

**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23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 特任准教授
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。つまり、三大疾病の元となる生活習慣病や悪性腫瘍の全ての根源は慢性炎症と考えられる。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。慢性炎症は、生体内における細胞間ネットワーク・情報伝達の破綻が本態と考えられ、単一の臓器や細胞種の異常から全てを説明することはできない。申請者は、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)の本態に迫る。特に免疫細胞・炎症性細胞の生体内での解析を行う。

2. 研究の実施状況

慢性炎症という病態は、生体内における細胞間ネットワークの破綻が本態と考えられ、単一の臓器や細胞種の異常から全てを説明することはできない。その為、従来の単一培養細胞を用いた遺伝子からのアプローチでは、細胞ネットワークのメカニズムを明らかにすることは難しかった。申請者は、近年ニポウ式レーザー共焦点顕微鏡、さらに二光子レゾナンス顕微鏡を生体に応用し、「生体内で細胞を”みて””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。その過程で、脂肪組織におけるB細胞が、脂肪組織における免疫の制御と全身のインスリン抵抗性に関わることを証明している(論文査読中)。すなわち、脂肪組織の間質の中には、その30%をも占める特異なB細胞が認められている。このB細胞はインターロイキン10を発現しており、脂肪組織の炎症を負に制御することが明らかになった。B細胞を欠損したマウス、及び除去したマウスでは、脂肪組織の炎症が惹起され、全身のインスリン抵抗性が増悪している。さらに、肥満脂肪組織ではCD8陽性T細胞が浸潤することも報告しているが、このT細胞は脂肪組織の炎症及び糖尿病病態に関わっていることが示されている。これらのT細胞・B細胞は脂肪組織内においてマクロファージと密接な関連を持ち、脂肪組織の炎症を制御する、重要な因子であることが明らかになった。将来的には、免疫細胞の賦活化機構を明らかにすることにより、脂肪組織の炎症をコントロールすることが可能になると考えられ、これらの知見は今後の肥満病態の解析に重要な一歩となり得る。

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>Inhibition of Stabilin-2 elevates circulating hyaluronic acid levels and prevents tumor metastasis Hirose Y, Saijou E, Sugano Y, Takeshita F, Nishimura S, Nonaka H, Chen Y-R, Sekine K, Kido T, Nakamura T, Kato S, Kanke T, Nakamura K, Nagai R, Ochiya T, Miyajima A PNAS 2012, in publication</p> <p>In vivo imaging visualizes discoid platelet aggregations without endothelium disruption and implicates contribution of inflammatory cytokine and integrin signaling. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Kakuta S, Iwakura Y, Takayama N, Ooehara J, Otsu M, Kamiya A, Petrich B, Urano T, Kadono T, Sato S, Aiba A, Yamashita H, Sugiura S, Kadowaki T, Nakauchi H, Eto K, Nagai R. Blood. 2012 ;119(8):e45-56.</p> <p>Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle. Kubota T, Kubota N, Kumagai H, Yamaguchi S, Kozono H, Takahashi T, Inoue M, Itoh S, Takamoto I, Sasako T, Kumagai K, Kawai T, Hashimoto S, Kobayashi T, Sato M, Tokuyama K, Nishimura S, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Yamazaki T, Ezaki O, Kawamura K, Masuda H, Moroi M, Sugi K, Oike Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R, Kamata K, Inoue K, Kodama T, Ueki K, Kadowaki T. Cell Metab. 2011;13(3):294-307.</p> <p>Adipose tissue remodeling and chronic inflammation in obesity visualized by in vivo molecular imaging method Nishimura S, Nagasaki M Joucrnal of Biorheology 2010, 24(1), 11-15.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計0件</p> <p>(未掲載) 計0件</p>
<p>会議発表 計40件</p>	<p>専門家向け 計39件</p> <p>2012.3.16-18. 日本循環器学会 福岡 Histological responses to pressure overload in fibroblast-specific Klf5-knockout mice observed by electron microscopy and two-photon excitation fluorescence microscopy Tada Y, Ogawa M, Zenpou H, Nishimura S, Suzuki J, Hirata Y, Isobe M, Nagai R</p> <p>Adipose Tissue Remodeling and Malfunctioning in Obesity Associated with Chronic Inflammation and Local Immunity Nishimura S, Ngasaki M, Manabe I, Eto K, Yamashita H, Nagai R</p>

In Vivo Imaging Visualizes Discoid Platelet Aggregations without Endothelium Disruption and Contribution of Inflammatory Cytokine and Integrin Signaling

Nishimura S, Ngasaki M, Manabe I, Eto K, Yamashita H, Nagai R

2012.3.10. 東京 第26回日本ペインクリニック学会東京・南関東地方会
生体分子イメージングで見る慢性炎症、生活習慣病、そして痛み

西村智

2012.3.8. 東京 第21回東京免疫フォーラム

生体分子イメージングでみる生活習慣病における免疫細胞のクロストーク

西村智、長崎実佳、真鍋一郎、江藤浩之、永井良三

2012.2.24. 東京 TSBMI シンポジウム

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細胞のクロストーク

西村智

2012.2.17-18. 名古屋 糖尿病肥満動物学会

生体分子イメージングでみる肥満脂肪組織炎症と局所免疫異常、T・B・マクロファージの相互作用

西村智、長崎実佳、真鍋一郎、江藤浩之、門脇孝、永井良三

2012.1.30-2.1. 仙台 レーザー学会学術講演会第32回年次大会

生体二光子イメージングによる慢性炎症下の病態解析

西村智、長崎実佳、真鍋一郎、江藤浩之、永井良三

2012.1.23. 大阪 関西医大セミナー大学院特別企画セミナー

生体分子イメージングでみる慢性炎症病態における

免疫細胞のクロストーク

西村 智

2011.12.13-16. 横浜 第34回日本分子生物学会年会

ワークショップ「How in vivo imaging approaches the molecular mechanism of common diseases?」(ワークショップオーガナイザー・座長・演者)

生体イメージングで明らかになる生活習慣病の分子メカニズム

西村智

2011.12.13-16. 神戸 先端医療振興財団臨床研究情報センター セミナー

生体分子イメージングによる慢性炎症病態の解析

西村智

2011.11.29. 東京 最先端イメージングセミナー

生体二光子イメージングの開発と生活習慣病への応用

西村智

2011.11.27-29. 幕張 第40回日本免疫学会学術集会 ワークショップ

ワークショップ 生体分子イメージングでみる肥満脂肪組織
 における慢性炎症・局所免疫異常
西村智, 長崎実佳, 真鍋一郎, 江藤浩之, 門脇孝, 永井良三

2011.11.5. 東京 第25回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会
 生体分子イメージングでみる肥満脂肪組織炎症と局所免疫異常
西村智, 長崎実佳, 真鍋一郎, 江藤浩之, 門脇孝, 永井良三

2011.10.20-21. 岐阜 第52回日本脈管学会
 シンポジウム「分子生物学から見た脈管学: 明日への展望」(招待講演)
 生体分子イメージングを用いた慢性炎症病態へのアプローチ
西村 智

2011.10.14-16. 名古屋 第73回日本血液学会学術集会
 新規生体分子イメージングによる血栓形成過程の解明及び骨髓免疫応答の可視化
西村 智, 長崎 実佳, 真鍋 一郎, 江藤 浩之, 永井 良三

2011.9.23-24. 淡路 第32回日本肥満学会 (口演・座長)
 生体分子イメージングでみる肥満脂肪組織における慢性炎症・局所免疫
西村智, 長崎実佳, 真鍋一郎, 江藤浩之, 永井良三

2011.8.31-9.2. 千歳 第20回日本バイオイメージング学会学術集会
 シンポジウム「免疫反応のイメージング」生体分子イメージングによる慢性炎症が引き起こす生活
 習慣病病態の解析 (招待講演)
西村 智

2011.8.25-26. 大阪 第52回人間ドック学会
 オートタキシンはメタボリックシンドローム・悪性腫瘍の診断に有用なバイオマーカーである
 長崎実佳, 西村智, 林直人, 真鍋一郎, 大川龍之介, 中村和宏, 宇野漢成,
 矢富裕, 永井良三

2011.8.20-21. 東京 第9回血液・血管オルビス
 生体分子イメージングによる血栓形成素過程の解析(Young Investigator's Award)
西村 智, 長崎 実佳, 真鍋 一郎, 江藤 浩之, 永井 良三

2011.8.3-4. 横浜 第75回日本循環器学会総会・学術集会
 Adipose Tissue Remodeling and Malfunctioning in Obesity Based on Chronic
 Inflammation and Abnormal Local Immunity
Nishimura S, Nagasaki M, Manabe I, Eto K, Yamashita H, Nagai R
 In Vivo Molecular Imaging Reveals Multi-cellular Kinetics of Developing
 Thrombus (Featured Research Session)
Nishimura S, Nagasaki M, Manabe I, Eto K, Yamashita H, Nagai R

2011.7.31. 東京 The 12th US-Japan-Asia Dialogue on Cardiovascular Diseases
 (Outstanding Best Presenter Award)

Rapid discoid platelet aggregation regulated by inflammatory cytokine- and integrin-dependent manner contributes to thrombus formation on intact endothelium

Nishimura S

2011. 7.23-28. the XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (invited speaker)

“Symposium Innovative imaging”

In vivo molecular imaging reveals multi-cellular kinetics of developing thrombus and underlying mechanisms

Nishimura S, Nagasaki M, Manabe I, Eto K, Nagai R

TRANSIENT ACTIVATION OF C-MYC EXPRESSION IS CRITICAL FOR EFFICIENT PLATELET GENERATION FROM HUMAN INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS

Takayama N, **Nishimura S**, Nakamura S, Shimizu T, Ohnishi R, Endo H, Yamaguchi T, Otsu M, Nishimura K, Nakanishi M, Sawaguchi A, Nagai R, Takahashi K, Yamanaka S, Nakauchi H, Eto K

2011.7.15-16. 札幌 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会

シンポジウム「炎症・免疫反応から動脈硬化を診る」Inflammation and Atherogenesis (招待講演)

In vivo imaging reveals inflammatory processes of adult common diseases

西村 智, 長崎 実佳, 真鍋 一郎, 江藤 浩之, 永井 良三

2011.7.12 岡山 第28回岡山ネフロトークフォーラム

生体分子イメージングの発達と応用、生活習慣病病態の解明をめざして

西村智

2011.7.6. 和光 レーザ顕微鏡研究会

生体二光子イメージングによる慢性炎症下の病態解析：生活習慣病病態の解明を目指して

西村 智, 長崎実佳, 真鍋一郎, 江藤浩之, 永井良三

2011.7.5. 千葉 平成20年度文部科学省「若手研究者の自立的環境整備促進」事業優れた若手研究型教員の人材育成システム 第7回千葉大学TTセミナー(招待講演)

生体分子イメージングによる生活習慣病病態の解析：肥満脂肪組織炎症・血栓形成過程の可視化

西村智

2011.7.1. 大阪 iFrec セミナー(招待講演)

In vivo multi-photon molecular imaging reveals inflammatory immune cell cross-talks in adult common diseases

Nishimura S

2011.6.27-29. 札幌 第63回日本細胞生物学会大会 (若手優秀発表賞最優秀賞)

生体イメージングにより明らかになる慢性炎症病態：肥満脂肪組織から血栓形成過程まで

In vivo molecular imaging reveals inflammatory processes in adult common diseases: from metabolic syndrome to thrombosis

Nishimura S, Nagasaki M, Manabe I, Eto K, Nagai R

2011.6.19-21. Leiden (Netherlands), 6th European Molecular Imagig Meeting

	<p>In vivo multi-photon molecular imaging technique reveals parenchymal and interstitial cell cross-talks in chronic inflammatory disease: from metabolic syndrome to thrombosis <u>Nishimura S</u>, Nagasaki M</p> <p>2011.6.15. 第 24 回 糖尿病フォーラム・イン・広島 生体分子イメージングによる慢性炎症を基盤とするメタボリックシンドローム病態の解析 <u>西村 智</u></p> <p>2011.6.5. 広島 第 24 回 糖尿病フォーラム・イン・広島（招待講演） 「糖尿病と炎症」生体分子イメージングによる慢性炎症を基盤とするメタボリックシンドローム病態の解析 <u>西村 智</u></p> <p>2011.5.19-21.札幌 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会（若手研究奨励賞最優秀賞） 生体分子イメージングでみる肥満脂肪組織炎症・局所免疫異常 <u>西村 智</u>, 長崎 実佳, 真鍋 一郎, 江藤 浩之, 門脇 孝, 永井 良三</p> <p>2011.5.15. 東京 日本栄養・食糧学会 シンポジウム「炎症と栄養の接点を探る」(招待講演) 生体分子イメージングによる生活習慣病病態の解析:慢性炎症を背景とする実質と間質の相互作用 In vivo molecular imaging reveals inflammatory cell cross-talks in adult common diseases <u>西村 智</u>, 長崎 実佳, 真鍋 一郎, 江藤 浩之, 永井 良三</p> <p>2011.5.12-13. 東京 第 53 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, 宇野漢成, 矢富裕, 林直人, 永井良三</p> <p>2011.5.9-13. China the Cold Spring Harbor Asia Conference on New Advances in Optical Imaging of Live Cells and Organisms (Symposium, Invited speaker) In vivo multi-photon molecular imaging technique reveals parenchymal and interstitial cell cross-talks in chronic inflammatory disease: from metabolic syndrome to thrombosis <u>Nishimura S</u>, Nagasaki M</p> <p>2011.4.6-9. Spain, 4th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome Adipose tissue remodeling and malfunctioning in obesity based on chronic inflammation and abnormal immunity <u>Nishimura S</u>, Nagasaki M</p> <p>一般向け 計1件</p> <p>2011.8.31-9.2. 千歳 第 20 回日本バイオイメーjing学会学術集会 公開講座・シンポジウム「バイオルミネッセンスとバイオイメーjingー基礎から臨床へ、医学・薬学・生命科学を支える最新技術ー」 生活習慣病とバイオイメーjing</p>
--	---

	<p><u>西村 智</u></p>
<p>図書 計14件</p>	<p>Medical Science Digest, 2012 38(4) 141-142. 生体二光子イメージングによる慢性炎症下の病態解析:生活習慣病の病態解明を目指して <u>西村 智, 長崎実佳</u></p> <p>実験医学 この一冊でデータがさえる! in vivo イメージングの原理と実践 血管 in vivo イメージングと生活習慣病への応用 <u>西村 智</u></p> <p>実験医学増刊 Vol3, no.2, page 244-251. 新しいステージに入った医科学研究と疾患解明 生体イメージングでみる生活習慣病病態の慢性炎症過程 <u>西村 智</u></p> <p>薬学雑誌 132(4), 425-431. 生体分子イメージングでみる生活習慣病:肥満脂肪組織炎症と血栓形成過程 <u>西村 智</u></p> <p>病理と臨床 Vol 30, No.2 特集「in vivo イメージング」 生活習慣病の in vivo イメージング 杉田 純一、<u>西村 智</u></p> <p>Coagulation & Inflammation Vol 6, No.1 13-15p. 生体イメージングにより明らかになる血栓形成過程 <u>西村 智</u></p> <p>最新医学 最新医学社 66 巻 10 号「分子イメージングの最先端」 2342 頁～2348 頁 生体分子イメージング手法でみる血栓形成過程と血小板機能 <u>西村智、長崎実佳</u></p> <p>血管生物医学事典 日本血管生物医学会 朝倉書店 脂肪組織の血管と肥満 38-39pp. <u>西村 智</u> 生体分子イメージングでみる血管 196-197pp. <u>西村 智</u></p> <p>月刊「Heart View」8 月号「血管・心筋再生はどこまで来たか」 MEDICAL VIEW Vol 15, no.8, 750-758pp. 生体分子イメージングでみる肥満脂肪組織リモデリングと血栓形成過程</p>

様式19 別紙1

	<p>西村 智、長崎 実佳</p> <p>Annual Review 血液 2011 中外医学社 168-173pp. 生体分子イメージングでみる慢性炎症を背景とした血栓形成過程と血小板機能</p> <p>西村 智</p> <p>化学と生物 日本農芸化学会会誌 Vol 49, No6, 385-391pp. 生体分子イメージングでみる肥満脂肪組織炎症と血栓形成過程</p> <p>西村 智、長崎 実佳</p> <p>血管医学 vol 12, no.2., 53-38 頁 —Vascular Biology & Medicine— 特集「新しく解明されつつある血栓の増大と成長の分子細胞機構」 生体分子イメージング手法でみる血栓形成過程と血小板機能</p> <p>西村 智、長崎 実佳</p> <p>臨床検査（医学書院） Vol 55, No.6, 574-580 頁 生体分子イメージングでみる肥満動物における脂肪組織炎症・免疫異常</p> <p>西村 智、長崎 実佳</p> <p>モデル動物利用マニュアル 疾患モデルの作製と利用 循環器疾患（LIC 社）218-225 頁 生体内分子イメージング手法</p> <p>西村 智、長崎 実佳</p>
<p>産業財産権 出願・取得状 況 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>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>下記の通り、学内・学外にむけて情報発信を行っている。</p> <p>2012.1.24. 大阪 関西医大講義「末梢循環と生体蛍光イメージングの進歩」</p> <p>2011.9.15.より2012.1.31. 健康と医学の博物館展示 第二回企画展「血管のひみつ」 展示</p> <p>2011.より”Adipocyte” Editorial Board</p> <p>2011.7.9. 筑波大学附属駒場高校 医学研究者むけ進路相談</p> <p>2011.6.24-26. 第 28 回日本医学会総会「わかつろ医学つころう！健康 EXPO2011 ウェブ&体験博覧会」にて画像・データ提供</p> <p>2011.4.22. 学内医学部学生むけ講義</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計6件</p>	<p>2012.3.18. TBS「カラダのキモチ 血管特集」画像提供</p> <p>2011.10.9. TBS「カラダのキモチ 血小板」画像提供</p> <p>2011.10.1. 日本テレビ「所さんの目がテン！」画像提供</p> <p>2011.7.31. TBS「カラダのキモチ 心筋梗塞」TV 出演</p> <p>2011.5.14 NHK 教育「テレビシンポジウム」 TV 出演</p> <p>2011.04.23. 日本テレビ「世界一うけたい授業」画像提供</p>
<p>その他</p>	<p>受賞</p> <p>2011.11.1. 東京 平成 23 年度日本医師会医学研究奨励賞</p> <p>2011. 9.1. Belfast, Northern Ireland, Andor 2011 Insight Award in the Life Sciences category</p>

様式19 別紙1

	2011.8.20-21. 東京 第9回血液・血管オルビス Young Investigator's Award 2011.7.31. 東京 The 12th US-Japan-Asia Dialogue on Cardiovascular Diseases, Outstanding Best Presenter Award 2011.6.28. 札幌 第63回日本細胞生物学会大会 若手優秀発表賞 最優秀賞 2011.5.20. 札幌 第1回日本糖尿病学会若手研究奨励賞最優秀賞
--	---

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成23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	47,900,000	0	86,100,000	0
間接経費	40,200,000	14,370,000	0	25,830,000	0
合計	174,200,000	62,270,000	0	111,930,000	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	39,600,000	0	0	39,600,000	34,330,939	5,269,061	0
間接経費	14,370,000	0	0	14,370,000	14,370,000	0	0
合計	53,970,000	0	0	53,970,000	48,700,939	5,269,061	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	24,559,075	マウス、抗体、試薬 他
旅費	1,436,128	研究成果発表・打合せ旅費(北海道大学、大阪大学他)
謝金・人件費等	6,117,496	技術補佐員、派遣技術職員
その他	2,218,240	学会参加費 他
直接経費計	34,330,939	
間接経費計	14,370,000	
合計	48,700,939	

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
該当無し				0		
				0		
				0		