

## 研究助成 2019 –呼吸器・アレルギー領域–

### 研究成果報告書（最終） <概要>

<b>所 属</b>	千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学
<b>氏 名</b>	平原 潔
<b>研究テーマ</b>	組織線維化を誘導する組織常在性記憶 CD4 <sup>+</sup> T 細胞誘導機構の解明

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。  
(図表、写真などの貼付を含む)

#### 【研究目的】

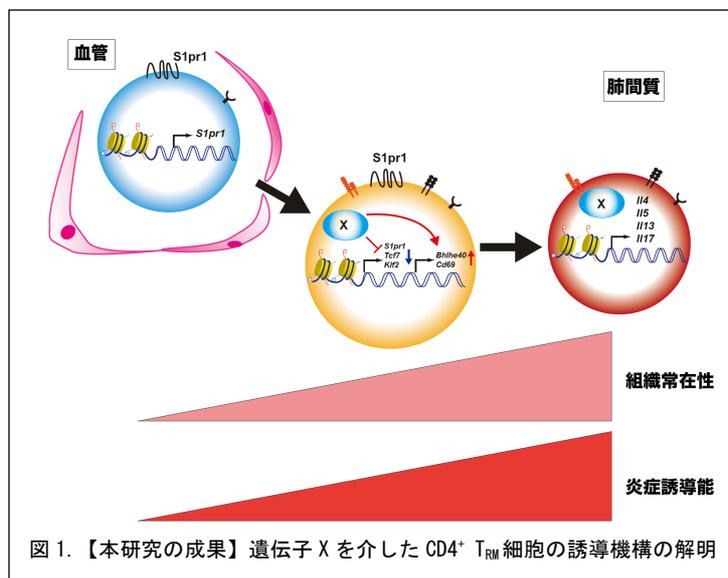
本研究では、組織線維化に深く関与している組織常在性記憶 CD4<sup>+</sup> T (Tissue resident memory T; T<sub>RM</sub>) 細胞に着目し、病的リモデリング（線維化）を誘導する線維化誘導-CD4<sup>+</sup> T<sub>RM</sub> 細胞の炎症局所における分化誘導・維持機構を解析し、病的リモデリングによって発症する線維化関連疾患の病態解明を目指す。

#### 【研究手法】

“線維化誘導-CD4<sup>+</sup> T<sub>RM</sub> 細胞”の新規機能分子を同定する目的で、Single cell RNA-Seq (scRNA-Seq) による 1 細胞レベルでの網羅的遺伝子発現解析を行った。具体的には、線維化を誘導したマウス肺由来の CD4<sup>(iv)</sup>(-)/CD44<sup>hi</sup>CD69<sup>hi</sup>CD4<sup>+</sup> T 細胞を用いて scRNA-Seq を行い、*in silico* において、scRNA-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の手法を用いた解析を行い、“線維化誘導-CD4<sup>+</sup> T<sub>RM</sub> 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した。さらに各種遺伝子改変マウスを用いた検討を行った。本解析を通じ、“線維化誘導-CD4<sup>+</sup> T<sub>RM</sub> 細胞”特異的な細胞表面マーカーおよび線維化誘導新規機能分子の同定を目指した。

#### 【研究成果】

我々は、CD4<sup>+</sup> T<sub>RM</sub> 細胞集団を用いて、scRNA-Seq を行い、各種 *in silico* の解析を行った結果、遺伝子 X を特異的に高発現する亜集団を同定した。(1) 遺伝子 X のレポーターマウスを用いた解析を行い、遺伝子 X 陽性の CD4<sup>+</sup> T<sub>RM</sub> 細胞は炎症性サイトカインを産生する病原性の細胞集団であることがわかった。また、(2) ChIP-Seq、ATAC-Seq および RNA-Seq を組み合わせた解析結果から、組織常在性を規定する様々な遺伝子について、遺伝子 X は遺伝子座に直接結合することで発現制御することを明らかにした。(3) 遺伝子 X 欠損マウスでは、アスペルギルス抗原感作で肺内に誘導される病原性 CD4<sup>+</sup> T<sub>RM</sub> 細胞が著明に減少すると同時に、気道炎症反応が減弱した。以上の結果から、遺伝子 X は、CD4<sup>+</sup> T<sub>RM</sub> 細胞の組織常在性および炎症局所における病原性 CD4<sup>+</sup> T<sub>RM</sub> 細胞の数をコントロールすることで、気道炎症を制御することが明らかになった (図 1)。尚、上記の研究内容は、現在論文投稿準備中である。



## 研究助成 2019 –呼吸器・アレルギー領域–

## 研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学
氏	名	平原 潔

## 1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。  
なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	Nakayama T, <u>Hirahara K</u> , Kimura M, Iwamura C, Kiuchi M, Kokubo K, Onodera A, Hashimoto K, Motohashi S: CD4 <sup>+</sup> T cells in inflammatory diseases : Pathogenic T-helper cells and the CD69–Myl9 system. <i>Int. Immunol.</i> (2021). in press.
2	<u>Hirahara K</u> , Kokubo K, Aoki A, Kiuchi M, Nakayama T: The role of CD4 <sup>+</sup> resident memory T cells in local immunity in the mucosal tissue – Protection versus Pathology –. <i>Front. Immunol.</i> (2021). 12:616309.
3	<u>Hirahara K</u> , Aoki A, Nakayama T: Pathogenic helper T (Tpath) cells. <i>Allergol. Int.</i> (2021). 70(2):036-173.
4	<u>Hirahara K</u> , Aoki A, Kiuchi M, Nakayama T: Memory-type pathogenic Th2 cells and ILC2s in type 2 allergic inflammation. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> (2021).
5	Kiuchi M, Onodera A, Kokubo K, Ichikawa T, Morimoto Y, Kawakami E, Takayama N, Eto K, Koseki H, <u>Hirahara K</u> , Nakayama T: The Cxxxcl subunit of the Trithorax complex directs epigenetic licensing of CD4 <sup>+</sup> T cell differentiation. <i>J Exp Med.</i> (2021). 218(4):e20201690.
6	Aoki A*, <u>Hirahara K</u> *, Kiuchi M, Nakayama T: Eosinophils: Cells known for 140 years with broad and new function. *These authors are contributed equally to this work. <i>Allergol. Int.</i> (2020).
7	Takasato Y, Kurashima Y, Kiuchi M, <u>Hirahara K</u> , 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: Orally desensitized mast cells form a regulatory network with Treg cells for the control of food allergy. <i>Mucosal Immunol.</i> Dec 10.(2020).
8	Sciumè G, Mikami Y, Jankovic D, Nagashima H, Villarino AV, Morrison T, Signorella S, Yao C, Sun HW, Brooks SR, Fang D, Sartorelli V, Nakayamada S, <u>Hirahara K</u> , Zitti B, Davis FP, Kanno Y, O’Shea JJ, Shih HY: Rapid remodeling of poised chromatin landscapes and transcription factor repurposing facilitate gene induction in natural killer cells. <i>Immunity</i> (2020). 53(4):745-758.e4.
9	Aoki T, Takami M, Takatani T, Motoyoshi K, Ishii A, Hara A, Toyoda T, Okada R, Hino M, Koyama-Nasu R, Kiuchi M, <u>Hirahara K</u> , Kimura M, Nakayama T, Shimojo N, Motohashi S: Activated invariant natural killer T cells directly recognize leukemia cells in a CD1d-independent manner. <i>Cancer Sci.</i> (2020). Jul;111(7):2223-2233.
10	Suzuki A, Yagi R, Kimura M, Iwamura C, Shinoda K, Onodera A, <u>Hirahara K</u> , Tumes DJ, Koyama-Nasu R, Iismaa SE, Graham RM, Motohashi S, Nakayama T: Essential role for CD30-Transglutaminase 2 axis in memory Th1 and Th17 cell generation. <i>Front. Immunol.</i> (2020). 2020; 11: 1536.
11	Göschl L, Preglej T, Boucheron N, Saferding V, Müller L, Platzer A, <u>Hirahara K</u> , Han-Yu S, Backlund J, Matthias P, Niederreiter B, Hladik A, Kugler M, Gualdoni G, Scheinecker C, Knapp S, Seiser C, Holmdahl R, Tillmann K, Plasenzotti R, Podesser B, Aletaha D, Smolen Karonitsch TJ, Steiner G, Ellmeier W, Bonelli M: Histone deacetylase 1 (HDAC1): a key player of T cell-mediated arthritis. <i>J. Autoimmun.</i> (2020). Mar;108:102379.

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2020.09.21	第60回日本呼吸器学会学術講演会 平原潔 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
2	2020.08.17	第64回日本リウマチ学会総会・学術講演会 平原潔 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	2019.12.11-13	第48回日本免疫学会総会学術集会 Hirahara K The cellular and molecular mechanisms underlying the induction of fibrotic responses in the lung.
4	2021.10.09	第70回日本アレルギー学会学術大会 平原潔 病原性ヘルパーT細胞によるアレルギー性炎症の難治性病態の形成機構について
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		