

SINUSOID NEWS

肝類洞壁細胞研究会ニュース

第 3 号
2004 年 11 月発行

目次

- ・第 12 回国際肝類洞壁細胞シンポジウム報告…………… 内藤 眞………… P 1
- ・第 12 回国際肝類洞壁細胞シンポジウム発表演題の中から…………… 和氣健二郎………… P 6
- ・第 11 回肝細胞研究会を開催して…………… 坂井田 功………… P 8
- ・北極圏における肝臓星細胞の研究…………… 妹尾春樹………… P 9
- ・編集後記…………… 谷川久一………… P 12



第12回国際肝類洞壁細胞シンポジウム・ プログラム委員会報告

2004. 9. 5 – 9. 9 Bilbao, Spain

新潟大学大学院医歯学総合研究科
分子細胞病理学分野
内藤 眞

第 12 回国際肝類洞壁細胞シンポジウムは 9 月 5 日の歓迎会を皮切りに 9 日までスペイン北部のビルバオで開催された。今回の参加者は 148 人、同伴者 26 名、計 174 人とボルドーでの第 10 回に次いで多くの参加者があり、演題もポスターを含め 120 題が集まった。地域別、国別ではアジア 45 (日本 42、中国 2、台湾 1)、アメリカ 42 (USA 36、カナダ 2、メキシコ 3、ベネズエラ 1、ヨーロッパ 89 (スペイン 31、イギリス 12、ノルウェー 11、スウェーデン 2、ドイツ 8、イタリア 4、フランス 4、ベルギー 9、オランダ 3、ウズベキスタン 1、ギリシャ 2、ロシア 2)、オセアニア 4 (ニュージーランド 1、オーストラリア 3) である。

今回の特徴は、会場がグッゲンハイム美術館であったこと、ポスター展示は別会場で、ホテルで行ったこと、そして、スペインの習慣に合わせて昼食と昼休みを午後 2 時から 4 時にして、午後のセッションを 5 時から行った点である。ポスターセッションは昼食後、午後のセッションが始まるまで行われた。すべてに活発かつ真摯な討議がなされたが、内容については和気先生の報告をお読みいただきたい。

ヒースローの悲劇

9 月 5 日、私はロンドン、マドリッド経由でビルバオに着いた。前回パリ経由の夜間飛行は疲れたので、ロンドン・ヒースロー空港でイベリア航空に乗り継いだ。ところが 30 分前になっても搭乗ゲートの表示がない。マドリッドとビルバオ行きのイベリアのゲートが開いていたので聞いたが、私の便の搭乗口は表示があるまで待てとの一点張り。20 分前ようやく表示がでた。人さえこれだから、後は知るべし。ヒースロー経由でビルバオに着いた日本人の荷物の相当数が行方不明となり、会期中に届かないケースもあった

9月5日(日) 歓迎会



シンポジウムのポスター：
フェルナンド会長の友人のデザイン



ホテルでの受付

歓迎会は Ercilla ホテルで開かれた。大きなポスターが迎えてくれた。まず登録を済ませる。プログラムとバッグに加え、なんと 1.5 リットルのワインをお土産にいただいた。これはいい。しかし、あまり重過ぎるので、滞在中に飲んでしまったという先生もいた。

時差のためホテルに着いてうとうとすると、歓迎会の時間になってしまい、あわてて会場へ行くと、常連が沢山集まってグラスを片手に歓談していた。多くの旧知と挨拶した。気さくな歓迎会であった。



歓迎会：参加者で賑わうホテルロビー

9月6日(月) 学会初日

グッゲンハイム美術館でシンポジウムが始まった。ホテルから徒歩 15 分。通りから美術館が見えるので、迷うことはない。大きな犬の花人形が前庭にそびえている。美術館は軍艦のような形の特異な前衛的建築であり、その中に 400 人を収容するホールがあった。

開会。フェルナンド会長の開会の挨拶に次いでビルバオ市長の挨拶があった。ビルバオはかつて鉄鋼など重工業の町であったが、工業がさびれて市の再建に必死に取り組んだ。その結果、グッゲンハイム美術館の誘致に成功し、文化、芸術、学術を柱とする新しいビルバオが生まれたのである。



ホテルからグッゲンハイム美術館へ
花で飾られた巨大な犬が迎える

内皮細胞、肝免疫のセッションがスタートした。ポスターセッションはホテルで行われ、昼食の部屋と続いていたので便利であった。誤算は、昼食があまりにも充実しており、ワインもどんどんでてきて、うっかりすると 2 時から 4 時までかかってしまうこと。午後のセッションのためには 4 時半にホテルを出なければならず、時間が足りない。スペインならではの問題であった。



発表会場

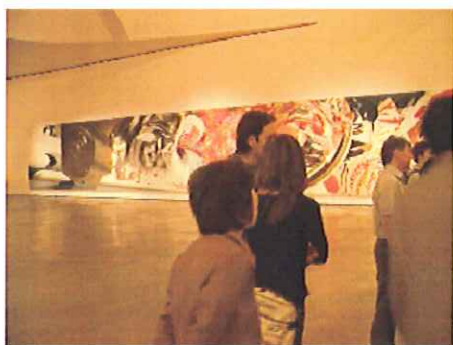


熱心に聞き入る聴衆

セッション終了後は美術館見学。現代美術の殿堂であったが、巨大な作品が多く、わからないまでも圧倒された。見学後はホールでパーティーが開かれた。われわれ国際組織委員は別室で今後のことを相談した。

ポスターの前で討議するフェルナンド会長と
白鳥次期会長

グッゲンハイム美術館での塚本先生ご夫妻(左)と筆者



グッゲンハイム美術館見学

9月7日(火) 学会2日目

癌と血管新生のセッションが行われた。

午前終了後に総会が開かれ、これまでの経緯をマッカースキー先生が説明した。ウィッセ博士が退任してからこのシンポジウムも新たなやり方で進めることになる。もっとも大きな問題は開催経費で、毎回会長は参加費に倍する資金を捻出してこのシンポジウムを開催してきた。これまでは Kupffer 細胞財団がプロシーディングを作成販売してある程度の収入を得ていたが、作ること自体経費がかさみ、またあまり売れなくなった。プロシーディングに論文を出すことが雑誌への投稿の妨げになるので、今回からプロシーディングは刊行しないことになった。どこかのジャーナルに抄録だけでも掲載できないかとの意見もあったが、お金がかかりすぎるので断念したとの回答があった。Kupffer 細胞財団は解散し、これまでのプロシーディングの在庫は無料配布された。

次回岡山での開催について白鳥先生から岡山の紹介があった。新たにアメリカ代表委員として塚本先生が推薦され、満場一致で承認された。さらに次々回、ノルウエーのトロムソで開催することをスメツロード先生が提案した。このシンポジウムが将来どのようなになっているか予想するのはむずかしいが、4年後までの見通しはたった。

この日は夕方からゲルニカへのツアー。ピカソの絵にも描かれたように、ドイツの猛爆を受けた悲劇の町である。州議会を見学した。どんぐりの木がこの町のシンボルで、一番古いという枯れた木が大事に保存されていた。次に Urdaibai 自然公園の美しい海へ行った。河口には広い砂浜が広がっていた。天気がよくて暑かったので、岩場をおりて足を海水に浸している人も少なくなかった。



ゲルニカのシンボル：古いどんぐりの木

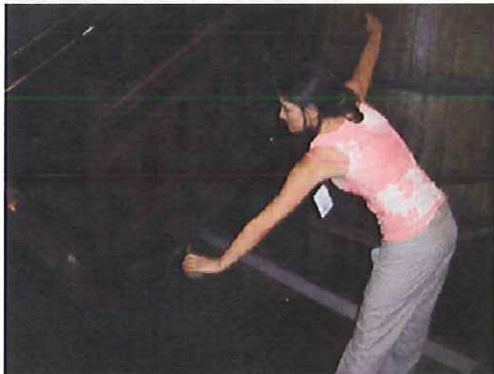


岩場の海岸でくつろぐ参加者



バスクのダンス

さて、ディナーは Cider Place という田舎風レストランで、その駐車場で若者がバスク地方のダンスを披露してくれた。中に入ると大きなたろがあり、その蛇口をあけると小便小僧のごとくリングサイダー（シードル）が流れ出した。皆面白がって注いでいた。すこし苦いがけっこうおいしい。連日のことであるが、今晚も帰りは12時になっていた。



アップルシードルを上手にグラスに受ける



Cider Place

右から浪久先生、白鳥先生、バラボー先生

9月8日 学会3日目

1日中肝星細胞と線維化のセッション。日本のメンバーも大いに活躍した。

最後の夜は郊外の Artaza Palace で晩餐会。広い庭を歩いていくと古城のような建物が夕暮れにライトアップされ、実に良い雰囲気です。前回訪れた時には結婚式が挙行されていたところである。庭でワインを飲みながら、ゆっくりと時間のたつのを楽しんだ。



夕闇せまる Artaza Palace

優雅な音楽が流れてきた。弦楽四重奏であった。ようやく暗くなってきて、皆建物の中に入った。品のいいウェイター、ウェイトレスが料理を運び始めた。あれよ、見慣れた顔だ。よくみると皆ホテルの従業員。ここは Ercilla ホテルの系列なのであろうか。それはともかく、晩餐会の料理（フォアグラ、ステーキ）が美味しかったことは言うまでもない。



同行した大学院生は初めての海外旅行で、飛行機はいやだと最初は渋っていたのだが、連日の歓待にすっかり喜んでいて。同伴の奥様達も満足の様子で、家内も毎日を楽しんでいた。フェルナンド会長は本当に頑張った。次回のプレッシャーではある。



晩餐会



晩餐会：浪久先生ご家族(左4人)



フォアグラは絶品

晩餐会も終わりに近づいた頃、フェルナンド会長が挨拶し、両腕として活躍したベアとエルピラに感謝した。マッカスキー先生が参加者を代表して開催者に謝辞を述べた。最後は国際組織委員が肩を組んで友情を表現した。



ベア、フェルナンド会長、エルピラ



マッカスキー前会長の謝辞



右から白鳥先生、エルピラ、フェルナンド会長、スメツズロード教授、筆者、ベア（河田則文先生撮影）



素晴らしい思い出を残した Artaza Palace

9月9日 学会4日目

いよいよ最終日。炎症と肝障害のセッションで、筆者は座長を務めたが、2人でやるはずが、パートナーがいない。一人でやることになってしまった。座長が終わり、自分の発表も終え、お昼でシンポジウムはすべての日程を終了した。

多くの演題があり、内容的にも充実したシンポジウムであった。フェルナンド会長とスタッフの大変な努力で立派なシンポジウムとなった。スペイン料理も堪能した。美味しくて量的にも圧倒された。天候にも恵まれ、素晴らしい風景も楽しんだ。

次回、岡山のシンポジウムも良い会にするため、白鳥先生を中心に日本側の準備を進めなければと思いながらビルバオを後にした。日本の皆様のご協力を切にお願いして、筆をおくことにする。

13th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CELLS OF
THE HEPATIC SINUSOID

Sept 3-7, 2006 OKAYAMA



会期中に案内した次回予告

ヒースローの喜劇

筆者はまたヒースロー空港経由で帰国した。例の荷物のトラブルでイベリア航空もこりたらしく、国際乗り継ぎ便も荷物はいったんヒースローで受け取り、再びチェックインすることになった。それだけでも面倒なのに、私の帰国便は1時間半遅れて、乗り継ぎに間に合わず、ヒースローで一泊することになった。困るところか、たなばた式にロンドン観光が転がり込んだと家内は大喜び。私も予定した教授会に出られないことを連絡し、久しぶりのロンドンを半日楽しんだ。一気に帰国するより、体は楽であった。翌日、悲劇から喜劇に転じたヒースロー空港を予定通り飛びたち、今回の旅は終わった。

第12回国際肝類洞壁細胞
シンポジウム発表演題の中から

ミノファーゲン製薬
肝臓リサーチ・ユニット
和氣健二郎

1977年に創設されたこのシンポジウムも本年度で12回目となり、第2世代へ入ったという印象が強い。創設以来本会の牽引役を努めてきたEddie Wisse教授が昨年定年を迎え、今回顔を見せなかったことに淋しさを禁じえないが、代わって若手研究者の活躍ぶりが印象に残った。

肝類洞壁細胞の研究の流れは次第に細胞生物学から分子生物学へ移行し、細胞接着、増殖因子、シグナル伝達、線維化、発癌、癌転移、血管新生、アポトーシスなどが主題になることは当然としても、会長のVidal-Vanaclocha教授が開会に際し述べたように臨床や創薬への応用も今回の特徴の一つに挙げられる。いずれにしても各発表者が自己のバックグラウンドの上に焦点を

絞った研究を積み重ねた重みのある発表が多かった。そのような発表の中からいくつか印象に残った報告を紹介したい。他にも興味深い優れた発表が少なくなかったが紙面の都合で割愛せざるをえないことをお許し頂きたい。

Tsukamoto, H. (Los Angeles)

肝線維化において星細胞が活性化するとビタミンA脂質滴が減少し筋線維芽細胞に形質変換する。演者は以前から星細胞と脂肪細胞との共通点に着目して研究を進め、活性化星細胞ではPPAR γ が減少し(J Biol Chem 275, 35715, 2000)、PPAR γ リガンドで処理すると活性化が抑制され(J Biol Chem 275: 35715, 2000, Gastroenterology 119: 466, 2000)、in vivoでも線維化を抑制した(Gastroenterology 122: 1924, 2002)。脂肪細胞の転写因子、Ser133-phosphorylated CREB, C/EBP α β δ , LXR α も正常星細胞に発現しているが、いずれも活性化に伴ない減少した。正常星細胞にもacetyl Co A carboxylase, fatty acid synthase, acyl CoA oxidase, adipon, restinの遺伝子の発現がみられ、脂肪細胞と同様にTNF α がERKによるSer82のリン酸化を介して星細胞でもPPAR γ を減少させた。脂肪細胞の分化促進因子が活性化星細胞を正常星細胞へもどす。今回の報告は活性化星細胞のreversibilityを可能にする分子標的を明らかにした。

Kawada, N. (Osaka)

STAP (Stellate cell activation-associated protein) は星細胞のプロテオーム解析で発見された~21kDaのヘム蛋白で(J Biol Chem 276: 25318, 2001)、myoglobin, hemoglobin, neuroglobinにつぐ第4のglobinであることが判明したので、Cytoglobin (Cygb)/STAPと改名された(Lab Invest 84: 91, 2004)。Cygb/STAPは特異的に内臓諸器官の間葉細胞(ビタミンA貯蔵細胞系列)に存在し、体壁系の線維芽細胞にはみられない。星細胞が活性化すると著しく増加する。他のヘム蛋白とはアミノ酸シーケンスのhistidine残基の部分で異なっている。SPRING-8でおこなったX線結晶解析の結果からその構造はCys38とCys83間がS-S結合で結ばれた2量体で、heme ironとはHis81(E7)imidazoleで結合している。その蛋白の生理的意義は不明であるが、内臓諸器官に分布する多数の星細胞が酸素のreservoirとして働いている可能性が示唆される。

Friedman, S. (New York)

肝疾患、とくに肝硬変モデルで発現を誘導する遺伝子産物としてクローニングされた転写因子KLF6 (Kruppel-like factor 6; PNAS 95: 9500, 1998)は、広く血管などの障害を受けた組織で誘導され、組織修復に必要な遺伝子の転写を司ることが知られている(Blood 95: 1309:

2000, Ibid 100: 4001, 2002)。一方この転写因子は細胞周期の抑制因子 p21 の発現に関与する癌抑制遺伝子としても働いていることが、前立腺癌で発見された (Science 294: 2563, 2001)。さらに最近、前立腺癌患者でスプライシング変異体 (Splicing variant SV1-3) が発現しており、KLF6 の作用を抑制することが判明した (Nature Genetics, in press)。このように KLF6 は肝星細胞を活性化し増殖促進に働く一方で、癌細胞の増殖を抑制する。この矛盾を解く鍵は星細胞におけるスプライシング変異体の発現誘導にあるらしい。

Gressner, A.M. (Aachen)

TGF β の制御は肝疾患進行の治療に繋がる。TGF β は受容体を介して Smad2 もしくは Smad3 をリン酸化し、それぞれ Smad4 と複合体を形成して核内へ移行し、標的CAGA ボックスに結合し、他の転写因子や転写仲介因子と共に基本転写因子を活性化してコラーゲン等の標的遺伝子の転写を促す。この機構の内在性阻害剤 Smad7 をアデノウイルスベクターを用いて強制発現させると、星細胞の活性化が抑制される (Gastroenterology 125: 178, 2003)。また TGF β は受容体に結合できない高分子潜在型分子として産生されるので、そこからの活性化分子の放出を阻止することも重要になる。肝臓ではプラスミンなどのプロテアーゼやトロンボスポンジンがこの活性化に働いていることが判った。肝星細胞を蒔き直して生えてくる筋線維芽細胞では、Smad2/3のリン酸化が損なわれ、TGF β に反応しなくなる (FEBS Lett. 502: 4, 2001)。このことはTGF β が星細胞の活性化に関与し、病態形成の初期-中期に働くことを示唆している。

Kojima, S. (Tokyo)

肝臓での TGF β の活性化は、病態によって異なるプロテアーゼによっている。例えば肝線維化・肝硬変ではプラスミンであり、肝再生不全では血漿カリクレインである。低分子プロテアーゼ阻害剤でTGF β の活性化反応をおさえると病態形成を防ぐことを動物実験で示した (Gastroenterology 120: 1784, 2001, Ibid 123: 352, 2002)。ヒトでも同様なプロテアーゼ依存 TGF β 活性化反応が起きているかを検するため、TGF β 活性化反応検出抗体 (LAP 切断面に対する特異抗体; 特許申請中) を作製して免疫組織化学的に観察したところ、急性肝炎で死亡した症例では星細胞周辺に強い反応が観察され、プロテアーゼ阻害剤療法の臨床応用への可能性が示唆された。また Smad2/3の発現・リン酸化を抑制を介してTGF β シグナル伝達を抑制する新規低分子物質サイトキサゾンを見い出した (Kondo, W. et al. Poster, 2004)。今後プロテアーゼ阻害剤とサイトキサゾンとの併用療法が期待される。

Pinzani, M. (Florence)

演者は肝stroma の意義をユーモアをまじえてoverviewした。Stroma 細胞 (ここでは結合組織細胞の意味ではなく、発生、分化に影響を与える微小環境を構成する全ての細胞) は再生、発がん、がん転位においてダイナミックに積み替えを行い ('reroaded')、それぞれの機能発現に適した微小環境をつくっている。肝臓ではその主役は星細胞、筋線維芽細胞、類洞内皮細胞、マクロファージである。重篤な肝障害では肝前駆細胞も加わる。細胞の接着、細胞骨格、細胞運動、増殖の細胞内シグナル伝達は相互に交流しており、例えば活性化星細胞では Integrin のシグナル伝達蛋白は PDGF によっても活性化される (Hepatology 36: 582, 2002)。細胞の増殖と分化やがん転移に関与する細胞膜4回貫通受容体 tetraspanin が星細胞膜に強く発現しており細胞運動や組織の再構築を司る (J Hepatol 37: 322, 2002)。肝類洞壁は血流と肝実質の間に介在する複雑且つ高率のよい制御器官といえる。

Naito, M. (Niigata)

heme oxygenase (HO) は heme 分解酵素で、billrubin 代謝に重要な役割をもつ。3種のアイソザイムのうち HO-1 はマクロファージに存在し (J Clin Invest 101: 604, 1998)、熱処理した赤血球を投与すると Kupffer 細胞の HO-1 が増強する。Kupffer 細胞を除去したラットでは肝実質細胞に少量の HO-1 が発現するが、熱処理赤血球を投与しても HO-1 の増強はみられなかった。Kupffer 除去動物の虚血/再灌流実験では、虚血後に zone 1 の実質細胞に HO-1 の発現し、再灌流開始初期に billrubin 合成は上昇するが、10 時間までの総 billrubin 排泄量はほぼ半分に過ぎなかった。この報告は billrubin 産生に Kupffer 細胞が必須の役割を担っていることを示した。また HO は各種病態における Kupffer 細胞活性化の指標にもなりうると思われる。

Bioulac-sage, P. (Bordeaux)

Cellular retinol-binding protein -1 (CRBP-1)の免疫細胞化学はヒト正常星細胞の検出に優れた方法である (J Hepatol 40: 774, 2004)。今回ヒト胎児 (11-31WD) 20 例の肝類洞における CRBP-1、弾性組織の microfibril の主要な要素である fibullin-1 (J Hepatol 34: 514, 2001) 及び α -smooth muscle actin (ASMA) のそれぞれの発現を免疫細胞化学的に観察した。CRBP-1 は 13WD からほとんどの個体の星細胞の細胞質中に検出されるようになるが、ASMA は3例に見られたに過ぎなかった。Fibullin-1は初期から Disse 腔に断片的に認められ、以後次第に増強した。以上の所見はヒト発生の早期から星細胞が retinol 関連蛋白を合成するとともに、類洞壁 tone の調節機構が発達することを示した。本法は星細胞の臨床病理学への応用が期待される。

Berg, T (Oslo)

肝星細胞はコラーゲンを含む細胞外基質を合成する一方、matrix metalloproteinases (MMPs)を分泌して細胞外コラーゲンを分解する。一方コラーゲンが星細胞に取り込まれている電顕像にしばしば遭遇するが、その機構は不明であった。この研究の目的は星細胞がコラーゲンを細胞内へ取り込んで消化するのかどうか、そうならば受容体の種類と動態を知ることである。熱処理した¹²⁵I-collagenを用いて星細胞によるコラーゲンのエンドサイトーシスを観察した。コラーゲンは細胞膜に存在する受容体Endo180/uPARAP (Berendt LH et al. J Cell Biol 160: 1009, 2003)と結合したが、その結合は他の細胞にみられるような integrins や scavenger receptors, discoidin domain receptors によるものでない。細胞内に取り込まれたコラーゲンはリソゾームで消化され、受容体は再度細胞膜にリサイクルされる。肝線維化の消長はコラーゲンの合成と細胞内外での分解のバランスによって決められる。

Ikejima, K. (Tokyo)

肥満は NASH を含む慢性肝疾患の線維化に対するリスク因子である。leptin 欠損の ob/ob マウスや受容体欠損の db/db マウスの所見から脂肪細胞が放出する leptin が profibrogenic cytokine であることが推測されていたが、その機構は不明であった。演者らは以前に Zucker (fa/fa) ラットを用い投与 leptin が Kupffer 細胞や類洞内皮の TGF- β 産生を誘導することを報告した (Gastroenterology 122: 1399, 2002)。今回主たる線維産生細胞である星細胞に対する leptin の作用を検討し次のような結果を得た。培養3日目の星細胞は leptin 添加6時間後に PDGF 受容体が2~3倍に増加した。leptin 添加30分で星細胞の phospho-p44/42 MAP kinase t と phospho-Akt が増加し、PDGFによる星細胞増殖を促し、gliotoxinによるアポトーシスを抑制した。leptin の肝線維化機構には Kupffer 細胞と類洞内皮の TGF- β 産生を刺激する間接作用と、星細胞の増殖促進と抗アポトーシス効果があると結論される。この研究は leptin による線維化機構と慢性肝疾患管理に新しい分野を拓いた。

Adamus, D.H. (Birmingham)

演者は正常および炎症時の肝内リンパ球の新しい接着因子とケモカインについて報告した。VAP-1 はリンパ球の類洞内皮への接着と内皮貫通に関与し、ICAM-1 とともに重要な接着因子である。炎症時に大部分の CD8 T 細胞は CCR5 (リガンドはグリソン鞘への移動に関係)、CXCR3 (リガンドは実質細胞と胆管上皮で作られ類洞内皮表面に送られ小葉内移動に関係)、および CXCL-6 (リガンド CXCL 16 は胆管上皮と実質細胞へのリンパ

球の接着を促進させ、肝炎ではこれら上皮の破壊に関与する)のケモカイン受容体をもっている。これら多数の異なった接着因子とケモカインの組み合わせによりリンパ球の様々な行動パターンが肝炎の重篤度を決定する要因になるという。

最後に小島聡一先生(理研)にご教示をいただいたことに感謝します。

第11回肝細胞研究会を開催して

山口大学消化器病態内科学
坂井 功

平成16年7月2,3日に、山口県宇部市において沖田極会長(山口大学消化器病態内科学)のもと第11回肝細胞研究会を開催させていただきました。当日の猛暑と山口と言う地方にもかかわらず、200名近い方にご参加していただいたことに、事務局として深く御礼申し上げます。全会員数が約300名の会ですので、その出席者の多さに驚くとともに、何より若い研究者の参加が多かったことが印象的でした。また、ただ参加することだけではなく、その活発な討論で会場は熱気であふれていました。応募演題も多く、十分な討論ができなかったのではないかと申し訳なく思っています。今回は、シンポジウムとして、(1)肝臓研究の新しいアプローチ (2)基礎研究の臨床応用—新しい肝臓病の診断法・治療法の開発を企画しました。どれも目を見張る発表ばかりでしたが、“肝臓研究の新しいアプローチ”では、特に(私的な感想ですが)、メダカを用いた肝臓の発生(東京大学薬学系生理化学教室:仁科博史先生)は、臨床での疾患の解明に大いに貢献するのではないかと感じました。また、ほとんどが肝細胞に関する研究の中で、類洞壁研究会で活躍中の大阪市大の河田則文先生が、長年にわたるSTAPの研究をご紹介され、多くの参加者が驚嘆していました。また、(2)のシンポジウムでは、最近臨床の場で話題の多いNASH (Non-alcoholic steato-hepatitis)に関するものと、肝再生のソースとなる細胞として、骨髄細胞や脾臓のSP細胞などの発表がありました。当教室でも、骨髄細胞を用いて肝再生を試みており、最近行った肝硬変症例での経過を報告させていただきました。特別講演では、(1)東京大学分子薬物動態教室の杉山雄一教授に、“Hepatic transporters for xenobiotics and bile acid”というタイトルで薬物代謝の最新の知見を御紹介していただき、あまりのデーターの多さにただただ驚愕するのみでした。特別講演(2)は、NIHで教室からも、寺井崇二・弘中孝治・内田耕一などがお世話になっている Snorri S. Thorgeirsson教授

に“Hepatic stem cell: Recent progress and future prospects”というタイトルで肝幹細胞の最新の知見をお話していただき、私の中で少々混乱していた概念を整理していただきました。また、ランチョンセミナー（１）では、“アミノ酸シグナル伝達の Update”として、東京大学消化器内科の富谷智明先生に“BCAA による HGF 産生促進作用”と神戸大学パイオシグナル研究センターの米澤一仁先生に“mTORシグナル伝達系についての最近の話題”をお話していただきましたが、肝細胞とアミノ酸研究が飛躍的に進歩することを予感させるご講演でした。ランチョンセミナー（２）は、肝臓疾患領域で話題のNASHを取り上げ、大分大学第一内科の清家正隆先生に“日常診療におけるNASHの診断と治療の工夫”という題で、NASHの現状をお話していただきました。他の演者の先生の都合が合わなかったため、不肖ながら小生が“NASHの病態とレプチン：特にKupffer細胞のTNF- α 産生に対する効果について”を、お話をさせていただきました。レプチンと線維化では、御承知のとおり順天堂大学の池嶋先生が世界的な仕事をされており、わたくしなど出る場がありませんので、Kupffer細胞を取り上げ、最近の結果をお話させていただきました。最近この発表内容で10月のアメリカ肝臓学会で、Oral PresentationでAcceptの通知が来たのには驚きました。微力ではありますが、さらに研究を続けたいと思います。

ランチョンセミナーの御司会を、消化器病学会理事長の藤原研司教授と肝臓学会理事長の林紀夫教授にご多忙の中、お引き受けしていただいたことに、この場をお借りして深謝申し上げます。谷川久一久留米大学名誉教授が、おっしゃるようにOxidative stressがらみでNASH、C型肝炎などの研究が益々盛んになると思われます。いずれにしろ、研究会を通じて、基礎・臨床の研究者が年に一堂に会して最新の発表を通じて、お互いの研究を益々発展させることができ、非常に有意義な2日間でした。

最後に、投稿の機会をくださいました、和気健二郎先生に感謝申し上げます。

北極圏における肝臓星細胞の研究

秋田大学医学部構造機能医学講座細胞生物学分野
妹尾春樹

ここ数年に亘ってスバル群島やグリーンランド（図1）といった北極圏で肝臓星細胞の研究をしております。その背景をご紹介します。



図1：スバル群島、グリーンランド

第二次世界大戦の始まる直前のころの出来事です。北欧の小国ノルウェーにミンクを飼育する会社がありました。飼料販売会社から餌を買い入れてミンクを育てていました。ところがある日多数のミンクが死んでしまったのです。そこでこのミンク飼育会社は飼料会社を訴えました。訴えを受けた裁判所はどうしたものか困って、ミンク的大量死の原因解明を当時、生理学教授であったコーレ・ロダールに依頼したのです（図2）。



図2：向かって右からコーレ・ロダール、オスロ大学医学部教授のルーネ・ブロンホフ、著者

コーレ・ロダール教授は餌のなかに北極圏動物の内臓が含まれていたのに気付きました。そこでそれらの内臓のなかに大量のミンクを死に至らしめた物質が含まれていたのではないかと推測したのです。しかもその原因物質がビタミンAであろうと仮説をたて、この仮説を実証するために小さな船に乗って北極圏に出かけていき（図3）、



図3：北極圏の氷のなかの実験船「ホッキョクグマ」

ホッキョクグマやアザラシを捕獲して、現在では古典的方法になっているカール・プライス法によってビタミンAを定量し、これら動物の肝臓には大量のビタミンAが貯蔵されていることを発見しました（図4）。

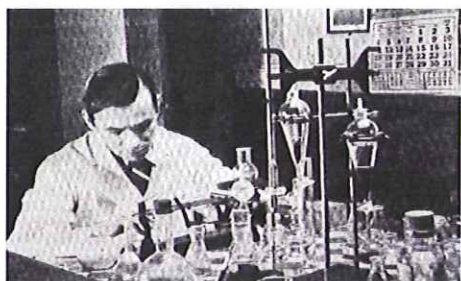


図4：船中の実験室におけるコーレ・ロダール

これらの肝臓を犬に与えると一定の量を超えると犬は急性ビタミンA中毒によって死亡することも確認しました。ところが、この直後に第二次世界大戦がぼっ発し、ロダールはドイツ軍に占領されてしまった祖国ノルウェーに帰れなくなりました。そこで、彼はイギリスにとどまりました。この時期に海外からの食料輸送が減少したイギリスでは兵士へ供給するビタミンAを北極圏の動物から得ることができるようになり、ロダールは一時イギリスで英雄のように扱われました。このようにビタミンAには強い活性があることが明らかにされましたが、その後この研究が継続され発展することはありませんでした。

現在の知識からみると例えばイヌイット（エスキモー）は先祖から言い伝えられたタブーとして動物の肝臓を

けっして食べないのはビタミンAの急性・慢性中毒を避けるためと分かるし、かつて北極探検隊がホッキョクグマの肝臓をシチュウにして食べて皮膚が剥がれ落ち（落屑）たり、脳圧亢進によって時に死亡する者もいたこともビタミンAの大量摂取による急性中毒が原因であったことも理解できます。

これらのビタミンAの活性はどのようなメカニズムで発揮されるのか。20世紀の後半になってビタミンAに対する特異的な受容体が核をふくむ生体の様々な場所に相次いで発見され、次第に明らかになってきました。

生理的な条件下では生体のビタミンA総量の80%以上は肝臓にある星細胞（肝臓小葉の類洞内皮細胞と実質細胞の間に存在する細胞）の細胞質に脂質滴のかたちで貯蔵されています。貯蔵されているビタミンAは必要に応じて血液のなかに分泌され利用されます。それでは上述の北極圏に棲む動物はどのような細胞にビタミンAを貯蔵しているのでしょうか。やはり肝臓星細胞に貯蔵しているのでしょうか、あるいは他に貯蔵メカニズムを持っているのでしょうか。この素朴な疑問から北極圏に出かけていき、動物を捕獲してビタミンA貯蔵機構を解析することを始めました。形態学的にビタミンAを貯蔵している細胞を特異的に検出するには今日でも塩化金法と蛍光顕微鏡下にビタミンAの自家蛍光を検出する方法が最もすぐれています。透過型電子顕微鏡法は細胞の脂質滴を検出するには良い方法ですが、そこにビタミンAが存在するか否かに関しては情報を与えてはくれません。

一方、近年ビタミンA（特にレチノイン酸）は種々の疾患の治療に有効であることが判明してきました。すでに急性骨髄性白血病に対しては臨床で使われています。また皮膚病の治療にも駆使されています。研究室のレベルでは甲状腺や前立腺、肺、咽頭、喉頭のがんにも有効なことが分かってきました。ところが先に述べたように好ましくない副作用があります。それで臨床応用には制限があるのです。副作用の少ない、しかも治療薬として有効な誘導体を開発しようという研究も進展しています。しかし、私どもは北極圏の動物は大量のビタミンAを貯蔵できるのだから、そのメカニズムを明らかにして、その結果を生体に応用すれば大量のビタミンAを臨床の場で副作用なしに使用できるのではないかと考えて北極圏に出発したのです。

1996年からノルウエー、オスロ大学医学部・理学部、ノルウエー国立極地研究所との共同研究が始まりました。毎年、夏（といっても気温は零度前後）と冬に北緯80°にあるノルウエー領のスバルバル群島にでかけ、ホッキョクグマ（図5）、ホッキョクギツネ、ヒゲアザラシ（図6）、ワモンアザラシ、スバルバルトナカイ、シロカモメ、ウミガラス、ニシツノメドリ、ライチョウなどを捕獲して全身の器官および血清や胆汁のビタミンAの解析をおこなっています。その結果、ホッキョクグマやホッキョクギツネ、ヒゲアザラシ、シロカモメなど食物網の上位に位置する動物はヒトやラットの20倍から100倍もの高濃度のビタミンA（レチニルエステル）を肝臓星細胞に貯蔵していることが明らかになりました。これらの動物では星細胞の数はヒトやラットと同じであり、個々の星細胞のビタミンA貯蔵能力が大きいことが判明しました。



図5：ホッキョクグマ



図6：ヒゲアザラシ

これらビタミンA大量貯蔵動物では肝臓にいくつかの興味深い形態学的な所見がみつかりました。ヒトやラットをはじめ多くの動物では肝臓実質細胞の核は細胞の中心に位置しています。ところが上で述べた食物網の上位に属し、大量のビタミンAを星細胞に貯蔵している動物では核は類洞の側にずれていました。これが何を意味

するのか現在のところ不明ですが、核の位置を決定する細胞骨格系に異常があるのではないかと考え解析を進めています。一方、これらの動物のなかではビタミンAが肝臓からあふれだして腎臓での貯蔵量が増えているものがあります。実験的にはカロリンスカ研究所からラットにダイオキシンを投与することで同じ現象がおこることが報告されています。特にホッキョクギツネではビタミンAは肝臓で星細胞のみでなくグリソン鞘とよばれる結合組織に存在する間葉系細胞にも貯蔵されています。これらのグリソン鞘には構造が破壊されているものも見られました。ビタミンAを実験動物に大量に投与するとグリソン鞘に存在する間葉系細胞にも取り込まれ貯蔵されることはしばしば観察されますが、グリソン鞘の構造そのものが破壊されることはありません。それでこの所見はビタミンAだけによって引き起こされた傷害ではなく、他の要因も存在するのではないかと推測しています。

近年、北半球の工業国から排出される環境汚染物質は北極圏に「台所の流し」のように流入し、そこに棲む動物には高濃度のダイオキシンやPCBが蓄積しています。もちろん動物だけでなく、ヒト例えばイヌイット婦人の母乳にも高濃度の内分泌かく乱物質が検出されています。上述のホッキョクギツネの肝臓で観察された傷害はビタミンAと内分泌かく乱物質との相互作用による可能性があります。現在さらに解析を進めています。

ところで、ノルウエー領のスバルバル群島ではホッキョクグマ以外の北極圏動物は知事からの許可を得て比較的自由に手に入れることができました。しかし、ホッキョクグマは旅行者を襲った時にしか撃ってはいけなかったとことで今までに3匹しか入手できませんでした。ところが、すぐ近くにある世界で最大の島であるグリーンランドではイヌイットの猟師（図7）が自由にホッキョクグマを撃って（図8）毛皮を売り（図9）、肉を食料として食べています（図10、11）。



図7：グリーンランド随一の射撃の名手である
猟師のイエルマー・ハマケン



図8：捕獲したホッキョクグマの大きさを測る
その数値から体重を計算できる

そこで、この猟師に頼んで狩猟の時期に同行させてもらい、彼らが毛皮や肉を得た後の内臓をもらって研究をおこなっています。ここでは子グマやその母グマは決して撃たないというルールを守っていれば自由に捕獲ができます。動物愛護とか自然環境の保護とかがどういう意味を持つのか考えさせられつつ研究を進めています。



図9：得たばかりのホッキョクグマの毛皮を
きれいにするイヌイットの猟師



図10：ホッキョクグマの大腿部の筋肉で作ったシチュー



図11：シチューを食べる

編集後記

Sinusoid News 3号も、和氣健二郎編集委員長の御努力で、楽しい、そしてまた肝臓研究に役立つ内容の原稿が集まりました。私自身は所用で第12回国際肝細胞壁細胞シンポジウムに出席出来ませんでしたが、和氣、内藤両先生からの御報告にもありますように、参加者の数のみならず、内容に関しても他の国に優る本邦の肝細胞壁細胞研究の activity を感じます。本邦で行われる第13回の国際シンポジウムの成功を祈念する次第です。

また山口大学の坂井田先生の第11回肝細胞研究会に関する御報告も興味深いものでした。私自身この会も先約があり出席出来ませんでしたが、肝臓に関する基礎研究が本邦で発展するために有益な研究会であります。

妹尾先生の北極圏における星細胞研究の内容も、日常の多忙な日々を忘れさせる楽しいものでした。

それでは来る11月27-28日に大阪で開催されます第18回研究会（岡山大白鳥教授世話人）に多数参加して戴き、活発な討議が行われますよう期待しています。なおこのSinusoid Newsの作製については秘書の福田史子さんの努力に依るところが大で、御礼申し上げます。今後とも多数の投稿をお待ちしています。（谷川久一）

SINUSOID NEWS 編集部（編集長 和氣健二郎）
160-0004 東京都新宿区四谷3-2-7 第3 富沢ビル4F
（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

印刷：肝細胞壁細胞研究会事務局（福田史子）
839-0864 福岡県久留米市百年公園1番1号
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.iktarn.or.jp