

第31回肝類洞壁細胞研究会学術集会

開催日：2017年11月24日(金)、25日(土)

会 場：三重大学医学部附属病院外来棟5階ホール

当番世話人：竹井 謙之

特 別 講 演：和氣 健二郎先生

「肝類洞壁細胞研究の史的展望」

特 別 講 演：塚本 秀和先生

「Lipid Metabolic Reprogramming
by Hepatic Stellate Cells」

代表世話人基調講演：河田 則文先生



ごあいさつ

第31回肝類洞壁細胞研究会学術集会
当番世話人
三重大学医学系研究科
臨床医学系講座 消化器内科学
教授 竹井 謙之

第31回肝類洞壁細胞研究会学術集会の当番世話人を拝命し、大変光栄に存じます。学術集会は2017年11月24-25日、三重大学医学部附属病院外来棟5階ホールでの開催を予定しております。本研究会は肝類洞壁細胞の研究を通して病態解明と治療学の展開に貢献してきました。類洞を場として肝実質細胞と類洞壁細胞群が織りなす情報のクロストークはあらゆる肝機能発現の源泉であり、類洞壁細胞の生理学とその障害過程を明らかにすることは、肝障害機序を解明し病態への深い洞察に繋がります。

本学術集会では肝類洞壁細胞の研究の軌跡——真理の継承と変化の受容が同時に起こる雄渾なる学問のドラマ——を追体験し、先人たちが示した光輝ある道標に導かれつつ、類洞壁細胞学の未来を探訪してみたいと考えます。肝類洞壁細胞研究に大きな足跡を残してこられました和氣健二郎先生に「肝類洞壁細胞研究の史的展望」というタイトルでご講演いただきます。また塚本秀和先生には、肝類洞壁細胞研究の最先端と未来をお話しいただく予定です。シンポジウムや一般演題では肝類洞壁細胞学の最新の情報を発表していただき、研究会ならではの真摯な討論ができればと思います。多くの会員の先生方のご参加をお待ちしております。

SINUSOID NEWS

Vol.14

肝類洞壁細胞研究会

2017.11

19th International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid

特集号

大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学
教授 河田則文

「19th International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoidに参加して」

理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター
小嶋 聡一

「第19回肝類洞壁細胞国際シンポジウム 参加体験記」

大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学
特任助教 Le Thi Thanh Thuy

「ISCHS 2017 in Galway, Ireland.」



「第31回肝類洞壁細胞研究会学術集会」が
まもなく開催されます。
みなさま、ぜひご参加ください。
(裏表紙に、詳細記事があります。)

19th International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoidに参加して

大阪市立大学大学院医学研究科肝胆脾病態内科学
教授 河田 則文

第19回 International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid (ISCHS) は、2017年6月14日～17日の4日間にわたり National University of Ireland (アイルランド、Galway) で開催されました。主催者は同大学のAntony Wheatley教授で、大学内にある Aula Maxima という 1845年に建てられた歴史ある講堂の中で開催されました。ISCHS は、International Kupffer Cell Symposium として 1977年に第1回目が開催されており、今回は本会の 40周年記念シンポジウムという意味合いもありました。国際シンポジウムですので今回も USA、日本、Australia、New Zealand、Malaysia と欧州各国から 100名以上の参加者が集いました。Invited Speaker としては ISCHS の創設者のお一人である Eddie Wisse 先生や肝再生の George K. Michalopoulos 先生、肝線維化で有名な Robert Schwabe 先生をはじめ、高名

な先生方が貴重な講演をされましたし、日本からは肥満と腸内細菌、肝がんの関係を研究されている原英二先生が招かれました。プログラムは9の Invited Talk、44の Oral Presentation、20の Poster Presentation で構成されました。懐かしの Robert McCuskey 先生やいつも突拍子のないコメントをされる Robin Fraser 先生（クライストチャーチ）の質問も飛び交い、海外のシンポジウムらしく活発な議論でした。今回は肝臓学会の直後の6月開催ということもあり日本からの参加が少なかったのですが、兵庫医科大学の藤元治朗先生、理化学研究所の小嶋聡一先生、順天堂大学の池嶋先生や内山先生、大阪市立大学の大谷直子先生らと Dinner など楽しみました。初体験のアイルランドダンスは身にこたえました。

次回は2019年にオーストラリアのシドニーで開催予定です。



講演する Wisse 先生



ポスター会場



中庭にて



学会終了後の懇親会



集合写真

第19回肝類洞壁細胞国際シンポジウム 参加体験記

理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター
小嶋 聡一

第19回肝類洞壁細胞国際シンポジウム (ISCHS) が 2017年6月14日 (水) から 17日 (土) まで、アイルランド西岸に位置するゴールウェイ市にある国立アイルランド大学、ゴールウェイ校内の Aula Maxima (Theatre building とか Great hall の意 / 写真1) にて、同大学のAntony Wheatley 教授により開催されました。世界各国から総勢 100名ほどの研究者が集まり、連日最新の結果が発表され活発な議論が展開されました。日本からは、池嶋 (順天堂大)、内山 (順天堂大)、大谷 (大阪市大)、小田巻 (森永乳業)、河田 (大阪市大)、小嶋 (理研)、原 (阪大・がん研)、藤元 (兵庫医大)、Thuy (大阪市大) の9人が参加しました。

今回は、1977年9月に第1回国際クッパー細胞シンポジウムが、オランダ Noordwijkerhout で Eddie Wisse 教授と Dick LKnock 教授により開催されてから40年目の節目にあたり、初日6月14日 (水) は、地元アイルランド Cork 大学の Fergus Shanahan 教授による腸内微生物叢に関する“Bugs to Drugs”の基調講演に続いて、Eddie Wisse 教授による本シンポジウムと電子顕微鏡研究の歴史並びに最新の知見に関する基調講演でスタートし、4日間にわたり9つのセッションが組まれました。初日は、

Prithchard 博士 (米; ヒアルロン酸受容体 Rhamm [CD168] を介する肝障害修復)、Maeso Diaz 博士 (スペイン; シンバスタチンによる肝微小循環改善)、Inverso 博士 (独; advanced microscopy techniques を用いた肝類洞内皮細胞 [LSEC] の解析) の President Choice セッション3演題の発表がありました。



(写真1)
国立アイルランド大学、ゴールウェイ校 Aula Maxima

2日目6月15日(木)は、腸内細菌叢とLSECのセッションで始まり、まず原英二教授によるp16^{INK4a}の発現、pRB活性化、活性酸素種(ROS)産生による細胞老化と腸内細菌 *Clostridium ariake* が産生するデオキシコール酸によるヒストンメチル化酵素 G9a および GLP の分解を介した星細胞における細胞老化関連分泌現象(SASP)の誘導機構に関する招待講演に続いて、小嶋(カンジダ菌 / 大腸菌による ROS を介する肝細胞核トランスグルタミナーゼ誘導による肝細胞死)や Thuy 博士(サイトグロビン KO マウスにおける NO や抗酸化作用喪失による SASP 遺伝子の誘導)、Hairulhisyam 博士(地元 NUI Galway の Wheatley 研、コンカナバリン A による十二指腸バリアでの透過性亢進)など5演題、続くLSECのセッションでは、Laurie D.DeLeve 教授(米 USC)による骨髄由来LSEC前駆細胞に関する招待講演の後、LSECの微細構造(Szafranska[ポーランド])・細胞生化学(Bhandari[ノルウェイ])やその特徴を活かした単離方法(Stradiot[ベルギー]、Smedsrød[ノルウェイ])、酸化LDLの取り込み(McCourt[ノルウェイ])を含めNAFLD病態形成への関与(Owczarczyk[ポーランド])の6演題が発表されました。特に、2008年第14回ISCHSをノルウェイ Tromsø で開催され、一昨年の妹尾教授による第29回肝類洞壁細胞研究会にも来日された Bård Smedsrød 教授によるスカベンジャー受容体 stabillin-2、mannose 受容体、Fcγ 受容体 IIb を利用した長期培養可能 LSEC の単離方法は、非常に有用な方法であると感銘を受けました。

ランチは口頭発表が行われた地上階ホール真上のポスター会場にて、和気あいあいとディスカッションしながらいただきました。午後は肝線維化1と胆汁酸&肝癌の2つのセッションが行われ、肝線維化1では、河田教授が Patricia Lalor 教授(英)と共に座長を務められました。Robert Schwabe 教授(米コロンビア大)による肝星細胞由来 cancer-associated fibroblasts による発癌環境提供に関する招待講演の後、河田教授による JNK-c-Jun 経路を介する FGF2 によるサイトグロビン遺伝子の転写促進と Smad2-Sp1 相互作用を介する TGF-β による同転写抑制や、池嶋准教授による PBC に女性患者が多い理由をマウス胆管炎モデルで解析した RIG-1 亢進による自然免疫活性化の結果など5演題が発表されました。また胆汁酸 & 肝癌セッションでは、原教授と Raffaella Maria Gadaleta 博士が座長を務められ、Gadaleta 博士による FGF19 アナログを用いた腸管における胆汁酸合成律速段階酵素 Cyp7a1 の産生に関わる FXR/FGF19 経路活性化調節機構解析の招待講

演に続いて、胆汁酸と肝癌発癌に関する4演題が発表されました。最後の演題では、大谷教授が SASP の1つである老化肝星細胞由来 IL-33 が Treg 活性化を介して癌免疫を抑制し発癌に至ることを発表されました。

3日目6月16日(金)は、午前中、アルコール並びに他の肝障害と肝線維化2の2つのセッションが行われました。アルコール並びに他の肝障害のセッションでは、今年10月にワシントンで開催される AASLD Liver Meeting で基調講演をされる Bernd Schnabl 先生(米UCSD)が、アルコール肝疾患の患者では、腸内細菌と共に腸内真菌の組成が変化し、LPSやβグルカンを介して肝臓での炎症性サイトカインの産生が促され、肝障害が誘導される現象について招待講演をされました。続いて、一昨年末米国カリフォルニア Asilomar において第18回ISCHSを開催された Laura Nagy 教授(クリーブランドクリニック)による、アルコールによりクッパー細胞に誘導される miR291b-3b がその標的である TLR4 シグナル抑制因子 Tollip の発現を抑制することで TLR4 シグナルを亢進するのを、低分子ヒアルロン酸 35 (HA35) が miR291b-3b 発現を正常値に抑えることで TLR シグナルを正常化するという発表を含めて3演題、肝線維化2のセッションでは、前回第18回に引き続き、Hellmut G. Augustin 教授(独ハイデルベルグ大)による新生血管や星細胞由来の血管誘導因子による endosialin (Tem1/CD248) 陽性癌新生血管誘導に関する招待講演に続いて、MCD 食 NASH モデルにおけるマクロファージの役割(Winkler[独])やグリシンによる自然免疫反応抑制を介する PBC や AIP の軽減効果(内山博士)、NASH 肝線維化の抑制作用を有する ASK-1 阻害剤 GS-444217 (IC50, 1.3 nM) の開発(Budas[米 Gilead Sci])など6演題の発表がありました。

午後は、ランチに続いて20題のポスターセッションがあり、藤元教授がソナゾイドを用いた超音波造影によるクッパー細胞の活動度測定法について発表されました。

最終日の4日目6月17日(土)は、肝再生のセッションで George K. Michalopoulos 教授(米ピッツバーグ大)によるレビュー招待講演に続いて、再生肝のオリジンや再生シグナルの制御に関する6演題の発表があり、筆者はここで失礼しました。その後、肝星細胞のセッションでは、Thuy 博士による BDL モデルにおける NO 代謝制御を介した初期肝障害の抑制と後期線維化の抑制に

サイトグロビンが働いていることなど4演題の発表、最後に次回シドニーでの第20回ISCHSの紹介があったと聞いています。

第19回ISCHSは、エンターテインメントプログラムも充実していました。初日は、夜、大学内のパブにて(写真2)バーベキューを食べながら地元バンドの演奏を聞きました。学内に歴史感あふれるパブがあり、ビールを飲む素晴らしい文化に酔いしれました。



(写真2) 初日夜 10 時前、学内 Pub にて。
(左から) Thuy 博士、河田教授、藤元教授
筆者(小嶋)、原教授・大谷教授夫妻。

2日目の夜は、Galway 駅に隣接したホテル Meyrick でシンポジウム主催のディナーがありました。食事の後、アイリッシュミュージックの演奏があり、筆者はその後自分のホテルに戻りましたが、その後、会場に残っていた皆でアイリッシュダンスを踊ったと河田先生からお聞きし、これは惜しいことをしたと後悔しました。

3日目は、ポスターセッションの後、集合写真を撮ってから、ゴールウェイ湾に向かって市内を流れるコリヴ川を船を貸し切って遊び、アイルランド島内で2番目に大きなコリヴ湖クルーズを楽しみました。葦が生える湖岸の他何もない風景は、日本ではない風景でした。ゴールウェイに戻る途中、ガイドさんがアイリッシュダンスを踊ってくれました。ゴールウェイ市の名前は、アイルランド語の「ガリヴ(外国人の町)」からついたと言われており、皆で踊ることで心を通わせたことが偲ばれました。

その晩は、藤元先生、池嶋先生、内山先生と筆者でゴールウェイ市内のPubを2軒梯子し、2軒目からは河田先生もご一緒され、地元の実産物とギネスビール(写真3)で心を通わせました。言うまでもなくアイルランドはギネスビール発祥の地で、夜10時までディスカッションしていてもまだ明るいので、心行くまで楽しみました。



(写真3) 本場ギネスビール。日本で飲む黒ビールよりまろやか。

筆者は、シンポジウム最終日に、中世の雰囲気を残すカワルでかわいらしい町並み(写真4)が残るゴールウェイ市内を観光しました。



(写真4) ゴールウェイ市内の街並み

外壁が赤く塗られた Thomas Dillon's のお店でアイルランドの伝統的工芸品クラダリング(写真5)をお土産に買い求めました。クラダリングは、モットーである"Let Love and Friendship Reign." (愛と友情に支配せよ) にちなみ、両手で囲まれ王冠が載ったハートというデザインを基本としており、ハートは「愛」、両手は「友情」、王冠は「忠誠」を表すとされています。

ゴールウェイのギネスビールで心を通わせた自分には、「Let Love and Friendship Reign Sinusoidal Cell Research (愛と友情に類洞壁細胞研究を支配させよ)」という言葉をお土産に帰国の途に着きました。



(写真5) 代表的なクラダリング

ISCHS 2017 in Galway, Ireland.

大阪市立大学大学院医学研究科肝胆脾病態内科学
特任助教 Le Thi Thanh Thuy

It was my pleasure to attend the 19th International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid (ISCHS 2017), which held in Galway, Ireland from 14th to 17th June, 2017. The conference held in the National University of Ireland Galway Conference Centre on the University Campus. There were about 100 scientists attended this meeting including 9 ones from Japan. It was also interesting about number 9 when listening to 9 invited speakers talked in 9 sessions. Is that very nice, isn't it?

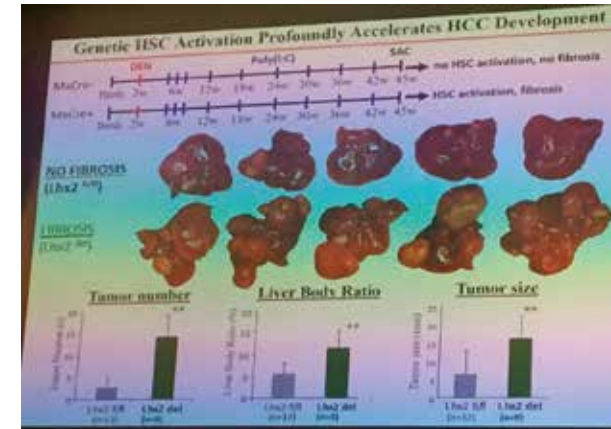


学会会場前にて

I will talk about 9 things I was very impressed or remember about this meeting:

1. Professor Eiji Hara talked about the role and the mechanism of senescence-associated secretory phenotype (SASP) in senescent hepatic stellate cells (HSCs). He showed the hepatic translocation of obesity-induced lipoteichoic acid (LTA) collaborated with deoxycholate (DCA) to induce SASP in HSCs (*Cancer Discov* 2017; 7(5): 1-17). Following his paper in *Nature* 2013, he has more and more papers published in high impact journals. What an incredible scientist!

2. Professor Robert Schwabe open the session of liver fibrosis with his talk on the links between injury, fibrosis and cancer in the liver. He classified the contribution of HSCs to hepatocarcinogenesis with evidence of lately activated HSCs promote HCCs, however he has not find out the specific molecular connecting HSCs and HCC.



Schwabe 先生の講演より

3. Impressive with Dr. Jordi Gracia-Sancho who I first met in this meeting in Florencia 2011. At that time, he was just one of presenter like me, but this year, he became one of the key person of this meeting because he is its next secretary. And I know he have got the grant from the Gilead Sciences Research Scholars Program. Congratulations.

4. Professor Kawada talked about how Cytoglobin was regulated and me, I talked about how Cytoglobin impacted on liver fibrosis and cholestasis. Hope that after listening to 3 presentations about Cytoglobin, the audiences will be very difficult to forget it.

5. I met again professor Kojima, first meet professor Fujimoto, and other Japanese scientific doctors. I also met some of my scientific friends who are from Malaysia, Italia, and England. I hope my friend-network can be enlarge more and more from now on.



エクスカージョンでのボートツアー

6. Galway is very beautiful city with very impressive landscape such as Cliffs of Moher which are located at the southwestern edge of the Burren region in County Clare, Ireland. They rise 120 metres above the Atlantic Ocean at Hag's Head, and eight kilometres to the north, reach their maximum height of 214 metres.



Moher 岸壁の景観

7. I have visited Conemara, a place of contrasts, colours, wilderness and magnificent mountains on the west coast of Ireland. I love the huge grass farm filled with horse, goat, and sheep.

8. Irish dance. Now I understand how Irish traditional dance is: very fast, very strong but still charming enough.

9. Irish breakfast: full of instant food, less fresh vegetable. However, I enjoyed the breads here so much.

Finally, I should say that thank to support from this department, fund from JSPS, I have chance to attend this scientific meeting, to meet famous professor in the field, and learn a lots from other scientists. Also, thank you, Cytoglobin!