

「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」
平成 22 年度採択研究代表者

H26 年度 実績報告書

石井 優

大阪大学大学院医学系研究科
教授

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

§1. 研究実施体制

(1)「石井」グループ(大阪大学)

① 研究代表者:石井 優 (大阪大学大学院医学系研究科、教授)

② 研究項目

- ・次世代イメージング基盤技術開発
- ・慢性炎症探索研究

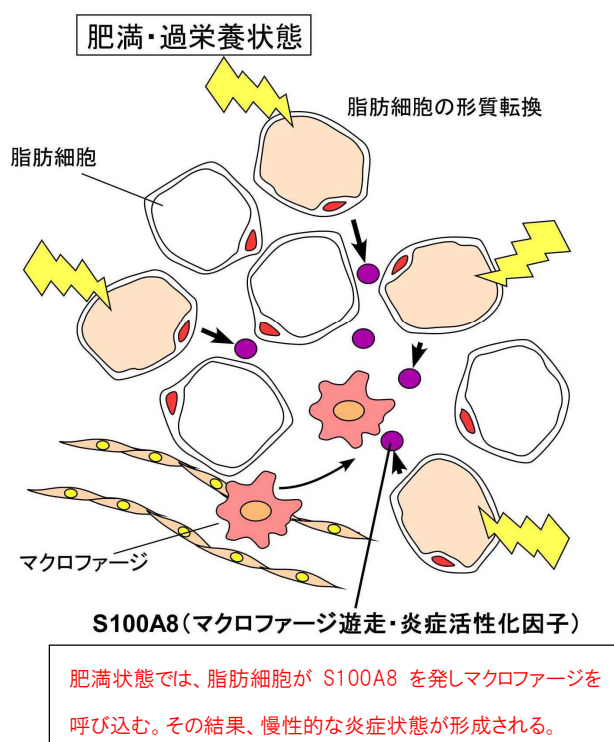
§2. 研究実施の概要

本 CREST 研究の目的は、研究代表者が有する最新の生体イメージング技術を駆使して、慢性炎症の発症・増悪機序を実体的に解明することである。特に、慢性炎症が急性炎症とどのように異なるか、その詳細な細胞・分子生物学的機序を解明して、生活習慣病を初めとする慢性炎症によって惹起される疾患に対する新しい治療法の開発を目指している。具体的には、「光学・生物学的な要素開発による次世代の生体イメージング研究の確立」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つの課題を並行して協調させながら進めてきた。

具体的な研究成果としては、独自に開発した生体イメージング実験系を用いて、肥満に伴う慢性炎症の過程を詳細に解析した結果、脂肪慢性炎症を引き起こすきっかけとなる現象とそのトリガー分子を発見した。今回の研究では、通常、高カロリーの食事を数週間連続して摂取し続けると、外見的にも肥満になり脂肪細胞も肥大化するが、イメージングで経過を観察すると、そうなるずっと前(高カロリーの食事を摂取してわずか5日後)、肥満になる前から、脂肪組織内での炎症性マクロファージの動きが活性化していることを突き

止めた。さらに解析を進めると、この時期には、脂肪細胞は見た目には変化はないが、形質が少し変化してきており、S100A8 というマクロファージ遊走・炎症活性化因子を放出するようになっていることが分かった。さらには、この S100A8 を抑えることで、マクロファージの遊走を抑え、肥満に伴う慢性炎症の進行を抑制することに成功した。

まとめると、今回の研究により、肥満に伴う脂肪慢性炎症の、最初期の過程を捉えることに成功し、そのトリガー分子として S100A8 を同定した。この分子を抑えることで、慢性炎症に伴う様々な生活習慣病の発症を根元から食い止めることができる、新しい画期的な治療法が今後開発されることが強く期待される。



本年度の代表論文

- 1) Sekimoto et al., Visualized macrophage dynamics and significance of S100A8 in obese fat. *Proc Natl Acad Sci USA*, published online, 2015.
- 2) Nishikawa et al., DNA methyltransferase 3a regulates osteoclast differentiation by coupling to an S-adenosylmethionine-producing metabolic pathway. *Nat Med*, 281-287, 2015.