

SINUSOID NEWS

肝類洞壁細胞研究会ニュース

第1号
2004年3月発行

目次

・発刊のことば	代表世話人	谷川久一	P1
・第17回肝類洞壁細胞研究会報告	第17回当番世話人	有井滋樹	P1
・第18回肝類洞壁細胞研究会のお知らせ	第18回当番世話人	白鳥康史	P2
・第12回国際肝類洞壁細胞シンポジウムのお知らせ	国際組織委員	内藤 眞、白鳥康史	P2
・第11回国際肝類洞壁細胞シンポジウム報告		和氣健二郎	P3
・Hans Popper 生誕 100 年記念 Falk 肝臓週間に出席して		和氣健二郎	P3
・Popper 教授の思い出		谷川久一	P4
・肝類洞壁細胞研究会役員			P4
・平成 14 年度肝類洞壁細胞研究会（事務局分）会計報告			P4
・編集後記		和氣健二郎	P4

発刊のことば

この度、本研究会の世話人会で、同研究会ニュースを発刊することが決まりました。本研究会は、1987 年第1回の研究会が久留米で開催されてから、新潟で行われた第12回まで、同研究会で発表された演題についての Proceeding を肝類洞壁細胞研究の進歩 (Progress in Hepatic Sinusoidal Cell Studies) として毎年出版してまいりましたが、ここで発表された内容の多くが、他の Journal にも発表されることもあり、重複を避けるため、この発刊を止めることになりました。しかし、これに代わるものとして、本研究会を更に盛り上げ、会員相互の連携を高めるために、このニュースを発刊することにしました。

本研究会の発足当時は、いまだ本邦における肝臓研究の中で、類洞壁細胞の重要性の認識は少なかつたこともあって、この方面での本邦における研究の推進のために発足したわけですが、第10回で私の定年退職もあり、この会を始めた初期の目的は達成されたとの認識で本研究会を解消するつもりでした。しかし現在、類洞壁細胞の一つである肝星細胞 (hepatic stellate cell) 1つをとってみても、肝における線維産生細胞としての役割のみならず類洞血流のコントロールの主役をしていることをはじめ、まだまだ新しい役割が考えられてきております。この様に、この類洞壁細胞の研究は、まだまだ必要であることから、各位の強い要望で、この研究会を存続することになったわけです。

この方面の研究では、本邦の研究が他国に比べて最も活発で、また臨床との関連という特徴もあります。また肝臓研究の中で、肝臓と免疫との関連の重要性があります。Pit 細胞 (NK 細胞) のみならず、NKT 細胞などの肝内のリンパ系細胞の研究も、本研究会の主題の1つと考えられます。

そういう意味で今後の本研究会の発展、すなわち本邦における肝類洞壁細胞研究のさらなる発展を願って、このニュースの発刊を企画したわけです。

幸いにも、和氣先生に編集長になっていただきました。どうぞ本研究会の発展と共に、このニュースにも御支援下さいませようお願いいたします。

(代表世話人 谷川久一)

第17回肝類洞壁細胞研究会報告

本研究会には第2回から欠かさず参加させていただいており、その年の研究を師走に発表することを一つの目標としていた。不安と期待の中で発表し質問を受けることにより、また他施設の発表を聞き討論に加わり、さらには個人的に情報を交換することにより、密かに来年の構想を練った。このように非常に思い入れの強い研究会をお世話させていただくことを大変光栄に思いつつ、昨年12月13日、14日に東京パレスホテルにおいて肝類洞壁細胞研究会を100余名の参加者のもと開催した。研究会の中心は一般演題であるが、31題の発表をいただいた。着実に継続発展しているもの、新しい着想によるものなどいずれもレベルの高いものであり、若い研究者の発表が多いことも喜ばしいことであった。特別講演は臨床的、生化学的、遺伝子医学的課題ということでそれぞれ、山口大 坂井田功先生 (肝線維化治療の新展開)、慶応大 末松誠先生 (ガス分子による生体制御の生物学からみた肝臓機能の統合様式)、東京医科歯科大 稲澤諒治先生 (ポストシーケンス時代のゲノム解析と疾患遺伝子の探索) とした。いずれも素晴らしい講演を賜った。会期中、殆どの参加者は席を離れることなく、会場は常に満席に近い状態であった。

研究会の良さは研究者の肉声を間近で聞き、リアルタイムに討議できることであり、そのためには研究会の規模が鍵となる。肥大しすぎると自己矛盾に陥り、繁栄がいずれ墮落につながることも多い。この点に関して本研究会はいい形で存続しており、今回もその伝統は維持されたと感じた。会の雰囲気も爽やかな討議をする上で大切であるが、座長、コメンテーターの先生方には厳しさと和みの良いバランスを生みだしていただいた。肝類洞は酸素基質などの物質交換の要であり、肝臓の病態生理研究の格好の標的と考える。今後とも、是非、能力ある若い研究者が参画されることを強く祈念するとともに、一外科医としてもリサーチマインドを持ち続け、本研究会を一つの基盤として研鑽したく思う。また、今回、二人の外科医が世話人になられたことも嬉しく心強く思う。

第18回研究会は岡山大学 白鳥康史教授により主宰される。今年の年末に会員の先生方とお会いできることを楽しみにしたい。

(第17回当番世話人 東京医科歯科大学 肝胆膵・総合外科 有井滋樹)

第18回肝類洞壁細胞研究会のお知らせ

第18回肝類洞壁細胞研究会を下記の日程で開催いたします。

会期：平成16年11月27日（土）～28日（日）

会場：新大阪ワシントンプラザホテル ルミエール

本来であれば、岡山大阪で開催するところですが、師走間近の忙しい時期のため、交通の便を考え、新大阪で開催することにいたしました。ぜひとも多数のご参加をいただきますようお願いいたします。

尚、特別講演、演題募集要項に関しては、現在未定です。決定次第、会員の皆様に連絡差し上げます。

白鳥康史（岡山大学 消化器・肝臓・感染症内科）

第12回国際肝類洞壁細胞シンポジウムのお知らせ



第12回国際肝類洞壁細胞シンポジウム（12th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CELLS OF THE HEPATIC SINUSOID）は Pathogenic implications and therapeutical targets in liver diseaseをテーマとしてスペインのバスク地方の都市、Bilbaoにおいて開催されます。本シンポジウムでは肝臓の修復再生、線維化の分子病態生理、微小循環障害、腫瘍と類洞壁細胞の相互作用、肝の免疫反応、炎症を主な内容とし、さらに、類洞壁細胞の臨床的意義についても討議される予定です。

開催地のビルバオはスペイン北部にあって、かつて鉄鋼業の町として栄えました。バスク地方最大の40万人都市であり、玄関となる国際空港へはマドリードからの便に加えて、ロンドン、パリ、フランクフルトからの国際便も利用できます。ピカソの絵で有名な町ゲルニカも近くにあり、スペイン美術やバスク地方の歴史、文化を満喫できる土地であり、バスク名物のタラ料理を味わえるのも魅力です。

本シンポジウムのホームページ (<http://www.ehu.es/XII-ischs-2004/>) には学会情報、登録方法、ホテル情報が掲載されていますが、以下概要をお知らせします。

会場：Guggenheim 美術館、ビルバオ、スペイン

会期：2004年9月5日～9日

登録料金：2004年4月30日までは

参加者450ユーロ 同伴者275ユーロ

4月30日以降は参加者550ユーロ 同伴者350ユーロ

宿泊：会場のグッゲンハイム美術館へ徒歩で行けるホテル

（3つ星～4つ星）300室が確保されています（6月30日まで）

抄録締切：2004年4月30日（6月初旬に開催されるプログラム

委員会で発表形式が決定、通知されます。）

（ポスター演題は7月15日まで追加申し込みが可能）

会期中の行事：

9月5日（日）歓迎レセプション（ビルバオ市庁舎 アラビアの間）

9月6日（月）グッゲンハイム美術館見物、館内レストランでのディナー

9月7日（火）バスク海岸のUrdaibai自然保養地への小旅行、Gernikaの歴史博物館見学、伝統バスク料理の夕食

9月8日（水）Artaza Palaceでの晚餐会

会長の Fernando Vidal-Vanaclocha 教授からは日本の皆様の参加を心からお待ちしているとのメッセージをいただいています。連絡先は下記の通りですが、国内では内藤宛お問い合わせ下さい。Tel. 025-227-2102 Fax. 025-227-0761 E-mail: mnaito@med.niigata-u.ac.jp

学会連絡先:

Prof. Fernando Vidal Vanaclocha

Dept Cell Biology & Histology

Basque Country University School of Medicine & Dentistry

Leioa, Bizkaia-48940, SPAIN

E-mail: XII-ischs-2004@lg.ehu.es



会場のグッゲンハイム美術館：1997年開館。ガラスと石灰石とチタンを使った曲線のフォルムをなす。屋根には「金属の花」をイメージした飾りが載り、手前に「花の犬」が鎮座するユニークな建物。開館以来多数の来場者を数え、ビルバオの新しい顔となっている。

第11回国際肝類洞壁細胞シンポジウム報告

(11th International Symposium on the Cells of the Hepatic Sinusoids and their Relation to Other cells. Tucson, Arizona, USA, 25-29 August, 2002)



ベンタナ・キャニオン・リゾート (ツーソン)

第11回国際肝類洞壁細胞シンポジウムは R.S.McCuskey を会長として2002年8月25日から5日間、アリゾナ州ツーソンで開催された。戸外の気温は40度を超えていたが、会場のベンタナ・キャニオン・リゾートでは快適に過ごせた。

出席者は20カ国120名。発表数84題(口演39題;ポスター45題)で、日本(23題)と米国(21題)がもっとも多かった。

2002年はKupffer没後100年にあたり、"Karl Wilhelm Kupffer and his Contributions to Modern Hepatology"と題して筆者が開会講演を行った。

Kupfferは1829年11月14日、ラトヴィアのレステンで生まれ、ドルパット(現在タルトゥ)大学で医学を学んだ。キール、ケーニヒスブルグ、ミュンヘンの各大学で解剖学教授を歴任。1876年塩化金法を用いて肝星細胞を発見したほか、神経解剖学と比較発生学の分野で多くの業績を残し、1902年12月16日ミュンヘンで肺炎のため亡くなった。

今回Kupffer賞が創設され、河田則文(大阪市大・肝胆膵病態内科学)が受賞した。受賞の対象になった研究はおもにプロテオーム解析によるstellate cell activation-associated protein (STAP)の発見である。STAPは分子量21.5 kDaのヘム蛋白でcytoglobinに属し肝臓の星細胞のみならず内臓系諸器官のビタミンA貯蔵細胞に広く発現している。その生理作用の解明が待たれる。

次に一般講演の中から、とくに印象に残った発表を紹介したい。肝星細胞が産生した細胞外マトリックスが、自らの細胞形態を変化させるにいたる細胞内情報伝達機構(佐藤充ら、秋田大)。cellular retinol-binding protein-1 (CRBP-1)抗体によるヒト星細胞の免疫組織学(C.Balabaudら、Bordeaux大)。肝障害動物の脾リンパ球サブセットをSCIDマウスに移入すると、星細胞の活性化関連蛋白のmRNAが増加し、IL-10トランスジェニック・マウスでは逆に減少する。この結果から肝硬変病態の個人差は免疫状態が一因であることを示唆(S.L.Friedmanら、Mount Sinai医大)。活性化星細胞ではレチノイン酸受容体(RARとRXR)が減少しているが、RXRとヘテロダイマーを作るPPAR γ が星細胞を非活性化状態におく転写調節因子であることを発見(S.Hazuraら、South California大)。星細胞が分泌するleptinがKupffer細胞と類洞内皮細胞に作用し、AP-1のDNA結合とTGF- β 1 mRNAを増強させ、線維化を促進させる(池嶋健一ら、順天堂大)。肝部分切除1日目で、実質細胞に付着した星細胞が増殖してクラスターを形成する(馬淵綾子ら、Otago大)。

gliotoxinが活性化星細胞のアポトーシスを誘導する原因は細胞間結合のN-cadherinを分断するため、TIMP-1はこの分断を阻害し、アポトーシスを抑制する。またTIMP-1遺伝子は三種のタンパク質(Runx 1, 2, 3)の転写因子Runx familyにより調節されるので、Runxは抗肝硬変薬の一候補となる(M.J.P.Arthurら、Southampton大)。L-cysteineは星細胞のDNA合成を、またmethionineは α -SMAとSTAPをmRNAレベルで抑制する(松井宏子ら、大阪市大、ミノファーゲン製薬)。

VEGFは類洞内皮細胞のfenestraeとcaveolin-1を増加させる(織田正也ら、国際医療福祉大)。Fc γ 受容体(Fc γ R)を介してKupffer細胞とLECに取り込まれた免疫複合体は、マンノース受容体-リガンドよりもprelysosomal compartmentに1時間以上も長く貯留する。その時間はFc γ R-リガンドをリソゾームへ「寄り道」させ、MHC class II経路を経て抗原提示へ向けさせる時間と推測さ

れる(T.Bergら、Oslo大)。血中に放出された老廃高分子は類洞内皮細胞に取り込まれ乳酸と酢酸になる。これらは実質細胞へ送られ、その豊富なミトコンドリアで酸化されATPを産生する。つまり類洞内皮は「強力な局所プラント」で、隣接の実質細胞に乳酸の「燃料」を供給し、エネルギーの生産に利用しているという(B.Smedsrødら、Tromsø大)。NF- κ Bのdecoy(おとり)としてNF- κ B31を用いるとNF- κ Bの活性化がブロックされ、TNF α による類洞内皮細胞のICAM-1発現が抑制される(竹井謙之ら、順天堂大)。ほかにも興味深い演題が多かったが、紙面の都合で割愛する。

このシンポジウムのプロシーディングはホームページで見ることができる。

<http://www.comparativehepatology.com/content3/S1/S2>

(和氣健二郎)

Hans Popper 生誕 100 年記念 第12回 Falk 肝臓週間に出席して

XII Falk Liver Week

In Honour of Hans Popper's 100th Birthday

Oct. 15-22, 2003 Freiburg (Germany)



Hans Popper
(1903-1988)

Falk財団が主催する肝臓週間(Falk Liver Week)は4年毎にバーゼルの見本市会場で開催されることが多かった。昨年の第12回会議は10月15日から1週間、紅葉が深まった南独フライブルグのコンサートホールで開催された。昨年はちょうどHans Popper生誕100年にあつたのでその記念行事が行われた。

今回の肝臓週間は3つのFalk Symposia, No.136: "Cholestatic Liver Diseases: Therapeutic Options and Perspectives", No.137: "Liver Diseases: Advances in Treatment and Prevention", No.138: "State-of-the Art of Hepatology: Molecular and Cell Biology"と、Falk Workshop: "Prevention of Progression in Chronic Liver Disease- An Update on SNMC (Stronger Neo-Minophagen C)"であった。それぞれの発表内容は近くProceeding BookとしてKluwer Academic Publishersから出版される予定であるので、ここでは省略する。

Hans Popper生誕100年記念式典は会期中の10月18日午前11時から行われた。筆者はこの記念式典に出席する機会を得たので、その模様を紹介したい。

最初にR.Schmidt名誉教授(サンフランシスコ)が記念講演を行い、続いて国際Hans Popper賞の受賞者、Scott L.Friedman教授(マウント・サイナイ医科大学)の経歴とその業績の紹介があった。

Hans Popperは1903年11月24日、ウィーンの裕福なユダヤ人雑貨商の家に生まれた。1922年ウィーン大学医学部に入学、学生時に生化学教室に入入りし、すでに論文8編を発表している。1928年に卒業し、直ちに病理学教室に入り5年間病理学を学んだ後、Hans Eppinger教授の内科学教室へ移り腎臓と肝臓病学を専攻した。1938年ナチ・ドイツがウィーンに侵攻するや、オランダ経由で渡米し、シカゴに移住、同地のCook County病院のポスドクに採用された。この病院でPopperの関心は肝臓病に向けられ、肝内ビタミンAの貯蔵と欠乏を、次いで種々の肝不全の病態研究へと発展した。イリノイ大学の病理学教室で学位を取得した。第二次世界大戦では兵役を志願した。戦後シカゴのCook County病院の病理部長として研究に没頭し、1957年Fenton Schaffnerとともに1957年最初の肝臓の教科書を出版した。

1956年 Paul Klemperer の後任としてマウント・サイナイ病院病理部長に推挙され、コロンビア大学教授を併任した。マウント・サイナイ医科大学の創設（1973）や、アメリカ肝臓学会（AASLD）の設立などに尽力した。1988年5月6日、85才の輝かしい生涯を閉じた。論文数 800、著書 23、National Academy of Sciences USA 会員。

次に Friedman が "Hepatic Stellate Cell Biology---From Hans Popper to the Present" と題して受賞講演を行った。Friedmanの功績はわが国でもよく知られているので、講演の冒頭のことばのみを紹介しておく。

「私は医学生の時、マウント・サイナイで Hans Popper 教授の肝臓の講義を聴きました。本日 Hans Popper 生誕 100 年にあたり、その賞を授与されたことは、大変光栄であり感激しています。最近、肝臓病研究の大きな目的のひとつは、肝線維化の機構とその制御であります。その研究の発展によって患者と医師たちにとって明るい見通しが立てられるようになりました。その種は Hans Popper 教授とマウント・サイナイの共同研究者たち、並びに Schaffner 教授が蒔いたものであります。細胞の同定、その細胞が線維の産生に主要な役割を演じていることを明らかにし、将来の発展に寄与したのであります。Hans Popper は 1944 年に、また日本の研究者たちは肝臓の星細胞がビタミン A を取り込み、無固定切片で自家蛍光を発する脂質滴として貯蔵することを明らかにしました。」

記念式典には Lina 夫人やご家族も招かれ、家庭での Hans Popper 教授のプロフィールも紹介された。記念式典は、肝臓病学の華々しい展開の基を築いた故 Hans Popper 教授の功績の大きさを改めて知る機会となった。

(和氣健二郎)

Popper 教授の思い出

私が Popper 教授に初めてお会いしたのは 1961 年に訪日された折で、当時、千葉大学の大学院生であった私が、先生に当時世界的にも注目されていた肝内胆汁うっ滞の電顕写真のスライドをお見せした時である。それから間もなくして、その翌年の 1962 年ミュンヘンで行われる第 2 回世界消化器病学会での Popper 教授司会のシンポジウム「肝内胆汁うっ滞」のシンポジストとして電顕所見を述べて欲しいという要請が、私の恩師の三輪清三教授にあった。翌年私もこの研究にたずさわった関係で三輪先生のお供をさせて戴き、ミュンヘンの学会に出席することになった。私にとっては大変ラッキーな出会いである。

1977 年、第 1 回の国際クッパー細胞シンポジウム (International Kupffer Cell Symposium) が Wisse 教授のもと、オランダの Noordwijkerhout で開催された折も、Popper 先生はこの会に招かれており、同シンポジウムの最後に総括をされた。私もこの会に招かれ、各種肝疾患における類洞壁細胞の電顕所見を述べた。

私が教授に就任した翌年の 1978 年、スペインのマドリッドで第 6 回国際消化器病学会が開催され、私の教室員は張り切って、こぞってそれに応募し 8 演題が採用された。当時、1 施設からの出題では最も多い数であったかもしれない。その後まもなく Popper 教授は私に、私共の教室の高い productivity に敬意を表する、という内容のお手紙を下され、私を励まして下さった。この様に国境を越えて、先生は世界中の肝臓研究者に目をかけて励まして下さったのである。

現在、Popper 教授のみならず、ロンドンの Sherlock 教授も世を去られ、今、この様な国際的なリーダーは肝臓学の世界にはおられなくなった。おそらく他の領域でも同じであろう。

Popper 教授生誕 100 年記念の Falk Symposium が開催されたという。私も数回 Falk Symposium に招かれ、ドイツの Freiburg を訪れた事などを思い出している。若い先生方の中には、Popper という名を知らない方もおられると思う。私が医学部を卒業した頃は、アルコールを除いて肝障害の原因もわからず、何らの治療法もなかったことを考えると、この 30 年の肝臓学の進歩は大変なものである。と共に、この進歩に果たされた Popper 教授の役割の大きさを思うのである。しかし、まだまだやらなければならない事が残されているのも事実で、類洞壁細胞研究もその 1 つである。

(谷川久一)

肝類洞壁細胞研究会役員 (2004.3 現在)

【顧問】

浪久利彦 (順天堂大学名誉教授)

【代表世話人】

谷川久一 (久留米大学名誉教授・国際肝臓研究所・理事長)

【世話人】

有井滋樹 (東京医科歯科大学・分子外科治療学肝胆膵外科・教授)
市田隆文 (新潟大学医学部付属病院・生命科学医療センター・助教授)
円山英昭 (高知医科大学・分子・生体制御学講座 病理病態学・教授)
岡崎 勲 (東海大学医学部・地域保健学・教授)
岡上 武 (京都府立医科大学・消化器病態制御学・教授)
沖田 極 (山口大学医学部・第一内科・教授)
織田正也 (国際医療福祉大学臨床医学研究センター・内科・教授)
小俣政男 (東京大学大学院医学系研究科・内科学専攻消化器内科・教授)
白鳥康史 (岡山大学大学院医歯学総合研究科・消化器・肝臓・感染症内科・教授)
高橋 潔 (熊本大学名誉教授・株式会社富士バイオ・常任理事)
内藤 真 (新潟大学大学院医歯学総合研究科・細胞機能講座分子細胞病理学分野・教授)
藤井秀樹 (山梨医科大学・第一外科・教授)
藤原研司 (埼玉医科大学・第三内科・教授)
宮崎 勝 (千葉大学大学院医学研究科・臓器制御外科学・教授)
和気健二郎 (東京医科歯科大学名誉教授・ミノファージェン製薬・肝臓リサーチユニット・顧問)

【幹事】

河田則文 (大阪市立大学医学部・第三内科・講師)
坂井田 功 (山口大学医学部・第一内科・講師)
高原照美 (富山医科薬科大学・第三内科・助教授)
竹井謙之 (順天堂大学医学部・消化器内科・助教授)
野口和典 (大牟田市立総合病院・研究研修部・部長)
持田 智 (埼玉医科大学・第三内科・教授)

平成 14 年度 肝類洞壁細胞研究会 (事務局分)

会計報告

(H.14.10.1 - H.15.9.30)

【収入】	前年度繰越金	3,457,730
	年会費 (7,000円×125 名)	875,000
	利息	43
	計	4,332,773
【支出】	交通費	289,000
	宿泊費	331,450
	通信費	26,800
	コピー代	7,430
	雑費	1,225
	次年度繰越金	3,676,868
	計	4,332,773

肝類洞壁細胞研究会事務局 (担当：福田史子)

〒839-0861 福岡県久留米市合川町2432-3
久留米リサーチセンタービル研究棟 2 階
米国公益法人 国際肝臓研究所内
TEL: 0942-31-1231 FAX: 0942-31-1232
E-mail: tanikawa@kurume.ktarn.or.jp

編集後記

寒さもゆるみ、ようやく肝類洞壁細胞研究会ニュース第 1 号をお届けすることができました。日本にもなじみの深かった Popper 教授が亡くなられてはや 16 年が過ぎました。谷川先生から「Popper 教授の思い出」の記事をいただき、学会質疑での教授の強い印象が蘇ってまいります。ニュースは今後、年 2~3 回発行の予定です。会員の記事、ご意見、ご要望などどしどしお寄せください。

(和氣健二郎)

宛先： SINUSOID NEWS 編集部

160-0004 東京都新宿区四谷 3-2-7 第 3 富沢ビル 4 F
(株) ミノファージェン製薬 肝臓リサーチ・ユニット内
FAX: 03-3355-6573
E-mail: wake@minophagen.co.jp