

SINUSOID NEWS

肝類洞壁細胞研究会ニュース

第 5 号
2005 年 9 月発行

目次

- ・秋田においで下さい！…………… 渡辺純夫…………… P 1
- ・これから類洞研究こそ肝疾患研究の主役…………… 谷川久一…………… P 2
- ・トロムソ大学医学部における学位審査に参加して…………… 妹尾春樹…………… P 3
- ・編集後記…………… 和氣健二郎…………… P 6

秋田においで下さい！

秋田大学医学部内科学講座消化器内科
渡辺純夫

肝類洞壁細胞研究会の皆様におかれましてはお元気に
お過ごしのこととお喜び申し上げます。楽しい夏休みを
如何お過ごしになられましたでしょうか？

さて、この度第 19 回肝類洞壁細胞研究会の当番世話
人を拝命し、10 月 22 日（土）－23 日（日）の予定で
準備を進めております。演題の締め切りが 9 月 12 日
になっておりますのでお忘れなく、たくさんの研究発表を
お願いいたします。例年 12 月の開催が多く忘年会のよ
うな趣もあったのですが、今回は雪国秋田ということも
あり雪の降る前にスライドさせました。この時期ですと
雪の心配はないのですが、台風の来ないことを祈って
おります。

思い起こせば小生は第 2 回の研究会から参加させて
いただいております。当時在籍しておりました順天堂大学
消化器内科浪久教授に連れられて、毎年、久留米の翠香
園ホテルで研究会に参加し、夜はふぐ鍋を囲んで研究仲
間と楽しい忘年会をやっておりました。谷川教授、和氣
教授、故市田教授などなど大変な先生の前での発表で、
ピクピクしながら発表したことが懐かしく思い出されます。
やはり自分で実験をして、まとめて、自分で発表してい
た頃が一番楽しい時期であったと思います。当時類洞壁
細胞研究がどのような展開を見せるのだろうかと考えて
おりましたが、その当時の世話人の先生方の強力なリー
ダーシップにより大きく飛躍し、この分野の発展に本邦
の研究者が大いに寄与したことはご存知のとおりです。

この研究会をさらに活発化し、それを基礎にして更に研
究を発展させなければいけないと思います。

今回の研究会では、イブニングセミナーとして 2 題、
特別講演 1 題を予定して現在交渉中です。一般演題は何
題応募があるかわかりませんが、十分な時間をとってデ
ィスカッションをしていただきたいと思っております。
夜はもちろん秋田のローカル色を出した会員懇親会を企
画しております。秋田美人がいるかどうかは保証の限り
ではありませんが、おいしい日本酒と食材を用意して皆
様のお出でを教室員一同お待ちしております。

演題申し込み・問い合わせ先

第 19 回肝類洞壁細胞研究会事務局

〒010-8543 秋田市本道 1-1-1

秋田大学医学部内科学講座消化器内科分野 後藤 隆

e-mail : takashi@doc.med.akita-u.ac.jp

TEL : 018-884-6104 FAX : 018-836-2611

演題締め切り：平成 17 年 9 月 12 日（月）



これから類洞研究こそ肝疾患研究の 主役

谷川久一

私は近年、酸化ストレスこそがいずれの肝疾患においても基本的病変であることを主張してきた。肝細胞は、他の細胞に比べて抗酸化機構が非常に発達している。このことは言い換えると酸化ストレスが最も起こりやすい細胞であるが故に、抗酸化機構が発達しているとも言える。肝細胞は衆知の如く代謝の中心で、その代謝活動の過程で、多くの活性酸素種 (ROS) が産生されるからであろう。そして種々の肝細胞を攻撃する因子、例えばエタノールとか肝炎ウイルスなどが加わって ROS の産生が抗酸化能を上まわる状態になると酸化ストレスとなり、脂質過酸化による膜の変化をはじめとして最終的には核の酸化的 DNA 障害をおこし、発癌の始まりを作ること知られている。

肝疾患における酸化ストレスは、どの種の肝疾患においても、その関与が知られているが、この酸化ストレスが最も強く病態に関わっているのが、アルコール性肝障害と NASH であろう。前者は大量に摂取されたアルコール代謝の過程で生ずる酸化ストレス、後者は過剰の脂肪酸の代謝過程で生ずる酸化ストレスなどが注目されているが、近年肝臓専門家の中で最も臨床的に重要な肝疾患である C 型肝炎においても、肝細胞内酸化ストレスが、その病態に重要な役割を有していることが明らかになって、この酸化ストレスが重視されてきている。

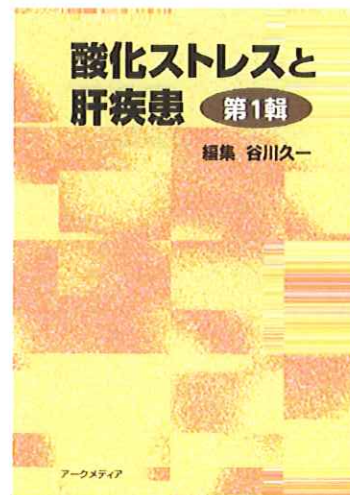
ところで、この肝細胞内で生じた酸化ストレスが、持続性の炎症を惹起し、進行性の疾患になる過程はまだ充分にはわかっていない。アルコール性肝障害や NASH などでは、エンドトキシンの関与、ことにエンドトキシンが肝細胞内での酸化ストレスの著しいような状態では、腸管から多く吸収されるか、あるいはクッパー細胞がエンドトキシンに対する感受性が高まるか、いずれにしてもクッパー細胞がエンドトキシンに反応して、TNF α を主役とする種々の炎症性サイトカインを放出して、炎症を惹起し、進行性病変になるのではないかと理解されているが、この過程は明確にはわかっていない。近年、免疫に関わる細胞のみならず、種々の細胞に Toll like receptor (TLR) の発現が明らかになり、Innate immunity のメカニズムの一部が明らかになりつつある。肝障害の発生に、クッパー細胞のみならず、肝星細胞、ピット細胞で知られている NK 細胞などと深い関わりが知られてきた。酸化ストレス—エンドトキシン—類洞壁細胞の関わりが、これからの肝疾患の病態の解明に重要となってきている。

私が昨年『酸化ストレスと肝』という研究会を沖田極教授や岡上武教授などと共に発足させたのも、酸化ストレスの理解が肝疾患の臨床や研究に極めて重要であると考えたからである。この第 1 回の研究会の内容をモノグラフ (酸化ストレスと肝疾患 第 1 輯、アークメディア) にまとめたが、大変評判が良い。

今年の夏は例年になく暑いにもかかわらず、6 月には日本肝癌研究会、バルセロナで行われた日本肝臓学会も共同参加の肝臓に関するカンファランス、それに続いて肝臓学会総会が開催された。7 月には西日本胆汁酸研究会、肝 cell biology 研究会、そして 8 月には私が代表世話人をつとめている犬山シンポジウム、そして第 5 回肝栄養フォーラム、Hepatitis Expert Meeting が行われた。

これらの学会、研究会の中で、酸化ストレスに関わるいくつかの話題を上げてみると、まず、肝臓学会総会で京都府立大の岡上武教授は、HCV の無症候性キャリア (HCV キャリア全体の 20%~25% を占め、感染ウイルス量は慢性肝炎と違いがない) では肝障害が少なく、肝細胞癌に進展するものもないが、この無症候性キャリアの特徴は酸化ストレスを思わせる所見の無いグループであることを示された。2 番目は、西日本胆汁酸研究会の特別講演で牧野勲名誉教授は、UDCA の肝障害に対する効果は抗酸化作用ではないかと述べられた。そして 3 番目は、肝栄養フォーラムで、肝硬変患者に BACC を長期投与すると QOL の改善のみならず、発癌抑制の可能性があること、そして、それは抗酸化作用ではないかと、虎の門病院の熊田博光副院長が述べられている。いずれも、肝疾患に酸化ストレスの関与があり、それをターゲットとした治療を積極的に行うことが重要であることが認識されつつあることは嬉しいことである。

いずれにしても、肝細胞における酸化ストレスに対して、肝類洞壁細胞がどのような機序で反応し、進行性病変を作るかが、これからの最も重要な研究課題になろう。



トロムソ大学医学部における 学位審査に参加して

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

平成 17 年 6 月にノルウエー、トロムソ (Tromsø) 大学医学部の学位審査に参加してきましたので、その様子をご紹介しますと思います。

5 月中旬にトロムソ大学医学部実験病理学教室のポール・スメスロー (Bård Smedsrød, ノルウエー語ではポール・スメスローあるいはポール・スメツローと聞こえる) 教授 (図 1) から電子メールが来ました。6 月 16 日、17 日の両日をかけて行われる学位審査に主査 (第一審査員) として参加して欲しくないかという依頼でした。彼が指導した Kjetil Elvevold 氏の学位審査です。当日まで約 1 ヶ月しかありませんでしたが引き受けることとしました。



図 1 : 主任教授 Bård Smedsrød 博士と奥様の Tove。

トロムソはノルウエーの北極圏にある港町で、人口は約 15 万です。町の中心はトロムソ島 (人口が約 4 万) にあり、その両対岸に町が広がっています。島と対岸との間には美しい橋が架かっています (図 2)。漁業や海運業も盛んですが、労働者の 4 割はサービス業に従事しており、大学町として有名です。ここから南極に一番乗りしたアムンゼンが出発しましたから、彼を讃える銅像が町の中心に近く立っています (図 3)。



図 2 : トロムソの町。モダンな橋と教会が見える。
向かってさらに右手にはケーブルカーがあり、
山の頂上にあるレストランまで行ける。



図 3 : 町の中央近くにあるアムンゼンの銅像。
傍らのモニュメントには 1928 年にともに遭難した
6 人のフランス人探検隊員のことにも記してあります。

傍らのモニュメントには 1928 年にアムンゼンが救出に行ったにもかかわらず共に命を落としてしまった 6 人のフランス人探検家についても記されています。

ポール・スメスロー教授は現在 54 歳で実験病理学教室を主宰し、血管内皮細胞の分子細胞生物学的研究をおこなっています。とくに肝類洞の内皮に関して先駆的な研究を行ってきていて、これらの内皮細胞は血液中を流れるコラーゲン等の分子を取り込むという画期的な発見をしています。次々回すなわち岡山大学の白鳥教授が主催される第 13 回国際肝類洞壁細胞シンポジウムの 2 年後に開催される第 14 回の同シンポジウムを主催します。

著者が 1987 年にオスロ大学医学部に留学した当時の指導教官の一人であるトロン・ベルグ (Trond Berg) オスロ大学理学部教授の親友でもあります。スメスロー教授は 1987 年当時スエーデンのウプサラ大学で T. C. Laurent (T. C. ロラン) 教授のもとで研究しており、著者をウプサラに招いてくれ、星細胞に関するセミナーを行う機会を与えてくれたことがあります。其の頃からの友人です。

それでは以下でノルウエーの大学医学部における学位審査の実際をご紹介します。

まず、大学事務局から学位審査を引き受けてもらえるか否かの書類が郵送されてきます。承諾するという署名をして返却すると「契約」が成立します。なお、この時に第二、第三の審査委員も決められます。すると、直ちに学位論文が電子メールおよび郵便で送られて来ます (図 4)。この学位論文は原著論文が 4 編綴じられていて、それに申請者が書いた総説が加えられた総ページ数が 120 に及ぶものでした。原著論文の数は 3 から 5 編が普通だそうです。

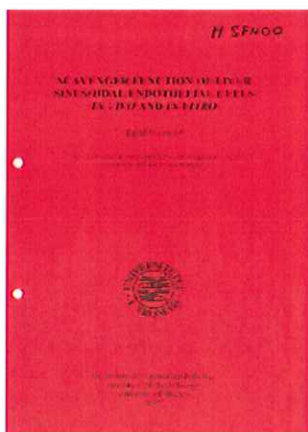


図4：学位論文、4つの原著論文に本人の総説を加えたもの。総ページ数は120です。

次に第二、第三の審査員と協力してこの学位論文が審査に値するか否かの判定を審査委員会に提出します。この作業は電子メールで行われました。主として第二審査員のGrete Mork Kindberg（オスロにあるAmersham社の主任研究員、図5）と著者が互いに補いあい、添削し合って、本研究は審査に値するという評価を委員会に提出しました。日本とノルウエー間の8時間の時差を飛び越えての急ぎの作業で、彼女も私も間に出張が入りましたが、コンピュータを駆使して無事終わりました。この際に審査員は、学位申請者に対して、自分の研究に関する発表と関連したテーマで、しかも研究の分野そのものとは異なった内容の講演をするように依頼します。すなわち学位申請者は初日に、自分の研究に関連した内容について1時間の公開講演をして、それに対する審査員の質問に答えなければならない訳です。Kjetil Elvevold 氏の場合は「動脈硬化の進行におけるスカベンジャー受容体の役割。The role of scavenger receptors in development of atherosclerosis」でした。これによって審査の日程がようやく決定されました。



図5：第二審査員である Grete Mork Kindberg（オスロにある Amersham 社の主任研究員）。

第一日目（6月16日）：もちろん審査は一般市民にも公開されていて、ガウンを纏った学部長が聴衆に向かって挨拶し、審査を受ける Elvevold 氏が1時間の講演をし、主として審査員による質疑応答がありました。審査員は自分たちの質問がダブらないように前もって打合せをしています。その後で主任教授夫妻と審査委員3人で、対岸にあるケーブルカーに乗って（図6）フレイ山（Fløyfjellet）の頂上にあるレストランにお祝いの食事に出掛けました。



図6：頂上のレストランからの眺望。
まん中のトロムソ島の向かって右方に大学がある。

第二日目（6月17日）：翌日は医学部長の挨拶（図7）のあと10時15分から Elvevold 氏の講演が始まりました（図8）。演題名は「in vivo 及び in vitro における肝類洞内皮細胞のスカベンジャー機能、Scavenger function of liver sinusoidal endothelial cells in vivo and in vitro」でした。約1時間の講演のあと、著者と約25分の質疑応答（図9）、Grete M. Kindbergと約50分の質疑応答がありました。第三審査員（審査委員長でもある Kjell Lidgaard 解剖学教室助教授、図10）はそれまでの質疑応答で十分満足したとのことで、ごく短い質問をしました。彼の読んできた学位論文に多数のアンダーラインが引かれていたのが印象的でした。もちろん3人でどういふ質問を分担するかは十分に打ち合わせてありました（著者は一般的な質問をし、Grete M. Kindberg と Kjell Lidgaard は各原著論文に沿った具体的な質問）。こうして、すべて無事に答えたので、学部長が終了の挨拶をし、本人と握手（図11）、3人の審査員たちは審査終了の書類にサインしました（図12）。



図 7 : 学部長の挨拶。



図 8 : 審査をうける Kjetil Elvevold 氏の口頭発表。

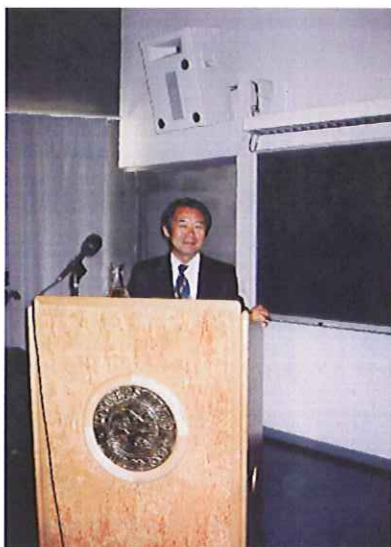


図 9 : 著者による質問。

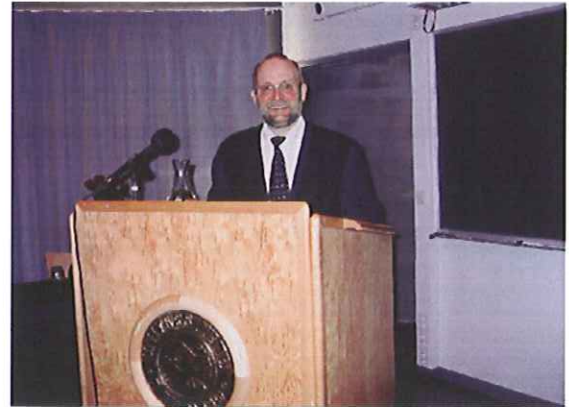


図 10 : 第三審査員である Kjell Lidgaard (解剖学教室の助教授、本審査委員会の委員長でもある) による質問。



図 11 : 学部長が終了の挨拶をして Kjetil Elvevold 氏と握手。



図 12 : 3 人の審査員による審査終了のサイン。

審査がすべて終了したのは午後 1 時を過ぎていましたから、隣室には昼食が用意されていました (図 13)。オープンサンドイッチです。Elvevold 氏の父親や姉妹、姪たちも参加しました。



図 13: 隣室での家族を交えての昼食。

こうして学位審査は無事終了しました。

午後 8 時からレストランでお祝いの夕食会でした。

招かれた客が全員揃うまでフルーツポンチのような甘いアルコール飲料のグラスを傾けながら待ちます。全員が揃ったところで椅子に着席 (席はあらかじめ決められています) し、審査委員長 Kjell Lidgaard 助教授の挨拶で会が始まり、同僚や主任教授の挨拶のあと、審査委員からのプレゼント贈呈がありました (図 14)。審査を無事に通過した Elvevold 氏はサッカーチーム、リバプールのファンであり、学位審査に提出した論文は主にブタの肝臓をモデルに研究したので、リバプールの町にあるリバービルディングを背景に肝臓とブタをあしらった三次元の貼り絵が審査委員長である Kjell Lidgaard から Elvevold 氏に贈られました。

夜中の 0 時近くになって食事は終わります。レストランからの出口はスロープになっているので、白夜の日を浴びながら記念写真を撮りました (図 15)。



図 14: 夜 8 時からレストランで開催されたお祝いの夕食会。審査員からのプレゼントを受ける Kjetil Elvevold 氏と奥様。



図 15: 夕食会が終了してレストランの外で記念撮影。白夜のため夜中の 0 時でも日が沈まない。

翌日オスロに戻る Grete M. Kindberg とたまたま同じ飛行機に乗りあわせました。彼女が言うには「審査員は本当に大変だった。あなたは外国人だから失敗しても許されるけれど、私はそうはいかない。一度悪い評価を得るともう二度とこういうチャンスはもらえないから」と言うのでした。審査を受ける側だけでなく、審査する側も緊張した真剣なものである事が分かりました。

2008 年の第 14 回国際類洞壁細胞研究シンポジウムの開催地であるトロムソでのことであり、私たちの友人であるスメスロー教授の教室の学位審査であり、私どもが日頃接している学位審査と似たところ異なるところがあると思いましたので、簡単にご紹介いたしました。

編集後記

さしもの酷暑も 9 月の声にくふん和らぎました。諸先生方にはお変わりありませんか。今回は渡邊先生が秋田の魅力の大いにかきたてるような歓迎のお言葉をお寄せいただきました。今年の研究会が楽しみです。谷川先生には肝疾患における酸化ストレスの重要性をあらためて認識させる貴重な一文をいただきました。診断と治療のストラテジーが一層明瞭になることでしょう。妹尾先生には今回は稀な体験を寄稿いただき、ヨーロッパの学位審査は審査そのものは日本と同様であっても、社会の学位に対する考え方の重みに違いを感じさせます。来年はいよいよ岡山で国際シンポジウムを迎えます。

SINUSOID NEWS 国際版発行も視野に入れ、皆様からの投稿をお待ちしています。(和氣健二郎)

SINUSOID NEWS 編集部

編集長 和氣健二郎

編集委員: 谷川久一、内藤 眞

107-0052 東京都港区赤坂 8-10-22

(株) ミノファーゲン製薬 肝臓リサーチ・ユニット内

FAX: 03-3402-6397

E-mail: wake@minophagen.co.jp

印刷: 肝類洞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.ktarn.or.jp