

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出
2. 研究開発課題名：次世代の生体イメージングによる慢性炎症マクロファージの機能的解明
3. 研究開発代表者： 石井 優（国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科 教授）
4. 研究開発の成果

炎症が慢性化する機構を明らかにし、慢性炎症を早期に検出して制御する基盤技術を開発し、次世代の医療技術の開発を目指す当該領域において、本研究開発では、特に最新の生体イメージング技術と最新の医学・生物学の知識を融合させた学際的なアプローチにより、慢性炎症過程の時系列を明らかにすることで、その発症や増悪機構を実体的に解明することを目的としていた。生体イメージング技術により生理・病理現象の時系列をつぶさに解析することで、慢性炎症の過程で最初に何が起きるのか、また急性炎症と慢性炎症ではその過程が如何に異なるか、などについて具体的に解明することが可能となり、さらにそれらの知見を元に、慢性炎症の発症・増悪を制御するその細胞・分子機序を明らかにすることで、画期的な慢性炎症疾患治療法の開発につながる研究成果を挙げる事ができた。

具体的には、「光学・生物学的な要素技術開発による慢性炎症可視化のための生体イメージング系の確立」と、「慢性炎症のモデル系としての肥満脂肪組織における単球・マクロファージ機能の時空間制御、およびそれらによる炎症の慢性化機序を解明」の大きく 2 つのアプローチを並行して進めてきた。これらの技術開発を活用することにより、関節リウマチなどの慢性炎症疾患で骨組織を破壊するマクロファージである破骨細胞の動的制御機構を初めて明らかにすることに成功してきた。さらに、マクロファージや破骨細胞の機能分化が細胞の置かれた微小環境、特に酸素化による好氣的代謝によって微調整される機構を解明し、慢性炎症などにおけるマクロファージの機能分化を生体内での制御機構を明らかにした。

また特筆すべき成果として、肥満に伴う脂肪組織の慢性炎症過程をタイムラプス解析することが可能となり、慢性炎症の「初期現象」として脂肪組織に存在するマクロファージの動態が活性化することを発見し、この慢性炎症の「初期現象」を誘導する重要なトリガー分子として S100A8 の同定に成功した。S100A8 は脂肪組織に急性炎症を誘導した際には上昇せずに、慢性炎症でのみ上昇が見られた。また、S100A8 は基本的には細胞外に分泌されるたんぱく質であるため、血清での測定が可能である。このため、S100A8 が慢性炎症の初期現象を感知して早期に発見するバイオマーカーとなり得ることが示唆される。また、S100A8 の機能を阻害する分子（モノクローナル抗体など）をモデルマウスに投与することで、肥満に伴って脂肪組織で誘導される慢性炎症を抑え、肥満が進行した時点でも、耐糖能異常などの生活習慣病の発症を抑制することができた。この成果は、肥満と生活習慣病の発症をつなぐ慢性炎症を断ち切ることにより、糖尿病などを根元から食い止める画期的な治療法の開発につながる事が期待されている。以上まとめると、本研究開発では、従来は限られた視野で短期間の観察しかできなかった生体イメージング技術を昇華させ、慢性炎症過程をその時系列を追って実体的に解析することを可能とした。さらにそれにより、典型的な慢性炎症モデルである、肥満誘導の脂肪慢性炎症の過程を詳細に解析し、この初期トリガー分子 S100A8 を同定するなどの生物学上の研究成果を挙げる事ができた。この分子は現在、慢性炎症のバイオマーカーや治療標的としても有望視されており、本研究は今後の新しい医療技術の開発としても大きな貢献をもたらした。