



医学奨励賞 2021 – 呼吸器・アレルギー領域 –

研究成果報告書（追加助成）<概要>

所 属	千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学
氏 名	平原 潔
研究テーマ	組織線維化を誘導する組織常在性記憶 CD4 ⁺ 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）

組織常在性記憶CD4⁺ T (resident memory T; TRM) 細胞は、全身の非リンパ組織に常在し、感染防御に重要な役割を担う一方で、慢性炎症による肺線維化など病態形成にも深く関与している。しかし、CD4⁺ TRM 細胞の線維化局所での誘導・維持に関する分子機構は全く不明である。

本申請研究では、(1)組織線維化に深く関与する線維化誘導-組織常在性記憶 CD4⁺ T (resident memory T: TRM) 細胞の分化・誘導に関する詳細な分子機構、および、(2)CD4⁺ TRM 細胞の炎症局所における維持と異所性リンパ組織 (inducible Bronchus Associated Lymphoid Tissue; iBALT) の相互連関解析を行うことで、組織線維化病態の一端について解明を目指した。そして追加助成にあたり、これまでの研究結果から見出された CD4⁺ TRM 細胞の形成、及び維持に機能する遺伝子 X(図 1.)についてさらなる機能解析、及びヒト検体による proof of concept を実施した。

(1)我々はアスペルギルス抗原の反復曝露による慢性炎症、気道線維化マウスモデルを用いて、肺内に誘導される CD4⁺ TRM 細胞を回収し、single cell RNA-sequencing (scRNA-seq) 解析を行なった。その結果、循環型の CD4⁺ T 細胞 (In vivo 染色法により同定)と比較し、CD4⁺ TRM 細胞で遺伝子 X(転写因子)が高発現することを見出した。遺伝子 X レポーターマウス由来の慢性炎症/線維化肺を用いて組織学的な解析を行った結果、肺内に形成される異所性リンパ組織に特異的に、遺伝子 X 陽性 CD4⁺ TRM 細胞が集積していた。さらに、scRNA-seq の解析結果から、特に各種炎症性サイトカインを高産生する亜集団で、遺伝子 X の発現が高いことも明らかになった。

(2)遺伝子 X 欠損マウスを用いた、慢性気道炎症マウスモデルで、肺内に誘導される CD4⁺ TRM 細胞の著明な減少、iBALT の縮小が認められ、同遺伝子が iBALT の形成にも重要であることが明らかとなった。

そしてヒト検体を用いた実験として、難治性の慢性アレルギー疾患の一つである好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic chronic rhinosinusitis; ECRS) の患者検体を用いて解析したところ、ECRS 患者の鼻ポリープ組織中には、遺伝子 X 陽性の記憶型 CD4⁺ T 細胞が多数浸潤していた。さらに血液中を循環している記憶型 CD4⁺ T 細胞と鼻ポリープ中の記憶型 CD4⁺ T 細胞をそれぞれ単離して、ATAC-seq を行ったところ、鼻ポリープ中の記憶型 CD4⁺ T 細胞特異的に、遺伝子 X 座でピークが認められた。次に血液中および鼻ポリープ中の CD4⁺ T 細胞を回収して scRNA-seq 解析を行った。その結果、ポリープ中に存在する炎症性記憶型 CD4⁺ T 細胞特異的に遺伝子 X が高発現していた。

以上の結果から、ヒトにおいてマウスと同様に、転写因子遺伝子 X が組織線維化誘導-CD4⁺ TRM 細胞の形成及び維持に重要であることが明らかとなった。

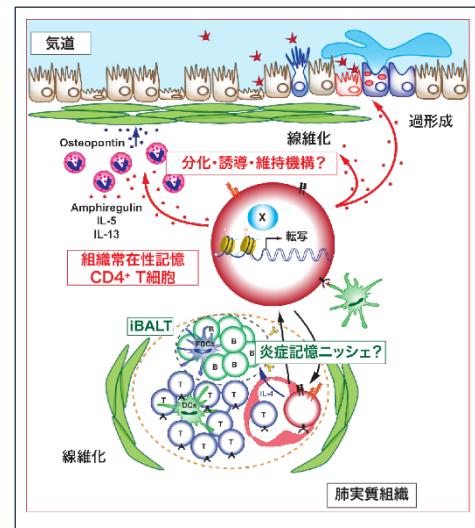


図 1.

医学奨励賞 2021 – 呼吸器・アレルギー領域 –

研究成果報告書（追加助成）<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。
- 論文のPDFを添付すること。
- 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、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	Atsushi Onodera, Kota Kokubo, Mikiko Okano, Miki Onoue, Masahiro Kiuchi, Chiaki Iwamura, Tomohisa Iinuma, Motoko Y. Kimura, Nobuyuki Ebihara, Toyoyuki Hanazawa, Toshinori Nakayama, <u>Kiyoshi Hirahara</u> ,: Pathogenic helper T cells as the novel therapeutic targets for immune-mediated intractable diseases. <i>Pharmacol. Ther.</i> 247:108445 (2023). 査読有り
2	Jin Kumagai, Masahiro Kiuchi, Kota Kokubo, Hiroyuki Yagyu, Masahiro Nemoto, Kaori Tsuji, Ken Nagahata, Atsushi Sasaki, Takahisa Hishiya, Miki Onoue, Rie Shinmi, Yuri Sonobe, Tomohisa Iinuma, Syuji Yonekura, Jun Shinga, Toyoyuki Hanazawa, Haruhiko Koseki, Toshinori Nakayama, Koutaro Yokote, <u>Kiyoshi Hirahara</u> ,: The USP7-STAT3-granzyme-Par-1 axis regulates allergic inflammation by promoting differentiation of IL-5-producing Th2 cells. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 120(49):2302903120 (2023). 査読有り
3	Kota Kokubo, <u>Kiyoshi Hirahara</u> , Masahiro Kiuchi, Kaori Tsuji, Yuki Shimada, Yuri Sonobe, Rie Shinmi, Takahisa Hishiya, Chiaki Iwamura, Atsushi Onodera, Toshinori Nakayama,: Thioredoxin-interacting protein is essential for memory T cell formation via the regulation of the redox metabolism. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 120(2):e2218345120 (2023). 査読有り
4	Mikiko Okano, <u>Kiyoshi Hirahara</u> , Masahiro Kiuchi, Miki Onoue, Chiaki Iwamura, Kota Kokubo, Takahisa Hishiya, Yuki Morimoto, Yuzuru Ikebara, Akira Murakami, Nobuyuki Ebihara, Toshinori Nakayama,: Interleukin-33-activated neuropeptide CGRP-producing memory Th2 cells cooperate with somatosensory neurons to induce conjunctival itch. <i>Immunity</i> 55(12):2352-2368.e7 (2022). 査読有り
5	Masanori Fujimoto, Masataka Yokoyama, Masahiro Kiuchi, Hiroyuki Hosokawa, Akitoshi Nakayama, Naoko Hashimoto, Ikki Sakuma, Hidekazu Nagano, Kazuyuki Yamagata, Fujimi Kudo, Ichiro Manabe, Eunyoung Lee, Ryo Hatano, Atsushi Onodera, <u>Kiyoshi Hirahara</u> , Koutaro Yokote, Takashi Miki, Toshinori Nakayama, Tomoaki Tanaka,: Liver group 2 innate lymphoid cells regulate blood glucose levels through IL-13 signaling and suppression of gluconeogenesis. <i>Nat. Commun.</i> 13:5408 (2022). 査読有り
6	Kota Kokubo, Atsushi Onodera, Masahiro Kiuchi, Kaori Tsuji, <u>Kiyoshi Hirahara</u> , Toshinori Nakayama,: Conventional and pathogenic Th2 cells in inflammation, tissue repair, and fibrosis. <i>Front. Immunol.</i> 13:945063 (2022). 査読有り

7

Chiaki Iwamura, Kiyoshi Hirahara, Masahiro Kiuchi, Sanae Ikebara, Kazuhiko Azuma, Tadanaga Shimada, Sachiko Kuriyama, Syota Ohki, Emiri Yamamoto, Yosuke Inaba, Yuki Shiko, Ami Aoki, Kota Kokubo, Rui Hirasawa, Takahisa Hishiya, Kaori Tsuji, Tetsutaro Nagaoka, Satoru Ishikawa, Akira Kojima, Haruki Mito, Ryota Hase, Yasunori Kasahara, Naohide Kuriyama, Tetsuya Tsukamoto, Sukeyuki Nakamura, Takashi Urushibara, Satoru Kaneda, Seiichiro Sakao, Minoru Tobiume, Yoshio Suzuki, Mitsuhiro Tsujiwaki, Terufumi Kubo, Tadashi Hasegawa, Hiroshi Nakase, Osamu Nishida, Kazuhisa Takahashi, Komei Baba, Yoko Iizumi, Toshiya Okazaki, Motoko Y. Kimura, Ichiro Yoshino, Hidetoshi Igari, Hiroshi Nakajima, Takuji Suzuki, Hideki Hanaoka, Takaaki Nakada, Yuzuru Ikebara, Koutaro Yokote, Toshinori Nakayama,: Elevated Myl9 reflects the Myl9-containing microthrombi in SARS-CoV-2-induced lung exudative vasculitis and predicts COVID-19 severity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 119(33):e2203437119 (2022). 査読有り

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2023年11月	第96回日本生化学会大会 平原潔 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
2	2023年10月	第72回日本アレルギー学会学術大会 平原潔 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	2023年10月	第53回日本腎臓学会西部学術大会 平原潔 組織炎症記憶による慢性炎症の病態形成機構
4	2023年7月	第4回日本喘息学会総会学術大会 平原潔 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
5	2023年5月	第65回日本小児神経学会 平原潔 COVID-19における血管内皮障害・血小板活性化のメカニズム
6	2022年12月	第51回日本免疫学会学術集会 平原潔 Pathological inflammatory memories - Immune-neuro interaction shapes the transformation of inflamed tissue -.
3. 投稿、発表予定 （投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		