

The 50th Scientific Meeting of the Japanese Medical Society for
Lung Surfactant and Biological Interface

日本肺サーファクタント・ 界面医学会 (旧 日本界面医学会)

第50回記念学術研究会

肺サーファクタントおよび界面現象に関する学術集会

会期 2014年 10月25日(土)

会場 マリオス 盛岡地域交流センター

会長 千田 勝一 岩手医科大学小児科学講座

会長代行 諏訪部 章 岩手医科大学臨床検査医学講座

日本肺サーファクタント・界面医学会 第50回記念学術研究会 開催のご挨拶

日本肺サーファクタント・界面医学会第50回記念学術研究会

会 長 千田 勝一 岩手医科大学医学部 小児科学講座 教授

会長代行 諏訪部 章 岩手医科大学医学部 臨床検査医学講座 教授

平成26年10月25日(土)、第50回記念学術研究会を盛岡にて開催することになりました。本学術研究会は、本学会理事長である千田勝一先生(岩手医科大学医学部小児科学講座教授)が準備を進めてまいりましたが、千田先生におかれましては、本年6月に病気を患われ闘病生活に入られたため、千田会長のご意向を受け、事務局を担当している私、諏訪部が会長代行を務めることになりました。時間の迫りくる中、小児科学教室の医局の先生方のご協力のおかげで何とか開催にこぎつけることができました。

本学会は、昭和44年12月13日に大阪で開催された第1回肺表面活性研究会(吉川清会長、大阪大学)を前身として産声を上げ、昭和50年に日本界面医学会として正式発足し、同年12月13日に東京で第1回学術研究会(千田信和会長、東京女子医大)が開催されました。その後、昭和60年の第21回までは年2回の開催、昭和61年からは年1回の開催となりました。肺表面活性研究会の発足から45年、日本界面医学会の発足から39年の大変歴史ある学会です。この間、岩手県での開催は、第18回、第30回、第40回、第42回に引き続き5回目になります。歴史ある本学術研究会の節目の大会が盛岡で開催されることは大変光栄なことでもあります。

今回は、歴代会長講演2題、国内外から海外招請講演、特別講演、話題提供、会長代行講演(ランチョンセミナー)と盛りだくさんで、一般演題の応募はなしとしました。特別講演として、はるばる米国から Weaver 教授にお越しいただき、「Genetic Disorders of Surfactant Homeostasis」と題した講演をお願いしました。また、国内からは肺幹細胞研究の第一人者である東北大学の久保先生に「肺胞Ⅱ型上皮細胞および肺胞上皮幹細胞の解析」と題

した講演を頂きます。いずれも肺サーファクタントに関わる最先端の研究成果をご紹介いただく予定です。また、第50回の記念大会を祝して、高橋敬治先生、黒木由夫先生の両歴代理事長から、本学会の歴史的経緯を踏まえ、ご自身の研究と本学会との関わりを中心にご講演いただく予定です。その他、話題提供、ランチョンセミナーを企画しました。いずれも肺サーファクタント研究の醍醐味を堪能していただけるものと確信しております。

盛岡は東京から新幹線「はやぶさ」で2時間14分と非常にアクセスがよくなりました。10月末の盛岡は、紅葉の季節と相まって、冠雪の岩手山、市内を流れる北上川、雫石川、中津川が織りなす風景は一段と鮮やかな顔を見せてくれるでしょう。三陸の海の幸、山菜などの山の幸もちょうど旬ですし、前沢牛、冷麺・ジャジャ麺・わんこそばなど、盛岡の食に舌鼓を打っていただけるものと確信します。さらに、2011年3月に発生した東日本大震災の被災地（盛岡市内からバスで約2時間）に足を延ばされてはいかがでしょう。依然として復興が進まぬ三陸沿岸の被災地の状況を見学していただければ、継続した被災地復興支援の必要性を実感していただけるでしょう。

最後に、記念すべき第50回学術研究会にぜひたくさんの方にご参加頂き、成功裏に開催されますことを祈念しまして、会長代行の開催の挨拶とさせていただきます。

平成26年10月吉日

役員会(理事会・評議員会)のご案内

役員会(理事会・評議員会同時開催)：

日 時：10月24日(金) 17時00分

場 所：マリオス 盛岡地域交流センター
18階 182会議室(P5参照)

学術研究会のご案内

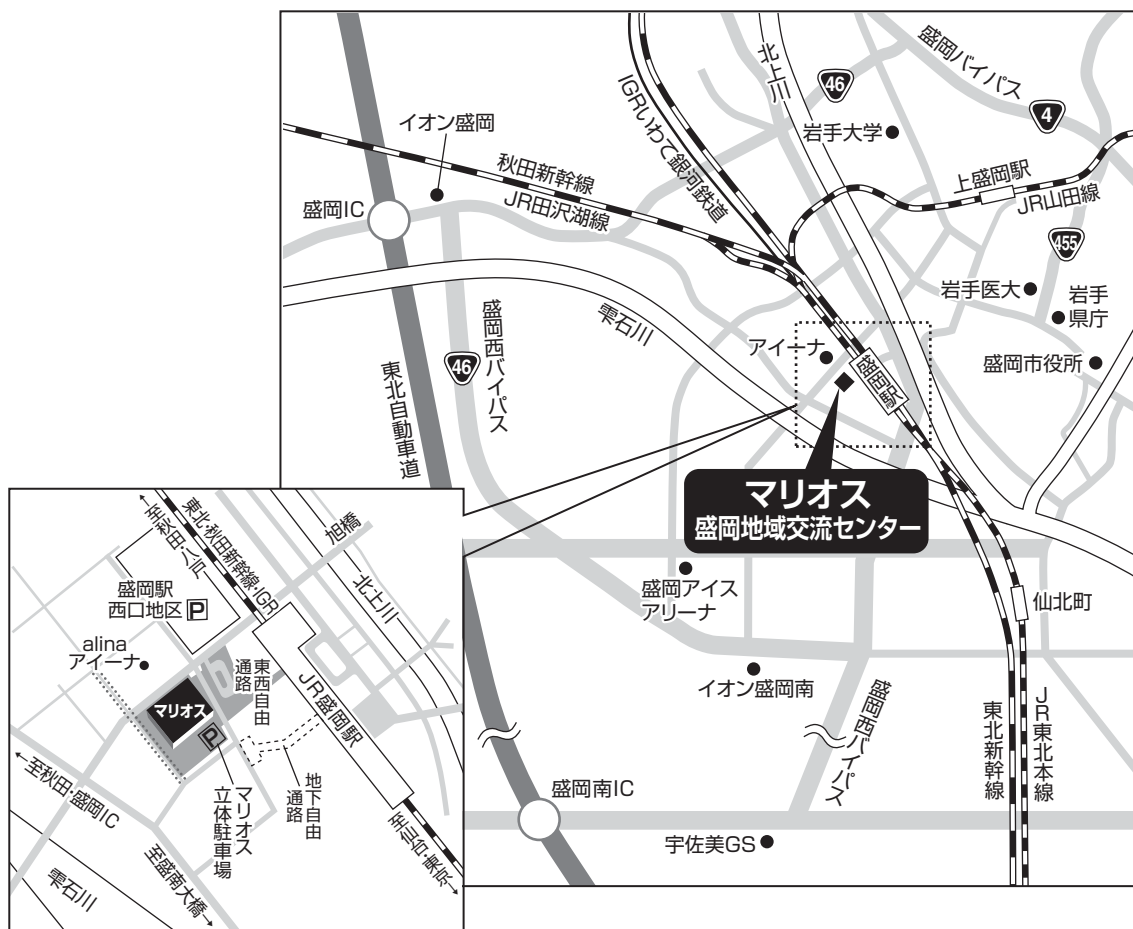
受付開始：10月25日(土) 8時00分

研 究 会：10月25日(土) 8時35分～14時30分

場 所：マリオス 盛岡地域交流センター
18階 183～186会議室(P5参照)

会場周辺図

マリオス | 〒020-0045 岩手県盛岡市盛岡駅西通2丁目9-1
盛岡地域交流センター | TEL : 091-621-5000(代表)

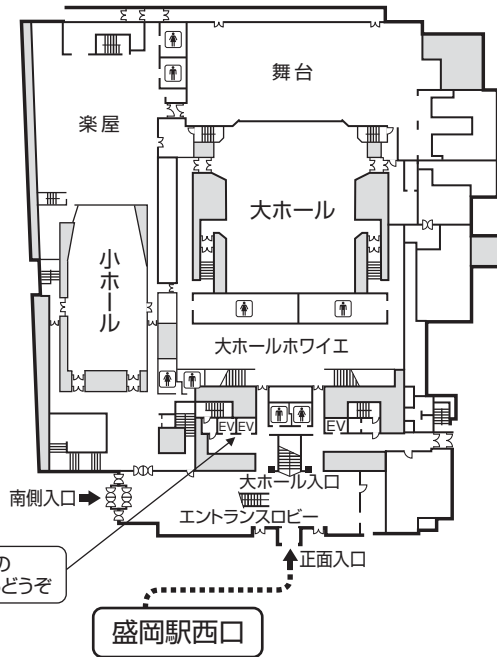


アクセス

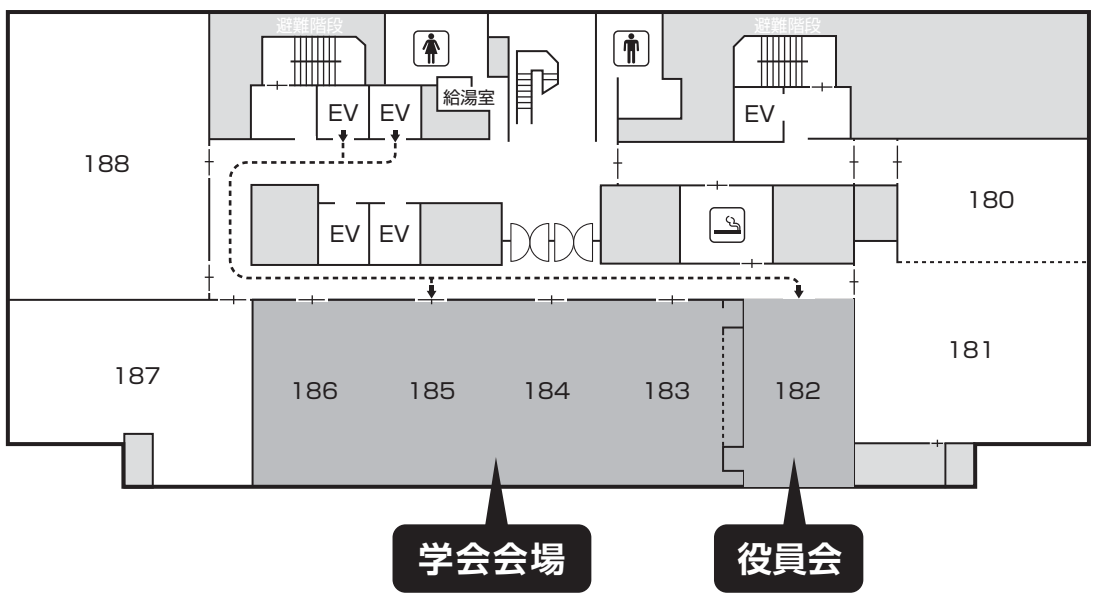
- 盛岡駅から徒歩3分
- 東北自動車道盛岡ICから15分
- 花巻空港から特急バスで40分

フロア図

1F



18F



プログラム

※講演内容、時間につきましては今後変更の可能性がありますので予めご了承ください。

8:35～8:40

開会挨拶

第50回記念学術研究会会長代行 諏訪部 章(岩手医科大学)

8:40～9:20

歴代理事長講演 1

座長：小林 勉(介護老人保健施設ゆうゆうハウス)

〔日本肺サーファクタント・界面医学会の生い立ち、軌跡と私の関わり
一肺の気腫化、線維化とII型肺胞上皮と一〕

高橋 敬治 医療法人社団松柏会 至誠堂総合病院

9:20～10:00

歴代理事長講演 2

座長：長 和俊(北海道大学)

〔肺コレクチン(サーファクタント蛋白質 SP-A、SP-D)の研究〕

黒木 由夫 札幌医科大学医学部 医化学講座

10:00～10:30

話題提供

座長：高橋 敬治(至誠堂総合病院)

〔人工的に水槽内で夏眠させたアフリカ産ハイギョ
(プロトプテルス・エチオピクス、巨大なものを含む)
肺サーファクタント・ラメラ構造体の発生機序に関する電顕的研究〕

松村 豪一 医療法人社団彩優会 秋谷病院

10:30～10:50

コーヒーブレイク

10:50～11:50

特別講演

座長：磯濱 洋一郎（東京理科大学）

〔 肺胞Ⅱ型上皮細胞および肺胞上皮幹細胞の解析 〕

久保 裕司 東北大学 先進感染症予防学寄付講座

12:00～13:00

ランチョンセミナー（会長代行講演）

座長：長内 和弘（金沢医科大学）

〔 肺胞Ⅱ型上皮細胞の形態（静的および動的）と機能 〕

諏訪部 章 岩手医科大学医学部 臨床検査医学講座

13:00～13:10

総 会

13:10～13:20

休 憩

13:20～14:20

海外招請講演

座長：黒木 由夫（札幌医科大学）

〔 Genetic Disorders of Surfactant Homeostasis 〕

Timothy E. Weaver, Ph.D. Cincinnati Children's Research Foundation

14:25～14:30

開会挨拶

第50回記念学術研究会会長代行 諏訪部 章（岩手医科大学）

抄 録

歴代理事長講演1

歴代理事長講演2

話 題 提 供

特 別 講 演

ランチョンセミナー
(会長代行講演)

海外招請講演

日本肺サーファクタント・界面医学会の生い立ち、 軌跡と私の関わり — 肺の気腫化、線維化とⅡ型肺胞上皮と —

高橋 敬治

医療法人社団松柏会 至誠堂総合病院

日本肺サーファクタント・界面医学会の出発の母体となったのは1969年12月13日に大阪で開催された肺表面活性研究懇話会である。この懇話会は年2回開催され、第13回まで開催された。その記録である「医学と界面活性」第7巻を発行した1976年の理事会、評議員会で学会にすべく提案され、学会名称を「日本界面医学会」とし、日本学術会議の学協会に申請し承認された。「医学と界面活性」7巻第1号を事実上の日本界面医学会の第一号機関誌「日本界面医学会雑誌」(Journal of Japanese Medical Society for Biological Interface)として新たな出発をした。

日本界面医学会雑誌第一号の巻頭言の中で吉川 清先生は、それまでの経緯に触れ、「日本における肺表面活性の研究は、着々とその成果を示し、この学会は世界的にユニークな研究発表の場となった。これらの研究発表の場、あるいは発表する機関誌を権威あるものにすることができたことはうれしい限りである。」と述べておられます。

その後の経過の中で1994年頃から特に若手会員数の減少が目立ち、学会の内容が理解しやすい学会名称に変更すべきでないかとの提案が2004年頃から出された。2006年第42回日本界面医学会の理事会・評議員会で学会名称を「日本肺サーファクタント・界面医学会」とすることが提案され了承された。これを受け機関誌も「日本肺サーファクタント・界面医学会雑誌」(Journal of Japanese Medical Society for Lung Surfactant and Biological Interface)とし2007年の

第38巻から、A4版とし表紙、書式ともに刷新され今日に及んでいます。

本講演では本学会の生い立ちとその軌跡にふれ、肺に特異的な組織傷害には、組織特異性の高い肺胞Ⅱ型上皮細胞が、その発症に深く関わっているはずだとの仮説のもと、Ⅱ型上皮について理解を深めるために、私たちが日本界面医学学会に入会した経緯とそこで得られた結果について触れたいと考えています。

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

肺コレクチン(サーファクタント蛋白質 SP-A、SP-D)の研究

黒木 由夫

札幌医科大学医学部 医化学講座

King らによって肺サーファクタントのアポ蛋白質が初めて精製されたのが1973年である。現在、我々がSP-A (surfactant protein A) と呼んでいる蛋白質である。SP-A に関する初期の研究は、リン脂質との相互作用と肺胞Ⅱ型細胞を舞台にした研究が中心で、SP-A はサーファクタントリン脂質の代謝動態制御に関わっていることが示唆された。1985年 White らが cDNA クローニングに成功すると、そのユニークな構造、すなわち、コラーゲン様ドメインとレクチンドメインを持つC型レクチンの構造を有することが分かった。マンノース結合レクチン (MBL) と同じファミリーに属しているため、SP-A も生体防御機能を有することが示唆され、研究が進展した。Crouch らによって2番目の親水性サーファクタント蛋白質 (SP-D) が見いだされ、3つの蛋白質共通の構造であるコラーゲン (collagen) 様領域とレクチン (lectin) ドメインを有することから、これらの蛋白質はコレクチン (collectin) と呼ばれるようになった。

ノックアウトマウスの解析から、SP-A と SP-D の自然免疫生体防御機能の重要性が示され、生体防御レクチンとしての肺コレクチンの研究が進展した。細菌やウイルスに対して直接作用して感染を防ぐとともに、感染等に伴う炎症を抑制し、肺上皮を過剰な炎症から防御している。肺コレクチンは、常に病原微生物侵入の危険に曝されている肺の First Line Defense として重要な生体因子である。最近、コレクチンが抗腫瘍活性を持つことを示唆する研究も報告され、注目されている。コレクチンは肺に豊富に発現しているが、微量ながら、他臓器粘膜上皮でも発現が確認され、異所性コレクチンの新たな機能も示唆されている。

人工的に水槽内で夏眠させたアフリカ産ハイギョ (プロトプテルス・エチオピクス、巨大なものを含む) 肺サーファクタント・ラメラ構造体の発生機序に 関する電顕的研究

松村 豪一

医療法人社団彩優会 秋谷病院

アフリカ産ハイギョは、雨の一滴も降らない、数ヶ月におよぶ真夏であっても沼底で生き延びることが知られている。演者はここに注目して、水槽内で人工的にハイギョを夏眠させて肺サーファクタント・ラメラ構造体を電顕的に研究してきた。すると、通常の水中で生活しているハイギョよりも夏眠させたハイギョの方が肺サーファクタント・ラメラ構造体の数も量も増えることに気が付いた。このことは、これまでの研究で明白になったので、肺サーファクタント・ラメラ構造体の発生機序を追究するのに好都合と考え、更に電子顕微鏡下に観察をつづけ、幾つかの知見を得たので報告する。

折りしも、アフリカ産ハイギョ(プロトプテルス・エチオピクス)の体長92cmにもおよぶ巨大なものが入手できたので、このハイギョを4ヶ月夏眠させて、本研究に供した。ハイギョの肺サーファクタントの細胞内輸送経路として、核、ER、ゴルジ装置、多胞体(MVB)、Composite Body(CB)、Lamellar Body(LB)の流れを確かに捉えることが出来た。と同時に、古くなったサーファクタントは、小さな凝集物となり、肺胞Ⅱ型上皮細胞へエンドサイトーシスにより取り込まれ、再利用されることが知られている。そこでマクロファージに注目して調べたところ、ラメラ構造体がつながっているところに気づいた。これは、臨床的には、GM₁ガングリオドーシスの患者に見られるものと同様であった。これは正にライソゾーム系に高電子密度の層状膜様物を取り込まれたものと解釈された。エン

ドサイトーシスによって取り込まれるルートについて貴重な示唆が与えられた。
なお、開口分泌様式については、急速型と緩慢型が認められた。

肺サーファクタントの発生機序の解明はほんの糸口についたばかりかもしれませんが、本研究によって大きな示唆が与えられました。とても感謝いたしております。

肺胞Ⅱ型上皮細胞および 肺胞上皮幹細胞の解析

久保 裕司

東北大学 先進感染症予防学寄付講座

臓器の恒常性維持・傷害後の機能修復のため、組織固有の幹細胞が存在している。この組織幹細胞の機能低下・数の減少は様々な病態に關与する。肺胞レベルにおける幹細胞は、肺胞Ⅱ型上皮細胞と考えられてきた。その理由は、1) ARDSや高濃度酸素曝露などの肺胞傷害において、Ⅱ型上皮細胞の過形成(増殖)が病理学的に認められること、2) Ⅱ型上皮細胞を培養すると形態学的に肺胞Ⅰ型上皮様の細胞に変化分化することからである。そして、肺胞の修復は、Ⅰ型細胞傷害脱落→Ⅱ型細胞の過形成→Ⅰ型細胞への分化→修復という過程と考えられてきた。しかし、幹細胞としてのⅡ型上皮細胞が傷害を受けた場合、それを補う細胞が肺内に存在するかは明らかではなかった。近年、肺胞Ⅱ型上皮細胞より系譜として上層に位置しⅡ型細胞に分化しうる幹細胞群が、マウスおよびヒト肺組織より分離同定されてきた。ヒト肺組織では、SP-C⁺/CD90⁺細胞、c-kit⁺細胞、E-cadherin⁺/Lgr6⁺細胞の3種類が肺胞上皮細胞への分化能を持つ組織幹細胞として報告されている。肺組織より分離した肺胞Ⅱ型上皮細胞は継代培養が困難で、長期にわたる機能解析や創薬研究に応用することは難しい。しかし、これらヒト肺組織幹細胞は継代培養が可能であるため、現在我々はヒト肺由来肺胞上皮幹細胞を用いた創薬研究を進めている。また、いままで困難であった肺胞構成細胞の単離法を開発し、背景疾患の違いによる肺胞Ⅱ型上皮細胞の機能変化に関する解析を進めている。そこで、肺胞上皮幹細胞とその応用の成果を報告するとともに、Ⅱ型上皮細胞の系譜・疾患の違いによる關与幹細胞の違いの可能性について議論する。

肺胞Ⅱ型上皮細胞の形態 (静的および動的)と機能

諏訪部 章

岩手医科大学 臨床検査医学講座

肺胞Ⅱ型上皮細胞(Ⅱ型細胞)は、肺サーファクタント分泌や肺胞環境維持など重要な役割を果たしている。肺胞内面を被覆する扁平な肺胞Ⅰ型細胞に対して、Ⅱ型細胞は毛細血管が密集する肺胞の隅(コーナー)に位置し、立方体を維持している。我々は、ラット肺より分離したⅡ型細胞を培養し、その機能の発現には細胞形態が深くかかわっていることを明らかにしてきた。また培養Ⅱ型細胞を動的に観察することで、肺サーファクタント分泌や肺胞上皮細胞の活発な水分輸送(ドーム形成)に関する新しい知見を見出してきた。今回の講演ではⅡ型細胞の形態と機能について、これまでの我々の研究成果で明らかになった知見を中心に紹介する。

1. Ⅱ型細胞の新しい分化維持システムの開発 ～肺サーファクタント特異蛋白とリン脂質合成酵素の遺伝子発現を指標とした検討～

肺サーファクタントの4割を占めるリン脂質、ジパルミトイルホスファチジルコリンの合成機構に関連する遺伝子として、リゾホスファチジルコリンアシル転移酵素(LPCAT)1が2006年に同定された。LPCAT1はⅡ型細胞に特異的に発現することからサーファクタント合成への関与が強く示唆されている。LPCAT1と肺サーファクタント合成の関係を調べるには、培養Ⅱ型細胞を用いた検討が必要であるが、LPCAT1は、Ⅱ型細胞の分離直後は強く発現しているものの、培養時間の経過とともに発現が低下してしまう。これに対し我々は、コラーゲンゲル上で培養したⅡ型細胞を受動的に収縮させ立方体の形態を回復することで、SP-CおよびLPCAT1の発現が回復することを見出した。Ⅱ型細胞の肺サーファクタント合成にはⅡ型細胞の形態保持が必須であることが示された。

2. Ⅱ型細胞からの肺サーファクタント分泌の動的観察

Ⅱ型細胞は肺サーファクタントを合成し肺胞腔に分泌する。従来この過程

は、細胞内に合成・貯蔵された層状封入体が、様々な薬理刺激を受けて開口分泌により細胞外に放出されると信じられてきた。しかし、この仮説は、電子顕微鏡などの静的な形態学的観察、培養Ⅱ型細胞とラジオアイソトープを用いた細胞生物学的あるいは薬理的観察を根拠としていた。この仮説が正しければ、Ⅱ型細胞からのサーファクタント分泌の瞬間をダイナミックな映像として捕らることができるはずである。演者らは、10数年来その瞬間を捉えるべく観察を行ってきたが、その決定的瞬間を捉えることはできなかった。しかし、単離Ⅱ型細胞の微分干渉像ならびに電顕像から偶然、Ⅱ型細胞から泡状の構造物がゆっくりと噴出する動画映像を捉えた。この観察結果から、Ⅱ型細胞は肺サーファクタントを短時間で細胞外に放出するのではなく、開口後、層状封入体を突出させることで直接気相-液相界面に肺サーファクタントを供給するのではないかと言う仮説を立てた。

3. Ⅱ型細胞モノレイヤーに形成されるドームの動的観察

Ⅱ型細胞をプラスチックプレート上で培養すると、細胞付着後24～48時間後に細胞単層(モノレイヤー)が形成される。その後、Ⅱ型細胞の apical から basal への活発な水分輸送能を反映し、ドーム形成(モノレイヤー下面に水分が貯留しモノレイヤーの一部が盛り上がる現象)がいたるところに観察される。このドームは、いったん形成されるとそのままの状態が保持される静的な構造体であると考えられてきた。しかし、我々は、培養装置付き蛍光・位相差顕微鏡 BioStation IMQ(ニコン)でこのドームを長時間観察すると、下記のような特徴があることを見出した。

- 1) 細胞間隙が残存している間、ドーム形成は認められなかった。
- 2) 直径400 μ m、高さ100 μ mに達するドームが観察できた。
- 3) ドームは形成と消失を繰り返した。1つのドーム形成に要する時間は30分～3時間であり、同じ時間をかけて消失した。
- 4) 孔付きのセル・インサート上で培養した場合、ドーム形成は認められなかった。
- 5) 肺胞マクロファージやⅡ型細胞由来とされる A549細胞ではドーム形成は認められなかった。

以上より、Ⅱ型細胞のドーム形成とその消失は、水分輸送を調整する薬剤や生体内因子の評価に役立つ可能性が示唆された。

Genetic Disorders of Surfactant Homeostasis

Timothy E. Weaver, Ph.D.

Cincinnati Children's Research Foundation

Surfactant treatment, together with improvements in the general care of preterm infants, is the major success story in neonatology. The biology behind this clinical success is surprisingly complex and, more than two decades after the advent of surfactant-based therapy, is incompletely understood. This knowledge gap is exemplified by unexplained respiratory distress syndrome (RDS) and interstitial lung disease (ILD) in term infants and children, respectively. Genetic mutations that affect the synthesis, secretion, recycling or degradation of surfactant components can lead to quantitative and/or qualitative changes in the alveolar surfactant pool that, in turn, result in acute RDS or ILD variably diagnosed as desquamative interstitial pneumonitis, chronic pneumonitis of infancy, non-specific interstitial pneumonitis, pulmonary alveolar proteinosis, or idiopathic pulmonary fibrosis. A key component of both endogenous and clinical surfactants is surfactant protein (SP-) B and SP-C. Mutations in the gene encoding SP-B (*SFTPB*) disrupt intracellular packaging of surfactant, inhibit formation/function of the alveolar surface film, and block maturation of SP-C, resulting in lethal neonatal RDS. In contrast, mutations in the gene encoding SP-C (*SFTPC*) are rarely associated with RDS and are more frequently detected in infants, children, and adults with ILD. Mice expressing disease-associated *SFTPC* alleles do not develop ILD, underscoring the requirement of environmental and/or genetic stressors for

the onset, progression, and severity of disease. Mutations in the gene encoding ABCA3 disrupt intracellular trafficking of surfactant phospholipids, leading to altered alveolar surfactant composition and lung function and, ultimately, death shortly after birth. Expression of *SFTPB*, *SFTPC*, and *ABCA3* is regulated by the transcription factor TTF-1, encoded by *NKX2.1*, and mutations resulting in haploinsufficiency are associated with severe neonatal lung disease and/or ILD in childhood. Collectively, mutations in *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*, and *NKX2.1* account for up to 75% of children that have unexplained lung pathology consistent with surfactant dysfunction. Although mutations in *CSF2*, *CSF2R*, and *GPR116* may contribute to the remaining 25%, these alleles are all associated with a PAP-like phenotype. Thus, it is likely that mutations in other genes associated with surfactant homeostasis also contribute to acute and chronic lung disease in infancy and childhood.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

日本肺サーファクタント・界面医学会
第50回記念学術研究会 プログラム・抄録集

会 長：千田 勝一（岩手医科大学医学部 小児科学講座）

会長代行：諏訪部 章（岩手医科大学医学部 臨床検査医学講座）

発 行 所：〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1
岩手医科大学 小児科学講座
TEL：019-651-5111

出 版： 株式会社セカンド
<http://www.secand.jp/>

〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F
TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025

