

SINUSOID NEWS

肝類洞壁細胞研究会ニュース

第10号
2008年2月発行

目次

- ・第21回肝類洞壁細胞研究会（松山）を主催して…………… 恩地森一…………… P 1
- ・マラリア感染と肝類洞壁細胞…………… 和氣健二郎…………… P 4
- ・肝臓の stellate cell、膵臓の stellate cell…………… 谷川久一…………… P 5
- ・第22回肝類洞壁細胞研究会（久留米）のご案内…………… 上野隆登…………… P 6
- ・平成18年度会計報告（事務局分）、役員…………… P 6
- ・編集後記…………… P 6

第21回肝類洞壁細胞研究会学術集会 を主催して

愛媛大学大学院 先端病態制御内科学
恩地森一

第21回の学術集会は愛媛県松山市の奥道後ホテルで12月22, 23日に開催いたしました。昨年、谷川代表世話人からご指名いただき、早速会場を探しましたが、年末であり松山市街や道後温泉のホテルが満室で道後温泉から20分も山奥に入った鄙びた温泉ホテルでの開催になりました。また、運営もすべて教室員の手作りでした。例年のエレガントな場所ではなく、愛媛の土の香りの他に、硫黄の匂いのする温泉地であったことを申し訳なく思っております。しかし、それを打ち消していただくような熱い討論をいただき、研究会を盛り上げていただきましたことを深謝しております。

今回は谷川先生のご意向をいただき、肝免疫をシンポジウムとして採り上げたさせていただきました。本研究会で自然免疫の討論も今後加えさせていただく契機となりましたことが今回の研究会の最大の特徴でした。肝臓は lymphoid liver と言われているほど免疫担当細胞が多く存在し、他臓器にはない特徴ある免疫応答を呈する臓器であります。免疫応答の中でも自然免疫が前面に出ていることも肝臓の大きな特徴です。クッパー細胞はマクロファージ系の細胞として自然免疫の主役の1つであり、類洞壁内皮細胞、星細胞ともにクッパー細胞同様に自然免疫の役割と抗原提示作用があります。また、ピット細胞はNK細胞として当然自然免疫の主役の1つです。

そのほか、肝臓の免疫担当細胞は獲得免疫においても重

要な役割を果たしております。類洞壁細胞の研究では免疫研究は避けては通れない課題であります。以前から、肝臓の免疫担当細胞や類洞壁細胞がウイルス肝炎や自己免疫性肝炎の発症機構に関与していることが多く報告されてきました。最近では NASH などの代謝異常に基づく疾患の発症にも大きな役割を果たしていることが報告されるようになっております。今回、免疫を採り上げていただきましたことが、本研究会で up-today な研究課題を提示していただいたことになったと思っております。

2つ目の特徴はすべての演題にコメンテーターを付けさせていただいたことです。大御所の先生方の大所高所からのご意見をいただきましたことは、大きな刺激になったと思っております。その代わりに司会者は若返り、演題に直接関わっている先生方のご司会は討論を深める上で大きな役割を果たしていただきました。討論時間は例年と同程度取りましたが、時間が足りないという嬉しい会となりました。

次の特徴は、演題を多く頂き、研究会が最近の会よりも2時間早く始まり、1時間遅かったことです。参加者も総数では100名を越えることができました。30歳代の若い研究者のご参加があったことも、今後に希望を持た思っております。遠路を年末に来ていただきまして熱心にご討論いただきましたことを重ねて御礼申し上げます。

4つ目は、久しぶりに忘年会を兼ねた懇親会となったことが特徴でした。懇親会へのご参加は当初30名くらいと思っておそらく粋な部屋を用意しておりましたが、64名のご参加希望となり大きな会場となりました。道後温泉らしい会場とはなりませんでしたが、申すまでもなく思っております。ただ、和室でしたので、久しぶりに忘年会気分楽しんでいただいたのではないかと自己満足し

ております。

2日目の朝の世話人会直後の集合写真を載せさせていただきます。ご指導いただきました世話人の先生方とご参加いただき会を盛り立てていただきました先生方に厚く御礼申し上げます。

主なプログラム

学術研究会 第1日 12月22日(土)

一般演題

セクションI「星細胞」

座長：大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科 河田則文

(コメンテーター：久留米大学医学部病理学 鹿毛政義)

1. 血漿 ADAMTS13 活性における星細胞の意義

東大病院検査部 池田 均

2. 肝臓星細胞のビタミンA脂質滴に局在する蛋白質の検討

秋田大学医学部構造機能医学講座細胞生物学分野 吉川 究

3. ホッキョクグマ肝臓におけるLecithin : retinol

acyltransferase (LRAT) の免疫組織化学的検討

東京慈恵会医科大学内科学講座 消化器・肝臓内科 永妻啓介

セクションII「星細胞と線維化」

座長：富山大学医学部第三内科 高原照美

(コメンテーター：ミノファーゲン製薬肝臓リサーチ・ユニット 和氣健二郎)

4. 癌抑制蛋白 PTEN による肝星細胞の活性化抑制

順天堂大学医学部消化器内科 高島基樹

5. 肝星細胞活性化過程における MMP および TIMP の発現—

Smad 3 を介した TGF-β の効果について

岡山大学消化器肝臓感染症内科学 上村雅之

6. TGF-β 活性化反応をバイオマーカーとした前肝線維化状態の検出と制御

理化学研究所 分子細胞病態学研究ユニット 小嶋聡一

セクションIII「肝線維化」

座長：山口大学医学部消化器病態内科学 坂井田功

(コメンテーター：秋田大学医学部構造機能医学講座

妹尾春樹)

7. 骨髄由来細胞は肝線維化の進展に関与するか

東海大学医学部肝線維化研究ユニット 稲垣 豊

8. GFP/CCl4モデルにおける微細構造解析からの骨髄中の肝幹細胞の動態解析

山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学 山本直樹

9. 肝再生・創傷治癒および線維化におけるスフィンゴシン1-

リン酸 (sphingosine 1-phosphate : S1P) の意義について

東大病院消化器内科 渡邊尚子

セクションIV「NASHと栄養」

座長：順天堂大学医学部消化器内科 渡辺純夫

(コメンテーター：山梨大学医学部第一外科 藤井秀樹)

10. 非アルコール性肝疾患 (NAFLD) の進行における肝内 NKT 細胞の関与の検討

富山大学医学部薬学研究部第三内科 田尻和人

11. メダカ NASH モデルを用いた Telmisart の効果検討

山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学 桑代紳哉

12. 慢性栄養障害時における肝樹状細胞の抗プロセッシングと提示能の低下

愛媛大学大学院先端病態制御内科学 三宅映己



第21回 肝類洞壁細胞研究会 世話人会 (平成19年12月23日 愛媛県松山市 ホテル奥道後)

セクションV「トランスレーショナルリサーチ」

座長：東京医科歯科大学分子外科治療学肝胆膵外科 有井滋樹
(コメンテーター：国際医療福祉大学山王病院予防医学センター・内科 岡崎 勲)

13. Natural killer (NK) 細胞が肝獲得免疫に及ぼす影響

愛媛大学大学院先端病態制御内科学 吉田 理

14. 肝臓移植グラフトの予備能の解析から考えた新規臓器保存液

東京医科歯科大学外科 工藤 篤

15. 複数標的阻害剤であるZD6474の肝癌増殖抑制効果

久留米大学内科学講座消化器内科部門 井上欣哉

セクションVI「類洞壁細胞の新展開」

座長：埼玉医科大学消化器・肝臓内科 持田 智

(コメンテーター：順天堂大学医学部附属静岡病院内科 市田隆文)

16. 肝星細胞に発現するマイクロRNA解析

大阪市立大学大学院医学研究科器官構築形態学 池田一雄

17. 肝類洞壁細胞における核内受容体の発現

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 竹越 聡

特別講演

司会：愛媛大学大学院先端病態制御内科学 恩地森一

「がんに対する細胞性免疫療法の現状と展望」

演者：愛媛大学大学院生体統御内科学 教授 安川正貴

イブニングセミナー

演題 1

司会：社会保険下関厚生病院 沖田 極

「肝癌の発生・進展とインターフェロンによる制御」

演者：久留米大学医学部病理学教室 教授 矢野博久

演題 2

司会：久留米大学医学部先端癌治療研究センター 上野隆登

「医学研究におけるインビボ光イメージングの活用」

演者：(財)癌研究会癌研究所生化学部 部長 今村健志

学術研究会 第2日目 12月23日(日)

セクションVII「Kupffer細胞」

座長：東京大学医学部東大病院消化器内科、同検査部 池田 均

(コメンテーター：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 内藤 眞)

18. 鉄過剰飼料投与マウスによるクッパー細胞の役割の検討

山梨大学第一外科 細村直弘

19. 細菌性腹膜炎において、肝類洞免疫機能の低下はHigh-mobility group protein (HMGB) 1 発現を増加させる

山梨大学第1外科 石井健一

セクションVIII「NASHとKupffer細胞」

座長：順天堂大学医学部消化器内科学講座 池嶋健一

(コメンテーター：国際医療福祉大学臨床医学研究センター・山王病院 織田正也)

20. ラット NASH モデルにおける造影超音波後期相の造影能とKupffer 細胞機能

奈良県立医科大学消化器内分泌・代謝内科 辻本達寛

21. NASH 患者におけるソナゾイド造影超音波肝実質相

(Kupffer phase) 造影低下機序の考察—NASH モデルによる検討—

兵庫医科大学内科学肝胆膵科 吉川昌平

シンポジウム「肝免疫の現在と将来」

司会：東京慈恵会医科大学大学院消化器内科 銭谷幹男

岡山大学消化器肝臓感染症内科学 山本和秀

Opening Remarks：肝免疫研究の現在の意義

米国公益法人国際肝臓研究所 谷川久一

基調講演「自然免疫の基礎免疫学」

愛媛大学大学院感染生体防御学講座・免疫学感染症学分野

四宮博人

1. 免疫臓器としての肝

東京慈恵会医科大学大学院 銭谷幹男

2. 肝マクロファージ、クッパー細胞の動態と肝病態

広島大学大学院先進医療開発科学講座外科学 大段秀樹

3. 肝における自然免疫から獲得免疫へのリンク

愛媛大学大学院先端病態制御内科学 Akbar SMF

4. 肝疾患と脾臓～C型肝硬変患者による末梢血および脾細胞内 IgM memory B cell 値の分析～

久留米大学救急医学講座 高須 修

5. 肝の臨床病態と免疫

i) C型肝炎における樹状細胞

大阪大学大学院分子制御治療学 考藤達哉

ii) 自己免疫性肝炎の発症に関わる免疫病態

東京慈恵会医科大学大学院内科学講座消化器・肝臓内科

高橋宏樹

iii) 胆道系自然免疫機構と原発性胆汁性肝硬変の病態形成への関与

金沢大学大学院形態機能病理学 原田憲一

iv) NASH の病態とレプチン作用の肝類洞細胞間クロストーク

三重大学病態制御医学 消化器内科 竹井謙之

v) 生体部分肝移植後のC型慢性肝炎の再燃・再発時におけるHCV 特異的免疫応答変化の検討

岡山大学消化器内科 高木章乃夫

Closing Remarks

岡山大学大学院 山本和秀

マラリア感染と肝類洞壁細胞 —ハンブルグの熱帯医学研究所を訪ねて

東京医科歯科大学名誉教授
(株)ミノファーゲン製薬顧問 和氣健二郎

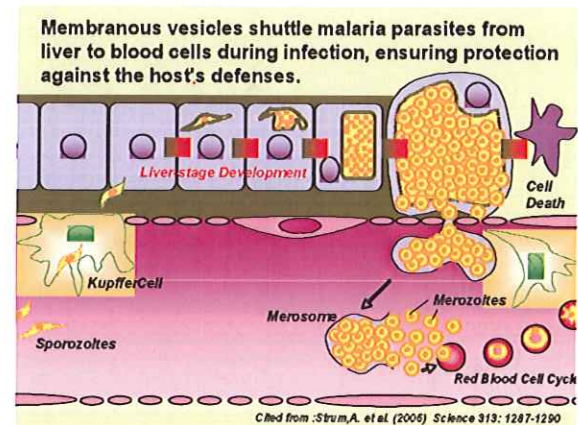
この数年我が国のマラリア感染者は年間150名程度で、死亡者は数名、そのほとんどは流行地から帰国後に発症する輸入感染症である。最近、アフリカ、インドなどへの海外旅行の増加に伴って感染者数も増加傾向にある。マラリアは現在でも依然として世界最大の感染症である。流行地は熱帯と亜熱帯地域にまたがり、中南米、サハラ以南のアフリカ、中近東、インド亜大陸、東南アジア、オセアニアで、この地域に住む30億人がマラリアのリスクを背負って生活している。WHOによれば、世界のマラリア罹患患者数は年間3-5億人、死亡者数は150万-250万人と推定されている。アフリカでは子供が30秒に1人の割合でマラリアで死亡している。

ハマダラカ(*Anopheles* spp.)がマラリア患者を刺すと、同時に飲み込まれたマラリア原虫 (Zygotes)が蚊の消化管壁に侵入し、1週間かけて成熟増殖してSporozoitesとなって唾液腺へ移動する。その蚊がヒトを刺すと、蚊の唾液に含まれたSporozoitesがヒトの毛細血管内へ注入され、血流を介して肝臓へ運ばれ肝細胞内で何百倍にも増殖する。それまでの8日間が、ときに数ヶ月かかることもあるが、マラリア感染の潜伏期で無症状に経過する。肝細胞内で増殖してMerozoitesになった原虫は、赤血球内へ移行し分化増殖する。原虫が赤血球膜を破ってマラリア毒素とともに血漿へ放出されると、高熱とインフルエンザ様の症状が現れる。感染した赤血球の表面には多数の疣状の突出がみられ、その先端で血管内皮細胞の受容体に結合するため、血栓による脳 (Brain malaria)、心臓、腎臓などに重篤な血流障害を起こす。熱帯マラリアでは5病日以内に適切な治療を受けなければ致命的である。

2006年9月1日発行のScience誌は、Merozoitesがヒト肝細胞から赤血球へ移行する機構を掲載した。著者はハンブルグの熱帯医学研究所のHeusslerのグループである。[Strum A, et al.(2006) : Manipulation of host hepatocytes by the malaria parasites for delivery into liver sinusoids. Science 313:1287-1290.]

その要旨は以下の通りである。図1に示すように、原虫が肝細胞内で増殖すると、細胞質は多数の原虫を含んだまま類洞腔中へ膨出してblebを形成する。このblebは早晚類洞腔中に遊離し、'Merosome'と命名された浮遊体になる。その表面膜 (細胞膜) には 'eat me' (私を食べ) シグナルが発現しないために、Kupffer細胞によって認識されず食食を免れる。生体の監視機構うまくす

り抜けたMerosomeから、原虫が無事血液中に放出されて近傍の赤血球内に侵入する。通常障害を受けた細胞はミトコンドリアや小胞体からCa²⁺が細胞基質内に遊離し、細胞膜のホスファチジルセリンが外向きに変るため、細胞膜が負に荷電して 'eat me' シグナルを呈する。MerosomeがKupffer細胞の食食を免れる理由として、著者らは肝細胞の基質中に増加したCa²⁺を内部に寄生した原虫が利用するために、'eat me' シグナルが発現しないのであろうと説明している。



(図1)

この報告を読んで、私は寄生がいかにか巧妙に成り立っているかに感動さえ覚えた。感染症はヒトばかりでなく全ての多細胞生物に共通する疾患である。体内に侵入してくる細菌や真菌の脅威に対して、生体はそれを察知して排除する自然免疫の機構を発達させてきた。ところが相手もその弱点を突いて、巧妙に作戦する。寄生とはそういうことなのか、とあらためて認識した。私も以前、虚血状態におかれると肝細胞がblebを形成することを報告していたので、早速 Dr. Heussler (図2) に論文の感想とともに2、3質問をメールで送った。彼からは肝類洞について意見を交換したいので、セミナーに招待したいという返事をいただき、2007年5月ハンブルグに熱帯医学研究所を訪ねた。



(図2)

ハンブルグのベルンハルト・ノホト熱帯医学研究所 (図3) は100年の歴史をもち、多くに日本の医学者もここで勉強した。創立者Bernhard Nocht (1857-1945) の

名は街の通りの名前にもなっていた。研究所はエルベ河畔の小高い丘の上に建っており、裏の遊歩道からは眼下に港、対岸に造船所群が見渡せる(図4)。以前はハムブルグ港に集散する船舶の船員や旅行者で熱帯伝染病に罹患している患者を、すぐに隔離、治療する施設としてこの地に建設されたが、現在では研究部門と予防接種部門のみが残り、臨床部門はアルスター湖畔のHamburg-Eppendorf大学病院へ移転していた。マラリア研究は3部門あり、Heussler博士の研究室はスタッフ、大学院生、技術職員の総勢十数名であった。ヒトのマラリアの研究は危険を伴うために目下準備中で、現在はマウスのマラリアを用いて実験している(図5)。マラリアの罹患マウスから血液を吸わせた蚊を、逃げないように麻酔下で翅と脚を切り落して、唾液腺を採取、一定時間至適温度でインクペートした後、その抽出液を健康なマウスに静注し肝臓を観察する。



(図3)



(図4)

新しいマラリア治療薬がつぎつぎに開発されているが、耐性ができるのでイタチゴッコの感がある。また副作用もある。今回のHeusslerらの研究から、自然免疫を活用してマラリアの発症を予防する手段が得られるかも知れない。肝類洞壁細胞研究はひとり肝臓病学のためだけにあるのではないことを知った。



(図5)

肝臓の stellate cell、膵臓の stellate cell

谷川久一

肝臓の類洞壁細胞のなかで、近年最も興味を持たれてきたのはstellate cellで、肝臓組織の支持細胞であるばかりでなく、線維化に関わる以外にも、類洞内皮細胞由来のエンドセリン、NOなどの作用で収縮や弛緩を介して類洞内血流のコントロールにも役割のあることが明らかとなり、さらには同細胞に神経末梢が密に接着して同細胞をコントロールしていることも私共の仕事で明らかとなった。ところが肝臓のstellate cellは、その胞体内に多量のVitamin Aが貯蔵されているが、なぜこの様な多量のVitamin Aが貯蔵されているか明らかでなかった。ところが鳥取大学の沙田剛史教授らは、肝細胞のretinoid receptor dominant negativeのマウスではNASH、さらには高率に発癌がみられ、肝細胞の代謝にVitamin Aが極めて重要であることが明らかにされた。肝硬変になると高率に発癌がみられるが、肝硬変になるとこのstellate cellはfibroblastに変わり、胞体内のVitamin Aが消失することはよく知られていることであり、一方retinoidを肝硬変に投与すると、ある程度、肝硬変からの発癌が抑制されることもよく知られていることである。

膵臓のstellate cellを最初に見出したのは名古屋市大解剖におられた渡教授で、マウスでの電顕による観察であるが、ヒトのstellate cellは私共が最初に電顕で明らかにしている。肝臓と同様、膵臓のstellate cellは線維化と深く関わっていることが知られているが、現在、多くの悪性腫瘍の中で最も難治なのは、衆知の如く膵癌である。膵癌の主な発生由来の細胞は膵管上皮細胞で、この細胞が代謝にどれほどVitamin Aが必要であるか明らかでないが、膵癌は最近では慢性膵炎などの背景でおこりやすく、また膵臓のstellate cellも、脂肪滴を有し、Vitamin Aを多量に含むとすると、膵臓の線維化により、Vitamin Aの不足を背景に膵癌が発生していることも考えられ、興味深い。

私は昨年、発刊から28年間携わって来た雑誌「肝胆膵」の編集から退いているが、私の編集委員長最後の仕事である特集「膵星細胞」(昨年12月号)を産業医大の大槻眞教授に企画してもらい、私自身、巻頭言を書くこととなった。その題名は「肝臓の星細胞から膵臓の星細胞を考える」である。膵臓のこの方面での進展を期待したい。

第22回肝類洞壁細胞研究会学術集会のご案内

平成20年11月29日（土）30日（日）
於：久留米

第22回当番世話人
久留米大学先端癌治療研究センター 上野隆登

この度、第22回肝類洞壁細胞研究会学術集会の当番世話人を仰せつかり、本年11月29日（土）の午後から翌30日（日）の午前中にか 11年ぶり久留米の地で開催する予定です。本研究会は代表世話人の谷川久一先生が1987年（昭和62年）久留米で旗揚げされ、学術集会が11回まで久留米の地で、その後、当番世話人の先生方のお世話により今日まで各地で開催されてまいりました。本研究会の肝臓病学への貢献は計り知れないものがあります。近年肝臓領域で注目を集めている、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、肝移植、幹細胞の細胞移植による肝再生療法あるいは肝免疫などに肝類洞壁細胞は深く関与しております。そこで本年度の学術集会では最近話題性の高い肝疾患の病態や治療と肝類洞壁細胞との関連をテーマとして取り上げ、テーマ毎にその領域における肝類洞壁細胞研究でこれまで明らかにされている知見や問題点に関する Key note lecture、テーマに関連した発表とコメンテーターによるコメント、更には全演題から最優秀演題賞やテーマ毎の部門賞を設ける予定です。これらの企画が肝類洞壁細胞研究の更なる活性化と発展に繋がることを大いに期待しております。また、これからの肝類洞壁細胞研究に有益と思われる講演も特別枠で企画いたしております。

ご存知の方も多いと思いますが、久留米は“豚骨ラーメン”発祥の地であるほか、人口に対する“焼鳥屋”の数も日本一です。また、開催時期にその季節を迎える“巨峰”“なし”“柿”などのフルーツ、“うなぎ”や“ふぐ”料理、さらには十数カ所ある日本酒の蔵元で醸造される“地酒”や“巨峰ワイン”も堪能していただきたいと思っております。

本研究会の詳細につきましては改めてご案内させていただきます。第22回肝類洞壁細胞研究会学術集会への数多くの方々のご参加をお待ちいたしております。



久留米石橋文化センター



豚骨ラーメン



うなぎ蒸籠蒸し



ふぐ刺し



筑後の地酒

平成18年度 肝類洞壁細胞研究会（事務局分） 会計報告 (H.18.10.1 - H.19.9.30)

【収入】	前年度繰越金	2,715,420
	年会費（7,000円×94名）	658,000
	利息	2,524
	計	3,375,944
【支出】	交通費	347,000
	宿泊費	296,000
	事務費	129,679
	次年度繰越金	2,603,265
	計	3,375,944

肝類洞壁細胞研究会役員（2008.2現在）

【顧問】円山英昭, 沖田 極, 小俣政男, 白鳥康史, 藤原研司【代表世話人】谷川久一【世話人】有井滋樹, 市田隆文, 上野隆登, 岡崎 勲, 織田正也, 恩地森一, 河田則文, 妹尾春樹, 内藤 眞, 藤井秀樹, 宮崎 勝, 持田 智, 和氣健二郎, 渡辺純夫【幹事】坂井田 功, 高原照美, 竹井謙之, 野口和典

編集後記

第21回肝類洞壁細胞研究会は恩地森一教授主催のもと奥道後のホテルを会場にして100名を越える参加者で盛会であった。ことに近年注目されている自然免疫の場として肝類洞壁細胞が重要な役をなしていることから、新しい方面性が示された意義ある会であった。今後ともこの方面での研究成果を期待したい。次回は久しぶりに久留米の地で第22回研究会が開催される予定である。
(谷川久一)

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: kenwake@m2.gyao.ne.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