

# 第 29 回分子病理学研究会

2010 つくば

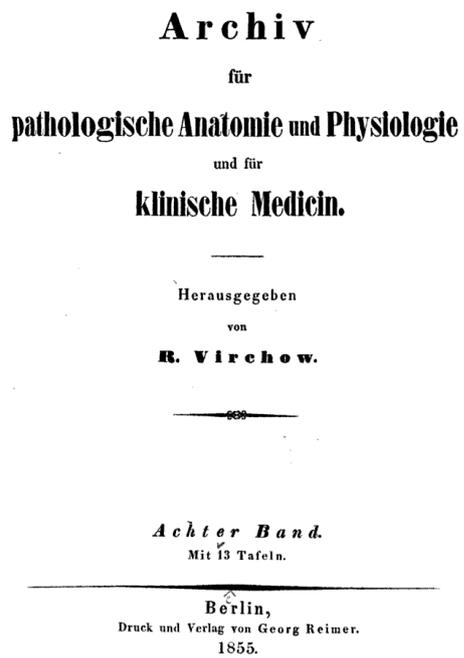
●日時 平成 22 年 7 月 31 日（土）、8 月 1 日（日）

●会場 筑波大学 総合研究棟 D 115・116 室  
〒305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1

ホテルグランド東雲（懇親会・宿泊）  
〒305-0034 茨城県つくば市小野崎 488-1  
TEL : 029-856-2211  
URL : <http://www.hg-shinonome.co.jp/index.htm>

●連絡先 第 29 回分子病理学研究会 事務局  
加藤 光保（筑波大学大学院 人間総合科学研究科 実験病理学研究室）  
〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1  
TEL&FAX : 029-853-3944  
E-mail : [pathology@md.tsukuba.ac.jp](mailto:pathology@md.tsukuba.ac.jp)





「Archiv für pathologische Anatomie, Physiologie und für klinische Medizin」 1855  
の表紙と Rudolf Virchow の肖像



山際、市川による兎耳タールがん標本, 1915

## 病理学の新しい展開を目指して

第 29 回 分子病理学研究会

会長 加藤 光保

独創的な研究分野は、既存の研究分野の常識を超えた組み合わせによって開拓されると言います。Rudolf Virchow は、顕微鏡と病理学の組み合わせによって新たな疾患概念を次々に打ち立てました。現代の病理学に新知見の多くは、分子生物学と病理学の組み合わせによって生まれています。

分子病理学研究会は、特徴のある独創的な研究を展開している研究者を学会の内外から招聘し、脈絡のない講演を繋いで研究会を構成するというユニークな企画で、私達の研究活動に大きなインパクトを与え続けています。今年も様々な場面でアンテナを広げている世話人達からの推薦によって6名の個性的な研究者にご講演をお願いすることができました。ひとりの世話人の得難い出会いによってご推薦いただいた講演を参加者全員で共有することによって参加者の病理学研究にどのような反応を生み出してくれるか大変楽しみにしています。

病理学は長い歴史をもつ研究分野です。病気の研究を行う学問として、病理学全体が統合的な性格をもつだけでなく、ひとりひとりの病理学者が多様な視点から研究対象を解析し、包括的な知の集積を形成することが求められています。おのずとその進歩には時間がかかり、時には急激に進展する学問分野から遅れてしまっているような感覚に陥ります。私達の思考の基礎をつくる HE 染色像は、何十年も前から基本的には変わっていません。しかし、HE 染色組織像を基本にもつ私達とそれを持たない学問分野の研究には大きな隔たりがあることを一番知っているのも私達であり、新たな視点（知識）を持つことによって、もう一度 HE 染色組織像に返った時、その像は常に新しい発見を生む可能性を秘めた奥の深いものであることに気づきます。新しい技術の開発により、現在はオーミクス全盛の時代ですが、病理組織学はその始めから膨大なオーミクス情報を一気に顕微鏡下で観ていたことに気づきます。

今後も新たな視点が加わることにより、病理組織像は新しい表情を現し、私達の病気の理解をまた一段深めてくれると理解しています。この分子病理学研究会が病理学のこのような発展の一助となり続けることを期待しています。

## 参加者へのお知らせ

- 日時 平成 22 年 7 月 31 日（土）、8 月 1 日（日）
  
- 会場 筑波大学 総合研究棟D 115・116 室  
〒305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1  
  
ホテルグランド東雲（懇親会・宿泊）  
〒305-0034 茨城県つくば市小野崎 488-1  
TEL：029-856-2211  
URL：<http://www.hg-shinonome.co.jp/index.htm>
  
- 参加費 15,000 円（宿泊費[全室シングルルーム]、懇親会費を含む）  
（日帰り 5,000 円、懇親会参加・宿泊なし 10,000 円）
  
- 受付 12:30 に受付を開始します。その際にネームプレートをお渡ししますので、会場内での着用をお願いいたします。
  
- 主催 分子病理学研究会  
URL：<http://www.igm.hokudai.ac.jp/crg/molpath/>
  
- 連絡先 第 29 回分子病理学研究会 事務局  
加藤 光保（筑波大学大学院 人間総合科学研究科 実験病理学研究室）  
〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1  
TEL&FAX：029-853-3944  
E-mail：[pathology@md.tsukuba.ac.jp](mailto:pathology@md.tsukuba.ac.jp)

## 発表者へのお知らせ

### ●招待講演者

ご講演は、PCでの発表となります。ご自身のノートPCをご用意いただくか、USBメモリー、CD-R等に保存の上ご持参下さい。事務局ではWindows (PowerPoint 2003、及び2007)、Mac (PowerPoint 2004、及び2008)を準備致します。

講演時間は、発表40分、質疑応答10分となりますよう、よろしくお願い申し上げます。

### ●ポスター発表者

ポスター発表者は、受付にて「押しピン」をお受け取りの上、所定の場所にポスターを掲示して下さい。発表5分、討論5分でポスターの内容についてご説明いただきますようお願いいたします。

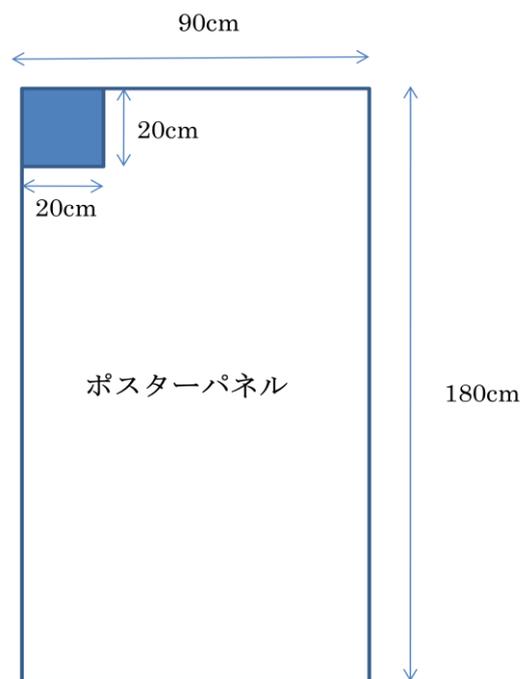
#### ◆ポスター

縦180×横90cmです。ポスターの左上に演題番号の掲示をしますので、このスペースをご考慮下さい（下図参照）。

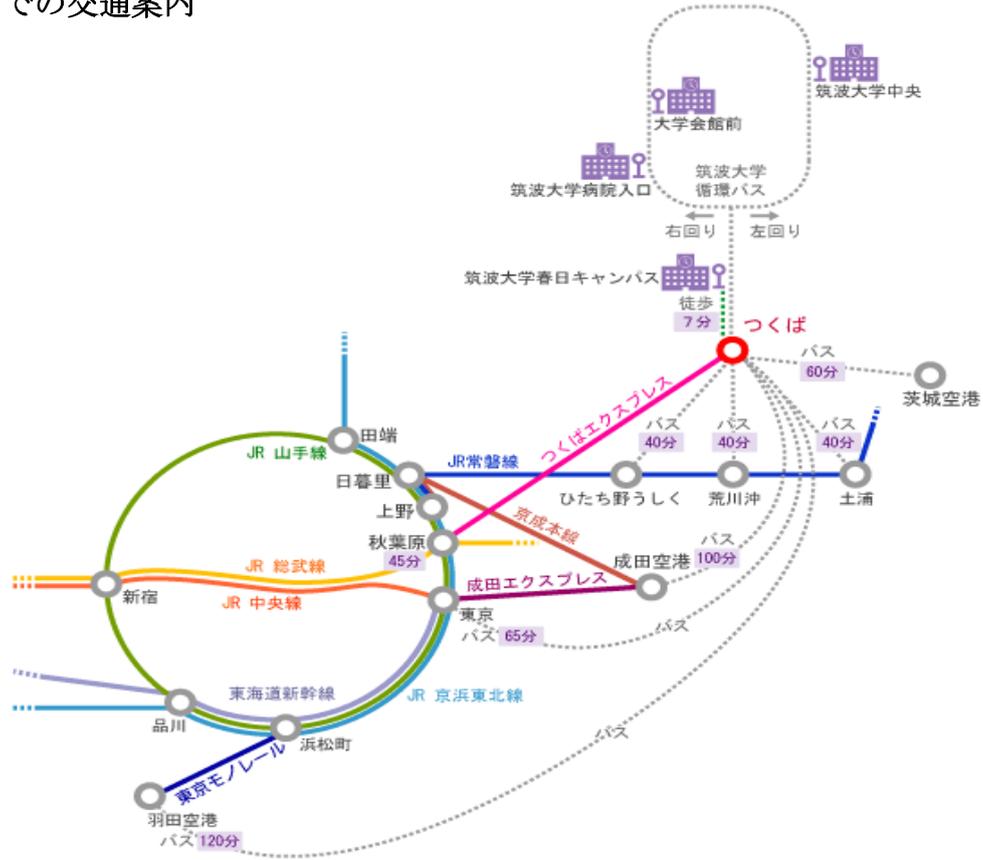
◆貼付時間 7月31日（土）12：30～

◆発表時間 7月31日（土）17：35～18：45  
8月1日（日）9：00～10：00

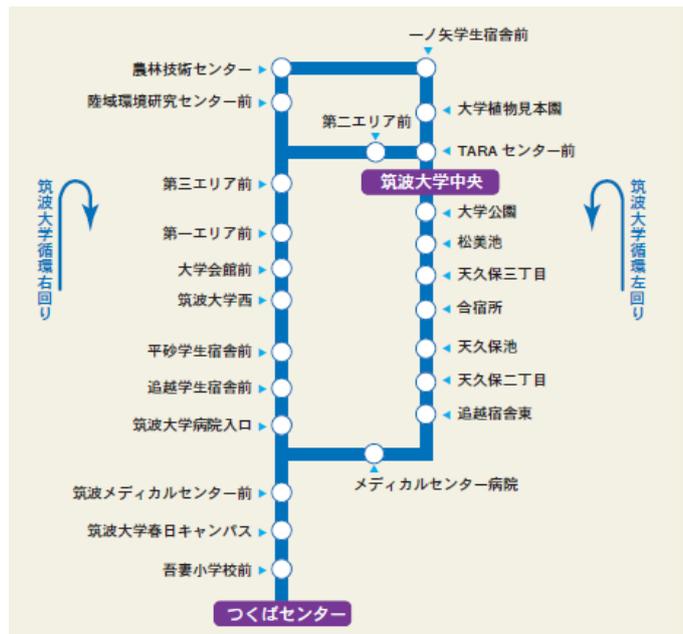
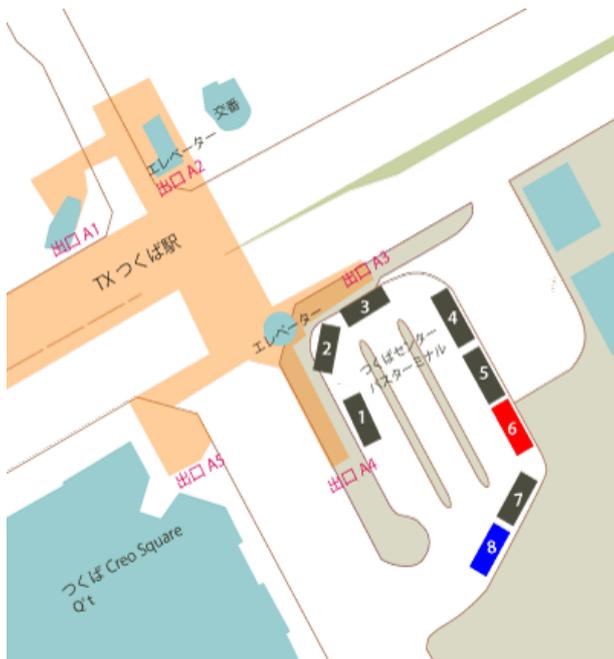
◆撤去時間 8月1日（日）12：00～



## 会場までの交通案内



## つくば駅 バスターミナル案内図



**6** 筑波大学循環バス乗り場



総合研究棟Dへの行き方

つくば駅 A3 出口から地上に出て、つくば駅前（つくばセンター）のバス乗り場 6 番から「筑波大学循環（右回り）」または「筑波大学中央」行きで 5～6 分乗車します。「平砂学生宿舎前」で下車して、バスの進行方向へ徒歩で向かいますと、3 分ほどで筑波大学総合研究棟Dに到着します。

## 開催日程（タイムスケジュール）

| 第1日目 平成22年7月31日(土) |  |
|--------------------|--|
| 12:30              | 受付開始<br>チェックイン・ポスター掲示（第1日目）  |
| 13:30              | 開会の挨拶  |
| 13:35              | 座長：鈴木 裕之<br>特別講演1 松本 緑<br>「プラナリアの生殖転換システム：<br>無性生殖から有性生殖へ」             |
| 14:25              | 座長：國安 弘基<br>特別講演2 岡本 仁<br>「ゼブラフィッシュ研究から見たヒトの心の成り立ち」                    |
| 15:15              | コーヒーブレイク   |
| 15:45              | 座長：塚本 徹哉<br>特別講演3 大島 正伸<br>「Wnt 活性化と炎症による胃癌発生の分子機序」                    |
| 16:35              | 座長：加藤 光保<br>特別講演4 一條 秀憲<br>「ASK ファミリーによるストレス応答<br>～細胞がストレスを感じる仕組みと疾患～」 |
| 17:25              | 集合写真撮影   |
| 17:35              | 一般演題ポスタープレゼンテーション・ディスカッション   |

|       |             |
|-------|-------------|
| 18:45 | バスでホテル東雲へ移動 |
| 19:00 | 世話人会        |
| 19:30 | 夕食・懇親会      |
| 21:30 |             |

| 第2日目 平成22年8月1日(日) |   |
|-------------------|---|
| 7:00              | 朝食  |
| 8:30              | チェックアウトを済ませて、バスでD棟へ移動                                   |
| 9:00              | 一般演題ポスタープレゼンテーション・ディスカッション                              |
| 10:05             | 座長：青木 茂久<br>特別講演5 梶島 健治<br>「皮膚免疫応答の多様性と免疫細胞の可視化」        |
| 10:55             | 座長：石井 源一郎<br>特別講演6 西山 伸宏<br>「難治がん治療のための高分子ミセル型 DDS の開発」 |
| 11:45             | 優秀ポスター賞表彰・閉会の挨拶   |
| 12:00             | 閉会  |

## プラナリアの生殖転換システム：無性生殖から有性生殖へ

後生動物には無性生殖と有性生殖の2つの生殖様式を世代や環境に応じて転換し、双方の生殖様式のメリットを生かすことで、種の存続のための生殖戦略としているものがある。そのような動物の代表的な例として知られるプラナリアは、自切と再生を繰り返して次世代を形成する無性生殖を行うとともに、温度や季節などの環境条件の変化に応じて、体内にそれまでなかった卵巣・精巣等の生殖器官を形成し、2匹が交接することにより次世代を形成する有性生殖へと転換する。

この現象を解明するために、私達は無性生殖個体に有性生殖個体を毎日投餌することにより100%人為的に有性生殖を誘導する系（有性化）を開発した。私達はこの有性化の系を用いてプラナリアの強い再生能力を担っている多能性幹細胞ネオブラストから体細胞のみならず生殖細胞をも作り出す機構の解明を目指している。

今回は、有性生殖を誘導する物質の単離および、無性個体、有性個体におけるネオブラストの能力の違いについての最近の研究結果について紹介する。

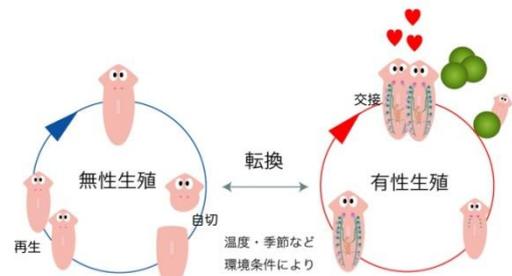


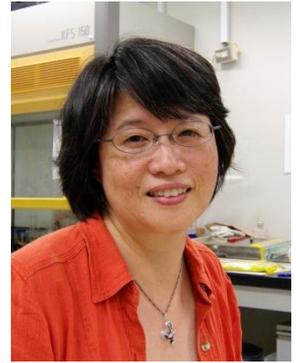
図1 プラナリアの生殖様式転換

まつもと みどり  
松本 緑

慶應義塾大学理工学部准教授（発生生物学）

#### 略歴

1981年 甲南大学理学部 卒業  
1983年 奈良女子大学大学院理学研究科 修了  
1987年 大阪大学大学院医学研究科 修了（医学博士）  
1990年 三菱化成生命科学研究所 特別研究員  
1991年 東京工業大学理学部生命理学科分子発生学講座 助手  
2000年 慶應義塾大学理工学部専任講師  
2002年 慶應義塾大学理工学部生命情報学科 准教授  
現在に至る



#### 《プロフィール》

モットー: “Study nature not books” by Agassiz

趣味: ネコを手なづけること

#### 主要論文

- 1) Neoblast-enriched fraction rescues eye formation in eye-defective planarian 'menashi' *Dugesia ryukyuensis*. Kazuya Kobayashi, Toshiyuki Hashiguchi, Taiichiro Ichikawa, Yugo Ishino, Motonori Hoshi, Midori Matsumoto, Development, Growth and Differentiation 50: 689-696, 2008.
- 2) Production of diploid and triploid offspring by inbreeding of the triploid planarian *Dugesia ryukyuensis*. Kazuya Kobayashi, Hirotsugu Ishizu, Sachiko Arioka, Jocelyn Padilla Cabrera, Motonori Hoshi, Midori Matsumoto, Chromosoma 117: 289-296, 2008.
- 3) Characterization of novel genes expressed specifically in the sexual organs of the planarian *Dugesia ryukyuensis*. Sumitaka Hase, Emiko Kashiwagi, Kazuya Kobayashi, Motonori Hoshi, Midori Matsumoto, Int. J. Dev. Biol., 51: 345-349, 2007.
- 4) The *Dugesia ryukyuensis* Database as a Molecular Resource for Studying on Switching of Reproductive System. Hideyuki Ishiduka, Takanobu Maezawa, Junpei Kawauchi, Hanae Nodono, Yukako Hirao, Osamu Nishimura, Haruka Nakagawa, Kiyono Sekii, Kenta Tasaka, Hiroshi Tarui, Kiyokazu Agata, Motonori Hoshi, Kazuya Kobayashi, Yasufumi Sakakibara and Midori Matsumoto, Zool. Sci. 24: 31-37, 2007.

## ゼブラフィッシュ研究から見たヒトの心の成り立ち Fish-eye's view on human mind

哺乳類の脳では、扁桃体、大脳皮質・基底核・視床ループ、中脳や後脳のモノアミン細胞などが、行動制御プログラムの成立と変更に関与することが示唆されている（図1）。しかし、これらの領域がどのように相互作用し、機能を遂行するのは、いまだ不明な点が多い。その理由はいくつかあるが、特に複数の領域の神経活動を同時にモニターできるモデル動物がないことがあげられる。ヒトを含めた哺乳類の脳は大きすぎて、全体をひとつのシステムとして観察することはできない。

最近の研究から、硬骨魚類の終脳も、哺乳類の終脳の基本構造に相当する構造をもっていることが示された[Wulliman and Mueller, J. Comp. Neurol. 475:143-162, 2004, Portavella M et al., J Neurosci. 24:2335-2342, 2004.]. 発生過程において、哺乳類の外套は膨出 (evagination) するが、硬骨魚類の終脳では外套は外反 (eversion) する (図2)。その結果、哺乳類の大脳の背側中心部にある海馬は、硬骨魚類では外套の背外側に、そして哺乳類では大脳腹外側にある扁桃体は、硬骨魚類では外套の背内側に相当すると推察される。さらに、終脳と脳の他の領域との神経結合パターン、神経伝達物質の発現パターンなども考慮すると、硬骨魚類の終脳にも海馬、扁桃体、基底核といった行動制御のプログラムの蓄積に関わる領域が存在することが示唆され、現在は哺乳類と硬骨魚類の終脳の対応が可能となってきた。

我々は、神経回路が簡略化されているゼブラフィッシュとマウスを実験材料として、遺伝子操作技術を駆使して、神経活動の可視化や人為的操作を行うことで、行動制御プログラムの成立、読み取り、変更に関わる神経回路の作動原理を求めて研究を進めている。セミナーでは、始めに、情動と記憶に基づき行動を制御するための脳の神経回路とはどのようなもので、どのような進化をたどって成り立ったのかを解説する。次に、遺伝子操作法を駆使することによって、どのようなことが明らかにできるかを論じたい。

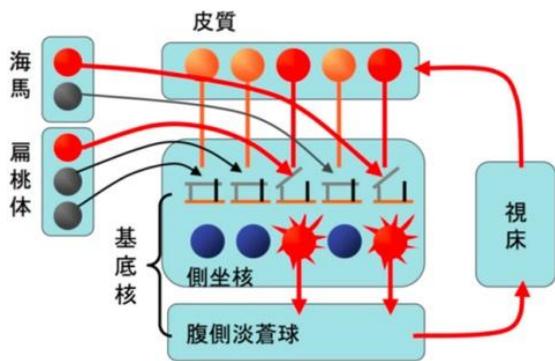


図1：側坐核における行動プログラム選択に関する仮説  
側坐核は、腹側線条体に属し、皮質、腹側淡蒼球、視床との間で、皮質・基底核・視床ループを構成する。側坐核の神経細胞は、海馬や扁桃体からの入力によって、特定の皮質基底核視床ループだけを活性化するためのゲーティング・スイッチとして働いている可能性がある

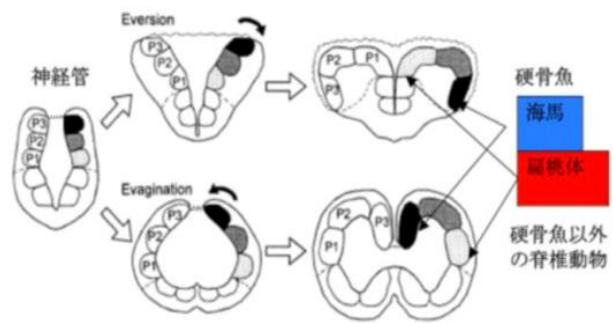


図2：硬骨魚類とその他の脊椎動物での、終脳のでき方の違い。

おかもと ひとし

## 岡本 仁

理化学研究所 脳科学総合研究センター副センター長、  
回路機能メカニズムコア、コア長  
発生遺伝子制御研究チーム、シニアチームリーダー



### 職歴

- 1988年4月 米国ミシガン大学アンアバー校に Postdoctoral Research Fellow として留学（指導教官 Dr. John Y. Kuwada）
- 1991年4月 岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所 細胞情報部門助手（堀田凱樹教授）
- 1993年9月 慶應義塾大学医学部生理学教室 専任講師（植村慶一教授）
- 1997年10月 同上 助教授
- 1997年11月 理化学研究所 脳科学総合研究センター 発生分化研究グループ、発生遺伝子制御研究チーム・チームリーダー
- 2008年4月 理化学研究所 脳科学総合研究センター 副センター長  
（兼務）回路機能メカニズム研究コア、コア長  
発生遺伝子制御研究チーム、チームリーダー  
東京大学、早稲田大学、慶應義塾大学、放送大学、客員教授

### 主要研究分野

分子神経生物学（神経系分化の分子機構、情動行動制御神経回路の機能解析）

### 研究内容

私はこれまで、脊椎動物の中で最も単純な神経系を持つゼブラフィッシュを実験材料とし、運動神経細胞や感覚神経細胞が分化する仕組みや、脳の左右差の発生機構などの解明をおこなってきました。最近、恐怖や欲望と行った情動に基づく行動は、動物種を越えて保存された神経回路によって制御されるのではないかと、考えられるようになってきました。私達のグループでは、ゼブラフィッシュと、脊椎動物の最も標準的なモデルであるマウスを使って、このような神経回路の実体の同定し、それがどのようにして作られ、どのようにして働くのかの解明に焦点を絞って研究を行っています。実際には、神経回路の特定の部分の活動を、可視化したり、妨げることによって、恐怖刺激に対応して、動物がそれまでの経験に基づいてどのような行動を選択するのかを解き明かそうとしています。この研究によって、私たちの心の働きの仕組みを明らかにできるだけでなく、抑うつ状態や、統合失調症などの病的状態の理解、或は、個体間の相互作用によって起きる社会的行動の仕組みの理解などへも、道が開けると考えています。

### 主要英文論文

- 1) Amo, R., Aizawa, H., Takahoko, M., Kobayashi, M., Takahoko, R., Aoki, T., and Okamoto, H. (2010) Identification of the zebrafish ventral habenula as a homologue of the mammalian lateral habenula. J. Neuroscience. In press
- 2) Ohata S., Kinoshita S., Aoki R., Tanaka H., Wada H., Tsuruoka-Kinoshita S., Tsuboi T., Watabe S., and Okamoto H. (2009) Neuroepithelial cells require fucosylated glycans to guide the migration of vagus motor neuron progenitors in the developing zebrafish hindbrain Development, 136(10):1653-1663.
- 3) Aizawa, H., Goto, M., and Okamoto, H. (2007) Temporally regulated asymmetric neurogenesis causes left-right difference in the zebrafish habenular structures, Developmental Cell, 12:87-98.

- 4) Sato T, Hamaoka T, Aizawa H, Hosoya T, Okamoto H. (2007) Genetic single-cell mosaic analysis implicates ephrinB2 reverse signaling in projections from the posterior tectum to the hindbrain in zebrafish. *J Neurosci.* 27:5271-9.
- 5) Tanaka, H., Maeda, R., Shoji, W., Wada, H., Masai, I., Shiraki, T., Kobayashi, M., Nakayama, R., and Okamoto H. (2007) Novel mutations affecting axon guidance in zebrafish and a role for plexin signaling in the guidance of trigeminal and facial nerve axons. *Development* 134: 3259-3269.
- 6) Wada, H., Tanaka, H., Nakayama, S., Iwasaki, M., and Okamoto, H., (2006) Frizzled3a and Celsr2 regulate neuroepithelial exclusion of migrating facial motor neurons in the zebrafish hindbrain. *Development.* 133:4749-59.
- 7) Wada H, Iwasaki M, Sato T, Masai I, Nishiwaki Y, Tanaka H, Sato A, Nojima Y, and Okamoto H. (2005) Dual roles of zygotic and maternal Scribble1 in neural migration and convergent extension movements in zebrafish embryos. *Development.* 132:2273-2285.
- 8) Aizawa, H., Bianco, I.H., Hamaoka, T., Miyashita, T., Uemura, O., Concha, M.L., Russell, C., Wilson, S.W., and Okamoto, H., (2005) Laterotopic Representation of Left-Right Information onto the Dorso-Ventral Axis of a Zebrafish Midbrain Target Nucleus, *Current Biology*, 15:238-243.

#### 著書

- 1) 岡本仁 (1999) 神経の発生 (神経組織の領域化と細胞特異化)、pp17-32, 脳と神経 (分子神経生物学入門)、金子、川村、植村編。 共立出版
- 2) 岡本仁 (2000) 神経系の成り立ちー神経誘導とパターン形成、神経科学イラストレイテッド (森、真鍋、渡辺、岡野、宮川編、羊土社) pp92-106.
- 3) 岡本仁、田中啓治 共著、(2006) 脳科学の進歩、～分子から心まで～、放送大学教育振興会
- 4) 岡本仁 (2006) 魚は心の解明に役立つか？  
～還元主義的心の研究の材料としての魚～ 分子精神医学、特集 “動物に精神疾患はあるか？”、6:377-386.
- 5) 岡本仁 (2007) 脳の進化と心の誕生、pp69-131, 脳科学の最前線 (上巻、脳と認知と進化)、理化学研究所、脳科学総合研究センター編、講談社ブルーバックス
- 6) 岡本仁、相澤秀紀 (2008) シリーズ “気になる脳の部位”：手綱核先端医学、8(2):134-141.
- 7) 岡本仁(2008) 脳の基本設計図と心の進化、多様化、障害、シリーズ脳科学、脳の発生と発達 (岡本仁編)、東京大学出版会 pp5-38.
- 8) 岡本仁(2009) 遺伝子と経験が作る神経回路。現代生物科学入門、第4巻、神経生物学 (浅島誠編)、岩波書店、2009年11月5日刊



## Wnt 活性化と炎症による胃がん発生の分子機序

Wnt シグナル活性化は、胃や腸管での腫瘍発生の原因となる。一方、COX-2 発現誘導によるプロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 産生をともなう炎症反応も、腫瘍発生に重要な要素である。私達の研究室では胃粘膜上皮細胞で Wnt シグナルを活性化させた K19-Wnt1 マウスと、胃粘膜で COX-2/PGE<sub>2</sub> 経路を誘導させた K19-C2mE マウスを作製して胃がん発生机序の解析を行なっている。K19-Wnt1 マウスでは小さな前がん病変が発生するが、ほとんどの領域は正常のままである。しかし、マウスの胃上皮細胞を 3 次元初代培養すると、野生型マウスでは増殖に限界があるのに対して K19-Wnt1 マウスの細胞は嚢胞構造を形成して分裂を続けることから、未分化性が強くなっていると考えられる。さらに、K19-Wnt1 と K19-C2mE マウスを交配して Wnt 活性化と同時に PGE<sub>2</sub> 経路を誘導させると胃がんが自然発生する。PGE<sub>2</sub> に起因した炎症反応による腫瘍発進促進には複雑なメカニズムが予想されるが、少しずつ解きほぐしたいと考えている。これまでに、マクロファージ由来の TNF- $\alpha$  が、上皮細胞の Wnt シグナルを亢進させることを見いだしたので報告したい。

おおしま まさのぶ

## 大島 正伸

金沢大学がん研究所 教授 (腫瘍遺伝学)

### 略歴

1986年 北海道大学獣医学部 卒業  
1988年 北海道大学大学院獣医学研究科 修士課程 (比較病理学) 修了  
1988年 中外製薬探索研究所 研究員  
1992年 万有製薬つくば研究所 研究員  
1997年3月～1999年3月  
Merck Research Laboratories (PA, USA) 客員研究員  
2000年 京都大学医学研究科 助教授 (遺伝薬理学)  
2005年 金沢大学がん研究所 教授 (腫瘍遺伝学)  
現在に至る



### 《プロフィール》

新しいマウスモデルを作って、病理組織の動的変化を分子レベルで理解したい。

趣味：旅行、外国語、海外ドラマ

### 主要論文

- 1) Du YC, Oshima H, Oguma K, Kitamura T, Itadani H, Fujimura T, Piao YS, Yoshimoto T, Minamoto T, Taketo MM and Oshima M. Induction and downregulation of Sox17 and its possible roles during the course of gastrointestinal tumorigenesis. *Gastroenterology* 137: 1346-1357, 2009.
- 2) Oshima H, Itadani H, Kotani H, Taketo MM and Oshima M. Induction of prostaglandin E<sub>2</sub> pathway promotes gastric hamartoma development with suppression of bone morphogenetic protein signaling. *Cancer Res* 69: 2792-2733, 2009.
- 3) Oguma K, Oshima H, Aoki M, Uchio R, Naka K, Nakamura S, Hirao A, Saya H, Taketo MM and Oshima M. Activated macrophages promote Wnt signaling through tumor necrosis factor- $\alpha$  in gastric tumor cell. *EMBO J* 27: 16871-1681, 2008.
- 4) Oshima H, Matsunaga A, Fujimura T, Tsukamoto T, Taketo MM and Oshima M. Carcinogenesis in mouse stomach by simultaneous activation of the Wnt signaling and prostaglandin E<sub>2</sub> pathway. *Gastroenterology* 131: 1086-1095, 2006.
- 5) Oshima H, Oshima M and Taketo MM. Hyperplastic gastric tumors induced by activated macrophages in COX-2/mPGES-1 transgenic mice. *EMBO J* 23: 1669-1678, 2004.

## ASK ファミリーによるストレス応答 ～細胞がストレスを感じる仕組みと疾患～

細胞は常に多種多様なストレスに曝されている。ストレス応答の破綻は、神経変性、がん、炎症、高血圧、糖尿病などをはじめとする様々な疾患の原因となるが、多様なストレスに対するセンサーの実体ならびにシグナル伝達機構については未だ不明な点が多い。

我々は、「細胞がストレスを感知し、ストレスに適切に応答する仕組み」を明らかにするために、物理化学的ならびに生物学的ストレスによる ASK ファミリーキナーゼの活性化機構とその生物学的意義について研究している。

本講演では、酸化ストレス、小胞体ストレス、浸透圧ストレスによる ASK ファミリーシグナルの制御機構ならびにその病態生理学的役割についてご紹介したい。

いちじょう ひでのり

## 一條 秀憲

東京大学・大学院薬学系研究科・細胞情報学教室 教授



### 略歴

1958年9月4日 徳島市生まれ  
1985年3月 東京医科歯科大学 歯学部 卒業  
1990年3月 東京医科歯科大学 大学院歯学研究科博士課程修了 歯学博士  
1990年4月 Ludwig 癌研究所 Uppsala Branch 留学  
1992年4月 東京医科歯科大学・歯学部・口腔病理学講座・助手  
1995年4月 (財)癌研究会・癌研究所・生化学部・研究員  
1998年2月 東京医科歯科大学・分子情報伝達学分野・教授  
2002年9月 東京大学・大学院薬学系研究科・細胞情報学教室・教授  
現在に至る

### 《プロフィール》

サイエンススタイル：現象（歯）から分子生物学に入り、今は（今後も）分子から機能と疾患へ。

趣味：キャンプで飲み食い。

### 最近の主要論文

- 1) Maruyama, T., Kadowaki, H., Okamoto, N., Nagai, A., Naguro, I., Matsuzawa, A., Shibuya, H., Tanaka, K., Murata, S., Takeda, K., Nishitoh, H. and Ichijo, H. CHIP-dependent termination of MEKK2 regulates temporal ERK activation required for proper hyperosmotic response. *EMBO J.*, in press.
- 2) Nagai, H., Noguchi, T., Homma, K., Katagiri, K., Takeda, K., Matsuzawa, A. and Ichijo, H. Ubiquitin-like sequence in ASK1 plays critical roles in the recognition and stabilization by USP9X and oxidative stress-induced cell death. *Mol. Cell*, 36, 805-818 (2009).
- 3) Takeda, K., Komuro, Y., Hayakawa, T., Oguchi, H., Ishida, Y., Murakami, S., Noguchi, T., Kinoshita, H., Sekine, Y., Iemura, S., Natsume, T., and Ichijo, H. Mitochondrial Phosphoglycerate mutase 5 uses alternate catalytic activity as a protein serine/threonine phosphatase to activate ASK1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 106, 12301-12305 (2009).
- 4) Kundu, M., Pathak, S.K., Kumawat, K., Basu, S., Chatterjee, G., Pathak, S., Noguchi, T., Takeda, K., Ichijo, H., Thien, C.B., Langdon, W.Y. and Basu, J. A TNF- and c-Cbl-dependent FLIP(S)-degradation pathway and its function in Mycobacterium tuberculosis-induced macrophage apoptosis. *Nat. Immunol.*, 10, 918-926 (2009).
- 5) Iriyama, T., Takeda, K., Nakamura, H., Morimoto, Y., Kuroiwa, T., Mizukami, J., Umeda, T., Noguchi, T., Naguro, I., Nishitoh, H., Saegusa, K., Tobiume, K., Homma, T., Shimada, Y., Tsuda, H., Aiko, S., Imoto, I., Inazawa, J., Chida, K., Kamei, Y., Kozuma, S., Taketani, Y., Matsuzawa, A. and Ichijo, H. ASK1 and ASK2 differentially regulate the counteracting roles of apoptosis and inflammation in tumorigenesis. *EMBO J.*, 28, 843-853 (2009).

## 皮膚免疫学の最前線：免疫細胞の活躍を可視化し、アレルギー発症メカニズムを考える

アトピー性皮膚炎をはじめとする皮膚アレルギー疾患は、処方選択肢が限られ、治療に難渋することも多い。この状況を打破するにはまず、発症機序をより深く理解することが重要と考えられる。

アトピー性皮膚炎の発症機序は、皮膚バリア機能異常、免疫・アレルギー学的異常、そして痒みの異常、という大きく3つの側面から捉えることができる。特に、フィラグリン遺伝子変異によるバリア異常が尋常性魚鱗癬のみならずアトピー性皮膚炎や気管支喘息の原因となっているという論文報告は記憶に新しい。従来の研究は、これら3つの因子を別個のものと捉えがちであったが、本セミナーでは、3つの側面の互いの連関に着目しつつ皮膚アレルギー発症の謎を解き明かすことを試みる。

また、近年二光子励起顕微鏡という新たな科学技術の導入により、皮膚やリンパ節における免疫細胞を時空間的に可視化することが可能となった。本技術によりランゲルハンス細胞や皮膚浸潤 T 細胞の皮膚内での動きが見て取れる。これらの最新の結果も照会しつつ、本講演では最近の知識を臨床に役立つように、できるだけわかりやすく update し、さらに臨床応用の可能性についても探ってみたい。

かばしま けんじ

## 梶島 健治

京都大学医学研究科 准教授 (皮膚科)



### 略歴

1996年 京都大学医学部卒業  
1996年 横須賀米海軍病院 インターン  
1997年 京都大学医学部附属病院 皮膚科 研修医  
1997年 ワシントン大学医学部附属病院 (レジデント、内科・皮膚科)  
2003年 京都大学大学院医学研究科(博士課程)卒業 (成宮周教授)  
2003年 カリフォルニア大学サンフランシスコ校 医学部 免疫学教室 (Dr. Jason Cyster)  
2005年 産業医科大学 皮膚科 助教授(戸倉新樹教授)  
2008年 京都大学医学研究科 創薬医学融合拠点 准教授 (皮膚科兼任)  
2010年 京都大学医学研究科 皮膚科 准教授

### 《プロフィール》

皮膚免疫学の伝道師になることを目指しています

趣味：ブログ「きたきゅーより梶島健治の頭の中を送ります」更新

(<http://cabio.cocolog-nifty.com/blog/>)

### 主要論文

- 1) Nakashima S, (他 9 名) Kabashima K\*. 2010. Prostaglandin I<sub>2</sub>- IP signaling promotes Th1-differentiation in a mouse model of contact hypersensitivity. *J Immunol* (in press)
- 2) Tomura M, Honda T, (他 10 名), Kabashima K\*. 2010. Activated regulatory T cells are major T cell type emigrating from sensitized skin. *J Clin Invest* (in press)
- 3) Honda T, (他 5 名) Kabashima K\*. 2010. Compensatory role of Langerhans cells and langerin-positive dermal dendritic cells in the sensitization phase of murine contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* (in press)
- 4) Moniaga CS, (他 12 名), Kabashima K\*. 2010. Flaky tail mouse as a possible model of atopic dermatitis. *Am J Pathol* (in press)
- 5) Kabashima K\*, (以下 6 名). 2009. Involvement of Wnt signaling in dermal fibroblasts. *Am. J. Pathol* 76(2):721-32.
- 6) Nagamachi M, Sakata D, Kabashima K (equally contributed 1<sup>st</sup> author), (以下 7 名). 2007. Facilitation of Th1-mediated immune response by prostaglandin E receptor EP1. *J Exp Med* 204: 2865-74
- 7) Kabashima K\*, (以下 8 名), Tokura Y. 2007. CXCL12-CXCR4 engagement is required for migration of cutaneous dendritic cells. *Am J Pathol* 171: 1249-57
- 8) Kabashima K, (以下 5 名), Cyster JG. 2006. Plasma cell S1P1 expression determines secondary lymphoid organ retention versus bone marrow tropism. *J Exp Med* 203: 2683-90
- 9) Kabashima K, Banks TA, Ansel KM, Lu TT, Ware CF, Cyster JG. 2005. Intrinsic lymphotoxin-beta receptor requirement for homeostasis of lymphoid tissue dendritic cells. *Immunity* 22: 439-50
- 10) Kabashima K, (以下 4 名), Narumiya S. 2003. Prostaglandin E2-EP4 signaling initiates skin immune responses by promoting migration and maturation of Langerhans cells. *Nat Med* 9: 744-9
- 11) Kabashima K, Murata T, (以下 9 名), Ushikubi F, Narumiya S. 2003. Thromboxane A2 modulates interaction of dendritic cells and T cells and regulates acquired immunity. *Nat Immunol* 4: 694-701
- 12) Kabashima K, Saji T, (以下 9 名), Narumiya S. 2002. The prostaglandin receptor EP4 suppresses colitis, mucosal damage and CD4 cell activation in the gut. *J Clin Invest* 109: 883-93

## 難治がん治療のための高分子ミセル型 DDS の開発

近年、薬剤の有効性と安全性を高める方法として、ナノスケールの運搬体を利用して薬剤をがん組織に選択的に送達するターゲティング型 DDS に対する期待が高まっている。このような背景において、我々は、親水性高分子のポリエチレングリコール (PEG) とポリアミノ酸からなるブロック共重合体の自己会合により形成されるコア-シェル型の高分子ミセルの DDS 応用について研究を行ってきた。高分子ミセルは、その内核 (コア) を構成するポリアミノ酸の側鎖の化学構造を変化させることにより、疎水性相互作用、金属錯体形成および静電相互作用を介して様々な薬剤 (疎水性薬剤、金属錯体および核酸・タンパク質医薬品) を安定に内包することができ、薬剤の放出速度を制御することが可能である。また、高分子ミセルは、天然のウイルスに類似した数十ナノメートルの粒径と表面に高密度の PEG ブラシを有するために、生体内において異物として認識されず、血流中を長期滞留できる。さらに、高分子ミセルは、正常組織に比べて新生血管の増生と血管壁の著しい透過性の昂進が顕著である固形がんの効果的かつ選択的に集積し、様々な制がん剤を内包した高分子ミセルに関して抗腫瘍効果の著しい増強および副作用の軽減が認められている。その結果、現在、5 種類の制がん剤内包高分子ミセル臨床治験が国内外で実施されている。

現在、我々は、このような高分子ミセルに、標的細胞を認識する機能 (標的指向能) や環境に応答して内包薬剤を放出する機能 (環境応答能) などの種々のスマート機能を賦与することにより、病巣を認識して機能発現する医療用ナノデバイスの開発を行っている。本発表では、このようなナノデバイスとして、プラスミド DNA および siRNA のデリバリーシステムとして機能する高分子ミセルや微小がんの検出と治療を同時に行うことのできる診断-治療機能一体型高分子ミセルについて最近の成果を紹介したいと考えている。

にしやま のぶひろ

## 西山 伸宏

東京大学大学院医学系研究科臨床医工学部門 准教授



### 略歴

1996年 東京理科大学基礎工学部卒業  
2001年 東京大学大学院工学系研究科博士課程修了(工学博士)  
2001年 米国ユタ大学薬学部 (Prof. Kopecek 研究室)博士研究員  
2003年 東京大学医学部附属病院ティッシュエンジニアリング部助手  
2004年 東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター臨床医工学部門助手  
2006年 同上 講師  
2009年 同上 准教授  
現在に至る

### 《プロフィール》

ナノテクノロジーにより医療の発展に貢献したい

趣味：料理

### 主要論文

- 1) N. Nishiyama, Y. Morimoto, W.-D. Jang, K. Kataoka, Design and development of dendrimer photosensitizer-incorporated polymeric micelles for enhanced photodynamic therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 61: 327-338 (2009)
- 2) N. Nishiyama, Y. Nakagishi, Y. Morimoto, P.-S. Lai, K. Miyazaki, K. Urano, S. Horie, M. Kumagai, S. Fukushima, Y. Cheng, W.-D. Jang, M. Kikuchi, K. Kataoka, Enhanced photodynamic cancer treatment by supramolecular nanocarriers charged with dendrimer phthalocyanine. *J. Control. Release* 133: 245-251 (2009)
- 3) M. R. Kano, Y. Bae, C. Iwata, Y. Morishita, M. Yashiro, M. Oka, T. Fujii, A. Komuro, K. Kiyono, M. Kaminishi, K. Hirakawa, Y. Ouchi, N. Nishiyama, K. Kataoka, K. Miyazono, Improvement of cancer-targeting therapy, using nanocarriers for intractable solid tumors by inhibition of TGF-signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104: 3460-3465 (2007)
- 4) N. Nishiyama, K. Kataoka, Current state, achievements, and future prospects of polymeric micelles as nanocarriers for drug and gene delivery. *Pharmacol. Ther.* 112: 630-648 (2006)
- 5) N. Nishiyama, A. Iriyama, W.-D. Jang, K. Miyata, K. Itaka, Y. Inoue, H. Takahashi, Y. Yanagi, Y. Tamaki, H. Koyama, K. Kataoka, Light-induced gene transfer from packaged DNA enveloped in a dendrimeric photosensitizer. *Nature Mater.* 4: 934-941 (2005)

## 一般演題抄録

### 一般演題 1

#### NASH 肝小葉における電顕的解析

—特に mitochondria 内、類結晶構造の 3D 解析を中心に—

福沢嘉孝<sup>1</sup>、尾関教生<sup>2</sup>、林省吾<sup>1</sup>、蟹江信宏<sup>3</sup>、王子緑蓉<sup>3</sup>、中野隆<sup>2</sup>

<sup>1</sup>愛知医科大学医学部医学教育センター、<sup>2</sup>同解剖学、<sup>3</sup>同 4 学年次学生

【背景・目的】我々は種々学会において NASH 肝における mitochondria の形態異常(含, Giant Mitochondria (GM)) を報告し、所謂 Rod-Shape-Mitochondria (RSM) が NASH の診断に非常に有用であることを報告してきた。更に、1) RSM が類結晶構造を含むこと、2) この mitochondria がエポソ厚切り切片の光顕観察でも正確に識別可能であることなども同時に報告してきた。しかし、透過電顕における観察では切片方向によっては mitochondria 内に結晶様構造が認められないことがあるため、確実に検出できるとは限らない。そこで、より確実に診断するための検出法の一つとして 3 次元解析方法を利用し、類結晶構造の立体的構築を観察することを目的とした。【方法】NASH 疑いの患者から肝生検を実施した試料を 2 分してその一部を病理診断用に光顕標本を作り、残りの一部を電顕観察目的で使用した。電顕観察用にはグルタルアルデヒド、ホルマリンの混合固定液を前固定として使用し、後固定は 2% 四酸化オスミウムを使用した。型どおりに脱水、エポキシ樹脂包埋し、ダイヤモンドナイフを用いて薄切を行った。電顕的観察は、3D-TEM にて行った。【成績】NASH 肝組織は小葉内の zone ごとに特徴的な組織像を示した。zone1~2 を中心に比較的 GM 及び RSM が多く局在した。zone3 には、大型脂肪滴を含む肝細胞が多数局在(所謂 steatohepatitis) したが、RSM は局在していなかった。3-D (3 次元) 解析画像 (3D-TEM) にて、既述の GM 内に従来法では存在しないと考えられた部位にも類結晶様構造を明瞭に認めた。【結論】3D-TEM を用いれば、種々角度から観察したものと同一結果が得られるため、GM や RSM の判定誤認を可及的回避でき、より正確な確定診断が可能になると考えられる。

難治性パーキンソニズムを伴うタウ型認知症モデルマウスにおける組織・病理学的検討

千葉俊明<sup>1</sup>、田所衛<sup>2</sup>、谷口泰造<sup>3</sup>、鈴木登<sup>4</sup>、加藤誠也<sup>1</sup>

<sup>1</sup>琉球大学大学院医学研究科細胞病理学、<sup>2</sup>聖マリアンナ医科大学診断病理学

<sup>3</sup>姫路独協大学薬理学、<sup>4</sup>聖マリアンナ医科大学大学院再生医学・免疫病態医学

Frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17)は第 17 染色体遺伝子の変異、常染色体優性遺伝、パーキンソニズムを高頻度に伴うことを特徴とする認知症の総称であり、タウ蛋白に異常が起こり、前頭・側頭葉における広範な大脳萎縮と神経細胞脱落、神経原線維変化があり、アルツハイマー病で特徴的な $\beta$ 蛋白の沈着および老人斑がみられないことがその特徴である。また、付随するパーキンソニズムは急速に進行しかつ難治性であり、L-DOPA 抵抗性を示すため、その有効な治療法は未だ見つかっていない。一方、パーキンソン病ではドーパミン産生細胞の障害が主であり、受容体神経は保たれているため、L-DOPA などの伝達物質の補充、もしくは減少した産生細胞の補充が有効である。我々は L-DOPA 抵抗性に着目し、本疾患における難治性パーキンソニズムは受容体神経が障害され、伝達物質を補充しても効果がないからであるという仮説を立てた。変異型ヒトタウ蛋白 N279K を発現する SJLB マウスを用いて発症早期・晩期における海馬・線条体・黒質などの病理学的検討を行なった。また、ドーパミン産生細胞および受容体細胞に特異的な Tyrosine Hydroxylase (TH) および dopamine and cyclic AMP-regulated phosphoprotein (DARPP)-32 をそれぞれ蛍光染色およびウエスタンブロット法を用いて定量・解析を行なった。また、変異型タウ蛋白蓄積がアポトーシスを誘導することが報告されている為、TUNNEL 法と活動性 Caspase-3 染色にて解析を行なった。結果から海馬および線条体において Luxol First Blue-Bodian 染色において神経線維の途絶がみられた。また、変異型ヒトタウ蛋白は海馬だけでなく、線条体において、ほとんどの DARPP-32 陽性細胞で異常蓄積しており、Caspase-3 を介したアポトーシスが受容体細胞にみられることが分かった。電顕像でも変性した神経細胞が確認されアポトーシスが考えられた。特異的マーカーを用いた定量・解析においても発症早期では DARPP-32 の減少が優位であり、晩期においては両者の減少が見られた。これらの結果から受容体神経障害が難治性パーキンソニズムの主因である可能性が強く考えられた。

**被嚢性腹膜硬化症モデルの確立と発症機序の解明：発症予測診断・治療法の開発を目指して**

青木茂久 内橋和芳 松延亜紀 山本美保子 小西舞 戸田修二

佐賀大学医学部病因病態科学講座臨床病態病理学分野

腹膜透析は慢性腎不全患者の QOL を保ち、医療費も安価であるが、2008 年度末で、282,622 人の慢性透析治療患者数のうち、腹膜透析患者数はわずか 9,157 人(3.2%)である。これは、特異的合併症である被嚢性腹膜硬化症の存在が大きく影響している。被嚢性腹膜硬化症は、中皮細胞層の肥厚ないし剥離を伴い、腹膜の線維性硬化像を特徴とする。この線維性硬化により致死性イレウスを来し、腹膜透析療法も中断せざるを得ない。現在、被嚢性腹膜硬化症の原因として、透析液の高グルコース濃度、酸性度等が疑われているが、発症機序は依然として不明である。

腹膜透析患者は、腹腔内に透析液を入れ、腹膜を透析膜として利用し尿毒物質を除去する。この注入された透析液は体動や腸管の蠕動運動により腹腔内で絶えず攪拌され、腹膜表面を被覆する中皮細胞に持続的な流体刺激を与える。流体刺激は血管内皮細胞の増殖、分化に寄与することは広く知られているが、この流体刺激による中皮細胞の増殖、分化、細胞機能に及ぼす影響とその制御機構の詳細は不明である。そこで、我々は流体刺激は内皮細胞のみならず、中皮細胞にとっても増殖、分化、細胞機能を調節する物理的刺激であるとの仮説を立てた。今回、我々は持続流体刺激培養システムを新たに開発し、被嚢性腹膜硬化症モデルを確立した。このモデルでは、低グルコース濃度条件での非流体刺激下では、中皮細胞は正常腹膜と同様に 1~2 細胞層を示す。一方、流体刺激下の中皮細胞は、低グルコース濃度、及び高グルコース濃度のいずれも、過形成と上皮間葉移行により 10 細胞層以上の重層化を示し、被嚢性腹膜硬化症と同様の組織像を示した。非流体刺激下の高グルコース濃度条件下では、従来の報告同様に中皮細胞の軽度の過形成を誘導するが、流体刺激は中皮細胞に相乗的な反応を惹起しており、流体刺激と高グルコース濃度刺激は、それぞれ独立した要因として作用することが示唆された。

今回、我々は被嚢性腹膜硬化症の原因として想定されている、高グルコース透析液とは独立した新規因子を同定し、被嚢性腹膜硬化症モデルを確立した。現在まで、被嚢性腹膜硬化症発症の誘因として透析液の流体刺激は全く考慮されていない。本モデルをアッセイ系とすることで、流体刺激をターゲットとする新規薬物開発が可能となる。更に、腹膜透析導入時に患者から採取される腹膜を利用することで、将来的な被嚢性腹膜硬化症の発症予測診断が期待される。

## 消化管上皮における二本鎖 RNA 依存プロテインキナーゼ (PKR) の局在

森本景之<sup>1</sup>、馬場良子<sup>1</sup>、佐藤永洋<sup>1</sup>、中俣潤一<sup>1</sup>、土肥良秋<sup>1</sup>、羽地達次<sup>2</sup>

<sup>1</sup>産業医科大学医学部第2解剖学 <sup>2</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部口腔組織学分野

消化管粘膜上皮は体内に存在しながら、絶えず外来抗原に暴露されており、多種多様な抗原に対処するため、強固な免疫防御システムを発達させている。Double-stranded RNA dependent kinase (PKR) は、ウイルス感染やインターフェロン等に応答して活性化し、細胞の防御機構に関わる分子であり、アポトーシスや細胞の分化にも関連することが報告されている。我々はこれまでに、ラット小腸上皮における PKR の局在と分化との関連について、*in vivo* と *in vitro* の両系を用いて検討を行った。その結果、小腸の吸収上皮細胞に PKR が発現していること、および培養ラット小腸上皮細胞を分化誘導した際に、その分化度に伴って PKR の発現が増加し、二本鎖 RNA によってアポトーシスが誘導されることを明らかとし、PKR が小腸上皮において重要な機能を担う可能性を示した。しかしながら、胃酸、外的因子、および感染リスクなどに暴露されている胃粘膜上皮における PKR の発現に関する報告は見られない。そこで、胃の粘膜上皮における PKR の発現と局在を検索することを目的として今回の研究を行った。

成熟期 C57BL 系マウスより胃を採取し、ウエスタンブロット法、免疫組織化学、および *in situ* ハイブリダイゼーション法による解析を行った。その結果、ウエスタンブロット解析において、マウス胃粘膜に PKR の発現が見られた。免疫組織化学では、マウス胃粘膜上皮の壁細胞に限局して、PKR 免疫陽性反応が観察され、特に腺底部の壁細胞において強い免疫陽性反応を呈した。PKR の遺伝子発現は *in situ* ハイブリダイゼーション法を用いた解析においても同様に壁細胞でのみ確認された。以上のことから、マウス胃粘膜上皮の壁細胞において PKR の発現が確認されたが、細胞特異的に発現が認められることから、壁細胞の機能との関連性が示唆される。

*Parg* 欠損 ES 細胞における造腫瘍性の低下

白井秀徳、益谷美都子

国立がん研究センター研究所生化学部

ポリ (ADP-リボース) 合成酵素 (Parp) によりポリ ADP-リボシル化を受けたタンパク質のポリ (ADP-リボース) 残基を分解する主要な酵素が、ポリ (ADP-リボース) グリコヒドロラーゼ (Parg) である。Parg は Parp と共に DNA 損傷応答やクロマチン制御に関わると示唆されている。*Parg* 遺伝子エクソン 1 の両側遺伝子座を破壊した *Parg* 欠損 (*Parg*<sup>-/-</sup>) 胚性幹 (ES) 細胞株では、ポリ (ADP-リボース) の分解活性は野生型 ES 細胞に比較して約 10% に低下した。*Parg*<sup>-/-</sup> ES 細胞では、野生型 (*Parg*<sup>+/+</sup>) に比較して、ポリ (ADP-リボース) が蓄積し、ガンマ線照射やアルキル化剤に対する致死感受性が亢進する。未分化状態における増殖能は *Parg* 遺伝子型間で差異を認めなかった。*Parg*<sup>-/-</sup> ES 細胞をヌードマウス皮下に移植後、1-2 週においてテラトカルシノーマの形成の遅延が野生型 ES 細胞に比較して認められた ( $p < 0.01$ )。一方、移植 4 週間においては腫瘍の大きさ及び各胚葉組織への分化について *Parg* 遺伝子型間で差違を認めなかった。Parg の機能阻害は、ES 細胞移植後の腫瘍形成の初期過程で抑制的な効果を有すると考えられる。

## がん悪液質誘発マウスモデルの開発

柳原五吉<sup>1</sup>、瀧ヶ平美里<sup>2</sup>、久保貴紀<sup>1</sup>、森田泰博<sup>1</sup>、瀬山敏雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup>安田女子大学薬学部薬学科生命薬学

<sup>2</sup>国立がん研究センター東病院臨床開発センターがん治療開発

がん悪液質(cachexia)とは、食欲不振、体重減少、脂肪・筋肉組織の消耗、全身衰弱、倦怠感を特徴とする進行性消耗状態である。また、生命予後や患者の QOL に多大な影響を与え、がん死因の約 20%を占めている重要な課題にも関わらず、未だ満足な治療法や研究方法が確立されていない。

そこで我々は悪液質誘発動物モデルの開発を目指し、担がん動物で体重減少並びに全身衰弱が認められるか否かを検討した。胃がん細胞 15 株、膵がん細胞 12 株を皮下移植して観察を行った結果、がん悪液質の指標となる体重減少並びに全身衰弱のみられた細胞は Sui70、MKN-45 であった。これらの細胞を移植し、体重減少を顕著にみとめた腫瘍を摘出、培養・再増殖した細胞を再移植することを繰り返した。この段階選択法により親株 MKN-45 細胞より安定して高頻度にごがん悪液質が惹起する亜細胞株(MKN45-c185)を分離した。

MKN45-c185をBalb/c nu/nuマウス並びにSCIDマウスに皮下移植すると、担がん個体の体重減少は3-4週で15~20%低下し、全身衰弱を認めた。同所移植においても、担がんマウスの体重は移植後15日頃より徐々に減少し始め、35日後には対照群の体重の約80%となり、全身衰弱となった。このがん悪液質の誘発は移植細胞数に依存(dose-dependent)し、皮下腫瘍を切除することによりがん悪液質の状態は緩和・軽減された。以上の成績は、MKN45-c185より腹膜播種性転移株として樹立した85As2Luc細胞の同所移植モデルにおいても確認された。

また、MKN45-c185並びに85As2Luc細胞の培養上清、及び担がんマウス血清中でIL-6の産生が認められたが、TNF- $\alpha$ の産生は陰性であった。

一方で我々は、イソフラボン投与によりアポトーシスを介したがん細胞の増殖抑制が起こることを報告した(Cancer Res., 53:5815, 1993)。上記モデルに活性型イソフラボンAglyMaxや daidzein、genistenを投与したところ、細胞増殖の抑制と共に体重減少や全身衰弱も軽減された。その程度はAglyMax > daidzein > genistenであった。

本研究で樹立したヒトMKN45-c185細胞を用いた移植マウスは、実験モデルが知られていないがん悪液質の研究分野において、基礎ならびに臨床的研究においても有用なツールとなろう。

顎下腺導管系細胞 terminal tubule cells の役割に関する研究：増殖、分化および再生のメカニズム

井尻大地<sup>1</sup>、森田泰博<sup>1</sup>、柳原五吉<sup>1</sup>、湯浅繁一<sup>2</sup>

<sup>1</sup>安田女子大学薬学部、<sup>2</sup>香川県立保健医療大学保健医療学部

唾液は、抗菌作用、粘膜保護作用、pH 緩衝作用、歯の再石灰化、消化作用、および自浄作用などの作用を持ち、口腔の健康維持に重要な役割を担う。したがって、顎下腺を含む唾液腺の機能の維持は、生涯を通じた健康維持に重要であると考えられる。顎下腺は、生後に発達・成熟する組織であり、唾液として水分、電解質、およびタンパク質を分泌するほか、上皮成長因子や神経成長因子などの成長因子の内分泌および外分泌を担う。terminal tubule (TT) cell は、顎下腺の腺房細胞および介在導管細胞に挟まれた領域に存在し、顎下腺の生後発育期において腺房細胞および介在導管細胞の前駆細胞と考えられている。一方、成熟後の顎下腺においては、TT cell 数の減少が報告されているが、その役割については明らかとなっていない。

本研究では、成熟後の顎下腺における TT cell の役割を明らかにすることを目的とし、生後 5 週齢から 52 週齢までのラットの顎下腺を調べた。結果より、5 週齢のラット顎下腺では、多数の heat shock protein (Hsp) 27 陽性の TT cell が観察された。6 週齢以降には、Hsp27 陽性の TT cell の細胞数の減少が認められたが、生後 11 週齢までのラット顎下腺において Hsp27 を発現する TT cell の存在が示された。一方、27 週齢以降のラット顎下腺では、TT cell における Hsp27 の発現は認められなかった。Hsp27 は、細胞増殖、分化、および細胞死の調節機構に関与すると考えられていることから、Hsp27 陽性の TT cell は増殖および分化する能力を有すると考えられる。加えて、Hsp27 陽性を示した TT cell には、遊走細胞のような突起状の細胞形態が観察された。これらの結果から、TT cell は腺房細胞および介在導管細胞へ分化する前駆細胞としての能力を少なくとも若青年期(生後 11 週齢)まで維持する可能性が示唆された。

*In vitro* および *in vivo* における脂質コンジュゲート 21-nt siRNA の RNA 干渉効果について

久保貴紀、柳原五吉、瀬山敏雄

安田女子大学薬学部薬学科生命薬学分子細胞生物学

RNA 干渉 (RNAi) 法は、21 塩基長からなる短い 2 本鎖 RNA (21-nt siRNA) を細胞中へ導入させるだけで標的遺伝子の発現を強く抑制することが出来るため、医薬への応用が期待されている。しかし 21-nt siRNA は細胞透過性に乏しく細胞内での安定性も低い。これらは RNAi 法において解決しなければならない重要な課題である。

我々は 21-nt siRNA に脂質やペプチドなどの機能性分子を直接コンジュゲートさせることにより細胞導入性や細胞内安定性の向上を獲得できると考えた。まず *in vitro* において、外来性のルシフェラーゼ遺伝子をターゲットとした RNAi 効果について HeLa 細胞を用いて検討した。その結果、21-nt siRNA のセンス鎖の 5' 末端にパルミチン酸を直接結合させたパルミチンコンジュゲート型 21-nt siRNA (C16-siRNA) が優れた遺伝子発現抑制能を示していることが明らかとなった。また、C16-siRNA は細胞導入性も優れていることが共焦点蛍光顕微鏡および FACS の解析により明らかとなった。さらに我々は内在性遺伝子についても RNAi 効果検討するために、多くのがん細胞で発現している VEGF-A をターゲットとした C16-siRNA を合成した。HeLa 細胞などのがん細胞中の VEGF-A の発現を RT-PCR で測定した結果、C16-siRNA は未修飾 siRNA に比べ顕著に VEGF-A の発現を抑制していることが明らかとなった。

次に我々は *in vivo* における C16-siRNA の RNAi 効果について検討した。EGFP を発現するがん細胞をヌードマウスの皮下に移植し、形成された腫瘍内に EGFP をターゲットとした C16-siRNA を注射した。経時的に *in vivo* イメージングシステムで観察した結果、C16-siRNA は未修飾の siRNA に比べ優れた RNAi 効果を示し、EGFP の発現が強く抑制されていた。

このように、開発した C16-siRNA は *in vitro* および *in vivo* において高い遺伝子発現抑制能が確認された。

## 選択的 OH ラジカルスカベンジャーによる肝線維化抑制効果の検討

仲谷和記<sup>1</sup>、魏民<sup>2</sup>、中島裕司<sup>1</sup>、太田成男<sup>3</sup>、鰐淵英機<sup>2</sup>

<sup>1</sup>大阪市立大学大学院医学研究科器官構築形態学、<sup>2</sup>都市環境病理学、<sup>3</sup>日本医科大学大学院医学研究科加齢科学系専攻細胞生物学

C型慢性肝炎を始めとする様々なヒト肝障害で、肝細胞内の遊離鉄から生じる OH ラジカル ( $\cdot\text{OH}$ ) が増悪因子として問題となっている。2 価の遊離鉄 ( $\text{Fe}^{2+}$ ) は過酸化水素やスーパーオキシド ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) と反応して 3 価の鉄イオン ( $\text{Fe}^{3+}$ ) となるが、その際に  $\cdot\text{OH}$  を生じる (Fenton 反応、Haber-Weis 反応)。酸化ストレスによる DNA 障害や脂質過酸化などは、主にこの  $\cdot\text{OH}$  が引き起こす。実験動物を用いた様々な肝障害モデルにおいても酸化ストレスが病態に関与することが報告されており、チオアセトアミド (thioacetamide : TAA) による急性および慢性肝障害は鉄制限食によって抑制されることが明らかとなっている (Otogawa K, et al. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294(2), R311-20, 2008)。今回我々は、選択的 OH ラジカルスカベンジャーである水素分子の慢性肝障害抑制効果を検討した。

8 週齢の Wistar 雄性ラットに TAA を 4 日間隔で 6 回腹腔内投与して肝線維化モデルを作製した。水素分子は水素ガスを水に溶解させて作製した水素水を自由飲水させることによって投与し、対照群は水道水を自由飲水させた。肝線維化の評価はダイレクトレッド染色で行い、DNA 酸化障害マーカーである 8-ヒドロキシ-デオキシグアノシン (8OHdG) を測定して酸化ストレスを評価した。

TAA を 6 回投与した水道水投与群ラットでは、グリソン鞘間の bridging fibrosis を含む線維化を認め、一部、小結節を形成していた。8OHdG は生理食塩水を投与した対照群に比し、明らかな上昇が認められた。水素水投与群ラットでは、TAA 投与による肝線維化が軽減しており、生理食塩水を投与した対照群と比較した場合は 8OHdG の上昇が認められるものの、TAA-水道水投与群に比した場合は 8OHdG の減少が認められた。生理食塩水投与群では、水素水投与、水道水投与のいずれの群でも形態学的に明らかな肝障害を認めなかった。

以上の結果より、TAA 投与によって発生する酸化ストレスを水素分子が除去することにより、肝線維化を抑制することが明らかとなった。

## Dextran sulfate sodium (DSS) 投与後の大腸粘膜再生上皮の修復過程の検討

塚本徹哉

三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学分野

慢性炎症と組織の再生は発癌の重要なリスクファクターである。マウスにDextran sulfate sodium (DSS) を投与すると強い大腸潰瘍と炎症がおこり、ヒト潰瘍性大腸炎のモデルと考えられている。そこで、キメラマウスを用いて、炎症あるいは潰瘍修復時の大腸粘膜上皮細胞の動態を検討した。5～6 週齢 C3H $\leftrightarrow$ C57BL/6J Green chimera mouse に 2% DSS を 7 日間、飲水投与し、その後の再生上皮の clonality とその増殖パターンを検討した結果、再生上皮は隣接する陰窩上皮と同じ系統由来の細胞が潰瘍底を覆っており、潰瘍底の両側の陰窩が別系統の場合、潰瘍底を覆う上皮内に別系統由来の細胞が接触する”regeneration front”の形成が見られた。BrdU 陽性細胞は、残存陰窩の底部に強く染色されたが、潰瘍底を覆う上皮には染色されなかった。潰瘍底には、上皮の欠損部分に一致して間質に COX-2 の発現が見られた。潰瘍底周囲の陰窩には、経時的に高度の陰窩の fission が観察された。以上より、潰瘍を覆う上皮は、上皮細胞の増殖ではなく、隣接する陰窩由来の表層上皮の移動による事が示唆された。そこで、DSS 終了後、CldU を 6 時間毎に 4 回投与し、屠殺直前に IdU で flash label して、陰窩から潰瘍底に至る細胞集団の系譜を観察した。その結果、CldU 陽性細胞は、陰窩から潰瘍底につながっており、IdU 陽性細胞は、陰窩のみに陽性であった。以上より、潰瘍底の細胞は、陰窩の細胞の移動によると結論づけた。今後、再生上皮の characterization が必要と考えられた。

## TMEPAI ファミリーの腫瘍形成における役割

渡邊幸秀、松本暢彦、前山宏太、中野なおこ、伊東史子、伊東進、加藤光保  
筑波大学大学院人間総合科学研究科実験病理学

TGF- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ )は、細胞増殖、分化、アポトーシス、細胞運動など多彩な生体反応を調節するサイトカインである。癌細胞においては、TGF- $\beta$ のシグナル伝達系に異常が生じて細胞増殖抑制作用に抵抗性を獲得し、細胞の癌化に関与することが知られている。また、癌の進展期において、TGF- $\beta$ は細胞の運動性を亢進することや血管新生を促進することによって、癌の悪性を促進していると考えられている。

TMEPAI (Transmembrane prostate androgen induced-RNA)は、TGF- $\beta$ シグナルによって発現が誘導される分子として同定された膜貫通型タンパク質であり、ヒトでは3種類のアイソフォームが知られている。また、構造の類似した C18orf1 というファミリー分子も存在している。現在までに、乳癌や大腸癌、腎細胞癌、卵巣癌などの癌組織において TMEPAI の発現が亢進しているという報告がある。実際、ヒト乳癌細胞や消化管腺腫モデルマウス (*Apc<sup>Min/+</sup>*) の小腸腺腫において TMEPAI の発現の亢進が認められた。そこで、TMEPAI ファミリーの機能について検討したところ、TMEPAI や C18orf1 は、TGF- $\beta$ シグナル伝達分子である Smad2/3 のリン酸化を特異的に抑制し、TGF- $\beta$ シグナルを阻害することが明らかになった。さらに、TMEPAI 分子中の SIM (Smad interaction motif) に変異を導入すると、Smad2/3 との結合および TGF- $\beta$ シグナル抑制作用が消失することから、TMEPAI は Smad2/3 と結合し、捕捉することによって、TGF- $\beta$ 受容体キナーゼによる Smad2/3 のリン酸化を抑制し、TGF- $\beta$ シグナルを阻害していると考えられる。

次に、腫瘍形成における TMEPAI の役割について検討した。頭頸部扁平上皮癌 HN5 細胞は、TGF- $\beta$ 刺激をしても TMEPAI の発現が弱い細胞株である。レンチウイルスベクターを用いて TMEPAI を過剰発現した HN5 細胞を樹立し、ヌードマウスの皮下に移植したところ、TMEPAI を発現した HN5 細胞では腫瘍の増殖が促進されていた。したがって、癌細胞で過剰に発現した TMEPAI が TGF- $\beta$ シグナルを抑制することで、癌の発生や悪性化に関与している可能性が示唆された。

## Tsc-22 による神経突起の形態制御と分子機構

造酒久美子、加藤光保

筑波大学大学院人間総合科学研究科実験病理学

Tsc-22 (Transforming growth factor- $\beta$ 1 stimulated clone-22) は 1992 年に TGF- $\beta$  により誘導される遺伝子としてマウス骨芽細胞から単離された。Tsc-22 は THG-1, GILZ, KIAA0669 とファミリーを形成しており、ファミリー間で Tsc-Box とロイシンジッパーが保存されている。Tsc-22 は 18kDa のタンパク質をコードしており、細胞増殖、分化、細胞死を調節することが報告されている。また、ヒト脳腫瘍や前立腺がんの増殖を抑制する活性を持ち、がん抑制遺伝子であることを示唆する報告が複数ある。しかし、哺乳類において Tsc-22 は多くの組織で発現が認められているものの、未だにその機能については不明な点が多い。当研究室では免疫組織化学法により、Tsc-22 が成体マウスの神経系に強く発現している事を見出しており、今回その生理機能について検討した。神経モデル細胞 PC-12 に Tsc-22 を過剰発現させ NGF 刺激によって神経突起伸長を誘導すると、コントロールに比べて突起伸長が起こりにくいことが確認された。さらに Tsc-22 が神経突起形成を抑制する作用機序の解明を目的として、神経細胞の成長円錐や運動中の細胞膜で活性化され神経突起伸張に関与することが知られている Rho ファミリーの低分子量 G タンパク質 (RhoA, Rac1, Cdc42) との相互作用を検討した。その結果、Tsc-22 は不活性型の RhoA と Cdc42 に結合することを見いだした。また、Tsc-22 の発現によって活性型 RhoA が減少することを示唆する結果が得られている。一方で Tsc-22 タンパク質が Rho A の活性化によって減少することを見出しており、Rho の活性調節におけるフィードバック作用もある可能性が示唆される。これらの結果から Tsc-22 は Rho ファミリー低分子量 G タンパク質の活性制御に関与しており、神経突起の形成を制御する新たなシグナル制御分子であることが示唆される。

### 連続切片の3次元再構築による腸腺腫の構造解析

稲田紘子、青山知恵、鈴木裕之、加藤光保

筑波大学大学院人間総合科学研究科実験病理学

正常腸上皮は通常1本の腺管構造を基本単位とし、腸腺腫も高分化型の管状構造からなる。しかしながら腺腫腺管が3次元空間内でどのような構造を持ち、また、腫瘍特異的な腺管構造がどのように構築されるのかについては不明な点が多い。そこで私達は、連続切片の3次元再構築を用い、腸腺腫の3次元構造の解析を試みた。*Apc<sup>Min/+</sup>*マウスは家族性大腸腺腫症のモデルマウスであり、小腸に多数の腺腫を形成する。*Apc<sup>Min/+</sup>*マウスの初期腺腫のパラフィンブロックを連続切片にして、抗 $\beta$ -catenin抗体で染色後、連続切片を重ね合わせて3次元構造解析を行った。その結果、腺腫は多数の分岐構造をもつ樹状の構造をもつことが明らかとなった。また、*Apc<sup>Min/+</sup>*マウスに、デキストラン硫酸ナトリウムを投与すると、ヒトと同様に大腸にも腺腫が形成された。これを3次元構造解析した結果、大腸腺腫も連続した樹状の腺管によって構成されることが明らかとなった。これらの結果は腺腫形成の初期段階で、腫瘍腺管が多数の分岐をしながら腫瘍を形成することを示唆している。現在腺管の組織培養法を用いて、腺管の分岐を始めとする形態変化の形成機構について検討を行っている。

## 参加者名簿

(五十音順、敬称略)

### 招待講演者

| 氏 名   | 所 属                    |
|-------|------------------------|
| 一條 秀憲 | 東京大学・大学院薬学系研究科・細胞情報学教室 |
| 大島 正伸 | 金沢大学がん研究所腫瘍遺伝学研究分野     |
| 岡本 仁  | 理化学研究所脳科学総合研究センター      |
| 椛島 建治 | 京都大学大学院医学研究科皮膚科        |
| 西山 伸宏 | 東京大学大学院医学系研究科臨床医工学部門   |
| 松本 緑  | 慶應義塾大学理工学部生命情報学科       |

### 一般参加者

| 氏 名    | 所 属                           |
|--------|-------------------------------|
| 青木 一郎  | 横浜市立大学医学部分子病理学教室              |
| 青木 茂久  | 佐賀大学医学部病因病態科学講座臨床病態病理学分野      |
| 青山 知恵  | 筑波大学大学院人間総合科学研究科              |
| 阿左見 俊  | 筑波大学大学院人間総合科学研究科              |
| 阿南 真由美 | 佐賀大学医学部病理学                    |
| 天野 嘉孝  | 国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床腫瘍病理部  |
| 石井源一郎  | 国立がん研究センター東病院 臨床開発センター臨床腫瘍病理部 |
| 井尻 大地  | 安田女子大学 薬学部 薬学科 生命薬学講座 機能形態学分野 |
| 伊藤 傑   | 国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床腫瘍病理部  |
| 伊東 史子  | 筑波大学大学院人間総合科学研究科              |
| 稲田 紘子  | 筑波大学大学院人間総合科学研究科              |
| 大森 斉   | 奈良県立医科大学分子病理学講座               |
| 沖田 結花里 | 筑波大学大学院人間総合科学研究科              |
| 落合 淳志  | 国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床腫瘍病理部  |
| 加藤 誠也  | 琉球大学大学院医学研究科細胞病理学講座           |
| 加藤 光保  | 筑波大学大学院人間総合科学研究科              |
| 菊池 泰   | 聖隷横浜病院病理診断科                   |
| 國安 弘基  | 奈良県立医科大学分子病理学講座               |
| 久保 貴紀  | 安田女子大学 薬学部 薬学科 生命薬学講座 分子細胞生物学 |
| 倉部 誠也  | 浜松医科大学 病理学第一講座 助教             |
| 小嶋 基寛  | 国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床腫瘍病理部  |

| 氏 名                  | 所 属                          |
|----------------------|------------------------------|
| 小林 真季                | 国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床腫瘍病理部 |
| 白井 秀徳                | 国立がん研究センター研究所 生化学部・リサーチレジデント |
| 相村 春彦                | 浜松医科大学                       |
| 須崎 資子                | 国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床腫瘍病理部 |
| 鈴木 裕之                | 筑波大学大学院人間総合科学研究科             |
| 千葉 俊明                | 琉球大学大学院医学研究科細胞病理学講座          |
| 千葉 政子                | 国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床腫瘍病理部 |
| 塚本 徹哉                | 三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学分野       |
| 鶴田 大輔                | 大阪市立大学皮膚科                    |
| 刀祢 重信                | 川崎医科大学・生化学                   |
| 仲谷 和記                | 大阪市立大学大学院医学研究科器官構築形態学（解剖学第二） |
| 中野 なおこ               | 筑波大学大学院人間総合科学研究科             |
| 羽地 達次                | 徳島大学大学院 HBS 研究部口腔組織学分野       |
| 馬場 良子                | 産業医科大学・医学部・第2解剖学             |
| 福沢 嘉孝                | 愛知医科大学大学院医学研究科医学教育センター（AMEC） |
| 藤井 誠志                | 国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床腫瘍病理部 |
| 前山 宏太                | 筑波大学大学院人間総合科学研究科             |
| 牧野嶋 秀樹               | 国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床腫瘍病理部 |
| 益谷 美都子               | 国立がん研究センター研究所生化学部            |
| 造酒 久美子               | 筑波大学大学院人間総合科学研究科             |
| 森本 景之                | 産業医科大学・医学部・第2解剖学             |
| 柳原 五吉                | 安田女子大学薬学部薬学科生命薬学講座分子細胞生物学    |
| 山内 稚佐子               | 国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床腫瘍病理部 |
| 山本 美保子               | 佐賀大学医学部病因病態科学講座臨床病態病理学分野     |
| 横崎 宏                 | 神戸大学大学院医学研究科病理学講座病理学分野       |
| 渡邊 幸秀                | 筑波大学大学院人間総合科学研究科             |
| Huynh Le Truong      | 筑波大学大学院人間総合科学研究科             |
| Vo Nguyen Thao Thanh | 筑波大学大学院人間総合科学研究科             |

世話人名簿

(2010年6月21日現在) (地域順, 敬称略)

|  |  |
|--|--|
| <p><b>多田光宏</b></p> <p>北海道大学遺伝子病制御研究所<br/>癌関連遺伝子<br/>〒060-0815 札幌市北区北15条西7丁目<br/>Tel: 011-706-6083, Fax: 011-706-7870<br/>e-mail: m_tada@igm.hokudai.ac.jp</p>                                  | <p><b>榎本克彦</b></p> <p>秋田大学医学部 病理病態医学講座<br/>(病理学第一)<br/>〒010-8543 秋田市本道1-1-1<br/>Tel: 018-884-6059, Fax: 018-836-2601<br/>e-mail: enomoto@med.akita-u.ac.jp</p>             |
| <p><b>笹野公伸</b></p> <p>東北大学大学院医学研究科 病理診断学<br/>〒980-0872 仙台市青葉区星陵町2-1<br/>Tel: 022-717-8049, Fax: 022-717-8053<br/>e-mail: hساسano@patholo2.med.tohoku.ac.jp</p>                                 | <p><b>堀井 明</b></p> <p>東北大学大学院医学系研究科<br/>病理病態学講座 分子病理学分野<br/>〒980-8575 仙台市青葉区星陵町2-1<br/>Tel: 022-717-8042, Fax: 022-717-8047<br/>e-mail: horii@mail.tains.tohoku.ac.jp</p>  |
| <p><b>福本 学</b></p> <p>東北大学加齢医学研究所 病理<br/>〒980-8575 仙台市青葉区星陵町4-1<br/>Tel: 022-717-8507, Fax: 022-717-8512<br/>e-mail: fukumoto@idac.tohoku.ac.jp</p>  | <p><b>野口雅之</b></p> <p>筑波大学 腫瘍病理研究室<br/>〒305-8575 つくば市天王台1-1-1<br/>Tel: 0298-53-7645, Fax: 0298-53-3350<br/>e-mail: nmasayuk@md.tsukuba.ac.jp</p>                           |
| <p><b>加藤光保</b></p> <p>筑波大学大学院人間総合科学研究科<br/>分子情報・生体制御医学専攻 分子病理学分野<br/>〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1<br/>Tel: 029-853-3159<br/>e-mail: mit-kato@md.tsukuba.ac.jp<br/>mit-ind@umin.ac.jp</p>          | <p><b>出雲俊之</b></p> <p>埼玉県立がんセンター 病理部<br/>〒362-0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室818<br/>Tel: 048-722-1111, Fax: 048-722-1129<br/>e-mail: t-izumo@cancer-c.pref.saitama.jp</p>               |
| <p><b>菅原 勇</b></p> <p>(財)結核研究所<br/>好酸菌レファレンスセンター<br/>〒204-0022 清瀬市松山3-1-24<br/>Tel: 0424-93-5075, Fax: 0424-92-4600<br/>e-mail: sugawara@jata.or.jp</p>  | <p><b>落合淳志</b></p> <p>独立行政法人国立がん研究センター<br/>東病院臨床開発センター 臨床腫瘍病理部<br/>〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1<br/>Tel: 04-7134-6855, Fax: 04-7134-6865<br/>e-mail: aochiai@east.ncc.go.jp</p> |
| <p><b>石井源一郎</b></p> <p>独立行政法人国立がん研究センター<br/>東病院臨床開発センター 臨床腫瘍病理部<br/>病理形態研究室<br/>〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1<br/>Tel: 04-7133-1111 (内5313), Fax: 04-7134-6865<br/>e-mail: gishii@east.ncc.go.jp</p> | <p><b>金井弥栄</b></p> <p>独立行政法人国立がん研究センター<br/>病理部<br/>〒104-0045 中央区築地5-1-1<br/>Tel: 03-3547-2511 (内4200), Fax: 03-3248-2463<br/>e-mail: ykanai@ncc.go.jp</p>                  |

|  |  |
|--|--|
| <p><b>益谷都美子</b></p> <p>独立行政法人国立がん研究センター<br/>生化学部<br/>〒104-0045 中央区築地 5-1-1<br/>Tel: 03-3547-2511 (内 4550)<br/>e-mail: mmasutan@ncc. go. jp</p>                                   | <p><b>坂元亨宇</b></p> <p>慶応義塾大学医学部病理学<br/>〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35<br/>Tel: 03-5363-3762, Fax: 03-3353-3290<br/>e-mail: msakamot@sc. itc. keio. ac. jp</p>  |
| <p><b>樋野興夫</b></p> <p>順天堂大学医学部病理学第二講座<br/>〒113-8421 文京区本郷 2-1-1<br/>Tel: 03-5802-1038, Fax: 03-5684-1646<br/>e-mail: ohino@med. juntendo. ac. jp</p>                             | <p><b>菊地 泰</b></p> <p>東京慈恵会医科大学 病理学第二<br/>〒105-8461 港区西新橋 3-25-8<br/>Tel: 03-3433-1111 (2231)<br/>Fax: 03-5472-0700<br/>e-mail: ykikuchi@jikei. ac. jp<br/>DD2Y-KKC@j. asahi-net. or. jp</p> |
| <p><b>青木一郎</b></p> <p>横浜市立大学大学院医学研究科<br/>分子病態免疫病理学部門 (病理学第二講座)<br/>〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9<br/>Tel: 045-787-2585 Fax: 045-786-0191<br/>e-mail: iaoki@med. yokohama-cu. ac. jp</p> | <p><b>堤 寛</b></p> <p>藤田保健衛生大学医学部 第一病理<br/>〒470-1192 豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98<br/>Tel: 0562-93-2439, Fax: 0562-93-3063<br/>e-mail: tsutsumi@fujita-hu. ac. jp</p>                                      |
| <p><b>梶村春彦</b></p> <p>浜松医科大学 病理学第一<br/>〒431-3124 浜松市半田町 3600<br/>Tel: 053-435-2220, Fax: 053-435-2225<br/>e-mail: hsugimur@hama-med. ac. jp</p>                                  | <p><b>國安弘基</b></p> <p>奈良県立医科大学分子病理学<br/>〒634-8551 橿原市四条町 840<br/>Tel: 0744-25-7308, Fax: 0744-25-7308<br/>e-mail: cooninh@zb4. so-net. ne. jp</p>  |
| <p><b>高橋 玲</b></p> <p>京都大学医学研究科 病理系腫瘍生物学<br/>〒606-8315 京都市左京区吉田近衛町<br/>Tel: 075-753-4424, Fax: 075-753-4418<br/>e-mail: rei@lmls. med. kyoto-u. ac. jp</p>                       | <p><b>仲谷和記</b></p> <p>大阪市立大学大学院医学研究科<br/>器官構築形態学 (解剖学第二)<br/>〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3<br/>Tel: 06-6645-3706, Fax: 06-6646-3603<br/>e-mail: kazuki@med. osaka-cu. ac. jp</p>                 |
| <p><b>鶴田大輔</b></p> <p>大阪市立大学大学院医学研究科 皮膚病態学<br/>〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3<br/>e-mail: dtsuruta@msic. med. osaka-cu. ac. jp</p>  | <p><b>刀禰重信</b></p> <p>川崎医科大学 生化学第一<br/>〒701-0192 倉敷市松島 577<br/>Tel: 086-462-1111 (6301), Fax: 086-462-1199<br/>e-mail: tone@med. kawasaki-m. ac. jp</p>                                      |
| <p><b>山西清文</b></p> <p>兵庫医科大学皮膚科学講座<br/>〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1 番 1 号<br/>Tel: 0798-45-6653, Fax: 0798-45-6651<br/>e-mail: kyamanis@hyo-med. ac. jp</p>                            | <p><b>横崎 宏</b></p> <p>神戸大学大学院医学系研究科<br/>生体情報医学講座外科病理学分野<br/>〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1<br/>Tel: 078-385-5640, Fax: 078-382-5479<br/>e-mail: hyoko@med. kobe-u. ac. jp</p>                      |

|   |   |
|---|---|
| <p><b>柳原五吉</b></p> <p>安田女子大学薬学部・薬学科<br/>生命薬学講座<br/>〒731-0153 広島市安佐南区安東 6-13-1<br/>Tel: 082-878-8599, Fax: 082-878-9440<br/>e-mail: yanagih@yasuda-u.ac.jp</p>                             | <p><b>安井 弥</b></p> <p>広島大学大学院医歯薬学総合研究科<br/>探索医科学講座分子病理学研究室<br/>(病理学第一講座)<br/>〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3<br/>Tel: 082-257-5145, Fax: 082-257-5149<br/>e-mail: wyasui@hiroshima-u.ac.jp</p> |
| <p><b>工藤保誠</b></p> <p>広島大学大学院医歯薬学総合研究科<br/>創生医科学専攻先進医療開発科学講座<br/>〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3<br/>Tel: 082-257-5632, Fax: 082-257-55619<br/>e-mail: ykudo@hiroshima-u.ac.jp</p>                 | <p><b>羽地達次</b></p> <p>徳島大学歯学部 口腔解剖第二<br/>〒770-8504 徳島市蔵本町 3-18-15<br/>Tel: 088-633-7321, Fax: 088-633-7342<br/>e-mail: tat-hane@dent.tokushima-u.ac.jp</p>                            |
| <p><b>小路武彦</b></p> <p>長崎大学医歯薬総合研究科<br/>発生分化機能再建学講座<br/>動的形態分子解析学分野 (解剖学第三)<br/>〒852-8523 長崎市坂本 1-12-4<br/>Tel: 095-849-7025, Fax: 095-849-7028<br/>e-mail: tkoji@net.nagasaki-u.ac.jp</p> | <p><b>青木茂久</b></p> <p>佐賀大学医学部 病因病態学講座<br/>病態病理学分野<br/>Tel: 0952-34-2238 (内 2236), Fax: 0952-34-2055<br/>〒849-8501 佐賀市鍋島 5-1-1<br/>e-mail: aokis@cc.saga-u.ac.jp</p>                   |
| <p><b>加藤誠也</b></p> <p>琉球大学医学部<br/>病態解析医科学講座<br/>細胞病理学分野<br/>〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原 207<br/>Tel: 098-895-1123, Fax: 098-895-1407<br/>e-mail: seikato@med.u-ryukyu.ac.jp</p>                |   |

#### 顧問

|  |  |
|--|--|
| <p><b>守内哲也</b></p> <p>北海道大学医学部 癌研究施設細胞制御部門<br/>〒060-0815 札幌市北区北 15 条西 7 丁目<br/>Tel: 011-706-6082, Fax: 011-706-7870<br/>e-mail: tetumori@med.hokudai.ac.jp</p> | <p><b>能勢真人</b></p> <p>愛媛大学医学部 病因・病態学講座<br/>ゲノム病理学分野 (旧病理学第二講座)<br/>〒791-8521 愛媛県東温市志津川<br/>Tel: 089-960-5269, Fax: 089-960-5271<br/>e-mail: masanose@m.ehime-u.ac.jp</p> |
|--|--|

協賛企業（五十音順）

中山商事株式会社  
山下医科器械株式会社

本シンポジウムの開催にあたりまして、皆様のご尽力とご支援に対し  
深甚なる感謝の意を表します。

第 29 回分子病理学研究会 事務局

加藤 光保

（筑波大学大学院 人間総合科学研究科 実験病理学研究室）

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

TEL&FAX : 029-853-3944

E-mail : pathology@md.tsukuba.ac.jp

# おかげさまで70周年!

中山商事株式会社は、1940年の創業から今年をもちまして70周年を迎えることができました。お客様と共にお客様より学びを教訓に歩んできた結果が今日までの中山商事を発展・存続させていただけたものとして、深く感謝しております。誠にありがとうございました。これからも1世紀また更なる未来を目指して、お客様とともに歩み続けます。お客様の益々のご発展と、変わらぬご愛顧を申し上げます。宜しくお願ひ申し上げます。

## 試薬・機器のWEBカタログ発注サイトのご紹介

無料WEBカタログ発注システム「LabIT (ラビット)」を推奨・提案しています。

WEBカタログ検索だけに留まらず、調べた商材をそのまま見積・発注でき、WEB上での検収に至るまで一環した機能を設けております。その機能と※薬品管理システムを連携することで、物品の安全管理と会計の透明性、更には定点発注での適正在庫など、更なる効率化の実現が見込まれます。毒物・劇物といった法律に定めのある薬品の管理運用にご利用ください。

※ 薬品管理システムはLabITシステムに含められません。

- メーカー各社より提供を受けた豊富なカタログデータ
- WEBカタログで調べた商品そのまま見積・発注可能
- 「お気に入り」や「購買履歴」から簡単発注
- カタログ掲載品以外もフリーハンドで発注可能
- 検索、申請、承認、在庫管理に至るまで対応
- 購買履歴等データダウンロード (CSV ファイル) 可能
- パソコンとインターネットの環境だけ、送料料・利用料不要



**LabIT** Chemistry for Life Science for Future  
www.labit.jp

ラビットに関するお問い合わせは、ラビットカスタマーセンターまでご連絡下さい **TEL 029-847-7355** **Mail info@labit.jp**

## 70th Anniversary 中山商事株式会社



■ 本社  
茨城県日立市南町 17-5  
TEL 0294-22-0291 FAX 0294-22-1077

○ 日立営業所  
茨城県日立市南町 17-2  
TEL 0294-22-0291 FAX 0294-22-0937

○ 水戸営業所  
茨城県水戸市大町三丁目 4-10 3  
TEL 029-275-2591 FAX 029-275-2592

○ 茨城営業所  
茨城県つくば市北一丁目 11-31  
TEL 029-847-7355 FAX 029-847-6135

○ 船橋営業所  
茨城県つくば市南町 4-10  
TEL 0299-944-0721 FAX 0299-944-0723

○ 小金営業所  
茨城県取手市南町 25-7  
TEL 0296-22-7111 FAX 0296-22-7125

○ 赤松営業所  
茨城県鹿嶋市南町 35-20  
TEL 0299-69-7071 FAX 0299-69-7070

○ 水戸営業所  
茨城県水戸市中央町 4-15 3  
TEL 029-6-23-7032 FAX 029-6-76-0022

○ 日立営業所  
茨城県日立市南町南町 13-1  
TEL 0293-84-2421 FAX 0293-84-2422

○ 日立営業所  
茨城県日立市南町南町 13-1  
TEL 0294-22-2715 FAX 0294-22-2032

○ 日立営業所  
茨城県日立市南町南町 104-3  
TEL 0293-23-0221 FAX 0293-21-1122

○ 日立営業所  
茨城県日立市南町南町 2-5-5  
TEL 025-267-521 FAX 025-267-025

■ 物流センター  
茨城県日立市南町南町 114-1  
TEL 0294-24-5125 FAX 0294-24-5126

■ 日立営業所  
茨城県日立市南町南町 114-1  
TEL 0294-24-5125 FAX 0294-24-5126



医療機器事業

医療をサポートするというプライド。

低侵襲治療事業

最新技術でヒトに負担を少なく。

メディカルサービス事業

理想を語り合う。今を見つめる。

医療情報事業

目に見えないからこそ確かなものに。

TMSセンター

進化する先端医療とそれを支えるサービス。

## 山下医科器械株式会社

本 社 / 〒810-0004 福岡市中央区渡辺通3丁目6-15 NOF天神南ビル5F/6F  
TEL092-726-8200(代)

筑後支社 / 〒839-0801 久留米市宮ノ陣3丁目2-36  
TEL0942-31-1166

福岡 福岡西 北九州 筑豊 大牟田 佐賀 唐津 武雄 長崎 佐世保 長崎中央 島原 五島 対馬  
熊本 八代 天草 大分 中津 宮崎 鹿児島 広島 医療環境センター

# おかげさまで70周年!

中山商事株式会社は、1940年の創業から今年まで70周年を迎えることができました。お客様と共にお客様より学びを教訓に歩んできた結果が今日までの中山商事を発展・存続させていただけれたものとして、深く感謝しております。誠にありがとうございました。これからも1世紀また更なる未来を目指して、お客様とともに歩み続けます。お客様の益々のご発展と、変わらぬご愛顧を賜りますよう、宜しくお願い申し上げます。

## 試薬・機器のWEBカタログ発注サイトのご紹介

無料WEBカタログ発注システム「LabIT(ラビット)」を推奨・提案しています。

WEBカタログ検索だけに留まらず、調べた商材をそのまま見積・発注でき、WEB上での検収に至るまで一環した機能を設けております。その機能と※薬品管理システムを連携することで、物品の安全管理と会計の透明性、更には定点発注での適正在庫など、更なる効率化の実現が見込まれます。毒物・劇物といった法律に定めのある薬品の管理運用にご利用ください。

※薬品管理システムはLabITシステムに連携できません。

- メーカー各社より提供を受けた豊富なカタログデータ
- WEBカタログで調べた商品をそのまま見積・発注可能
- 「お気に入り」や「購買履歴」から簡単発注
- カタログ掲載品以外もフリーハンドで発注可能
- 請求、申請、承認、在庫管理に至るまで対応
- 購買履歴等データダウンロード(CSVファイル)可能
- パソコンとインターネットの環境だけ、送料・手数料不要



**LabIT** Chemistry for the Science for Future  
www.labit.jp

ラビットに関するお問い合わせは、ラビットカスタマーセンターまでご連絡下さい **TEL 029-847-7355** **Mail info@labit.jp**

70th Anniversary 中山商事株式会社

みんなでのより強会社  
ホームページ



■ 本社  
茨城県日立市浦町17-5  
TEL 029-22-5291 FAX 029-22-1077

■ 日立支店  
茨城県日立市浦町の17-2  
TEL 029-22-0291 FAX 029-22-0907

■ 水戸支店  
茨城県水戸市大町三丁目1番10号  
TEL 029-27-2291 FAX 029-27-2292

■ 武蔵野支店  
東京都武蔵野市小宮山1-1-1  
TEL 029-847-7355 FAX 029-847-6135

■ 札幌支店  
北海道札幌市東区南14丁目  
TEL 011-846-4010 FAX 011-846-4013

■ 仙台支店  
宮城県仙台市青葉区1-1-1  
TEL 029-27-7111 FAX 029-27-7112

■ 盛岡支店  
秋田県盛岡市西2-1-1  
TEL 019-64-7107 FAX 019-64-7109

■ 仙台支店  
宮城県仙台市青葉区大倉1-1-1  
TEL 022-62-7111 FAX 022-62-7112

■ 岡山支店  
岡山県岡山市東区南橋本1-1-1  
TEL 029-84-2911 FAX 029-84-2912

■ 山口支店  
山口県山口市南町1-1-1  
TEL 029-22-2111 FAX 029-22-2112

■ 福岡支店  
福岡県福岡市東区南門外1-1-1  
TEL 029-22-2111 FAX 029-22-2112

■ 佐賀支店  
佐賀県佐賀市東区南門外1-1-1  
TEL 029-22-2111 FAX 029-22-2112

■ 新潟センター  
新潟県117市山形町字...11 1066-1  
TEL 0254-34-5105 FAX 0254-25-2125

■ 山形支店  
山形県山形市山形町1-1-1  
TEL 0234-21-2448 FAX 0234-21-1150

■ 福島支店  
福島県福島市南町1-1-1  
TEL 0249-22-2111 FAX 0249-22-2112

■ 茨城支店  
茨城県水戸市大町三丁目1番10号  
TEL 029-27-2291 FAX 029-27-2292

■ 群馬支店  
群馬県高崎市南高崎1-1-1  
TEL 027-22-2111 FAX 027-22-2112

■ 栃木支店  
栃木県宇都宮市南町1-1-1  
TEL 028-22-2111 FAX 028-22-2112

