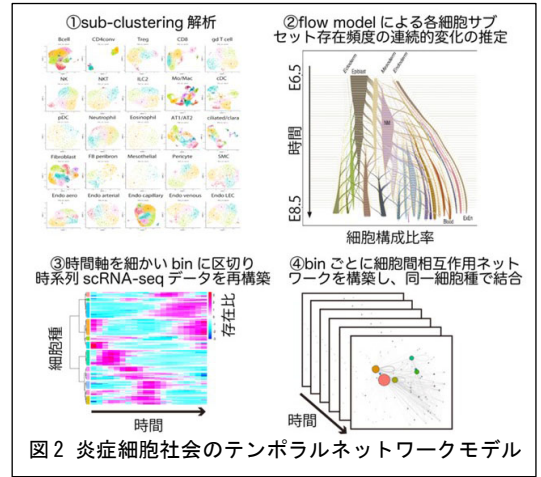


図1 C1q マクロファージによる肺線維症細胞社会の制御

SELENOP 陽性マクロファージを同定した(図 1)。炎症細胞社会の変遷をモデル化する新たな手法として、経時的 scRNA-seq データにおける各細胞の存在頻度をもとにテンポラルネットワークモデルを構築した(図 2)。ハブ細胞の変遷を PageRank 等の指標により評価したところ、炎症初期では Ly6C<sup>hi</sup> 単球と線維芽細胞・血管内皮細胞の寄与が大きく、炎症～線維化期では間質マクロファージ・線維芽細胞・肺泡マクロファージ・血管内皮細胞の関与が強いことが示唆され、それらのプロセスを介在する分子として同定した ANGPTL4 が線維化の増悪に寄与することを KO マウス等の解析により見出した。今後、当該モデルにより示唆された他の介入候補分子についても検証を進める。



**肝硬変における炎症細胞社会の解明 (金子班) :** NASH の未病状態を反映する単純性脂肪肝 (HFD)、より進展した NASH 病態を反映する動脈硬化高脂肪食 (Ath+HFD)、コリン欠乏アミノ酸置換 (CDA) 食で誘導する NASH モデルの scRNA-seq 解析から炎症・線維化進展の鍵となる細胞集団を同定し、新たな診断マーカーの開発や肝硬変への進行を阻止する治療法を開発を行うことを目的とした。総括班支援に基づく細胞分離条件の最適化により、肝臓の全ての構成細胞の遺伝子発現情報を得ることが可能となった。HFD モデルでは門脈領域周囲 zone1 の遺伝子発現を有する肝細胞集団のクラスターが出現、類洞内皮の変化が顕著であり、類洞内皮細胞の脱落と中心静脈の遺伝子発現を有する細胞集団の増加を認め、肝細胞の metabolic zonation の変化が類洞内皮の障害を誘導し、NASH 病態の炎症・線維化のトリガーとなっている可能性が示唆された。また、細胞間相互作用解析から、肝星細胞が類洞内皮、Kupffer 細胞及びマクロファージと密接に相互作用すること、HFD により類洞内皮細胞クラスターと星細胞クラスターの相互作用の増加傾向を認めた。さらに肝類洞内皮で高発現し、星細胞との相互作用に関わる Gene X を同定し、Gene X が病態の進行に伴い発現低下すること、ヒト肝硬変症例の類洞内皮細胞でも発現低下することが確認された類洞内皮特異的 Gene X KO マウスでは胆管結紮モデル、四塩化炭素モデル及び CDA 食餌負荷モデルにおいて肝線維化の顕著な増悪を認め、一方精製 Gene X 蛋白の持続投与により顕著な肝機能の改善 (AST/ALT) と線維化改善を認めた。本研究により、肝細胞や類洞内皮の zonation の変化が NASH のトリガーとなること、類洞内皮細胞に発現する Gene X が線維化進行を抑制する治療標的分子として有用であることも示された。線維化診断マーカーとしての Gene X の有用性を示唆するデータも得ており、現在、Gene X の血清中での ELISA 測定系を確立中である。

**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) :** MRSA 誘発性腎障害モデルにおける未病から発症に至る過程の炎症細胞社会の変遷を scRNA-seq により解析し、機序の解明および腎疾患の発症予防標的の同定に取り組んだ。未病状態においても各種炎症細胞の腎内集積と遺伝子発現変化が生じていることを見出し、腎臓では報告がないマクロファージサブセットを同定した。現在マウスモデルにおいて、同細胞集団の機能解析などを進めるとともに、ヒト腎生検標本の免疫染色により同様の細胞集団を同定し、臨床データとの相関解析を進めている。MRSA の遺伝子情報と臨床病態の関連を解析し、接着・バイオフィーム関連の遺伝子領域に変異を持つ株は、有意に血流感染症を増加させること、その遺伝子発現の制御物質は、新規の感染予防薬となり得ること、抗 MRSA 薬のダプトマイシン耐性に関する遺伝子学的評価、市中感染株の薬剤耐性と遺伝子変異の関与などを報告した。また、糖尿病性腎症の進展において、腸内細菌である *K. oxytoca* が体内移入し、病態に関与することを見出し、糖尿病の発症に伴う腸内細菌の腎臓移行を模倣した腸管上皮脆弱性モデルを作成した。同モデルでは、侵入細菌の増加、血中 IL-17 増加を背景に腎障害が増悪した。抗 IL-17 中和抗体の投与により腎障害が軽減したことより、腸内細菌の体内移入に引き続く慢性炎症に対する新たな治療標的として有用である可能性を見出した。さらに、腸内細菌によって産生される D-アラニンが腎尿細管細胞の障害を軽減することを見出し、腎腸連関を介した新たな腎疾患に対する治療薬創出の基礎的知見を見出した。以上の

ように、本研究課題を通して、SCT 解析による未病状態での新規細胞群の同定、細菌および代謝産物による新たな腎障害の機序さらに、治療標的としての可能性を提唱することができた。

**炎症細胞社会における臓器脂質の量的質的変容をもたらす炎症と線維化の機序と予防戦略（島野班）**：臓器脂質の量的・質的変容をもたらす炎症や線維化の病態分子メカニズムを、肝臓、腸管、膵島、動脈硬化における炎症細胞社会に焦点をあてて解明し、予防医学的な視点から制御因子を特定することを目標とした。2型糖尿病の発症過程における健常から未病状態、糖尿病発症へ進展する際の膵島構成細胞の変化を明らかにするために、モデルマウス膵島の scRNA-seq 解析を行った。α、β、δ細胞、PP細胞、マクロファージ、血管内皮細胞など20種類のクラスターを同定した。糖尿病マウスのβ細胞は病態の進行に伴い9種類のクラスターに分類され、擬時間解析により、糖尿病の進行に伴い変化する複数のパスウェイを見出した。また、糖尿病発症初期のβ細胞で特異的に発現が増加する遺伝子Xを同定し、腫瘍化マウス膵β細胞株MIN6における遺伝子Xがグルコース応答性インスリン分泌を抑制することを見出した。これらの知見は、2型糖尿病の発症機序の解明や治療法開発に寄与すると期待される。動脈硬化モデルマウスと脂質代謝関連転写因子 CREBH の過剰発現または遺伝子欠損マウスの交配システムの解析から、CREBHが脂質代謝を改善し、動脈硬化をも改善する新たな治療標的となり得ることを明らかにした。肝臓特異的 CREBH 過剰発現マウスの解析から CREBH が食べていても栄養飢餓状態を模倣した環境を作り出し、個体の成長を遅延させることを新たに見出した。脂質代謝制御に中心的な役割を担う転写因子 SREBP-1 を活性化する新規プロテアーゼとして、RHBDL4 (R4)/Rhbdd1 を見出し、R4 が ER 膜上で SREBP-1 と共局在、相互作用し、ゴルジ体への移行を介さず SREBP-1 を切断、活性化する新規 SREBP-1 活性化経路を明らかにした。既知の SREBP-1 活性化経路がコレステロールにより制御されるのに対し、R4-SREBP-1 経路は脂肪酸種により制御され、*de novo lipogenesis* や多価不飽和脂肪酸合成系の活性化を示すことを見だし、新たな R4-SREBP-1 経路による脂質代謝制御機構を提唱することができた。

## 公募研究

腸管炎症・再生・発がんについて、CD81<sup>hi</sup>Scal<sup>+</sup>幹細胞由来細胞が損傷腸の主たる再生起点細胞であること（樗木班）、Dectin-1 が腸内細菌叢の制御・Treg 誘導抑制に関与すること、低分子βグルカンや抗 IL-17F が腸管や他の臓器の抗炎症作用を有することを明らかにした（岩倉班）。心筋梗塞に関わる心臓マクロファージ・単球の scRNA-seq 解析により従来以上の多様性を見出すとともに、新規に同定した lncRNA (lncFAO) が炎症活性化から収束への移行期のマクロファージに発現し、脂肪酸代謝を活性化することによって機能的なスイッチとして働くことを明らかにした（眞鍋班）。また、小林班は肺線維症の scRNA-seq 解析から、アミノ酸トランスポーター SLC15A3 を介する肺線維化における炎症細胞社会制御メカニズムの解析を進め、SLC15A3 を介したマクロファージ制御が予防・治療標的となることを見出した。

## A02：環境因子による炎症細胞社会の制御と分子標的予防法の確立（計画3班、公募前期7班・公募後期7班）

**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）**：未病から発病に至る過程において発病へ誘導する環境要因を念頭に、もやもや病リスク遺伝子 RNF213 の変異による未病状態から血管系疾患発症に至る機序の解明を試みた。血管閉塞に関わる RNF213 シグナル系を解析し、RNF213 が AAA+ドメイン依存的に、NFκB/Apoptosis 経路を正に制御することを見出した。また、もやもや病患者で同定されている RING ドメイン内変異の多くが RING 依存性ユビキチンリガーゼ活性を減弱させ、上記 NFκB/Apoptosis 経路を亢進させることを見出し、RNF213 の変異が当該経路の制御を破綻させることにより、血管閉塞を引き起こすことが示唆された。現在、もやもや病患者由来 iPS 細胞とその野生型修復 iPS 細胞から分化させた血管内皮細胞について scRNA-seq 解析を進めている。RNF213 欠損細胞などの解析から、RNF213 が小胞体ストレスを抑制しており、RNF213 欠乏が小胞体関連分解(ERAD)の key molecule である SEL1L の上昇につながることで、SEL1L が RNF213 欠乏による小胞体ストレス抑制の主たるメディエーターであることを明らかにし、RNF213 の新たな機能として、SEL1L-HRD1 複合体の増加による ERAD 促進を介して、小胞体ストレスを抑制することを見出した。RNF213 欠損および

R4810K ノックイン(KI)マウス由来 MEF では細胞分裂期の異常、分裂期細胞でのアクチンファイバーストレスを認め、また分裂期移行に中心的な役割を果たすマスターキナーゼ CDC2 のリン酸化状態の異常が起きていることから、分裂期移行の障害が示唆された。欠損細胞、KI 細胞における野生型 RNF213 過剰発現では、これらの形質は多くが回復せず、またより異常を増すことから、RNF213 による細胞分裂制御には至適発現量があることが推定され、この仮説に基づき研究を継続している。

**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) :** SASP 阻害活性を有する天然化合物の探索と作用機序の解析を通じて、慢性炎症を克服する戦略の開発に繋がる新規化合物や新規予防標的分子・機序を発見することを目的とした。In vitro における細胞老化誘導系において分泌される IL-6 を測定する SASP 評価系を構築し、天然化合物ライブラリーを対象とした新規 SASP 阻害物質のスクリーニングを実施した。得られた複数の候補化合物の中で SASP factor (IL-6、IL-8)の産生抑制能を確認した化合物について解析を進め、延命草に含まれるオリドニンに NF- $\kappa$ B や p38 を介する SASP 阻害活性を認め、詳細を報告した。並行して、自動分注機を用いた大規模スクリーニング系を構築し、新たな SASP 阻害物質の候補を取得しており、引き続き SASP 阻害活性の確認と、その機序の解明を進めている。また、機序不明の SASP 阻害物質である methyl caffeate の結合タンパク質の精製と同定を進め、複数の候補タンパク質を対象に SASP 阻害活性との関連を検証中であり、その中の分子 X に SASP 阻害との関連が示唆される結果を得ており、報告していく予定である。SASP を起こした細胞を攻撃・排除する活性化 NK 細胞を誘導することで SASP を阻害する物質を探索するため、NK 細胞活性化を制御する転写因子 T-bet のレポーター細胞を用いた大規模スクリーニング系を樹立した。天然物エキスと認可済み薬剤のスクリーニングから T-bet の転写活性化を誘導する候補天然薬物の同定とリード化合物を取得し、さらに天然物エキスにおいては成分解析による候補化合物の同定を行った。また認可済み薬剤ライブラリーからヒットした 2 種類の化合物について、NK 細胞活性化機序の解析と in vivo における薬効の検証を行った。また、Immunomodulatory drugs (IMiDs)の T-bet 発現亢進作用、ならびに NK 細胞に対する免疫調節作用の機序について明らかにした。SASP を抑制する NF- $\kappa$ B 阻害作用を有する天然物由来化合物を多数同定し、これらの in vivo における転移抑制作用について明らかにした。

**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) :** 日常的に曝露する様々な環境因子の低用量慢性曝露による認知障害、慢性炎症誘導の機序の解明を目的とした。親電子性物質 ACR による神経毒性に、NLRP3 経路を介するミクログリアの活性化と炎症性サイトカイン誘導が関与することが示唆された。1,2-ジクロロプロパン誘導性胆管がん発症機序として胆管細胞 (MMNK-1) の増殖、マクロファージによる DNA 損傷、ROS 産生増加が生じることを見出した。ACR 誘導神経障害実験では、ACR による大脳皮質における Nrf2 および抗酸化タンパクの誘導促進、スルフォラファンによる Nrf2 シグナル経路活性化が酸化ストレスと炎症を抑制し、ACR 毒性からの保護作用を示すことを見出した。また、Nrf2KO マウスにおいてミクログリア領域と突起長増大、ノルアドレナリンおよびセロトニン神経線維密度低下を認めた。Ahr KO の新たな表現型として雄の無精子症を認め、以前より報告されていた繁殖率の低さの原因であることを見出した。また、本研究の遂行過程で、Ahr KO マウスを SPF 施設で繁殖していたところ、すべての個体に軟便・下血・脱肛、脾臓と腸間膜リンパ節の肥大、大腸の肥厚と粘膜固有層の著しい炎症性細胞浸潤を認め、いずれの組織でも CD4<sup>+</sup> IL17<sup>+</sup> IFN $\gamma$  Th17 細胞が著しく増加しており、一方 Treg には差はなかった。複数の先行研究において Ahr KO CD4<sup>+</sup> T 細胞が in vitro で Th17 分化障害を呈することが報告されており、Ahr が Th17 分化に必須であると考えられてきたが、生体内での Ahr 関連代謝異常が関わる Th17 誘導、自己免疫性大腸炎では異なる機序が働くことが明らかになった。

## 公募研究

脂質代謝のボトルネック酵素である PLA<sub>2</sub> ならびに下流の脂質代謝酵素、脂質受容体の網羅的欠損マウスライブラリーを用い、PLA2G3, FP, EP4, PLA2G4E などによる表皮起源の免疫応答制御と、皮膚から全身へ進展するアレルギーマーチの発症機序を明らかにし、線維芽細胞の LPA<sub>1</sub> 受容体などが関わる新たな組織マスト細胞成熟・機能制御経路を複数同定した (村上班)。NASH モデルマウスを用いて正常肝



から NAFL を経て NASH に進展する各段階の炎症細胞社会の時間的変化と空間的変化、閉経後 NASH あるいは急性肝障害における炎症細胞社会の変化を明らかにした (小川班)。様々な臓器・組織における老化細胞の scRNA-seq 解析から、自然加齢における細胞種ごとに異なる特徴的な老化遺伝子発現プロファイルを明らかにした。GLS1 阻害剤が実際に生体内における老化細胞の除去に有効であること、その結果として様々な老化症状の改善や加齢関連疾患に有効であることも見出した (城村班)。

### A03 : 炎症細胞社会情報学の確立 (計画 1 班、公募前期 2 班・公募後期 2 班)

#### 単一細胞シーケンスデ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 (池尾班)

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を目指し、数千~万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、統合するため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た。(1) コンテナ技術を導入することにより各種シングルセル解析パイプラインを遺伝研スパコン上で利用可能とし、従来比 10 倍以上の性能改善を行った。この性能改善を受けて、全ゲノムリファレンス配列を用いたマッピングを実用化し、ノンコーディング RNA などを含む解析を可能とした。これは、今後のデータの増大に大いに役立つとともに将来の全ゲノム配列に対する解析をも可能とする大事な進歩である。また、これらの解析はパイプライン化され、今後、さまざまなプロジェクトで簡便に使用することが可能である。

(2) 炎症性疾患の SCT データを広く公開するデータベース (Single-Cell Inflammation Portal, SCIP; データ収集・解析・公開用サーバーとして 2023 年 4 月限定公開, 図 3) を構築し、異なる組織から得た正常・炎症過程の細胞の scRNA-seq データを領域内研究グループから収集し、統一したデータへの変換と統一パラメータ・手法による解析を行い、その全てのデータをダウンロード・表示できる形でまとめている。



図 3 炎症細胞社会データベース外観

(3) 新規 scRNA-seq データ解析手法として、個々の細胞の体細胞変異パターンを用いて、既知の知識と矛盾のない細胞系譜を推定できることがわかった。この結果は擬似時間解析の結果と整合性があるだけでなく、擬似時間解析の結果のみからは推定できない細胞軌道の方向性についての情報も含んでいる。私たちはこの方法を **Realtime Course Analysis** と名付け、特許出願準備中である。従来の細胞種推定のための機械学習アプローチを見直すことにより、少ない束縛条件 (少数細胞の発現データから) でも、遺伝子の相互作用や共発現に関する有用な情報を抽出するための数学的手法の開発に成功した。細胞が状況に応じて RNA の様々な部位に PolyA-tail を付加する選択的ポリアデニル化 (APA) に着目し、ポリアデニル化破綻を推定する手法を開発し、APA 破綻遺伝子リストを用いたエンリッチメント解析により疾患関連遺伝子抽出が可能であることを見出した。

### 公募研究

遺伝子を点、発現量の強い相関関係がある遺伝子対を辺に対応させる遺伝子相関ネットワーク解析手法、遺伝子相関ネットワーク上のランキング手法として、正負の重みの辺を同時に用いた手法を提案し、肺線維症マウスの解析結果から、既知疾患関連重要遺伝子のいくつかはランキング上位に実際に現れることを確認し報告した。また、PCA と deviation net を組み合わせた深層学習を用いて、発病前の細胞と炎症初期段階の細胞とを分類する手法も提案した (浅野班)。生体イメージングと scRNA-seq データを解析することで、炎症刺激により生じる細胞動態と遺伝子発現の変動を統合解析できる手法を開発した。現状では、生体イメージングと scRNA-seq 解析で、各細胞を 1 対 1 で対応付けることはまだできていないが、細胞集団を時系列上で整列することで、細胞集団レベルでの対応付けが可能な段階まで到達した (松田班)。

## 7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和5年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に\*印を付すこと。

### 【計画 A01】

1. Universal Surface Biotinylation: a simple, versatile and cost-effective sample multiplexing method for single-cell RNA-seq analysis. Sugimoto M, Tada Y, Shichino S, Koyamatsu S, Tsumaki N, \*Abe K. *DNA Res.* 29:3, 2022.
2. Human iPS cell-derived cartilaginous tissue spatially and functionally replaces nucleus pulposus. Kamatani T, Hagizawa H, Yarimitsu S, Morioka M, Koyamatsu S, Sugimoto M, Kodama J, Yamane J, Ishiguro H, Shichino S, Abe K, Fujibuchi W, Fujie H, Kaito T, \*Tsumaki N. *Biomaterials.* 284:121491, 2022.
3. Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is an antiviral regulator acting through the proto-oncogene MET. \*Shirasaki T, Yamagoe S, Shimakami T, Murai K, Imamura R, Ishii KA, Takayama H, Matsumoto Y, Tajima-Shirasaki N, Nagata N, Shimizu R, Yamanaka S, Abe A, Omura H, Kawaguchi K, Okada H, Yamashita T, Yoshikawa T, Takimoto K, Taharaguchi M, Takatsuka S, Miyazaki Y, Tamai T, Tanabe Y, Kurachi M, Yamamoto Y, Kaneko S, Matsumoto K, Takamura T, \*Honda M. *Nat Commun.* 13:3176, 2022.
4. Hepatocyte- or macrophage-specific SREBP-1a deficiency in mice exacerbates methionine- and choline-deficient diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. Araki M, Nakagawa Y, Saito H, Yamada Y, Han SI, Mizunoe Y, Ohno H, Miyamoto T, Sekiya M, Matsuzaka T, Sone H, \*Shimano H. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 323:G627-G639, 2022.
5. TAS-Seq is a robust and sensitive amplification method for bead-based scRNA-seq. Shichino S, Ueha S, Hashimoto S, Ogawa T, Aoki H, Wu B, Chen CY, Kitabatake M, Ouji-Sageshima N, Sawabata N, Kawaguchi T, Okayama T, Sugihara E, Hontsu S, Ito T, Iwata Y, Wada T, Ikeo K, Sato T, \*Matsushima K. *Commun Biol.* 5:602, 2022.
6. Profibrotic properties of C1q+ interstitial macrophages in silica-induced pulmonary fibrosis in mice. Ogawa T, Shichino S, Ueha S, Bando K, \*Matsushima K. *Biochem Biophys Res Commun.* 599:113-119, 2022.
7. Complement protein C1q activates lung fibroblasts and exacerbates silica-induced pulmonary fibrosis in mice. Ogawa T, Shichino S, Ueha S, Ogawa S, \*Matsushima K. *Biochem Biophys Res Commun.* 603:88-93, 2022.
8. Protective Effect of D-Alanine Against Acute Kidney Injury. \*Iwata Y, Nakade Y, Kitajima S, Yoneda-Nakagawa S, Oshima M, Sakai N, Ogura H, Sato K, Toyama T, Yamamura Y, Miyagawa T, Yamazaki H, Hara A, Shimizu M, Furuichi K, Mita M, Hamase K, Tanaka T, Nishida M, Muramatsu W, Yamamoto H, Shichino S, Ueha S, Matsushima K, Wada T. *Am J Physiol Renal Physiol.* 322:F667-F679, 2022.
9. Intestinal Bacterial Translocation Contributes to Diabetic Kidney Disease. Linh HT, \*Iwata Y, Senda Y, Sakai-Takemori Y, Nakade Y, Oshima M, Nakagawa-Yoneda S, Ogura H, Sato K, Minami T, Kitajima S, Toyama T, Yamamura Y, Miyagawa T, Hara A, Shimizu M, Furuichi K, Sakai N, Yamada H, Asanuma K, Matsushima K, Wada T. *J Am Soc Nephrol.* 33:1105-1119, 2022.
10. Macrophages in lung fibrosis. Ogawa T, Shichino S, Ueha S, \*Matsushima K. *Int Immunol.* 33:665-671, 2021.
11. Combining an Alarmin HMGN1 Peptide with PD-L1 Blockade Results in Robust Antitumor Effects with a Concomitant Increase of Stem-Like/Progenitor Exhausted CD8+ T Cells. Chen CY, Ueha S, Ishiwata Y, Shichino S, Yokochi S, Yang D, Oppenheim JJ, Ogiwara H, Deshimaru S, Kanno Y, Aoki H, Ogawa T, Shibayama S, \*Matsushima K. *Cancer Immunol Res.* 9:1214-1228, 2021.
12. The transcriptional corepressor CtBP2 serves as a metabolite sensor orchestrating hepatic glucose and lipid homeostasis. \*Sekiya M, Kainoh K, Sugasawa T, Yoshino R, Hirokawa T, Tokiwa H, Nakano S, Nagatoishi S, Tsumoto K, Takeuchi Y, Miyamoto T, Matsuzaka T, Shimano H. *Nat Commun.* 12:6315, 2021.
13. Starvation-induced transcription factor CREBH negatively governs body growth by controlling GH signaling. Nakagawa Y, Kumagai K, Han SI, Mizunoe Y, Araki M, Mizuno S, Ohno H, Matsuo K, Yamada Y, Kim JD, Miyamoto T, Sekiya M, Konishi M, Itoh N, Matsuzaka T, Takahashi S, Sone H, \*Shimano H. *FASEB J.* 35:e21663, 2021.
14. Enterohepatic Transcription Factor CREB3L3 Protects Atherosclerosis via SREBP Competitive Inhibition. Nakagawa Y, Wang Y, Han SI, Okuda K, Oishi A, Yagishita Y, Kumagai K, Ohno H, Osaki Y, Mizunoe Y, Araki M, Murayama Y, Iwasaki H, Konishi M, Itoh N, Matsuzaka T, Sone H, Yamada N, \*Shimano H. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 11:949-971, 2021.
15. Targeting FROUNT with disulfiram suppresses macrophage accumulation and its tumor-promoting properties. \*Terashima Y, Toda E, Itakura M, Otsuji M, Yoshinaga S, Okumura K, Shand FHW, Komohara Y, Takeda M, Kokubo K, Chen MC, Yokoi S, Rokutan H, Kofuku Y, Ohnishi K, Ohira M, Iizasa T, Nakano H, Okabe T, Kojima H, Shimizu A, Kanegasaki S, Zhang MR, Shimada I, Nagase H, Terasawa H, Matsushima K. *Nat Commun.* 11:609, 2020.
16. Hepatocyte ELOVL Fatty Acid Elongase 6 Determines Ceramide Acyl-Chain Length and Hepatic Insulin Sensitivity in Mice. Matsuzaka T, Kuba M, Koyasu S, Yamamoto Y, Motomura K, Arulmozhiraja S, Ohno H, Sharma R, Shimura T, Okajima Y, Han SI, Aita Y, Mizunoe Y, Osaki Y, Iwasaki H, Yatoh S, Suzuki H, Sone H, Takeuchi Y, Yahagi N, Miyamoto T, Sekiya M, Nakagawa Y, Ema M, Takahashi S, Tokiwa H, \*Shimano H. *Hepatology.* 71:1609-1625, 2020.
17. 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.* 515:579-585, 2019.
18. Gli signaling pathway modulates fibroblast activation and facilitates scar formation in pulmonary fibrosis. Tsukui T, Ueha S, Shichino S, Hashimoto S, Nakajima T, Shiraishi K, Kihara M, Kiyonari H, Inagaki Y, \*Matsushima K. *Biochem Biophys Res Commun.* 514:684-690, 2019.
19. 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.
20. 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:e122163, 2019.
21. 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, Takeshita Y, Ishii KA, Takamura T, Urabe T, Shimizu R, Okada H, Yamashita T, Sakai Y, Kaneko S. *Cell Host Microbe.* 25:588-601, 2019.
22. 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 USA.* 115:4969-4974, 2018.
23. 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.
24. Comprehensive single-cell transcriptome analysis reveals heterogeneity in endometrioid adenocarcinoma tissues. \*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, Torigoe T. *Sci Rep.* 7:14225, 2017.
25. SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology - divergent pathophysiology. \*Shimano H, \*Sato R. *Nat Rev Endocrinol.* 13:710-730, 2017.

26. 発明の名称：固相担体を用いた核酸増幅方法、発明者：島野仁・関谷元博・林昭夫、出願人：筑波大学および小野薬品工業株式会社（共願）、出願日：2022/12/12、出願番号：特願 2022-206893、国内の取得状況：申請中、外国出願の有無と取得状況：申請中
27. 発明の名称：固相担体を用いた核酸増幅方法、発明者：松島綱治・上羽悟史・七野成之・伊藤 哲・青木寛泰、出願人：東京理科大学、出願日：2020/7/10、出願番号：PCT/JP2020/027123、国内の取得状況：申請中、外国出願の有無と取得状況：申請中
28. 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：取得（2019/10/10 公開、公開番号：特開 2019-172622）、外国出願の有無と取得状況：外国出願無し
29. 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堂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：取得（2020/2/26 公開、公開番号：特開 2020-020755）、外国出願の有無と取得状況：外国出願無し
30. 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 セラノスティクス株式会社、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：W02015/166768、国際公開日：2015/11/5、国内の取得状況：申請中、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：申請中
31. 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：取得（2018/2/8 公開、公開番号：特開 2018-021026）、外国出願の有無と取得状況：外国出願無し
32. 2021 年度武田医学賞 松島綱治（東京理科大学）
33. 2021 Jean-Charles Fruchart Prize in Nuclear Receptors and Atherosclerosis Research, The International Atherosclerosis Society (ISA2021) 島野仁（筑波大学）
34. 令和 2 年度第 61 回東レ科学技術賞 松島綱治（東京理科大学）
35. 2020 年度日本糖尿病学会リリー賞 松坂賢（筑波大学）

#### 【計画 A02】

1. Role of Nrf2 in 1,2-dichloropropane-induced cell proliferation and DNA damage in the mouse liver. Kimura Y, Ekuban FA, Zong C, Sugie S, Zhang X, Itoh K, Yamamoto M, Ichihara S, Ohsako S, \*Ichihara G. *Toxicol Sci.* in press.
2. Exposure to benzo[a]pyrene decreases noradrenergic and serotonergic axons in the hippocampus of mouse brain. Abd El Naby WSH, Zong C, Fergay A, Ekuban FA, Ahmed S, Reda Y, Sato H, Kubot N, Yanagita S, \*Ichihara G. *Int J Mol Sci.* 24: 9895, 2023.
3. Transcriptome analysis of human cholangiocytes exposed to carcinogenic 1,2-dichloropropane in the presence of macrophages in vitro. Ekuban A, Shichino S, Zong C, Ekuban FA, Kinoshita K, Ichihara S, \*Matsushima K, \*Ichihara G. *Sci Rep.* 12:11222, 2022
4. Increased abundance of Ruminococcus gnavus in gut microbiota is associated with moyamoya disease and non-moyamoya intracranial large artery disease. \*Mineharu Y, Nakamura Y, Sato N, Kamata T, Oichi Y, Fujitani T, Funaki T, Okuno Y, Miyamoto S, Koizumi A, \*Harada KH. *Sci Rep.* 12:20244, 2022.
5. GSTA4 governs melanoma immune resistance and metastasis. Uchida S, Yokoyama S, Mojic M, Oki K, Ohshima C, Tsuihiji H, Takasaki I, Tahara H, \*Hayakawa Y. *Mol Cancer Res.* 21:76-85, 2022.
6. Russelloside A, a Pregnane Glycoside from Caralluma tuberculata, Inhibits Cell-Intrinsic NF- $\kappa$ B Activity and Metastatic Ability of Breast Cancer Cells. Sabra RT, Abdellatif AA, Abdel-Sattar E, Fathy M, Meselhy MR, \*Hayakawa Y. *Biol Pharm Bull.* 45:1564-1571, 2022.
7. Moyamoya disease: diagnosis and interventions. \*Ihara M, Yamamoto Y, Hattori Y, Liu W, Kobayashi H, Ishiyama H, Yoshimoto T, Miyawaki S, Clausen T, Bang OY, Steinberg GK, Tourmier-Lasserve E, Koizumi A. *Lancet Neurol.* 21:747-758, 2022.
8. Lack of association between seropositivity of vasculopathy-related viruses and moyamoya disease. Nakamura Y, \*Mineharu Y, Kamata T, Funaki T, Susumu M, Koizumi A, \*Harada HK. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 31:106509, 2022.
9. Oridonin inhibits SASP by blocking p38 and NF- $\kappa$ B pathways in senescent cells. Yasuda S, \*Horinaka M, Iizumi Y, Goi W, Sukeno M, Sakai T. *Biochem Biophys Res Commun.* 590:55-62, 2022.
10. Stabilization of CDK6 by ribosomal protein uS7, a target protein of the natural product fucoxanthinol. Iizumi Y, Sowa Y, Goi W, Aono Y, Watanabe M, Kurumida Y, Kameda T, Akaji K, Kitagawa M, Sakai T. *Commun Biol.* 5:564, 2022.
11. Genetic ablation of Nrf2 exacerbates neurotoxic effects of acrylamide in mice. Ekuban FA, Zong C, Takikawa M, Morikawa K, Sakurai T, Ichihara S, Itoh K, Yamamoto M, Ohsako S, \*Ichihara G. *Toxicology.* 456:152785, 2021.
12. Antimetastatic effects of thalidomide by inducing the functional maturation of peripheral natural killer cells. Miyazato K, Tahara H, Hayakawa Y. *Cancer Sci.* 111:2770-2778, 2020.
13. Anti-inflammatory compounds moracin O and P from *Morus alba* Linn. (Sohakuhi) target the NF $\kappa$ B pathway. Hardianti B, Umeyama L, Li F, Yokoyama S, Hayakawa Y. *Mol Med Rep.* 22:5385-5391, 2020.
14. 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 M, Paré G, O'Donnell M, Ago T, Hata J, Ninomiya T, Dichgans M, Dobbie S, Kubo M, Koizumi A, \*Ihara M. *Circulation.* 139:295-298, 2019.
15. Does the prenatal bisphenol A exposure alter DNA methylation levels in the mouse hippocampus? : Analysis using a high-sensitivity methylome technique. Aiba T, Saito T, Hayashi A, Sato S, Yunokawa H, Maruyama R, Fujibuchi W, \*Ohsako S. *Genes Environ.* 40:12, 2018.
16. 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.
17. 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.
18. Exposure of Mice to 1,2-Dichloropropane Induces CYP450-Dependent Proliferation and Apoptosis of Cholangiocytes. 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. *Toxicol Sci.* 162:559-569, 2018.
19. 発明の名称：脳梗塞発症時期を予測する方法、発明者：猪原匡史・岡崎周平・小泉昭夫・川上大輔、出願人：国立循環器病研究センター・京都大学・島津製作所、出願日：2018/12/13、出願番号：PCT/JP2018/045915
20. 2019 年度薬学会 創薬科学賞 酒井敏行（京都府立医科大学）日本たばこ産業株式会社との共同受賞
21. 2019 年紫綬褒章 酒井敏行（京都府立医科大学）
22. 2018 年第 2 回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）
23. 平成 29 年度日本医師会医学賞 小泉昭夫（京都大学）

#### 【計画 A03】

1. B cell receptor repertoire analysis from autopsy samples of COVID-19 patients. Iwabuchi S, Tsukahara T, Okayama T, Kitabatake M, Motobayashi H, Shichino S, Imafuku T, Yamaji K, Miyamoto K, Tamura S, Ueha S, Ito T, Murata SI, Kondo T, Ikeo K, Suzuki Y, Matsushima K, Kohara M, Torigoe T, Yamaue H, \*Hashimoto S. *Front Immunol.* 14:1034978, 2023.
2. Real-Time Course: Reconstruction of cellular diversity and lineage trajectory based on somatic mutational patterns detected from low-pass single-cell transcriptome data. \*Oota S, Abe K, Yokota H, \*Ikeo K. 14 April 2022, PREPRINT (Version 1) available at *Research Square.* 1-22, 2022.

3. DOCK11 and DENND2A play pivotal roles in the maintenance of hepatitis B virus in host cells. Hashimoto S, Shirasaki T, Yamashita T, Iwabuchi S, Suzuki Y, Takamura Y, Ukita Y, Deshimaru S, Okayama T, Ikeo K, Kuroki K, Kawaguchi K, Mizukoshi E, Matsushima K, Honda M, \*Kaneko S. *PLoS One*. 16:e0246313, 2021.
4. De novo assembly of middle-sized genome using MinION and Illumina sequencers. Minei R, Hoshina R, \*Ogura A. *BMC Genomics*. 19:700, 2018.
5. Analysis of Candidate Idarubicin Drug Resistance Genes in MOLT-3 Cells using Exome Nuclear DNA. Komiyama T, Ogura A, Kajiwara T, Okada Y, \*Kobayashi H. *Genes*. 9:390, 2018.
6. 発明の名称：細胞の系統解析を行う方法、発明者：太田聡史、出願人：理化学研究所、出願日：2022/2/18、出願番号：2022-23985、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

#### 【公募 A01】

1. Arntl deficiency in myeloid cells reduces neutrophil recruitment and delays skeletal muscle repair. Watanabe A, \*Koike H, Kumagami N, Shimba S, Manabe I, \*Oishi Y. *Sci Rep*. 23:6747, 2023.
2. Caspase-4 contributes to Site-1 protease cleavage and SREBP1 activation in the inflammatory response of macrophages. Cheng Y, Manabe I, Hayakawa S, Endo Y, \*Oishi Y. *Frontiers Immunol*. 14:1009973, 2023.
3. Blocking Dectin-1 prevents colorectal tumorigenesis by suppressing prostaglandin E2 production in myeloid-derived suppressor cells and enhancing IL-22 binding protein expression. \*Tang C, Sun H, Kadoki M, Han W, Ye X, Makusheva Y, Deng J, Feng B, Qiu D, Tan Y, Wang X, Guo Z, Huang C, Peng S, Chen M, Adachi Y, Ohno N, Trombetta S, \*Iwakura Y. *Nat Commun*. 14:1493, 2023.
4. Activated cholesterol metabolism is integral for innate macrophage responses by amplifying Myd88 signaling. Hayakawa S, Tamura A, Nikiforov N, Koike H, Kudo F, Cheng Y, Miyazaki T, Kubekina M, Kirichenko T, Orekhov A, Yui N, \*Manabe I, \*Oishi Y. *JCI Insight*. 7:e138539, 2022.
5. Mechanisms of Cooperative Cell-Cell Interactions in Skeletal Muscle Regeneration. Koike H, Manabe I, \*Oishi Y. *Inflamm Regen*. 42:48, 2022.
6. VDR regulates simulated microgravity-induced atrophy in C2C12 myotubes. Yuzawa R, Koike H, Manabe I, \*Oishi Y. *Sci Rep*. 12:1377, 2022.
7. Cyclic stretch regulates immune responses via tank-binding kinase 1 expression in macrophages. Nakagawa A, \*Hayakawa S, Cheng Y, Honda A, Yuzawa R, Ogawa R, \*Oishi Y. *FEBS Open Bio*. 13:185-194, 2022.
8. The C-type lectin receptor Clec1A plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by enhancing antigen presenting ability of dendritic cells and inducing inflammatory cytokine IL-17. Makusheva Y, Chung SH, Akitsu A, Maeda N, Maruhashi T, Ye XQ, Kaifu T, Saijo S, Sun H, Han W, Tang C, \*Iwakura Y. *Exp Anim*. 71:288-304, 2022.
9. Blocking DCIR mitigates colitis ad prevents colorectal tumors by enhancing the GM-CSF-STAT5 pathway. Sun H, Tang C, Chung SH, Ye XQ, Makusheva Y, Han W, Kubo M, Shichino S, Ueha S, Matsushima K, Ikeo K, Asano M, \*Iwakura Y. *Cell Rep*. 40:111158, 2022.
10. Identification of the interacting partners of a lysosomal membrane protein in living cells by BioID technique. Nguyen Tien D, Suzuki T, Kobayashi T, \*Toyama-Sorimachi N, \*Dohmae N. *STAR Protoc*. 3:101263, 2022.
11. Hepatitis B Virus X Protein-Induced Degradation of Smc5/6 Complex Impairs Homologous Recombination-Mediated Repair of Damaged DNA. Sekiba K, \*Otsuka M, Funato K, Miyakawa Y, Tanaka E, Seimiya T, Yamagami M, Tsutsumi T, Okushin K, Miyakawa K, Ryo A, Koike K. *J Hepatol*. 76:53-62, 2022.
12. Coupling of angiogenesis and odontogenesis orchestrates tooth mineralization in mice. Matsubara T, Iga T, Sugiura Y, Kusumoto D, Sanosaka T, Tai-Nagara I, Takeda N, Fong GH, Ito K, Ema M, Okano H, Kohyama J, Suematsu M, \*Kubota Y. *J Exp Med*. 219:e20211789, 2022.
13. Tumor-specific inter-endothelial adhesion mediated by FLRT2 facilitates cancer aggressiveness. Ando T, Tai-Nagara I, Sugiura Y, Kusumoto D, Okabayashi K, Kido Y, Sato K, Saya H, Navankasattusas S, Li DY, Suematsu M, Kitagawa Y, Seiradake E, \*Yamagishi S, \*Kubota Y. *J Clin Invest*. 132:e153626, 2022.
14. Blood and lymphatic systems are segregated by FLCN tumor suppressor. Tai-Nagara I, Hasumi Y, Kusumoto D, Hasumi H, Okabe K, Ando T, Matsuzaki F, Itoh F, Saya H, Liu C, Li W, Mukouyama YS, Marston Linehan W, Liu X, Hirashima M, Suzuki Y, Funasaki S, Satou Y, Furuya M, \*Baba M, \*Kubota Y. *Nat Commun*. 11:6314, 2020.
15. Intestinal commensal microbiota and cytokines regulate Fut2+ Paneth cells for gut defense. Kamioka M, Goto Y, Nakamura K, Yokoi Y, Sugimoto R, Ohira S, Kurashima Y, Umemoto S, Sato S, Kunisawa J, Takahashi Y, Domino SE, Renauld JC, Nakae S, Iwakura Y, Ernst PB, Ayabe T, \*Kiyono H. *Proc Natl Acad Sci USA*. 119:e2115230119, 2022.
16. An adjuvant strategy enabled by modulation of the physical properties of microbial ligands expands antigen immunogenicity. Borriello F, Poli V, Shroock E, Spreafico R, Liu X, Pishesha N, Carpenet C, Chou J, Di Gioia M, McGrath ME, Dillen CA, Barrett NA, Lacafora L, Franco ME, Marongiu L, Iwakura Y, Pucci F, Kruppa MD, Ma Z, Lowman DW, Ensley HE, Nanishi E, Saito Y, O'Meara TR, Seo HS, Dhe-Paganon S, Dowling DJ, Frieman M, Elledge SJ, Levy O, Irvine DJ, Ploegh HL, Williams DL, \*Zanoni I. *Cell*. 185:614-629.e21, 2022.
17. Essential roles of the transcription factor NR4A1 in regulatory T cell differentiation under the influence of immunosuppressants. \*Sekiya T, Kasahara H, Takemura R, Fujita S, Kato J, Doki N, Katayama Y, Ozawa Y, Takada S, Eto T, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Onizuka M, Atsuta Y, Okamoto S, Yoshimura A, Takaki S, \*Mori T. *J Immunol*. 208:2122-2130, 2022.
18. Cardiac macrophages prevent sudden death during heart stress. Sugita J, Fujii K, Nakayama Y, Matsubara T, Matsuda J, Oshima T, Liu Y, Maru Y, Hasumi E, Kojima T, Seno H, Asano K, Ishijima A, Tomii N, Yamazaki M, Kudo F, Sakuma I, Nagai R, \*Manabe I, Komuro I. *Nat Commun*. 12:1910, 2021.
19. Obesity accelerates hair thinning by stem cell-centric converging mechanisms. Morinaga H, Mohri Y, Grachtchouk M, Asakawa K, Matsumura H, Oshima M, Takayama N, Kato T, Nishimori Y, Sorimachi Y, Takubo K, Suganami T, Iwama A, Iwakura Y, Dlugosz AA, \*Nishimura EK. *Nature*. 595:266-271, 2021.
20. DCIR and its ligand asialo-biantennary N-glycan regulate DC function and osteoclastogenesis. Kaifu T, Yabe R, Maruhashi T, Chung SH, Tateno H, Fujikado N, Hirabayashi J, \*Iwakura Y. *J Exp Med*. 218:e20210435, 2021.
21. Identification of a KLF5-dependent program and drug development for skeletal muscle atrophy. Liu L, Koike H, Ono T, Hayashi S, Kudo F, Kaneda A, Kagechika H, Manabe I, Nakashima T, \*Oishi Y. *Proc Natl Acad Sci USA*. 118:e2102895118, 2021.
22. Regulation of peripheral Th1/Treg differentiation and suppression of airway inflammation by Nr4a transcription factors. \*Sekiya T, Kagawa S, Masaki K, Fukunaga K, Yoshimura A, Takaki S. *iScience*. 24:102166, 2021.
23. Lysosomal amino acid transporters as key players in inflammatory diseases. \*Toyama-Sorimachi N, Kobayashi T. *Int Immunol*. 33:853-58, 2021.
24. SLC15A4 mediates M1-prone metabolic shifts in macrophages and guards immune cells from metabolic stress. Kobayashi T, Nguyen-Tien D, Sorimachi Y, Sugiura Y, Suzuki T, Karyu H, Shimabukuro-Demoto S, Uemura T, Okamura T, Taguchi T, Ueki K, Kato N, Goda N, Dohmae N, Takubo K, Suematsu M, \*Toyama-Sorimachi N. *Proc Natl Acad Sci USA*. 118:e2100295118, 2021.
25. Characterization of radioresistant epithelial stem cell heterogeneity in the damaged mouse intestine. Sato T, Sase M, Ishikawa S, Kajita M, Asano J, Sato T, Mori Y, \*Ohteki T. *Sci Rep*. 10:8308, 2020.
26. Dysregulated Expression of the Nuclear Exosome Targeting Complex Component Rbm7 in Nonhematopoietic Cells Licenses the Development of Fibrosis. Fukushima K, \*Satoh T, Sugihara F, Sato Y, Okamoto T, Mitsui T, Yoshio S, Li S, Nojima S, Motooka D, Nakamura S, Kida H, Standley DM, Morii E, Kanto T, Yanagita M, Matsuura Y, Nagasawa T, Kumanogoh A, \*Akira S. *Immunity*. 52:542-556, 2020.
27. A long noncoding RNA regulates inflammation resolution by mouse macrophages through fatty acid oxidation activation. Nakayama Y, Fujii K, Yuki R, Oishi Y, Morioka M, Isagawa T, Matsuda J, Oshima T, Matsubara T, Sugita J, Kudo F, Kaneda M, Endo Y, Nakayama T, Nagai R, Komuro I, \*Manabe I. *Proc Natl Acad Sci USA*. 117:14365-14375, 2020.

28. Potentials of C-C motif chemokine 2-C-C chemokine receptor type 2 blockers including propagermanium as anticancer agents. Yumimoto K, Sugiyama S, Mimori K, \*Nakayama KI. *Cancer Sci*. 110:2090-2099, 2019.
29. Suppression of IL-17F, but not IL-17A, is effective to prevent colitis by inducing Tregs through modification of intestinal microbiota. Tang C, Kakuta S, Shimizu K, Kadoki M, Kamiya T, Shimazu T, Ishigame H, Nakae S, \*Iwakura Y. *Nat Immunol*. 19:755-765, 2018.
30. 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

【公募 A02】

- Hepatic phosphatidylcholine catabolism driven by PNPLA7 and PNPLA8 supplies endogenous choline to replenish the methionine cycle with methyl groups. Hirabayashi T, Kawaguchi M, Harada S, Mouri M, Takamiya R, Miki Y, Sato H, Taketomi Y, Yokoyama K, Kobayashi T, Tokuoka SM, Kita Y, Yoda E, Hara S, Mikami K, Nishito Y, Kikuchi N, Nakata R, Kaneko M, Kiyonari H, Kasahara K, Aiba T, Ikeda K, Soga T, Kurano M, Yatomi Y, \*Murakami M. *Cell Rep*. 42:111940, 2023.
- Transcatheter arterial steroid injection therapy improves the prognosis of patients with acute liver failure. Kuwano A, Okui T, \*Kohjima M, Kurokawa M, Goya T, Tanaka M, Aoyagi T, Takahashi M, Imoto K, Tashiro S, Suzuki H, Fujita N, Ushijima Y, Ishigami K, Tokunaga S, Kato M, Ogawa Y, *Medicine (Baltimore)*. 102:e33090, 2023.
- The transcription factor ATF3 switches cell death from apoptosis to necroptosis in hepatic steatosis in male mice. Inaba Y, Hashiuchi E, Watanabe H, Kimura K, Oshima Y, Tsuchiya K, Murai S, Takahashi C, Matsumoto M, Kitajima S, Yamamoto Y, Honda M, Asahara S, Ravnskjaer K, Horike S, Kaneko S, Kasuga M, Nakano H, Harada K, \*Inoue H. *Nat Commun*. 14:167, 2023.
- G307S DNAM-1 mutation exacerbates autoimmune encephalomyelitis via enhancing CD4+ T cell activation. Murata R, Kinoshita S, Matsuda K, Kawaguchi A, \*Shibuya A, \*Shibuya K. *J Immunol*. 209: 2304, 2022.
- CD155 mutation (Ala67Thr) increases the binding affinity for and the signaling via an inhibitory immunoreceptor TIGIT. Matsuo T, Iguchi-Manaka A, Shibuya A, \*Shibuya K. *Cancer Sci*. 113:4001, 2022.
- The Il6 -39 kb enhancer containing clustered GATA2- and PU.1-binding sites is essential for Il6 expression in murine mast cells. Ohmori S, Takai J, Uemura S, Otsuki A, Mori T, Ohneda K, \*Moriguchi T, *iScience*. 25:104942, 2022.
- Blocking PD-L1-PD-1 improves senescence surveillance and ageing phenotypes. Wang TW, \*Iohmura Y, Suzuki N, Omori S, Migita T, Yamaguchi K, Hatakeyama S, Yamazaki S, Shimizu E, Imoto S, Furukawa Y, Yoshimura A, \*Nakanishi M. *Nature*. 611:358-364, 2022.
- Molecular mechanism of crosstalk between immune and metabolic systems in metabolic syndrome. Hachiya R, Tanaka M, Itoh M, \*Suganami T. *Inflamm Regen*. 42:13, 2022. (review)
- Group IIA secreted phospholipase A2 controls skin carcinogenesis and psoriasis by shaping the gut microbiota. Miki Y, Taketomi Y, Kidoguchi Y, Yamamoto K, Muramatsu K, Nishito Y, Park J, Hosomi K, Mizuguchi K, Kunisawa J, Soga T, Boilard E, B Gowda SG, Ikeda K, Arita M, \*Murakami M. *JCI Insight*. 7:e152611, 2022.
- Secreted phospholipase A2 modifies extracellular vesicles and accelerates B-cell lymphoma. Kudo K, Miki Y, Carreras J, Nakayama S, Yasushi Nakamoto, Ito M, Nagashima E, Yamamoto K, Higuchi H, Morita S, Inoue A, Aoki J, Ando K, Nakamura N, \*Murakami M, \*Kotani A. *Cell Metab*. 34:615-633, 2022.
- Eicosanoid signaling blockade protects middle-aged mice from severe COVID-19. Wong LR, Zheng J, Wilhelmsen K, Li K, Ortiz ME, Schnicker NJ, Thurman A, Pezzulo AA, Szachowicz PJ, Li P, Pan R, Klumpp K, Aswad F, Rebo J, Narumiya S, Murakami M, Zuniga S, Sola I, Enjuanes L, Meyerholz DK, Fortney K, McCray PB Jr, \*Perlman S. *Nature*. 605:146-151, 2022.
- Pirfenidone attenuates acetaminophen-induced liver injury via suppressing c-Jun N-terminal kinase phosphorylation. Tashiro S, Tanaka M, Goya T, Aoyagi T, Kurokawa M, Imoto K, Kuwano A, Takahashi M, Suzuki H, \*Kohjima M, Kato M, Ogawa Y. *Toxicol Appl Pharmacol*. 434:115817, 2022.
- Corticosteroid suppresses urea-cycle-related gene expressions in ornithine transcarbamylase deficiency. Imoto K, Tanaka M, Goya T, Aoyagi T, Takahashi M, Kurokawa M, Tashiro S, Kato M, \*Kohjima M, Ogawa Y. *BMC Gastroenterol*. 22:144, 2022.
- Coronavirus-specific antibody production in middle-aged mice requires phospholipase A2G2D. Zheng J, Meyerholz D, Wong LR, Gelb M, Murakami M, \*Perlman S. *J Clin Invest*. 131:e147201, 2021.
- DNAM-1 regulates Foxp3 expression in regulatory T cells by interfering with TIGIT under inflammatory conditions. Sato K, Yamashita-Kanemaru Y, Abe F, Murata R, Nakamura-Shinya Y, Kanemaru K, Muratani M, Veillette A, Goto M, Ito M, Shibuya A, Shibuya K. *Proc Natl Acad Sci USA*. 118:e2021309118, 2021.
- Tumor-derived extracellular vesicles regulate tumor-infiltrating regulatory T cells via the inhibitory immunoreceptor CD300a. 2. Nakazawa Y, Nishiyama N, Koizumi H, Kanemaru K, Nakahashi-Oda C, Shibuya A, *Elife*. 10:e61999, 2021.
- Gata2 heterozygous mutant mice exhibit reduced inflammatory responses and impaired bacterial clearance. Takai J, Shimada T, Nakamura T, Engel JD, \*Moriguchi T. *iScience*. 24:102836, 2021.
- Microcirculatory disturbance in acute liver injury. Kuwano A, Kurokawa M, \*Kohjima M, Imoto K, Tashiro S, Suzuki H, Tanaka M, Okada S, Kato M, Ogawa Y. *Exp Ther Med*. 21:596, 2021.
- TP53/p53-FBXO22-TFEB controls basal autophagy to govern hormesis. Suzuki N, \*Iohmura Y, Wang TW, Migita T, Wu W, Noguchi R, Yamaguchi K, Furukawa Y, Nakamura S, Miyoshi I, Yoshimori T, \*Ohta T, \*Nakanishi M. *Autophagy*. 17:3776-3793, 2021.
- Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders. \*Iohmura Y, Yamanaka T, Omori S, Wang TW, Sugiura Y, Matsumoto M, Suzuki N, Kumamoto S, Yamaguchi K, Hatakeyama S, Takami T, Yamaguchi R, Shimizu E, Ikeda K, Okahashi N, Mikawa R, Suematsu M, Arita M, Sugimoto M, Nakayama KI, Furukawa Y, Imoto S, \*Nakanishi M. *Science*. 371:265-270, 2021.
- The Loss of H3K27 Histone Demethylase Utx in T Cells Aggravates Allergic Contact Dermatitis. Inoue T, Omori-Miyake M, Maruyama S, Okabe M, Kuwahara M, Honda H, Miura H, \*Yamashita M. *J. Immunol*. 207:2223-2234, 2021.
- cGMP signaling pathway that modulates NF- $\kappa$ B activation in innate immune responses. Kano H, Iwashita S, Kuraishi T, Goto A, Fuse N, Ueno H, Nimura M, Oyama T, Tang C, Watanabe R, Hori A, Momiuchi Y, Ishikawa H, Suzuki H, Nabe K, Takagaki T, Fukuzaki M, Tong LL, Yamada S, Oshima Y, Aigaki T, Dow JAT, Davies SA, \*Kurata S. *iScience*. 24: 103473, 2021.
- Trans-omic analysis reveals obesity-associated dysregulation of inter-organ metabolic cycles between the liver and skeletal muscle. Egami R, Kokaji T, Hatano A, Yugi K, Eto M, Morita K, Ohno S, Fujii M, Hironaka KI, Uematsu S, Terakawa A, Bai Y, Pan Y, Tsuchiya T, Ozaki H, Inoue H, Uda S, Kubota H, Suzuki Y, Matsumoto M, Nakayama KI, Hirayama A, Soga T, \*Kuroda S. *iScience*. 24:102217, 2021.
- Diet Intake Control Is Indispensable for the Gluconeogenic Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Male Mice. Hashiuchi E, Watanabe H, Kimura K, Matsumoto M, Inoue H, \*Inaba Y. *J Diabetes Investig*. 12:35-47, 2021.
- Iron-rich Kupffer cells exhibit phenotypic changes during the development of liver fibrosis in NASH. Kanamori Y, \*Tanaka M, Itoh M, Ochi K, Ito A, Hidaka I, Sakaida I, Ogawa Y, \*Suganami T. *iScience*. 24:102032, 2021.
- Obesity accelerates hair thinning by stem cell-centric converging mechanisms. Morinaga H, Mohri Y, Grachtchouk M, Asakawa K, Matsumura H, Oshima M, Takayama N, Kato T, Nishimori Y, Sorimachi Y, Takubo K, Suganami T, Iwama A, Iwakura Y, Dlugosz AA, \*Nishimura EK. *Nature*. 595: 266-271, 2021.
- CD300a blockade enhances efferocytosis by infiltrating myeloid cells and ameliorates neuronal deficit after ischemic stroke. Nakahashi-Oda C, Fujiyama S, Nakazawa Y, Kanemaru K, Wang Y, Lyu W, Shichita T, Kitaura J, Abe F, \*Shibuya A. *Sci Immunol*. 6:eabe7915, 2021.
- Extracellular DJ-1 induces sterile inflammation in the ischemic brain. Nakamura K, Sakai S, Tsuyama J, Nakamura A, Otani K, Kurabayashi K, Yogiashi Y, Masai H, \*Shichita T. *PLOS Biol*. 19:e3000939, 2021.
- Secreted phospholipase PLA2G2D contributes to metabolic health by mobilizing omega-3 polyunsaturated fatty acids in white adipose tissue. Sato H, Taketomi Y, Miki Y, Murase R, Yamamoto K, \*Murakami M. *Cell Rep*. 31:107579, 2020.

30. Prostaglandin E2-EP4 axis promotes lipolysis and fibrosis in adipose tissue leading to ectopic fat deposition and insulin resistance. Inazumi T, Yamada K, Shirata N, Sato H, Taketomi Y, Morita K, Hohjoh H, Tsuchiya S, Oniki K, Watanabe T, Sasaki Y, Oike Y, Ogata Y, Saruwatari J, Murakami M, \*Sugimoto Y. *Cell Rep*. 33:108265, 2020.
31. Photoactivatable oncolytic adenovirus for optogenetic cancer therapy. Hagihara Y, Sakamoto A, Tokuda T, Yamashita T, Ikemoto S, Kimura A, Haruta M, Sasagawa K, Ohta J, \*Takayama K, \*Mizuguchi H. *Cell Death Dis*. 11:570, 2020.
32. Type 1 innate lymphoid cells protect mice from acute liver injury via interferon-g secretion for upregulating Bcl-xL expression in hepatocytes. Nabekura T, Riggan L, Hildreth AD, O'Sullivan TE, \*Shibuya A. *Immunity*. 52:96-108.e9, 2020.
33. Tumor-derived soluble CD155 inhibits DNAM-1-mediated antitumor activity of natural killer cells. Okumura G, Iguchi-Manaka A, Murata R, Yamashita-Kanemaru Y, Shibuya A, \*Shibuya K. *J Exp Med*. 217:1, 2020.
34. Generation of a p16 Reporter Mouse and Its Use to Characterize and Target p16high Cells In Vivo. Omori S, Wang TW, \*Johmura Y, Kanai T, Nakano Y, Kido T, Susaki EA, Nakajima T, Shichino S, Ueha S, Ozawa M, Yokote K, Kumamoto S, Nishiyama A, Sakamoto T, Yamaguchi K, Hatakeyama S, Shimizu E, Katayama K, Yamada Y, Yamazaki S, Iwasaki K, Miyoshi C, Funato H, Yanagisawa M, Ueno H, Imoto S, Furukawa Y, Yoshida N, Matsushima K, Ueda HR, Miyajima A, \*Nakanishi M. *Cell Metabolism*. 32:814-828.e6, 2020.
35. T cell-specific deletion of Pgml1 reveals a critical role for glycolysis in T cell responses. Toriyama K, Kuwahara M, Kondoh H, Mikawa T, Takemori N, Konishi A, Yorozuya T, Yamada T, Soga T, Shiraiishi A, \*Yamashita M. *Commun Biol*. 3:394, 2020.
36. Neuronal octopamine signaling regulates mating-induced germline stem cell increase in female Drosophila melanogaster. Yoshinari Y, Ameku T, Kondo S, Tanimoto H, Kuraishi T, Shimada-Niwa Y, \*Niwa R. *Elife*. 9:e57101, 2020.
37. Synthetic biology based construction of biological activity-related library focused on fungal decalin-containing diterpenoid pyrones. Tsukada K, Shinki S, Kaneko A, Murakami K, Irie K, Murai M, Miyoshi H, Dan S, Kawaji K, Hayashi H, Kodama E, Hori A, Salim E, Kuraishi T, Hirata N, Kanda Y, \*Asai T. *Nat Commun*. 11:1830, 2020.
38. Transomics analysis reveals allosteric and gene regulation axes for altered hepatic glucose-responsive metabolism in obesity. Kokaji T, Hatano A, Ito Y, Yugi K, Eto M, Ohno S, Fujii M, Hironaka K, Egami R, Inoue H, Uda S, Kubota H, Suzuki Y, Ikeda K, Arita M, Matsumoto M, Nakayama KI, Ohishi M, Ueno A, Endo K, Hirayama A, Soga T, \*Kuroda K. *Sci Signal*. 13:eaaz1236, 2020.
39. C-type lectin Mincle mediates cell death-triggered inflammation in acute kidney injury. Tanaka M, Saka-Tanaka M, Ochi K, Fujieda K, Sugiura Y, Miyamoto T, Kohda H, Ito A, Miyazawa T, Matsumoto A, Aoe S, Miyamoto Y, Tsuboi N, Maruyama S, Suematsu M, Yamasaki S, \*Ogawa Y, \*Suganami T. *J Exp Med*. 217:e20192230, 2020.
40. Generation of human iPSC cell-derived intestinal epithelial cell monolayers by CDX2 transduction. \*Takayama K, Negoro R, Yamashita T, Kawai K, Ichikawa M, Mori T, Nakatsu N, Harada K, Ito S, Yamada H, Yamaura Y, Hirata K, Ishida S, \*Mizuguchi H. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 8:513-526, 2019.
41. 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*. 144:323-327, 2019.
42. Clec10a regulates mite-induced dermatitis. Kanemaru K, Noguchi E, Tahara-Hanaoka S, Mizuno S, Tateno H, Denda-Nagai K, Irimura T, Matsuda H, Sugiyama F, Takahashi S, Shibuya K, \*Shibuya A. *Sci Immunol*. 4:eaax6908, 2019.
43. Efficient generation of small intestinal epithelial-like cells from human iPSC cells for drug absorption and metabolism studies. Negoro R, \*Takayama K, Kawai K, Harada K, Sakurai F, Hirata K, \*Mizuguchi H. *Stem Cell Reports*. 11:1539-1550, 2018.
44. 発明の名称：非アルコール性脂肪肝炎由来の肝細胞がんの予防又は治療剤、発明者：菅波孝祥・田中都・浅原哲子・西村秀雄、出願人：東海国立大学機構・京都医療センター・神戸医療産業都市推進機構、出願日：2022/6/23日、出願番号：特願2022-100812、国内の取得状況：申請中、外国出願の有無と取得状況：申請予定
45. 発明の名称：脳血管障害を予防または治療するための組成物、発明者：七田崇・村上誠、出願人：東京都医学総合研究所、出願日：2022/3/1・2021/3/3、出願番号：PCT/JP2022/8483・特願2021-033733、国内の取得状況：申請中、外国出願の有無と取得状況：申請中
46. 発明の名称：非アルコール性脂肪肝炎治療用医薬組成物、出願人：国立大学法人東京医科歯科大学・東海国立大学機構名古屋大学、発明者：田村篤志・由井伸彦・菅波孝祥・伊藤美智子、出願日：2020年8月20日「特願2020-139225」、出願日：2021年8月19日「PCT/JP2021/030275」
47. 発明の名称：個体から老化細胞を除去する方法、発明者：中西 真・城村由和、出願人：国立大学法人東京大学、出願日：2018/11/8、出願番号：2018-210300、国内の取得状況：取得、外国出願の有無と取得状況：外国出願中
48. 発明の名称：がんの予後判定法、発明者：中西 真・太田智彦・城村由和、出願人：国立大学法人東京大学、出願日：2018/9/21、出願番号：2018-177864、国内の取得状況：取得、外国出願の有無と取得状況：外国出願中
49. 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 (九州大学)
50. 令和2年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞 濃谷彰 (筑波大学)

#### 【公募 A03】

1. Identification of Lineage Markers for T Cell Immune Dysregulation in Sarcoidosis Using Single-Cell RNA-seq. Nomura A, \*Matsuda H. *Int J Biosci Biochem Bioinform*. 12:63-70, 2022.
2. A Novel Method for Gene Regulatory Network Inference with Pseudotime Data Using Information Criterion. Yao S, Uemura K, Seno S, \*Matsuda H. *Int J Biosci Biochem Bioinform*. 12:43-52, 2022.
3. Detection of Biomarkers for Epithelial-Mesenchymal Transition with Single-Cell Trajectory Inference. Murayama K, \*Matsuda H. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 27:127, 2022.
4. A CNN-based Cell Tracking Method for Multi-Slice Intravital Imaging Data. Fujimoto K, Mizugaki T, Rajkumar U, Shigeta H, Seno S, Uchida Y, Ishii M, Bafna V, \*Matsuda H. *Proc. ACM Conf Bioinfo Comp Biol Health Info*. 35:1-7, 2021.
5. Time-Series Analysis of Gene Correlation Networks based on Single-Cell Transcriptome Data. Asano Y, Ogawa T, Shichino S, Ueha S, Matsushima K, Ogura A. Computational methods and their applications on single cell multiomic data. *BIBM 2021 workshop*. 2134-2141, 2021.
6. Composition Proposal Generation for Manga Creation Support. Ito H, Asano Y. *IEICE Trans. Inf.& Syst*. E103-D:949-957, 2020.

#### 主催シンポジウム

1. 第3回公開シンポジウム：2022年2月19日（オンライン開催）
2. 1st International Symposium on Inflammation Cellular Sociology：2019年11月26-27日（於東京大学）
3. 第2回公開シンポジウム：2019年1月22日（於東京大学）
4. 第1回公開シンポジウム：2018年2月9日（於東京大学）

#### 国民への発信状況

一般の来場者が約1000人に達した『免疫ふしぎ未来2018』『免疫ふしぎ未来2019』（日本科学未来館（Miraikan））にて、本計画研究および本新学術領域についてポスター発表をし、小学生～高校生を含めた来場者に対し平易な言葉にて本領域が目指すところと研究成果の説明を実施した。

#### ホームページ

<http://inflammationcellularsociology.org/>

文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究（領域提案型）」平成29年度～令和3年度『予防を科学する炎症細胞社会学』

## 8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

総括班のもとに、scRNA-seq および種々の omics 解析、情報解析、遺伝子組換え動物作製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(図)。領域代表者らが持つ細胞調製技術と独自の scRNA-seq 技術(Nx-1seq および TAS-seq)を領域共通の基盤技術とすることで、臓器横断的なデータ比較を可能とする疾患 scRNA-seq データベースを構築した。また、scRNA-seq 解析で各班のモデル解析を支援する際は、実験計画の段階から支援対象班、scRNA-seq を用いたモデル解析に習熟した wet 研究者、および A03 情報解析チームが参加する web ミーティングを設け、研究成果の最大化を図った。

これらの打合せ内容について、チームコミュニケーションツール Slack を活用し、領域全体の知見として蓄積した。研究期間中、毎年班会議とシンポジウムを開催し、領域内での情報共有と共同研究を促進した。主な共同研究は下記の通りである。

松島班は総括班の中心として、計画班、公募班へ統一した細胞調製条件の最適化指導および細胞調整代行、scRNA-seq ライブラリー調整、scRNA-seq データ解析、サンプル設定など幅広い支援を提供し、共同研究を展開した。A03 池尾班、浅野班とは肺線維症の時系列 scRNA-seq データに基づく新規情報解析手法の共同研究を行った。金子班は肝線維化 scRNA-seq データを A03 池尾班と共有し、炎症細胞社会データベース構築を進めた。また、松島班、池尾班と連携し、マッピング効率化の検討や細胞集団間の相互解析(Cell chat)などを行った。和田班は松島班と連携し scRNA-seq 解析を行った。さらに得られたデータを A03 池尾班分担の渡邊班が解析し、機械学習による unsupervised な細胞アノテーションにより、新たな細胞集団の腎集積を明らかにした。島野班と松島班、池尾班、浅野班との間で2型糖尿病モデルマウスの膵島の scRNA-seq に関する共同研究を実施し、糖尿病発症初期のβ細胞に特異的に発現する未病遺伝子の同定と糖尿病の発症・進展に伴う膵島細胞の細胞社会の変遷を明らかにした。大迫班は松島班と Ahr 欠損マウス大腸炎リンパ球の FCM 解析、CD4<sup>+</sup>Th 細胞分化培養に関する共同研究を実施し、Ahr 欠損における Th17 の増加、Th17 の Ahr 依存性増殖等を明らかにした。小泉班と総括班(松島班、藤渕班、池尾班)との間で、もやもや病患者由来 iPS 細胞とその野生型修復 iPS 細胞から分化させた血管内皮細胞を scRNA-seq 解析で比較し、もやもや病特異的細胞クラスターを同定した。酒井班と総括班(松島班)の間で、NK 細胞の臓器ごとの反応性の差異を特徴づける遺伝子を scRNA-seq 解析で見出した。A03 池尾班は、計画班や公募班に対する情報解析支援体制を構築した。Slack を用いた研究支援コミュニケーションシステムを構築し、リモート会議システムと併用することにより、個々のグループと個別かつ常時意見交換や解析結果の共有を行えるようにした。この結果、各グループに対する scRNA-seq 解析支援は期間全体を通じてのべ100件を超える。また A03 内でも同システムを利用した情報共有を行うとともに、定期的な研究打合せを持ち、密な連携を取った。解析支援としては、上記の仕組みを活用しながら10機関に各種解析支援を提供した。公募班では、眞鍋班と大石班の間で骨格筋マクロファージの scRNA-seq、ATAC-seq 解析、岩倉班と総括班の間で DCIR 欠損マウスにおける大腸がんの scRNA-seq 解析、村上班と総括班の間で脂質代謝酵素欠損マウスの皮膚炎症の scRNA-seq 解析、村上班と七田班の間で脳梗塞に関する共同研究、村上班と大石班の間で筋修復に関する共同研究、小川班と総括班・松田班の間で NASH モデルの、城村班と総括班の間で老化細胞の、山下班と総括班の間で呼吸器疾患自然発症モデルの、菅波班と総括班の間で線維化脂肪組織の scRNA-seq 解析を実施し、浅野班、松田班は A01 計画研究班の scRNA-seq データ解析ならびにこれを用いた独自の情報解析技術の開発を進めた。

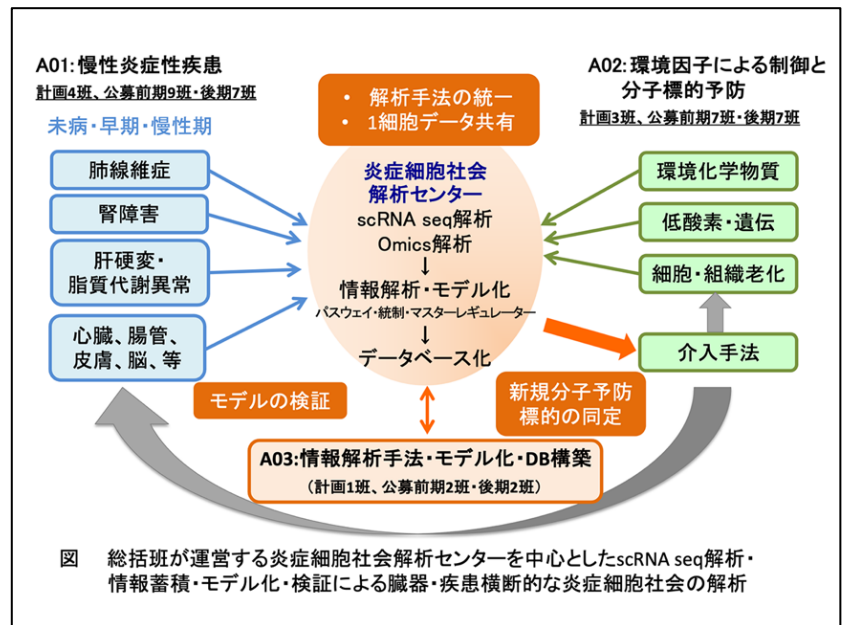


図 総括班が運営する炎症細胞社会解析センターを中心としたscRNA-seq解析・情報蓄積・モデル化・検証による臓器・疾患横断的な炎症細胞社会の解析

## 9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

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 scRNA-seq 解析支援を行うため、NextSeq 次世代 DNA シーケンサーを総括班で購入し、金沢大学（分担橋本の異動に伴い和歌山県立医科大学へ移設）に設置した。総括班による scRNA-seq 解析支援として、消耗品としてライブラリー調整用試薬類、キット類、次世代 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。領域内での scRNA-seq 解析のニーズ増加に伴い、独自のナノウェル方式 Nx1-seq を補完し支援を拡充するため、BD Rhapsody Express システムを東京理科大学に設置した。Rhapsody Express は必要に応じて scRNA-seq 解析を必要とする研究班へ都度輸送し、現地でのライブラリー調整に利用した。加えて、総括班で組織サンプルの凍結保存に関する検討を行い、肺や脂肪組織など幾つかの臓器について凍結保存検体を用いた scRNA-seq 解析を確立し、時系列サンプルの同時解析、遠隔地への支援を行った。Rhapsody の試薬は4解析あたり約80万円であり、これを総括班で購入し各班が必要とする解析分を提供することで、領域全体の scRNA-seq 解析の効率化に努めた。総括班では DNA バーコード標識抗体を用いた最大15検体を1解析で処理する sample multiplex 系を構築し、領域内での scRNA-seq 解析の大幅なコストダウンに成功した。

また、総括班による scRNA-seq 解析支援のため、研究員1名、技術員1名を雇用した。scRNA-seq 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。Nx1-Seq および BD Rhapsody Express を用いた cDNA 合成ならびに TAS-seq を用いた scRNA-seq 解析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 6000 を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た。

取得した scRNA-seq 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。各種解析とデータベース構築について、できるだけ手持ちのサーバーや機関所有のスーパーコンピュータを用いることにより、経費の削減を抑制したが、データベースサーバーに関してはセキュリティやパフォーマンスを考慮して専用機器を導入した。また、ソフトウェア開発の部分では、それぞれ専門的な技術を考慮して必要に応じて開発費を投じた。

他、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、RNA-seq 解析支援などを行い、研究費を効率的に使用した。5年間で計画研究7班（松島班、金子班、和田班、島野班、小泉班、酒井班、大迫班）および公募研究8班（小川班、岩倉班、村上班、城村班、山下班、小林班、菅波班、浅野班）の支援を行った。

領域運営としては、領域発足後速やかにホームページ、web ミーティングシステムを整備し、また年1回以上の領域班会議・総括班会議・シンポジウム、2019年度には国際班会議を開催しており、これらの費用を総括班から支出している。



## 10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

本新学術領域研究では、既存の基礎・臨床医学やバイオインフォマティクスといった学問分野の枠に収まらない、最先端の基礎・臨床医学、分子生物学、DNA シークエンス技術、遺伝子工学、情報解析技術を融合して1細胞レベルで疾患の進展機序解明を目指す【炎症細胞社会学】を確立し、高齢化社会における疾患予防、早期治療ニーズに応えるべく研究を展開した。研究開始当時、scRNA-seq 技術は再現性、経費、情報処理などにおいて一般研究者がアクセスできる状況ではなかったが、本領域研究の発足に伴い総括班を中心として標準化された細胞調製技術、scRNA-seq プラットフォーム、そして池尾らの情報解析技術・計算リソースを様々な疾患研究に関わる基礎・臨床研究者に提供することで、本邦における疾患研究へ1細胞解析を広く普及させたと確信している。また、肺、肝臓、腎臓、膵臓、腸管、皮膚などの疾患モデル、臨床検体について、サンプル調製からデータ解析まで標準化された scRNA-seq データを臓器・疾患横断的に集積した炎症細胞社会データベースは、本研究領域なくしては確立できなかった世界的にも類を見ないものであり、今後の疾患研究と創薬、そして予防戦略の構築に大きく貢献すると期待している。本研究領域の技術開発成果として、世界的にも最も優れた遺伝子検出感度、細胞検出精度を備えた scRNA-seq プラットフォームとしての BD Rhapsody と TAS-seq の組み合わせと独自の情報解析研究基盤は、今後さらに基礎・臨床疾患研究において重要性が増す scRNA-seq 解析の発展と応用に貢献するものである。他、生体内における細胞死や炎症のイメージング技術、1細胞レベルでの遺伝子操作など、本領域から開発された新たな解析技術は、今後の生命科学・疾患研究への大きな貢献が期待される。

国内における情報解析基盤の整備として、膨大なデータ量となる scRNA-seq 解析データを用いた突然変異や細胞系譜の解析はその計算量の問題や推定手法の問題などから、これまで試みはされていたが小規模な検証程度のものであった。特に、全ゲノムリファレンス配列を対象にした手法はまだ確立されていなかったが、本領域ではスーパーコンピューターを様々な解析に応用することでこの点を解決し、実用化した。これらの解析能力を飛躍的に向上させた情報解析基盤は、今後国内外でますます増加していく1細胞解析の発展への大きな貢献が期待される。新たな情報解析技術として、遺伝子間の相互作用の不均一性に基づく独自の数学的手法を開発し、相互作用の寄与度を計算することを世界で初めて可能とした。この手法は多くの生物学的データに応用が可能であり、革新的研究の発展を促す可能性がある。また、既知細胞種だけでなく、曖昧な未知細胞種を高精度に検出する新規手法を開発し、定量的な新規細胞種の定義や動的変化の追跡が可能となった。本成果は、現在 scRNA-seq 解析に広く使われている細胞分類手法や、機械学習ベースの次元圧縮方法 (t-SNE や UMAP 等) を用いた擬似時間解析の限界や短所を補完出来る可能性がある。なお、データの質と革新的な情報解析技術を備えた炎症細胞社会データベースを発展的に維持することを目的として、現在関係省庁、企業や学会などとの調整を進めている。

目標とした scRNA-seq データと位置情報の統合については、CODEX システムを用いて scRNA-seq に基づく細胞クラスターの組織局在解析が可能であることを確認した。近年、汎用性、精度、感度を備えた Stereo-seq 等の次世代プラットフォームが報告されており、今後炎症細胞社会データベースへ位置情報を統合すべく検討を進めている。疾患進行過程のモデル化に関しては、TAS-Seq の大規模時系列 scRNA-seq データを用い、各細胞サブセットの存在頻度の連続的変化の推定および細胞間相互作用解析に基づきテンポラルネットワークを構築し、炎症細胞社会の変遷をモデル化し、さらにその変遷の各過程において重要なハブ細胞と分子を同定できることを見出した。今後同モデルをもとに、様々な介入条件におけるデータを統合することで、有効な介入点の予測が可能となるよう発展させる予定である。

個々の疾患についても、各計画研究班から疾患の予防・治療に繋がりうる様々な標的細胞、分子が得られている。肺線維症における、線維化応答を促進する Clq<sup>+</sup> マクロファージやアミノ酸トランスポーター関連分子とその制御による線維化予防、2型糖尿病の未病状態特異的マーカーの同定、類洞内皮に発現する肝線維化診断マーカーの同定、慢性腎障害の予防剤、老化関連炎症を抑制し慢性炎症を予防する新たな SASP 阻害剤と NK 細胞活性化剤、脂質代謝制御による皮膚炎症・アレルギーの克服、老化細胞除去剤、脳障害に対する保護剤などが見出されており、今後の臨床開発への進展、疾患予防・治療への応用が期待される。

## 1.1 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和4年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

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学生や若手研究者が発表、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、若手の発表と若手研究者間の交流が行われた。また、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。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リトリートを金沢で開催した。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き説明をした後、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 scRNA-seq 解析について、A01 松島班分担の七野が公共データを R および Seurat パッケージで解析するハンズオンセミナーを行った。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。COVID19 の流行以降、対面での交流が大きく制限される中で、総括班を中心に積極的に web meeting を開催し、研究の実務を担当する若手研究者や学生への技術交流・指導を行った。各研究班における若手研究者育成実績は下記の通りである。

松島班：小川達郎（筆頭著者として原著論文2報、総説1報、学位取得）、青木寛泰（きぼうプロジェクト支援学生、筆頭著者として原著論文3報、総説1報）、白石一茂（筆頭著者として原著論文3報、学位取得、研究員として The University of Pennsylvania 留学）、Chang-Yu Chen（筆頭著者として原著2報、学位取得、研究員として Harvard Medical School 留学）、七野成之（筆頭著者として原著2報、日本免疫学会2019年若手免疫学研究支援事業受賞）。

和田班：Linh Hoan（筆頭著者として原著論文1報、学位取得予定）。

島野班：水之江雄平（博士研究員として雇用した後、日本学術振興会特別研究員(PD)に採用。任期後、東京理科大学生命医科学研究所の助教として採用された(令和4年4月)。大野博（2019年4月～2021年12月まで博士研究員として雇用、2022年1月に筑波大学医学医療系・助教に着任）。

池尾班：国立遺伝学研究所にて2名の研究員を雇用、ゲノム解析および scRNA-seq 解析の手法の訓練と実務を行なった。この2名はそれぞれ本課題での経験を活かし、他機関で職を得て、新たなプロジェクトで解析担当として活躍している。長浜バイオ大学では、若手研究者としてプロジェクト特任助教1名を雇用した。また、RAとして総計3名の大学院生を雇用し scRNA-seq 実験解析に携わった。

久保田班：大学院博士課程3人の学位取得を指導した（Takahasi et al Dev Biol 2020; Ando et al., J Clin Invest 2022; Matsubara et al., J Exp Med 2022）。

岩倉班：2人の若手研究者が研究協力者として参加。大学院生1人が本研究の研究成果により学位を取得、引き続きポスドク研究員として研究を継続している。

今川班：曾川愛守榮研究員を雇用した。

高山班：研究開発代表者自身（高山和雄、令和4年3月末時点で35歳）が本研究期間中に京都大学 iPS 細胞研究室にて研究室を主宰することとなった。（2020年3月着任）

森口班：高井淳助教が、本研究領域に関連して7報（そのうち2報は筆頭著者）の論文発表に関わった。また本学の医学部学生1名が著者の1人として1報の論文報告に関わった。

本村班：研究に参加した博士課程学生が卒業後ポスドクとして情報解析系研究室に所属。

渋谷班：研究員1名が英国サンガー研究所研究員に異動、研究員1名が筑波大学医学医療系助教に就任、博士課程学生がアステラス製薬に就職した。

## 1 2 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

### 審良 静男（大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任教授）

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捉え、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ックス解析、情報解析を支援する炎症細胞社会解析センターを設置することで、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密な連携が図られた。A01では、計画班を中心とした単一細胞解析における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化を図り、疾患・臓器横断的アプローチから、慢性炎症疾患モデルにおける肺、肝臓、腎臓、膵臓、表皮、脂肪組織などについて臓器および疾患特異的な炎症細胞社会の確立を実現した。A02では、環境化学物質、遺伝や生理要因、肥満などに起因する疾患モデル構築を着実に進めて、老化関連炎症制御剤及び老化細胞除去薬剤の同定に成功し、炎症細胞社会を制御する分子標的予防戦略が築かれた。A03では、計画班を中心にA01、A02で得られた炎症記憶形成過程に関わる単一細胞遺伝子発現データを集積し、頑健かつ効率的な情報解析手法の開発と検証を統合した「炎症細胞社会データベース」を構築することができた。さらに、計画班と公募班との情報共有と共同研究を展開し、「炎症細胞社会データベース」をヒト疾患への外挿が検証可能レベルまで充実させた。

### 永田 和宏（京都産業大学・総合生命科学部・名誉教授）

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。総括班を中心とした5年間の領域研究の中で、世界で最も高感度・精密なSCT解析技術を領域共通の基盤技術として確立し、A01、A02実験系研究班とA03情報解析系研究班の連携のもと、臓器、疾患、病期横断的なSCTデータベースを構築するとともに、膨大なデータを生物学的・病理学的に理解するための新たな情報解析技術と数理モデルが開発されたことは高く評価できる。また、A01、A02の計画・公募研究班からは、各疾患の発症機序に基づく未病の診断・予防標的などが数多く見出されており、これらの成果は予防医療、早期治療の実現に大きく貢献すると期待出来る。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。領域内から数多くの学術論文も発表されており、今後も本領域の成果を基盤として国際的にインパクトの大きな成果が期待出来る。

### 香山 不二雄（自治医科大学・医学部・名誉教授）

本研究は、single cell RNA シークエンス技術の確立と疾病研究における基礎・臨床研究のデータ解析手法を確立することにより、1細胞の果たす役割を肺、肝臓、腎臓、膵臓、腸管、皮膚などの疾患に於いて解明する強力な手法を開拓することが出来たと考える。

また、個々の疾患についても、各計画研究班から疾患の予防・治療に繋がりうる様々な標的細胞、分子が得られている。肺線維症における、線維化応答を促進するC1q<sup>+</sup>マクロファージやアミノ酸トランスポーター関連分子とその制御による線維化予防、2型糖尿病の未病状態特異的マーカーの同定、類洞内皮に発現する肝線維化診断マーカーの同定、慢性腎障害の予防剤、老化関連炎症を抑制し慢性炎症を予防する新たなSASP阻害剤とNK細胞活性化剤、脂質代謝制御による皮膚炎症・アレルギーの克服、老化細胞除去剤、脳障害に対する保護剤などが見出された。以上の業績は学術雑誌に発表されており、5年間の研究期間にそれぞれ多様なバックグラウンドを持つ研究者が共同研究を行い、シナジー効果で研究を進展させたことは高く評価できると考える。