

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: 炎症慢性化の早期診断を目指した色素化合物による炎症細胞機能の計測・可視化技術の研究開発
プロジェクトリーダー	: キヤノン(株)
所属機関	: キヤノン(株)
研究責任者	: 田畑泰彦(京都大学)

1. 研究開発の目的

炎症反応の慢性化が多く疾患に共通した基盤病態として注目されている。炎症組織で発現されるマクロファージの多様な機能が病態形成に重要な役割を果たすと考えられており、機能状態の異なるマクロファージサブタイプを計測・可視化する技術が求められている。本研究開発は、シーズ色素化合物の生きた細胞への移行蓄積性という、抗体とは差別化された手法によって、機能状態の異なるマクロファージサブタイプの識別可能性を検証すること、および炎症慢性化に伴うマクロファージサブタイプの細胞機能の変化を特定するため、それらの網羅的な遺伝子発現を解析することを目的とした。

2. 研究開発の概要

①成果

実炎症組織に浸潤しているマクロファージサブタイプ M1/M2 のシーズ色素化合物による染色性をフローサイトメトリーにより検証した。in vitro で分化誘導したサブタイプとは異なり、実炎症組織由来のサブタイプの染色強度に実用的な差異は認められなかった。しかしながら、マクロファージの中にシーズ色素染色性の異なるサブセットを見出し、色素の移行蓄積性という、抗体に代わる新たな指標での、マクロファージサブセット識別の可能性が確認された。また炎症慢性化に伴うマクロファージサブタイプでの機能状態の変化を特定するために、ソーティングにより分取した M1/M2 サブタイプの網羅的遺伝子発現解析を行い、特徴的な発現パターンを示す遺伝子群を多数見出した。

研究開発目標	達成度
①急性炎症あるいは慢性炎症モデル動物において、特異的に存在する、あるいは顕著に増加する、あるいは特徴的な発現パターンを示すマクロファージのサブセットを見出す。	①慢性炎症モデルにおいて、顕著に増加するマクロファージ M1 サブタイプのサブセットを見出した。またセルソーターで分取したマクロファージサブタイプ M1/M2 の網羅的遺伝子発現解析から特徴的な発現パターンを示す遺伝子群を見出した。
②シーズ色素化合物のマクロファージ細胞内への移行、蓄積性の検証に基づく分類、および M1 選択性を有する化合物と M2 選択性を有する化合物から少なくとも1種について、関与するトランスポーターの絞り込み。	②マウス骨髄から分化誘導したマクロファージ M1/M2 サブタイプに対する移行蓄積性の違いにより、シーズ色素化合物群を評価・分類した。また、遺伝子発現のノックダウンに伴う移行蓄積性を評価し、排出トランスポーターの関与を明らかにした。

②今後の展開

見出された特徴的な発現パターンを示す遺伝子群の中から、炎症反応の中で果たすマクロファージの生物学的機能を考慮した選択を行い、その遺伝子発現およびそれに起因する生物学的機能が、炎症慢性化

の予兆を捉える指標と成り得るか、可能性を検証する医学生物学的研究を行う。同時に、炎症慢性化の指標となる生物学的機能を計測・可視化するための色素化合物を設計・合成し検証する開発研究を行う。このために本研究開発のフォーメーションを持続・発展させて取り組んでいく。

3. 総合所見

目標通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。

新たな知見が得られたことは学術的に意義深い。マクロファージサブタイプの識別が臨床現場でどのように応用・適用できるのかに関しては、臨床ニーズと照らしてその有用性をよく検討すべきである。特許出願がなされている点や新しい知見が得られたこと、また次のステップに向けて課題が絞られた点は評価できる。