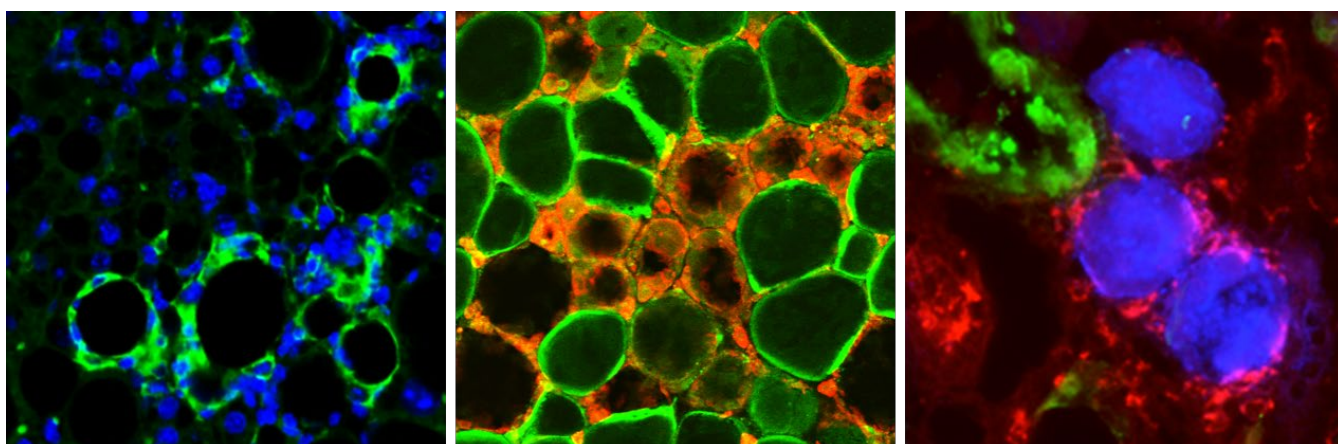


組織再構築の制御と破綻

～健康・未病・疾患～

講演要旨集



コーディネーター：

小川 佳宏 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野（第三内科）
主幹教授

菅波 孝祥 名古屋大学環境医学研究所 分子代謝医学分野 教授

日 時：2023年11月21日（火）10：30 ～ 17：00

会 場：千里ライフサイエンスセンタービル5F

山村雄一記念ライフホール（WEB配信併用）

主 催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

後 援：バイオコミュニティ関西

表紙の図：

組織再構築を制御する微小環境

左から肝臓、脂肪組織、腎臓

死細胞とマクロファージの相互作用が組織再構築を駆動する

【名古屋大学環境医学研究所 菅波孝祥博士 提供】

プログラム

10:30～10:35

開会の挨拶 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団 理事長 審良 静男

10:35～10:50

はじめに 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野(第三内科) 主幹教授 小川 佳宏

10:50～11:30 座長:小川 佳宏

演題1 細胞死を起点とする組織再構築と代謝性疾患 4
名古屋大学環境医学研究所 分子代謝医学分野 教授 菅波 孝祥

11:30～12:10 座長:小川 佳宏

演題2 イメージングで捉えた種々の病態誘導マクロファージ
～未病段階での制御に向けて～ 8
大阪大学大学院医学系研究科 免疫細胞生物学教室 教授 石井 優

12:10～13:20

休憩

13:20～14:00 座長:小川 佳宏

演題3 がんによる線維性間質の組織再構築とその人為的制御の試み 12
名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学 教授 榎本 篤

13:50～14:40 座長:小川 佳宏

演題4 正常上皮細胞と変異細胞間に生じる細胞競合
～がんの未病の理解を目指して～ 16
京都大学大学院医学研究科 分子生体統御学講座 分子腫瘍学 教授 藤田 恭之

14:40～15:20 座長:菅波 孝祥

演題5 疾患関連エクソソームから解析する臓器連関制御と破綻 20
東京大学先端科学技術研究センター 細胞連関医科学分野 教授 星野 歩子

15:20～15:30

休憩

15:30～16:10 座長:菅波 孝祥

演題6 多病の基盤となる組織再構築の制御機構 26
千葉大学大学院医学研究院 教授 眞鍋 一郎

16:10～16:50 座長:菅波 孝祥

演題7 内分泌代謝学からみた組織再構築 30
九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野(第三内科) 主幹教授 小川 佳宏

16:50～17:00

おわりに 名古屋大学環境医学研究所 分子代謝医学分野 教授 菅波 孝祥 菅波 孝祥

* 会終了後、ロビーにて交流会(名刺交換会)を開催します。

※講演の時間は質疑応答を含みます。ご注意ください。

はじめに

九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野（第三内科） 主幹教授

おがわ よしひろ
小川 佳宏

全ての臓器は、肝臓における肝細胞のように臓器を特徴付ける実質細胞と血管構成細胞、線維芽細胞、免疫細胞などの多彩な間質細胞から構成されます。内外の様々なストレスに応じて、臓器内の構成細胞の種類や比率がダイナミックに変化して局所の恒常性は維持されますが（健康）、ストレスが慢性化して適応できなくなると、恒常性維持機構の破綻により線維化などの器質的変化を伴う不可逆な臓器機能不全、場合によっては腫瘍化に至ります（疾患）。日々の軽微なストレスに対して可逆的な組織再構築は生じており、「疾患」の前段階である「未病」における臨床的意義が注目されています。近年、イメージング技術やシングルセル解析技術の進歩により、従来、概念的な理解にとどまっていた未病の機能的・形態的な変化の詳細が明らかになってきました。本セミナーでは、本研究領域に挑戦するわが国を代表する研究者を招聘し、組織再構築の制御機構と破綻病態に関する最新の知見を御紹介いただきます。

..... MEMO

演題 1. 細胞死を起点とする組織再構築と代謝性疾患

名古屋大学環境医学研究所 分子代謝医学分野 教授
菅波 孝祥

学歴・職歴

1994年 京都大学医学部医学科卒業
2001年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了
2001年 京都大学医学部附属病院 内分泌・代謝内科 医員
2003年 東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子代謝医学分野 助手
2011年 東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子代謝医学分野 准教授
2013年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 臓器代謝ネットワーク講座 特任教授
2015年～現在 名古屋大学環境医学研究所 分子代謝医学分野 教授
2015年～現在 名古屋大学大学院医学系研究科 免疫代謝学 教授
2021年～現在 名古屋大学未来社会創造機構 ナノライシステム研究所 教授
2023年～現在 岐阜大学高等研究院 One Medicine トランスレーショナルリサーチセンター 教授
2023年～現在 東海国立大学機構 One Medicine 創薬シーズ 開発・育成研究教育拠点 教授

学 位 医学博士

受賞歴

2006年 第19回 日本内科学会 研究奨励賞
2006年 米国心臓協会動脈硬化部門 Werner Risau New Investigator Award in Vascular Biology
2011年 第9回 日本肥満学会 学術奨励賞
2012年 第32回 日本内分泌学会 研究奨励賞
2014年 第18回 日本心血管内分泌代謝学会 高峰譲吉研究奨励賞
2019年 第8回 テルモ生命科学振興財団 テルモ財団賞

所属学会 日本内分泌学会、日本肥満学会、日本糖尿病学会、日本内科学会、日本生化学会等

専門分野 内分泌代謝学、病態医化学

主な著書（原著論文）

1. *Itoh M, Tamura A, Kanai S, Tanaka M, Kanamori Y, Shirakawa I, Ito A, Oka Y, Hidaka I, Takami T, Honda Y, Maeda M, Saito Y, Murata Y, Matozaki T, Nakajima A, Kataoka Y, Ogi T, Ogawa Y, ***Suganami T**. Lysosomal cholesterol overload in macrophages promotes liver fibrosis in a mouse model of NASH. *J. Exp. Med.* *in press*.
2. Tanaka M, Saka-Tanaka M, Ochi K, Fujieda K, Sugiura Y, Miyamoto T, Kohda H, Ito A, Miyazawa T, Matsumoto A, Aoe S, Miyamoto Y, Tsuboi N, Maruyama S, Suematsu M, Yamasaki S, *Ogawa Y, ***Suganami T**. C-type lectin Mincle mediates cell death-triggered sustained inflammation in acute kidney injury. *J. Exp. Med.* 217: e20192230, 2020.
3. Itoh M, ***Suganami T**, Kato H, Kanai S, Shirakawa I, Sakai T, Goto T, Asakawa M, Hidaka I, Sakugawa H, Ohnishi K, Komohara Y, Asano K, Sakaida I, Tanaka M, *Ogawa Y. CD11c-positive resident macrophages drive hepatocyte death-triggered liver fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *JCI Insight* 2: e92902, 2017.
4. *Matsumoto A, Tanaka M, Matsumoto H, Ochi K, Moro-Oka Y, Kuwata H, Yamada H, Shirakawa I, Miyazawa T, Ishii H, Kataoka K, Ogawa Y, Miyahara Y, ***Suganami T**. Synthetic “smart-gel” provides glucose-responsive insulin delivery in diabetic mice. *Sci. Adv.* 3: eaaq0723, 2017.
5. Tanaka M, Ikeda K, ***Suganami T**, Komiya C, Ochi K, Shirakawa I, Hamaguchi M, Nishimura S, Manabe I, Matsuda T, Kimura K, Inoue H, Inagaki Y, Aoe S, Yamasaki S, *Ogawa Y. Macrophage-inducible C-type lectin underlies obesity-induced adipose tissue fibrosis. *Nat. Commun.* 5: 4982, 2014.

主な著書（総説・書籍等）

1. 菅波孝祥、田中 都、伊藤美智子（編集）「もっとよくわかる！ 線維化と疾患」
羊土社、2023 年
2. 菅波孝祥、柳田素子、武田憲彦（編集）「線維化 慢性疾患のキープロセス」
羊土社、実験医学増刊 38 巻 12 号、2020 年
3. 菅波孝祥（企画）特集「免疫と代謝の接点：イムノメタボリズム」
メディカルレビュー社、The Lipid 30 巻 2 号、2019 年
4. 菅波孝祥（企画）特集「脂肪の量と質を「制御」する」
羊土社、実験医学 36 巻 16 号、2018 年

要 旨

従来、肥満やメタボリックシンドロームは代謝疾患と捉えられ、臓器全体を対象として遺伝子発現プロファイルの解析や代謝機能、ホルモン産生能などが精力的に研究されてきました。しかしながら近年、肥満やメタボリックシンドロームは慢性炎症性疾患の一面を有することが明らかになり、慢性炎症の本態である「組織再構築」の視点で病態を捉え直す必要が出てきました。例えば脂肪組織では、過栄養により脂肪細胞の肥大化に加えて、免疫細胞の浸潤、血管新生、細胞外マトリックスの過剰などのダイナミックな組織学的変化(=組織再構築)が生じ、その結果、脂肪蓄積やアディポサイトカイン産生などの脂肪組織機能が障害されて、全身に代謝異常が拡大・波及します。我々は、慢性炎症の病態基盤として「細胞死」に着目し、特に、死細胞を取り囲むようにマクロファージが集積する特徴的な微小環境 (Crown-like structure: CLS) が駆動する炎症慢性化機構の解明に取り組んでいます。通常、生体内の死細胞は速やかに貪食・処理されますが、肥満に伴う代謝ストレスで細胞死に陥る脂肪細胞のクリアランスに時間を要するため、CLS が形成されると考えられています。実際、CLS 形成に不可欠な遺伝子を欠損すると、肥満に伴う脂肪組織の慢性炎症は軽減し、全身の代謝も良好に保たれます。即ち、「正常」から「未病」、「疾患」への進展過程において、単に細胞死が増加するのみならず、死細胞クリアランス機構に破綻が生じていると捉えることができます。我々は、肥満(脂肪組織)に加えて、非アルコール性脂肪肝炎(肝臓)や急性腎障害(腎臓)においても CLS 様の微小環境が形成され、いずれも炎症慢性化に働くことを見出しました。一方、CLS を構成するマクロファージの由来や死細胞に対するセンサー分子などは疾患や臓器によって異なります。本講演では、CLS を起点とする炎症慢性化の分子機構に焦点を当てて、種々の生活習慣病における病態の共通性や特異性について我々の知見を中心にご紹介します。

参考文献

1. *Itoh M, Tamura A, Kanai S, Tanaka M, Kanamori Y, Shirakawa I, Ito A, Oka Y, Hidaka I, Takami T, Honda Y, Maeda M, Saito Y, Murata Y, Matozaki T, Nakajima A, Kataoka Y, Ogi T, Ogawa Y, ***Suganami T**. Lysosomal cholesterol overload in macrophages promotes liver fibrosis in a mouse model of NASH. *J. Exp. Med.* in press.
2. Tanaka M, Saka-Tanaka M, Ochi K, Fujieda K, Sugiura Y, Miyamoto T, Kohda H, Ito A, Miyazawa T, Matsumoto A, Aoe S, Miyamoto Y, Tsuboi N, Maruyama S, Suematsu M, Yamasaki S, *Ogawa Y, ***Suganami T**. C-type lectin Mincle mediates cell death-triggered sustained inflammation in acute kidney injury. *J. Exp. Med.* 217: e20192230, 2020.
3. Itoh M, ***Suganami T**, Kato H, Kanai S, Shirakawa I, Sakai T, Goto T, Asakawa M, Hidaka I, Sakugawa H, Ohnishi K, Komohara Y, Asano K, Sakaida I, Tanaka M, *Ogawa Y. CD11c-positive resident macrophages drive hepatocyte death-triggered liver fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *JCI Insight* 2: e92902, 2017.
4. Tanaka M, Ikeda K, ***Suganami T**, Komiya C, Ochi K, Shirakawa I, Hamaguchi M, Nishimura S, Manabe I, Matsuda T, Kimura K, Inoue H, Inagaki Y, Aoe S, Yamasaki S, *Ogawa Y. Macrophage-inducible C-type lectin underlies obesity-induced adipose tissue fibrosis. *Nat. Commun.* 5: 4982, 2014.
5. **Suganami T**, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor- α . *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25: 2062-2068, 2005.

..... MEMO

演題2. 「イメージングで捉えた種々の病態誘導マクロファージ～未病段階での制御に向けて～」

大阪大学大学院医学系研究科 免疫細胞生物学教室 教授
石井 優

学歴・職歴

1998年 大阪大学医学部医学科卒業
2000年 大阪大学大学院医学系研究科 助手
2005年 国立病院機構大阪南医療センター リウマチ内科 医員
2006年 米国国立衛生学研究所・アレルギー感染症研究所 客員研究員
2009年 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 特任准教授
2011年 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 特任教授
2013年～現在 大阪大学 大学院医学系研究科（生命機能研究科） 教授

学 位 医学博士

受賞歴

平成22年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞
平成25年度 日本骨代謝学会・学術賞
平成25年度 日本医師会・医学研究奨励賞
第11回（2015年度） 日本学術振興会賞
第12回（2018年度） 日本薬理学会・江橋節郎賞
令和2年度 日本リウマチ学会・学会賞
第38回（2020年度） 大阪科学賞
第25回（2022年度） 日本免疫学会賞

所属学会 日本リウマチ学会、日本骨代謝学会、日本炎症・再生医学会、日本免疫学会、
日本薬理学会、日本臨床免疫学会

専門分野 免疫学・細胞生物学

主な著書

1. Taniguchi S, Matsui T, Kimura K, Funaki S, Miyamoto Y, Uchida Y, Sudo T, Kikuta J, Hara T, Motooka D, Liu Y-C, Okuzaki D, Morii E, Emoto N, Shintani Y, Ishii M: *In vivo* induction of activin A-producing alveolar macrophages supports the progression of lung cell carcinoma. *Nature Communications*, 14: 143, 2023.
2. Hasegawa T, Kikuta J, Sudo T, Matsuura Y, Simmons S, Ebina K, Hirao M, Okuzaki D, Yoshida Y, Hirao A, Kalinichenko, VV, Yamaoka K, Takeuchi T, Ishii M: Identification of a novel arthritis-associated osteoclast precursor macrophage regulated by FoxM1. *Nature Immunology*, 20:1631-1643, 2019.
3. Nishikawa K, Iwamoto Y, Kobayashi Y, Katsuoka F, Kawaguchi S, Tsujita T, Nakamura T, Kato S, Yamamoto M, Takayanagi H, Ishii M: Dnmt3a regulates osteoclast differentiation by coupling to an S-adenosyl methionine-producing metabolic pathway. *Nature Medicine*, 21:281-287, 2015.
4. Kikuta J, Wada Y, Kowada T, Wang Z, Sun-Wada G-H, Nishiyama I, Mizukami S, Maiya N, Yasuda H, Kumanogoh A, Kikuchi K, Germain RN, Ishii M. Dynamic visualization of RANKL and Th17-mediated osteoclast function. *Journal of Clinical Investigations*, 123: 866-873, 2013.
5. Ishii M, Egen JG, Klauschen F, Meier-Schellersheim M, Saeki Y, Vacher J, Proia RL, Germain RN. Sphingosine-1-phosphate mobilizes osteoclast precursors and regulates bone homeostasis. *Nature*, 458: 524-528., 2009.

要 旨

生命システムでは「動き」が重要である。多種多様な細胞の動態は時空間的に精緻にコントロールされている。このようなシステムの研究には、従来の組織学的解析法では不十分であった。固定・薄切した組織観察では、細胞の「形態」や「分子発現」などを解析することはできるが、細胞の「動き」を解析することはできない。細胞の動きを見るためには、「生きた細胞」を、「生きた組織」「生きた個体」の中で観察する必要がある。本講演では、演者がこれまで行ってきた様々な組織における生体イメージングと、その可視化情報に基づいたシングルセル解析の実際を紹介し、見ることによって初めて分かった様々な細胞の巧妙な動きや、生体を見ることによって見つかった新たな病原性を有する細胞種について紹介したい。

具体的には、演者は以前から、関節炎において骨・関節を破壊する特殊なマクロファージである破骨細胞に焦点を当てて研究を行ってきた。破骨細胞は通常は骨芽細胞と協調し、古い骨を壊すことによって新しい骨を新生させ、骨の健全性を維持する一方で、関節リウマチなどの炎症性関節炎では、破骨細胞は骨・関節を破壊することでその病態形成に関与している。演者は独自に確立した生体骨イメージング系を駆使して、正常の破骨細胞が異常性を獲得する過程を解析することで、生理的な破骨細胞と病的な細胞が本質的に起源が異なることを明らかにし、それぞれを特異的に回収・解析しシングルセル解析することで、炎症性骨破壊を起こす破骨細胞の制御因子 FoxM1 を同定した。この機序を特異的かつ強力に抑制することで、リウマチ骨破壊を完全阻止することが可能となることを示した。

さらに演者は、炎症などによる組織傷害からの修復反応としての正常な線維化と、組織機能を破綻させてしまう異常な線維化（線維症）は本質的に何が異なるのかを解明するために、肺・肝臓の炎症性線維化モデルを生体イメージングで時空間的に解析することで、各組織での線維症を誘導しうる特徴的な病原性マクロファージを予備的に同定している。本講演ではこれらイメージングで捉えることに成功した病原性のマクロファージ系細胞について紹介し、これらが、病前期（未病段階）から病期へと遷移する中で病態形成を担う機能やそれらを標的とした新規治療法開発の可能性について議論する。

参考文献

1. Hasegawa T, et al. Identification of a novel arthritis-associated osteoclast precursor macrophage regulated by FoxM1. *Nat. Immunol*, 20:1631-1643, 2019.
2. Hasegawa T, Ishii M. Visualizing bone tissue in homeostatic and pathological conditions. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 96 (2), 43-49. 2020.
3. Taniguchi S, et al. *In vivo* induction of activin A-producing alveolar macrophages supports the progression of lung cell carcinoma. *Nat. Commun.*, 14: 143, 2023.

..... MEMO

演題3. 「がんによる線維性間質の組織再構築とその人為的制御の試み」

名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学 教授
榎本 篤

学歴・職歴

1998年	名古屋大学医学部卒業
1998年	大垣市民病院 研修医
2000年	名古屋大学附属病院分院腎臓内科（博士課程）/杏林大学薬理学 研究員
2003年	名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍病理学 学術振興会特別研究員
2006年	名古屋大学高等研究院テニュアトラック 特任講師
2012年	名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学 准教授
2020年～現在	名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学 教授

学 位 医学博士

受賞歴

2004年	日本腎臓学会賞（大島賞）
2010年	日本病理学会学術奨励賞
2013年	科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞
2013年	日本癌学会奨励賞
2017年	日本病理学会学術研究賞（A 演説）

所属学会 日本病理学会、日本癌学会、日本細胞生物学会、日本分子生物学会

専門分野 実験病理学、診断病理学

主な著書

1. Ando R, Sakai A, Iida T, Kataoka K, Mizutani Y, Enomoto A. Good and bad stroma in pancreatic cancer: Relevance of functional states of cancer-associated fibroblasts. *Cancers*, **14**:3315, 2022
2. Iida T, et al. Pharmacologic conversion of cancer-associated fibroblasts from a protumor phenotype to an antitumor phenotype improves the sensitivity of pancreatic cancer to chemotherapeutics. *Oncogene*, **41**:2764-2777, 2022
3. Mizutani Y, Kobayashi H, Iida T, Asai N, Masamune A, Hara A, Esaki N, Ushida K, Mii S, Shiraki Y, Ando K, Weng L, Ishihara S, Ponik SM, Conklin MW, Haga H, Nagasaka A, Miyata T, Matsuyama M, Kobayashi T, Fujii T, Yamada S, Yamaguchi J, Wang T, Woods SL, Worthley DL, Shimamura T,

- Fujishiro M, Hirooka Y, Enomoto A, & Takahashi A. Mefflin-positive cancer-associated fibroblasts inhibit pancreatic carcinogenesis. *Cancer Res*, **79**:5367-5381, 2019
4. Hara A, Kobayashi H, Asai N, Saito S, Higuchi T, Kato K, Okumura T, Bando YK, Takefuji M, Mizutani Y, Miyai Y, Saito S, Maruyama S, Maeda K, Ouchi N, Nagasaka A, Miyata T, Mii S, Kioka N, Worthley DL, Murohara T, Takahashi M, Enomoto A. Roles of the mesenchymal stromal/stem cell marker Mefflin in cardiac tissue repair and the development of diastolic dysfunction. *Circ Res*, **125**:414-430, 2019
 5. Kobayashi H, Enomoto A, Woods SL, Burt AD, Takahashi M, Worthley DL. Cancer-associated fibroblasts in gastrointestinal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, **16**:282-295, 2019
 6. Weng L, Han YP, Enomoto A, Kitaura Y, Nagamori S, Kanai Y, Asai N, An J, Takagishi M, Asai M, Mii S, Masuko T, Shimomura Y, Takahashi M. Negative regulation of amino acid signaling by MAPK-regulated 4F2hc/Girdin complex. *PLoS Biol*, **16**:e2005090, 2018
 7. Takagishi M, Sawada M, Ohata S, Asai N, Enomoto A, Takahashi K, Weng L, Ushida K, Ara H, Matsui S, Kaibuchi K, Sawamoto K, Takahashi M. Daple Coordinates Planar Polarized Microtubule Dynamics in Ependymal Cells and Contributes to Hydrocephalus. *Cell Rep*, **20**:960-972, 2017
 8. Maeda K#, Enomoto A#, Hara A, Asai N, Kobayashi T, Horinouchi A, Maruyama S, Ishikawa Y, Nishiyama T, Kiyoi H, Kato T, Ando K, Weng L, Mii S, Asai M, Mizutani Y, Watanabe O, Hirooka Y, Goto H, Takahashi M. Identification of Mefflin as a potential marker for mesenchymal stromal cells. *Sci Rep*, **6**:22288, 2016
 9. Yamamura Y, Asai N, Enomoto A, Kato T, Mii S, Kondo Y, Ushida K, Niimi K, Tsunoda N, Nagino M, Ichihara S, Furukawa K, Maeda K, Murohara T, Takahashi M. Akt-Girdin signaling in cancer-associated fibroblasts contributes to tumor progression. *Cancer Res*, **75**:813-823, 2015
 10. Weng L, Enomoto A, Miyoshi H, Takahashi K, Asai N, Morone N, Jiang P, An J, Kato T, Kuroda K, Watanabe T, Asai M, Ishida-Takagishi M, Murakumo Y, Nakashima H, Kaibuchi K, Takahashi M. Regulation of cargo-selective endocytosis by dynamin 2 GTPase-activating protein girdin. *EMBO J*, **33**:2098-112, 2014
 11. Ishida-Takagishi M, Enomoto A, Asai N, Ushida K, Watanabe T, Hashimoto T, Kato T, Weng L, Matsumoto S, Asai M, Murakumo Y, Kaibuchi K, Kikuchi A, Takahashi M. The Dishevelled-associating protein Daple controls the non-canonical Wnt/Rac pathway and cell motility. *Nat Commun*, **3**:859, 2012
 12. Enomoto A, Asai N, Namba T, Wang Y, Kato T, Tanaka M, Tatsumi H, Taya S, Tsuboi D, Kuroda K, Kaneko N, Sawamoto K, Miyamoto R, Jijiwa M, Murakumo Y, Sokabe M, Seki T, Kaibuchi K, Takahashi M. Roles of disrupted-in-schizophrenia 1-interacting protein girdin in postnatal development of the dentate gyrus. *Neuron*, **63**:774-87, 2009
 13. Kitamura T#, Asai N#, Enomoto A#, Maeda K, Kato T, Ishida M, Jiang P, Watanabe T, Usukura J, Kondo T, Costantini F, Murohara T, Takahashi M. Regulation of VEGF-mediated angiogenesis by the Akt/PKB substrate Girdin. *Nat Cell Biol*, **10**:329-37. 2008
 14. Enomoto A, Murakami H, Asai N, Morone N, Watanabe T, Kawai K, Murakumo Y, Usukura J, Kaibuchi K, Takahashi M. Akt/PKB regulates actin organization and cell motility via Girdin/APE. *Dev Cell*, **9**:389-402. 2005
 15. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, Hosoyamada M, Takeda M, Sekine T, Igarashi T, Matsuo H, Kikuchi Y, Oda T, Ichida K, Hosoya T, Shimokata K, Niwa T, Kanai Y, Endou H. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*, **417**:447-52. 2002

要 旨

膵がん等に代表される難治がんの特徴の一つは、がん関連線維芽細胞（cancer-associated fibroblast、以下 CAF）の増生による高度の間質再構築（リモデリング）を伴うことである。線維芽細胞は通常は主に血管近傍に局在するが、炎症やがんによる組織破壊がおこると、形態や局在を劇的に変化させて組織の修復に向かう。通常の創傷治癒ではこの修復反応が終息するが、がんや線維化疾患ではそれが様々な形で遷延することにより、病態を悪化させることになる。

様々ながんのマウスモデルあるいはヒト検体を用いた研究により、CAF はケモカイン・サイトカイン等の液性因子や細胞外基質の産生、がん細胞との物理的な相互作用、血管新生、免疫、代謝の制御等によりがんの進行を促進する細胞であることが明らかにされた。また、CAF の増生による線維化は、組織内圧の上昇やそれに伴う血管の虚脱による薬物送達の低下を誘導し、がんの薬物治療抵抗性の原因にもなることが示されている。

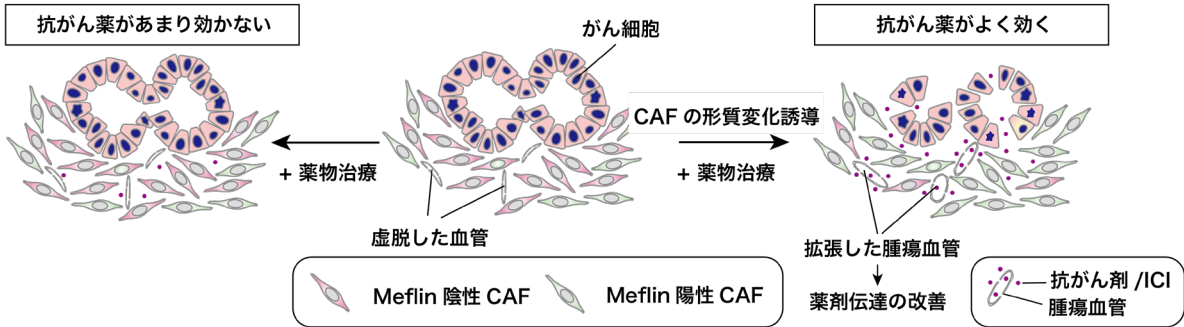
上記の知見から、これまで CAF はがん治療の重要な標的の一つとして研究が進められてきた。しかしながら、最近の膵がん自然発症マウスを用いた検証、あるいは CAF 阻害剤の臨床試験の結果により、少なくとも CAF の一部はがんを抑制する機能を有しており、従って CAF は機能多様に富む細胞群であるとも考えられるようになった。このことは最近の 1 細胞トランスクリプトーム解析でも支持されている。

がん促進性 CAF（cancer-promoting CAF、以下 pCAF）の機能やマーカー分子については多くの知見が集積している一方、上述のがん抑制性 CAF（cancer-restraining CAF、以下 rCAF）についてはその実態やマーカー分子が未解明であった。私達は最近、膵がん、大腸がん、あるいは非小細胞性肺がんにおける rCAF の実態を同定することに成功し、間質における pCAF と rCAF のバランスががんの進展、化学療法感受性、免疫チェックポイント阻害薬感受性、さらには腫瘍の分化度を決定することを報告した。興味深いことに、細胞系譜追跡実験では、がんの進展に伴い、rCAF の一部は pCAF に形質転換すること（rCAF のがん細胞側への寝返り現象）も明らかとなった。最近では pCAF を rCAF に遺伝学的あるいは薬理的に形質転換させ、がんによって再構築された間質を正常間質へ戻す治療法の開発も試みている。CAF 形質転換を誘導すると、間質の物理的特性、血管の変化、抗がん剤や免疫チェックポイント阻害剤の薬物送達や効果が改善することを示唆する非臨床データを得ており、現在、これを検証するための膵がん患者を対象とする医師主導試験が実施されている。

本講演ではこのような CAF の不均一性に関する私達の仮説およびその理解に基づく治療戦略についてご紹介し、多くの厳しいご批判あるいは共同研究の機会を頂く場としたい。

がん抑制性 CAF < がん促進性 CAF

がん抑制性 CAF > がん促進性 CAF



..... MEMO

演題4. 「正常上皮細胞と変異細胞間に生じる細胞競合 ～がんの未病の理解を目指して～」

京都大学大学院医学研究科 分子生体統御学講座 分子腫瘍学 教授
藤田 恭之

学歴・職歴

1990年 京都大学医学部卒業
1997年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了 医学博士
1997年 Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine (ベルリン) 博士研究員
2002年 MRC, LMCB, University College London、グループリーダー
2010年 北海道大学遺伝子病制御研究所 教授
2020年～現在 京都大学 大学院医学研究科 教授

学 位 医学博士

受賞歴

特記すべきものなし

所属学会 分子生物学会、細胞生物学会、日本癌学会

専門分野 分子腫瘍学・細胞生物学

主な著書

1. Mori, Y., Shiratsuchi, N., Sato, N., Chaya, A., Tanimura, N., Ishikawa, S., Kato, M., Kameda, I., Kon, S., Haraoka, Y., Ishitani, T., and Fujita, Y. (2022) Extracellular ATP facilitates cell extrusion from epithelial layers mediated by cell competition or apoptosis. *Current Biology*, 32(10):2144-2159.
2. Kon, S., Ishibashi, K., Katoh, H., Kitamoto, S., Shirai, T., Tanaka, S., Kajita, M., Ishikawa, S., Yamauchi, H., Yako, Y., Kamasaki, T., Matsumoto, T., Watanabe, H., Egami, R., Sasaki, A., Nishikawa, A., Kameda, I., Maruyama, T., Narumi, R., Morita, T., Sasaki, Y., Enoki, R., Honma, S., Imamura, H., Oshima, M., Soga, T., Miyazaki, J., Duchen, M. R., Nam, J.-M., Onodera, Y., Yoshioka, S., Kikuta, J., Ishii, M., Imajo, M., Nishida, E., Fujioka, Y., Ohba, Y., Sato, T., and Fujita, Y. (2017) Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes. *Nature Cell Biology*, 19(5):530-541.
3. Kajita M., Sugimura, K., Ohoka, A., Burden, J., Suganuma, H., Ikegawa, M., Shimada, T., Kitamura, T., Shindoh, M., Ishikawa, S., Yamamoto, S., Saitoh, S., Yako, Y., Takahashi, R., Okajima, T., Kikuta, J., Majjima, Y., Ishii, M., Tada, M., and Fujita, Y. (2014) Filamin acts as a key regulator in epithelial defence against transformed cells. *Nature Communications*, 5:4428.
4. Tamori, Y., Bialucha, C. U., Tian, A-G., Kajita, M., Huang, Y-C., Norman, M., Karmakharm, A., Ivanovitch, K., Disch, L., Liu, T., Deng, W-M., and Fujita, Y. (2010) Involvement of Lgl and Mahjong/VprBP in Cell Competition. *PLoS Biology*, 8 (7): e10000422.
5. Hogan, C., Dupré-Crochet, S., Norman, M., Kajita, M., Zimmermann, C., Pelling, A.E., Piddini, E., Baena-López, L.A., Vincent, J. P., Hosoya, H., Itoh, Y., Pichaud, F. and Fujita, Y. (2009) Characterization of the interface between normal and transformed epithelial cells. *Nature Cell Biology*, 11 (4), 460-467.

要 旨

現在のがん治療研究の潮流は、がん細胞と正常細胞の細胞内シグナルの違いを明らかにし、その差異をターゲットにしてがん細胞を特異的に攻撃するというものである。しかし、それらの研究で、がんは正常な細胞から起こり、正常な細胞に囲まれながら増えていくという「がんの社会性」についてはあまり顧みられることはなかった。がん細胞と周りの正常細胞はお互いの存在を認識できるのだろうか？また、両者は何か作用を及ぼし合うのだろうか？私の研究室では、新たに確立した哺乳類培養細胞系やマウスモデルを用い、正常上皮細胞と様々なタイプの変異細胞との境界で起こる現象を解析してきた。その結果、がん遺伝子 *Src* 変異細胞や *Ras* 変異細胞が正常細胞に囲まれると、変異細胞内の様々なシグナル伝達が活性化され、正常上皮細胞層からはじき出されるように管腔側（体内への浸潤とは逆方向）へと排出されることが明らかになった(1-4)。これらの現象は変異細胞のみが存在した時には見られないことから、周囲の正常細胞の存在が、変異細胞のシグナル伝達や性状に大きな影響を与えていることを示している。このように正常細胞と変異細胞が互いに生存を争う現象は細胞競合と呼ばれている(5)。本講演では、哺乳類における細胞競合現象について最新の知見を紹介し、細胞競合がどのように上皮組織の恒常性維持やがん化に関わっているかを論説する。

参考文献

1. Hogan, C., Dupré-Crochet, S., Norman, M., Kajita, M., Zimmermann, C., Pelling, A.E., Piddini, E., Baena-López, L.A., Vincent, J. P., Hosoya, H., Itoh, Y., Pichaud, F. and Fujita, Y. (2009) Characterization of the interface between normal and transformed epithelial cells. *Nature Cell Biology*, 11 (4), 460-467.
2. Kajita, M., Hogan, C., Harris, A. R., Dupre-Crochet, S., Itasaki, N., Kawakami, K., Charras, G., Tada, M., and Fujita, Y. (2010) Interaction with surrounding normal cells influences signaling pathways and behavior of *Src*-transformed cells. *Journal of Cell Science*, 123 (Pt2): 171-80.
3. Kon, S., Ishibashi, K., Katoh, H., Kitamoto, S., Shirai, T., Tanaka, S., Kajita, M., Ishikawa, S., Yamauchi, H., Yako, Y., Kamasaki, T., Matsumoto, T., Watanabe, H., Egami, R., Sasaki, A., Nishikawa, A., Kameda, I., Maruyama, T., Narumi, R., Morita, T., Sasaki, Y., Enoki, R., Honma, S., Imamura, H., Oshima, M., Soga, T., Miyazaki, J., Duchon, M. R., Nam, J.-M., Onodera, Y., Yoshioka, S., Kikuta, J., Ishii, M., Imajo, M., Nishida, E., Fujioka, Y., Ohba, Y., Sato, T., and Fujita, Y. (2017) Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes. *Nature Cell Biology*, 19(5):530-541.
4. Sasaki, A., Nagatake, T., Egami, R., Gu, G., Takigawa, I., Ikeda, W., Nakatani, T., Kunisawa, J. and Fujita, Y. (2018) Obesity suppresses cell competition-mediated apical elimination of *RasV12*-transformed cells from epithelial tissues. *Cell Reports*, 23(4):974-982.
5. Maruyama, T. and Fujita, Y. (2017) Cell competition in mammals -novel homeostatic machinery for embryonic development and cancer prevention. *Current Opinion in Cell Biology*, 15;48:106-112.

..... MEMO

演題5. 「疾患関連エクソソームから解析する臓器連関制御と破綻」

東京大学先端科学技術研究センター 細胞連関医科学分野 教授
星野 歩子

学歴・職歴

2006年	東京理科大学理学部応用化学科 卒業
2008年	東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻修士課程 修了
2011年	東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻博士課程 修了 生命科学博士
2011年	コーネル大学医学部小児科 ポスドクアソシエイト
2013年	コーネル大学医学部小児科 ポスドクアソシエイト (日本学術振興会海外特別研究員：RRA)
2015年	コーネル大学医学部小児科 リサーチアソシエイト
2016年	コーネル大学医学部小児科 インストラクター
2019年	コーネル大学医学部小児科 非常勤助教
2019年	東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構 講師
2020年	東京工業大学生命理工学院 准教授
2020年	ニューヨーク大学タンドン工科大学バイオインフォマティクス (バイオインフォマティクス高度専門士取得)
2023年	東京大学先端科学技術研究センター 教授

学 位 生命科学博士

受賞歴

2011年	Keystone Symposia Scholarship Award
2011年	東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻 博士論文特別奨励賞
2020年	第22回 守田科学研究奨励賞
2020年	第2回 輝く女性研究者賞 (科学技術振興機構理事長賞)
2020年	Tokyo Tech Research Festival ベストプレゼンター賞
2021年	Interstellar Initiative Healthy Longevity Award
2021年	文部科学大臣表彰若手科学者賞
2021年	東工大挑戦の研究賞 末松特別賞
2021年	NAM-HLGC の2021 (第2回) カタリスト・アワード

2021年	第11回(2021年)フロンティアサロン永瀬賞 最優秀賞
2021年	大隅ライフサイエンス研究会奨励賞
2021年	竹田若手研究者賞
2022年	第18回日本学術振興会賞
2022年	第27回日本女性科学者の会奨励賞
2022年	全米医学アカデミー・Johnson & Johnson Innovation The NAM Healthy Longevity 2022
2022年	第6回バイオインダストリー奨励賞
2022年	Forbes JAPAN WOMEN AWARD 2022 チェンジメーカー賞
2023年	第6回日本医療研究開発大賞 AMED 理事長賞

所属学会 日本神経学会、AACR American Association for Cancer Research、日本癌学会

専門分野 疾患生物学・エクソソーム生物学

主な著書

Original paper

1. **Hoshino A**, et al., *Human vascular adventitial fibroblasts contain mesenchymal stem/progenitor cells*. Biochem Biophys Res Commun. 2008, 368(2):305-10.
2. **Hoshino A**, et al., *Podoplanin-positive fibroblasts enhance lung adenocarcinoma tumor formation*. Cancer Research 2011, 71(14):4769-79
3. Peinado H, ..., Nitadori-**Hoshino A**, et al., *Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET*. Nature Medicine 2012, 18(6):883-91
4. Thakur BK, ..., **Hoshino A**, et al., *Double-stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer detection*. Cell Research 2014, 24(6):766-9
5. Costa-Silva B, ..., **Hoshino A**, et al., *Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver*. Nature Cell Biology 2015, 17(6):816-26
6. **Hoshino A**, et al., *Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis*. Nature 2015, 527(7578):329-35
7. Rampersaud S, ..., **Hoshino A**, et al., *The effect of cage shape on nanoparticle-based drug carriers: Anti-cancer drug release and efficacy via receptor blockade using dextran-coated iron oxide nanocages*. Nano Letters 2016, 16(12):7357-7363
8. Sansone P, ..., **Hoshino A**, et al., *Packaging and transfer of mitochondrial DNA via exosomes regulate escape from dormancy in hormonal therapy-resistant breast cancer*. Proc Natl Acad Scie USA 2017, 114(43):E9066-E9075
9. Zhang H, ..., **Hoshino A**, et al., *Identification of distinct nanoparticles and subsets of extracellular vesicles by asymmetric-flow field-flow fractionation*. Nature Cell Biology 2018, 20(3):332-343
10. Rodrigues G*, **Hoshino A***, et al., *Tumour exosomal CEMIP protein promotes cancer cell colonization in brain metastasis*. Nature Cell Biology 2019, 21(11):1403-1412 (Co-first author)

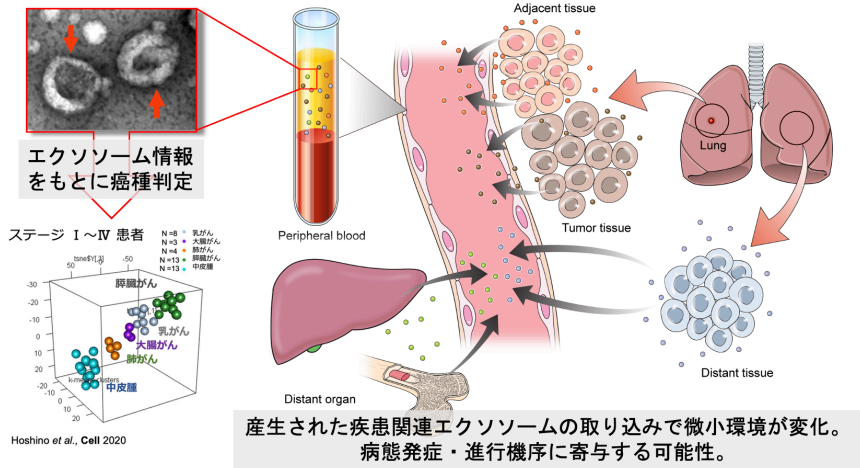
11. **Hoshino A**, et al., *Extracellular Vesicle and Particle biomarkers define multiple human cancers*. Cell 2020, 182(4):1044-1061 (First and Corresponding author).
12. Bojmar L, ···, **Hoshino A**, et al., *Extracellular vesicle and particle isolation from human and murine cell lines, tissues, and bodily fluids*. STAR Protocols 2020, 2(1):100225.
13. Khan I, ···, **Hoshino A**, et al., *Metastasis suppressor NME1 in exosomes or liposomes conveys motility and migration inhibition in breast cancer model systems*. Clinical & Experimental Metastasis 2022, 39:815-831
14. Suwathanarak T, ···, **Hoshino A**, et al., *A peptide binding to the tetraspanin CD9 reduces cancer metastasis*. Biomaterials Advances 2023, 146
15. Takemori A, ···, **Hoshino A**, et al., *GeLC-FAIMS-MS workflow for in-depth middle-down proteomics*. Proteomics 2023, 7:e2200431.

Review paper

1. Peinado H, ···, **Hoshino A**, et al., *Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases*. Nature Reviews Cancer 2017, 17(5):302-317
2. **Hoshino A**, et al., *Metastasis: Lymphatic detours for cancer*. Nature 2017, 546(7660):609-610
3. Hashimoto A, ···, **Hoshino A**. *Impact of exosome-mediated feto-maternal interactions on pregnancy maintenance and development of obstetric complications*. The Journal of Biochemistry 2021, 169(2):163-171.
4. Nasiri Kenari A, ... , **Hoshino A**. *Protocol for Plasma Extracellular Vesicle and Particle Isolation and Mass Spectrometry-Based Proteomic Identification*. Methods Mol Biol DOI:10.1007/978-1-0716-2978-9_19

要 旨

エクソソームはがん細胞を含めた全ての細胞から産生される小胞である。オリジンとなる細胞に由来したタンパク質、核酸、脂質などの様々な細胞情報を含み、我々の体内を循環している。採血などで得られるエクソソームに含まれる総合的な情報は、体内状態を反映し、数多くの疾患バイオマーカーとして期待されている。さらに、ヒトの血漿 1 ミリリットルから何百億から何兆ものエクソソームを回収することができることや、安定性が高いこともエクソソーム研究の活性化に繋がっている。疾患関連エクソソームがバイオマーカーとして有用であることを確認するために、我々はこれまでに、血漿由来エクソソームによりがん患者と健常者を、それぞれのエクソソームに含まれるタンパク質により高精度で同定できることや、血漿由来エクソソーム含有タンパク質により、乳がん、肺がん、膵臓がん、大腸がん、中皮腫の患者をがん種別にも分類できることを報告してきた。次に、我々は様々な疾患において、エクソソームによる臓器連関が病態の進行に関わることを見出してきた。臓器特異性を有するがん細胞（肺、肝臓、脳）に由来するエクソソームは、未来転移先である特定の臓器内で、特定の間質細胞に優先的に取り込まれ、それぞれにおいて、転移前に転移しやすい場の構築に寄与することを解明してきた。さらに、エクソソームを臓器別に分布させる機構には、エクソソームの膜上に”郵便番号”の様な役割をする分子パターン（肺・肝臓はインテグリン、脳は CEMIP）があることを示した。また、妊娠高血圧腎症では、胎盤由来エクソソームが、ターゲットとなる腎臓の糸球体へ取り込まれ、タンパク尿を誘導することを見出した。この機構にも、エクソソーム上の特異的分子が運搬に関わるということがわかった。本講演では最後に、我々が現在行っている様々な疾患において、エクソソームを用いたバイオマーカーの可能性およびエクソソームを介した臓器連関が病態の発症や進行機序に関わる可能性について発表する。



参考文献

1. Bojmar, L. et al. Extracellular vesicle and particle isolation from human and murine cell lines, tissues, and bodily fluids. *STAR Protocols* 2(1):100225 (2020). *(Corresponding author)*
2. **Hoshino A.** et al. Extracellular vesicle and particle biomarkers define multiple human cancers. *Cell* **182**, 1044-1061, (2020). *(First and corresponding author)*
3. Rodrigues, G., **Hoshino A.** et al. Tumour exosomal CEMIP protein promotes cancer cell colonization in brain metastasis. *Nature Cell Biology* **21**, 1403-1412, (2019). *(Co-first author)*
4. **Hoshino A.** et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* **527**, 329-35, (2015).

..... MEMO

演題6. 「多病の基盤となる組織再構築の制御機構」

千葉大学大学院医学研究院 教授

真鍋 一郎

学歴・職歴

1990年	鳥取大学医学部卒業
1997年	米国ヴァージニア大学医学部分子生理学生物物理学教室研究員
2002年	東京大学クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット・特任助手
2004年	東京大学医療ナノテクノロジー人材養成ユニット・特任助手
2006年	同上・特任講師
2008年	グローバル COE プログラム特任准教授
2012年	東京大学循環器内科講師
2016年～現在	千葉大学大学院医学研究院教授

学 位 医学博士

受賞歴

1995年	日本循環器学会若手研究者賞(YIA)最優秀賞
1998年	ベルツ賞(2等賞)(永井良三、倉林正彦、真鍋一郎、黒尾誠、鍋島陽一)
2010年	日本糖尿病合併症学会 YIA
2011年	日本循環器学会・日本心臓財団佐藤賞

所属学会 日本内科学会(総合内科専門医)、日本循環器学会(循環器専門医)、日本臨床分子医学会(評議員)、日本動脈硬化学会(評議員、指導医)、国際心臓研究学会日本支部(理事)、日本肥満学会(評議員)、日本血管生物医学会(理事)、日本分子生物学会、日本生化学会、日本糖尿病学会、日本糖尿病合併症学会、日本薬理学会

専門分野 循環器内科学・疾患生物学

主な著書

1. Cheng Y, Manabe I, Hayakawa S, Endo Y, Oishi Y. Caspase-11 contributes to site-1 protease cleavage and SREBP1 activation in the inflammatory response of macrophages. *Front Immunol* 14, 2023.
2. Hayakawa S, Tamura A, Nikiforov N, Koike H, Kudo F, Cheng Y, Miyazaki T, Kubekina M, Kirichenko TV, Orekhov AN, Yui N, Manabe I, Oishi Y. Activated cholesterol metabolism is integral for innate macrophage responses by amplifying Myd88 signaling. *JCI Insight* 7:e138539., 2022.
3. Fujii K, Manabe I. Nerve–macrophage interactions in cardiovascular disease. *Int Immunol* 34:81-95, 2022.
4. Sugita J, Fujii K, Nakayama Y, Matsubara T, Matsuda J, Oshima T, Liu Y, Maru Y, Hasumi E, Kojima T, Seno H, Asano K, Ishijima A, Tomii N, Yamazaki M, Kudo F, Sakuma I, Nagai R, Manabe I, Komuro I. Cardiac macrophages prevent sudden death during heart stress. *Nat Commun* 12:1910, 2021.
5. Nakayama Y, Fujii K, Yuki R, Oishi Y, Morioka MS, Isagawa T, Matsuda J, Oshima T, Matsubara T, Sugita J, Kudo F, Kaneda A, Endo Y, Nakayama T, Nagai R, Komuro I, Manabe I. A long noncoding RNA regulates inflammation resolution by mouse macrophages through fatty acid oxidation activation. *Proc Natl Acad Sci USA*:202005924, 2020.
6. Oishi Y, Manabe I. Organ System Crosstalk in Cardiometabolic Disease in the Age of Multimorbidity. *Front Cardiovasc Med* 7, 2020.
7. Oishi Y, Manabe I. Macrophages in inflammation, repair and regeneration. *Int Immunol* 30:511-528, 2018.
8. Fujii K, Shibata M, Nakayama Y, Ogata F, Matsumoto S, Noshita K, Iwami S, Nakae S, Komuro I, Nagai R, Manabe I. A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation. *Nat Med* 23:611-622, 2017.
9. Ogata F, Fujii K, Matsumoto S, Nakayama Y, Shibata M, Oike Y, Koshima I, Watabe T, Nagai R, Manabe I. Excess Lymphangiogenesis Cooperatively Induced by Macrophages and CD4+ T Cells Drives the Pathogenesis of Lymphedema. *J Invest Dermatol* 136:706-714, 2016.
10. Eguchi K, Manabe I, Oishi-Tanaka Y, Ohsugi M, Kono N, Ogata F, Yagi N, Ohto U, Kimoto M, Miyake K, Tobe K, Arai H, Kadowaki T, Nagai R. Saturated Fatty Acid and TLR Signaling Link b Cell Dysfunction and Islet Inflammation. *Cell Metab* 15:518-533, 2012.
11. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, Otsu M, Hara K, Ueki K, Sugiura S, Yoshimura K, Kadowaki T, Nagai R. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 15:914-920, 2009.
12. Oishi Y, Manabe I, Tobe K, Ohsugi M, Kubota T, Fujii K, Maemura K, Kubota N, Kadowaki T, Nagai R. SUMOylation of Kruppel-like transcription factor 5 acts as a molecular switch in transcriptional programs of lipid metabolism involving PPAR-[delta]. *Nat Med* 14:656-666, 2008.

要 旨

慢性炎症は心血管疾患を始めとする生活習慣病とがんに共通する基盤病態であり、低レベルで遷延する炎症プロセスが、組織再構築とそれに伴う臓器機能障害を惹起することを特徴とする。ことに加齢感染疾患のほとんど全てに慢性炎症が寄与しているといっても過言ではなく、加齢に伴う組織の線維化や血管密度の低下といったいわば生理的な組織再構築とあいまって臓器機能障害を誘導すると考えられる。また、高齢化は心血管疾患を中心とする多様な生活習慣病を併発している multimorbidity (多疾患罹患状態、多病) 患者の急増をもたらしており、医療上の大きな問題となっている。多病を構成する併発疾患の間には、密接な相互作用があり、例えば心不全と慢性腎臓病は双方向性に影響し合いながら進展する (心腎連関)。多疾患への病態拡大を予防し、また新たな治療法を開発するためには、多疾患をもたらす機序の理解が求められる。複数疾患が併発進展する基盤的なメカニズムとして、臓器間の連関による病態の波及拡大や造血免疫系の変調による臓器横断的な組織再構築基盤の形成について報告したい。

..... MEMO

演題 7. 「内分泌代謝学からみた組織再構築」

九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野（第三内科） 主幹教授
小川 佳宏

学歴・職歴

1987年 京都大学医学部卒業
1993年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了
1994年～1997年 日本学術振興会 特別研究員（PD）
1997年～2003年 京都大学医学部附属病院 助手
2003年～2012年 東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授
2011年～2019年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授
2016年～現在 九州大学大学院医学研究院 教授
2023年～現在 九州大学 主幹教授
2023年～現在 九州大学大学院医学研究院 副研究院長

学 位 医学博士（1994年）

受賞歴

第11回（1995年度）岡本研究奨励賞（成人血管病研究振興財団）
第13回（1996年度）井上研究奨励賞（井上科学振興財団）
第10回（1996年度）日本内科学会奨励賞
第4回（1998年度）日本肥満学会賞（学術奨励賞）
第18回（1999年度）日本内分泌学会研究奨励賞
第7回（2003年度）高峰譲吉研究奨励賞（日本心血管内分泌代謝学会）
第1回（2004年度）井村臨床研究奨励賞（成人血管病研究振興財団）
第8回（2005年度）日本臨床分子医学会学会賞
第4回（2010年度）日本糖尿病・肥満動物学会 学会賞「研究賞」
第16回（2017年度）杉田玄白賞（小浜市）
平成31年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞（研究部門）
第4回（2019年度）松尾賞（認定NPO法人日本ホルモンステーション）
第41回（2020年度）日本肥満学会賞
第16回（2022年度）日本糖尿病・肥満動物学会 学会賞「米田賞」

所属学会 日本内科学会（評議員）、日本内分泌学会（副代表理事）、日本糖尿病学会（評議員）、日本肥満学会（常務理事）、日本心血管内分泌代謝学会（理事）、日本臨床分子医学会（理事）、

日本糖尿病・肥満動物学会（理事）、日本神経内分泌学会（理事）、日本肥満症治療学会（理事）、
日本炎症・再生医学会（監事） など

専門分野 内科学、内分泌代謝学、糖尿病学

主な著書

1. M. Itoh, A. Tamura, S. Kanai, M. Tanaka, Y. Kanamori, I. Shirakawa, A. Ito, Y. Oka, I. Hidaka, I. Sakaida, Y. Honda, M. Maeda, Y. Saito, Y. Murata, T. Matozaki, A. Nakajima, Y. Kataoka, T. Ogi, **Y. Ogawa**, and T. Suganami. Lysosomal cholesterol overload in macrophages promotes liver fibrosis in a mouse model of NASH. *J. Exp. Med.* In press, 2023.
2. K. Shibata, C. Motozono, A. Tanaka, T. Shimizu, E. Ishikawa, D. Motooka, D. Okuzaki, N. Fujimori, J.B. Wing, T. Hayano, Y. Asai, **Y. Ogawa**, M. Furutani-Seiki, M. Shirai, and S. Yamasaki. Symbiotic bacteria-dependent expansion of MR1-reactive T cells causes autoimmunity in the absence of Bcl11b in lymphocytes. *Nat. Commun.* 13: e6948, 2022.
3. S. Yano, T. Ishiuchi, S. Abe, S. Namekawa, G. Huang, **Y. Ogawa**, and H. Sasaki. Histone H3K36me2 and H3K36me3 form a chromatin platform essential for DNMT3A-dependent DNA methylation in mouse oocytes. *Nat. Commun.* 13: e4440, 2022.
4. K. Yoshioka, H. Nagahisa, F. Miura, H. Araki, Y. Kamei, Y. Kitajima, D. Seko, J. Nogami, Y. Tsuchiya, N. Okazaki, A. Yonekura, S. Ohba, Y. Sumita, K. Chiba, K. Ito, I. Asahina, **Y. Ogawa**, T. Ito, Y. Ohkawa, and Y. Ono. Hoxa10 mediates positional memory to govern stem cell function in adult skeletal muscle. *Sci. Adv.* 7: eabd7924, 2021.
5. Y. Hanada, N. Ishihara, L. Wang, H. Otera, T. Ishihara, T. Koshiba, K. Mihara, **Y. Ogawa**, and M. Nomura. Mitochondrial MAVS is energized by Mff under nutritious condition for acute antiviral innate immune response. *Nat. Commun.* 11: e5711, 2020.
6. H. Inada, M. Udono, K. Matsuda-Ito, K. Horisawa, Y. Ohkawa, S. Miura, T. Goya, J. Yamamoto, M. Nagasaki, K. Ueno, D. Saitou, M. Suyama, Y. Maehara, W. Kumamaru, **Y. Ogawa**, S. Sekiya, and A. Suzuki. Direct reprogramming of human umbilical vein- and peripheral blood-derived endothelial cells into hepatic progenitor cells. *Nat. Commun.* 11: e5292, 2020.
7. M. Tanaka, M. Saka-Tanaka, K. Ochi, K. Fujieda, Y. Sugiura, T. Miyamoto, H. Kohda, A. Ito, T. Miyazawa, A. Matsumoto, S. Aoe, Y. Miyamoto, N. Tsuboi, S. Maruyama, M. Suematsu, S. Yamasaki, **Y. Ogawa**, and T. Suganami. C-type lectin Mincle mediates cell death-triggered sustained inflammation in acute kidney injury. *J. Exp. Med.* 217: e20192230, 2020.

要 旨

内分泌臓器は、時々刻々と変化する環境要因を感知・統合して様々なホルモンを分泌し、生体の恒常性維持を担っている。多くの内分泌臓器は、ホルモン産生に特化した内分泌細胞を中心としてユニークな組織像を呈するが（健康）、加齢や慢性ストレスにより内分泌細胞の分化形質が変化すると臓器局所の恒常性維持を担う生理的な組織再構築が破綻し（未病）、ホルモン産生能の有無にかかわらず前駆病変を経て腫瘍化する（疾患）。

副腎は両側の腎臓の上に存在する代表的な内分泌臓器であり、ストレス応答の司令塔として主要な役割を果たしている。副腎組織は整然とした美しい3層構造（球状層、束状層、網状層）を呈する皮質と発生起源が異なる髄質より構成され、皮質では副腎皮質ステロイドホルモン（アルドステロン、コルチゾール、副腎アンドロゲン）が3層特異的に分泌され、髄質ではカテコラミンが分泌される。一方、副腎組織には著しい種属差があるため、どのようにしてヒト副腎は多種類の副腎由来ホルモンを協調的に分泌するのか、加齢や慢性ストレスにより正常副腎組織が破綻して副腎由来ホルモンの不均衡を生じるのかには不明な点が多い。

我々は既に、単一細胞レベルでヒト正常副腎皮質3層に相当する細胞集団の同定に成功し、球状層を起点として束状層と網状層に至る分化経路を見出した。最近では、アルドステロン産生腫瘍は、一部の球状層細胞がドライバー遺伝子変異を獲得したクローンの増殖により前駆病変を経て形成されることを明らかにし、コルチゾール産生腫瘍は、ドライバー遺伝子変異を獲得して生じたステロイド産生微小結節とも言うべき前駆病変を経て発生する可能性を見出した。一方、チアノーゼ性先天性心疾患では、慢性的な低酸素環境暴露により副腎髄質・傍神経節組織において低酸素応答遺伝子の体細胞変異が生じ、遺伝子変異を有するクローンが強力に選択されて副腎髄質腫瘍を発症することを提唱している。

加齢や慢性ストレスにより副腎皮質組織の3層構造が破綻あるいは腫瘍化すると、副腎皮質ホルモンの不均衡によるストレス応答機構が破綻する。例えば、塩分の過剰摂取により球状層は菲薄化すること、加齢による束状層の肥大化に伴ってコルチゾールの日内変動が破綻し、網状層は萎縮して副腎アンドロゲンは著しく低下するが、後者はヒト内分泌組織の最大の加齢性変化とされている。臨床的には、加齢とともに健康な状態から未病

環境要因
(加齢・慢性ストレス)

副腎

皮質

- 球状層
アルドステロン
- 束状層
コルチゾール
- 網状層
副腎アンドロゲン

髄質

- カテコラミン

副腎由来ホルモンの不均衡

- 動脈硬化症
- 糖尿病
- 骨粗鬆症
- サルコペニアなど

副腎内分泌細胞 ↔ 前駆病変 → 副腎腫瘍

副腎組織再構築と全身疾患

を経て、様々な臓器の機能障害が顕在化し、動脈硬化症、糖尿病、骨粗鬆症、サルコペニアなどの全身疾患を発症すると考えられる。我々は最近、コルチゾール産生腫瘍が、コルチゾール以外にもミネラルコルチコイド代謝産物を過剰に分泌すること、腫瘍組織に付随する網状層の萎縮により副腎アンドロゲン分泌が抑制されることを見出し、副腎由来ホルモンの不均衡がコルチゾール産生腫瘍に併発する骨粗鬆症の病態に関与することを明らかにした。

本講演では、ストレス応答の司令塔である副腎を全身疾患の責任臓器として位置付け、加齢や慢性ストレスによる副腎組織再構築とその結果生じる副腎由来ホルモンの不均衡に焦点を当てて、副腎を起点として健康から未病を経て全身疾患を発症する一連の流れを議論したい。

参考文献

1. H. Nakao et al. Adrenal steroid metabolites and bone status in patients with adrenal incidentalomas and hypercortisolism. *eBioMedicine* In press, (2023).
2. N. Iwahashi et al. Characterization of aldosterone-producing cell cluster (APCC) at single-cell resolution. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **107**, 2439-2448, (2022).
3. T. Ogasawara et al. Genetic analysis of pheochromocytoma and paraganglioma complicating cyanotic congenital heart disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **107**, 2545-2555, (2022).
4. S. Katsuhara et al. Impact of cortisol on reduction in muscle strength and mass: A Mendelian randomization study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **107**, e1477-e1487, (2022).
5. M. Yokomoto-Umakoshi et al. Protective role of DHEAS in age-related changes in bone mass and fracture risk: A Mendelian randomization study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **106**, e4580-e4592, (2021).
6. T. Fukuda et al. Importance of intestinal environment and cellular plasticity of islets in the development of post-pancreatectomy diabetes. *Diabetes Care* **44**, 1002-1011, (2021).

MEMO

公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2
千里ライフサイエンスセンタービル20階
TEL:06-6873-2006 FAX:06-6873-2002
E-mail: tmp-2021@senri-life.or.jp
URL: <https://www.senri-life.or.jp/>