

### 次回のご案内

**第32回肝類洞壁細胞研究会学術集会**  
開催日：2018年12月1日(土)、2日(日)  
会場：東京慈恵会医科大学・大学1号館講堂(3階)  
テーマ：肝臓の細胞相関・臓器相関  
当番世話人：松浦知和  
東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座 教授  
〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8  
電話：03-3433-1111 内線 2290  
FAX：03-5400-1264  
E-mail：matsuurat@jikei.ac.jp



ご挨拶  
第32回肝類洞壁細胞研究会学術集会  
当番世話人  
東京慈恵会医科大学  
臨床検査医学講座  
教授 松浦 知和

歴史ある肝類洞壁細胞研究会の第32回学術集会を2018年12月1日、2日の2日間、東京慈恵会医科大学で開催させていただきます。私は、第2回学術集会よりほぼ毎回参加させていただいており、肝臓研究の原点である本研究会のお世話をさせていただくことに、大変誇りを感じるとともに、関係諸先生に感謝申し上げます。

たとえC型肝炎ウイルスを駆除できても、その後の発癌に対するケアが必要です。糖尿病と肝臓の関係も重要です。腸内細菌と胆汁酸の関係も古くて新しいテーマです。骨粗鬆症と肝臓の関係なども今後の課題となると思います。第32回学術集会では、臓器間ネットワークから肝臓病の病態を考えてみたいと思い、テーマを「肝臓の細胞相関・臓器相関」とさせていただくことにいたしました。

特別講演を横浜市立大学大学院 医学研究科 臓器再生医学の谷口英樹教授に「ヒトiPS細胞から作製したLiver bud研究の展開について」、日本大学医学部生化学の槇島誠教授には「核内レセプターリガンドとしての胆汁酸の役割について」、それぞれお願いしております。愛媛大学大学院 消化器・内分泌・代謝内科学の宇都宮大貴先生・日浅陽一教授には「安定同位体呼吸試験」について教育講演をお願いしております。研究会の内容について更に詳細が決まりましたら、ご案内させていただきます。約半年先になりますが、その間にも皆様のご研究が一層進捗されることを願っております。多くの先生方のご参加をお待ち申し上げます。

# SINUSOID NEWS

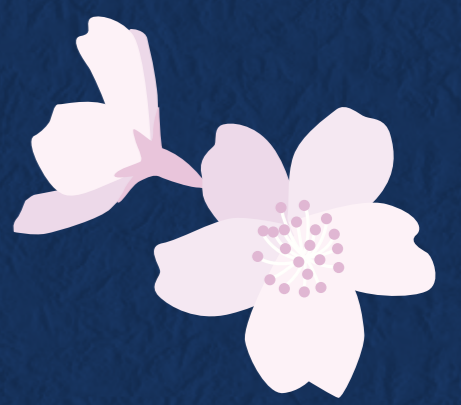
Vol.15

肝類洞壁細胞研究会

2018.4

## 第31回 特集号 肝類洞壁細胞研究会学術集会

第31回肝類洞壁細胞研究会学術集会は、三重大学医学系研究科消化器内科学教授、竹井謙之先生のお世話で、2017年11月24日(金)、25日(土)に三重大学医学部附属病院外来棟5階ホールで開催されました。2日間とも天候に恵まれ、100名を越す参加者があり、活発な議論が行われる素晴らしい会となりました。本特集号では、会長を務めて頂いた竹井謙之先生のご挨拶や、各Sessionの司会をして頂いた先生方のコメントを紹介して当日の熱気を再現いたします。



## ご挨拶

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 消化器内科学 教授  
竹井 謙之

2017年11月24日、25日、三重大学医学部附属病院外来棟5階ホールにて第31回肝類洞壁細胞研究会学術集会を開催させていただきました。特別講演2題、基調講演1題、最新トピックス1題、モーニング・ランチョン・イブニングセミナー4題に加え、一般演題にも36題の応募をいただくなど、充実したプログラムを構成することができました。2日間を通して118名のご参加をいただき、盛会の内に終了することができました事、厚く御礼申し上げます。

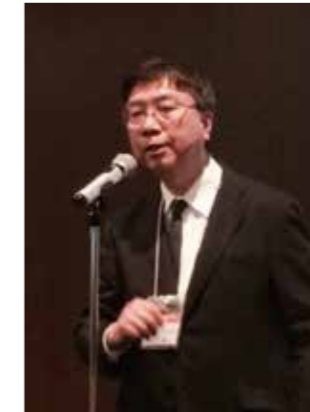
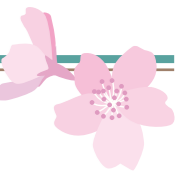
本研究会は肝類洞壁細胞の研究を通して病態解明と治療学の展開に貢献してきました。類洞を場として肝実質細胞と類洞壁細胞群が織りなす情報のクロストークはあらゆる肝機能発現の源泉であり、類洞壁細胞の生理学とその障害過程を明らかにすることは、肝障害機序を解明し病態への深い洞察に繋がります。

特別講演1では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」と題し、過去から現在へ類洞壁細胞研究の輝かしい軌跡を

ご講演いただきました。Hidekazu Tsukamoto先生の特別講演2“Lipid Metabolic Reprogramming by Hepatic Stellate Cells”では肝類洞壁細胞研究の最先端と、(標(するべ)となる未来をお話しいただきました。

さらに代表世話人、河田則文先生には「これからの類洞壁細胞研究」について基調講演を、田中靖人先生には「C型肝炎治療後の肝発癌に関連するTLL1遺伝子の役割」という最新トピックスをご講演いただきました。

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ることで、類洞壁細胞学の未来を探訪することができました。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、本研究会ならではの真摯な討論が展開されました。ご参加下さいました多くの先生方に厚く御礼申し上げますと共に、学術集会運営に尽力してくれました教室員と教室秘書に深謝いたします。



## 各Sessionの座長からの総括

## Session1【肝障害1】

座長：池嶋 健一先生

順天堂大学大学院医学研究科 消化器内科 教授

肝障害は類洞を構成する細胞群の独特かつ複雑なネットワークを背景に生じており、本Sessionのテーマは本研究会の最初に行われるものとしてふさわしいものであった。このSessionではアルコール性肝障害、急性肝不全、虚血再灌流、肝切除といったバラエティに富んだ病態に関する研究の発表が行われた。

演題1では順天堂大学 今先生が、アルコール性肝障害モデルマウスに対する化学シャペロンの効果に関する発表を行った。本研究では、アルコール性肝障害におけるERストレスの役割に着目し、エタノールの持続摂取でERストレスが増加することが肝細胞障害の前段階として生じること、化学シャペロンのフェニル酪酸がERストレスを介した肝障害プロセスを抑制することが明らかにされた。アルコール性肝障害の病態解明を通して、ERストレスが新規治療ターゲットになり得ることを実験的に示しており、今後トランスレーショナル・リサーチへの展開が期待される。

演題2では東京医科歯科大学・理化学研究所 Mengqian Li先生が、急性肝不全モデルマウスにおける血漿カリクレイン依存TGF-βの動態について発表した。当演題では、血漿カリクレインによるTGF-βの切断面(LAP)を認識する抗体によって、急性肝不全の初期段階で血症カリクレイン依存型のTGF-β活性化が生じることおよび、同経路をブロックすることによって肝細胞のアポトーシスが有意に抑制されることが示された。LAP断片が急性肝不全の病態把握に有用な新規マ-

ーカーになるのみならず、治療ターゲットとしても注目される。

演題3では三重大学 野口先生から、肝臓における活性化プロテインC受容体PAR-1の発現に関する報告がなされた。本研究では、マウス肝においてPAR-1が類洞内皮細胞に発現していることを突き止め、PAR-1の下流のS1PR1を特異的な作用薬が肝虚血再灌流モデルにおいて細胞保護的に作用することが明らかにされた。移植治療では虚血再灌流障害は依然として極めて重要な問題であり、分子生物学的な視点で新たな解決策の確立が望まれる。

演題4は、肝切除後の肝再生機序に関する研究成果を、順天堂大学 佐藤先生が報告した。リソゾーム蛋白分解酵素のカテプシンLをノックアウトしたマウスを用いて部分肝切除モデルを作成し、カテプシンLノックアウトマウスでは肝再生が促進することを示し、Nrf2-Nochシグナルの活性化に基づくものである可能性が示唆された。蛋白分解酵素の活性が肝再生の促進プロセスのレギュレーションに寄与していることを明らかにした、新たな視点からの研究であり、今後の展開に期待したい。

どの発表も肝疾患の臨床で現在直面している諸問題に対し、新規的なアプローチでの介入・解析を試みた研究であり、興味深く拝聴した。また、非常に活発な討議が行われ、内容の濃いSessionにすることができた。本Sessionにご出席いただいた諸先生方に、心より厚く御礼を申し上げます。

## Session2【マクロファージ】

座長：三浦 光一先生  
自治医科大学 消化器内科 講師

Session2は、マクロファージに関する5演題であった。まず、国立国際医療研究センター 田中先生による、オンコスタチンMの肝線維化促進に関する完成度の高い発表から始まった。今回はマウスでの研究であったが、ヒト肝線維化におけるオンコスタチンMの関与に興味を持たれるところである。山口大学 仁志先生と新潟大学 土屋先生からは肝線維化改善目的とした細胞移植実験の発表であった。仁志先生はそのメカニズムとしてmiRNAを介したメカニズムを示された。個人的には移植に頼らない治療も視野に入れた研究とも受

け取れた。また土屋先生からは二光子顕微鏡でマクロファージが壊死肝細胞を貪食し、線維を溶解していく“ライブ映像”が配信され、非常に印象的であった。国立成育医療研究センター 李先生からはsiRNAをマクロファージに効率よく取り込ませる技術とそれによる肝病態の改善が発表された。最後は、北里大学 伊藤先生より肝虚血再灌流後の肝障害においてプロスタグランジンE2およびその受容体EP4の関与を発表された。多彩な作用を有するマクロファージに関して、知識をさらに深める貴重な機会となった。

## Session3【星細胞】

座長：池田 一雄先生  
大阪市立大学大学院医学研究科 機能細胞形態学 教授

Session3「星細胞」では、4演題が発表された。長崎大学 佐々木先生は、胃粘膜保護剤の成分として臨床応用されているGeranylgeranylacetone (GGA) を星細胞に投与すると、濃度依存的に細胞形態の変化と密度低下を認めることを示した。これらの変化は、Bip、ATF6、PERKの発現とそれに続くCHOP発現を介した星細胞のアポトーシスによるものであることを明らかにした。これらの変化はHepG2では起こらないこと、さらに、GGAはin vivoでの線維化抑制効果があることも明らかにした。

大阪市立大学 小田桐先生は、星細胞の細胞老化について発表した。ヒト初代培養系肝星細胞HHStcCを用い、反復継代ならびに20Gyの放射線照射による老化ヒト肝星細胞モデルにおいて、老化関連分泌因子としてANGPT1、ADM、ANGPTL4、IL-8、PF4V1、SAA1、SAA2の7遺伝子を特定した。さらに、老化細胞ではERKとNF- $\kappa$ Bのリン酸化亢進が認められ、これらの阻害剤で7遺伝子の発現亢進が減弱されることから、既報のNF- $\kappa$ B経路に加え、ERK経路も老化関連因子として関与していることを明らかにした。

大阪市立大学 松原先生は、星細胞で特異的に発現するCytochrome(CYGB)の発現制御機構について発表した。星細胞の活性化に関するTGF- $\beta$ 刺激により、初代ヒト星細胞では、CYGB発現が低下したが、初代マウス星細胞では、その発現抑制は認められなかった。この差異は、CYGBプロモーター配列の種間の違いによるもので、ヒトCYGB領域には、SP1よりもSP3が強くリクルートされることを明らかにした。

大阪市立大学 宇留島先生は、活性化星細胞や肝がん細胞への低浸透圧環境がもたらす影響について発表した。塩化ナトリウムで浸透圧調整培地を作製し肝星細胞株および肝がん細胞株にアポトーシスを誘導する実験を行ったところ、低浸透圧ストレスは、浸透圧受容体TRPV2等を介してAKTシグナルを活性化し、Bcl2の発現を増強することでアポトーシスを抑制することを明らかにした。いずれの発表も興味深いもので、今後の研究の発展に是非期待したい。

## Session4【線維化】

座長：稲垣 豊先生  
東海大学医学部 再生医療科学 教授

線維化関連の5演題を担当した。初めの2演題(東京慈恵会医科大学 横山先生および理化学研究所 小嶋先生)は、小嶋先生らが開発したTGF- $\beta$ の活性化指標となるLatent associated protein (LAP)断片に関する発表であった。カリクレイン特異的な切断の結果として生じるR58残基(肝組織)とL59(血中)の検出は、蓄積した線維量(Fibrosis)ではなくダイナミックな線維産生(Fibrogenesis)を表す新たなバイオマーカーとして、大きな期待が寄せられている。肝組織中で切断されたR58 LAP断片がどのような動態を示すかという基礎的検討とともに、多数の臨床検体を用いて治療効果や予後との関連を示すことで、その発現意義がさらに解明されることを期待したい。

次の演題(三重大学 江口先生)は、補体因子C1qの肝線維化への関与に関する発表であった。加齢に伴うC1qの発現増加がWntシグナルを介して動脈硬化を引き起こすことが報告されて以来、線維化(組織リモデリング)をAgingの1つの形質として認識させるに至った重要な分子である。Hidekazu Tsukamoto先生の特別講演にあったようにWntシグナルは脂質リプログラミングを介して星細胞の形質に深く関わり、またわが国においてWnt/ $\beta$ -cateninシグナルを標的とした肝線維化治療(医師主導型治験)が行われている中、C1qによる肝線維化進展機序の詳細な解明が待たれる。

続いては、Connective tissue growth factor (CTGF)が肝線維化と発癌に与える影響を検討した演題(大阪大学 疋田先生)であった。演者らがこれまで取り組んできたCTGFによる肝線維化進展機序に関する研究を進展させて、肝発癌との病態連繋を明らかにするとともに、肝実質細胞と非実質細胞の細胞間のクロストークが病態形成に深く関わることを動物モデルと臨床検体を用いて明確に示した。肝線維症ならびに肝細胞癌における治療標的分子としてのCTGFの重要性を示唆する研究として、さらなる発展が期待される。

最後の演題は、脾のコラーゲン産生細胞に関する発表(兵庫医科大学 宇山先生)であった。脾の線維化については、主として肝線維化との比較において肝星細胞類縁の脾星細胞の関与を中心に研究が進んできた。今回の臨床検体を用いての詳細な免疫組織染色の結果、脾線維化におけるコラーゲン産生には多彩な細胞が関与することが示された。同時に、何をもちいて星細胞と定義するのか、何をもちいて細胞のコラーゲン産生を証明するのかなど、臨床検体ならではの困難さも伺えた。

全演題を通して、詳細な分子メカニズムの解明とともに臨床的意義を明らかにしようとする姿勢が感じられ、動物を用いた基礎実験が主体であってもClinical implicationないしClinical significanceが常に求められる昨今の情勢からも大事な視点と思われる。

## Session5【免疫】

座長：日浅 陽一先生  
愛媛大学大学院 消化器・内分泌・代謝内科学 教授

Session5「免疫」において3題の演題について議論した。

順天堂大学 内山先生より「二重鎖RNA誘発胆管炎および膵障害に対するグリシンの病態進展抑制効果」について発表があり、二重鎖RNAであるpolyI:C投与で誘発されたPBC類似の胆管病変モデルマウスに、グリシンを投与した結果が報告された。グリシンは肝組織においてTNF- $\beta$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12、IFNなど様々なサイトカインの発現を抑制し、自然免疫調節作用を有すると考え、自己免疫誘導抑制や病態進展抑制効果が期待できるとの発表であった。特記すべき点として、胆管炎のみでなく、

膵炎も抑制できるとのことで、PBCのみならずAIPの治療にも用いることができる可能性がある。生体における二重鎖RNAは、微生物由来のPAMPの代用と考えられるが、PBCの病態におけるPAMPの位置づけは明らかとは言えない。特に各種免疫細胞の機能変化についての検討が必要であろう。また、このモデルに効果を来したグリシンを、PBCやAIPの治療薬候補として位置づけるためには、病態と薬理作用について更なる検討が必要と考えられる。実用化するためのデリバリーや投薬パッケージについても今後検討が必要と思われるが、新規治療薬としての可能性に期待される。

2題目は自治医科大学 三浦先生より「NASH 進展におけるTLR4およびTRIFの役割」についての発表であった。NASH において、LPS の受容体として知られる TLR4 が Myd88 と TRIF の 2 つのアダプター分子を介してシグナルを伝えるが、TRIF の下流シグナルの役割について検討した結果である。Myd88 K/O マウスでは NASH が改善するのに比べて、TLR4 K/O マウスでは脂肪肝は改善するものの、炎症や線維化の増悪が見られている。その機序として、TRIF K/O による Myd88 下流のケモカインである CXCL1、CCL3、CCL5 が星細胞で増加し、炎症性細胞を増加させていることが考えられている。NASH モデルとしてコリン欠乏食を用いており、モデルにおける NASH 発症、そのなかでの TLR4 リガンドである LPS との関わりについての追加解析などの詳細な解析が必要とされる。また、TRIF K/O でみられた脂肪肝と炎症および線維化との乖離が、どのような機序で発症するのか興味深い。今後の検討が期待される。

## Session6【新しい展開】

座長：松浦 知和先生  
東京慈恵会医科大学 臨床検査医学 教授

本Sessionの3演題は、3次元培養法・共培養・肝小葉モデルデバイスといった、新たな細胞培養法を用いて、HCV 感染阻害法の開発・創薬のための *in vivo* 肝臓モデルの開発を目指した研究である。

演題 22 の福島県立医科大学 岡井先生らは、抗オクルティン抗体が HCV の肝細胞へのエントリーを阻害することを、ダブルチャンバー培養系やマトリゲル 3 次元培養系を用いて証明している。タイトジャンクションを構成するオクルティンはエントリーに必須な因子と考えられている。抗オクルティン抗体は、オクルティンのエンドサイトシスを誘導することで、内在性オクルティンと HCV の会合を回避させ、その結果 HCV のエントリーが阻害されると考えられた。

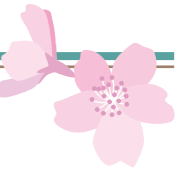
演題 23 の東京大学分子細胞生物学研究所 木戸先生らは、ヒト iPS 細胞から肝臓組織を作製し、創薬研究などに応用することを目的に研究を進めている。マウス肝発生過程を模して、ヒト iPS 細胞から類洞内皮前駆細胞・星前駆細胞を誘導し、さらにそれぞれの成熟細胞を作製することに成功した。肝前駆細胞との共培養を試みており、未だ成し遂げられていない iPS 細胞からの成熟肝臓組織の *in vitro* での作製が期待された。

3題目は愛媛大学 吉田先生より「肝形質細胞様樹状細胞による肝移植免疫寛容の誘導」について発表された。形質細胞様樹状細胞、いわゆる pDC は IFN- $\alpha$  を産生し、ウイルス排除などに働く自然免疫応答の中心的細胞であるが、同細胞が同時に肝移植においては移植肝の免疫寛容に重要な役割を果たしているという報告である。つまり、pDC を除去したドナー肝は pDC を除去していないドナー肝に比べて、組織学的に強い遅延型過敏性反応とそれに伴う肝障害を誘発する。肝は移植手術において、GVHD を来しにくい臓器として認識されているが、その特徴に pDC が関与していることが示唆され、移植肝における肝 pDC の役割を解析することでより安全な肝移植を施行可能になる可能性がある。免疫学的機序を詳細に解析し、治療法に結びつける努力が必要と考えられた。

3題ともに素晴らしい演題であり、多くの質問をいただき有意義なディスカッションができましたことをこの場を借りて御礼申し上げます。

演題 24 の東海大学 笠原先生らは、肝小葉の zonation を模した肝組織モデルデバイスを作製した。当初、マウス肝臓から zone1、zone3 それぞれを採取し、開発培養チャンバーで培養して、それぞれの機能維持をはかっていた。酸素透過性に優れるポリジメチルシロキサン (PDMS) を培養デバイス底面に用いて、供給酸素濃度は当初想定したよりも低濃度の zone1 側 9.1%、zone3 側 4.2% の条件で培養すると、zone1 側で糖新生速酵素の誘導、zone3 側で CYP2E1/CYP1A2 などが誘導でき、肝小葉環境を模倣した肝細胞培養デバイスが作製できた。

以上 3演題は、細胞培養から肝臓オルガノイド培養への技術発展と、肝臓疾患治療研究・創薬研究応用への可能性を示唆する発表であった。



## Session7【肝障害2】

座長：大平 弘正先生  
福島県立医科大学 消化器内科 教授

本Sessionでは、肝障害モデルに関する4演題が発表された。これら発表内容は、今後の新規治療法の開発や各種疾患の病態解明に有用性が高い動物モデルであると思われた。以下、それぞれの内容について要点を述べる。

山梨大学 丸山先生らは、血小板受容体 CLEC-2 がポドプラミンと結合し血小板を活性化し、胆管結紮モデルマウスの肝障害を軽減することを示した。機序としてセロトニンによる胆汁酸調整機能を考察しており、今後のメカニズム解明に期待がもてる内容であった。

奈良県立医科大学 中西先生らは、新たな NASH モデルマウスとして、インスリン抵抗性のみを示す CDAA 食投与マウスに LPS を腹腔内投与することで肝線維化を来すことを報告した。

NASH病態にエンドトキシンの重要性を改めて示すものである。

一方で市販メーカーにより CDAA 食自体の成分に違いがあることも指摘がなされた。株式会社フェニックスバイオ 菅原先生らは、ヒト肝細胞キメラマウスに CDAAFD 食を投与し組織学的に NASH 所見を示すモデルマウスを開発した。本モデルの肝障害の機序について、コリン欠乏食とヒト肝細胞およびマウス肝細胞との関連について議論がなされた。

山梨大学 古屋先生らは、四塩化炭素投与マウスに経胃管的にエタノールを投与するモデルマウスではエンドトキシンの上昇や肝への好中球浸潤と pericellular 型の肝線維化を認め、トランスクリプトーム解析とパスウェイ解析によりヒト重症型アルコール性肝炎に類似した病態を示すことを報告した。

## Session8【NAFLD/NASH】

座長：清水 雅仁先生  
岐阜大学大学院医学系研究科 腫瘍制御学講座 消化器病態学分野 教授

本Sessionでは愛媛大学 宇都宮先生、北里大学 横森先生、塩野義製薬株式会社 樋口先生より演題発表をいただいた。

宇都宮先生は、NASH患者では絶食時において、血中から腸管への脂質取り込みが増加している可能性を報告した。横森先生は、MMP-1の発現を伴う肝前駆細胞が、NASHの病態進行を制御している可能性を明らかにした。樋口先生は、TGF- $\beta$  の活性化と関連するマクロファージや好中球が、NASH動物モ

デルの肝線維化進展に関与している可能性を発表した。

これらの研究成果は、腸肝・肝腸関連や肝内細胞相関（肝細胞と肝前駆細胞・種々の肝類洞壁細胞・炎症細胞等）が、NASHの病態形成に及ぼす影響を解明しようとするものである。臓器間や細胞間の相関ネットワークを解析し、NASHの線維化進展・発癌機序の解明をめざす研究は大きな可能性を秘めており、今後さらに重要になっていくものと考えられた。

## Session9【肝癌】

座長：竹井 謙之先生  
三重大学医学系研究科 消化器内科学 教授

Session9「肝癌」では下記の5題の発表を頂きました。(敬称略)

- ・佐藤慎哉 (奈良県立医科大学)  
NRF2活性化剤による肝癌発育抑制の検討
- ・中野泰博 (東海大学)  
肝癌細胞・間葉系細胞間のNotchシグナルによる肝細胞癌の進展制御
- ・Le Thi Thanh Thuy (大阪市立大学)  
Regulation of liver carcinogenesis by high fat diet, bile acid, and antibiotics in *Cygb* knockout mice

- ・才川宗一郎 (奈良県立医科大学)  
Angiotensin-II 受容体阻害薬によるYAP経路を介した肝内胆管癌抑制効果
  - ・岩本英希 (久留米大学)  
血管新生阻害剤の中止による肝類洞の変化は癌の転移を促進する
- 各演題では肝癌の進展機序とその制御、さらに治療学への新しい知見と展望が示されました。本研究会にふさわしく、肝癌の発育進展における肝癌細胞と類洞を場とした微小環境との相互関連について、類洞壁細胞学の視点から斬新な発表と真摯な議論が行われました。