

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16683

研究課題名(和文) Th2細胞分化過程におけるレギュロームマップ作成と新規エピゲノム制御因子の同定

研究課題名(英文) The Cxxc1 subunit of the Trithorax complex directs epigenetic licensing of CD4+ T cell differentiation

研究代表者

木内 政宏 (KIUCHI, Masahiro)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：30823629

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々はTh1/Th2分化のパラダイムを用いて、Trithorax複合体のCxxc1サブユニットが、TCR刺激によって初期にダウンレギュレートされ、その後の段階で再びアップレギュレートされる遺伝子の転写を指令することを見いだした。これらの遺伝子の後期アップレギュレーションは、長時間のTCR刺激がCxxc1欠損によって損なわれる。また、Cxxc1の欠損は、in vivoでのアレルギー性気道炎症の病原性を高める結果となった。このように、Cxxc1は、特定の遺伝子群のエピジェネティックな制御を介して、適切なCD4+ T細胞免疫系の確立に必須の役割を担っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、T細胞活性化の後期段階における分化シグナルの離脱が、適切な機能分化に重要なエピジェネティックな変化を誘導する重要であることが明らかになった。また、Cxxc1は、CD4+T細胞が免疫力の高いTh1およびTh2細胞に分化する際のエピジェネティックな変化の中心的な役割を果たしていると考えられる。このような現象は、エピジェネティックな免疫チェックポイントとして考えられ、従来の免疫抑制受容体を介する機構とは異なる新規のブレーキ機構であることが考えられる。このようなエピジェネティックな免疫チェックポイントを標的とすることで腫瘍免疫などの免疫賦活化治療に適用できることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In T cells, genes that are turned on early or turned off and stay off have been thoroughly studied. However, genes that are initially turned off but then turned on again after stimulation has ceased have not been defined; they are obviously important, especially in the context of acute versus chronic inflammation. Using the Th1/Th2 differentiation paradigm, we found that the Cxxc1 subunit of the Trithorax complex directs transcription of genes initially down-regulated by TCR stimulation but up-regulated again in a later phase. The late up-regulation of these genes was impaired either by prolonged TCR stimulation or Cxxc1 deficiency, which led to decreased expression of Trib3 and Klf2 in Th1 and Th2 cells, respectively. Loss of Cxxc1 resulted in enhanced pathogenicity in allergic airway inflammation in vivo. Thus, Cxxc1 plays essential roles in the establishment of a proper CD4+ T cell immune system via epigenetic control of a specific set of genes.

研究分野：ライフサイエンス / 免疫学

キーワード：免疫 ヘルパーT細胞 エピジェネティクス TCR H3K4メチル化 CXXC1 Th2

1. 研究開始当初の背景

前駆細胞から末梢細胞への分化は、**Priming signal** と言われる活性化刺激と、さまざまな環境刺激や細胞間相互作用などにより構成される **Commitment factor** が必要とされる。多くの場合、それらの分化刺激によってクロマチン構造の変化を伴うエピジェネティックな遺伝子の転写制御が誘発され、分化の方向性や分化進度が精密に制御されている。

免疫系の司令塔として働く **CD4⁺T** 細胞は、産生するサイトカインによって少なくとも 3 種類、**Th1** 細胞 (IFN- γ 産生)、**Th2** 細胞 (IL-4、IL-5、IL-13 産生)、**Th17** 細胞 (IL-17 産生) などのサブセットに分化することが知られている。**CD4⁺T** 細胞では、**TCR/co-receptor** を介した抗原刺激が **Priming signal** を構成し、インターロイキン(IL)-4 や IL-12 などの環境性サイトカインが必須の **Commitment factor** として、その T 細胞分化を制御する。また、抗原提示細胞 (APC) は、T 細胞が MHC 分子上の抗原ペプチドを認識し、**TCR/co-receptor** シグナルを誘導するために重要であるが、APC の T 細胞からの解離による **TCR/co-receptor** シグナルの停止もまた、**CD4⁺T** 細胞サブセットへの分化のための重要な **Commitment factor** であることが報告されている。これらの分化刺激は、下流のさまざまなシグナルや転写因子をエピジェネティックな機構を介して活性化または抑制することで、分化を司る遺伝子の発現を適切に調節する。しかしながら、各種の分化刺激がどのようにエピジェネティクスを変化とそれに伴う転写を制御し、**CD4⁺T** 細胞分化を調節しているのか、詳細な解析はなされてこなかった。

2. 研究の目的

本研究計画は、ヘルパーT細胞の分化におけるエピジェネティックな変化を 1 細胞レベルで網羅的かつ時空間的に解析することで、“網羅的なエンハンサー領域へのアクセシビリティ (=レギュローム)” を同定する。さらに、新規のエピジェネティックな制御分子を同定し、同分子が直接制御する真の制御領域を明らかにする。「ヘルパーT細胞の分化過程におけるレギュロームマップの作成を通じて同定する新規エピジェネティック制御分子」の機能を分子・細胞・生体レベルで解明する。

3. 研究の方法

ヘルパーT細胞の分化について、分化過程におけるヘルパーT細胞の多様性を **ATAC-seq** および **RNA-seq** を多段階的に行うことで、分化過程に生じるレギュロームを同定する。それにより、**CD4⁺T** 細胞分化過程におけるエピジェネティックな変化および転写動態を網羅的に解析することで、各種の分化刺激によるエピジェネティクスを介した分化制御機構の解明に取り組んだ。

4. 研究成果

CD4⁺T 細胞分化過程において、分化刺激によるエピジェネティックな変化を網羅的に解析するため、**ATAC-seq** (assay for transposase-accessible chromatin sequencing) を用いて、**CD4⁺T** 細胞サブセットである **Th1** および **Th2** 細胞分化過程における網羅的なクロマチンアクセシビリティの変化を経時的に評価した。その結果、検出されたアクセシビリティ領域におけるクラスタリング解析により、分化過程におけるクロマチンのアクセスパターンの変化が主に 6 分類確認された (**Group1**~**6**) (図 1)。これらの 6 つのアクセスパターンの内、**Group 1** から **4** は、**Th1** 細胞と **Th2** 細胞の両方で同様のアクセシビリティの経時変化を示したが、**Group 5** と **6** は、それぞれ **Th1** 細胞と **Th2** 細胞に特異的に分化後期でアクセシビリティが増加していた。さらに、**Group 1** は、ナイーブ T 細胞の段階でク

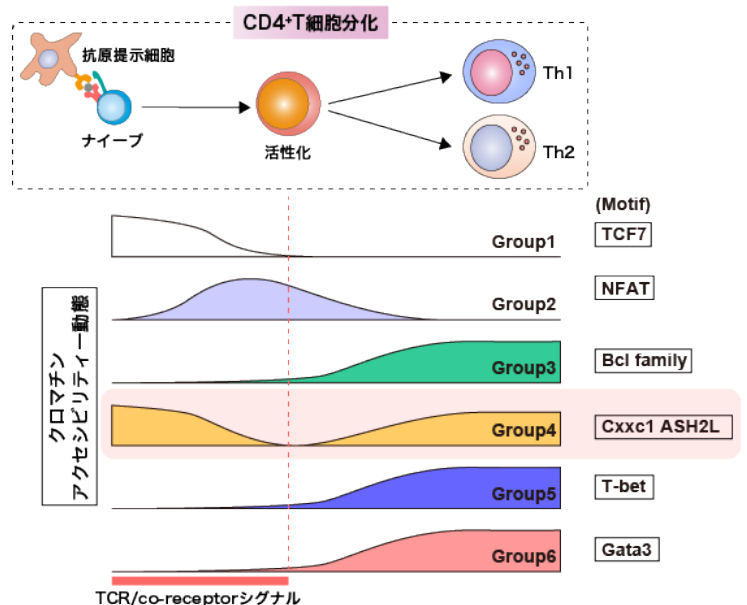


図 1 **CD4⁺T** 細胞分化におけるエピジェネティックなダイナミズム

ロマチンアクセシビリティを保持しているが、TCR/co-receptor シグナルにより分化初期にアクセシビリティが低下し、その後の分化後期段階では回復しないアクセスパターンを示した。Group 2 の領域は、TCR/co-receptor の刺激に依存する分化初期に一過性にアクセシビリティを獲得するが、分化後期でアクセシビリティを失った。Group 3 の領域は、「分化後期段階」でアクセシビリティが増加した。また Group 4 の領域は、TCR/co-receptor シグナルにより分化初期にアクセシビリティが低下するが、興味深いことに TCR/co-receptor 離脱後の分化後期で再びアクセシビリティを獲得する領域であることが明らかとなった。また、同様に RNA-seq による網羅的な遺伝子発現解析によって、これらのアクセスパターンと遺伝子発現の相関が認められた。これらの結果は、CD4⁺T 細胞分化過程において、Priming signal である TCR/co-receptor シグナル前後にエピジェネティックなダイナミズムが存在し、それらが分化における転写動態を制御することを明らかにした (図 1)。

Trithorax 複合体を構成する Cxxc1 特異的なエピジェネティクス動態の制御

これらの 6 つのアクセスパターンにおける制御因子を探索するため、モチーフ解析および転写因子活性予測解析を行った。その結果、Group 5 と 6 は、それぞれ Th1 細胞と Th2 細胞サブセットのマスター制御転写因子である T-box と GATA3 が有意に濃縮されており、サブセット特異的な制御領域であることが確かめられた。さらに、Group 1 では、ナイーブ T 細胞に特徴的な TCF/LEF family の転写因子が濃縮され、分化開始時に TCF1 および LEF1 の発現が失われることと一致していた。Group 2 は、NFAT(NFAC)などが濃縮されており、そのアクセシビリティは TCR/co-receptor の刺激によって駆動される NFAT 活性と強く相関していた。一方で、Group 4 は、Cxxc1 や ASH2L などのエピジェネティック制御因子が濃縮されていた。これらは共に、ヒストンの H3K4 をメチル化させることで転写を活性化させる Trithorax 複合体の内の Compass 複合体を構成する分子であり、エピジェネティックな機構を介した直接的な制御が示唆された(図 2A)。また、Group 4 のような分化過程内で反復する挙動をとる転写動態が、どのように CD4⁺T 細胞分化に影響を及ぼすのかについては、報告は今までになく、新規の CD4⁺T 細胞分化に対する制御領域の存在が示唆された。

特に、Cxxc1 は、リンパ球やリンパ系組織で高く発現していることが報告されている。そこで、Cxxc1 欠損 CD4⁺T 細胞に対して同様のアクセシビリティ解析を行ったところ、Th1 および Th2 細胞共に Group 4 領域のアクセシビリティおよび転写発現が分化後期段階で特異的に低下していた(図 2B)。一方で、その他のアクセシビリティ領域には影響はなく、Cxxc1 が Group 4 特異的な制御分子であることが示唆された。さらに、ChIP-seq により Cxxc1 結合領域の解析を行ったところ、ATAC-seq により検出された group 4 領域に Cxxc1 の結合が有意に一致していた。さらに、これらの領域の近傍の H3K4 のメチル化や遺伝子発現についても同様に低下しており、TCR/co-receptor シグナル離脱後の反復される転写発現の制御に Cxxc1 を中心とした Trithorax 複合体が優先的に関与することが示された。

Cxxc1 を含む Trithorax 複合体による CD4⁺T 細胞分化調節

次に、CD4⁺T 細胞分化において、Cxxc1 を含む Trithorax 複合体による転写制御の作用機序を解析するため、Cxxc1 欠損 T 細胞で変化する遺伝子のパスウェイ解析を行った。その結果、Cxxc1 が欠損した Th1 細胞では、PI3K-Akt シグナル、MAP キナーゼや Jak-Stat カスケードが有意に活性化されていた。実際に、Cxxc1 の欠損により、それらのカスケードの中核分子である Akt、p38、S6 キナーゼ、STAT4 のリン酸化が亢進した。さらに、Cxxc1 の欠損下では、それらのカスケードの最下流である IFN γ の産生と T-bet の発現が、野生型と比較して顕著に増加しており、Cxxc1 欠損により過剰な Th1 細胞分化が引き起こされることが明らかとなった。

次に、Cxxc1 欠損での過剰分化の責任遺伝子を探索するため、Cxxc1 依存的な group 4 領域に近傍に存在する遺伝子に着目した。これらの遺伝子の発現量解析の結果、Akt や MAPK のリン酸化を抑制することが報告されている *Trib3* 遺伝子の発現が、Cxxc1 欠損 Th1 細胞で顕著に低下

していることを見出した。また、*Trib3* 遺伝子プロモーター領域において、H3K4me3 の修飾も顕著に減少しており、Cxxc1 を含む Trithorax 複合体の活性の低下が *Trib3* 遺伝子の発現低下の原因であることが示唆された。さらに、*Trib3* をレトロウイルスで強制発現させると、Cxxc1 欠損細胞の PI3K-Akt、MAPK や Jak-Stat 経路がいずれも正常化し、Cxxc1 欠損 Th1 細胞を分化させた際の IFN γ 過剰産生および T-bet の発現が抑制されたことから、*Trib3* の発現低下が Cxxc1 欠損に伴う一連の表現型の原因となっていることが示された。

Th2 細胞においても同様のパスウェイ解析を行ったところ、Cxxc1 欠損 Th2 細胞では PI3K-Akt シグナル、MAP キナーゼ、Jak-Stat カスケードの過剰活性化は明らかではなかった。一方で、Cxxc1 欠損 Th2 細胞の分化解析では、マスターレギュレーターである GATA3 の発現および Th2 サイトカイン (IL-4、IL-5、IL-13) の産生は野生型と比較して顕著に増加しており、Th2 細胞でも過剰な細胞分化が引き起こされることが示された。これらの Cxxc1 欠損 Th2 細胞において、遺伝子発現量解析を行ったところ、Th2 サイトカインの過剰産生を抑制することが報告されている *Klf2* 遺伝子が有意に発現低下していた。この *Klf2* 遺伝子もまた group 4 領域近傍に含まれ、Cxxc1 の結合が認められた。また、Cxxc1 欠損により *Klf2* 遺伝子プロモーター領域において、H3K4me3 の修飾が顕著に減少しており、Trithorax 複合体依存的な遺伝子であることがわかった。さらに、*Klf2* を Cxxc1 欠損細胞に強制発現させることで、GATA3 タンパク質の発現が正常化し、サイトカインの過剰産生が抑制されたことから、*Klf2* の発現低下が Cxxc1 欠損 Th2 細胞に伴う一連の表現型の原因となっていることが示された。これらの結果は、*Trib3* 遺伝子や *Klf2* 遺伝子などの Group 4 遺伝子が、Cxxc1 を含む Trithorax 複合体を介して分化後期に遺伝子発現を再上昇させることで、Th1 細胞および Th2 細胞の過剰な分化を抑制し、適切な分化に誘導する新規の分化制御機構を明らかにした (図 2AB)。

Cxxc1 を含む Trithorax 複合体による病態制御機構

最後に、抗原特異的 CD4⁺T 細胞により誘発される実験的気道炎症マウスモデルを用いて、Cxxc1 欠損が生体の炎症病態に与える影響を調べた。その結果、Cxxc1 欠損マウスにおいて、気管支肺胞洗浄液 (BAL) 中の好酸球と好中球の数が顕著に増加した。また、IFN γ 産生および IL-4、IL-5、および IL-13 の産生が Cxxc1 欠損マウスで過剰に認められた。これらの結果と一致して、CD4⁺T 細胞で特異的な Cxxc1 欠損マウスにおいても、肺の気管支周囲および血管周囲への単核細胞の浸潤および炎症の促進が確認され、BAL 液中の IFN γ 、IL-4、IL-5、および IL-13 の濃度上昇も観察された。この結果は、Cxxc1 欠損マウスでは、Th1 細胞および Th2 細胞の両方を介する好中球・好酸球混合型の炎症が増強されるが示された。

次に、肺に浸潤する CD4⁺T 細胞から得られた ATAC-seq データに対して主成分解析を行い 2 次

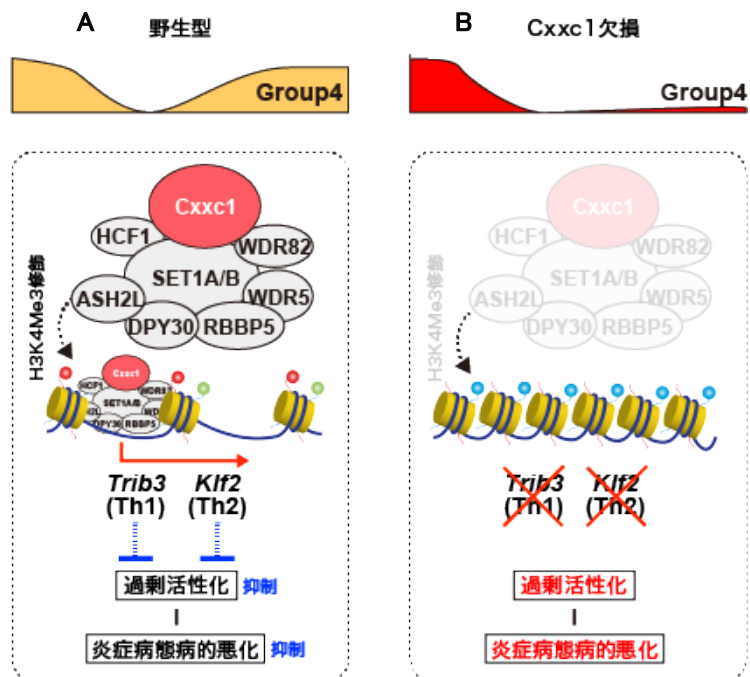


図 2 エピジェネティックなダイナミズムにおける Cxxc1 特異的な転写制御機構

元的に可視化したところ、Cxxc1 欠損は、肺の CD4⁺T 細胞のクロマチンアクセシビリティに対して、*in vitro* で培養した Th1 細胞および Th2 細胞の場合と同様の影響を及ぼしていることが示唆された。また、生体内で活性化された CD4⁺T 細胞は、Th1 と Th2 の中間的なエピジェネティック表現型を示し、組織で観察された気道炎症の Th1/Th2 混合型の表現型と一致することも明らかになった。

また、Group 4 の遺伝子群は、生体内においても Cxxc1 欠損により最も強い影響を受けており、その内 *Trib3* 遺伝子と *Klf2* 遺伝子は、共にクロマチンアクセシビリティおよび遺伝子発現量が低下していた。このことは、*in vitro* で確認された Cxxc1 を介した *Trib3* 遺伝子や *Klf2* 遺伝子の分化制御機構が生体内でも同様に機能しており、Cxxc1 欠損に伴う一連の表現型の原因とな

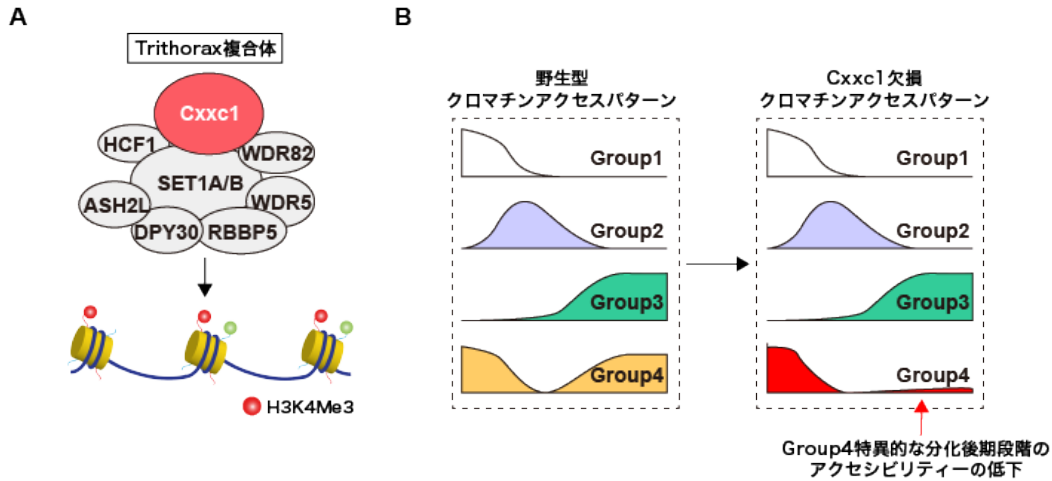


図 3 Cxxc1 を含む Trithorax 複合体による CD4⁺T 細胞分化調節および病態制御機構

っていることが示された。これらの結果から、Cxxc1 は、炎症病態における抗原特異的な Th1 および Th2 細胞の適切な分化を制御し、その結果としての炎症病態を抑制する上で重要な役割を果たしていることが明らかとなった (図 3AB)。

本研究により、T 細胞活性化の後期段階における TCR/co-receptor シグナルの離脱が、CD4⁺T 細胞の適切な機能分化に重要なエピジェネティックな変化を誘導する重要な Commitment factor であることがわかった。また、Cxxc1 を含む Trithorax 複合体は、CD4⁺T 細胞が免疫力の高い Th1 および Th2 細胞に分化する際のエピジェネティックな変化の中心的な役割を果たしていると考えられる。このような現象は、エピジェネティックな免疫チェックポイントとして考えられ、従来の免疫抑制受容体を介する機構とは異なる新規のブレーキ機構であることが考えられる。このようなエピジェネティックな免疫チェックポイントを標的とすることで腫瘍免疫などの免疫賦活化治療に適用できることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 11件）

| | |
|--|-----------------|
| 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 - |
| 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 Onodera Atsushi, Kiuchi Masahiro, Kokubo Kota, Nakayama Toshinori | 4. 巻 305 |
| 2. 論文標題 Epigenetic regulation of inflammation by CxxC domain containing proteins* | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Immunological Reviews | 6. 最初と最後の頁 137 ~ 151 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imr.13056 | 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 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 海竇 大輔, 鈴木 秀海, 松本 寛樹, 豊田 行英, 稲毛 輝長, 田中 教久, 坂入 祐一, 中島 崇裕, 木内 政宏, 本橋 新一郎, 中山 俊憲, 吉野 一郎 | 4. 巻 56(1) |
| 2. 論文標題 マウス気管移植モデルを用いた拒絶反応におけるPD-L1の関連についての検討 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 移植 | 6. 最初と最後の頁 94 |
| 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 海竇 大輔, 鈴木 秀海, 松本 寛樹, 苅田 涼, 平井 有紀, 太枝 帆高, 西井 開, 伊藤 祐輝, 小野里 優希, 豊田 行英, 稲毛 輝長, 田中 教久, 坂入 祐一, 中島 崇裕, 木内 政宏, 本橋 新一郎, 中山 俊憲, 吉野 一郎 | 4. 巻 35(3) |
| 2. 論文標題 マウス同所性肺移植モデルを用いた拒絶反応におけるPD-L1の関連についての検討 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 日本呼吸器外科学会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 R017-1 |
| 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 木内 政宏, 平原 潔, 中山 俊憲 | 4. 巻 2021 |
| 2. 論文標題 生化学(分子生物学)2 病原性記憶Th細胞による難治性炎症疾患の病態形成機構 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Annual Review 神経 | 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) 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 Kiyoshi Hirahara, Kota Kokubo, Ami Aoki, Masahiro Kiuchi, Toshinori Nakayama | 4. 巻 - |
| 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 - |
| 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 Hirahara Kiyoshi, Aoki Ami, Kiuchi Masahiro, Nakayama Toshinori | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Memory-type pathogenic TH2 cells and ILC2s in type 2 allergic inflammation | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology | 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) 10.1016/j.jaci.2021.02.006 | 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 Takasato Y, Kurashima Y, Kiuchi M, Hirahara K, Murasaki S, Arai F, Izawa K, Kaitani A, Shimada K, Saito Y, Toyoshima S, Nakamura M, Fujisawa K, Okayama Y, Kunisawa J, Kubo M, Takemura N, Uematsu S, Akira S, Kitaura J, Takahashi T, Nakayama T, Kiyono H | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Orally desensitized mast cells form a regulatory network with Treg cells for the control of food allergy | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Mucosal Immunology | 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) 10.1016/j.jaci.2021.02.006 | 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 Kiuchi M, Onodera A, Kokubo K, Ichikawa T, Morimoto Y, Kawakami E, Takayama N, Eto K, Koseki H, Hirahara K, Nakayama T | 4. 巻 218 |
| 2. 論文標題 The Cxcl1 subunit of the Trithorax complex directs epigenetic licensing of CD4+ T cell differentiation | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine | 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/s41385-020-00358-3 | 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 Aoki Ami, Hirahara Kiyoshi, Kiuchi Masahiro, Nakayama Toshinori | 4. 巻 70 |
| 2. 論文標題 Eosinophils: Cells known for over 140 years with broad and new functions | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Allergology International | 6. 最初と最後の頁 3~8 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20201690 | 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 Takahiro, Takami Mariko, Takatani Tomozumi, Motoyoshi Kiwamu, Ishii Ayana, Hara Ayaka, Toyoda Takahide, Okada Reona, Hino Moeko, Koyama Nasu Ryo, Kiuchi Masahiro, Hirahara Kiyoshi, Kimura Motoko Y., Nakayama Toshinori, Shimojo Naoki, Motohashi Shinichiro | 4. 巻 111 |
| 2. 論文標題 Activated invariant natural killer T cells directly recognize leukemia cells in a CD1d independent manner | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Science | 6. 最初と最後の頁 2223 ~ 2233 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.09.002 | 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 木内政宏、中山俊憲 | 4. 巻 69(3) |
| 2. 論文標題 AID (Activation-induced cytidine deaminase) | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 アレルギー - 用語解説シリ - ズ | 6. 最初と最後の頁 222-223 |
| 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、木内政宏、中山俊憲 | 4. 巻 275(1) |
| 2. 論文標題 繊維化を誘導するCD4+組織常在性記憶T細胞のエピジェネティクス | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 医学のあゆみ | 6. 最初と最後の頁 133-137 |
| 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 Ichikawa Tomomi, Hirahara Kiyoshi, Kokubo Kota, Kiuchi Masahiro, Aoki Ami, Morimoto Yuki, Kumagai Jin, Onodera Atsushi, Mato Naoko, Tumes Damon J., Goto Yoshiyuki, Hagiwara Koichi, Inagaki Yutaka, Sparwasser Tim, Tobe Kazuyuki, Nakayama Toshinori | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 CD103hi Treg cells constrain lung fibrosis induced by CD103lo tissue-resident pathogenic CD4 T cells | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Nature Immunology | 6. 最初と最後の頁 1469 ~ 1480 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-019-0494-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 該当する |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Hirahara, K, Aoki, A, Morimoto, Y, Kiuchi, M, Okano, M, Nakayama, T | 4. 巻 41(3) |
| 2. 論文標題 The immunopathology of lung fibrosis: amphiregulin-producing pathogenic memory T helper-2 cells control the airway fibrotic responses by inducing eosinophils to secrete osteopontin. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Semin. Immunopathol. | 6. 最初と最後の頁 339 - 348 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00281-019-00735-6 | 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 - |

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Masahiro Kiuchi., Atsushi Onodera., Kota Kokubo., Eiryō Kawakami., Haruhiko Koseki., Kiyoshi Hirahara., Toshinori Nakayama. |
| 2. 発表標題 The Cxcr1 subunit of the Trithorax complex directs epigenetic licensing of CD4+ T cell differentiation |
| 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 Masahiro Kiuchi., Atsushi Onodera., Kota Kokubo., Tomomi Ichikawa., Eiryō Kawakami., Naoya Takayama., Koji Eto., Haruhiko Koseki., Kiyoshi Hirahara., Toshinori Nakayama. |
| 2. 発表標題 Trithorax Cxcr1-directed epigenetic machinery licensing CD4+ T cell differentiation |
| 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集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hirahara, K, Morimoto, Y, Kiuchi, M, Okano, M, Kokubo, K, Nakayama, T |
| 2. 発表標題 Amphiregulin-producing pathogenic memory T helper-2 cells drive airway fibrosis via activation of eosinophils. |
| 3. 学会等名 Tissue Repair and Regeneration (Gordon Research Conference) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 海竇 大輔, 鈴木 秀海, 椎名 裕樹, 田中 教久, 山本 高義, 坂入 祐一, 和田 啓伸, 中島 崇裕, 木内 政宏, 本橋 新一郎, 中山 俊憲, 吉野 一郎 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 (一社)日本移植学会 | 5. 総ページ数 - |
| 3. 書名 肺移植の拒絶反応における免疫チェックポイント分子を用いた免疫寛容の誘導に向けての基礎研究 | |

〔出願〕 計1件

| | | |
|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| 産業財産権の名称 IL-33関連疾患の予防又は治療剤 | 発明者 中山俊憲, 熊谷仁, 平原潔, 木内政宏 | 権利者 国立大学法人千 葉大学 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-057333 | 出願年 2019年 | 国内・外国の別 国内 |

〔取得〕 計0件

〔その他〕

千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学HP
https://www.m.chiba-u.ac.jp/class/meneki/latest_research/index.html

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|