

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：12501

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H05121

研究課題名(和文)炎症性組織レジリエンスの高次機能としての炎症記憶の制御機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the molecular mechanisms regulating inflammatory memory

研究代表者

平原 潔(Hirahara, Kiyoshi)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：00707193

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,500,000円

研究成果の概要(和文)：本計画研究では、炎症記憶の制御機構を解明し、慢性気道炎症疾患の再燃や増悪のリスクを増加させる“組織障害エントロピー”の一端を明らかにするために、1細胞レベル、クロマチンレベルおよび生体レベルの解析、患者での解析を進めた。その結果、ウイルス感染時の重症化機構、「神経-免疫連関」を介した“組織障害エントロピー”の増大に伴う慢性炎症病態形成機構などを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の大きな成果の一つは、「免疫系」と「神経系」の相互連関によって形成される組織障害エントロピーに関して、その本質を細胞・分子・クロマチンレベルで明らかにしたことである。これは、今後の炎症収束学の創生へつながる学術的意義が大きい成果である。本研究領域の研究を通じてヒトの生体内において炎症記憶の制御機構を解き明かすことは、難治性疾患の病態制御へとつながり、社会貢献上のインパクトも大きい。

研究成果の概要(英文)：In order to elucidate the molecular mechanisms of inflammatory memory and to identify 'tissue damage entropy' that increase the risk of relapse or exacerbation of chronic airway inflammatory diseases, we analyzed the inflammatory memory at the single-cell, chromatin and biological levels, as well as in patients. We identified the mechanism of severe disease on viral infection and the mechanism of chronic inflammation pathogenesis associated with increased "tissue damage entropy" via the "neuro-immune interaction".

研究分野：免疫学

キーワード：炎症組織記憶 組織常在性記憶CD4+ T細胞 神経-炎症性組織レジリエンス連関 iBALT Proof of concept

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

免疫応答は、様々な病原性微生物に対して炎症を誘導し宿主を防御するだけでなく、炎症収束期での組織レジリエンスにおいても重要な役割を果たしている。一方で、組織の慢性炎症は、不適切な炎症記憶の形成や組織構造の改変といった組織障害エントロピーの増大を来し炎症性組織レジリエンスを抑制する。そのため炎症記憶の制御が難治性肺炎疾患の克服には必須であるが、いまだ肺における炎症記憶の制御機構はその詳細が不明である。

これまで研究者らは、肺の慢性気道炎症で、induced bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) と呼ばれる異所性リンパ組織様構造が誘導され、その周囲に組織線維化が引き起こされるといふ組織構造の改変を報告してきた (Shinoda K et al. *PNAS USA*. 2016, Morimoto Y et al. *Immunity* 2018)。さらに、慢性炎症を起こした肺では、炎症収束期に、炎症組織から移動せずに長期間に渡って存在する“組織常在性記憶CD4<sup>+</sup>T細胞”が誘導されることを見出した (Ichikawa T et al. *Nat Immunol*. 2019)。このように、組織常在性記憶CD4<sup>+</sup>T細胞が、肺の炎症記憶を制御し組織障害エントロピーの一端を担う細胞集団であることが示唆されるが、組織常在性記憶CD4<sup>+</sup>T細胞の分化・維持に関する分子機構は、現在のところ全く不明である。

そこで、本研究では、炎症記憶の制御機構を解明し、慢性気道炎症疾患の再燃や増悪のリスクを増加させる“組織障害エントロピー”の一端を明らかにするために、組織常在性記憶CD4<sup>+</sup>T細胞の分化・維持機構に焦点をあて、1細胞レベル、クロマチンレベルおよび生体レベルの解析、患者での解析を進める。さらに、炎症記憶形成機構における組織常在性記憶CD4<sup>+</sup>T細胞と神経系の役割を、新井、三上と共同で肺のみならず腸管に代表される粘膜臓器および脳や肝臓といった実質臓器で解析することで、普遍的な炎症記憶の制御機構の解明を目指す。

### 2. 研究の目的

組織の炎症記憶は、病原性微生物の再侵入を防ぐ炎症性組織レジリエンスの高次機能のひとつであるが、組織に多層的に蓄積される炎症記憶の誘導・維持機構は不明な点が多い。本研究では、炎症収束時における炎症記憶の誘導・維持の分子機構を明らかにすることを目的とする。特に「組織常在性記憶CD4<sup>+</sup>T細胞が分化し、炎症収束後の組織内に長期間維持される機構」を分子レベルおよび生体レベルで解明する。具体的には、1. 組織常在性記憶CD4<sup>+</sup>T細胞の分化経路の解析から、炎症記憶を制御するマスター転写因子や、組織障害性エントロピー増大を司るエピジェネティック制御機構を解明する。2. 組織常在性記憶CD4<sup>+</sup>T細胞による炎症組織中への末梢神経伸長の誘導と病態形成に着目し、「免疫系」と「神経系」の相互連関による“炎症記憶”制御機構の解明を目指す。3. ヒト（患者）の組織及び細胞で、最先端解析技術を用いて検証を行う。

### 3. 研究の方法

#### (1) 細胞レベルでの網羅的解析を用いた「免疫-神経系」による組織障害エントロピーの解明

我々は、これまでに慢性アレルギー性炎症の粘膜組織で、組織常在性記憶CD4<sup>+</sup>T細胞依存的に末梢神経が伸長することを見出している。この神経伸長は病的な痒みの原因となる。つまり、「免疫-神経系」の相互連関による炎症組織の変容で炎症記憶が誘導される一方、この炎症記憶は組織障害エントロピー因子として炎症性組織レジリエンスを抑制していることが示唆される。しかし、「免疫-神経系」の相互連関と炎症記憶の詳細な細胞・分子機構は不明である。そこで、我々は、神経伸長が誘導された組織由来の組織常在性記憶CD4<sup>+</sup>T細胞を用いてsingle cell RNA-Seqを行い、神経伸長を誘導する新たな新規機能分子の同定を目指す。また、「mCherry-niche labelling法」(Ombrato L. et al. *Nature* 2019)を用いて“組織常在性記憶CD4<sup>+</sup>T細胞”の周辺の細胞集団に*in vivo*でラベルした後、cell sortingで単離し、single cell RNA-Seq法により1細胞レベ

ルで網羅的遺伝子発現解析を行う。同時に空間的遺伝子発現解析（10x Genomics Visium）技術を用いて、炎症組織切片から単離した構成細胞の1細胞レベルでの遺伝子発現解析を行う。これらの解析を通じ、組織障害エントロピー因子としての「免疫-神経系」の相互関連の特徴を明らかにし、炎症記憶維持を担う“炎症記憶ニッチ”形成に関わる新規の細胞集団の同定および分子機構の解明を目指す。

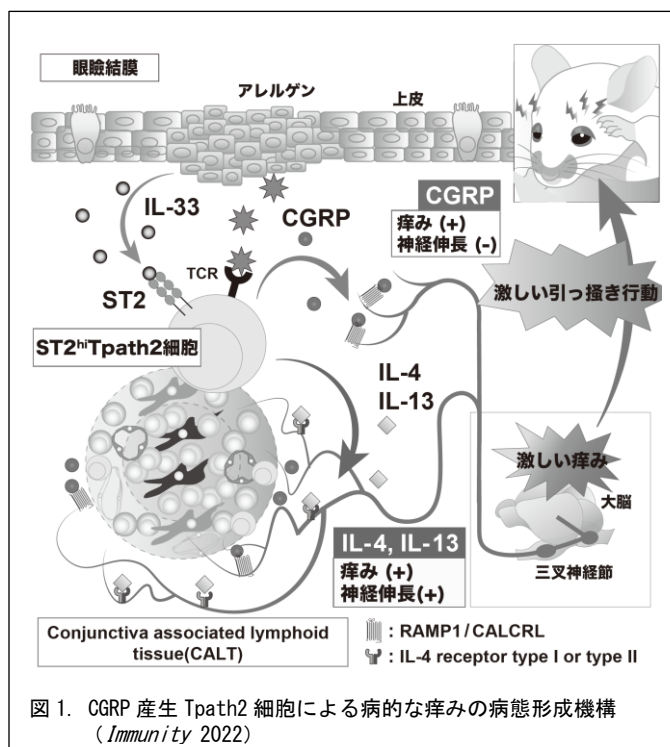
## (2) 炎症性組織レジリエンスが破綻したヒト患者検体を用いた組織炎症記憶の解析 (proof of concept)

ヒト（患者）検体を用いて、各種の定量的・網羅的な解析を行い、さまざまな線維化疾患における組織常在性記憶CD4<sup>+</sup>T細胞の病態関与について明らかにすることで、POCの一般化を目指した研究を視野に入れて研究を進める。具体的にはヒトの難治性呼吸器疾患（下気道～肺）での組織常在性記憶CD4<sup>+</sup>T細胞の病態制御機構を解明するため、マウスでの実験結果に基づいて肺線維化を伴った呼吸器疾患（慢性過敏性肺臓炎など）の胸腔鏡下手術検体を用いて解析する。まず、マウスで同定した機能分子および肺を構成する細胞や線維化病変に対するマーカーに対する多重染色組織解析を行い、解析の最適手法を確立する。そして、肺線維化病変の多重染色組織解析を多数の患者で進める。異所性リンパ組織と線維化病変が共局在する患者検体も多数あり、これらの連関についても解析を行う。以上の研究を通じ、下気道～肺での線維化疾患における病変局所に組織常在性記憶CD4<sup>+</sup>T細胞の存在を明らかにし、線維化における細胞レベル及び分子レベルの機序を解明する。これまで詳細が不明であったヒト下気道～肺における組織障害エントロピーの本態を明らかにする。

## 4. 研究成果

### (1-1) 「神経-免疫連関」を介した“組織障害エントロピー”の増大を伴うかゆみの病態形成機構

組織常在性記憶 CD4<sup>+</sup>T 細胞による組織障害エントロピー形成を詳細に解析する過程で、同細胞集団によって誘導されるアレルギー性結膜炎のマウスモデルを独自に作成し解析した。我々は、病原性ヘルパーT細胞依存的にマウス眼瞼結膜に炎症が誘導されることを見出した。この際に当初の計画では予想していなかった、粘膜組織における病原性ヘルパーT細胞依存的な末梢神経の伸長を明らかにした。これは、慢性炎症で誘導される病的な組織障害エントロピー増大と考えられた。さらに、病原性ヘルパーT細胞の一部の亜集団が神経伝達物質の CGRP を産生することを見出した。また、病原性ヘルパーT細胞由来の CGRP が、炎症時に異所性リンパ組織近傍の末梢神経に作用することで病的痒みを引き起こすことを明らかにした（図1）。以上、「免疫-神経系」の相互連関によって誘導される炎症局所の微小環境の変容が慢性アレルギー性疾患の難治性病態の形成に関与することを明らかにした（Okano et al.



Immunity. 2022)。

## (2-1) COVID-19 患者において MyI9 が肺組織傷害を誘導するメカニズムの解析

ウイルス感染による肺組織の組織障害エントロピー増大についてその機能分子を検討するために、COVID-19 の肺組織に注目し研究を進めた。COVID-19 の重症化には、SARS-CoV-2 感染によって誘導される免疫調節異常と血小板の異常活性化を伴う肺血管傷害と強い相関があることが知られている。我々の解析の結果、(1) 肺動脈の内膜と中膜における SARS-CoV-2 感染は、大量の浮腫と炎症細胞の浸潤を伴う滲出性血管炎を引き起こすこと、(2) 浸潤した炎症細胞のうち、非古典的単球 (CD163 陽性単球) が血小板活性化因子 THBS-1 を特異的に産生すること、(3) THBS-1 が、傷害血管における血小板のリクルートと接着を促進すること、(4) SARS-CoV-2 感染による動脈損傷が血小板を活性化し、血流中への MyI9 放出を導くこと、が明らかとなった (図 2)。さらに、COVID-19 における血漿中 MyI9 の量は臨床的重症度と相関

しており、血漿中 MyI9 を他のマーカーとともに測定することにより、より正確に重症度を予測することができた。以上の結果から、本研究は COVID-19 が誘導する肺組織傷害とそれに伴う線維化の病態に関する詳細な知見を提供した (Iwamura et al. *PNAS*. 2022)。

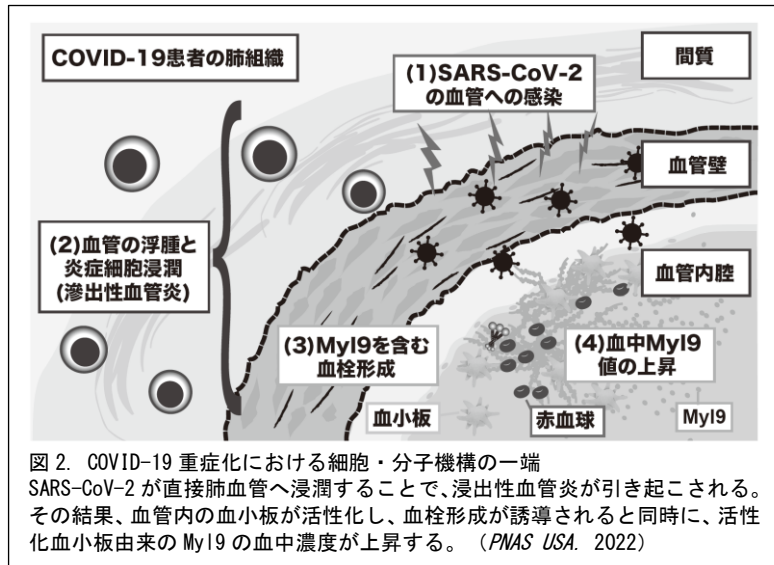


図 2. COVID-19 重症化における細胞・分子機構の一端  
SARS-CoV-2 が直接肺血管へ浸潤することで、浸出性血管炎が引き起こされる。その結果、血管内の血小板が活性化し、血栓形成が誘導されると同時に、活性化血小板由来の MyI9 の血中濃度が上昇する。(PNAS USA. 2022)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Kumagai Jin, Kiuchi Masahiro, Kokubo Kota, Yagyu Hiroyuki, Nemoto Masahiro, Tsuji Kaori, Nagahata Ken, Sasaki Atsushi, Hishiya Takahisa, Onoue Miki, Shinmi Rie, Sonobe Yuri, Iinuma Tomohisa, Yonekura Syuji, Shinga Jun, Hanazawa Toyoyuki, Koseki Haruhiko, Nakayama Toshinori, Yokote Koutaro, Hirahara Kiyoshi	4. 巻 120(49)
2. 論文標題 The USP7-STAT3-granzyme-Par-1 axis regulates allergic inflammation by promoting differentiation of IL-5-producing Th2 cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 2302903120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2302903120	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 Suga Kensuke, Kiuchi Masahiro, Kageyama Takahiro, Kokubo Kota, Tanaka Shigeru, Iwata Arifumi, Suzuki Kotaro, Hirahara Kiyoshi, Nakajima Hiroshi	4. 巻 72(4)
2. 論文標題 Single-cell RNA sequencing of peripheral blood mononuclear cells from Kimura disease patient successfully treated with dupilumab	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 610-613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2023.06.002	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 Iinuma Tomohisa, Yonekura Syuji, Hirahara Kiyoshi, Kurita Junya, Yoneda Riyo, Arai Tomoyuki, Sonobe Yuri, Shinmi Rie, Okamoto Yoshitaka, Hanazawa Toyoyuki	4. 巻 72(4)
2. 論文標題 Differences in the expression of multidrug resistance proteins in chronic rhinosinusitis according to endotype	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 564-572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2023.03.008	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 Onodera Atsushi, Kokubo Kota, Okano Mikiko, Onoue Miki, Kiuchi Masahiro, Iwamura Chiaki, Iinuma Tomohisa, Kimura Motoko Y., Ebihara Nobuyuki, Hanazawa Toyoyuki, Nakayama Toshinori, Hirahara Kiyoshi	4. 巻 247
2. 論文標題 Pathogenic helper T cells as the novel therapeutic targets for immune-mediated intractable diseases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pharmacology & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 108445-108445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pharmthera.2023.108445	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 Sato Yuki, Silina Karina, van den Broek Maries, Hirahara Kiyoshi, Yanagita Motoko	4. 巻 19
2. 論文標題 The roles of tertiary lymphoid structures in chronic diseases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Reviews Nephrology	6. 最初と最後の頁 525-537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41581-023-00706-z	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 該当する

1. 著者名 Kokubo Kota, Onodera Atsushi, Kiuchi Masahiro, Tsuji Kaori, Hirahara Kiyoshi, Nakayama Toshinori	4. 巻 13
2. 論文標題 Conventional and pathogenic Th2 cells in inflammation, tissue repair, and fibrosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 945063
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.945063	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 Kokubo Kota, Hirahara Kiyoshi, Kiuchi Masahiro, Tsuji Kaori, Shimada Yuki, Sonobe Yuri, Shinmi Rie, Hishiya Takahisa, Iwamura Chiaki, Onodera Atsushi, Nakayama Toshinori	4. 巻 120(2)
2. 論文標題 Thioredoxin-interacting protein is essential for memory T cell formation via the regulation of the redox metabolism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2218345120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2218345120	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 Tsuji Kaori, Aoki Ami, Onodera Atsushi, Kiuchi Masahiro, Kokubo Kota, Morimoto Yuki, Inuma Tomohisa, Hanazawa Toyoyuki, Nakayama Toshinori, Hirahara Kiyoshi	4. 巻 72
2. 論文標題 Characterization of eosinophils and natural killer cells in nasal polyps and peripheral blood in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 335-338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2022.11.009	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 Okano Mikiko, Hirahara Kiyoshi, Kiuchi Masahiro, Onoue Miki, Iwamura Chiaki, Kokubo Kota, Hishiya Takahisa, Morimoto Yuki, Ikehara Yuzuru, Murakami Akira, Ebihara Nobuyuki, Nakayama Toshinori	4. 巻 55(12)
2. 論文標題 Interleukin-33-activated neuropeptide CGRP-producing memory Th2 cells cooperate with somatosensory neurons to induce conjunctival itch	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 2352-2368.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2022.09.016	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 Fujimoto Masanori, Yokoyama Masataka, Kiuchi Masahiro, Hosokawa Hiroyuki, Nakayama Akitoshi, Hashimoto Naoko, Sakuma Ikki, Nagano Hidekazu, Yamagata Kazuyuki, Kudo Fujimi, Manabe Ichiro, Lee Eunyoung, Hatano Ryo, Onodera Atsushi, Hirahara Kiyoshi, Yokote Koutaro, Miki Takashi, Nakayama Toshinori, Tanaka Tomoaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Liver group 2 innate lymphoid cells regulate blood glucose levels through IL-13 signaling and suppression of gluconeogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-33171-6	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 Iinuma Tomohisa, Kiuchi Masahiro, Hirahara Kiyoshi, Kurita Junya, Kokubo Kota, Yagyu Hiroyuki, Yoneda Riyo, Arai Tomoyuki, Sonobe Yuri, Fukuyo Masaki, Kaneda Atsushi, Yonekura Syuji, Nakayama Toshinori, Okamoto Yoshitaka, Hanazawa Toyoyuki	4. 巻 150(4)
2. 論文標題 Single-cell immunoprofiling after immunotherapy for allergic rhinitis reveals functional suppression of pathogenic TH2 cells and clonal conversion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 850-860.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2022.06.024	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 Iwamura Chiaki, Hirahara Kiyoshi, Kiuchi Masahiro, Ikehara Sanae, Azuma Kazuhiko, Shimada Tadanaga, Kuriyama Sachiko, et al	4. 巻 119(33)
2. 論文標題 Elevated MyI9 reflects the MyI9-containing microthrombi in SARS-CoV-2-induced lung exudative vasculitis and predicts COVID-19 severity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 2203437119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2203437119	査読の有無 無
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 Wakai Ken, Azuma Kazuhiko, Iwamura Chiaki, Maimaiti Maihulan, Mikami Kosuke, Yoneda Kei, Sakamoto Shinichi, Ikehara Sanae, Yamaguchi Takashi, Hirahara Kiyoshi, Ichikawa Tomohiko, Nakayama Toshinori, Ikehara Yuzuru	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 The new preparation method for paraffin-embedded samples applying scanning electron microscopy revealed characteristic features in asthma-induced mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-12666-8	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 平原潔、尾上美樹、横山美樹子、中山俊憲	4. 巻 71(4)
2. 論文標題 アレルギー疾患の病態形成における記憶型病原性Th2細胞の役割	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 アレルギー	6. 最初と最後の頁 297-300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 柳生洋行、平原潔、中山俊憲	4. 巻 282(1)
2. 論文標題 病原性免疫記憶による慢性炎症性肺疾患の病態形成機構	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学のあゆみ 基盤病態としての慢性炎症	6. 最初と最後の頁 19-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 小久保幸太、平原潔	4. 巻 78(4)
2. 論文標題 局所免疫応答における組織常在性メモリーT細胞	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 438-443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 平原潔、小久保幸太、中山俊憲	4. 巻 283(1)
2. 論文標題 CD4陽性T細胞と肺の線維化	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 4-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Shinoda Kenta, Choe Andrea, Hirahara Kiyoshi, Kiuchi Masahiro, Kokubo Kota, Ichikawa Tomomi, Hoki Jason S., Suzuki Akane S., Bose Neelanjana, Appleton Judith A., Aroian Raffi V., Schroeder Frank C., Sternberg Paul W., Nakayama Toshinori	4. 巻 119(9)
2. 論文標題 Nematode ascarosides attenuate mammalian type 2 inflammatory responses	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2108686119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2108686119	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 該当する

1. 著者名 Nakayama Toshinori, Hirahara Kiyoshi, Kimura Motoko Y, Iwamura Chiaki, Kiuchi Masahiro, Kokubo Kota, Onodera Atsushi, Hashimoto Kahoko, Motohashi Shinichiro	4. 巻 33(12)
2. 論文標題 CD4+ T cells in inflammatory diseases: pathogenic T-helper cells and the CD69-MyI9 system	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 699-704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab053	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 Hirahara Kiyoshi, Kokubo Kota, Aoki Ami, Kiuchi Masahiro, Nakayama Toshinori	4. 巻 12
2. 論文標題 The Role of CD4+ Resident Memory T Cells in Local Immunity in the Mucosal Tissue - Protection Versus Pathology-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 616309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.616309	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 木内 政宏、平原 潔、中山 俊憲	4. 巻 76(6)
2. 論文標題 Trithorax複合体を構成するCxxc1はCD4+T細胞分化におけるepigenetic licensingをつかさどる	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 688-693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

[学会発表] 計63件 (うち招待講演 37件 / うち国際学会 23件)

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 “神経-免疫連関”と慢性炎症の病態形成 - 病原性CD4+ T (pathogenic T: Tpath)細胞による病的な痒みの誘導機構 -
3. 学会等名 シンポジウム 第101回日本生理学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 「組織炎症記憶」の蓄積がもたらす慢性炎症の難治化とその制御
3. 学会等名 第2回STROMA (Stromal cell neTwork in chRONic inflamMation and disease) (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 慢性炎症下における病原性記憶T細胞を起点とした難治性病態形成の分子・細胞機構
3. 学会等名 第48回皮膚科免疫セミナー (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hirahara, K.
2. 発表標題 Pathological tissue inflammatory memories shape the intractable pathology of chronic lung inflammation.
3. 学会等名 10th Global Network Forum on Infection and Immunity (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hirahara, K.
2. 発表標題 Development of next-generation mucosal vaccines by controlling "pathogenic" immune memory.
3. 学会等名 (Lecture) Dr. Toshinori Nakayama Memorial cMAV-cSIMVa Workshop (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hishiya, T., Kiuchi, M., Nakayama, T., Ohotori, S., and Hirahara, K.
2. 発表標題 A novel subpopulation of fibroblasts involved in the formation of inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT).
3. 学会等名 Dr. Toshinori Nakayama Memorial cMAV-cSIMVa Workshop
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kurosugi, A., Iwamura, C., Kaneko, T., and Hirahara, K.
2. 発表標題 Physiological acid exposure in the esophagus activates esophageal immune system.
3. 学会等名 Dr. Toshinori Nakayama Memorial cMAV-cSIMVa Workshop
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Sasaki, A., Kiuchi, M., Yagyu, H., Suzuki, T., Nakayama, T., and Hirahara, K.
2. 発表標題 The effect of tissue hypoxia on the immune system in chronic inflammation.
3. 学会等名 Dr. Toshinori Nakayama Memorial cMAV-cSIMVa Workshop
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Tsuji, K., Aoki, A., Kiuchi, M., Nemoto, M., Nakayama, T., and Hirahara, K.
2. 発表標題 Repetitive exposure to aspergillus antigen induces type 17 inflammation accompanied by alveolar epithelial cell differentiation.
3. 学会等名 Dr. Toshinori Nakayama Memorial cMAV-cSIMVa Workshop
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Nemoto, M., Kiuchi, M., Tsuji, K., Nakayama, T., and Hirahara, K.
2. 発表標題 Diverse characteristics of pulmonary neuroendocrine cells reversed in chronic airway inflammation.
3. 学会等名 Dr. Toshinori Nakayama Memorial cMAV-cSIMVa Workshop
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yagyu, H., Kiuchi, M., Kokubo, K., Sasaki, A., Onodera, A., Iwamura, C., Kaneko, T., Nakayama, T., and Hirahara, K.
2. 発表標題 Lipolysis-microlipophagy cascade regulated by adipose triglyceride lipase drives pathogenic type 2 adaptive immunity via the PPARg-ST2 axis.
3. 学会等名 Dr. Toshinori Nakayama Memorial cMAV-cSIMVa Workshop
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kumagai, J., Kiuchi, M., Kokubo, K., Yagyu, H., Nemoto, M., Tsuji, K., Nagahata, K., Sasaki, A., Hishiya, T., Onoue, M., Shinmi, R., Sonobe, Y., Iinuma, T., Yonekura, S., Shinga, J., Hanazawa, T., Koseki, H., Nakayama, T., Yokote, K., and Hirahara, K.
2. 発表標題 The USP7-STAT3-granzyme-Par-1 axis regulates allergic inflammation by promoting differentiation of IL-5-producing Th2 cells.
3. 学会等名 Dr. Toshinori Nakayama Memorial cMAV-cSIMVa Workshop
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hirahara, K.
2. 発表標題 Inflammation driven fibrosis and tissue repair.
3. 学会等名 (Overview talk) The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hirahara, K., and Nakayama, T.
2. 発表標題 Memory-type pathogenic Th2 (Tpath2) cells in airway inflammation.
3. 学会等名 (Symposium) The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yagyu, H., Kiuchi, M., Kokubo, K., Sasaki, A., Kaneko, T., Nakayama, T., and Hirahara, K.
2. 発表標題 Inflamed tissue-derived unsaturated fatty acids induce memory-type pathogenic Th2 cells via the PPAR $\gamma$ -ST2 axis.
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hishiya, T., Kiuchi, M., Nakayama, T., and Hirahara, K.
2. 発表標題 A novel subpopulation of fibroblasts involved in the formation of inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT).
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kokubo, K., Hirahara, K., Kiuchi, M., Tsuji, K., Sonobe, Y., Shinmi, R., Hishiya, T., Iwamura, C., Onodera, A., and Nakayama, T.
2. 発表標題 Thioredoxin-interacting protein is essential for memory T cell formation via the regulation of the redox metabolism.
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Nemoto, M., Kiuchi, M., Tsuji, K., Nakayama, T., and Hirahara, K.
2. 発表標題 Diverse characteristics of pulmonary neuroendocrine cells revealed in chronic airway inflammation.
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kiuchi, M., Kokubo, K., Yagyu, H., Nemoto, M., Tsuji, K., Hishiya, T., Onoue, M., Shinmi, R., Sonobe, Y., Nakayama, T., and Hirahara, K.
2. 発表標題 The USP7-STAT3-granzyme-Par-1 axis regulates allergic inflammation by promoting differentiation of IL-5-producing Th2 cells.
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Tsuji, K., Aoki, A., Onodera, A., Kiuchi, M., Kokubo, K., Morimoto, Y., Iinuma, T., Hanazawa, T., Nakayama, T., and Hirahara, K.
2. 発表標題 Characterization of eosinophils and natural killer cells in nasal polyps and peripheral blood in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients.
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Sasaki, A., Aoki, A., Iwamura, C., Kiuchi, M., Tsuji, K., Hishiya, T., Hirasawa, R., Kokubo, K., Onodera, A., Suzuki, T., Nakayama, T., and Hirahara, K.
2. 発表標題 Suppression of type I interferon signaling in myeloid cells by autoantibodies in severe COVID-19 patients.
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kaneko, T., Iwamura, C., Kurosugi, A., Kiuchi, M., Nakayama, T., and Hirahara, K.
2. 発表標題 Amphiregulin-producing T helper 2 cells facilitate esophageal fibrosis of eosinophilic esophagitis.
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hirahara, K.
2. 発表標題 Pathological tissue inflammatory memories.
3. 学会等名 5th CSI/JSI/KAI Joint Symposium on Immunology “Frontier in Immunology Research in the Aftermath of the Pandemic” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kokubo, K., Kiuchi, M., Hirahara, K., and Nakayama, T.
2. 発表標題 Thioredoxin-interacting protein is essential for memory T cell formation via the regulation of the redox metabolism.
3. 学会等名 5th CSI/JSI/KAI Joint Symposium on Immunology “Frontier in Immunology Research in the Aftermath of the Pandemic” (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 慢性アレルギー炎症難治化における病原性T細胞を中心とした細胞間ネットワークの役割
3. 学会等名 セッション 第10回JCRベーシックリサーチカンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 喘息病態におけるTertiary Lymphoid Structureの病的役割-治療ターゲットとしての組織炎症記憶-
3. 学会等名 Scientific Exchange Meeting in Kyoto (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 記憶T細胞を起点とした「神経免疫連関」による病的かゆみの病態形成機構
3. 学会等名 シンポジウム 第96回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年



1. 発表者名 Hirahara, K.
2. 発表標題 Pathological tissue inflammatory memories - Immune-neuro interaction shapes the transformation of inflamed tissue -.
3. 学会等名 The 32nd Hot Spring Harbor International Symposium Recent Advances in Cell Biology and Immunology (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 眼瞼結膜における「神経-免疫連関」を介したかゆみの病態形成機構
3. 学会等名 シンポジウム 第72回日本アレルギー学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 治療学研究へのいざない - SARS-CoV2感染の重症化機構から慢性炎症疾患の難治性病態まで-
3. 学会等名 石巻赤十字病院 感染症セミナー (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 組織炎症記憶による慢性炎症の病態形成機構
3. 学会等名 シンポジウム 第53回日本腎臓学会西部学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 病原性記憶T細胞の多様性とアレルギー性炎症の難治性病態について - 組織線維化から病的かゆみまで -
3. 学会等名 特別公演 Online Science Club (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 免疫細胞の組織への常在化と慢性炎症の難治化 - 組織常在性記憶T細胞と異所性リンパ組織の病的役割 -
3. 学会等名 講演 第49回佐島シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 病原性T細胞と異所性リンパ組織の相互作用による病態形成機構について
3. 学会等名 シンポジウム 第4回日本喘息学会総会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 「治療学研究へのいざない - 病原性T細胞の機能的多様性が誘導する様々な難治病態 - 」
3. 学会等名 特別講演 第71回文月会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 慢性炎症難治化における細胞間ネットワーク - 病原性T細胞と好酸球のcross-talkによる組織線維化機構 -
3. 学会等名 溜池カンファレンス2023 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 『治療学研究へのいざない - 病原性T細胞の機能的多様性が誘導する様々な難治病態 - 』
3. 学会等名 特別講演 第113回新潟内分泌代謝同好会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 COVID-19における血管内皮障害・血小板活性化のメカニズム
3. 学会等名 第65回日本小児神経学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hirahara, K.
2. 発表標題 ST2+ memory Th2 cells shape the intractable pathogenesis of chronic inflammation -Interleukin-33-neuropeptide CGRP axis induces conjunctival itch -
3. 学会等名 The Laboratory of Immunology Weekly Seminar Series, NEI, NIH, 4/7/2023, @Zoom (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hirahara, K.
2. 発表標題 Immune-neuro interaction shapes the pathology of intractable allergic diseases.
3. 学会等名 シンポジウム International Symposium for Future Mucosal Vaccines: Safeguards and Innovations against Infectious Diseases (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kaneko, T., Iwamura, C., Kiuchi, M., Kurosugi, A., Hirahara, K., and Nakayama, T.
2. 発表標題 Role of amphiregulin-producing pathogenic T helper 2 cells in the fibrotic responses in eosinophilic esophagitis
3. 学会等名 International Symposium for Future Mucosal Vaccines: Safeguards and Innovations against Infectious Diseases (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Onodera, A., Tanaka, H., Hirahara, K., Nakayama, T., and Rao, A.
2. 発表標題 Roles of TET and TDG in DNA demethylation in the immune system.
3. 学会等名 International Symposium for Future Mucosal Vaccines: Safeguards and Innovations against Infectious Diseases (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yagyū, H., Kiuchi, M., Kokubo, K., Sasaki, A., Onodera, A., Iwamura, C., Kaneko, T., Nakayama T., and Hirahara, K.
2. 発表標題 Unsaturated fatty acids promote pathogenic type 2 adaptive immunity via PPAR $\gamma$ -ST2 axis
3. 学会等名 International Symposium for Future Mucosal Vaccines: Safeguards and Innovations against Infectious Diseases (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nemoto, M., Kiuchi, M., Tsuji, K., Nakayama, T., and Hirahara, K.
2. 発表標題 Expanding Pulmonary Neuroendocrine Cells Show Heterogeneity in Chronic Airway Inflammation.
3. 学会等名 International Symposium for Future Mucosal Vaccines: Safeguards and Innovations against Infectious Diseases (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sasaki, A., Kiuchi, M., Yagyu, H., Tsuji, K., Suzuki, T., Nakayama, T., and Hirahara, K.
2. 発表標題 The effect of tissue hypoxia on the immune system in chronic inflammatory lung diseases Presenter
3. 学会等名 International Symposium for Future Mucosal Vaccines: Safeguards and Innovations against Infectious Diseases (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hirahara, K.
2. 発表標題 Development of next-generation mucosal vaccines free from adverse reaction by controlling "pathogenic" immune memory
3. 学会等名 cSIMVa Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平原 潔
2. 発表標題 病原性T細胞とアレルギー (アドバンス)
3. 学会等名 講演 第9回総合アレルギー講習会-Total Allergistをめざして- (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 慢性炎症難治化における細胞間ネットワーク - 病原性T細胞と好酸球のcross-talkによる組織線維化機構 -
3. 学会等名 講演 Mepolizumab Severe Asthma National Conference in Tokyo (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hirahara, K.
2. 発表標題 Multiple inflammatory cytokines shape the pathogenicity of memory CD4+ T cells during chronic allergic inflammation
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会Clinical Seminar 12 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kiuchi, M., Kokubo, K., Onodera, A., Hirahara, K., and Nakayama, T.
2. 発表標題 Nematode ascarosides attenuate mammalian type 2 inflammatory responses
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Iwamura, C., Hirahara, K., Nemoto, M., Tsuji, K., Onoue, M., Kurosugi, A., Sasaki, A., and Nakayama, T.
2. 発表標題 Elevated MyI9 reflects the MyI9-containing microthrombi in SARS-CoV-2-induced lung exudative vasculitis and predicts COVID-19 severity
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hirahara, K.
2. 発表標題 Pathological inflammatory memories - Immune-neuro interaction shapes the transformation of inflamed tissue -
3. 学会等名 シンポジウム 第51回日本免疫学会学術集会 (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 治療学研究へのいざない - 病原性T細胞の機能的多様性と難治性病態 -
3. 学会等名 講演 新潟大学医学部 第二内科同窓会 集談会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡崎朋彦、平原潔
2. 発表標題 「若手研究者による破壊的イノベーションの創出」-若手研究者支援制度である創発的研究支援事業について考える- Creation of Disruptive Innovation by Young Researchers by FOREST, a long-term support system for young researchers
3. 学会等名 フォーラム 第45回日本分子生物学会年会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 病原性CD4 T細胞の多様性に基づいたアレルギー疾患の難治性病態形成機構の理解
3. 学会等名 第11回神奈川気道炎症病態研究会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 病原性Th2(pathogenic Th2;Tpath2)細胞による細胞外マトリックス沈着誘導を介した気道線維化の発症メカニズム
3. 学会等名 シンポジウム 第95回日本生化学会大会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 Pathological inflammatory memories
3. 学会等名 リエゾンラボ研究会 HIGOプログラム最先端研究セミナー(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 気管支喘息と好塩基球
3. 学会等名 第40回呼吸器・免疫シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 慢性炎症肺におけるinflammatory nicheを介した難治性病態形成機構
3. 学会等名 シンポジウム 第62回日本呼吸器学会学術講演会(招待講演)
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 中山 俊憲、市川 智巳、小久保 幸太、木内 政宏、青木 亜美、平原 潔
2. 発表標題 病原性Th2細胞による難治性アレルギー性気道炎症の病態制御
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平原 潔、中山 俊憲
2. 発表標題 病原性ヘルパー細胞によるアレルギー性炎症の難治性病態形成機構について
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横山 美樹子、尾上 美樹、木内 政宏、平原 潔、池原 謙、海老原 伸行、中山 俊憲
2. 発表標題 慢性アレルギー性結膜炎におけるIL-33-ST2-CGRP経路を介した記憶型Th2細胞の役割
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青木 亜美、辻 香織、小久保 幸太、木内 政宏、平原 潔、中山 俊憲
2. 発表標題 ベンラリズマブによる好酸球性炎症組織局所での抗体依存性細胞傷害活性についての検討
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 尾上美樹、岡野美樹子、木内政宏、海老原伸行、中山俊憲、平原潔	4. 発行年 2023年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 259
3. 書名 臨床免疫・アレルギー科	

〔産業財産権〕

〔その他〕

千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学HP <a href="https://www.m.chiba-u.ac.jp/class/meneki/jisseki/index.html">https://www.m.chiba-u.ac.jp/class/meneki/jisseki/index.html</a>
---

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
---------------------------	-----------------------	----

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0件

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
---------	---------