

生体イメージングでみる慢性炎症を基盤とする生活習慣病態

西村 智、長崎 実佳、真鍋 一郎、江藤 浩之、永井 良三

(東京大学医学系研究科循環器内科・TSBMI、JST さきがけ「光の利用」)

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きた。メタボリックシンドロームでは、遺伝子素因に加えて、内臓肥満・加齢・喫煙などの外的誘因が加わって、全身・局所に持続的かつ低レベルの慢性炎症が持続し、様々な病態を形成している。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效薬が存在せず、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、「生体内で細胞をみて、働きを知る」「生体内細胞イメージング手法」を独自に開発し、生体内の組織構築や細胞動態を手取るように可視化した。本手法を用いて、慢性炎症病態の解明を目指した。

まず、メタボリックシンドロームを研究目標として、本手法を肥満脂肪組織に適応したところ、肥満に伴って炎症性の細胞集団が肥満脂肪組織に生じ、その中では、新たな脂肪細胞分化・血管新生・炎症性マクロファージの浸潤が生じていることが示された (Nishimura et al, 2007 Diabetes)。また、肥満に伴って脂肪組織内では「炎症」が起きていることが示唆されていたが、その生体内での細胞ネットワークの詳細な機序が明らかとなった。すなわち、肥満脂肪組織微小循環における血管壁での白血球や血小板の rolling・adhesion といった炎症性の細胞動態を可視化し、血管内皮・白血球・血小板の3種の細胞の異常な相互連関が脂肪組織での炎症を増幅していることが示された。全身性の液性因子だけではなく、肥満脂肪組織局所での炎症性の相互作用・情報伝達異常が病態形成に重要であると考えられた (Nishimura et al, 2008 J Clin Invest)。さらに、近年、脂肪組織の間質に多くのリンパ球が存在することを見だし、肥満脂肪組織において CD8 陽性 T 細胞が浸潤し、炎症性マクロファージの浸潤を引き起こし脂肪組織の炎症を増幅し、最終的に糖尿病病態を悪化させていることを示した (Nishimura et al, 2009 Nature Medicine)。

本手法では単一血小板すら生体内で可視化可能であり、レーザー照射と組み合わせて、血栓形成過程における単一血小板の動態が可視化された。本手法を用いて Lnk というアダプター蛋白が生体での血栓の安定化に寄与することを明らかにした (Nishimura et al, 2010 JCI)。生体イメージング手法はいままで想像するしか出来なかった生体内での血栓の形成過程の詳細を可視化するものであり、ヒト iPS 細胞由来の血小板の生体内動態も明らかになりつつある。