

SINUSOID NEWS

肝類洞壁細胞研究会ニュース

第12号
2008年10月発行

目次

- ・第22回肝類洞壁細胞研究会(久留米)のご案内(その3)…………… 上野隆登…………… P 1
- ・国際肝類洞壁細胞シンポジウムの新たな枠組みについて…………… 内藤 眞…………… P 2
- ・第14回肝類洞壁細胞国際シンポジウム(14th ISCHS)に参加して…………… 河田則文…………… P 3
- ・Ronald Thurman 先生の思い出…………… 竹井謙之…………… P 4
- ・編集部から "Pit" と "Toll"…………… 和気健二郎…………… P 8

第22回肝類洞壁細胞研究会学術集会 のご案内(その3)

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

Sinusoid News第10号、11号でご案内してまいりましたが、いよいよ来る11月29日(土)午後から翌30日(日)午前中にかけて、11年ぶり本研究会発足の地久留米で「第22回肝類洞壁細胞研究会学術集会」を開催いたします。今回30題もの演題が寄せられております。学術集會事務局スタッフ一同研究会会員の皆様へこの紙面をお借りしてお礼申し上げます。また、今年の学術集會では30題の発表演題から最優秀演題を選考し、学術集會2日目の総会の席で表彰する企画も設けております。

さて、本紙に内藤 眞先生や河田則文先生からご報告がありますように、去る8月31日から9月4日にかけて、ノルウェーのトロムソで第14回肝類洞壁細胞国際シンポジウムが開催されました。期間中Business meetingがあり、その席で本シンポジウム次期会長の塚本秀和先生(南カリフォルニア大学教授)から、このシンポジウムが「国際学会」へと移行している経緯ならびに次回開催に関するアナウンスがありました。本邦の会員にも是非これらの新たな情報を知っていただきたい思いから、トロムソで塚本先生に11月の学術集會で「国際学会」移行状況と次期学会(シンポジウム)のご紹介を兼ね「特別講演」を招聘いたしましたところ、超過密なスケジュールを調整していただきご快諾いただきました。

11月末、当地久留米は秋冬の味覚が目白押しの季節で、下記の日程で開催いたします学術集會は勿論のこと、懇親会では参加の皆様が当地の珍味をご賞味頂きたく現在鋭意準備を進めております。一人でも多くの方々のご参

加を切にお願い申し上げます次第です。

では、11月末、皆様と久留米でお会いできますこと心より楽しみにしております。

会期：平成20年11月29日(土)午後～30日(日)午前中

会場：ハynesホテル・久留米

(久留米市天神町1丁目6 TEL:0942-32-7211)

(西鉄久留米駅東口前、JR久留米駅より車で10分、福岡空港より車で50分)

特別講演：

谷川久一先生(米国公益法人 国際肝臓研究所)

肝臓疾患研究の現況と将来の展望

塚本秀和先生(南カリフォルニア大学医学部病理学)

Cell fate regulation of hepatic stellate cells

イブニングセミナー：

恩地森一先生(愛媛大学大学院先端病態制御内科学)

肝疾患の樹状細胞研究の過去から未来へ

鹿毛政義先生(久留米大学病院病理部)

仮題：肝病態への脾臓の関わり

一般演題

ワークショップ：①ALD・NASHと肝類洞壁細胞

②肝再生と肝類洞壁細胞

③肝免疫と肝類洞壁細胞、

④微小循環と肝類洞壁細胞

⑤血管新生と肝類洞壁細胞

問い合わせ先：

第22回肝類洞壁細胞研究会学術集會事務局

〒830-0011 久留米市旭町67

久留米大学先端癌治療研究センター・肝癌部門
(事務担当：成澤妙子)

e-mail: narisawa_taeko@kurume-u.ac.jp

TEL:0942-31-7746 FAX:0942-31-7747

国際肝類洞壁細胞シンポジウムの新たな枠組みについて

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

ノルウェーのトロムソで第14回国際肝類洞壁細胞シンポジウム（2008年8月31日-9月4日）が開催された。その中で本会を正式に国際学会とする提案があり、出席者の大多数が賛成した。次回カリフォルニアで塚本先生が開催される第15回国際肝類洞壁細胞シンポジウムは新体制における最初の会となる。

経緯

本シンポジウムは1977年にEddy Wisse博士が創始し、Wisse博士が中心役割を果たして運営され、国際学会としての規約は決めてなかった。Wisse博士の退官後、これからどうするかという問題が今年4月のプログラム委員会で討議され、次回の会長を務める塚本先生のリーダーシップのもとに国際学会設立の準備が進められてきた。塚本先生は谷川先生を初めとする日本の肝類洞壁細胞研究会の関係者とすでに8月20日に東京で協議し、協力の約束を既に得た。

国際学会設立の提案

9月2日、午前中の口演発表終了後、塚本先生から国際学会の設立に向けてこれまでの経緯とその内容が説明された。



（国際学会の設立を提案する塚本先生）

学会名としてInternational Society of Hepatic Sinusoid Research (ISHSR) が仮名として提案された。正式な学会名は、後日学会員投票により決める。本会の目的は、肝類洞壁細胞の基礎的・臨床的研究の促進であるが、肝類洞壁細胞と肝実質細胞の関連をも対象とする。この学会は学会開催を支援するのみでなく、若い研究者の教育・研究交流の場としてWeb Siteを立ち上げ、研究に役立つハンドブックの刊行なども視野に入れる。年会費は40ドル程度とする。

予定としては、今年秋から2009年春までに会員の登録を行い、会則を発効して2009年春に役員選挙を行う。役員は会長、次期会長、理事（3名）、書記・会計で、2年を任期とするが、書記・会計は2期務めるのを原則とする。つまり、今後、学会開催の意思を表明した人の中から学会長を選挙で決めることになる。これまでの大陸

別の順番も考慮に入れるが、順番にこだわると会長候補が居ないこともありえるので、柔軟に対応する。

すでに塚本先生は日本を除く17カ国130名の研究者から国際学会設立について賛同を得ており、日本の肝細胞研究会の協力も引き出していることから、200名を超える参加が見込まれる。

これに対していろいろな意見が参加者から出された。要約すると下記のようなものである。

1. 役員には若い人が入りにくい。役員は実務も大事であるが、学問的業績を中心に選ぶべき。
2. この会は研究対象を絞っているところに意義がある。範囲を広げすぎないほうがよい。
3. このくらいの小さな会だから各人が直接食事をしながら討議ができる。大きな会にしてほしくない。

これに対して、塚本先生から以下のような説明、回答があった。

「役員には会の運営にある程度の経験が求められよう。しかし、研究実績、年代構成にも留意すべきである。肝類洞壁細胞に焦点を絞った学会であることが本会のもっとも重要な点であるので、その利点を損なわないようにする。ただし、この分野の研究の推移も激しく、それに対応できる学会でなければならない。特に、肝実質細胞とのcross-talkは勿論のこと、肝発生における非実質細胞の役割等を含めた"entire life span"の観点からの研究も支援する学会にすべきである。大きな学会にしたいのではないが、学会も生存競争が激しい。資金を集めるためにも、正式の学会にして、学会開催費用を集めやすくすることが不可欠である。」

Wisse博士からは「国際学会の設立に賛成する。研究者のトレーニングなど教育も視野に入れてほしい。」との助言があった。

最後にオハイオのAnderson教授が、「私は初めてこの会に参加して部外者として意見を述べたい。知り合い通しの仲良しクラブとしての会は楽しいが、よその世界から関係者を呼び、よその世界を知るのも大事であろう。たとえば、この会を知らない免疫の世界では、免疫の教科書に肝臓の類洞内皮は存在しない（爆笑）。風通しのよい、新しい方向性を備えた会にされたらどうか。」発言の直後、拍手が沸いた。

参加者にはアンケート用紙が配られ、国際学会設立に対する賛否、参加の意思の有無を記入して提出した。結果は出席者98名中、記入した94名全員が新国際学会設立に賛成、そのうち会員になると表明した人が87名と圧倒的であった。

おわりに

これまでの良さをなるべく保ちながら、類洞壁細胞研究の新展開を促し、また学会開催の費用対策も見据えて、新たな国際学会が船出の時を迎えた。今回も全参加者の4分の1を占めた日本は新学会の中で果たすべき役割も大きい。具体的かつ早急に日本も態勢を整える必要がある。以上、これまでの経緯と新学会の方向性を御理解の上、ご協力をお願いしたい。

第14回肝類洞壁細胞国際シンポジウム (14th ISCHS)に参加して

大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学
河田則文

第14回肝類洞壁細胞国際シンポジウム (14th ISCHS) は2008年8月31日から9月4日まで、北欧ノルウェーの北極圏の街トロムソ (Tromsø) でトロムソ大学のBard Smedsrød教授を会長として開催されました。私は8月30日 (土) の朝9時30分に関西空港から出発して、フランクフルト経由でまずノルウェーの首都オスロへ到着 (午後7時) してここで一泊しました。ここでの失敗談を一つ記します。空港からオスロのダウンタウン (約50km) まで非常に便利なエアポートライナーがあるのですが (160クローネ (約3200円、1クローネは約20円)、20分)、全く下調べをしていなかった私は日本の感覚でタクシーに乗ってしまいました。運転手さんはソマリア出身の明るい方で会話が弾んだのは良かったのですが、メーターはどんどん上がり、ついに850クローネまで上がってしまいました。ノルウェーに着いたとたんに大散財して、この先どうなることやらと一瞬暗くなりましたが、その後はシンポジウムを含めて極めて快適な旅でした。食べ物も含めて物価は日本の倍くらいかという印象を受けました。どうか、ノルウェーでは公共交通手段をお使いください。

2日目にオスロからトロムソへと約2時間の飛行で到着。飛行場を出た途端に気温9℃。しかし、そう寒いという感じもなく、バスにてシンポジウム会場のRica Ishavsホテルに到着しました。今回のシンポジウム登録者数は91名 (実際の参加者は同伴者も含めて約100名程度だったと思われます)、抄録数は77演題 (口演47、ポスター30) でした。日本からの登録者数は22名でした。初日の31日 (日) は恒例のウェルカムレセプションがトロムソ市役所で催されました。Smedsrød教授の開会宣言に引き続き、トロムソ市長、トロムソ大学長の歓迎挨拶があり、続いて、ベースとフルーツによるトロムソ近辺の音楽演奏が行われました。その後はいつものながらのワインと軽食による談話会。2年に一度お目にかかる先生と再会の喜びを確かめ合います。

9月1日 (月) からサイエンスセッションが始まりました。初日は、会長Smedsrød教授の肝煎りの分野で口演17演題が発表されました。なんとといってもEddie Wisse先生が登壇され、相変わらずの探究心でヒト、マウス、ラット、ウサギ、豚の内皮細胞のfenestraの大きさは異なり、これがアデノウイルスを肝細胞へと到達させる効率に変化を生じさせていることを報告されたのには感銘を受けました。Wisse先生は現在Maastricht大学に所属されており、ご自身で電頭をされているとのことでした。

他の演者へのコメントでも、「電頭は簡単だから是非自分の目で見てみて欲しい」と熱心に形態学の大切さを語っておられたのが印象的でした。このセッションでは常連のBerg先生 (Oslo大学)、McCuskey先生 (Arizona大学)、Fraser先生 (Otago大学)、織田先生 (山王病院)、榎本先生 (秋田大学) からそれぞれ趣向に富んだ発表がなされました。

2日目 (9月2日 (火)) はKupffer細胞に関する9口演が行われました。Nagy先生 (Cleveland Clinic Foundation) のアルコール性肝障害へのKupffer細胞の関与に関するtutorial、山本先生 (新潟大学) の骨髄細胞由来Kupffer細胞のキネティックスに関する研究、Jaeschke先生 (Kansas大学) のアセトアミノフェン肝障害に対するKupffer細胞の関与に関する研究等が発表されました。この日は午前中で終了し、ビジネスミーティングが行われました (詳細は、内藤先生からの報告をご覧ください)。夕方18時からこのシンポジウムの行事の一つである全員参加のExcursionがあり、トロムソから北西の島であるSommarøyaへと片道約90分のボートツアー行われました。まさに、北極海へ突入です。行く途中で地球最北近くの島々の様子や夕焼けを見ながら楽しく過ごしました。いつもながらBalaboud先生 (Boldaux大学) が陽気に場を盛り上げてくれました。Sommarøyaは住民400名程度の町ですが、冬はオーロラ見学、夏は避暑で観光客が多いとのこと。到着すると海辺で全員集合写真を撮り、結構立派なホテルでブッフスタイルの夕食を食べました。魚、肉、野菜の全てが美味しく、結構満足しました。ホテルに戻った時はもう午前0時になっていました。



ホテルからの景色。山はすでに雪化粧。



ホテルからの景色。漁港の雰囲気です。

3日目(9月3日(水))は1日中、星細胞の16口演が行われました。ここでは、河田(大市大)、目崎(秋田大)、吉川(秋田大)、永妻(慈恵医大)、山口(秋田大)、小川(大市大)、池嶋(順天堂大)、小嶋(理研)と日本人研究者が大活躍しました。次期会長のTsukamoto先生(USC)の活性化星細胞におけるWnt経路の口演やMann先生

(NewCastle大)の星細胞活性化の遺伝子発現に関する口演等非常に勉強になりました。星細胞の研究は現在、分子・遺伝子レベルで極めて高度化していますが、米国や欧州の当該分野の主要な研究者が不在だったのは残念な気がします。AASLDなどの学会でシングルトピックカンファレンスとして頻りに星細胞と線維化が取り上げられていることも関係しているものと考えられます。この日は、会長招宴がホテルで行われ美味しいワインや魚を中心としたディナーを頂きました。この会の中で、これまでのこのシンポジウムに対する功績を讃えて、Smedsrød会長からWisse先生をはじめBerg先生、McCuskey先生、Fraser先生、和氣先生に感謝の意を込めたプレゼントが手渡されました。

いよいよ4日目(9月4日(木))は最終日となり、まずは、妹尾先生(秋田大学)の冷凍マンモスの肝臓のお話に度肝を抜かれたあと、全て日本からの演題で星細胞のセッションは終わり、最後に免疫関連の4演題が発表されました。Knoll先生(Bonn大学)、Vidal-Vanaclocha先生(Basque大学)など全ての演題が内容の濃いものでした。

以上、今回のトロムソへの旅を簡単にまとめました。シンポジウム自体はこれまで通り非常にフレンドリーな雰囲気にも包まれ、勉強は真摯に、それ以外は和やかに過ごせたと思います。また、新たな若手の参加が特に欧州から多かったのが印象的だったのと同時に、星細胞分野での参加者が以外の他少なかったのは残念でした。次回は2010年にHide Tsukamoto会長のもとロサンゼルス近辺の地で新たな組織として開催される予定です。2年後の再会がすでに待ち遠しい限りです。



Smedsrød会長から記念品を渡されるWisse先生。

Ronald Thurman 先生の思い出

三重大学消化器内科
竹井謙之



Ronald G. Thurman (11.25.1941-7.14.2001)

私がNorth Carolina大学 Ronald Thurman先生のラボに留学したのは、1987年6月22日であった。阪大第一内科からの留学の先輩、吉原治正先生に導かれ、初めて会ったボスは私にAre you ready for experiments?と気さくに話しかけてくれたが、緊張していた留学生にはいささかプレッシャーに聞こえたのを覚えている。すぐに肝移植プロジェクトに加わることを指示され、類洞壁細胞の世界に出会う契機となった。爾来、Ronは私のmentorとして、大きな影響を与え続けた。学問の師を超えることが他でもない、師への最高の恩返しであることはよく分かっていても、Ronは屹立する存在であり続けた。

Ronの履歴

Ronは1941年11月25日Illinois州CarbondaleにThurman家の一人っ子として生まれた。生前彼の家には、よちよち歩きを始めたRonの姿を両親が車の脇で嬉しそうに見つめている写真が飾ってあった。後日の大教授の風貌そのままの丸々した健康そうな乳児であったこと、日米開戦直後の時代にすでにマイカー時代になっていた米国の経済力の底深さが印象に残っている。長じて1963年にSt. Louis College of Pharmacyを卒業し、University of IllinoisでPh Dを取得後、Pennsylvania大学のBritton Chanceの研究室(Johnson研)でポストドクとして研究者の道程を歩みだす。阪大一内、順天堂大学消化器内科を通じて、私の師であった佐藤信紘先生は、Johnson研でちょうどRonと同時期を過ごされた同窓である。Chanceはミトコンドリアのbioenergeticsに関する業績で米国の科学賞として最高峰のNational Medal of Scienceを受賞された著名な研究者であり、またヘルシンキオリンピック(1952年)、ヨット競技のゴールドメダリストという「文武両道」のスーパースターであった。当時、米国から、そして日本を含む世界から俊英がChanceのラボに集い、切磋琢磨していた様子が髣髴される。Ronは1969年にはミュンヘンのRoland Scholzの

研究室に移り、そこで灌流肝を用いた生化学的代謝研究に取り組んだ。その後、再びJohnson研にアシスタントプロフェッサーとして戻り、1977年University of North Carolina薬理学教室に准教授として着任する。1982年教授に昇進、1988年からはLaboratory of Hepatobiology and Toxicology教授兼ディレクターを務めた。

Ronの業績

私の手元には、2001年7月時点でのRonのCVがある。それによると彼は生涯に406編の原著、総説・著書814編を発表している。それらのタイトルとジャーナルの変遷を時系列で見ると、純粋の生化学者として出発したRonが、アルコール代謝研究を通して肝臓の病態生理、そしてメカニズムの解明に関心を持つようになり、臓器システムへの洞察から細胞生物学、ついには類洞壁細胞を中心とした細胞社会学というべき領域を切り開いていく経緯が良く理解される。

1) アルコール代謝をめぐる歴史的論争

Ronの最初の論文はカタラーゼ代謝系に関してChanceとの連名で1969年に発表されている (Inhibition of catalase in perfused rat liver by sodium azide. *Ann N Y Acad Sci* 168: 348-353)。またScholzの研究室ではアルコール代謝に取り組み、1972年にカタラーゼのアルコール代謝における関与を発表している。彼がエタノール代謝におけるカタラーゼの役割に関心を向けるのは当然の流れといえた。

アルコールは肝において主にアルコールデハイドロジェナーゼ (ADH) によりアセトアルデヒドに代謝されるが、高濃度になると他の代謝経路の寄与が多くなる。Thurmanグループはペルオキシゾームに局在するカタラーゼにより代謝される系がADH系以外の主体であると提唱し、一方Charles Lieberらはマイクロゾームに存在するcytochrome P450を中心として構成されるMEOS (microsomal ethanol oxidizing system)の優位性を主張した。当然論争になり、ついにどちらが正しいか、両者が一堂に会して共同実験を行い決着をつけようということになった。そして世紀の共同実験は1973年、ニューヨークのLieber研究室で行われた。このあたりの事情は当時Lieber研に留学しておられた石井裕正先生が著書「アルコール内科学」(医学書院 1981) に詳しく記しておられる。その結果、MEOSの存在が認められ、Ronのカタラーゼ説は退けられたとされている。カタラーゼがアルコールを十分代謝できなかったのは、反応を律速する基質である過酸化水素 (H_2O_2) の供給がエタノール代謝を説明できるほどではないということであった。

このエピソードには後日談がある。よほど残念であったのだろう、Ronは当時在籍したポスドクJeff Handlerを中心としたチームを作り、精力的にカタラーゼ代謝系の検討を続けた。そしてペルオキシゾームにおける脂肪酸のβ酸化の結果、大量の過酸化水素が供給され、エタノール代謝の律速にはならないという反論を提出し、1980年代半ばからJ Biol Chemを中心にたくさんの論文

を発表した。脂肪に富む食事とともにアルコールを摂取すると、カタラーゼ系の関与が大きくなるわけである。

カタラーゼ系と並んでRonのアルコール代謝研究への貢献は急性アルコール投与後に、アルコール代謝速度が亢進するという現象を見つけたことであり、長年かけて詳細な機序の検討を行った。SIAM (Swift Increase in Alcohol Metabolism) と命名されたが、あとで述べるSCOPEも含め、Ronは新語を考案する名人であった。

2) 小葉内マイクロヘテロジェナイエティ

肝小葉は門脈域から中心静脈に向かって、酸素消費、解糖、糖新生などの代謝の様相が異なり、それぞれの小領域が代謝の役割分担を持つことで、肝全体の代謝機能を発現している。小葉内のZone 1からZone 3にかけてはさまざまな代謝機能を担う酵素系の分布に違いが認められ、小葉内の代謝偏奇を説明すると理解されていた。この「スタティック仮説」に対して、Ronのグループは、酸素分圧に代表される局所での基質のダイナミズムが、代謝過程を規定するという、斬新なアイデアを提出した。技術突破になったのは、光ファイバーによるマイクロライトガイドおよび先端が50μmの微小酸素電極による極小領域の代謝動態評価法の開発である。後者はさらに、松村高勝先生が考案したストップフロー法を組み合わせることにより、ゾーンごとの局所酸素消費測定を可能とした。一例を挙げるならば、肝組織酸素消費は門脈域では中心静脈域より大きい、逆行性に灌流した場合、両者は瞬時に逆転することが観察され、組織局所の酸素消費は小葉内ゾーンの解剖学的位置で決まるのではなく、局所の酸素濃度に依存していることが示された。1980年代前半はまさにこのプロジェクトが大きく展開した時期であり、共同研究者で友人であったFred Kauffmanとともに、SCOPE (Sublobular Compartmentation of Pharmacologic Events) という概念を用いてHepatology (1985; 5: 144-145) に総説を著している。

3) 類洞壁細胞機能と肝グラフト機能障害

阪大時代、私はアルコール性肝障害の発症機序を微小循環の面から検討する仕事をしていたので、Ronのラボでは当然アルコール関連の仕事をするということになっていた。しかし、当時ラボで肝移植プロジェクトが立ち上がりつつあり、ドイツからのポスドクIngo Marzi (現フランクフルト大学災害外科、整形外科主任教授) がラット肝移植モデルによる実験を一手に引き受けており、彼の帰国に際しプロジェクトの後継者が必要という事情があった。Ronはラット肝移植の手技を誰かに伝習せよと命じたが、IngoはMDでなければ教えたくないとこだわり、結局当時たった一人ラボに在籍したMDに白羽の矢が立った。このようなわけで私はIngoのもとでマイクロサージャリーの修練をして世界初の「ラット肝移植内科医」になることができた。

私たちに与えられたテーマは肝移植におけるグラフト障害機序の検討と、その対策法の開発であった。臓器保存時間が長くなるとグラフトの生着が悪く、術後肝不全

の可能性が高くなる。RonのラボはJohn Lemastersと共同でプロジェクトを進めていたが、長期の冷保存後、電顕などで超微形態を観察すると、意外にも明らかな障害は証明されず、灌流肝で酸素消費などを評価しても大きくは変化していない。しかし、肝移植モデルでは生着のための保存限界時間が厳と存在する。当初この現象は不可解であり説明が困難であった。

解決のヒントは思わぬところから現れた。代謝動態を評価した灌流肝、すなわち「再灌流後」の肝をたまたま電顕で観察すると、類洞内皮細胞の著明な形態学的損傷、クッパー細胞の活性化を示す所見が得られたのである。肝実質細胞の変化は極めて軽微であった。以上の知見は、保存時間が長くなると障害を規定する準備が進み、再灌流に際して初めて類洞内皮細胞やクッパー細胞の変化が顕在化すること、臓器保存後のグラフト生存を規定するのは肝実質細胞の状態ではなく、類洞細胞の障害、機能変化の程度であることを示唆する。具体的には、長時間の保存ではクッパー細胞のプライミングが進み、再灌流時に活性化クッパー細胞がサイトカインなどを大量産生する。一方内皮細胞は虚血障害に脆弱であり、再灌流に際し、一挙に障害が現れる。クッパー細胞由来の障害性メディエータも内皮細胞障害に拍車をかけ、肝類洞系の破綻は微小循環障害を惹起してグラフトの廃絶に結びつく。

この仕事は多くの示唆を生んだ。長時間の保存後も肝実質細胞機能は保持されており、肝類洞系に及ぼす再灌流障害を軽減すれば長時間の安定した臓器保存が可能になると予想され、実際再灌流過程を制御する臓器リンス液 (Carolina Rinse) の開発や肝類洞細胞の遺伝子工学的制御へ繋がった。保存・再灌流を経る間に生起する類洞壁細胞群への影響は免疫や代謝の変調に及ぶことも明らかにされ、従来肝臓における「2級市民」とされていた、類洞壁細胞が肝臓学の主要分野に登場する契機となった。「肝細胞は代謝の担い手」、しかしそれをコントロールするのは類洞壁細胞かもしれないという熱気に満ちた機運が、主要肝病態における肝類洞壁細胞系の重要性を明らかにする推進力になった。

4) アルコール性肝障害機序の新しい機序

Ronの研究人生はアルコールから始まり、アルコールに回帰したといえる。MEOSとカタラーゼをめぐる厳しい議論は述べたとおりであるが、その後、アルコール研究はやや停滞期に入り、90年代初頭はさすがにRonのラボも目立った活動を見せていない。しかし、肝移植プロジェクトの成功は、彼らの目をアルコール性肝障害における類洞壁細胞機能の役割に向けさせた。折から、私の後任である脇岡泰三先生によりクッパー細胞に電位依存性カルシウムチャンネルが存在することが見いだされ (Mol Pharmacol 1992; 41: 435-440)、短期間のアルコール負荷により同チャンネルを介した経路で初代培養クッパー細胞が活性を呈することが明らかになりつつあった。

それでは、慢性エタノール投与はクッパー細胞を活性

化するか？肝障害惹起に関わるか？ Ronの実験系、始まりはいつも単純である。研究室のスタッフにFrench-Tsukamotoアルコール肝障害モデルにおいて、クッパー細胞を除去するガドリニウムの効果をみるように命じた。結果はポジティブであった。クッパー細胞の除去は慢性アルコール負荷による肝障害を見事に抑制した。当時京大第二外科から留学されていた足立幸人先生のこの仕事は、直ちにHepatology (1994; 20: 453-460)に発表され、その後Ron他界までの7年間、新しいパラダイム構築に向けて、Thurmanラボから怒濤のごとく発信されるエビデンスの嚆矢となった。

直ちに、ラボの総力は慢性アルコール負荷時のクッパー細胞の活性化機序の解明に向けられ、アルコール摂取による腸管透過性亢進と肝へのエンドトキシン(LPS)負荷増加、クッパー細胞の活性化による障害性・炎症性メディエータの過剰産生、その結果の類洞内皮細胞や星細胞の機能修飾という一連の障害過程が明らかにされた。遺伝子改変マウス、遺伝子導入法を駆使して、TNF α 、ICAM1、NADPH oxidase、CD14、TLR4などの役割を解明し、今から思えば、彼は寿命を悟っていたかのように超人的なペースで研究をリードした。詳細は代表的な論文を参照いただきたい。この時期にRonはJ Clin Invest, Gastroenterology, Hepatology, J Immunology, FASEB Jなどの超一流誌に限っても50編以上の関連論文を発表している。その過半が日本人留学生の業績であることも特筆すべきことである。

理と情とジョークの人

Ronは非常に奥の深い人であった。サマセット・モームは自伝The Summing Upの中で「私は最も矛盾する特質が同一人に存在して、それにもかかわらず絶妙な調和を生み出していることにいつも驚いてきた」と書いているが、モーム流に言うなら、Ronは無類のジョーカーでまじめ。稀代の皮肉屋で浪花節的の持ち主、というところであろうか。通常はジョークばかり口にし、確かに面白いが、目の奥に笑っていない部分があり、根はまじめな人であった。また、かなりきわどいジョークが好きで、きつい批評をするところもあるのだが、反面部下思いの面があった。あるポストドクはRonと折り合いが悪く、ラボを飛び出したが(彼に責があることは誰もが認める場所であったという)、律儀にも紹介状を書いて次の就職を世話したのである。

Ronとライバルたち

Ronが学問上、多くの新機軸を打ち出したことと、また歯に衣着せぬ言動から、常にライバル研究者たちと論争が絶えなかった。アルコール代謝についてはCharles Lieberと終生「不倶戴天」の関係だったし、小葉内マイクロヘテロジェナイエティについては、酵素の小葉内分布偏奇説を採ったKurt JungermannやpHの勾配が重要と主張したDieter Häussinger一派、肝グラフトの類洞内皮細胞障害を仲介するメディエータについて対立したSteven Strasbergなど、それぞれの分野を代表する学者ばかりであった。今振り返れば、彼らとの厳しい論争が、

決して場外乱闘ではなく、あくまで知的探索心とプライオリティ獲得のために真摯に建設的に行われ、新しい学問分野の発展につながったと評価できる。私も国際学会では、鋭く厳しい質問をもらったが、Ronには「恐れることはない。相手にとって論理的に反駁できないように筋の通った論旨を展開するように」と教わり、鍛えられた。英語の単語formulateとはこのことをさすのだとも。

Chapel Hillの思い出

Ronは前述のように1977年にNorth Carolina州Chapel Hillに所在するUniversity of North Carolina (UNC)に赴任してきた。Ronにとってはなじみの薄い地である。しかしUNCは全米最古の州立大学であり、Chapel HillはかつてNewsweek誌で全米で最も住みたい都市のトップに選ばれたことがあり、"Southern Part of Heaven"と呼ばれる。結果として、彼の仕事はここで大輪が開き、多くの後進を育て、人生を全うした。今私自身の留学時代を思い出すとき、懐かしさ楽しさとともに主を失った郷里を思う虚無の気持ちが混在してしまう。

RGT Memorial Symposia

2001年7月14日、個人的なことであるが、もう嬉しくない自身の誕生日の早朝、Thurmanラボに留学していた金野朗君からの電話で目が覚めた。Ronが出動してこないため、ラボの者が見に行くと自宅玄関で心筋梗塞のため亡くなっていたという。59歳の若さであった。大きな衝動を受けた。

佐藤信紘教授の計らいで、Chapel Hillで行われたMemorial serviceに参列した。ラボの人たち、Ronゆかりの人たちと久しぶりに会えたのが、深い悲しみに包まれた席であったとは。

その後、翌年2002年3月30日にはRonと生涯の友人であった佐藤先生の主催による追悼シンポジウム"Ronald G Thurman Memorial Symposium: Alcohol, liver biology and toxicology"が順天堂有山講堂で開催され、またサンフランシスコのISBRAでもメモリアルシンポジ

ウムが催された(RonはISBRAの初代会長であった)。東京でのシンポジウムには米国からもDavid Brenner、John Lemastersなど肝臓学、肝類洞壁細胞学の泰斗が多く参加し極めて有意義なものであった。その概要は、J Gastroenterol Hepatol誌のサプリメントとして出版されている(2007; 22 Suppl 1)。

なお、Ronが副編集長を務めていたこともあり、Gastroenterologyに追悼文が掲載された(121; 513; 2001)。

Ronの残してくれたもの

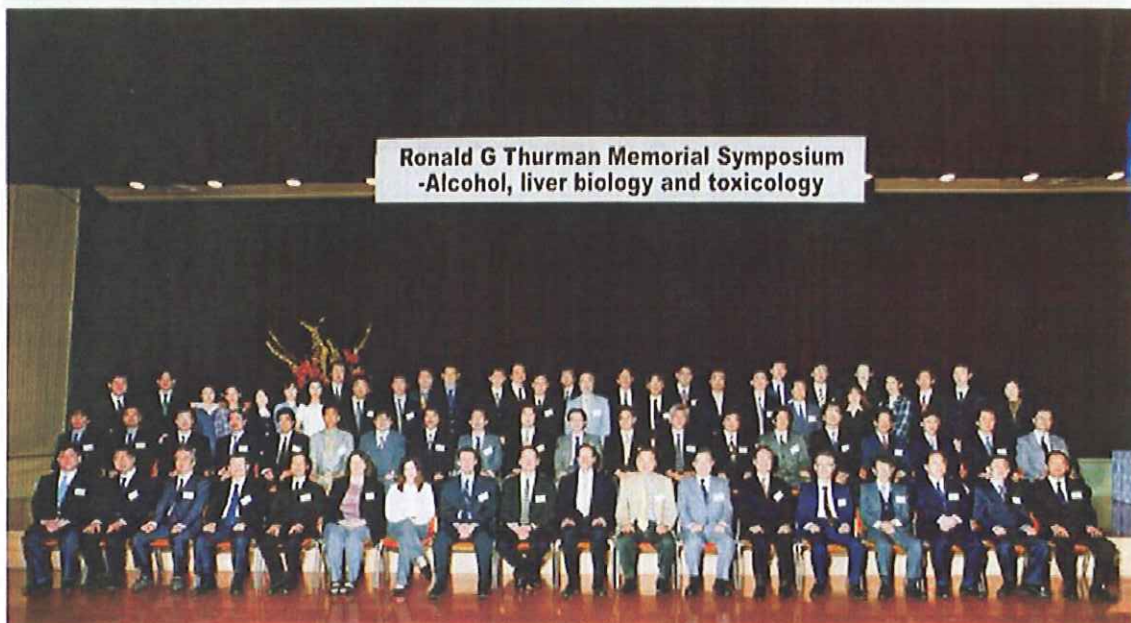
肝類洞壁細胞研究は多くの先人碩学によりなされてきた。微細形態学、病理学、生化学、細胞生物学者らによる「類洞壁細胞学」の基礎的建設を受け、肝移植のグラフト障害やアルコール性肝障害など肝病態と類洞壁細胞機能との関連を示し、治療学を含む臨床肝臓学への橋渡しを行ったこと、類洞壁細胞の分子生物学的研究を推進し、類洞壁細胞学の新機軸を打ち出したのがRonald Thurmanの功績であろう。Ronの研究成果は肝移植やアルコール研究にとどまらず、ウイルス性肝障害、肝硬変、発癌、そしてNASHなど主要肝病態の研究に大きな影響を与え、免疫の修飾や組織リモデリングの機構など、肝臓学を超え、肝類洞壁機能を通じた生命機能の理解と制御という大きな領域を生み出しつつある。

I see little difference between my research goals and my role as an educator.

これはRonが常々語っていたモットーである。以下のように続く。

It is my aim to encourage graduate students to gather data sufficient for them to appreciate how exciting biomedical research can be.

このように、Ronは優れた研究者であるとともに、教育者でもあった。初学者に研究の手ほどきをし、論理的に考える力を涵養し、生命科学への目を開かせて一人前の研究者を育てる、この根気のいる仕事も間違いなく彼のライフワークのひとつであった。



at Juntendo University, Tokyo March 30, 2002

主要な肝障害の病態生理・機序を類洞壁細胞の関与の面から明らかにしたRonの晩年（使いたくない言葉だが）の大躍進は、新しいパラダイムを生むと同時に、Thurman学派を継承する新しい人材を育てた。現在 University of Louisville でアルコール性肝障害研究の正統を継ぐGavin Arteelや、UNCに残って分子遺伝子工学から新境地を開きつつあるIvan Ryusinが米国におけるその代表である。おそらくRonともう一度話すことができれば、自身の業績には育てた人材も記載してほしい、と言うのではないだろうか。

かつて彼にThurmanという苗字の出処由来を訊ねたことがある。ドイツ系の家系であるThurman家の元の綴りはTürmann、ドアマンという意味だと語ってくれた。日本人を含む多くの後身を学問の門へ導き、研究の面白さへ誘ってくれた彼にふさわしいエピソードである。

Ronと日本人留学生

初めての日本人留学生は結城武彦先生である。1977年9月と聞いている。その後、実に30名近い留学生がRonの薫陶を受けた。多くの方が、帰国後基礎的・臨床的研究の中心的人材として活躍されている。もう少し長寿でいてくれれば、私たちの成長を見届けてくれたに違いない。

日本人研究者の恩師であったRonに感謝しつつ、その功績を称えて、彼の元に集い育った日本人同窓生を以下に記す。

（京都府立医科大学第三内科）

結城武彦、中川義弘

（大阪大学第一内科）

柏木 徹、松村 勝、目連晴哉、吉原治正、竹井謙之、
脇岡泰三、後藤守孝

（京都府立医科大学小児科）

衣笠昭彦、木崎善郎、山中弘文、貫名貞之、房岡 徹

（順天堂大学消化器内科）

大井手弘純、池嶋健一、榎本信行、山科俊平、金野 朗、

（京都大学第二外科）

足立幸人、中上美樹夫、上杉毅彦

（山梨大学第一外科）

飯室勇二、河野 寛

（順天堂大学上部消化管外科）

諫山冬実

（大阪府立大学（Visiting Professor））

菅野 司

（特別編）

佐藤和貴郎（当時：神戸大学医学部学生、佐藤信紘先生
ご子息）

（以上敬称略）

謝辞：本稿は和氣健二郎先生のご好意により、執筆の機会をいただきました。また、ご著書「アルコール内科学」をお貸しくださった石井裕正先生、貴重な資料や情報を提供くださった多くの先生方に感謝申し上げます。今回Ronのラボに留学された方々にご連絡差し上げ、全員がリストへの掲載を快諾されたことも欣快でありました。

（編集部から）"Pit" と"Toll"

和氣健二郎

Pit cellが当時ライデンにいたEddy Wisse によって発表された頃、日本ではこの細胞を「ほら穴細胞」と訳されたことがある。その名前の由来は類洞の窪みにウコのようにへばりついているから、というまことしやかな説明が付けられていた。では類洞にそのような窪みがあるのだろうか、という疑問も生まれた。この波紋を、してやったりとばかり、ほくそ笑んでいたのは当の名付け親だっただろう。

Wisseに直接本当の由来を聞いてみると、電顕観察中に未知の細胞に遭遇したので、早速撮影して、その写真を研究室の仲間たちに見せたところ、皆が“Pit! Pit!”と叫んだので、“Pit cell”と名付けた、というのである。

“Pit”は英語ではなく、「果物の種」、「顆粒」を意味するオランダ語だった。確かにこの細胞には特徴的な顆粒がある。

最近、話題の多い“Toll-like receptor”のTollを英和辞典をひいてみると、「税金、通行料金」とか「鐘の音」が出てくる。どれも意味が通じない。本当のところは、Tollはドイツ人がよく使う言葉で、「すばらしい!」とか「すごい!」というドイツ語だった。

ショウジョウバエに背と腹がない変異体を学生がみつけて、教授に見せたところ、教授が“Toll!”と叫んだ。そのハエから背側-腹側の極性を決めるタンパク質が同定され、“Toll”と命名された。そのTollを無くしてみると、ハエはカビに容易に感染したので、Tollはハエにとってカビに対する生体防御に働いていることがわかった。哺乳類にも同様な受容体があることがわかりToll-like Receptor (TLR)と呼ばれるようになった。

“Pit!”と“Toll!”は、初めてそれを見た人が第一印象や感動から思わず発した言葉である。そのため簡潔で、名称としても忘れ難い。欧米人には、いたずら心やユーモア、洒落っ気がある。それでいてちゃんと自国で発見したことをスマートに表現することも忘れていない。日本の若い研究者なら、さしずめ例えば“Kawaii cell”や“Sugee receptor”とかを国際的に認知させたいものだが、いかがなものだろう。

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