

令和 5 年 5 月 10 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03685

研究課題名（和文）線維化誘導-病原性CD4+T細胞の制御機構の解明 -肺線維化疾患の病態の理解へ-

研究課題名（英文）Elucidation of the molecular mechanism underlying the regulation of fibrosis-inducing-pathogenic CD4+ T cells

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） 13,900,000円

研究成果の概要（和文）：線維化誘導-病原性CD4+ T細胞の量的変化をもたらす遺伝子群を同定した。これらの遺伝子の1つについて申請者は遺伝子欠損マウス及びレポーターマウスを独自に作成した。同遺伝子欠損マウス由来のCD4+ T細胞が肺で著明に減少すること、ヒト好酸球性副鼻腔炎患者の鼻ポリープ中に同遺伝子を高発現するCD4+ T細胞が多数浸潤することを見出した。この結果、同遺伝子がヒトおよびマウスにおいて、アレルギー性炎症下におけるCD4+ T細胞の誘導・維持に重要な役割を担うことを見出した（論文投稿準備中）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究結果は、病原性ヘルパーT細胞の病態形成における新たな機能を明らかにしただけでなく、その制御に関わる新たな分子機構を同定した。今後、本研究結果をもとに、慢性炎症疾患病態形成に深く関与するCD4+ T細胞の新たな制御機構が明らかになり、根治的治療法のない難治性アレルギー性気道疾患の新規治療法開発の技術基盤を形成すべく研究を続ける。

研究成果の概要（英文）：We identified a group of genes that cause quantitative changes in fibrosis-induced-pathogenic CD4+ T cells. We have generated a gene-deficient mouse and a reporter mouse for one of these genes. We found; (1) CD4+ T cells from the gene-deficient mouse were markedly reduced in the lungs. (2) CD4+ T cells expressing the gene were frequently infiltrated in the nasal polyps of human eosinophilic sinusitis patients. The results of this study not only revealed a new function of pathogenic helper T cells in pathogenesis, but also identified a new molecular mechanism for their regulation. Based on the results of this study, we will continue our research to elucidate new regulatory mechanisms of CD4+ T cells that are deeply involved in the pathogenesis of chronic inflammatory diseases and to form the technological basis for the development of novel therapies for intractable allergic airway diseases for which there is no curative treatment.

研究分野：免疫学

キーワード：病原性CD4+ T細胞 single cell RNA-Seq ATAC-Seq 慢性炎症

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

生体の免疫応答は、様々な感染症に対する宿主防御だけでなく、組織修復においても重要な役割を果たしている。組織修復の異常は臓器の線維化をきたすことが知られており、超高齢化の進む現代社会では、臓器の線維化が原因の「臓器の構造・機能変性を伴う疾患群」が死因の上位を占める。しかし、肺線維症をはじめとする線維化関連疾患群は根治治療法がない。医療現場では、アンメット・メディカルニーズが数多く存在するため、組織線維化を制御することは非常に重要である。しかし、いまだ肺をはじめとする各種臓器の病的リモデリング（線維化）の発症機序について、その詳細は不明である。

これまで研究代表者らは、IL-5 を高産生し炎症局所へ好酸球を誘導する病原性 CD4⁺ T 細胞が、慢性のアレルギー性気道炎症の病態形成に関与することをマウスおよびヒトで明らかにした (Endo Y et al. *Immunity* 2015, Nakayama T et al. *Annu Rev Immunol.* 2017)。さらに、研究代表者らは、組織修復因子である Amphiregulin を特異的に産生し、慢性アレルギー性気道炎症で気道周囲の線維化を誘導する線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞を同定した。同細胞集団は、Amphiregulin 刺激を介し、好酸球をリプログラミングし細胞外マトリックスの Osteopontin の発現を誘導することで、慢性気道炎症時の線維化を引き起こす (Morimoto Y et al. *Immunity* 2018, Hirahara K et al. *Semin Immunopathol.* 2019)。ごく最近、研究代表者らは、真菌（アスペルギルス・フミガタス）で引き起こされる気道周囲の線維化が、線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞によって誘導されること、さらにこれらの線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞が肺の炎症局所に長期間に渡って住み続ける“組織常在性記憶 CD4⁺ T 細胞”であること、を明らかにした (Ichikawa T et al. *Nat Immunol.* 2019)。

以上の研究成果は、「肺（非リンパ組織）で機能分化し、長期間にわたって炎症組織に常在する線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞が、肺の組織線維化疾患の病態形成に関与する」ことを示唆している。難治性の組織線維化疾患に対する線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞を標的とした新規治療法の開発には、線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞の分化・維持に関する分子機構の理解が必須であるが、現在のところその分子機構は全く不明である。そこで、本研究では、線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞の分化・維持機構を解明するために、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、さらに患者での解析を進める。

2. 研究の目的

本研究では、呼吸器疾患の中でも難治性で根治的治療法がない肺の線維化について、病態形成における細胞および分子機構を明らかにすることを目的とする。特に「組織線維化を誘導する線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞が分化し、肺の組織内で長期間維持される分子機構」を 1 細胞レベル、クロマチンレベルおよび生体レベルで解明する。

3. 研究の方法

(1) 線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞の分化制御機構の解明および新規機能分子の探索

(i) “線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞”の分化経路を規定する分子の同定

我々がこれまでに同定した、線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞 (Morimoto Y et al. *Immunity* 2018, Ichikawa T et al. *Nat Immunol.* 2019) について、同細胞集団の *in vivo* における分化および誘導に必須の機能分子（群）を探索する。特に、線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞が長期間にわたって肺内に常在する機能を獲得する機序の解析を行う。この目的達成のために、我々はまず、線維化を引き起こしたマウス肺から経時的に回収した CD4⁺ T 細胞を用いて conventional RNA-Seq 解析を行った。この結果、研究代表者は、線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞で特異的に発現する遺伝子群 (n = 31) を同定した。現在、これらの候補遺伝子群のなかから機能分子（群）を同定するためのスクリーニングを行なっている。具体的には、遺伝子“X1~X31”を過剰発現させた CD4⁺ T 細胞をマウスへ移入し、生体内の線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞の量的変化および質的变化を解析する

(ii) “線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞” の新規機能分子の 1 細胞レベルでの網羅的探索

線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞の病原性を規定する新規機能分子を同定する目的で、single cell RNA-Seq による 1 細胞レベルでの網羅的遺伝子発現解析を行う。具体的には、線維化を誘導したマウス肺から CD4^{int}(-)CD44^{hi}CD69^{hi}CD4⁺ T 細胞をセルソーターで単離した後、single cell RNA-Seq を行う。*in silico*において、single cell RNA-Seq で得られた情報を用いて、hierarchical clustering をはじめとするバイオインフォマティクス的手法を用いた解析を行い、“線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞” の特徴を 1 細胞レベルで genome-wide な遺伝子発現の観点から評価する。本解析を通じ、“線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞” 特異的な細胞表面マーカーおよび線維化誘導に関わる新規機能分子の同定を目指す。

(2) ヒト患者検体を用いた解析 (proof of concept)

ヒト (患者) 検体を用いて、各種の定量的・網羅的な解析をおこない、さまざまな線維化疾患における線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞の病態関与について解析を行い、POC の一般化を旨とした研究を視野に入れて研究を進める。

(i) ヒトの難治性呼吸器疾患 (下気道～肺) での線維化誘導-病原性 CD4⁺ 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。

(ii) 好酸球性副鼻腔炎患者の鼻ポリープでは、線維化関連遺伝子の著明な発現亢進および各種線維化関連分子の多量沈着が認められることを我々は明らかにしている (Morimoto Y et al. *Immunity* 2018)。この知見に基づいて、我々は、好酸球性副鼻腔炎患者の末梢血単核球記憶型ヘルパー T 細胞 (CD45RO 陽性) や鼻ポリープ内の記憶型ヘルパー T 細胞 (CD45RO 陽性) を用いて、細胞表面分子の網羅的染色と FACS 解析を組み合わせることによって、組織中に浸潤する記憶型 CD4⁺ T 細胞の組織常在性について検討する。さらに、組織へ浸潤している記憶型 CD4⁺ T 細胞を用いて single cell RNA-Seq 法による 1 細胞レベルでの網羅的遺伝子発現解析を行ない、マウスとの異同を解析する。また、多重染色法と共焦点レーザー顕微鏡、超解像度顕微鏡を用いて、組織内の “線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞” の同定および異所性リンパ組織との連関を解析する。

4. 研究成果

線維化誘導-病原性 CD4⁺ T 細胞の量的変化をもたらす遺伝子群を同定した。これらの遺伝子の 1 つについて申請者は遺伝子欠損マウス及びレポーターマウスを独自に作成した。①同遺伝子欠損マウス由来の CD4⁺ T_{RM} 細胞が肺で著明に減少すること、②ヒト好酸球性副鼻腔炎患者の鼻ポリープ中に同遺伝子を高発現する CD4⁺ T_{RM} 細胞が多数浸潤することを見出した。

この結果、同遺伝子がヒトおよびマウスにおいて、アレルギー性炎症下における炎症性 CD4⁺ T_{RM} 細胞の誘導・維持に重要な役割を担うことを見出した (論文投稿準備中)。現在、ヒトおよびマウスにおいて、この遺伝子が CD4⁺ T_{RM} 細胞の誘導・維持を制御する分子機構の解明を目指し解析を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 20件）

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. 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, Iinuma 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
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
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, Ohki Syota, Yamamoto Emiri, Inaba Yosuke, Shiko Yuki, Aoki Ami, Kokubo Kota, Hirasawa Rui, Hishiya Takahisa, Tsuji Kaori, et al	4. 巻 119
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 e2203437119
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 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 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
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 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 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 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 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 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 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 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 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 -

1. 著者名 Hirahara K, Kokubo K, Aoki A, Kiuchi M, and Nakayama T	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 Front. Immunol.	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 K, Aoki A, Kiuchi M, and Nakayama T	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 J. Allergy Clin. Immunol.	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 Hirahara K, Aoki A., and Nakayama T	4. 巻 70(2)
2. 論文標題 Pathogenic helper T (Tpath) cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergol. Int.	6. 最初と最後の頁 036-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2021.02.001	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, and Nakayama T	4. 巻 218(4)
2. 論文標題 The Cxxx1 subunit of the Trithorax complex directs epigenetic licensing of CD4+ T cell differentiation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Exp Med.	6. 最初と最後の頁 e20201690
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 Takasato Y, Kurashima Y, Kiuchi M, Hirahara K, Murasaki S, Arai F, Izawa K, Kaitai 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 Dec 10
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 Immunol.	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 A*, Hirahara K*, Kiuchi M, Nakayama T(*These authors are contributed equally to this work)	4. 巻 70(1)
2. 論文標題 Eosinophils: Cells known for 140 years with broad and new function.	5. 発行年 2020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) 10.1016/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 Sciune G, Mikami Y, Jankovic D, Nagashima H, Villarino AV, Morrison T, Signorella S, Yao C, Sun HW, Brooks SR, Fang D, Sartorelli V, Nakayama S, Hirahara K, Zitti B, Davis FP, Kanno Y, O' Shea JJ, Shih HY	4. 巻 53(4)
2. 論文標題 Rapid remodeling of poised chromatin landscapes and transcription factor repurposing facilitate gene induction in natural killer cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 745-758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2020.09.008	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 該当する

1. 著者名 Aoki T, Takami M, Takatani T, Motoyoshi K, Ishii A, Hara A, Toyoda T, Okada R, Hino M, Koyama-Nasu R, Kiuchi M, Hirahara K, Kimura M, Nakayama T, Shimojo N, Motohashi S	4. 巻 111(7):
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 Sci.	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) 10.1111/cas.14428	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 Suzuki A, Yagi R, Kimura M, Iwamura C, Shinoda K, Onodera A, Hirahara K, Tumes DJ, Koyama-Nasu R, Iismaa SE, Graham RM, Motohashi S, Nakayama T	4. 巻 11
2. 論文標題 Essential role for CD30-Transglutaminase 2 axis in memory Th1 and Th17 cell generation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front. Immunol.	6. 最初と最後の頁 1536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.01536	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 青木 亜美、平原 潔、中山 俊憲	4. 巻 70(2)
2. 論文標題 病原性Th2細胞	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アレルギー -	6. 最初と最後の頁 134-135
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、中山 俊憲	4. 巻 50(1)
2. 論文標題 肺における組織常在性病原性記憶T細胞と制御性T細胞	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 炎症と免疫 感染・炎症・免疫	6. 最初と最後の頁 24-34
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、中山 俊憲	4. 巻 37(4)
2. 論文標題 記憶型病原性Th2細胞とアレルギー -好酸球浸潤から線維化反応まで-	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 435-442
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 青木 亜美、平原 潔、中山 俊憲	4. 巻 73(6)
2. 論文標題 肺の組織線維化をひき起こす新たな細胞集団の同定	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー - 科	6. 最初と最後の頁 652-657
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、中山 俊憲	4. 巻 74(2)
2. 論文標題 CD103highTreg細胞による肺線維化抑制	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー - 科	6. 最初と最後の頁 180-184
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 線維化を誘導する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 -

〔学会発表〕 計30件（うち招待講演 16件 / うち国際学会 6件）

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 Yagyu, 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 PPARg-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、中山 俊憲
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 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 Mepolizumab Severe Asthma National Conference in Tokyo (招待講演)
4. 発表年 2023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
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
4. 発表年 2022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)
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)
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 特別講演 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 HIG0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 病原性Th2 (pathogenic Th2; Tpath2)細胞の生体内における多様な役割
3. 学会等名 シンポジウム 第50回日本臨床免疫学会総会（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

1. 発表者名 平原 潔
2. 発表標題 線維化誘導-病原性ヘルパーT細胞による肺線維化の病態形成機構
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術講演会, シンポジウム16「Advances in research on autoimmune diseases」ウェブ開催（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平原 潔
2. 発表標題 線維化誘導-病原性ヘルパーT細胞が誘導する組織線維化の形成機構について
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会, 若手シンポジウム: 呼吸器疾患の克服に向けて -肺線維化研究の新展開- (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平原 潔
2. 発表標題 重症喘息におけるリモデリングを科学する ~アンフィレグリン、オステオポンチン~
3. 学会等名 Scientific Exchange Meeting in Mie, Zoomによるオンライン講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平原 潔
2. 発表標題 病原性CD4 T細胞による肺線維化の分子・細胞機構 -好酸球から真菌まで-
3. 学会等名 第9回神奈川気道炎症病態研究会 TKPガーデンシティ横浜(神奈川)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平原 潔
2. 発表標題 肺線維化の病態形成におけるCD4陽性T細胞を起点とした新たな「細胞-分子機構」
3. 学会等名 第7回T-cell seminar, 山の上ホテル(東京)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平原 潔
2. 発表標題 重症喘息における線維化病態を反映する新たなバイオマーカーの可能性 ~アンフィレグリン、オステオポンチン~
3. 学会等名 Biomarker Scientific Exchange Meeting 2021, Zoomによるオンライン講演会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

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

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