

研究 成果 報告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	生体二光子分子イメージングによる生活習慣病の分子細胞病態解析				
研究テーマ (欧文) AZ	In vivo two photon imaging analysis of adult common diseases				
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)ニシムラ	名)サトシ	研究期間 B	2013 ~ 2014 年
	漢字 CB	西村	智	報告年度 YR	2015 年
	ローマ字 CZ	NISHIMURA	SATOSHI	研究機関名	東京大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	東京大学循環器内科・システム疾患生命科学による医療技術開発拠点 特任研究員 自治医科大学分子病態研究部 教授 (兼務)				
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめて下さい。)</p> <p>本研究では、生命現象を蛍光二光子顕微鏡を用い高速・高解像度で手に取るように可視化する「生体二光子分子イメージングシステム」を独自に開発した。生体内部で秒 30 コマの時間解像度、回折限界の空間解像度、4 色フルカラーは世界にも類をみないものであり、圧倒的に得られる情報量が多く、生活習慣病に対してもアプローチが可能になった。</p> <p>代謝性疾患では肥満に伴う脂肪組織炎症の発生過程を明らかにし、抗糖尿病・肥満治療の標的となる分子・細胞機序を複数同定した。脂肪組織炎症に関してはCD8陽性T細胞に加え、制御性B細胞の存在を明らかにした。さらに、免疫賦活化に対するリゾリン脂質の関わりを本イメージングを用いて明らかにしている。</p> <p>造血に関しては骨髓イメージングを行い破裂型の血小板造血を同定し、炎症性サイトカインとして知られるIL-1αが急性の血小板造血を促進する過程をバイオイメージングにより可視化し証明した。血小板がどのように生体内部で振る舞い、活性化とともに血栓形成し、心血管イベントを引き起こすか、すべてのステップを可視化解析し、炎症と血栓をつなぐ分子機序を明らかにした。また、iPS 細胞由来人工血小板の生体内の機能評価を行い、iPS 細胞を用いた細胞療法を生体につなげるため必要な「作成した細胞が正しく機能しているか」を生体で評価する手法を提示している。</p>					
キーワード FA	二光子顕微鏡	炎症	生活習慣病	血栓	

(以下は記入しないで下さい。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC					シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい。）										
雑誌	論文標題 ^{GB}	IL-1alph induces thrombopoiesis through megakaryocyte rupture in response to acute platelet needs								
	著者名 ^{GA}	Nishimura S, Nagasaki M, et al.	雑誌名 ^{GC}	J Cell Biology						
	ページ ^{GF}	453~466	発行年 ^{GE}	2	0	1	5	巻号 ^{GD}	209	
雑誌	論文標題 ^{GB}	ENPP2 contributes to adipose Tissue expansion and insulin resistance in diet-induced obesity								
	著者名 ^{GA}	Nishimura S, Nagasaki M, et al.	雑誌名 ^{GC}	Diabetes						
	ページ ^{GF}	4154~4164	発行年 ^{GE}	2	0	1	4	巻号 ^{GD}	63	
雑誌	論文標題 ^{GB}	Adipose natural regulatory B cells negatively control adipose tissue inflammation								
	著者名 ^{GA}	Nishimura S, Manabe I, et al.	雑誌名 ^{GC}	Cell Metabolism						
	ページ ^{GF}	759~766	発行年 ^{GE}	2	0	1	3	巻号 ^{GD}	18	
図書	著者名 ^{HA}									
	書名 ^{HC}									
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}		
図書	著者名 ^{HA}									
	書名 ^{HC}									
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}		

欧文概要^{EZ}

In the adult common diseases, complex cellular interplay takes place in living animals. However, conventional microscopic approach was not sufficient for analyzing in cell dynamics and functions in vivo. We applied in vivo imaging technique based on multi-photon microscopy to circulating vessels to reveal the multicellular processes during thrombus development and artery contraction reactions. First, we visualized the cell dynamics in microcirculation including single platelet behavior, and assessed dynamic cellular interplay in novel thrombosis models to elucidate the underlying cellular mechanisms of ischemic diseases. Second, we applied this technique to reveal cellular and molecular mechanisms of chronic inflammatory status in obese adipose tissue. Third, we revealed new thrombopoiesis mode from bone marrow megakaryocytes. Rupture type platelet biogenesis was regulated by inflammatory cytokine: IL-1alpha. In addition, we visualized detailed structures of femoral artery in living animals, and the artery contraction reactions against ROS stimulation. We directly measured the ROS and NO counterbalances during contractions of vascular smooth muscle cells by fluorescent indicators. Images were analyzed and quantified by novel three-dimensional tracking software. In conclusions, two photon microscope technique will be powerful tools to elucidate the molecular mechanisms in broad diseased conditions.