

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	新規光生体イメージングによる慢性炎症を基盤とする生活習慣病病態の解明
研究機関・部局・職名	東京大学・医学部附属病院・特任研究員
氏名	西村 智

【研究目的】

心筋梗塞や脳卒中などの原因となるメタボリックシンドロームや動脈硬化、さらに悪性腫瘍は慢性炎症を本態とすることが明らかになっている。しかし、慢性炎症の病態が不明であることから病態に対する特効薬が存在せず、依然として多くの有病患者と高い死亡率を生ずる要因となっている。そこで、我々は、近年高速レーザー共焦点顕微鏡を生体に応用し、「光を用いて生体内で細胞を”みて”はらたきを”知る”」生体内分子イメージング手法を開発し、メタボリックシンドロームにおいて、肥満内臓脂肪の局所で慢性炎症を背景に異常な細胞間相互作用が生じている事を明らかにしてきた。本研究はこれらの結果を踏まえて、主に生体イメージング手法を用いて、慢性炎症が引き起こす各種病態（動脈硬化、肥満・糖尿病・メタボリックシンドローム、悪性腫瘍）の本態に迫った。特に免疫細胞・炎症性細胞の生体内での解析を行っているほか、イメージングシステムの基礎技術の開発も行った。

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

本研究課題は慢性炎症を本態とする三大疾患（生活習慣病、がん）の本質的な病態の理解を目標としており、新規開発したイメージング技術を用いて生体からアプローチして遺伝子に繋がる新たな研究のフレームワークを構築しようとした研究である。これまでの研究として、初期の目的の一つとした深部イメージングができる高感度のデバイスの開発は、プローブの開発や光学系の改善を企業や工学研究科との連携によって可能にしたという点で、高く評価できる。慢性炎症の病態解明については、特に肥満に伴う脂肪組織炎症メカニズムについて大きな進展がみられた。遺伝子改変マウス、中和抗体でB細胞を除去したマウスなどを用いて、脂肪組織の間質に多数存在す

る免疫細胞・炎症細胞の相互作用による病像を明らかにした。ただ、生活習慣病の本質的な理解とその提示という大局的な視点に立つと、血小板の血栓形成を単一細胞レベルで in vivo で可視化という成果のもつ意義は必ずしも明確ではなく、あいまいさが残る。

生体への介入実験によって病態の本質と治療法の開発、初期目的の一つとした慢性炎症の後期の病態である組織の再構築の解明、など新しい治療戦略が生まれる可能性があるため、課題終了後もこれらの課題の研究を継続してほしい。今後の研究発展に期待する。

② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

本研究課題では、新しい技術開発とそれをを用いて生活習慣病などの根源にある慢性炎症病態の病態解明を主な目的としている。慢性炎症病態の解析に必須な深部臓器・臓器内部の構造を可視化できる新しい生体イメージング法の開発に成功している点は大きな前進である。その技術を用いて肥満に伴う脂肪組織において間質に多数存在する免疫細胞・炎症細胞が相互作用し、病像を形成していることを明らかにした。また、脳・心血管の動脈硬化性変化の基盤をなす血栓形成のイメージングを確立できたことおよび骨髄における巨核球から血小板の放出過程を同定できたことは、今後の慢性炎症初期の病像形成の解析などに大いに役立つと考えられる。

病態モデルを用いて得られた結果の上に生体への介入実験を行い、新規治療法の開発を行うことを全体計画の中に盛り込んでいたが、重要な点であるため、今後の研究進展に期待したい。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

血管内皮を保ったまま、および血管内皮を傷害して、血栓を形成し、その過程を可視化することに世界にさきがけて成功している。従来、骨髄における巨核球からの血小板造血過程については不明な点が多かった。骨髄巨核球の時間経過を追えるイメージング系を確立し、巨核球からの血小板放出の画像化と定量を可能にした。トロンボポイエチンと液性因子が相互に作用して、巨核球からの2つの血小板放出過程 (fragmentation と long proplatelet) をコントロールしていることを明らかにしている。この液性因子は、ヒトの血小板減少性疾患で欠乏していることを明らかにしている。この因子の補充が、血小板減少性疾患に伴う出血への今後のあらたな治療応用に展開できる可能性を示している。

血小板の血栓形成を単一細胞レベルで in vivo で可視化したという研究成果に関しては優位性がある。ただ、生活習慣病の本質的な理解という見地からは、この「血栓形成の分子イメージング」の研究成果のもつ意義は必ずしも明確ではない。しかし、本研究の先進性および得られた結果は、上記血栓形成に関する今後の病態解析のみならず、治療に向けた研究の進展を促す可能性があり、新たな成果の創出が期待できる。iPS 細胞への技術応用も出口として明確に示されている点は評価できる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

深部の光イメージングおよび形態と機能を合わせたイメージング技術の確立によって細胞内で得られた分子細胞学的知見と個体の表現型の情報を結びつけるという研究の取り組みは、斬新であり、慢性炎症を本体とするメタボリックシンドロームや動脈硬化の新しい研究アプローチの道を開いた。特に免疫細胞や炎症性細胞の生体内での解析のリアルタイムでの可視化は、今までにない知見をもたらしている。本技術は同じく慢性炎症を基盤とするがん研究にも応用が可能であり、幅広い分野の研究の発展に寄与できると期待される。

本研究課題は、生活習慣病等の病態の解明を目指すものであり、予防を中心とした医療に通じるものである。開発されたイメージング技術をハイスループットすることができれば、新規血小板の生体内での効果判定、移植された iPS 細胞の定着効率の判定などに利用できる可能性がある。この細胞療法の臨床応用にむけ、極めて有用性が高い手法と期待できる。また、生体への介入実験などを通して慢性炎症を引き起こす原因物質を同定できれば、肥満しても慢性炎症を抑制することにより、糖尿病の悪化を防ぐというアプローチも考えられ、超高齢化社会となったわが国の医療費抑制に役立つことが期待される。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究計画はよく練られたものであり、研究実施は二人の実験補助員と行い、イメージングシステム開発は工学研究科や企業の協力を得て行ったことは妥当と思われる。すでに公表されたもの以外に、今発表段階にあるもの、研究途上にあるものなど研究実施行程に従い概ね順調に進んでいる。これらのことからマネジメントは適切に行われたものと考えられる。助成金の使途は新しいイメージングシステム開発費が中心であり、他は遺伝子改変マウスの作製、人件費、旅費であり、適切と思われる。指摘事項に対して概ね適切に対応しているが、新規治療法に関する進捗について一部不明確なところがあった。

研究代表者自身による論文は血小板の分子イメージングに関して堅実な研究成果

を上げており、その成果を効果的に公表していると思われる。現在得られている知見に関しても、早く論文化することを期待する。

大学での講義に加え、高校生向けの研究紹介、テレビを含むマスコミでの広報など、着実かつ効果的に行っている。図書の執筆や新聞等のメディアに向けての発信も多数行われている。