

令和 4 年 6 月 29 日現在

機関番号：32660

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06392

研究課題名（和文）肺線維症における炎症細胞社会

研究課題名（英文）Inflammation cellular society in pulmonary fibrosis

研究代表者

松島 綱治（Matsushima, Kouji）

東京理科大学・研究推進機構生命医科学研究所・教授

研究者番号：50222427

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 246,200,000円

研究成果の概要（和文）：肺線維症における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、シリカ誘導肺線維症の進行に伴い増加する間質マクロファージ特異的分子としてC1qを同定し、C1qが線維芽細胞・肺胞上皮細胞に直接作用し線維化を促進することを見出した。さらに、炎症細胞社会の変遷の、経時的scRNA-seqデータに基づくテンポラルネットワークモデルを構築し、ハブ細胞の変遷、それらに由来する液性因子を複数同定し、検証を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、肺線維症における炎症細胞社会の変遷の実態が解明され、その変遷に関与する新たな細胞集団や分子が同定された。また、炎症細胞社会のscRNA-seqデータに基づくモデル化手法を開発し、病態に関与する細胞や分子群が複数同定されている。さらに、それら解析の技術基盤として、高精度・高感度なscRNA-seq法TAS-Seqを開発した。これらの研究成果は、肺線維症におけるあたらな予防標的を提供するのみならず、その他様々な炎症病態解析に応用可能であるという点で、学術的意義は大きい。肺線維症の予防標的の同定は、COVID-19の感染拡大を踏まえると、社会的意義も大きいといえる。

研究成果の概要（英文）：The objective of this project was to identify new preventive targets of pulmonary fibrosis by identifying molecules and cell subsets involved in the transition and regulation of the "inflammatory cell society," which is composed of the interaction of various cell types. We developed a novel scRNA-seq analysis method, TAS-Seq, which is much more sensitive and accurate than existing technologies, and identified C1q as a specific molecule for interstitial macrophages, which increase with the progression of silica-induced pulmonary fibrosis, and found that C1q directly affects fibroblasts and alveolar epithelial cells to promote fibrosis. Furthermore, we have constructed a temporal network model of the transition of inflammatory cell society based on temporal scRNA-seq data, and have identified and are validating the transition of hub cells and multiple secreting factors derived from them.

研究分野：炎症・免疫学

キーワード：肺線維症 single-cell RNA-seq ネットワーク解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺線維症は、細胞外基質が肺に過剰沈着し呼吸不全に至る、有効な治療法に乏しい重篤な病態である (Raghu G, et al. AJRCCM, 2015)。肺線維症は、度重なる組織侵襲に伴い、細胞・組織に自覚症状のない病変 (未病状態) が蓄積し、機能障害を伴う異常な適応状態が定着し発症すると考えられている。従来の肺線維症研究は、組織全体や特定の細胞集団を平均化した解析に基づくものが大半であった。しかしながら、実際の肺線維化組織は、多様な 1 細胞の相互作用が織りなす“炎症細胞社会”であり、その変遷や動作原理の解明は従来の研究手法では困難であった。近年個々の 1 細胞の性質を網羅的に解析できる single-cell RNA-seq (scRNA-seq) 法の発展により、数千~万の細胞の解析が可能になり、炎症細胞社会の実態が解明可能となった。研究分担者の橋本らは、高額な装置なしに数千細胞×数千遺伝子の出力能力を有する、scRNA-seq 法 Nx1-Seq を開発したほか、研究代表者らは肺線維症モデルにおける線維芽細胞の起源や、その活性化の転写ネットワーク制御を網羅的遺伝子発現解析と情報解析で明らかとしてきた。これらの背景をもとに、研究代表者らは、情報科学との融合による、肺線維症の炎症細胞社会変遷の実体と動作原理の解明を通じ、肺線維症の新規予防・介入点を見出すという、予防医学的・生命科学的・情報学的観点において重要な研究を開始するに至った。

2. 研究の目的

本研究では、scRNA-seq 解析を基盤に、肺線維症における炎症細胞社会変遷の実態を解明し、炎症細胞社会における細胞相互作用ネットワーク、そのモデル化によるネットワーク動態と動作原理の解明、及びモデルに基づく肺線維症新規予防・治療戦略の策定することを目的とした。さらに、炎症細胞社会を詳細・高精度に解明するための新規 scRNA-seq 解析法の開発、分子メカニズムを詳細に解明するための *in vitro* 肺オルガノイド系の開発を実施した。

3. 研究の方法

本研究の方法につき、項目ごとに以下記載する。

(1) 肺線維症における炎症細胞社会の変遷の実態の解明

ブレオマイシンおよびシリカ誘導肺線維症マウスモデルを用い、経時的な scRNA-seq データを取得した。取得した scRNA-seq データにつき、R/Seurat を用いて細胞クラスタリング、各細胞クラスター特徴的なマーカー遺伝子の同定を行い、マーカー遺伝子の発現パターンと過去の文献情報をもとに各細胞クラスターの細胞種アノテーションを実施した。同定された各細胞集団の経時的変動を解析し、病態推移に伴い数的変動が生じている細胞集団を同定するとともに、それらの特徴づける分子を同定した。

(2) 肺線維症における炎症細胞社会を制御している細胞・分子の同定

(1)の項目にて同定した細胞・分子につき、それら細胞の由来を遺伝子改変マウスや養子移入、血球細胞の場合は並体結合モデル等を用いて検証するとともに、分子の線維化病態への役割についてノックアウトマウスやリコンビナントタンパク質の投与、*in vitro* における刺激実験等により検証した。scRNA-seq データより、それら細胞・分子を中心とした細胞間相互作用ネットワークを推定し、ターゲットとなる細胞集団を同定した。

(3) 肺線維症における炎症細胞社会のモデル化

肺線維症における炎症細胞社会の段階的な変遷を解明するには、連続的な炎症細胞社会の変遷をモデル化する必要がある。そこで、ブレオマイシン誘導肺線維症マウスモデルにつき、個体間の病態のばらつきも考慮し、day0, 3, 7, 14, 28, 42, 63 の 7 ポイント、それぞれ n=5 で経時的 scRNA-seq データを取得した。各細胞サブセットの存在頻度の連続的な変化をモデル化し、細胞間相互作用解析と組み合わせることで、炎症細胞社会の変遷を、細胞間相互作用テンポラルネットワークとしてモデル化した。各細胞集団のネットワークにおける中心性の経時的推移を評価し、病態進行において重要と考えられる細胞サブセットを同定するとともに、それら細胞サブセットの作用に關与する細胞外液性因子を同定した。

(4) scRNA-seq 解析の高度化

炎症細胞社会をより詳細かつ正確に解明するには、高感度・高精度の scRNA-seq 解析法の開発が必要である。また、商業的に入手可能な試薬を利用することで、より多数の検体を解析することが可能となる。それらの要件を満たす新規 scRNA-seq 解析法を開発するため、既存の scRNA-seq 解析法のなかで高感度であることが知られている terminal transferase に基づく cDNA 増幅法、および市場にて入手可能な scRNA-seq プラットフォームである BD Rhapsody をベースとして新規 scRNA-seq 解析法を開発を実施した。

(5) 炎症細胞社会を制御する分子メカニズム解明のための *in vitro* オルガノイド系の構築

上記で示唆された炎症細胞社会の変化の分子メカニズムについてより詳細に検討するためには、

in vitro モデルの構築が必要である。マウスやヒト肺由来細胞を用いた in vitro オルガノイド系を導入し、さらに肺傷害応答を in vitro で再現するため、プレオマイシンにより当該オルガノイドを傷害するモデルを新たに構築した。

4. 研究成果

(1) 肺線維症における炎症細胞社会の変遷の実態の解明

新たに開発した高感度・高精度 scRNA-seq 解析法 TAS-Seq を用い、プレオマイシン誘導肺線維化モデルの経時的解析 (day0,3,7,10) を実施した。その結果、ILC2 や中皮細胞、plasmacytoid DC といったマイナーな細胞集団を含む、様々な細胞集団が同定された (図 1)。存在頻度の多い細胞集団中における pseudotime analysis を用いた細胞活性化系譜の再構成により、リンパ球よりも、線維芽細胞・マクロファージ・上皮細胞・内皮細胞のほうが、プレオマイシン傷害にともないより顕著に性質変動していることが見出された。

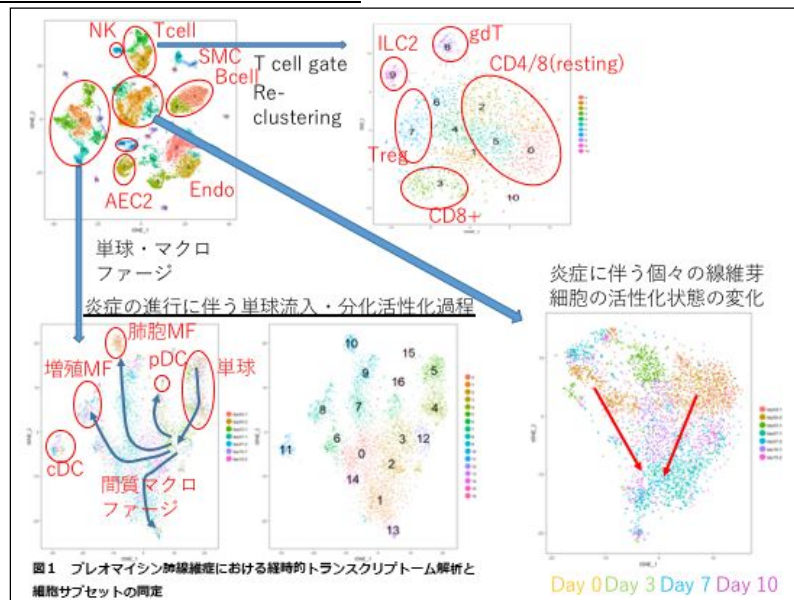


図 1 プレオマイシン肺線維症における経時的トランスクリプトーム解析と細胞サブセットの同定

細胞外分子-膜表面レセプター関係に基づく、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、プレオマイシン傷害の早期から減少する相互作用ネットワークとして Dcn 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。

また、シリカ誘導肺線維症モデルに関しても、経時的解析 (day3, 7, 21) を実施した。その結果、シリカ誘導肺線維症の進行に伴い増加する細胞集団として、Lyve1lo MHC IIhi 間質マクロファージ (IM) が、炎症性単球由来マクロファージとは別個の集団として新たに同定された。マーカー遺伝子解析により、IM 特異的なマーカー遺伝子として C1q 分子群 (C1qa, C1qb, C1qc) があることが見出された (Ogawa *et al* BBRC 2022)。

(2) 肺線維症における炎症細胞社会を制御している細胞・分子の同定

プレオマイシン誘導肺線維症の初期において特徴的な炎症細胞社会の変化として、Dcn を中心としたネットワークがあることが見出されたことから、Dcn の 3'UTR 領域に対して GFP-P2A-Cre をノックインした遺伝子改変マウスを樹立し、Dcn 陽性細胞の空間的局在を解析した。その結果、Dcn 陽性線維芽細胞は気道・気管支周囲に局限していることを見出した。さらに、Dcn を過剰発現させた線維芽細胞の予防的投与により、プ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。これらより、肺傷害の初期において Dcn はその後の肺線維症発症に対し、予防的に寄与していることが見出された。

シリカ誘導肺線維症において増加する IM の由来について明らかとするため、骨髄由来炎症性単球を欠損する CCR2 ノックアウトマウスの scRNA-seq 解析を行ったところ、CCR2 欠損下においても野生型と同様に IM がシリカ誘導肺線維症の進行に伴い増加することが見出された。また、並体結合モデルを用いて同様に解析したところ、増加している IM の半分はドナー由来であることが見出されたことから、IM は CCR2 非依存的単球、並びに局所における細胞増殖により供給されていることが明らかとなった。IM のシリカ誘導肺線維症への寄与を細胞間相互作用解析にて解析したところ、IM は線維芽細胞・上皮細胞と強く相互作用しており、その相互作用を担う分子の一つとして、IM 特異的な分子である C1q があることが見出された。そこで C1q に着目し解析したところ、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一方で、正常マウスへの C1q 気管内投与は線維化を誘導することが見出された (図 2)。

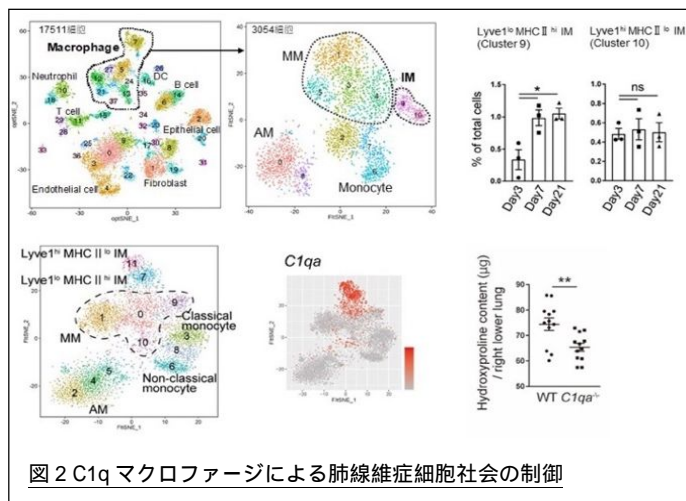


図 2 C1q マクロファージによる肺線維症細胞社会の制御

scRNA-seq 解析により、C1q は線維芽細胞・肺胞上皮細胞を標的としていることが見出された。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⁺ IM のカウンターパートとして、SELENOP 陽性マクロファージを同定した。これらの結果より、シリカ誘導肺線維症において、C1q, C1q 陽性 IM が新たな予防標的となりうる可能性が示唆された(Ogawa *et al* BBRC 2022)。

(3) 肺線維症における炎症細胞社会のモデル化

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以下の手順によりテンポラルネットワークモデルを構築した(図 2)。(A) scRNA-seq データの各細胞 lineage においてサブクラスタリング解析を行い、性質の近い細胞サブセットを同定した。(B) flow model (Mittnenzweig *et al.* Cell 2021)により各細胞サブセットの存在頻度の実時間軸に沿った変動を推定した。(C) 実時間軸を一定間隔の bin に区切り、flow model により推定された各細胞サブセットの存在割合の変動曲線に基づき、bin 内の scRNA-seq データを random sampling により再構築した。(D) 再構築された各 bin における細胞間相互作用ネットワークを CellChat 等を用いて推定し、各ネットワークを同一細胞サブセットの存在をもとに結合し、経時的な細胞間相互作用テンポラルネットワークを構築した。これらの手順により構築されたテンポラルネットワーク内のハブ細胞の変遷を PageRank 等の指標により評価したところ、炎症初期では Ly6Chi 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・肺胞マクロファージ・血管内皮細胞の関与が強いことが示唆された。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。

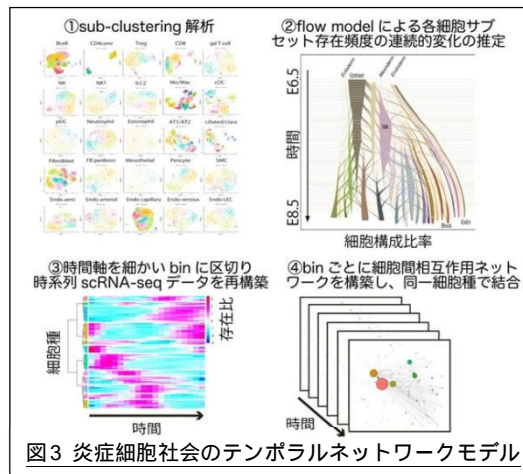


図3 炎症細胞社会のテンポラルネットワークモデル

(4) scRNA-seq 解析の高度化

既存の Quartz-seq2 等の terminal transferase ベースの scRNA-seq 法は、感度が高い一方で秒単位の反応時間のコントロールが必要、温度管理の難しさなど、取り扱いが困難であった。この terminal transferase ベースの手法の問題点につき、反応系に dideoxycytidine を deoxycytidine に対し 1/20 量添加することにより、反応時間や温度、酵素量の差異に依存せず、反応系の副産物の鎖長の制限、安定した cDNA 増幅が可能となり、大幅に反応系の頑健さが上昇することを見出した。本手法を市販のナノウェルベースの scRNA-seq システムである BD Rhapsody と組み合わせることで、10X Chromium v2 や Smart-seq2 を上回る感度、正確な細胞比率の補足が可能な新規 scRNA-seq 解析法 TAS-Seq の開発に成功した(PCT/JP2020/027123, Shichino *et al* Commun Biol 2022)。

TAS-Seq においてのみ、マウス肺の恒常性維持において重要な細胞間相互作用を捉えられることが見出され、炎症細胞社会解析においての有用性が示された。本技術を総括班と共有し、領域全体の研究を大きく推進させた。

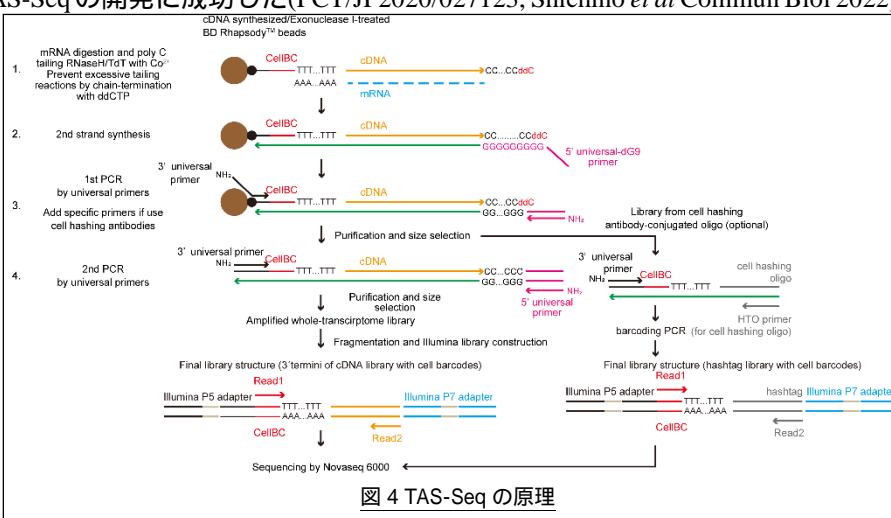


図4 TAS-Seq の原理

(5) 炎症細胞社会を制御する分子

メカニズム解明のための in vitro オルガノイド系の構築

肺由来細胞を用いた in vitro オルガノイドは、肺線維芽細胞と肺上皮細胞の共培養で作成可能なが知られている。オルガノイドの形成過程は肺損傷に伴う再生を一部模倣しているとかがえられることから、その維持に重要な分子を探索した。線維芽細胞・上皮細胞のトランスクリプトーム解析により、線維芽細胞→上皮細胞の液性因子-受容体の関係を網羅的に同定した。実際にその中の 5 因子の経路を制御する薬剤カクテルを用いると、肺胞上皮細胞単独の 3 次元培養でも肺胞構造が形成され、継代も可能となることを見出し報告した(Shiraishi *et al* iScience 2018)。

さらに、本法はヒト由来肺上皮細胞を用いた 3D オルガノイドの形成、継代もマウス細胞と同様に可能であることが見出された (Shiraishi et al BBRC 2019)。さらに、肺オルガノイドにおいて肺傷害の模倣が可能かを検証するため、形成した肺オルガノイドに対し、プレオマイシンによる刺激を行った。その結果、プレオマイシン刺激により有意に肺オルガノイドの数が減少することが見出され、また肺上皮細胞関連マーカー遺伝子の発現低下を認めた。実際、プレオマイシンで刺激した肺オルガノイドを scRNA-seq 解析したところ、2 型肺胞上皮細胞が減少した一方、気道上皮細胞は変化がないことが見出されたほか、肺胞上皮細胞にて生じている遺伝子発現変化は、*in vivo* のプレオマイシン誘導肺線維症の 2 型肺胞上皮細胞にても生じていることが見出された。細胞間相互作用解析により傷害にともないオルガノイドにおいて変化している相互作用について解析したところ、主に肺胞上皮細胞より産生される 4 型コラーゲンとインテグリンを介した相互作用の変化が示唆された。現在 4 型コラーゲンとインテグリンの相互作用の生理的役割について、オルガノイドの系にて検討中である。

得られた結果の国内外における位置づけとインパクト

これまでの肺線維症における scRNA-seq 解析に基づく研究は、ある特定の細胞集団に着目し、その heterogeneity を解明するものが殆どであった。今回得られた結果は、肺の構成細胞全体の病態推移に伴う変動を初めて解明し、unbiased な視点から病態形成において重要な細胞・分子を見出したという点でインパクトがある。また、C1q 陽性マクロファージは肺線維症だけでなく、がんなど様々な慢性炎症下で出現することが報告されており、その機能の一端を解明したという点でも重要な研究であると考えている。また、本研究で開発した TAS-Seq 法は世界的にも最も高感度・高精度なハイスループット scRNA-seq 解析法であり、様々な研究への応用が期待される。実際に領域内の研究支援で大きな役割を果たした他、TAS-Seq 法を社会実装すべく研究代表者らは大学発ベンチャーを設立し、様々な検体の scRNA-seq 解析を安定して実施している。さらに、本研究により確立されたテンポラルネットワーク解析は、これまで困難であった細胞間相互作用の連続的な推移を解析する新たな手法であり、肺線維症研究のみならず、今後様々な経時的 scRNA-seq 解析の解釈において有用なツールとなりうるという点でもインパクトがある。

今後の展望

・本研究により得られた予防標的である C1q/C1q 陽性マクロファージにつき、線維芽細胞や上皮細胞を標的としていることは見出されたものの、C1q の受容体や、線維芽細胞活性化をもたらす分子メカニズム、C1q 陽性マクロファージの分化誘導の分子メカニズムなど、まだ不明な点が数多い。それら分子メカニズムについて検討を進める。さらに、別グループとの共同研究により、ヒト肺線維症の検体を大規模に収集し、TAS-Seq を用いた高解像度 scRNA-seq 解析を実施している。臨床検体のデータをより大規模に解析し、組織上の各細胞の局在情報などと組み合わせることにより、C1q のバイオマーカーとしての有用性や、治療標的としての有用性につき検討を進める。

・本研究で構築したテンポラルネットワークモデルにおいて、各病態ステージにおける役割が示唆された細胞や分子について、*in vivo* の介入実験により検証を進める。さらに、介入時の炎症細胞社会の変化を解析し、その情報を統合することにより、介入時にどのようにネットワークが変動するのかを解明する。さらに、上記で収集しているヒト肺線維症検体のデータにつき、病態の程度を時間軸として同様のテンポラルネットワークの構築を試み、ヒト臨床病態の進展におけるハブ細胞・分子の同定を試みることで、新たな治療標的細胞や分子の同定を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35件（うち査読付論文 35件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 22件）

1. 著者名 Ogawa T, Shichino S, Ueha S, Bando K, Matsushima K.	4. 巻 599
2. 論文標題 Profibrotic properties of C1q+ interstitial macrophages in silica-induced pulmonary fibrosis in mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 113-119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.02.037.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa T, Shichino S, Ueha S, Ogawa S, Matsushima K.	4. 巻 603
2. 論文標題 Complement protein C1q activates lung fibroblasts and exacerbates silica-induced pulmonary fibrosis in mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 88-93
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.02.090.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Aoki H, Shichino S, Matsushima K, Ueha S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Revealing clonal responses of tumor-reactive T-cells through T cell receptor repertoire analysis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 807696-807696
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2022.807696.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tsunoda M, Aoki H, Shimizu H, Shichino S, Matsushima K, Ueha S.	4. 巻 12
2. 論文標題 Proportional Tumor Infiltration of T Cells via Circulation Duplicates the T Cell Receptor Repertoire in a Bilateral Tumor Mouse Model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 744381-744381
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2021.744381.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa T, Shichino S, Ueha S, Matsushima K.	4. 巻 33
2. 論文標題 Macrophages in lung fibrosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int Immunol.	6. 最初と最後の頁 665-671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab040.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aoki H, Ueha S, Nakamura Y, Shichino S, Nakajima H, Shimomura M, Sato A, Nakatsura T, Yoshino T, Matsushima K.	4. 巻 112
2. 論文標題 Greater extent of blood-tumor TCR repertoire overlap is associated with favorable clinical responses to PD-1 blockade.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 2993-3004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14975.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 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.	4. 巻 9
2. 論文標題 Combining an alarmin HMG1 peptide with PD-L1 blockade results in robust antitumor effects with a concomitant increase of stem-like/progenitor exhausted CD8+ T cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Res.	6. 最初と最後の頁 1214-1228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-21-0265.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aoki H, Ueha S, Shichino S, Ogiwara H, Shitara K, Shimomura M, Suzuki T, Nakatsura T, Yamashita M, Kitano S, Kuroda S, Wakabayashi M, Kurachi M, Ito S, Doi T, Matsushima K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Transient depletion of CD4+ cells induces drastic remodeling of the repertoire of T-cell receptors in gastrointestinal cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Res.	6. 最初と最後の頁 624-636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-20-0989.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwata Y, Sakai N, Yoneda I, Senda Y, Sakai-Takemori 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, Matsushima K, Wada T.	4. 巻 537
2. 論文標題 D-Serine inhibits the attachment and biofilm formation of methicillin-resistant Staphylococcus aureus.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 50-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.12.078.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwata Yasunori, Nakade Yusuke, Kitajima Shinji, Yoneda-Nakagawa Shiori, Oshima Megumi, Sakai Norihiko, Ogura Hisayuki, Sato Koichi, Toyama Tadashi, Yamamura Yuta, Miyagawa Taro, Muramatsu Wataru, Yamamoto Hisashi, Shichino Shigeyuki, Ueha Satoshi, Matsushima Kouji, Wada Takashi	4. 巻 322
2. 論文標題 Protective effect of <scp>d</scp>-alanine against acute kidney injury	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F667 ~ F679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00198.2021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamatani Takashi, Hagizawa Hiroki, Yarimitsu Seido, Morioka Miho, Koyamatsu Saeko, Sugimoto Michihiko, Kodama Joe, Yamane Junko, Ishiguro Hiroyuki, Shichino Shigeyuki, Abe Kuniya, Fujibuchi Wataru, Fujie Hiromichi, Kaito Takashi, Tsumaki Noriyuki	4. 巻 284
2. 論文標題 Human iPS cell-derived cartilaginous tissue spatially and functionally replaces nucleus pulposus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 121491 ~ 121491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2022.121491	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shichino S, Ueha S, Hashimoto S, Ogawa T, Aoki H, Wu B, Chen CY, Kitabatake M, O uji-Sageshima N, Sawabata N, Kawaguchi T, Okayama T, Sugihara E, Hontsu S, Ito T, Iwata Y, Wada T, Ikeo K, Sato T, Matsushima K.	4. 巻 -
2. 論文標題 TAS-Seq is a robust and sensitive amplification method for bead-based scRNA-seq.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03536-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 S. Omori, TW. Wang, Y. Johmura, T. Kanai, Y. Nakano,, N. Yoshida, K. Matsushima, HR. Ueda, A. Miyajima, M. Nakanishi.	4. 巻 32
2. 論文標題 Generation of a p16 Reporter Mouse and Its Use to Characterize and Target p16high Cells In Vivo.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Metab.	6. 最初と最後の頁 814-828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2020.09.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Y. Iwata, K. Satou, K. Furuichi, I. Yoneda T. Matsumura,, S. Ueha, T. Nakajima, K. Matsushima, S. Kaneko, T. Wada.	4. 巻 91
2. 論文標題 Collagen adhesion gene is associated with bloodstream infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Infect Dis.	6. 最初と最後の頁 22-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2019.11.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Aoki H, Ueha S, Shichino S, Ogiwara H, Shitara K, Shimomura M, Suzuki T, Nakatsura T, Yamashita M, Kitano S, Kuroda S, Wakabayashi M, Kurachi M, Ito S, Doi T, Matsushima K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Transient Depletion of CD4 + Cells Induces Remodeling of the TCR Repertoire in Gastrointestinal Cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Res.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-20-0989.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwata Y, Sakai N, Yoneda I, Satou K, Furuichi K, Senda Y, Sakai-Takemori Y, Wada T, Fujita S, Ogura H, Sato K, Minami T, Yamaguchi K, Kitajima S, Toyama T, Yamamura Y, Miyagawa T, Hara A, Shimizu M, Sakai Y, Ikeo K, Shichino S, Ueha S, Nakajima T, Matsushima K, Wada T	4. 巻 26
2. 論文標題 The increased frequency of methicillin-resistant Staphylococcus aureus with low MIC of beta-lactam antibiotics isolated from hospitalized patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 604 ~ 610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.01.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishii Hideki, Yamasaki Tomoteru, Yui Joji, Zhang Yiding, Hanyu Masayuki, Ogawa Masanao, Nengaki Nobuki, Tsuji Atsushi B., Terashima Yuya, Matsushima Kouji, Zhang Ming-Rong	4. 巻 30
2. 論文標題 Radiosynthesis of [thiocarbonyl-11C]disulfiram and its first PET study in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 126998 ~ 126998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2020.126998	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terashima Y, Toda E, Itakura M, Otsuji M, Yoshinaga S, Okumura K, Shand Francis H. W., Komohara Y, Takeda M, Kokubo K, Chen M, Yokoi S, Rokutan H, Kofuku Y, Ohnishi K, Ohira M, Iizasa T, Nakano H, Okabe T, Kojima H, Shimizu A, Kanegasaki S, Zhang M, Shimada I, Nagase H, Terasawa H, Matsushima K	4. 巻 11
2. 論文標題 Targeting FROUNT with disulfiram suppresses macrophage accumulation and its tumor-promoting properties	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 609-609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-14338-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takamura Shiki, Kato Shigeki, Motozono Chihiro, Shimaoka Takeshi, Ueha Satoshi, Matsuo Kazuhiko, Miyuchi Kosuke, Masumoto Tomoko, Katsushima Asami, Nakayama Takashi, Tomura Michio, Matsushima Kouji, Kubo Masato, Miyazawa Masaaki	4. 巻 216
2. 論文標題 Interstitial-resident memory CD8+ T cells sustain frontline epithelial memory in the lung	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 2736 ~ 2747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20190557	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wein Alexander N., McMaster Sean R., Takamura Shiki, Dunbar Paul R., Cartwright Emily K., Hayward Sarah L., McManus Daniel T., Shimaoka Takeshi, Ueha Satoshi, Tsukui Tatsuya, Masumoto Tomoko, Kurachi Makoto, Matsushima Kouji, Kohlmeier Jacob E.	4. 巻 216
2. 論文標題 CXCR6 regulates localization of tissue-resident memory CD8 T cells to the airways	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 2748 ~ 2762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20181308	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiraishi Kazushige, Nakajima Takuya, Shichino Shigeyuki, Deshimaru Shungo, Matsushima Kouji, Ueha Satoshi	4. 巻 515
2. 論文標題 In vitro expansion of endogenous human alveolar epithelial type II cells in fibroblast-free spheroid culture	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 579 ~ 585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.05.187	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shitara K, Ueha S, Shichino S, Aoki H, Ogiwara H, Nakatsura T, Suzuki T, Shimomura M, Yoshikawa T, Shoda K, Kitano S, Yamashita M, Nakayama T, Sato A, Kuroda Sakiko, Wakabayashi Masashi, Nomura Shogo, Yokochi Shoji, Ito Satoru, Matsushima Kouji, Doi Toshihiko	4. 巻 7
2. 論文標題 First-in-human phase 1 study of IT1208, a defucosylated humanized anti-CD4 depleting antibody, in patients with advanced solid tumors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 195-195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40425-019-0677-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsukui Tatsuya, Ueha Satoshi, Shichino Shigeyuki, Hashimoto Shinichi, Nakajima Takuya, Shiraishi Kazushige, Kihara Miho, Kiyonari Hiroshi, Inagaki Yutaka, Matsushima Kouji	4. 巻 514
2. 論文標題 Gli signaling pathway modulates fibroblast activation and facilitates scar formation in pulmonary fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 684 ~ 690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.05.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiraishi Kazushige, Shichino Shigeyuki, Tsukui Tatsuya, Hashimoto Shinichi, Ueha Satoshi, Matsushima Kouji	4. 巻 9
2. 論文標題 Engraftment and proliferation potential of embryonic lung tissue cells in irradiated mice with emphysema	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-40237-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shiraishi Kazushige, Shichino Shigeyuki, Ueha Satoshi, Nakajima Takuya, Hashimoto Shinichi, Yamazaki Satoshi, Matsushima Kouji	4. 巻 11
2. 論文標題 Mesenchymal-Epithelial Interactome Analysis Reveals Essential Factors Required for Fibroblast-Free Alveolosphere Formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 318 ~ 333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2018.12.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shichino Shigeyuki, Ueha Satoshi, Hashimoto Shinichi, Otsuji Mikiya, Abe Jun, Tsukui Tatsuya, Deshimaru Shungo, Nakajima Takuya, Kosugi-Kanaya Mizuha, Shand Francis H.W., Inagaki Yutaka, Shimano Hitoshi, Matsushima Kouji	4. 巻 4
2. 論文標題 Transcriptome network analysis identifies protective role of the LXR/SREBP-1c axis in murine pulmonary fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 1-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.122163	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Souma Kunihiko, Shichino Shigeyuki, Hashimoto Shinichi, Ueha Satoshi, Tsukui Tatsuya, Nakajima Takuya, Suzuki Hiroshi I., Shand Francis H. W., Inagaki Yutaka, Nagase Takahide, Matsushima Kouji	4. 巻 8
2. 論文標題 Lung fibroblasts express a miR-19a-19b-20a sub-cluster to suppress TGF- β -associated fibroblast activation in murine pulmonary fibrosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-34839-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueha R, Shichino S, Ueha S, Kondo K, Kikuta S, Nishijima H, Matsushima K, Yamasoba T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Reduction of Proliferating Olfactory Cells and Low Expression of Extracellular Matrix Genes Are Hallmarks of the Aged Olfactory Mucosa.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Aging Neurosci	6. 最初と最後の頁 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2018.00086. eCollection 2018.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueta H, Kitazawa Y, Sawanobori Y, Ueno T, Ueha S, Matsushima K, Matsuno K.	4. 巻 30
2. 論文標題 Single blood transfusion induces the production of donor-specific alloantibodies and regulatory T cells mainly in the spleen.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int Immunol	6. 最初と最後の頁 53-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxx078.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hosoi A, Takeda K, Nagaoka K, Iino T, Matsushita H, Ueha S, Aoki S, Matsushima K, Kubo M, Morikawa T, Kitaura K, Suzuki R, Kakimi K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Increased diversity with reduced "diversity evenness" of tumor infiltrating T-cells for the successful cancer immunotherapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1058
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-19548-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Lee JW, Hoshino A, Inoue K, Saitou T, Uehara S, Kobayashi Y, Ueha S, Matsushima K, Yamaguchi A, Imai Y, Jimura T.	4. 巻 8
2. 論文標題 The HIV co-receptor CCR5 regulates osteoclast function.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-02368-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kosugi-Kanaya M, Ueha S, Abe J, Shichino S, Shand FHW, Morikawa T, Kurachi M, Shono Y, Sudo N, Yamashita A, Suenaga F, Yokoyama A, Yong W, Imamura M, Teshima T, Matsushima K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Long-Lasting Graft-Derived Donor T Cells Contribute to the Pathogenesis of Chronic Graft-versus-Host Disease in Mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2017.01842. eCollection 2017.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 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, et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Comprehensive single-cell transcriptome analysis reveals heterogeneity in endometrioid adenocarcinoma tissues.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-14676-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueha S, Yokochi S, Ishiwata Y, Kosugi-Kanaya M, Shono Y, Shibayama S, Ito S, Matsushima K.	4. 巻 108
2. 論文標題 Combination of anti-CD4 antibody treatment and donor lymphocyte infusion ameliorates graft-versus-host disease while preserving graft-versus-tumor effects in murine allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1967-1973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13346. Epub 2017 Aug 29.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujino M, Sato H, Okamura T, Uda A, Takeda S, Ahmed N, Shichino S, Shiino T, Saito Y, Watanabe S, Sugimoto C, Kuroda MJ, Ato M, Nagai Y, Izumo S, Matsushima K, Miyazawa M, Ansari AA, Villinger F, Mori K.	4. 巻 91
2. 論文標題 Simian Immunodeficiency Virus Targeting of CXCR3(+) CD4(+) T Cells in Secondary Lymphoid Organs Is Associated with Robust CXCL10 Expression in Monocyte/Macrophage Subsets.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Virol	6. 最初と最後の頁 e00439-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00439-17. Print 2017 Jul 1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計58件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 青木寛泰, 上羽悟史, 角田樹也, 荻原春, 清水遥, 七野成之, 松島綱治.
2. 発表標題 Diversity of Draining Lymph Node-Tumor Overlapping T Cell Receptor Repertoire Reflects the Anti-tumor Effect of Cancer Immunotherapies.
3. 学会等名 IMMUNOLOGY2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角田樹也, 青木寛泰, 清水遙, 荻原春, 秋本和憲, 松島綱治, 上羽悟史.
2. 発表標題 両側担がんマウスモデルを用いた経時的TCRレパトア解析の試み.
3. 学会等名 第85回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部真弓, 角田樹也, 青木寛泰, 清水遙, 荻原春, 松島綱治, 上羽悟史.
2. 発表標題 腫瘍浸潤CD8+ T細胞のクローン性増殖における腫瘍細胞のMHC class I発現の中心的な役割.
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青木寛泰, 上羽悟史, 角田樹也, 荻原春, 清水遙, 七野成之, 秋本和憲, 松島綱治.
2. 発表標題 腫瘍-所属リンパ節間で重複するCD8+ T細胞のpolyclonalityはがん免疫療法の抗腫瘍効果を反映する.
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角田樹也, 青木寛泰, 清水遙, 阿部真弓, 荻原春, 秋本和憲, 松島綱治, 上羽悟史.
2. 発表標題 両側担がんマウスモデルを用いた経時的TCRレパトア解析の試み.
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部真弓, 清水遥, 青木寛泰, 角田樹也, 荻原春, 松島綱治, 上羽悟史.
2. 発表標題 腫瘍浸潤CD8+ T細胞クローンは直接および間接抗原提示経路の双方に反応する.
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川達郎, 七野成之, 上羽悟史, 松島綱治.
2. 発表標題 肺線維症モデルマウスにおける間質マクロファージの役割とCFXによる線維化促進効果.
3. 学会等名 第 42 回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 七野成之, 松島綱治.
2. 発表標題 肺線維症のsingle cell transcriptome解析に基づく治療標的候補分子探索.
3. 学会等名 第 42 回日本炎症・再生医学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青木寛泰, 上羽悟史, 角田樹也, 荻原春, 清水遥, 七野成之, 松島綱治.
2. 発表標題 Clonal spreading in anti-tumor T cell responses is essential for the durable and persistent anti-tumor effect of ICIs.
3. 学会等名 1st JCA-AACR Precision Cancer Medicine International Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青木寛泰, 角田樹也, 清水遥, 七野成之, 松島綱治, 上羽悟史.
2. 発表標題 Clonal Spreading of Tumor-Infiltrating T Cells Underlies the Durable Anti-tumor Effects of Immune Checkpoint Inhibitors.
3. 学会等名 第 50 回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上羽悟史, 松島綱治.
2. 発表標題 Diversity of draining lymph node-tumor overlapping T cell receptor repertoire reflects the anti-tumor effect of cancer immunotherapies.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 七野成之, 松島綱治.
2. 発表標題 新規scRNA-seq法TAS-Seqの開発と肺線維症における間質マクロファージの役割の解明.
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川達郎, 七野成之, 上羽悟史, 松島綱治.
2. 発表標題 Pro-fibrotic properties of C1q producing interstitial macrophages in silica-induced pulmonary fibrosis in mice.
3. 学会等名 第 50 回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水遥, 青木寛泰, 角田樹也, 松島綱治, 上羽悟史, 七野成之.
2. 発表標題 Tumor-infiltrating major CD8+ T cell clones recognize both tumor cells and professional antigen-presenting cells in the tumor.
3. 学会等名 第 50 回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 七野成之, 松島綱治.
2. 発表標題 Development of robust scRNA-seq method TAS-Seq and investigation of the roles of interstitial macrophages in pulmonary fibrosis.
3. 学会等名 第 50 回日本免疫学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 七野成之
2. 発表標題 1細胞解析による肺線維症の炎症細胞社会におけるマクロファージの役割の解析
3. 学会等名 第6回トランスレーショナルメディシン研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 七野成之
2. 発表標題 新規single-cell RNA-seq解析を用いた肺線維症における脂質代謝関連遺伝子変動とその役割の解析
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 七野成之
2. 発表標題 新規single-cell RNA-seq解析法TAS-Seqを用いた肺線維症における細胞間相互作用ネットワークにおけるハブ因子の同定
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 七野成之
2. 発表標題 肺線維症のsingle cell transcriptome解析に基づく治療標的候補分子探索
3. 学会等名 ゲノム創薬・創発フォーラム第5回シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 七野成之
2. 発表標題 シングルセルトランスクリプトーム解析の現状と、それに基づく肺線維症治療標的候補分子探索
3. 学会等名 第20回分子予防環境医学研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上羽悟史
2. 発表標題 TCRレバトア解析による抗腫瘍免疫モニタリング
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青木寛泰, 上羽悟史, 中村能章, 七野成之, 中島裕理, 下村真菜美, 中面哲也, 吉野孝之, 松島綱治
2. 発表標題 末梢血-腫瘍間で重複するTCRレパトアは、消化器癌患者に対するPD-1阻害療法の有効性を予測しうる
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 CHANG-YU CHEN, UEHA Satoshi, YOKOCHI Shoji, ISHIWATA Yoshiro, OGIWARA Haru, DESHIMARU Shungo, SHIBAYAMA Shiro, MATSUSHIMA Kouji
2. 発表標題 Identification of the HMGN1 immunostimulatory motif as an adjuvant for PD-L1 blockade therapy.
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上羽悟史, 七野成之, 小川達郎, 荻原春, 松島綱治
2. 発表標題 1細胞遺伝子発現解析から観る腫瘍浸潤樹状細胞の多様性
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Aoki H, Shitara K, Ueha S, Shichino S, Ogiwara H, Nakatsura T, Suzuki T, Shimomura M, Yoshikawa T, Shoda K, Kitano S, Yamashita M, Nakayama T, Sato A, Kuroda Sakiko, Wakabayashi Masashi, Nomura Shogo, Yokochi Shoji, Ito Satoru, Matsushima Kouji, Doi Toshihiko
2. 発表標題 Anti CD4 Monoclonal Antibody Immunotherapy Exerts an Antitumor Effect by Replacing the T Cell Receptor Repertoire in Patients with Gastrointestinal Cancer.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松島綱治
2. 発表標題 ケモカイン受容体会合分子FRONTを標的とした腫瘍湿潤マクロファージ制御によるがん免疫治療
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺島裕也, 遠田悦子, 松島綱治
2. 発表標題 腫瘍微小内のマクロファージにおけるフロントを標的としてがんを抑制する.
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 七野成之, 橋本真一, 上羽悟史, 北畠正大, 伊藤利洋, 松島綱治
2. 発表標題 新規高感度包括的1細胞トランスクリプトーム法の開発と線維化肺における解析
3. 学会等名 第5回骨免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazushige Shiraishi, Shigeyuki Shichino, Takuya Nakajima, Satoshi Ueha, Shinichi Hashimoto, Satoshi Yamazaki, Kouji Matsushima
2. 発表標題 Mesenchymal-epithelial interactome analysis during alveologenesis revealed essential factors required for fibroblast-free mouse alveolosphere formation and human alveolar type 2 cell monoculture
3. 学会等名 Gordon Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島拓弥, 七野成之, 上羽悟史, 松島綱治
2. 発表標題 肺におけるデコリン陽性線維芽細胞の局在と線維化に対する予防効果
3. 学会等名 第40回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木寛泰, 上羽悟史, 七野成之, 荻原春, 設樂紘平, 中面哲也, 鈴木利宙, 下村真菜美, 北野滋久, 山下万貴子, 伊藤哲, 土井俊彦, 松島綱治
2. 発表標題 担がん患者における抗CD4抗体投与後のTCRレパトア変動
3. 学会等名 第28回日本癌病態治療研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松島綱治
2. 発表標題 がん免疫療法における臨床モニタリングのための T 細胞受容体解析とシングルセルトランスクリプトーム解析
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chang-Yu-Chen, Satoshi Ueha, Shoji Yokochi, Yoshiro Ishiwata, De Yang, Joost Oppenheim, Haru Ogiwara, Shungo Deshimaru, Shiro Shibayama, Kouji Matsushima
2. 発表標題 29. Combining an Alarmin HGMP1 Peptide with PD-L1 Blockade Results in Synergistic Antitumor Effects with Stem-Like CD8+ T cell Expansion in Mice
3. 学会等名 Keystone Symposia (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 中島拓弥, 七野成之, 上羽悟史, 松島綱治
2. 発表標題 7. マウス肺線維症モデルへの間葉系幹細胞の移入ルートおよびドナーによる移入効率と治療効果の解析
3. 学会等名 第39回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 七野成之, 橋本真一, 上羽悟史, 松島綱治
2. 発表標題 10. Single-cell transcriptomeによるマウス線維化肺のサイトカイン・ケモカイン発現プロファイルの解明
3. 学会等名 第83回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Shigeyuki Shichino, Shin-ichi Hashimoto, Satoshi Ueha, Kouji Matsushima
2. 発表標題 16. Single-cell transcriptome identifies cytokine/chemokine expression signatures of lung cell subsets in murine pulmonary fibrosis
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 七野成之, 橋本真一, 上羽悟史, 松島綱治
2. 発表標題 20. プレオマイシン誘導マウス肺線維症モデルにおける経時的1細胞トランスクリプトーム解析
3. 学会等名 第18回分子予防環境医学研究会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島拓弥, 七野成之, 上羽悟史, 松島綱治
2. 発表標題 21. マウス肺線維症モデルへの移入ルートおよびドナーによる移入効率と治療効果の解析
3. 学会等名 第18回分子予防環境医学研究会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazushige Shiraishi, Shigeyuki Shichino, Satoshi Ueha, Kouji Matsushima
2. 発表標題 Engraftment and proliferation potential of embryonic lung tissue cells in irradiated mice with emphysema.
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Kazushige Shiraishi, Shigeyuki Shichino, Satoshi Ueha, Kouji Matsushima.
2. 発表標題 Transcriptome analysis of lung epithelial cells and fibroblasts during alveologenesis revealed fibroblast-epithelial interactions and key regulators of alveolar epithelial cells type 2.
3. 学会等名 Joint Annual Meeting of Japanese Society of Developmental Biologists (JSDB) 51st and Japan Society for Cell Biology (JSCB) 70th
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Satoshi Ueha, Haru Ogiwara, Shoji Yokochi, Yoshiro Ishiwata, Francis Shand, Shohei Hori, Kazuhiro Kakimi, Satoru Ito, Kouji Matsushima
2. 発表標題 An anti-CD4 depleting antibody reverses regulatory T cell-induced suppression of dendritic cells while preventing non-specific CD4+ T cell responses in tumor-bearing mice
3. 学会等名 36th Sapporo International_Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Satoshi Ueha, Haru Ogiwara, Shoji Yokochi, Yoshiro Ishiwata, Francis Shand, Shohei Hori, Kazuhiro Kakimi, Satoru Ito, Kouji Matsushima
2 . 発表標題 An anti-CD4 depleting antibody reverses regulatory T cell-induced suppression of dendritic cells while preventing non-specific CD4+ T cell responses in tumor-bearing mice
3 . 学会等名 AACR Annual Meeting 2017 (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Satoshi Ueha, Haru Ogiwara, Shigeyuki Shichino, Jun Abe, Francis Shand, Shinichi Hashimoto, Kouji Matsushima
2 . 発表標題 Identification of a functional and transcriptional signature for tumor-infiltrating dendritic cells in mouse
3 . 学会等名 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Satoshi Ueha, Aoki Hiroyasu, Shigeyuki Shichino, Ogiwara Haru, Shinichi Hashimoto, Kazuhiro Kakimi, Kouji Matsushima
2 . 発表標題 TCR sequencing reveals the generation and expansion of tumor-specific CD8+T cell clones after anti-CD4 antibody treatment in tumor-bearing mice
3 . 学会等名 The 46th Japanese Society for Immunology
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Satoshi Ueha, Aoki Hiroyasu, Shigeyuki Shichino, Ogiwara Haru, Shinichi Hashimoto, Kazuhiro Kakimi, Kouji Matsushima
2 . 発表標題 TCR sequencing reveals the generation and expansion of tumor-specific CD8+T cell clones after anti-CD4 antibody treatment in tumor-bearing mice
3 . 学会等名 Keystone Symposia (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Satoshi Ueha, Yasuhiro Aoki, Shigeyuki Shichino, Haru Ogiwara, Shinichi Hashimoto, Kazuhiro Kakimi, Satoru Ito, Kouji Matsushima
2. 発表標題 TCR sequencing reveals the generation and expansion of tumor-specific CD8+ T cell clones after anti-CD4 antibody treatment in tumor-bearing mice
3. 学会等名 第21回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Ueha, Yasuhiro Aoki, Shigeyuki Shichino, Haru Ogiwara, Shinichi Hashimoto, Kazuhiro Kakimi, Satoru Ito, Kouji Matsushima
2. 発表標題 TCR sequencing reveals the generation and expansion of tumor-specific CD8+ T cell clones after anti-CD4 antibody treatment in tumor-bearing mice
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上羽 悟史、石渡 義郎、_地祥司、伊藤哲、松島綱治
2. 発表標題 抗CD4抗体とDLIを併用した同種造血幹細胞移植による低免疫原性固形がん治療の可能性
3. 学会等名 第26回 日本癌病態治療研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 青木 寛泰、七野 成之、橋本 真一、上羽 悟史、松島 綱治
2. 発表標題 担がんマウスにおけるCD8+ T細胞レパトアの臓器別解析
3. 学会等名 第3回日本骨免疫学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Ueha, Haru Ogiwara, Shoji Yokochi, Yoshiro Ishiwata, Francis Shand, Shohei Hori, Kazuhiro Kakimi, Satoru Ito, Kouji Matsushima
2. 発表標題 An anti-CD4 depleting antibody reverses regulatory T cell-induced suppression of dendritic cells while preventing non-specific CD4+ T cell responses in tumor-bearing mice
3. 学会等名 36th Sapporo International_Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Ueha, Haru Ogiwara, Shoji Yokochi, Yoshiro Ishiwata, Francis Shand, Shohei Hori, Kazuhiro Kakimi, Satoru Ito, Kouji Matsushima
2. 発表標題 An anti-CD4 depleting antibody reverses regulatory T cell-induced suppression of dendritic cells while preventing non-specific CD4+ T cell responses in tumor-bearing mice
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Ueha, Haru Ogiwara, Shigeyuki Shichino, Jun Abe, Francis Shand, Shinichi Hashimoto, Kouji Matsushima
2. 発表標題 Identification of a functional and transcriptional signature for tumor-infiltrating dendritic cells in mouse
3. 学会等名 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Ueha, Aoki Hiroyasu, Shigeyuki Shichino, Ogiwara Haru, Shinichi Hashimoto, Kazuhiro Kakimi, Kouji Matsushima
2. 発表標題 TCR sequencing reveals the generation and expansion of tumor-specific CD8+T cell clones after anti-CD4 antibody treatment in tumor-bearing mice
3. 学会等名 The 46th Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Ueha, Aoki Hiroyasu, Shigeyuki Shichino, Ogiwara Haru, Shinichi Hashimoto, Kazuhiro Kakimi, Kouji Matsushima
2. 発表標題 TCR sequencing reveals the generation and expansion of tumor-specific CD8+ T cell clones after anti-CD4 antibody treatment in tumor-bearing mice
3. 学会等名 Keystone Symposia (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satoshi Ueha, Yasuhiro Aoki, Shigeyuki Shichino, Haru Ogiwara, Shinichi Hashimoto, Kazuhiro Kakimi, Satoru Ito, Kouji Matsushima
2. 発表標題 TCR sequencing reveals the generation and expansion of tumor-specific CD8+ T cell clones after anti-CD4 antibody treatment in tumor-bearing mice
3. 学会等名 第21回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Ueha, Yasuhiro Aoki, Shigeyuki Shichino, Haru Ogiwara, Shinichi Hashimoto, Kazuhiro Kakimi, Satoru Ito, Kouji Matsushima
2. 発表標題 TCR sequencing reveals the generation and expansion of tumor-specific CD8+ T cell clones after anti-CD4 antibody treatment in tumor-bearing mice
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上羽 悟史、石渡 義郎、_地祥司、伊藤哲、松島綱治
2. 発表標題 抗CD4抗体とDLIを併用した同種造血幹細胞移植による低免疫原性固形がん治療の可能性
3. 学会等名 第26回 日本癌病態治療研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 青木 寛泰、七野 成之、橋本 真一、上羽 悟史、松島 綱治
2. 発表標題 担がんマウスにおけるCD8+ T細胞レパトアの臓器別解析
3. 学会等名 第3回日本骨免疫学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 固相担体を用いた核酸増幅方法	発明者 松島 綱治、七野 成之、青木 寛泰、 伊藤 哲、上羽 悟	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/027123	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 ビーズ担体を用いたcDNA増幅方法	発明者 松島 綱治、七野 成之、青木 寛泰、 伊藤 哲、上羽 悟	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-129017	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>新学術領域研究 予防を科学する炎症細胞社会学 ホームページ http://inflammationcellularsociology.org/</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	橋本 真一 (Hashimoto Shin-ichi) (00313099)	和歌山県立医科大学・先端医学研究所・教授 (24701)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	上羽 悟史 (Ueha Satoshi) (00447385)	東京理科大学・研究推進機構生命医科学研究所・准教授 (32660)	
研究分担者	伊藤 利洋 (Ito Toshihiro) (00595712)	奈良県立医科大学・医学部・教授 (24601)	
研究分担者	七野 成之 (Shichino Shigeyuki) (70822435)	東京理科大学・研究推進機構生命医科学研究所・助教 (32660)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会 文部科学省新学術領域研究 予防を科学する炎症細胞社会学 1st International Symposium on Inflammation Cellular Sociology (第1回国際シンポジウム)	開催年 2019年～2019年
--	--------------------

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------