

令和 2 年 4 月 20 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08876

研究課題名(和文) 難治性肺線維症における組織局在性記憶CD4 T細胞の病態制御機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of pathological regulation of tissue-resident memory CD4 T cells in lung fibrosis

研究代表者

平原 潔 (Hirahara, Kiyoshi)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：00707193

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、我々が独自に開発した真菌(アスペルギルス)抗原の長期間反復暴露による慢性気道炎症のマウスモデルを用いて、肺内で誘導されるCD4 組織局在性記憶(Tissue Resident memory T; TRM)細胞による肺線維化の病態制御について解析を行なった。アスペルギルス抗原で誘導される2種類のCD4 TRM細胞について、トランスクリプトームおよびレギュロームの観点から解析した。その結果、CD103陰性のTRM細胞が、炎症性サイトカインを産生し、線維化を誘導する一方、CD103陽性のTRM細胞は、Foxp3を高発現し、線維化を抑制する制御性T細胞であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で対象にする難治性呼吸器疾患である肺線維症は、いまだに対処療法が少なく生命予後も非常に悪い。本研究計画は、Human Immunologyを視点においた研究であり、呼吸器内科医としての臨床経験と基礎研究医の両方の背景を有する申請者の強みを活かしている。肺線維症は加齢とともに発症率が高くなる。またCOVID-19などによる重症肺炎でも肺線維化が起こる。本申請研究で線維症患者のTRM CD4 T細胞の分子基盤を構築することで、現在根治治療法が全くない肺線維症に対する新たな治療戦略提示のための分子基盤を構築することが可能となり、その社会的・経済的インパクトは計り知れない。

研究成果の概要(英文)：The study aims to elucidate the roles of CD4 tissue resident memory T (TRM) cells in the pathology of lung fibrosis by using our original mouse model of chronic airway inflammation by repeated exposure of fungal (Aspergillus) antigens. We identified two types of CD4 TRM cells induced by Aspergillus antigen. We found that CD103-negative TRM cells produced proinflammatory cytokines and induced fibrosis, whereas CD103-positive TRM cells were regulatory T cells that highly expressed Foxp3 and inhibited fibrosis.

研究分野：アレルギー・免疫関連疾患

キーワード：真菌感染症 アスペルギルス 肺線維化 CD4 組織局在性記憶 CD103 Foxp3 RNA-Seq

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、膠原病や各種薬剤など様々な原因で引き起こされる慢性炎症によって、肺のガス交換を担う肺胞上皮が繊維化をおこし、最終的には呼吸不全に至る。中でも原因不明の特発性肺線維症の患者は日本国内だけでも1万人以上存在し、診断後5年以内に50-70%が死に至るきわめて予後不良の疾患である。肺線維症に対して既存の治療薬であるステロイドはごく限られた治療効果しか示さないため、新たな治療法の開発が強く望まれている。しかし、肺線維化を起こす細胞・分子レベルの制御機構については未だ不明の点が多いこと、さらに、慢性炎症の原因となる獲得免疫系に依存した適切な肺線維症の病態模倣マウスモデルが存在しないという問題があったため、この分野での研究は遅滞していた。

このような背景の中、気管支喘息をはじめとする慢性気道炎症の病態形成におけるCD4 T細胞の役割を様々な観点から解析してきた実績を持つ(JACI 2008, Nature 2013, Immunity 2015, PNAS 2016) 研究代表者は、慢性気道炎症で誘導される獲得免疫系依存的な肺線維症のマウスモデルを世界に先駆け確立することに成功した。この実験系を用いて、研究代表者は既に次のような予備的な研究結果を得ている。

A) 真菌(アスペルギルス)抗原の長期間暴露で、線維化の指標であるコラーゲン量が有意に増加し、肺組織の著明な線維化が認められた。同時に、肺組織へ多数のCD4 T細胞浸潤を伴う慢性気道炎症が認められること、T細胞欠損マウスで全く炎症が起こらないことから、このマウスモデルはCD4 T細胞依存的に肺線維症が誘導される系であることが明らかとなった。この実験系を用いた結果、次のB)~E)も明らかとなった。

B) 肺組織中にリンパ節様の誘導性気管支関連リンパ組織(iBALT)が形成され、周囲に記憶CD4 T細胞が集積する。

C) 肺組織中にCD69陽性記憶CD4 T細胞が増加する。

D) CD69陽性記憶CD4 T細胞は肺組織内に局在し、組織局在性記憶(Tissue Resident memory; TRM) CD4 T細胞である。

E) CD69陽性TRM CD4 T細胞は、インテグリン α EサブユニットであるCD103で2つの亜集団にわけられ、それぞれが特異的な遺伝子発現パターンを有する。

研究代表者は以上の予備検討の結果から、肺の慢性炎症で誘導される2種類のTRM CD4 T細胞が相互作用することにより肺線維化の病態を制御するとの仮説を立てた。組織局在性記憶T細胞は、肺の各種感染症の際、体内で誘導される細胞集団である。例えばインフルエンザウイルス感染では、CD69陽性CD103陽性の組織局在記憶CD8 T細胞が出現し再感染予防に寄与することが明らかになっている。しかし、肺線維症や真菌感染症などの慢性炎症でのCD4 T細胞における研究は進展していない。

本研究によりCD4 T細胞の肺線維化への関与が明らかとなれば、肺線維症の新たな創薬ターゲットの発見につながることを期待される。

2. 研究の目的

本研究では、現在は根治療法のない肺線維症の病態解明をめざし、慢性炎症で肺組織内に誘導される組織局在性記憶(Tissue Resident memory; TRM) CD4 T細胞による肺線維化の病態制御機構を分子・細胞・個体レベルで明らかにする。

具体的には、(1)研究代表者らが確立した真菌(アスペルギルス)抗原の長期間反復暴露による肺線維化誘導のマウスモデルを用いたTRM CD4 T細胞による病態制御機構の解析、(2)TRM CD4 T細胞による肺線維化誘導の機能分子の同定、および(3)肺線維症患者の肺組織検体を用いた検討を行う。

本研究を通じ、CD4 T細胞による肺組織線維化誘導に関する病態分子基盤を確立し、難治性肺線維症の新規治療法の開発をめざす。

3. 研究の方法

本研究では、肺線維化を伴った慢性気道炎症で誘導される組織局在性記憶(Tissue Resident memory; TRM) CD4 T細胞の機能についての分子基盤を構築し、肺線維化における同細胞の役割

を解明するため、以下の3点に焦点を絞った一連の解析を行う。

(1) 慢性気道炎症で誘導される2種類のTRM CD4 T細胞による肺線維化の病態制御を解析する
長期間の真菌抗原暴露により誘導される肺線維化の病態を2種類のTRM CD4 T細胞が制御する機構を解明する。

(1-1) Collagen 1a2-GFP マウスを用いて、肺組織内におけるコラーゲン産生細胞の種類、発現部位および発現細胞量を、CD103 陽性と CD103 陰性の2種類のTRM CD4 T細胞との時空間的連関に焦点をあて、経時的・定量的に多重染色法と共焦点レーザー顕微鏡、超解像度顕微鏡で解析する。

(1-2) 予備実験で同定した異なる遺伝子プロファイルを有する2種類のTRM CD4 T細胞を誘導する環境サイトカインおよびそのシグナル伝達物質を各種STAT 遺伝子欠損マウスを用いて同定する。

(1-3) 2種類のTRM CD4 T細胞の養子移入により、宿主マウスに慢性気道炎症および線維化が誘導されるかについて、生体内で直接解析する。

(1-4) DREG マウス (Foxp3 発現細胞特異的にジフテリアトキシン受容体を発現したマウス; ジフテリアトキシンの投与により Foxp3 陽性細胞の除去が可能、既に入手済み) および Foxp3-Cre Rorcfl/fl マウス (Foxp3 発現細胞特異的に Rorc の発現を欠損させたマウス、現在交配により作製中)、STAT 遺伝子欠損マウスなど各種遺伝子改変マウスを用いて特定の亜集団を除去することで、炎症性および制御性のそれぞれのTRM CD4 T細胞の亜集団の線維化における役割を生体内で直接解析する。

なお、(1-2)から(1-4)については、(a) 多重染色法と共焦点レーザー顕微鏡、肺内のコラーゲン量測定による線維化の定量化、(b) 気管支肺胞洗浄液の評価、および気道過敏性の評価による慢性気道炎症の定量化を指標に検討する。

(2) TRM CD4 T細胞による肺線維化誘導の機能分子を同定する

(2-1) CD69 陽性 CD103 陰性 TRM CD4 T細胞の産生する IL-13 の肺線維化への寄与について、抗 IL-13 中和抗体の投与実験および IL-13 遺伝子欠損マウス、STAT6 遺伝子欠損マウスを用いた実験を行い解析する。

(2-2) 2種類のTRM CD4 T細胞の遺伝子発現のRNA-Seq解析の詳細な検討から肺線維化を誘導する機能候補分子を同定する。我々は、慢性アレルギー性気道炎症において、組織修復因子として知られるタンパク質 Amphiregulin が環境サイトカインの一種である IL-33 刺激によって記憶 Th2 細胞の亜集団から産生され、好酸球を介した肺線維化を誘導することを明らかにしている。本研究の2種類のTRM CD4 T細胞は両方ともに Amphiregulin を高発現する。以上から、まず我々は、Amphiregulin を機能候補分子として分析をすすめる。

(2-2-1) 2種類のTRM CD4 T細胞からの Amphiregulin 産生を生体内で誘導するサイトカインを同定する。具体的には、真菌抗原長期投与で誘導される炎症誘導肺でサイトカインの発現を網羅的に解析し、中和抗体を用いて Amphiregulin 産生の抑制作用を検証する。

(2-2-2) Amphiregulin 遺伝子欠損マウス (既に入手済み) を用いて、線維化の定量化、および慢性気道炎症の定量化を指標に検討する。

(3) ヒト肺線維症患者における組織局在記憶 CD4 T細胞の役割の解明

肺線維症患者の肺組織での組織局在記憶 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以下の解析を行う。

(3-1) 診断・治療目的で採取した肺線維症患者の肺組織を用いて、多重染色法と共焦点レーザー顕微鏡、超解像度顕微鏡による組織局在性記憶 CD4 T細胞の同定および周辺構造との連関解析を行う。

(3-2) 肺線維症患者の肺組織から単離した組織局在性記憶 CD4 T細胞の特徴的遺伝子群をRNA-Seq法を用いて解析する。

以上の一連の実験により、重症真菌感染症で引き起こされる肺線維症の新たな制御方法の開発につながる研究基盤を構築する。

4. 研究成果

本研究では、我々が独自に開発した真菌(アスペルギルス)抗原の長期間反復暴露による慢性気道炎症のマウスモデルを用いて、肺内で誘導される CD4 組織局在性記憶 (Tissue Resident memory T; TRM)細胞による肺線維化の病態制御について解析を行なった。

アスペルギルス抗原で誘導される2種類の CD4 TRM 細胞について、トランスクリプトームおよびレギュロームの観点から解析した。具体的には、遺伝子発現パターンの違いを誘導する分子機序について、RNA-Seq 及び、Assay for Transposase-Accessible Chromatin Sequence (ATAC-Seq)を行なった。その結果、CD103 陰性の TRM 細胞が、炎症性サイトカインを産生し、線維化を誘導する一方、CD103 陽性の TRM 細胞は、Foxp3 を高発現し、線維化を抑制する制御性 T 細胞であることを明らかにした。実際、CD103hi の制御性 T 細胞の生体内での役割を解析する目的で、抗 CD103 抗体投与による特異的な細胞集団の除去実験を行なった。その結果、アスペルギルス抗原暴露によって誘導される慢性気道炎症が著明に増悪し、線維化が亢進することが明らかになった。以上の結果をまとめて、国際的な学術誌 (Ichikawa T et al., *Nature Immunology* 2019) へ発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Goschl L, Preglej T, Boucheron N, Saferding V, Muller L, Platzer A, Hirahara K, Han-Yu,S, Backlund J, Matthias P, Niederreiter B, Hladik A, Kugler M, Gualdoni G A, Scheinecker C, Knapp S, Seiser C, Holmdahl R, Tillmann K, Plasenzotti R, Podesser B, Aletaha D, Smolen J S, et al.,	4. 巻 108
2. 論文標題 Histone deacetylase 1 (HDAC1): A key player of T cell-mediated arthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Autoimmunity	6. 最初と最後の頁 102379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaut.2019.102379	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 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 Kiyoshi	4. 巻 41
2. 論文標題 Pathogenicity of acquired immunity in human diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Seminars in Immunopathology	6. 最初と最後の頁 279 ~ 281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00281-019-00739-2	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, 中山俊憲	4. 巻 271(5)
2. 論文標題 各種サイトカインで誘導される2型免疫応答による組織線維化のしくみ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 486-490
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 37 (10)
2. 論文標題 【新時代が始まった-アレルギー疾患研究 疾患多様性を理解し病態の層別化に基づく治療を実現する】	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1561-1566
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 37 (10)
2. 論文標題 アレルギー - 性気道炎症の病態形成におけるPathogenic Th2細胞の多様な役割	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学 増刊	6. 最初と最後の頁 49-54
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 森本 侑樹, 平原 潔, 中山 俊憲	4. 巻 68 (3)
2. 論文標題 専門医のためのアレルギー学講座 免疫学における基礎と新たな展開 病原性Th細胞	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 アレルギー	6. 最初と最後の頁 138-143
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 Morimoto Yuki, Hirahara Kiyoshi, Kiuchi Masahiro, Wada Tomoko, Ichikawa Tomomi, Kanno Toshio, Okano Mikiko, Kokubo Kota, Onodera Atsushi, Sakurai Daiju, Okamoto Yoshitaka, Nakayama Toshinori	4. 巻 49
2. 論文標題 Amphiregulin-Producing Pathogenic Memory T Helper 2 Cells Instruct Eosinophils to Secrete Osteopontin and Facilitate Airway Fibrosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 134 ~ 150.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2018.04.023	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 Obata-Ninomiya Kazushige, Ishiwata Kenji, Nakano Hisanobu, Endo Yusuke, Ichikawa Tomomi, Onodera Atsushi, Hirahara Kiyoshi, Okamoto Yoshitaka, Kanuka Hirotaka, Nakayama Toshinori	4. 巻 115
2. 論文標題 CXCR6+ST2+ memory T helper 2 cells induced the expression of major basic protein in eosinophils to reduce the fecundity of helminth	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 E9849 ~ E9858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1714731115	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 Yamamoto Takeshi, Endo Yusuke, Onodera Atsushi, Hirahara Kiyoshi, Asou Hikari K., Nakajima Takahiro, Kanno Toshio, Ouchi Yasuo, Uematsu Satoshi, Nishimasu Hiroshi, Nureki Osamu, Tumes Damon J., Shimojo Naoki, Nakayama Toshinori	4. 巻 9
2. 論文標題 DUSP10 constrains innate IL-33-mediated cytokine production in ST2hi memory-type pathogenic Th2 cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	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/s41467-018-06468-8	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 該当する

1. 著者名 Wada, T., Hirahara, K., Aoki, A., Morimoto, Y., Kiuchi, M., Kumagai, J., Okano, M., Kokubo, K., Kato, M., Fukano, C., Ohashi-Doi, K., and Nakayama, T.	4. 巻 465
2. 論文標題 An Optimized protocol for the analysis of House dust mites (<i>Dermatophagoides farinae</i>) induced neutrophil-dominant airway inflammation with fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Immunol. Methods	6. 最初と最後の頁 53-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jim.2018.12.003.	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 Tumes Damon, Hirahara Kiyoshi, Papadopoulos Magdalene, Shinoda Kenta, Onodera Atsushi, Kumagai Jin, Yip Kwok Ho, Pant Harshita, Kokubo Kota, Kiuchi Masahiro, Aoki Ami, Obata-Ninomiya Kazushige, Tokoyoda Koji, Endo Yusuke, Kimura Motoko Y., Nakayama Toshinori	4. 巻 144
2. 論文標題 Ezh2 controls development of natural killer T cells, which cause spontaneous asthma-like pathology	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 549 ~ 560.e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2019.02.024	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 該当する

1. 著者名 Hirahara Kiyoshi, Shinoda Kenta, Morimoto Yuki, Kiuchi Masahiro, Aoki Ami, Kumagai Jin, Kokubo Kota, Nakayama Toshinori	4. 巻 10
2. 論文標題 Immune Cell-Epithelial/Mesenchymal Interaction Contributing to Allergic Airway Inflammation Associated Pathology	5. 発行年 2019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.2019.00570	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., Morimoto, Y., Kiuchi, M., Okano, M., and Nakayama, T.	4. 巻 4(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 -

1. 著者名 Hirahara Kiyoshi, Shinoda Kenta, Endo Yusuke, Ichikawa Tomomi, Nakayama Toshinori	4. 巻 38
2. 論文標題 Maintenance of memory-type pathogenic Th2 cells in the pathophysiology of chronic airway inflammation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	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) 10.1186/s41232-018-0067-8	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, Mato Naoko, Hagiwara Koichi, Nakayama Toshinori	4. 巻 104
2. 論文標題 The pathogenicity of IL-33 on steroid-resistant eosinophilic inflammation via the activation of memory-type ST2+CD4+ T cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Leukocyte Biology	6. 最初と最後の頁 895 ~ 901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/JLB.MR1117-456R	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 T., Okamoto Y., Morimoto Y., Arai T., Sakurai T., Yonekura S., Sakurai D., Hirahara K., Nakayama T.	4. 巻 73
2. 論文標題 Pathogenicity of memory Th2 cells is linked to stage of allergic rhinitis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 479 ~ 489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.13295	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 Goschl L, Preglej T, Hamminger P, Bonelli M, Andersen L, Boucherron N, Gulich A, Muller L, Saferding V, Mufazolov AI, Hirahara K, Seiser C, Matthias P, Penz T, Schuster M, Bock C, Waisman A, Steiner G, Ellmeier W.	4. 巻 86
2. 論文標題 A T cell-specific deletion of HDAC1 protects against experimental autoimmune encephalomyelitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Autoimmun	6. 最初と最後の頁 51 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaut.2017.09.008	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 該当する

1. 著者名 Ito Toshihiro, Hirahara Kiyoshi, Onodera Atsushi, Koyama-Nasu Ryo, Yano Ikuya, Nakayama Toshinori	4. 巻 29
2. 論文標題 Anti-tumor immunity via the superoxide-eosinophil axis induced by a lipophilic component of Mycobacterium lipomannan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 411 ~ 421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxx051	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, Kiuchi Masahiro, Kokubo Kota, Kato Miki, Ogino Tomohiro, Horiuchi Shu, Kanai Urara, Hirahara Kiyoshi, Nakayama Toshinori	4. 巻 199
2. 論文標題 Menin Controls the Memory Th2 Cell Function by Maintaining the Epigenetic Integrity of Th2 Cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1153 ~ 1162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1602129	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 Mato Naoko, Hirahara Kiyoshi, Ichikawa Tomomi, Kumagai Jin, Nakayama Masayuki, Yamasawa Hideaki, Bando Masashi, Hagiwara Koichi, Sugiyama Yukihiko, Nakayama Toshinori	4. 巻 7
2. 論文標題 Memory-type ST2+CD4+ T cells participate in the steroid-resistant pathology of eosinophilic pneumonia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-017-06962-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 Iwata Shigeru, Mikami Yohei, Sun Hong-Wei, Brooks Stephen R., Jankovic Dragana, Hirahara Kiyoshi, Onodera Atsushi, Shih Han-Yu, Kawabe Takeshi, Jiang Kan, Nakayama Toshinori, Sher Alan, O'Shea John J., Davis Fred P., Kanno Yuka	4. 巻 46
2. 論文標題 The Transcription Factor T-bet Limits Amplification of Type I IFN Transcriptome and Circuitry in T Helper 1 Cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 983 ~ 991.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2017.05.005	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 Tumes Damon J., Papadopoulos Magdalene, Endo Yusuke, Onodera Atsushi, Hirahara Kiyoshi, Nakayama Toshinori	4. 巻 278
2. 論文標題 Epigenetic regulation of T-helper cell differentiation, memory, and plasticity in allergic asthma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Immunol. Rev	6. 最初と最後の頁 8 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imr.12560	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 Shinoda Kenta, Hirahara Kiyoshi, Nakayama Toshinori	4. 巻 66
2. 論文標題 Maintenance of pathogenic Th2 cells in allergic disorders	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 369 ~ 376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2017.03.005	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, Onodera Atsushi, Endo Yusuke, Hosokawa Hiroyuki, Shinoda Kenta, Tumes Damon J., Okamoto Yoshitaka	4. 巻 35
2. 論文標題 Th2 Cells in Health and Disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Annu. Rev. Immunol	6. 最初と最後の頁 53~84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1146/annurev-immunol-051116-052350	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

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 平原潔、小野寺淳、飯沼智久、間藤尚子
2. 発表標題 アレルギー炎症に伴う線維化に対する新規治療法開発
3. 学会等名 難治性疾患実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究事業 2019年度合同成果報告会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hirahara, K
2. 発表標題 CD103hi Treg cells regulate lung fibrotic response induced by CD103lo tissue-resident pathogenic CD4 T cells.
3. 学会等名 2019 NIH-Japan-JSPS symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirahara, K, Ichikawa, T, Kokubo, K, Kiuchi, M, Aoki, A, Morimoto, Y, Kumagai, J, Nakayama, T
2. 発表標題 CD103hi Treg cells regulate lung fibrotic response induced by CD103lo tissue-resident pathogenic CD4 T cells.
3. 学会等名 The 7th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 肺の線維化を誘導する新たな「細胞-分子機構」
3. 学会等名 Scientific Exchange Meeting in Osaka
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirahara, K
2. 発表標題 Cellular and molecular mechanisms underlying the induction of fibrotic responses in the lung.
3. 学会等名 The 1st Chiba University-University Toronto Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019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

1. 発表者名 平原潔、森本侑樹、木内政宏、和田朋子、市川智巳、岡野美樹子、小野寺淳、櫻井大樹、岡本美孝、中山俊憲
2. 発表標題 好酸球性気道炎症において線維化誘導-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67回日本アレルギー学会, シンポジウム 16 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirahara, K., Morimoto, Y., Kiuchi, M., Okano, M., Kokubo, K., Onodera, A., Sakurai, D., Okamoto, Y., 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 The 6th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society (ICIS 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平原潔、森本侑樹、木内政宏、和田朋子、市川智巳、岡野美樹子、小野寺淳、櫻井大樹、岡本美孝、中山俊憲
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46回日本臨床免疫学会, ワークショップ 6 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirahara, K., Morimoto, Y., Kiuchi, M., Okano, M., Kokubo, K., Ogino, T., and Nakayama, T.
2. 発表標題 Pathogenic Th population disease induction model: From the recruitment of eosinophils to the induction of fibrosis
3. 学会等名 第47回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kurashima, Y., Takasato, Y., Kiuchi, M., Hirahara, K., Murasaki, S., Kunisawa, J., Kubo, M., Uematsu, S., Nakayama, T., and Kiyono, H.
2. 発表標題 Orally-desensitized mast cells acquired regulatory characteristics for the control of food allergy
3. 学会等名 第47回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 気道粘膜免疫とアレルギー
3. 学会等名 第5回総合アレルギー - 講習会 ~ Total Allergistをめざして ~
4. 発表年 2018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細胞による免疫ノエイジング病態形成機構の解析と病態制御
3. 学会等名 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト、AMED-CREST/PRIME「機能低下」合同リトリート会議
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 病原性ヘルパーT細胞による慢性アレルギー性炎症の病態形成機構
3. 学会等名 第17回 お茶の水眼アレルギー研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 好酸球性気道炎症において線維化誘導-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12回次世代アジュバント研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平原潔、小野寺淳、森本侑樹、間藤尚子
2. 発表標題 好酸球性アレルギー炎症において組織線維化を引き起こす線維化誘導-病原性ヘルパーT細胞を標的とした新規線維化治療法開発
3. 学会等名 東京国際フォーラム, 東京 (ポスター発表)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirahara, K.
2. 発表標題 Tissue remodeling fibrosis in mucosal sites of the airway
3. 学会等名 The 3rd Chiba University-UC San Diego Symposium "Mucosal Immunology, Allergy and Vaccine" (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 病原性Th2細胞による喘息の発症と炎症遷延化の最新知見
3. 学会等名 Scientific Exchange Meeting in 栃木 ~アレルギー週間 2019~
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平原潔
2. 発表標題 病原性ヘルパー細胞による慢性アレルギー性気道炎症の病態形成機構
3. 学会等名 第3回アレルギー治療updateフォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirahara K
2. 発表標題 Pathogenic Th population disease induction model: From the recruitment of eosinophils to the induction of fibrosis
3. 学会等名 The 2nd Chiba University-UC San Diego Symposium "Mucosal Immunology, Allergy and Vaccine" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirahara K, Mato N, Ichikawa T, Kumagai J, Nakayama M, Yamasawa H, Bando M, Hagiwara K, Sugiyama Y, Nakayama T
2. 発表標題 Memory-type CD62LlowCD44hi ST2+CD4+ T cells contribute to the steroid-resistant pathology of eosinophilic pneumonia
3. 学会等名 Keystone Symposia Immunological Memory (X1) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平原潔, 小野寺淳, 森本侑樹, 間藤尚子
2. 発表標題 記憶型ヘルパーT細胞の多様性・可塑性: -慢性気道炎症における記憶型病原性Th2(Tpath2)細胞の役割-
3. 学会等名 Legend Seminar 2017 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平原潔, 小野寺淳, 森本侑樹, 間藤尚子
2. 発表標題 免疫記憶の最新知見: -記憶型T細胞の研究最前線
3. 学会等名 Legend Seminar 2017 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hirahara K, Mato N, Ichikawa T, Kumagai J, Nakayama M, Yamasawa H, Bando M, Hagiwara K, Sugiyama Y, Nakayama T.
2. 発表標題 Memory-type ST2+CD4+ T cells participate in the steroid-resistant pathology of eosinophilic pneumonia
3. 学会等名 The 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 平原潔、中山俊憲
2. 発表標題 肺バリア障害における記憶型病原性Th2(Tpath2)細胞の役割
3. 学会等名 第66回日本アレルギー学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Hirahara, K, Nakayama, T	4. 発行年 2020年
2. 出版社 MUCOSAL VACCINES Second Edition ELSEVIER	5. 総ページ数 940
3. 書名 Induction and regulation of mucosal memory T cell response	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 細胞外基質の産生抑制剤及びその使用	発明者 森本侑樹、中山俊憲、岡本美孝、平原潔	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、PCT/JP2018/29913	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細胞外基質の産生抑制剤及びその使用	発明者 森本侑樹、中山俊憲、岡本美孝、平原潔	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2017-176017	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

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、	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
<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/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
--	---------------------------	-----------------------	----