

機関番号：32660

領域設定期間：平成29年度～令和3年度

領域番号：4901

研究領域名（和文） 予防を科学する炎症細胞社会学

研究領域名（英文） Preventive medicine through inflammation cellular sociology

領域代表者

松島 綱治 (MATSUSHIMA Kouji)

東京理科大学・生命医科学研究所・教授

研究者番号：50222427

交付決定額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,231,200,000円

研究成果の概要

高齢化社会における喫緊の課題である慢性炎症性疾患の治療から予防へのパラダイムシフトの基盤となる「予防を科学する炎症細胞社会学」の創成を目的とした。このために、領域代表者らが開発した世界的にも最高感度・精度の single-cell(sc) RNA-seq 技術と情報科学技術を基盤技術として、炎症学、病理病態学などの分野を統合し、疾患の起点、未病、遷延化、線維化という過程を、1細胞を基本構成単位とした炎症細胞社会の変遷として定義した。その上で、細胞の性質や動態を制御する代謝、老化、変異、微小環境要因、細胞間ネットワークを担う炎症介在分子などによる炎症細胞社会の制御を反映した種々の慢性炎症性疾患のシミュレーションモデルを構築し、これを基盤として内的・外的環境因子の危険予測や早期診断マーカー、分子予防標的を取得する新たな予防医学の開拓に取り組んだ。領域内に設定した研究項目【A01：慢性炎症性疾患における炎症細胞社会の確立】では、肺線維症、肝硬変、急性腎障害から腎不全へ至る分岐点、膵臓β細胞障害による2型糖尿病の進展、脂質が制御する表皮バリア破綻によるアレルギーの進展、肥満に伴う脂肪組織への病的マクロファージ集積など、様々な臓器において疾患の時系列 scRNA-seq データを集積・解析した。得られた膨大なデータは研究項目 A03 との連携により、世界的にも類を見ない疾患関連データベースの構築に繋がった。研究項目【A02：環境因子による炎症細胞社会の制御と分子標的予防の確立】では、遺伝性血管疾患の未病から発症へ至るストレス応答の解明、環境化学物質による慢性炎症性疾患の発症機序の解明、老化関連炎症制御剤の同定、様々な臓器における老化細胞の1細胞遺伝子発現データ取得と老化細胞除去剤の同定などの成果が得られた。研究項目【A03：炎症細胞社会情報学の確立】では、国内における scRNA-seq 情報解析基盤の確立、個々の疾患に関わる情報解析、これを統合した【炎症細胞社会データベース】と新規情報解析手法の確立など、今後の我が国における1細胞レベルでの疾患研究に不可欠な情報解析基盤を確立した。肺、肝臓、腎臓、膵臓、腸管、皮膚などの疾患モデル、臨床検体について、サンプル調製からデータ解析までの工程を標準化した scRNA-seq データを臓器・疾患横断的に集積した炎症細胞社会データベースは、世界的にも類を見ないものであり、今後の疾患研究と創薬、そして予防戦略の構築に大きく貢献すると期待している。また、個々の疾患についても予防・治療に繋がりうる様々な標的細胞、分子が得られている。肺線維症における、線維化応答を促進する $C1q^+$ マクロファージやアミノ酸トランスポーター関連分子とその制御による線維化予防、2型糖尿病の未病状態特異的マーカーの同定、類洞内皮に発現する肝線維化診断マーカーの同定、慢性腎障害の予防剤、老化関連炎症を抑制し慢性炎症を予防する新たな SASP 阻害剤と NK 細胞活性化剤、脂質代謝制御による皮膚炎症・アレルギーの克服、老化細胞除去剤、脳障害に対する保護剤などが見出されており、今後の臨床開発への進展、疾患予防・治療への応用が期待される。

研究分野：複合領域

キーワード：免疫、遺伝子、情報工学、モデル化、病理学

1. 研究開始当初の背景

急速に高齢化が進行する我が国の社会を持続可能なものとするためには、慢性炎症を基盤とする生活習慣病、線維症、がんなどを予防し、また一度発症しても早期に診断・介入する健康維持システムの構築が喫緊の課題である。時間軸で慢性炎症性疾患の進展を考えた場合、個体に対

する内的・外的環境ストレスは、免疫系や内分泌系などを介する生体防御機構としての炎症を惹起する。炎症が持続または繰り返すことで、自覚症状を伴わない組織病変（未病状態）を経て、細胞・組織に機能障害を伴う異常な適応状態が定着し（炎症記憶）、この慢性炎症状態が持続すると、線維化などにより臓器の機能異常が不可逆化し、糖尿病、脳・血管障害、慢性腎臓病や肝臓疾患などの生活習慣病に至る。このような疾患の形成過程を組織・臓器レベルで考えると、個々の細胞の変質に加え、細胞種（組織構成細胞と浸潤免疫細胞）や活性状態の異なるヘテロな細胞間の相互作用の変質、低酸素状態、非生理的な代謝応答、細胞外基質・液性因子ネットワークの変質が起きていると考えられる。生体組織は、呼吸、消化機能などを目的として機能の異なる細胞間の相互作用に基づき維持されている。これは、性別、年齢、職業や能力などが異なる個々の人間から構成され、流動性を持つ個人間の繋がりや、一定のルールを基礎にして成り立つ人間社会に見立てることができる。

従来の免疫学的・病理学的アプローチに基づく炎症研究アプローチは、組織全体もしくは数百～数万個の細胞からなる細胞集団における質的、量的変化を平均化して捉えるものであり、未病状態、すなわち局所的にごく一部の細胞に異常が生じ、その異常が周辺細胞にも影響を及ぼすことで生じる“炎症細胞社会”の変容や、その複雑な動作原理を解明することは困難であった。一方、次世代 DNA シーケンス技術の急速な発展に伴い、2015 年前後から数千から数万個の単位で個々の細胞の遺伝子発現プロファイルを取得する single-cell (sc)RNA-seq の技術開発が進み、疾患研究にも応用されるようになった。研究開始当時、本研究領域代表者らも、世界最高レベルの遺伝子検出感度を持つ独自のマイクロデバイスを用いた scRNA-seq 技術を開発しており、これを疾患研究に応用することで、未病状態におけるごく少数の異常細胞の捕捉、炎症組織を構成する個々の細胞が持つ性質と役割の解明に加え、情報科学との融合により、多数の細胞間相互作用モデルの構築が可能と考えた。

2. 研究の目的

本研究領域では、領域代表者らが開発した独自の scRNA-seq を基盤技術として、臨床医学、炎症学、免疫学、病理学、分子生物学、生化学、環境医学、社会予防医学、合成生物学などの生命科学と、計算生物学、数理社会学、社会科学などの情報科学を統合した“予防を科学する炎症細胞社会学”の創成に取り組んだ。

3. 研究の方法

総括班のもとに、scRNA-seq および種々の omics 解析、情報解析、遺伝子組換え動物作製を支援する炎症細胞社会解析センターを設置し、各計画研究、公募研究を支援した。領域代表者らが持つ細胞調製技術と独自の scRNA-seq 技術（Nx-1seq および TAS-seq）を領域共通の基盤技術とすることで、臓器横断的なデータ比較を可能とする疾患 scRNA-seq データベースを構築した。また、scRNA-seq 解析で各班のモデル解析を支援する際は、実験計画の段階から支援対象班、scRNA-seq を用いたモデル解析に習熟した wet 研究者、および情報解析チームが参加する web ミーティングを設け、研究成果の最大化を図った。scRNA-seq 技術を共通基盤技術として、以下に設定する 3 研究項目間で高度な連携を保ちつつ研究を展開した。

A01「慢性炎症性疾患における炎症細胞社会の確立」では、臓器、病因の異なる慢性炎症性疾患モデルにおいて、時間、空間情報を含む scRNA-seq データなどを収集し、炎症細胞社会における疾患の起点、未病状態、遷延化、不可逆化（線維化）を定義した。また、領域内で見出された治療標的や、モデルを検証した。A02「環境因子による炎症細胞社会の制御と分子標的予防の確立」では、環境ストレス、遺伝要因、シアストレス、低酸素ストレス、老化などの生理的要因と慢性炎症・生活習慣病との連関を解明し、炎症細胞社会を制御するための分子標的を探索した。A03「炎症細胞社会情報学の確立」では、scRNA-seq データなどの情報解析の新たな手法の開発、慢性炎症性疾患のシミュレーションモデル構築をはかった。

4. 研究の成果

研究開始当時、scRNA-seq 技術は再現性、経費、情報処理などにおいて一般研究者がアクセスできる状況ではなかったが、本領域研究の発足に伴い総括班を中心として標準化された細胞調製技術、scRNA-seq プラットフォーム、そして池尾らの情報解析技術・計算リソースを様々な疾患研究に関わる基礎・臨床研究者に提供することで、本邦における疾患研究へ 1 細胞解析を広く普及させた。本研究領域の技術開発成果として、世界的にも最も優れた遺伝子検出感度、細胞検出精度を備えた scRNA-seq プラットフォームとしての BD Rhapsody と TAS-seq の組み合わせと独自性、処理能力、汎用性を備えた情報解析基盤は、今後さらに基礎・臨床疾患研究において重要性が増す scRNA-seq 解析の発展と応用に貢献するものである。他、生体内における細胞死や炎症のイメージング技術、1 細胞レベルでの遺伝子操作など、本領域から開発された新たな解析技術は、今後の生命科学・疾患研究への大きな貢献が期待される。計画研究 8 班、公募研究前期 18 班、後期 16 班の密接な連携のもと、肺、肝臓、腎臓、膵臓、腸管、皮膚などの疾患モデル、臨床検体について、臓器・疾患横断的にサンプル調製からデータ解析まで標準化された scRNA-seq データを集積した炎症細胞社会データベースは、本研究領域なくしては確立できなかった世界的にも類を見ないものであり、今後の疾患研究と創薬、そして予防戦略の構築に大きく貢献する

と期待している。領域内で設定した 3 つの研究項目で得られた代表的な研究成果は以下の通りである。

A01：慢性炎症性疾患における炎症細胞社会の確立

肺線維症における炎症細胞社会（松島班）：既存技術を大きく上回る感度、正確性を持つ新規 scRNA-seq 解析法 TAS-Seq を用い、シリカ誘導肺線維症の進行に伴い誘導される線維化促進と抗炎症機能を持つ $C1q^+$ Lyve1^{lo} MHC II^{hi} 間質マクロファージ (IM) を同定し、また $C1q$ が線維芽細胞・肺胞上皮細胞に作用して線維化マーカーの発現上昇、Wnt-beta catenin 経路の活性化を誘導することを明らかにした。また、リウマチ関連ヒト間質性肺炎において、マウス $C1q^+$ IM のカウンターパートとして、SELENOP 陽性マクロファージを同定した。炎症細胞社会の変遷をモデル化する新たな手法として、経時的 scRNA-seq データにおける各細胞の存在頻度をもとにテンポラルネットワークモデルを構築し、病期により炎症細胞社会の中心となる細胞種・細胞間相互作用が変化していることを明らかにした。

肝硬変における炎症細胞社会の解明（金子班）：NASH の未病状態を反映する単純性脂肪肝 (HFD)、より進展した NASH 病態を反映する動脈硬化高脂肪食 (Ath+HFD)、コリン欠乏アミノ酸置換 (CDAA) 食で誘導する NASH モデルの scRNA-seq 解析から、肝細胞や類洞内皮の zonation の変化が NASH のトリガーとなること、類洞内皮細胞に発現する Gene X が線維化進行を抑制する治療標的分子として有用であること等を明らかにした。

進行性腎障害における慢性炎症の意義とそれに立脚した分子予防学の構築（和田班）：MRSA 誘発性腎障害モデルにおいて、未病状態においても各種炎症細胞の腎内集積と遺伝子発現変化を認め、また腎臓では報告がないマクロファージサブセットを同定した。また、MRSA の遺伝子情報と臨床病態の関連を解析し、接着・バイオフィーム関連の遺伝子が腎障害の重症度に大きく関与すること、また D-アラニンや抗 IL-17 中和抗体などが、腸内細菌の体内移入に引き続き誘導される慢性炎症に対する新たな治療標的として有用である可能性を明らかにした。

炎症細胞社会における臓器脂質の量的質的変容がもたらす炎症と線維化の機序と予防戦略（島野班）：2型糖尿病の発症過程における膵島炎症細胞社会の変化を明らかにするために、モデルマウス膵島の scRNA-seq 解析を行い、糖尿病発症初期の β 細胞で特異的に発現が増加し、グルコース応答性インスリン分泌を抑制する遺伝子 X を同定し、早期診断・治療標的としての可能性を明らかにした。また、脂質代謝関連転写因子 CREBH が脂質代謝を改善し、動脈硬化をも改善する新たな治療標的となり得ることを明らかにした。SREBP-1 経路を活性化させる新規プロテアーゼ RHBDL4 (R4)/Rhbdd1 を同定し、R4-SREBP-1 経路による新たな脂質代謝制御機構を提唱した。

A02：環境因子による炎症細胞社会の制御と分子標的予防の確立

炎症細胞社会の中での RNF213 変異によるかく乱と血管閉塞性病変形成の解明（小泉班）：血管閉塞に関わる RNF213 シグナル系を解析し、RNF213 が AAA+ ドメイン依存的に、NF κ B/Apoptosis 経路を正に制御すること、RNF213 の変異が NF κ B/Apoptosis 経路の制御を破綻させることにより、血管閉塞を引き起こすことを明らかにした。RNF213 の新たな機能として、SEL1L-HRD1 複合体の増加による ERAD 促進を介して、小胞体ストレスを抑制することを明らかにした。

ケミカルバイオロジーを用いた炎症性疾患に対する分子標的予防研究（酒井班）：天然化合物ライブラリーを対象とした新規 SASP 阻害物質のスクリーニングを実施し、延命草に含まれるオリドニンが NF- κ B や p38 を介する SASP 阻害剤として同定した。また、機序不明の SASP 阻害物質である methyl caffeate の結合タンパク質の精製と同定を進め、分子 X に SASP 阻害との関連を認めた。SASP を起こした細胞を攻撃・排除する NK 細胞を活性化する候補天然薬物を同定、リード化合物を取得し、さらに天然物エキスにおいては成分解析による候補化合物の同定を行った。また、SASP を抑制する NF- κ B 阻害作用を有する天然物由来化合物を多数同定し、これらの *in vivo* における転移抑制作用について明らかにした。

環境ストレスによる生体応答、エピゲノムとプロテオーム解析（大迫班）：親電子性物質 ACR による神経毒性に、NLRP3 経路を介するミクログリアの活性化と炎症性サイトカイン誘導が関与すること、1,2-ジクロロプロパン誘導性胆管がん発症機序として胆管細胞の増殖、マクロファージによる DNA 損傷、ROS 産生増加が関与する可能性を明らかにした。ACR 誘導神経障害において Nrf2 が酸化ストレスと炎症を抑制し、ACR 毒性からの保護作用を示すことを明らかにした。Ahr 欠損マウスの新たな表現型として雄の無精子症を認め、以前より報告されていた繁殖率の低さの原因であることを明らかにした。また、先行研究において大腸炎などに関わる病的 Th17 細胞の *in vitro* における誘導を促進するとされてきた Ahr について、遺伝子欠損マウス個体の解析から、生体内での Ahr 関連代謝の異常に伴う Th17 誘導を明らかにした。

A03：炎症細胞社会情報学の確立

単一細胞シークエンスデータに基づく細胞社会学のための情報手法の開発とデータ解析（池尾班）：炎症記憶の形成過程を細胞や分子レベルでの細胞間相互作用として解明を目指し、数千～万個の細胞からなる炎症組織の構成細胞について、定性的・定量的情報を「細胞状態変数」として収集蓄積、統合するために必要な手法の開発とそれを用いた実際のデータ解析を進めた。(1)

コンテナ技術を導入することにより各種シングルセル解析パイプラインを遺伝研スパコン上で利用可能とし、従来比 10 倍以上の性能改善を行った。この性能改善を受けて、全ゲノムリファレンス配列を用いたマッピングを実用化し、ノンコーディング RNA などを含む解析を可能とした。これは、今後のデータの増大に大いに役立つとともに将来の全ゲノム配列に対する解析をも可能とする大事な進歩である。また、これらの解析はパイプライン化され、今後、さまざまなプロジェクトで簡便に使用することが可能である。(2)単一細胞データポータル(データ収集・解析・公開用サーバー、2023 年 4 月以降公開予定)を構築し、異なる組織から得た正常・炎症過程の細胞の scRNA-seq データを領域内研究グループから収集し、統一したデータへの変換と統一パラメータ・手法による解析を行い、その全てのデータをダウンロード・表示できる形でまとめている。(3)新規 scRNA-seq データ解析手法として、個々の細胞の体細胞変異パターンを用いて、既知の知識と矛盾のない細胞系譜を推定できる手法を開発した。この結果は疑似時間解析の結果と整合性があるだけでなく、疑似時間解析の結果のみからでは推定できない細胞軌道の方向性についての情報も含んでいる。私たちはこの方法を Realtime Course Analysis と名付け、特許出願準備中である。従来の細胞種推定のための機械学習アプローチを見直すことにより、少ない束縛条件(少数細胞の発現データから)でも、遺伝子の相互作用や共発現に関する有用な情報を抽出するための数学的手法の開発に成功した。細胞が状況に応じて RNA の様々な部位に PolyA-tail を付加する選択的ポリアデニル化(APA)に着目し、ポリアデニル化破綻を推定する手法を開発し、APA 破綻遺伝子リストを用いたエンリッチメント解析により疾患関連遺伝子抽出が可能であることを見出した。

5. 主な発表論文等(受賞等を含む)

【A01】

1. TAS-Seq is a robust and sensitive amplification method for bead-based scRNA-seq. Shichino S, Ueha S, Hashimoto S, Ogawa T, Aoki H, Wu B, Chen CY, Kitabatake M, Ojii-Sageshima N, Sawabata N, Kawaguchi T, Okayama T, Sugihara E, Hontsu S, Ito T, Iwata Y, Wada T, Ikeo K, Sato T, *Matsushima K. *Commun Biol.* 5:602, 2022.
2. Profibrotic properties of C1q+ interstitial macrophages in silica-induced pulmonary fibrosis in mice. Ogawa T, Shichino S, Ueha S, Bando K, *Matsushima K. *Biochem Biophys Res Commun.* 599:113-119, 2022.
3. The transcriptional corepressor CtBP2 serves as a metabolite sensor orchestrating hepatic glucose and lipid homeostasis. *Sekiya M, Kainoh K, Sugawara T, Yoshino R, Hirokawa T, Tokiwa H, Nakano S, Nagatoishi S, Tsumoto K, Takeuchi Y, Miyamoto T, Matsuzaka T, Shimano H. *Nat Commun.* 12:6315, 2021.
4. Mesenchymal-Epithelial Interactome Analysis Reveals Essential Factors Required for Fibroblast-Free Alveolosphere Formation. Shiraiishi K, Shichino S, Ueha S, Nakajima T, Hashimoto S, Yamazaki S, *Matsushima K. *iScience.* 11:318-333, 2019.
5. Transcriptome network analysis identifies protective role of the LXR/SREBP-1c axis in murine pulmonary fibrosis. Shichino S, Ueha S, Hashimoto S, Otsuji M, Abe J, Tsukui T, Deshimaru S, Nakajima T, Kosugi-Kanaya M, Shand FH, Inagaki Y, Shimano H, *Matsushima K. *JCI Insight.* 4:e122163, 2019.
6. Induction of Selenoprotein P mRNA during Hepatitis C Virus Infection Inhibits RIG-I-Mediated Antiviral Immunity. Murai K, *Honda M, Shirasaki T, Shimakami T, Omura H, Misu H, Kita Y, Takeshita Y, Ishii KA, Takamura T, Urabe T, Shimizu R, Okada H, Yamashita T, Sakai Y, Kaneko S. *Cell Host Microbe.* 25:588-601, 2019.
7. Gut microbiota-derived D-serine protects against acute kidney injury. Nakade Y, Iwata Y, Furuichi K, Mita M, Hamase K, Konno R, Miyake T, Sakai N, Kitajima S, Toyama T, Shinozaki Y, Sagara A, Miyagawa T, Hara A, Shimizu M, Kamikawa Y, Sato K, Oshima M, Yoneda-Nakagawa S, Yamamura Y, Kaneko S, Miyamoto T, Katane M, Homma H, Morita H, Suda W, Hattori M, *Wada T. *JCI Insight.* 3:e97957, 2018.
8. SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology - divergent pathophysiology. *Shimano H, Sato R. *Nat Rev Endocrinol.* 13:710-730, 2017.
9. Coupling of angiogenesis and odontogenesis orchestrates tooth mineralization in mice. Matsubara T, Iga T, Sugiura Y, Kusumoto D, Sanosaka T, Tai-Nagara I, Takeda N, Fong GH, Ito K, Ema M, Okano H, Kohyama J, Suematsu M, *Kubota Y. *J Exp Med.* 219:e20211789, 2022.
10. Intestinal commensal microbiota and cytokines regulate Fut2+ Paneth cells for gut defense. Kamioka M, Goto Y, Nakamura K, Yokoi Y, Sugimoto R, Ohira S, Kurashima Y, Umemoto S, Sato S, Kunisawa J, Takahashi Y, Domino SE, Renauld JC, Nakae S, Iwakura Y, Ernst PB, Ayabe T, *Kiyono, H. *Proc Natl Acad Sci USA.* 119:e2115230119, 2022.
11. DCIR and its ligand asialo-biantennary N-glycan regulate DC function and osteoclastogenesis. Kaifu T, Yabe R, Maruhashi T, Chung SH, Tateno H, Fujikado N, Hirabayashi J, *Iwakura Y. *J Exp Med.* 218:e20210435, 2021.
12. SLC15A4 mediates M1-prone metabolic shifts in macrophages and guards immune cells from metabolic stress. Kobayashi T, Nguyen-Tien D, Sorimachi Y, Sugiura Y, Suzuki T, Karyu H, Shimabukuro-Demoto S, Uemura T, Okamura T, Taguchi T, Ueki K, Kato N, Goda N, Dohmae N, Takubo K, Suematsu M, *Toyama-Sorimachi N. *Proc Natl Acad Sci USA.* 118:e2100295118, 2021.
13. A long noncoding RNA regulates inflammation resolution by mouse macrophages through fatty acid oxidation activation. Nakayama Y, Fujii K, Yuki R, Oishi Y, Morioka M, Isagawa T, Matsuda J, Oshima T, Matsubara T, Sugita J, Kudo F, Kaneda M, Endo Y, Nakayama T, Nagai R, Komuro I, *Manabe I. *Proc Natl Acad Sci USA.* 117:14365-14375, 2020.
14. Suppression of IL-17F, but not IL-17A, is effective to prevent colitis by inducing Tregs through modification of intestinal microbiota. Tang C, Kakuta S, Shimizu K, Kadoki M, Kamiya T, Shimazu T, Ishigame H, Nakae S, *Iwakura Y. *Nat Immunol.* 19:755-765, 2018.
15. 発明の名称: 固相担体を用いた核酸増幅方法、発明者: 松島綱治・上羽悟史・七野成之・伊藤哲・青木寛泰
16. 発明の名称: 非アルコール性脂肪性肝炎治療剤、発明者: 金子周一・酒井佳夫
17. 発明の名称: 肝硬変の診断方法、非アルコール性脂肪性肝炎及び肝細胞がんの合併症の診断方法並びに非アルコール性脂肪性肝炎及び食管胃静脈瘤の合併症の診断方法、発明者: 金子周一・本多政夫・川口和紀
18. 発明の名称: 単一細胞由来核酸の解析方法、発明者: 橋本真一・金子周一・松島綱治
19. 発明の名称: 線維化抑制剤、発明者: 金子周一・本多政夫・岡田光
20. 発明の名称: 抗線維化剤及び線維症のバイオマーカー、発明者: 佐藤荘・審良静男
21. 2021 年度武田医学賞 松島綱治 (東京理科大学)
22. 2021 Jean-Charles Fruchart Prize in Nuclear Receptors and Atherosclerosis Research, The International Atherosclerosis Society (ISA2021) 島野仁 (筑波大学)
23. 令和 2 年度第 61 回東レ科学技術賞 松島綱治 (東京理科大学)
24. 2020 年度日本糖尿病学会リリー賞 松坂賢 (筑波大学)

【A02】

1. Moyamoya disease: diagnosis and interventions. *Ihara M, Yamamoto Y, Hattori Y, Liu W, Kobayashi H, Ishiyama H, Yoshimoto T, Miyawaki S, Clausen T, Bang OY, Steinberg GK, Tournier-Lasserre E, [Koizumi A](#), *Lancet Neurology*. in press, 2022.
2. Lack of association between seropositivity of vasculopathy-related viruses and moyamoya disease. Nakamura Y, *Mineharu Y, Kamata T, Funaki T, Susumu M, [Koizumi A](#), *Harada HK. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 31:106509, 2022.
3. Oridonin inhibits SASP by blocking p38 and NF- κ B pathways in senescent cells. Yasuda S, *Horinaka M, Iizumi Y, Goi W, Sukeho M, [Sakai T](#). *Biochem Biophys Res Commun*. 590:55-62, 2022.
4. Stabilization of CDK6 by ribosomal protein uS7, a target protein of the natural product fucoxanthinol. Iizumi Y, Sowa Y, Goi W, Aono Y, Watanabe M, Kurumida Y, Kameda T, Akaji K, Kitagawa M, [Sakai T](#). *Commun Biol*. 5:564, 2022.
5. Genetic ablation of Nrf2 exacerbates neurotoxic effects of acrylamide in mice. Ekuban FA, Zong C, Takikawa M, Morikawa K, Sakurai T, Ichihara S, Itoh K, Yamamoto M, [Ohsako S](#), *[Ichihara G](#). *Toxicology*. 456:152785, 2021.
6. Group IIA secreted phospholipase A2 controls skin carcinogenesis and psoriasis by shaping the gut microbiota. Miki Y, Taketomi Y, Kidoguchi Y, Yamamoto K, Muramatsu K, Nishito Y, Park J, Hosomi K, Mizuguchi K, Kunisawa J, Soga T, Boilard E, B Gowda SG, Ikeda K, Arita M, *[Murakami M](#). *JCI Insight*. 7:e152611, 2022.
7. Secreted phospholipase A2 modifies extracellular vesicles and accelerates B-cell lymphoma. Kudo K, Miki Y, Carreras J, Nakayama S, Yasushi Nakamoto, Ito M, Nagashima E, Yamamoto K, Higuchi H, Morita S, Inoue A, Aoki J, Ando K, Nakamura N, *[Murakami M](#), *Kotani A. *Cell Metab*. 34:615-633, 2022.
8. Eicosanoid signaling blockade protects middle-aged mice from severe COVID-19. Wong LR, Zheng J, Wilhelmsen K, Li K, Ortiz ME, Schnicker NJ, Thurman A, Pezzulo AA, Szachowicz PJ, Li P, Pan R, Klumpp K, Aswad F, Rebo J, Narumiya S, [Murakami M](#), Zuniga S, Sola I, Enjuanes L, Meyerholz DK, Fortney K, McCray PB Jr, *Perlman S. *Nature*. 605:146-151, 2022.
9. Coronavirus-specific antibody production in middle-aged mice requires phospholipase A2G2D. Zheng J, Meyerholz D, Wong LR, Gelb M, [Murakami M](#), *Perlman S. *J Clin Invest*. 131:e147201, 2021.
10. Gata2 heterozygous mutant mice exhibit reduced inflammatory responses and impaired bacterial clearance. [Takai J](#), Shimada T, Nakamura T, Engel JD, *[Moriguchi T](#). *iScience*. 24:102836, 2021.
11. Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders. *[Johmura Y](#), Yamanaka T, Omori S, Wang TW, Sugiura Y, Matsumoto M, Suzuki N, Kumamoto S, Yamaguchi K, Hatakeyama S, Takami T, Yamaguchi R, Shimizu E, Ikeda K, Okahashi N, Mikawa R, Suematsu M, Arita M, Sugimoto M, Nakayama KI, Furukawa Y, Imoto S, *Nakanishi M. *Science*. 371:265-270, 2021.
12. The Loss of H3K27 Histone Demethylase Utx in T Cells Aggravates Allergic Contact Dermatitis. Inoue T, Omori-Miyake M, Maruyama S, Okabe M, Kuwahara M, Honda H, Miura H, *[Yamashita M](#). *J. Immunol*. 207:2223-2234, 2021.
13. Extracellular DJ-1 induces sterile inflammation in the ischemic brain. Nakamura K, Sakai S, Tsuyama J, Nakamura A, Otani K, Kurabayashi K, Yogiashi Y, Masai H, *[Shichita T](#). *PLoS Biol*. 19:e3000939, 2021.
14. Secreted phospholipase PLA2G2D contributes to metabolic health by mobilizing omega-3 polyunsaturated fatty acids in white adipose tissue. Sato H, Taketomi Y, Miki Y, Murase R, Yamamoto K, *[Murakami M](#). *Cell Rep*. 31:107579, 2020.
15. Type 1 innate lymphoid cells protect mice from acute liver injury via interferon- γ secretion for upregulating Bcl-xL expression in hepatocytes. Nabekura T, Riggan L, Hildreth AD, O'Sullivan TE, *[Shibuya A](#). *Immunity*. 52:96-108.e9, 2020.
16. C-type lectin Mincle mediates cell death-triggered inflammation in acute kidney injury. Tanaka M, Saka-Tanaka M, Ochi K, Fujieda K, Sugiura Y, Miyamoto T, Kohda H, Ito A, Miyazawa T, Matsumoto A, Aoe S, Miyamoto Y, Tsuboi N, Maruyama S, Suematsu M, Yamasaki S, *Ogawa Y, *[Suganami T](#). *J Exp Med*. 217:e20192230, 2020.
17. Clec10a regulates mite-induced dermatitis. Kanemaru K, Noguchi E, Tahara-Hanaoka S, Mizuno S, Tateno H, Denda-Nagai K, Irimura T, Matsuda H, Sugiyama F, Takahashi S, Shibuya K, *[Shibuya A](#). *Sci Immunol*. 4:eaax6908, 2019.
18. 発明の名称：脳梗塞発症時期を予測する方法、発明者：猪原匡史・岡崎周平・小泉昭夫・川上大輔
19. 発明の名称：脳血管障害を予防または治療するための組成物、発明者：七田崇・村上誠
20. 発明の名称：非アルコール性脂肪肝炎治療用医薬組成物、発明者：田村篤志・由井伸彦・菅波孝祥・伊藤美智子
21. 発明の名称：個体から老化細胞を除去する方法、発明者：中西真・城村由和
22. 平成 31 年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞 小川佳宏 (九州大学)
23. 令和 2 年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞 渋谷彰 (筑波大学)
24. 2019 年度薬学会 創薬科学賞 酒井敏行 (京都府立医科大学) 日本たばこ産業株式会社との共同受賞
25. 2019 年紫綬褒章 酒井敏行 (京都府立医科大学)
26. 2018 年第 2 回日本医療研究開発大賞 文部科学大臣賞 酒井敏行 (京都府立医科大学)
27. 平成 29 年度日本医師会医学賞 小泉昭夫 (京都大学)

【A03】

1. Real-Time Course: Reconstruction of cellular diversity and lineage trajectory based on somatic mutational patterns detected from low-pass single-cell transcriptome data. *Oota S, Abe K, Yokota H, *[Ikeo K](#), 14 April 2022, PREPRINT (Version 1) available at [Research Square](#). in press, 2022.
2. DOCK11 and DENND2A play pivotal roles in the maintenance of hepatitis B virus in host cells. Hashimoto S, Shirasaki T, Yamashita T, Iwabuchi S, Suzuki Y, Takamura Y, Ukita Y, Deshimaru S, Okayama T, [Ikeo K](#), Kuroki K, Kawaguchi K, Mizukoshi E, [Matsushima K](#), Honda M, *[Kaneko S](#). *PLoS One*. 16:e0246313, 2021.
3. De novo assembly of middle-sized genome using MinION and Illumina sequencers. Minei R, Hoshina R, *[Ogura A](#). *BMC Genomics*. 19:700, 2018.
4. Analysis of Candidate Idarubicin Drug Resistance Genes in MOLT-3 Cells using Exome Nuclear DNA. Komiyama T, [Ogura A](#), Kajiwara T, Okada Y, *Kobayashi H. *Genes*. 9:390, 2018.
5. Detection of Biomarkers for Epithelial-Mesenchymal Transition with Single-Cell Trajectory Inference. Murayama K, *[Matsuda H](#). *Front Biosci (Landmark Ed)*. 27:127, 2022.
6. A CNN-based Cell Tracking Method for Multi-Slice Intravital Imaging Data. Fujimoto K, Mizugaki T, Rajkumar U, Shigetani H, Seno S, Uchida Y, Ishii M, Bafna V, *[Matsuda H](#). *Proc. ACM Conf Bioinfo Comp Biol Health Info*. 35:1-7, 2021.
7. Time-Series Analysis of Gene Correlation Networks based on Single-Cell Transcriptome Data. [Asano Y](#), Ogawa T, [Shichino S](#), Ueha S, [Matsushima K](#), [Ogura A](#). Computational methods and their applications on single cell multiomic data. *BIBM 2021 workshop*. 2134-2141, 2021.
8. Composition Proposal Generation for Manga Creation Support. Ito H, [Asano Y](#). *IEICE Trans. Inf.& Syst*. E103-D:949-957, 2020.
9. 発明の名称：細胞の系統解析を行う方法、発明者：太田聡史

ホームページ等

『予防を科学する炎症細胞社会学』 <http://inflammationcellularsociology.org/>