

課題番号	LS033
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成25年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

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

1. 当該年度の研究目的

最近の研究により、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。我々は、二光子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、さらに生体イメージング手法の適応範囲をひろげて、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。

2. 研究の実施状況

本研究では、まず、肥満脂肪組織におけるB細胞の役割について検討を行った。肥満した脂肪組織では本来内在する制御性B細胞の機能が減弱し、脂肪組織の炎症を惹起し、全身のインスリン抵抗性が惹起されていることを明らかにした。本所見はマウスのみならずヒトにも適応可能で有り、臨床的にも重要であると考えられた。本成果は CellMatabolism 誌に掲載された。さらに脂肪組織において、脂質合成酵素 ENPP2 が脂肪細胞分化を制御することも見出し、現在論文査読中となっている。

またさらに、血栓イベントについて特に進捗をえた。つまり、血栓性イベントには血管内皮の傷害(逸脱)と細胞外基質の露出が重要であると考えられている。しかし、申請者は複数の動物モデルを使い分けることにより、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、可視化することに世界にさきがけて成功した。両者では血栓の形成過程が異なっているが、今後詳細な細胞連関を解析することにより、血管内皮および内皮における炎症過程の血栓への寄与が明らかになると考えられる。現在、詳細な分子機構を解明しており、新たな血栓イベントの制御因子を同定できる可能性が高い。さらに、ヒトiPS細胞由来人工血小板の機能解析も行い、成果については、CellStemCell 誌に掲載され、表紙を飾った。

また、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。巨核球は骨髄の中では非常にまれな細胞集団であるため、通常分子生物学的手法がほとんど使用できず、そ

様式19 別紙1

の造血過程やシグナル、働く液性因子はほとんどわかっていなかった。さらに、造血においては、今まで二つのモデル(fragmentationモデル、proplateletモデル)が提唱されているものの、統一した見解は得られていない。しかし、我々はすでに、骨髄巨核球の時間経過をおったイメージング系を立ち上げ、巨核球からの血小板放出の画像化、定量を可能にしている。その結果、トロンボポイエチンとある液性因子が相互作用しながら、二つの巨核球からの血小板放出過程(fragmentation, long proplatelet)をコントロールしていることを明らかにした。また、この液性因子については、急激な血小板のニーズに対応し、ヒトの血小板減少性疾患においても欠乏していることが明らかになっており、この因子を補充することで今後あらたな血小板減少性疾患や出血に対応できる可能性が強く示唆されている。本成果は現在論文査読中である。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 4 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 4 件</p> <p>Paxillin is an intrinsic negative regulator of platelet activation in mice. Sakata A, Ohmori T, Nishimura S, Suzuki H, Madoiwa S, Mimuro J, Kario K, Sakata Y. <i>Thromb J</i>. 2014 12(1):1.</p> <p>Expandable Megakaryocyte Cell Lines Enable Clinically Applicable Generation of Platelets from Human Induced Pluripotent Stem Cells Nakamura S, Takayama N, Hirata S, Seo H, Endo H, Ochi K, Fujita K, Koike T, Harimoto K, Dohda T, Watanabe A, Okita K, Takahashi N, Sawaguchi A, Yamanaka S, Nakauchi H, Nishimura S, Eto K <i>Cell Stem Cell</i>, 2014 in publication.</p> <p>Adipose natural regulatory B cells negatively control adipose tissue inflammation Nishimura S, Manabe I, Takaki S, Nagaskai M, Ostu M, Yamashita H, Sugita J, Yoshimura K, Eto K, Komuro I, Kadowaki T, Nagai R <i>Cell Metabolism</i>. 2013, 18, 759-766.</p> <p>TUBB1 mutation disrupting microtubule assembly impairs proplatelet formation and results in congenital macrothrombocytopenia. Kunishima S, Nishimura S, Suzuki H, Imaizumi M, Saito H. <i>Eur J Haematol</i>. 2013 in publication.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 0 件</p>
-----------------------	---

様式19 別紙1

<p>会議発表 計49件</p>	<p>専門家向け 計 48 件 2014.3.8. 第 14 回 TTM フォーラム 東京 血栓形成の生体内分子イメージングによる可視化：血管内皮傷害の関与 <u>西村智</u></p> <p>2014.3-5. 第 8 回 有機分子バイオエレクトロニクス分科会 東京(招待講演) 生体非線形分子イメージングによる生活習慣病病態解析 <u>西村智</u></p> <p>2014.2.14-16.宮崎サイエンスキャンプ(招待講演) 蛍光で生体を見る <u>西村智</u></p> <p>2014.2.14-15. 日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 宮崎 生体分子イメージングで明らかになる肥満脂肪組織における免疫・炎症性細胞の賦活化機構 <u>西村智</u></p> <p>2014.2.1-6.Australian microscopy microanalysis ACMM23 adelaide Artery cell contractions via ROS and NO balance visualized by in vivo multiphoton imaging technique <u>Nishimura S</u></p> <p>Thrombus development processes are dependent on endothelial injuries: examined by in vivo molecular imaging <u>Nishimura S</u></p> <p>2014.1.20-22. レーザー学会第 33 回年次大会 北九州 レーザー傷害に伴う平滑筋収縮と血栓形成：生体二光子分子イメージングによる可視化 <u>西村智</u></p> <p>2014.1.18. 第 1 回メタボリックネットワーク研究会 福岡(招待講演) 光でみる生活習慣病と慢性炎症 <u>西村智</u></p> <p>2013.12.11-13.第 42 回日本免疫学会学術集会 千葉 In vivo multi-photon molecular imaging technique reveals immune and inflammatory cell cross-talks and activation processes in metabolic diseases <u>Nishimura S</u></p>
----------------------	---

2013.12.3-6. 第36回日本分子生物学会年会 神戸 シンポジウム(招待講演)
生活習慣病における免疫・炎症性細胞クロストークの二光子イメージングによる可視化
西村智

2013.12.1-3. The 3rd CSI/JSI/KAI Joint Symposium 韓国
In vivo multi-photon molecular imaging reveals immune cell cross-talks and activation processes in metabolic diseases and obesity
Nishimura S

2013.11.28 第41回日本臨床免疫学会総会. テクニカルセミナー 下関(招待講演)
生活習慣病における免疫・炎症性細胞クロストークの可視化
西村智

2013.11.22-23. 第17回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 大阪
生体分子イメージングでみる活性酸素刺激による血管平滑筋収縮機構の解明
西村智
生体分子イメージングでみる肥満脂肪組織における免疫・炎症細胞のクロストーク
西村智

2013.11.4-6. 第29回 Wako ワークショップ 「蛍光生体イメージング:見ることによって切り拓く新しい研究展開」東京(招待講演)
蛍光イメージでみる生活習慣病における生体破綻メカニズム
西村智

2013.10.26 第6回麻酔科痛みのメカニズムを語る会 東京(招待講演)
生体イメージングの基礎と応用
西村智

2013.10.12-13. 第34回日本肥満学会 東京
生体分子イメージングでみる肥満病態における免疫・炎症性細胞のクロストーク
西村智

2013.10.11-13. 第75回日本血液学会学術集会 札幌
Thrombus formation with discoid platelet aggregations visualized by in vivo molecular imaging technique in mice (plenary sessions)
Nishimura S, Eto K, Nagai R
In vivo imaging visualize thrombopoiesis and elucidate the programming humoral factors
Nishimura S, Eto K, Nagai R

2013.10.3-6. Sweden 2013 Eurothrombosis
THROMBUS FORMATION WITH DISCOID PLATELET AGGREGATIONS VISUALIZED BY IN VIVO MOLECULAR IMAGING METHODS IN MICE

Nishimura S, Eto K, Nagai R

2013.9.13.14. 福岡 第45回日本臨床分子形態学会
生体分子イメージングでみる生活習慣病における免疫・炎症性細胞のクロストーク

西村智, 長崎実佳

2013.9.6-8. キロロ Molecular Cardiovascular Conference II
生体二光子イメージングでみる肥満脂肪組織における免疫・炎症性細胞のクロストーク

西村智, 永井良三

2013.8.29-30. 浜松 第54回 日本人間ドック学会学術大会
肥満・動脈硬化は初期記憶力・高次機能低下を規定する

西村智, 長崎実佳

メタボリックシンドロームを規定する血清修飾リン脂質
長崎実佳, **西村智**

2013.8.27-.28. 仙台 Asahct 2013 ランチョンセミナー(招待講演)
Seeing the cells and molecules in living animals.

Nishimura S

2013.8.22-24. Jeju (Korea) 11th JAPAN-KOREA JOINT SYMPOSIUM ON VASCULAR BIOLOGY
Immune and inflammatory cell cross-talks and activation processes in metabolic diseases

Nishimura S

2013.8.7-8. 旭川 第55回日本平滑筋学会総会
生体分子イメージングでみる平滑収縮筋と血管内皮障害

西村智, 長崎実佳

2013.8.4-9. ニセコ FASEB meeting (招待講演)
Autotaxin contribute to the adipose tissue expansion and inflammation in diet-induced-obesity in mice

Nishimura S

2013.8.2-3. 東京 第23回日本病態生理学会

	<p>生体分子イメージングでみる生活習慣病態における免疫・炎症性細胞のクロストーク <u>西村智</u></p> <p>2013.7.18-19. 新宿 第45回日本動脈硬化学会総会 生体二光子イメージングで明らかになる肥満脂肪組織における免疫・炎症性細胞のクロストーク <u>西村智</u> , 長崎実佳</p> <p>生体分子イメージングでみる平滑収縮筋と血管内皮障害 <u>西村智</u>, 長崎実佳</p> <p>2013.7.13. 神戸第8回神戸生活習慣病研究会 (招待講演) 生体分子イメージングによる炎症を基盤とする生活習慣病へのアプローチ <u>西村智</u></p> <p>2013.7.6-7. 大阪 TMFC 生体分子イメージングでみる生活習慣病における免疫・炎症細胞のクロストーク <u>西村智</u> , 永井良三</p> <p>2013. 6.28-29. 那覇 日本第13回日本NO学会学術集会 生体分子イメージングでみる活性酸素とNO バランスによる平滑筋収縮過程 <u>西村智</u></p> <p>2013.6.22-23. 東京 第23回日本サイトメリー学会学術集会 シンポジウム「イメージング技術の進歩と医学への応用」(招待講演) フローサイトメリーによる生体解析の進歩 <u>西村智</u></p> <p>シンポジウム「再生と炎症、新たな展望」(招待講演) 生活習慣病における免疫・炎症性細胞のクロストーク <u>西村智</u> , 長崎実佳</p> <p>血栓形成のメカニズム <u>西村智</u></p> <p>2013.6.6-7. 仙台 第55回日本脂質生化学会 血清リン脂質・生合成系を標的とした新規メタボリックシンドロームマーカーの探索 <u>西村智</u>, 長崎実佳 , 真鍋一郎, 中村和宏, 大川龍之介, 奥平真一, 青木 淳賢, 矢富裕、小室 一成、永井良三</p> <p>2013.5.30-6.1. 山形 第35回日本血栓止血学会学術集会</p>
--	---

SPC シンポジウム .血小板生理機能への多面的アプローチ (座長・オーガナイザー)

-Novel approaches to platelet functions in vivo-

Discoid platelet aggregations and biogenesis of platelet visualized by in vivo molecular imaging

Nishimura S, Nagasaki M, Nagai R

Platelet aggregations and thrombopoiesis visualized by in vivo molecular imaging (学術奨励賞受賞講演)

Nishimura S

生体分子イメージングでみる血栓形成メカニズム

西村智

2013.5.20-22. 大阪 第69回日本顕微鏡学会学術講演会
シンポジウム「最新の光学イメージングと生体観察」(招待講演)

生体分子イメージングでみる炎症および血栓形成メカニズム

西村智

生体二光子分子イメージングでみる肥満脂肪組織における免疫・炎症細胞のクロストーク

西村智

生物の中のドラマ(写真コンクール)

西村智

2013.5.16-.18. 熊本 第56回日本糖尿病学会年次学術集会

生体二光子イメージングでみる肥満脂肪組織における免疫・炎症性細胞のクロストーク

西村智, 長崎実佳, 真鍋一郎, 江藤浩之, 小室一成, 永井良三

2013.5.3-7. Honolulu Immunology 2013

In vivo multi-photon molecular imaging technique visualizes immune and inflammatory cell cross-talks in metabolic diseases

Nishimura S, Nagasaki M

2013.4.25-26, 仙台 第86回日本内分泌学会学術総会 若手研究者シンポジウム (招待講演)

生体分子イメージングによる生活習慣病へのアプローチ

西村智

2013.4.12-13 東京 第50回臨床分子医学会

様式19 別紙1

	<p>生体分子イメージングでみる生活習慣病における免疫・炎症性細胞のクロストーク 西村智, 長崎実佳 そのほか</p> <p>一般向け 計1件 2014.2.28.NEXT シンポジウム 東京 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 西村智</p>
<p>図書 計12件</p>	<p>2014 Medicina Vo.51, No.4 590-593p 冠動脈硬化・急性冠症候群 急性血栓イベントを最新分子イメージングで解く 西村智</p> <p>細胞工学 vol33 no4 Hot press pp434-45. 脂肪組織中の制御性 B 細胞は肥満によって起こる脂肪組織炎症を負に制御する 西村智</p> <p>2013 Surgery Frontier Vol 21 No.1, pp76-80 生体分子イメージングで見る血管機能とその破綻 西村智</p> <p>臨床高血圧 Vol19, No.4 pp.12-18 生体分子イメージングによる微小循環の可視化と病態解析 西村 智</p> <p>日本血栓止血学会誌 2013, vol24, no.6, pp 588-592 生体分子イメージングによる血栓形成・血管機能の可視化 西村 智</p> <p>日本レーザー医学会誌 Vol 34 No.2 ,77-81pp 生体二光子イメージングによる生活習慣病の分子機構と慢性炎症の寄与 西村 智</p> <p>血栓止血学会誌 Vol 24, No.8, 396-401pp</p>

様式19 別紙1

	<p>生体分子イメージングによる血栓の可視化 <u>西村 智</u></p> <p>Vascular Medicine Vol 9 No. 1, 46pp-53pp 特集:慢性炎症から血管をみる 生体二光子イメージングによる生活習慣病の解析 <u>西村 智</u></p> <p>血液フロンティア 巨核球形成・血小板産生のメカニズムとその異常 2013 Vol 23 No.3 43-50pp <u>西村 智</u></p> <p>光アライアンス Vol24 No.9 7-11pp. 特集:光バイオプシー 生体二光子イメージングによる生活習慣病病態の可視化 <u>西村 智</u></p> <p>血栓と循環 Vo. 21 No1 82pp 学会トピックス No.4 日本循環器学会学術集会</p> <p>Thrombosis Medicine Vol3 No.2 特集血栓の画像化・イメージング 監修 西村 智 生体分子イメージングによる血栓の可視化 19-27pp <u>西村 智</u></p>
<p>産業財産権 出願・取得状 況</p> <p>計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件 (出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://www.invivoimaging/net/</p>

様式19 別紙1

<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>西村はいままで数多くの論文発表のほか、学会発表(年に50回以上)を行い、学会表彰も50回を超えている。さらに、現在、自治医科大学教員とし臨床講義・大学院講義・病院実習を多数回、行っている。講義では最新の病態学・解剖学・生物学を画像・動画をまじえて説明しているだけでなく、実習では、実際にマウスを用いた血栓イメージングの手法などを、若手研究者から大学学部生にまで伝えてきた。また、高校生のレベルまでさかのぼって教育を行っており、開成高校・武蔵高校・筑波大附属駒場高校の生徒に実際の実験手技を説明してきた。</p> <p>本研究については、多様な動画が得られるが、これは国民において科学技術への理解を得る上では非常に有用であった。アウトリーチ活動として、マスコミなどを利用し、動画を中心に、本技術の発信を継続して行っている(http://www.invivoimagign.net/参照)。一般国民には公開シンポジウムを中心に技術公開を行っている。さらに、医学生における教育にも利用し、講義などを中心に本技術への理解を得ている。所属機関においては、NEXT を中心としたパネル公開、ポスター発表などを行っているほか、大学主催の国際シンポジウムにも積極的に参加している。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載計2件</p>	<p>2013.10.25 日刊工業新聞Newsウェブ21 「東大、脂肪組織炎症の原因解明ー肥満で免疫細胞が減少」</p> <p>2013.10.25. 薬事日報「制御性B細胞、脂肪組織の炎症抑制-メタボ治療への応用に期待」</p>
<p>その他</p>	<p>さらに 2013 年にはドイツとの交流プログラムに参加している。</p> <p>2013 年 Junior Experts Exchange Program(若手研究者招聘事業)</p> <p>医療技術分野(イメージング技術および極小化医療) ドイツ連邦</p>

4. その他特記事項

受賞歴等

1. 2014.3.26. SFRRRI 2014 (17th Biennial Meeting of Society for Free Radical Reserach International), Antioxidants & Redox Signaling Young Investigator Award
2. 2014.3.22. CSL Behring Prof. Heimburger Award 2014
3. 2013.12. Olympus BioScapes Digital Movie Competition, Honorable Mention Award
4. 2013.8.7. 旭川 日本平滑筋学会 Techinal Innovation Award
5. 2013.8.1. 東京 日本病態生理学会 YIA 最優秀賞
6. 2013.6.29. 那覇 日本 NO 学会 YIA 最優秀賞

様式19 別紙1

7. 2013.5.30. 山形 日本血栓止血学会学術奨励賞
8. 2013.5.22. 大阪 平成 25 年日本顕微鏡学会奨励賞 II 生物系応用研究部門
9. 2013.4.12-.13. 東京 日本臨床分子医学会学術奨励賞
10. 2014.3.29. NHK「TV スペシャル 細胞」画像提供・出演
11. 2014.2.13. TV朝日「モーニングバード」画像提供
12. 2014.1.11. NHK 健康診断スペシャル チョイス 病気になったとき 画像提供
13. 2013.11.10. 最新医学 Vol68 No 11 トップランナーに聞く 最先端の医療に挑む若手研究者へのインタビュー
蛍光で見る動物の神秘
14. 2013.7.10. TBS「ドクタードクター」画像提供

実施状況報告書(平成25年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

1. 助成金の受領状況(累計) (単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	134,000,000	91,000,000	43,000,000	0	0
間接経費	40,200,000	27,300,000	12,900,000	0	0
合計	174,200,000	118,300,000	55,900,000	0	0

2. 当該年度の収支状況 (単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	5,063,867	43,000,000	0	48,063,867	48,063,867	0	0
間接経費	12,537,262	12,900,000	0	25,437,262	25,437,262	0	0
合計	17,601,129	55,900,000	0	73,501,129	73,501,129	0	0

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	34,649,417	セルアナライザー、抗体、試薬 他
旅費	3,720,554	研究成果発表(第86回日本内分泌学会、第55回日本脂質生化学学会) 他
謝金・人件費等	5,408,572	技術補佐員
その他	4,285,324	一次スクリーニング陽性細胞クローンの解析、国内学会参加費 他
直接経費計	48,063,867	
間接経費計	25,437,262	
合計	73,501,129	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
セルアナライザー	ソニー(株)製 SP6800ASP	1	19,950,000	19,950,000	2014/2/26	東京大学医学部 附属病院
				0		
				0		