

## Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—

## 研究成果最終報告書&lt;概要&gt;

施設・所属: 東京大学循環器内科 氏名 西村 智

1. 概要の構成は自由ですが、研究助成報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 枚数は1ページでまとめてください。(図表、写真などの添付を含む)

申請者は「生体内で細胞をみて、働きを知る」「生体分子イメージング手法」を独自に開発し、肥満脂肪組織における免疫細胞の形質転換と相互作用に注目し研究を進めてきた。肥満脂肪組織における脂肪組織リモデリングの詳細(2007 Diabetes)、微小循環における炎症性の細胞動態(2008 J Clin Invest)、さらに肥満脂肪組織におけるCD8陽性T細胞の役割について(2009 Nat Med)、可視化手法を中心に明らかにしてきた。最近では、脂肪組織におけるB細胞の新たな抗炎症作用についても検討を進めている他、血栓症の分子メカニズムの解明(2010 JCI, 2011 JEM, 2012 Blood)も行っている。

**申請者が独自に開発した生体分子イメージングの意義**

申請者は慢性炎症を背景とする生活習慣病病態の解明を目指して、個体における組織・細胞・細胞内小器官レベルでの「生体分子イメージング手法」を独自に確立し、「個体で細胞をみる」ことにより、今までに細胞内で得られた知見と個体全体の表現系の情報を結びつけることを可能にした。申請者の蛍光を用いた手法では、現状で生体内の細胞をサブミクロンレベル、かつ、リアルタイムで見ることが可能であり、圧倒的に得られる情報が多い。本手法は申請者が独自に開発したもので、世界最高水準の時間空間解像度で、マルチカラーで生体内の多様な現象を可視化可能でありきわめて独自性が高い。本手法を用いて、主にメタボリックシンドロームにおける肥満脂肪組織の役割、及び、血栓形成過程の詳細について明らかにしてきた。

**肥満に伴う脂肪組織リモデリングと機能異常の可視化**

申請者はまず、上記手法によって、肥満動物モデルの脂肪組織の形態・機能変化を検討した。すなわち、肥満内臓脂肪組織では、多くの脂肪細胞の肥大と共に、血管新生及び脂肪細胞分化が観察され、周囲には活性化マクロファージ浸潤を認めた(2007 Diabetes)。申請者は、さらに肥満した脂肪組織内で炎症性の細胞動態が生じ、活性化マクロファージが肥満脂肪組織に浸潤していく過程を明らかにした(2008 JCI)。これらの結果は、肥満脂肪組織がまさに炎症の場であることをはじめて明確に可視化手法で示すものであり、肥満脂肪組織における詳細な多細胞からなる機能異常を明らかにした。

**CD8T細胞の重要**

申請者はFACSを用いた網羅的解析から、脂肪組織の間質には多くのリンパ球が存在し、肥満に伴いCD8T細胞の増加し、炎症性マクロファージの浸潤の初期のトリガーとなり、脂肪組織、ひいては全身の炎症を増幅していることも明らかにした(2009 Nature Medicine)。つまり、異常な肥満脂肪組織における局所免疫が、全身及び肥満脂肪組織の炎症と糖尿病病態を引き起こしているという新たなコンセプトが示されている。

**血栓形成過程の可視化**

申請者はさらに生体内での血栓形成を、「単一血小板レベル」ではじめて可視化しており、血小板における遺伝子の詳細な機能解析等が可能となった。申請者はLnkというアダプター蛋白に注目して実験を進め、Lnkが血小板血栓の安定化に寄与している事をイメージング手法により示した(2010 J Clin Invest)。さらに血管内皮の炎症性サイトカインの発現が血栓性に重要であることを示している(2012 Blood)。さらにヒトiPS由来人工血小板の機能解析も行っており、本手法は血栓止血領域においては、きわめてインパクトが高い手法であるといえる。

従来の分子生物学を用いた実験的アプローチでは細胞・個体のそれぞれが独立した実験系により評価されてきた。しかし、多くの細胞種の相互作用が実際の病態形成に関与することが明らかになるにつれて、両者の知見を結びつけるイメージング技術の開発が求められるようになってきた。本研究で用いられた「生体分子イメージング手法」はこれらの細胞間相互作用・細胞機能を生体内で可視化するものであり、きわめて独自性が高い。申請者の手法はその有用性と独創性から多くの学会で注目されていることは、申請者の数多くの受賞歴に現れており、論文発表も精力的に行っている。

## Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—

## 研究成果最終報告書&lt;発表実績/予定一覧&gt;

施設・所属: 東京大学循環器内科 氏名 西村 智

|   | 発表時期 | 発表学会または論文掲載/投稿誌                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 2012 | In vivo imaging visualizes discoid platelet aggregations without endothelium disruption and implicates contribution of inflammatory cytokine and integrin signaling.<br><u>Nishimura S</u> , Manabe I, et al.<br><i>Blood</i> , 2012 ;119(8):e45-56.                                                                        |
| 2 | 2012 | Inhibition of Stabilin-2 elevates circulating hyaluronic acid levels and prevents tumor metastasis<br>Hirose Y, Saijou E, Sugano Y, Takeshita F, <u>Nishimura S</u> , et al.<br><i>PNAS</i> , 2012, in publication                                                                                                          |
| 3 | 2011 | Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle.<br>Kubota T, <u>Nishimura S</u> , et al.<br><i>Cell Metab.</i> 2011;13(3):294-307.                                                                                                                               |
| 4 | 2010 | Transient activation of c-MYC expression is critical for efficient platelet generation from human induced pluripotent stem cells.<br>Takayama N, <u>Nishimura S</u> , et al.<br><i>Journal of Experimental Medicine</i> ,<br>2010; 207(13):2817-2830                                                                        |
| 5 | 2010 | Lnk/Sh2b3 regulates integrin alpha-IIb-beta3 outside-in signaling in platelets leading to stabilization of developing thrombus in vivo<br><u>Nishimura S</u> , and Takizawa H, Takayama N, et al.<br><i>the Journal of Clinical Investigation</i> . 2010;120(1): 179-190.                                                   |
| 6 | 2010 | Adipose tissue remodeling and chronic inflammation in obesity visualized by in vivo molecular imaging method<br><u>Nishimura S</u> , Nagasaki M.<br><i>Journal of Biorheology</i> , 2010, 24(1), 11-15.                                                                                                                     |
| 7 | 2010 | Essential in vivo roles of the c-type lectin receptor CLEC-2: Embryonic/neonatal lethality of CLEC-2-deficient mice by blood/lymphatic misconnections and impaired thrombus formation of CLEC-2-deficient platelets.<br>Suzuki-Inoue K, Inoue O, <u>Nishimura S</u> , et al.<br><i>J Biol Chem</i> . 2010 285(32):24494-507 |
| 8 | 2010 | Cardiac fibroblasts are essential for the adaptive response of the murine heart to pressure overload<br>Takeda N, Manabe I, <u>Nishimura S</u> et al.<br><i>J Clin Invest.</i> , 2010, 120(1): 254-265.                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2010 | <p>Structural Heterogeneity in the Ventricular Wall Plays a Significant Role in the Initiation of Stretch-Induced Arrhythmias in Perfused Rabbit Right Ventricular Tissues and Whole Heart Preparations</p> <p>Seo K, Inagaki M, <u>Nishimura S</u>, et al.</p> <p><i>Circ Res</i>, 2010, 106,176-184.</p> |
| <p><b>研究助成期間中授賞歴</b></p> <p>平成 22 年 日本循環器学会第 19 回八木賞</p> <p>平成 22 年 第 33 回日本微小循環学会総会 Young Investigator Award 最優秀賞</p> <p>平成 22 年 日本顕微鏡学会バイオメディカルニューマイクロスコープ分科会 最優秀演題</p> <p>平成 22 年 日本バイオオロジー学会論文賞</p> <p>平成 22 年 第 16 回武田科学振興財団生命科学シンポジウム Excellent Poster Award</p> <p>平成 23 年 第 1 回日本糖尿病学会若手研究奨励賞</p> <p>平成 23 年 第 63 回日本細胞生物学会大会 若手優秀発表賞 最優秀賞</p> <p>平成 23 年 The 12th US-Japan-Asia Dialogue on Cardiovascular Diseases, Outstanding Best Presenter Award</p> <p>平成 23 年 第 9 回血液・血管オルビス Young Investigator's Award</p> <p>平成 23 年度日本医師会医学研究奨励賞</p> <p>平成 23 年 Andor 2011 Insight Award in the Life Sciences category</p> <p>平成 23 年 The 1st Annual International Meeting of The Society of Molecular Imaging, The Best Oral Presentation</p> <p>平成 23 年 ATVB session 2012, Kenneth M. Brinkhous Young Investigator Prize in Thrombosis Finalist</p> <p>平成 24 年 第 16 回日本心血管内分泌代謝学会 高峰譲吉研究奨励賞</p> <p>平成 24 年 日本分子イメージング学会 最優秀発表賞</p> <p>平成 24 年度日本肥満学会学術奨励賞</p> <p>平成 24 年 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry, Best Picture Award</p> |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>メディア紹介</b></p> <p>2012.4.11. NHK「ためしてガッテン」画像提供</p> <p>2012.4.1. BS 日テレ「医療の扉」画像提供</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>2011.02.28. 日刊工業新聞第一面 血管内部を瞬時観察 東大がシステム マウスの血栓も確認</p> <p>2010.12.4. NHK 教育 TV サイエンス ZERO 「バイオイメージングが医療を変える」TV 出演</p> <p>2010.6.3. Medical Tribune 第 47 回臨床分子医学会 機能的な血小板を分化誘導</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>Outreach</b></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. 筑波大学付属駒場高校 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「わかって医学つくろう！健康 EXPO2011 ウェブ&amp;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>2010.10.28. 学内医学部生むけバイオイメージング実習講義</p> <p>2010.4.30. 学内医学部学生むけ講義</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |