

The 49th Annual Meeting of The Japanese Society for Matrix Biology and Medicine

第49回

日本結合組織学会学術大会

プログラム・抄録集

JSMBM2017

英虞湾

会 期：平成 29 年 6 月 16 日(金)・17 日(土)

会 場：三重県総合文化センター

〒514-0061 三重県津市一身田上津部田 1234

電 話：(代表)059-233-1111

U R L：<http://www.center-mie.or.jp/>

大会長：吉田 利通(三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学)

The 49th Annual Meeting of The Japanese Society for Matrix Biology and Medicine

第 49 回
日本結合組織学会学術大会
プログラム・抄録集

会 期：平成 **29** 年 **6** 月 **16** 日(金)・**17** 日(土)

会 場：三重県総合文化センター

〒514-0061 三重県津市一身田上津部田 1234

電 話：(代表)059-233-1111

U R L：<http://www.center-mie.or.jp/>

大会長：吉田 利通(三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学)

ご挨拶

第49回日本結合組織学会学術大会

大会長 吉田 利通

(三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学)

この度、第49回日本結合組織学会学術大会を、2017年6月16日(金)・17日(土)に三重県津市の三重県総合文化センターで開催させていただきます。ほぼ半世紀に渡って開催されてきた伝統ある学会の学術大会を主催させていただくことを名誉に思い、会員の皆様ならびにご協力いただいている関係者各位に心より御礼申し上げます。

今回の海外招待講演は、がんにおけるテネイシン-Cの役割について精力的に研究を進めておられる、ストラスブルグ大学のGertraud Orend先生にお願いいたしました。これに加えて、テネイシン-CをプロトタイプのひとつとするMatricellular proteinsのシンポジウムを企画いたしました。複数のMatricellular proteinsについて、多方面の観点からご発表頂けると期待しております。学会員に加えて、東工大の工藤明先生にもご参加いただきました。海外からは、古くからの知り合いであり、海外でご活躍中のメリーランド大学の岩本資巳先生とリバプール大学の酒井尚雄先生に来ていただきました。岩本先生にはランチョンセミナーで腱について、酒井先生にはマイスターセミナーで肝線維化についてそれぞれ講演をしていただきます。日本から海外に出ていく若い研究者が減少していることが、最近のニュースなどで話題になっています。本学会の若い研究者や学生の方々が良い刺激を受けて、海外に出ていく勇気を持っていただくことを期待しています。また、今大会ではワークショップの企画を公募し、5課題のワークショップを企画していただきました。どの課題も興味深く、より掘り下げた形での活発な意見交換の場になればと考えています。一般演題で口演を希望された方は全員口頭での発表になりました。そのため、Young investigator award (YIA) の審査のため、YIAへ応募された方はポスターでの発表もお願いすることになります。ご協力をお願いします。また、比較的大きな会場を確保しましたので、情報交換会と並行してポスター討論を行います。

結合組織・細胞外マトリックスを総合的に取り扱い、その基礎と臨床を橋渡しするのが本学会の目指すところだと思います。学術的に高いレベルであることはもちろん、さらに参加して楽しい学術大会を目指して準備を進めてきています。この領域のますますの発展と学会員のさらなる増加を祈念して、三重の地でお待ちしております。

平成 29 年 6 月

大会組織委員
学術大会長

吉田 利通
(三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学分野)

組織委員 (三重大学)

伊藤 正明 (循環器・腎臓内科学)
伊佐地秀司 (肝胆膵・移植外科学)
片山 直之 (血液・腫瘍内科)
近藤 峰生 (眼科学)
坂倉 照好 (三重大学名誉教授)
佐久間 肇 (放射線医学)
島岡 要 (分子病態学)
新保 秀人 (胸部心臓血管外科学)
鈴木 秀謙 (脳神経外科学)
須藤 啓広 (運動器外科学・腫瘍集学治療学)
野本 由人 (放射線腫瘍学)

プログラム委員 (三重大学)

今中 恭子 (修復再生病理学、マトリックスバイオロジー研究センター)
島岡 要 (分子病態学)
鈴木 秀謙 (脳神経外科学)
長谷川正裕 (運動器外科学・腫瘍集学治療学)
宮本 啓一 (工学研究科分子素材工学専攻素材化学)
(ワークショップ)
芦田 昇 (京都大学大学院医学研究科 循環器内科学)
磯貝 善蔵 (国立長寿医療研究センター)
齋藤 正寛 (東北大学大学院歯学研究科 歯科保存学分野)
長谷川正裕 (三重大学大学院医学系研究科 整形外科学)
渡辺 秀人 (愛知医科大学 分子医科学研究所)

第49回学術大会事務局

浪方 美幸 (庶務)
今中 恭子 (学術)
三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学分野
〒514-8507 三重県津市江戸橋二丁目174番地
電話：(059) 231-5009, (059) 232-1111 内線 6358
FAX：(059) 231-5009
E-mail: jsmbm2017@gmail.com
HP URL: http://www.medic.mie-u.ac.jp/pathol_matrix/jsmbm2017/

各種委員会・関連行事

1. 学術大会

平成 29 年 6 月 16 日(金)、17 日(土)

三重県総合文化センター (〒514-0061 三重県津市一身田上津部田 1234)

2. 情報交換会

平成 29 年 6 月 16 日(金)18 : 20～20 : 00

三重県総合文化センター 第2 ギャラリー

3. 理事会

平成 29 年 6 月 15 日(木)16 : 30～18 : 30

ホテルグリーンパーク津 6階 菖蒲の間

(〒514-0009 三重県津市羽所町 700、津駅東口北側に隣接 Tel: 059-213-2111)

4. 評議員会

平成 29 年 6 月 17 日(土)12 : 20～13 : 20

三重県総合文化センター 多目的ホール

5. 総会

平成 29 年 6 月 25 日(土)15 : 30～16 : 30

三重県総合文化センター 多目的ホール

交通・会場案内

会場：三重県総合文化センター



- 会場は津駅から 1.8km 離れています。

中部国際空港から

高速船：セントレア高速船乗り場から 45 分 毎時 00 分発

1) 津「なぎさまち」から バスで津駅東口へ

徒歩（地下通路 エレベータあり）で西口へ回りバスで会場へ（乗換 1 回、440 円）

2) 津「なぎさまち」からタクシーで会場へ（料金 2500 円）

鉄道： 名鉄中部国際空港駅から名鉄名古屋駅へ（近鉄への連絡口あり）

近鉄名古屋から津駅へ（特急 50 分、急行 60 分）特急は指定席券必要

東京方面から

鉄道： 新幹線で JR 名古屋駅へ

1) 近鉄名古屋から津駅へ（特急 45 分～、急行 60 分）特急は指定席券必要です。

JR 名古屋駅南口を目指してください。連絡口で接続されています

2) JR 名古屋駅から JR で津駅へ（快速に連絡できれば安くすみます ただし、1 時間に一本なのであまりお勧めしません）

大阪方面から

鉄道： 近鉄難波・上本町・鶴橋から津駅へ（特急 90 分～、急行 150 分）

特急は指定席券必要です

※鉄道は近鉄・名鉄は交通系カード使用可能です。JR は一部不可です。

津駅から会場（三重県総合文化センター）へ

バス： 津駅西口（近鉄側）のロータリーからバスに乗ってください。

総合文化センター行き・夢が丘団地行き（系統番号 89）（220 円）に乗車。

※バスは交通系カードが使用可能です。

■ 三重交通バス時刻表

お問い合わせ／三重交通 中勢営業所 TEL059-233-3501

津駅西口 ➡ 総合文化センター前

系統番号 89 のバスにご乗車ください。

	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
平日	総合文化センター			22	22	22	22	22	22	22					
	夢が丘団地			8 45	45	45	45	45	45	45	45	25	7 45	25	7 45
土日祝日	総合文化センター			22		22		22		22		22	22	22	
	夢が丘団地			0 45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45

□ 臨時バスのご案内

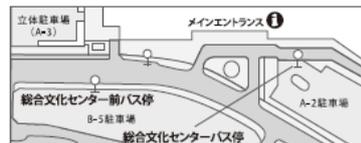
※三重県文化会館の主催公演では、開演 35 分前に津駅西口から臨時バスを運行しています。(有料) 運行スケジュールは web サイトにてご確認ください。



総合文化センター前 ➡ 津駅西口

☆は A-2 駐車場のバス停 (総合文化センター) が始発。系統番号 89 のバスにご乗車ください。

	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
平日	津駅西口	39 58	14 44	25 ☆33	9 ☆33	9 ☆33	6 ☆33	6 ☆33	9 ☆33	6 ☆33	9 ☆33	32 49	6 46	28 46	6 27
	津駅西口		3	21 ☆33	9 ☆33	9 ☆33	6 ☆33	6 ☆33	9 ☆33	6 ☆33	9 ☆33	9 ☆33	6 ☆33	6 ☆33	6 ☆33
土日祝日	津駅西口		3 39	21 ☆33	9 ☆33	9 ☆33	6 ☆33	6 ☆33	9 ☆33	6 ☆33	9 ☆33	9 ☆33	6 ☆33	6 ☆33	6 ☆33



H29.4.1現在

※臨時のシャトルバスを朝に運行します。津駅西口の発車時刻は、16 日が 8:00、8:25、8:50 の三便、17 日が 8:10、8:30、8:50 の 3 便です。乗り場は上記をご覧ください (無料)。混雑を避けるため、朝早めの時間帯のご利用をお願いします。満員の節はご容赦ください。

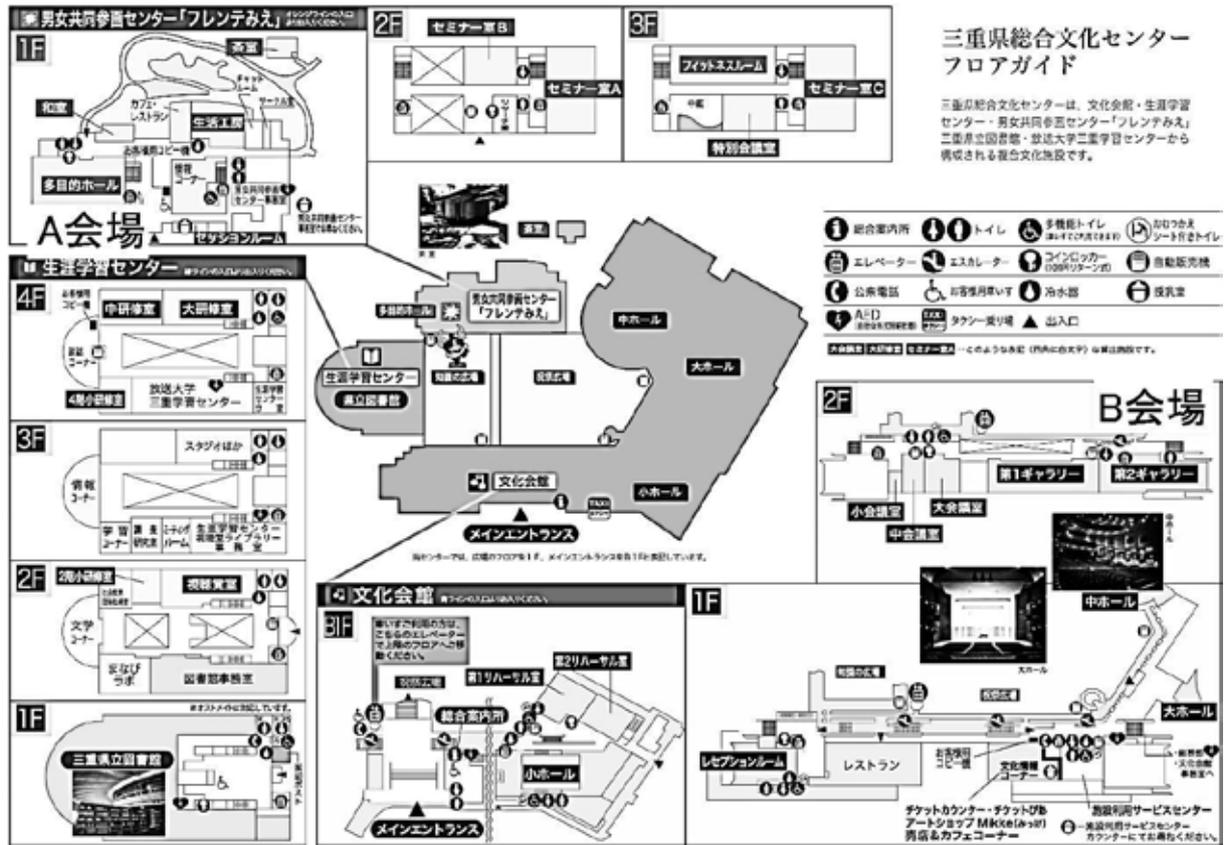
※帰りの文化センター発の臨時バスは、16 日が 20:10 と 20:30 (2 台 2 便)、17 日が 16:10、16:35、17:00 に発車します。

タクシー：西口からタクシーに乗ってください (900 円程度)。東口の方がタクシーは多いですが、若干高くなります (1,000 円程度)。

※ 会場付近はタクシーの客待ちや流しはありませんので、電話で配車を頼んでください。以下におもなタクシー会社の電話番号を掲載します。迎車料金 100 円がかかります。

三交タクシー	059-227-6161	0120-350-026
タカモリタクシー	059-227-7291	0120-92-7291
近鉄タクシー	059-225-4413	
名鉄タクシー	059-221-2277	0120-237-752
共和タクシー	059-226-3200	

三重県総合文化センター内のご案内



A会場：	男女共同参画センター「フレンテみえ」1階 多目的ホール (総合受付、クローク、口演会場)
B会場：	文化会館 2階 第2ギャラリー (ポスター会場、情報交換会、口演会場)

- メインエントランスは地下一階です。左側のエスカレータで1階の広場に上がってください。
- 各棟のエントランス入口は、それぞれ色分けされています。多目的ホールのある男女共同参画センター（フレンテみえ）棟はオレンジ色です。
- 1階の広場（中庭）に、大きな人のカタチをした青いモニュメントがあります。ホールはその後方の建物の中にあります。
- 迷いやすいので、立て看板の案内に従ってください。
- A会場とB会場（文化会館棟2F）間は。雨が降っていなければ2階の空中回廊が最短です。



学術大会参加の皆様へ

1. 参加受付のご案内（※事前参加登録はございません）

1) 参加受付（多目的ホール前ロビーの総合受付）

6月16日(金) 8:30～17:30

6月17日(土) 8:30～14:30

※B会場（第2ギャラリー）には受付はございません。

2) 参加費

参加登録票をご記入いただき、受付に会費を添えて提出してください。

お釣りがでないようにご用意をお願いします。

16日（金）から参加の方：

- 一般会員：12,000円
- 学生会員：7,000円（身分を証明するものをご持参ください）
- 非会員：20,000円
- 学生非会員：10,000円（身分を証明するものをご持参ください）

※情報交換会の会費を含みます。ポスタープレゼンテーションは同じ会場で行い、情報交換会の間も引き続き行いますので、奮ってご参加ください。

17日（土）から参加の方：

- 一般会員：10,000円
- 学生会員：5,000円（身分を証明するものをご持参ください）
- 非会員：18,000円
- 学生非会員：8,000円（身分を証明するものをご持参ください）

※学部の学生は無料です。身分を証明するものをご持参ください。

参加証は氏名・所属をご記入の上、学会場および情報交換会でご着用ください。

※参加登録票について

地方自治体の補助金を申請するため、お名前と都道府県名、宿泊施設名をお教えてください。個人情報はこの目的のみに使用いたします。

3) プログラム・抄録集

当日受付にて参加者に配布いたします。

事前に、学術大会ホームページでPDFファイルをダウンロードできます。

2. クローク

多目的ホール横のクローク（和室）でお預かりします。貴重品は各自でお持ちください。

日時：6月16日（金） 8:30～18:00

6月17日(土) 8:30~16:30

また、ホールロビーのコインロッカー(無料:コインは返金されます)もご利用いただけます。忘れ物がないようにお願いします。

3. Young investigator award (YIA)

口演発表のある方も、ポスタープレゼンテーションをお願いします。

(口演会場が2会場のため審査はポスターを基本にします。)

事前をお願いしてあります審査委員の投票で決定いたします。

表彰は学術大会中の総会(6月17日(土) 15:30~16:30)で行います。

4. 情報交換会のご案内

6月16日(金) 18:20から、第2ギャラリーで行います。ポスター会場と同じ会場です。研究の情報交換の時間に活用してください。

情報交換会の参加には事前に学術大会への参加登録が必要です。情報交換会会場に参加受付窓口はございませんので、事前に受付をお済ませください。

5. ドリンクコーナー

A会場、B会場とも飲食可能です。

各会場のドリンクコーナーをご利用ください。

6. 写真撮影・録音

講演会場、ポスター会場におきましては、写真撮影・ビデオ撮影・録音等は、著作権保護および個人情報の観点から全面的に禁止させていただきます。ただし、事前に学会本部へ申請されて許可を得た方に限っては、撮影等を認めることもあります。許可なく撮影、録音を行っている方へは、係りの者がお声を掛けさせていただくことがあります。

座長・発表者の方へ

お願い:

- 本大会のスライドとポスターは原則英語で作成してください。
- YIAに応募される方は、口頭発表があるかたも必ずポスター展示もお願いします。

1. 座長の皆様へ

- ご担当セッションの開始10分前までに各会場内右前方の次座長席にご着席ください。
- 座長席上には計時装置を設置しております。発表終了1分前に黄色、終了時に赤色の警告ランプが点灯します。進行は時間厳守でお願いいたします。

2. 指定演題発表者（講演、シンポジウム、ワークショップ）の皆様へ

- 発表セッション開始 30 分前までに、PC 受付(多目的ホール横ロビー)で試写をお済ませの上、発表 10 分前までに、各会場内左前方の次演者席にご着席ください。
- 講演、シンポジウムでの発表者は質疑応答も含めて事前にお知らせした発表時間でお願いします。
- ワークショップでの発表時間は、座長の指示に従ってください。

3. 一般演題口演発表者の皆様へ

- 口演時間：一般演題は、発表 7 分・質疑 3 分、計 10 分です。
- 発表の 10 分前までに、発表会場内左前方の次演者席付近にお越しくください。
- 演台上に計時装置を設置しております。発表終了 1 分前に黄色、終了時に赤色のランプが点灯します。時間厳守にご協力ください。
- 発表時間終了 5 秒前に、計時係がベルを鳴らします。

4. スライドデータ受付方法

- 発表セッション開始の 30 分前までに、PC 受付(多目的ホールロビー)に USB メモリをお持ちください。
- 受付時間:6 月 16 日(金)8:30~17:30 です。
- 2 日目のご発表演題は、1 日目の午後以降にデータを受付までご持参ください。2 日目朝まで来場されない場合は、事前に学会事務局までご連絡をお願い致します。

5. 口演発表形式

- 発表は PC(パソコン)プレゼンテーションのみで、一面映写です。
- USB メモリによるデータをご持参ください。CD、DVD、FD、MO は受付できませんのでご注意ください。
- 会場、及び PC 受付には Windows10 をご用意しております。
- 使用するアプリケーションソフトは Windows 版 PowerPoint 2007/2010/2013/2016 です。このバージョンでの動作状況をご確認ください。
- スライドは、「デザイン」→「ページ設定」→「画面に合わせる(4:3)」で作成してください。
- Macintosh の場合は、事前に Windows データに変換し、Windows の動作・フォント、枠組みなどをご確認の上、USB メモリでご持参ください。
- 受付されたデータはサーバへ登録させていただき、USB メモリはその場で返却いたします。
- PC 内にコピーした発表データは、発表終了後、学会事務局で責任を持って削除いたします。
- 発表用のファイル名は「演題番号+氏名」としてください。(例:A29 三重太郎.ppt)
- 文字フォントは OS に設定されている標準的なフォントをご使用ください。
- 発表に使用する PC は全て XGA (1024×768) に統一してありますので、ご使用の

PC の解像度を XGA に合わせてからレイアウトの確認をしてください。

※ご自分の PC をご使用になる発表の方へ

- PC 本体持込の場合にも、データの確認をいたしますので、必ず PC 受付にお立ち寄りください。
- PC センターの試写用モニターにてケーブルの接続を確認して、ノートパソコンから外部モニターに正しく映像が出力されるか確認してください。
- PC センターでは D-sub15 ピン(ミニ)のケーブルをご用意いたします。
- 一部のノートパソコンでは本体附属(別売り)のコネクターが必要な場合がありますので、必ずお持ちください。
- スムーズな進行のため、発表者ツールのご使用はお控え下さい。

※動画データ利用のご発表:

ご発表内容に動画を含む方は、以下を遵守し、必ず PC 受付にてお申し出ください

- 動画ファイルは **wmv** 形式のみ受け付けます。その他の形式は再生できません。
- ご自身の PC で念のために **Windows Media Player** で再生できるかご確認をください。
- **Powerpoint** とのリンク状態を保つため、使用動画データも同じフォルダと一緒に保存してください。
- 動画を含む発表データを **USB** メモリにて持ち込む場合には、バックアップ用としてご自身の PC もご持参ください。

6. 発表時の PC 操作

- 演台上に液晶モニター、キーボード、マウスがセットしてありますので、ページ送りは発表者自身で行ってください。
- マウスのポインタでスライドを指し示してください。レーザーポインタは使用いたしません。

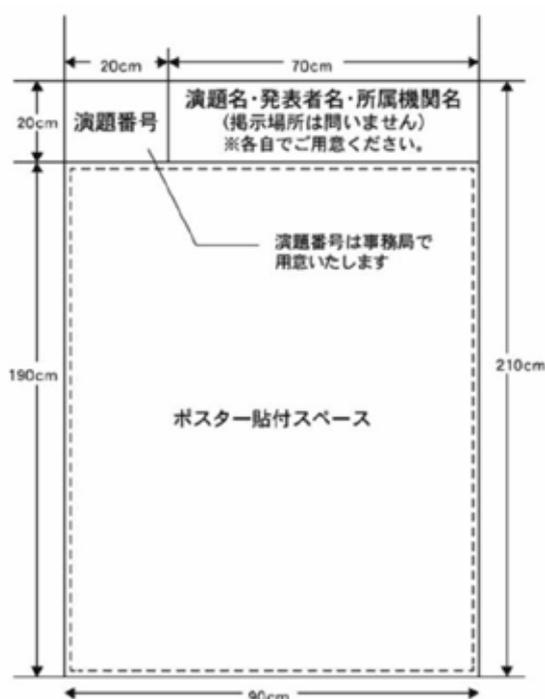
7. 一般演題ポスター発表の皆さまへ

- YIA に応募される方は、口頭発表があるかたも必ずポスター展示もお願いします。
- ポスターの作成は英語でお願いします。

1) ポスター展示・撤去について

掲示日時:6月16日(金)11:00~ /

撤去日時:17日(土)~14:10



撤去日時を過ぎても来撤去のポスターは、事務局で処分させていただきますのでご了承ください。

2) ポスター討論は、6月16日(金)の17:50~20:00で行います。17日(土)12:20~13:10もご利用ください。

3) 展示方法:

- ポスター本文の貼付面は縦190cm×横90cmです。
- パネル上部(縦20cm×横70cm)に演題名、発表者名、所属機関名を貼付してください。
- 演題番号(縦15cm×横20cm)は事務局で用意いたします。
- 画鋏など貼付に必要な備品は当日会場にご準備いたします。
- 掲示物の学会場・事務局への事前送付はご遠慮ください。

第1日目 6月16日(金)

	A会場	B会場	
	多目的ホール	第2ギャラリー	
8:50	開会挨拶	<p style="text-align: center;">ポスター展示</p> <p>P01-13, YIA応募演題(33題、ポスター3題を含む,)</p>	
9:00	ワークショップ WS1		
10:00			
10:05	ワークショップ WS2		
11:05			
11:10	一般演題 [がん] A1-5 座長:野水 基義、鍋島 一樹		
12:00			
12:10	宇谷先生追悼メモリアル		
12:20	特別講演 LS		
12:50			
13:00	一般演題 [成長因子・サイトカイン/炎症] A6-9 座長:鈴木 秀謙、平澤 恵理		
13:40			
13:45	一般演題 [創傷治癒] A10-14 座長:住吉 秀明、藤原 作平		
14:35			
14:40	一般演題 [Matricellular proteins] A15-19 座長:雑賀司珠也、柳沢裕美		
15:30			
15:35	シンポジウム SY		
16:55			
17:00	招待講演 IL		
17:40			
17:50		ポスター討論	
18:20		情報交換会	
20:00			

津駅西口行のシャトルバスは、20:10と20:30の発車です。

第2日目 6月17日(土)

	A会場 多目的ホール	B会場 第2ギャラリー
9:00	ワークショップ WS3 関節の修復・再生 座長;佐藤 正人、長谷川正裕	一般演題 [基底膜・ラミニン] B1-6 座長:門谷 裕一、保住 建太郎
10:00 10:05	ワークショップ WS4 高齢化社会における結合組織学 座長;磯貝 善蔵、中邨 智之	一般演題 IV型コラーゲン／プロテオグリカン B7-12 座長:今村 保忠、山田 修平
11:05 11:10	ワークショップ WS5 臓器の枠を超えた線維化研究の集結 座長;芦田 昇、柳川 享世	一般演題 [コラーゲン] B13-19 座長:小出 隆規、服部 俊治
12:10		
12:20	評議員会	ポスター討論
13:20 13:25	一般演題 [その他] A20-24 座長:林 利彦、吉岡秀克	
14:15 14:20		ポスター撤去
15:00	ML マイスターレクチャー 酒井 尚雄 (University of Liverpool) 座長:稲垣 豊	
15:30	OP 大高賞授賞式および受賞講演 下田将之 座長:雑賀司珠也	
15:30	総会 (学術賞授賞式、YIA表彰式)	
16:30	閉会挨拶	

津駅西口行のシャトルバスは、16:10、16:35、17:00の発車です。

プログラム

演題番号のうしろの*印は Young Investigator Award への応募演題です。
ワークショップ・シンポジウムは、演題の後ろに総発表時間が書かれています。
一般演題は、発表 7 分・質疑 3 分、計 10 分です。

第 1 日目： 6 月 1 6 日（金）

〔A会場〕多目的ホール

8:50 開会挨拶 大会長 吉田 利通

9:00~10:00

ワークショップ 1：結合組織破壊の分子メカニズムの新展開

座長 齋藤 正寛 東北大学大学院歯学研究科 口腔修復学講座 歯科保存学分野
横山 詩子 横浜市立大学医学部循環制御医学分

WS1-1 プロスタグランディンE受容体EP4による弾性線維形成と破壊のメカニズム (12分)

Prostaglandin E receptor EP4-mediated regulation of formation and destruction of elastic fibers.

横山詩子¹、石渡遼¹、石川義弘¹

¹横浜市立大学医学部循環制御医学

WS1-2 大動脈瘤血管壁の機械刺激応答 (12分)

Abnormal mechanosensing underling ascending aneurysm formation

山城義人¹、柳沢裕美¹

¹筑波大学 生命領域学際研究センター

WS1-3 Pannexin 3は新骨形成制御因子である (12分)。

Pannexin 3 is a new regulator for bone formation

石河真幸¹、Geneva L. Williams²、折本愛¹、半田慶介¹、山田吉彦²、齋藤正寛¹

¹東北大学大学院歯学研究科 口腔修復学講座 歯科保存学分野、²アメリカ国立衛生研究所、NIDCR

WS1-4 大動脈瘤病態におけるFAK/JNK経路の役割 (12分)

Role of FAK/JNK pathway in the pathogenesis of aortic aneurysms

吉村耕一^{1,2}、原田剛佑¹、濱野公一¹

¹山口大学大学院医学系研究科 器官病態外科学、²山口県立大学

WS1-5* ADAMTS superfamilyによるMarfan症候群の解離性大動脈瘤発症機構の解析 (12分)

ADAMTS superfamily involved in pathogenesis of the aortic aneurysm and dissection of Marfan syndrome

折本愛¹、石河 真幸¹、半田慶介¹、千々岩みゆき²、望月早月^{2,3}、村澤祐介⁴、磯貝善蔵⁴、岡田保典^{2,5}、齋藤正寛¹

¹東北大学歯学部 歯科保存学分野、²慶應義塾大学医学部病理学教室、³防衛医科大学校科学講座、⁴国立長寿医療研究センター、⁵順天堂大学医学研究科

10:05~11:05

ワークショップ2：がん微小環境の実体

座長 渡辺 秀人 愛知医科大学 分子医科学研究所
望月 早月 防衛医科大学校 外科学講座

WS2-1 バーシカンがつくるがん微小環境とその制御（14分）

Versican plays a major role in tumor microenvironment

ファンチャクサイ・カンダ^{1,2}、ジラワン・クラングジョルホル、クマング・サイチット^{1,3}、イسلام・シャミマ¹、永井尚子¹、幡野その子¹、コンタウエラート・プラチャ²、カシンラク・ワチャラ³、岡田太⁴、渡辺秀人¹

¹愛知医科大学 分子医科学研究所 ²チェンマイ大学 医学部 生化学講座 ³チェンマイ大学 医学部 免疫学講座

WS2-2 がん微小環境におけるバーシカン分解酵素ADAMTSの局在と血管新生におけるバーシカンの意義（13分）

Localization of ADAMTS in the tumor microenvironment and the meaningful distribution of versican in the tumor vasculature

浅野恵一²、廣畑 聡¹、大月孝志¹、オメル・ファルク・ハティポール¹、稲垣純子³、大橋俊孝²

¹岡山大学大学院 保健学研究科 検査技術科学、岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 ²分子医化学、³細胞化学

WS2-3 ADAM28によるがん組織内微小環境因子代謝を介したがん細胞増殖・転移（13分）

Regulation of tumor microenvironmental factors by ADAM28

望月早月¹、下田将之²、岡田保典^{2,3}、上野秀樹¹

¹防衛医科大学校外科学講座 ²慶應大学医学部病理学教室 ³順天堂大学医学研究科 運動器・腫瘍性疾患病態学講座

WS2-4 多形膠芽腫におけるFibulin-7の発現と異常血管形成における役割解析（10分）

Analysis of the expression and prospective role of Fibulin-7 in aberrant blood vessel formation in glioblastoma

Susana de Vega¹、近藤聡英²、鈴木まりお²、平澤恵理³、岡田保典¹

順天堂大学大学院医学研究科 ¹運動器・腫瘍性疾患病態学講座 ²脳神経外科 ³老人性疾患病態・治療研究センター

WS2-5 I型コラーゲンゲル上培養によりヒト肺ガン細胞株A549に誘導されるEMT様転換は、TGF-β1処理により誘導されるEMTとは異なる性質を示す（10分）

Unconventional EMT-like transition induced by type I collagen gel culture in human lung cancer cell line

藤崎ひとみ¹、二木杉子²、山田雅司³、関口清俊³、林利彦⁴、服部俊治¹

¹ニッピ バイオマトリックス研、²阪医大 生命科学 解剖、³阪大 蛋白研、⁴瀋陽薬大 中日医薬研

11:10~12:00

一般演題：[がん] (Cancer) A01-05

座長 野水 基義 東京薬科大学 薬学部 病態生化学教室
鍋島 一樹 福岡大学医学部病理学講座

A01* ラミニン-511による細胞運動におけるLu/B-CAMとスペクトリン相互作用の役割

The involvement of Lu/B-CAM spectrin binding motif in cell migration on LM-511

菅原由美香、原島望、碓 和樹、片桐文彦、保住建太郎、野水基義、吉川大和
東京薬科大学 薬学部 病態生化学教室

A02* マウス神経芽腫細胞株Neuro2aの極性決定におけるビトロネクチンの役割

Role of vitronectin for the polarity determination in mouse neuroblastoma Neuro2a cells

菅原京加^{1,2}、真狩ゆき^{1,2}、宮本泰則^{1,2}

¹お茶の水女子大学大学院・人間文化創成科学研究科・ライフサイエンス専攻、²お茶の水女子大学・ヒューマンライフィノベーション研究所

A03* β1インテグリン活性化に基づく神経芽腫の分化誘導療法の高機能化
Novel Strategy for Neuroblastoma

Differentiation-inducing Therapy based on β1 integrin activation.

酒井俊輔¹、大塚一樹¹、笹田学¹、平野悠¹、浅山龍文¹、伊豫田拓也^{1,2}、深井文雄^{1,2}

¹東京理科大学大学院 薬学研究科 分子病態学研究室 ²東京理科大学 RIST TRセンター

A04* テネシシンC由来インテグリン活性化ペプチドによる神経膠芽腫の悪性化進展およびそれに基づく新規治療法の提案

Integrin activation-based malignant progression of glioblastoma cells by the tenascin C-derived peptide TNIIIA2 and its clinical application.

工藤睦子¹、俵博希¹、藤田元道¹、伊豫田拓也^{1,2}、山本哲哉³、深井文雄^{1,2}

¹東京理科大学薬学部分子病態学教室 ²東京理科大学 RIST TRセンター ³筑波大学付属病院 脳神経外科制御医学教室

A05* ヒト細胞のUV照射による癌抑制分子CXCL14の発現上昇はp38δ特異的シグナル経路による

UV irradiation stimulates gene expression of chemokine CXCL14, a multistep tumor suppressor, by use of p38δ MAP kinase specific pathway

陽暁艶^{1,2}、小澤重幸^{1,2}、加藤靖正^{1,3}、畑隆一郎^{1,2}

¹神奈川歯科大学大学院口腔難治疾患研究センター ²神奈川歯科大学大学院 顎顔面病態診断治療学講座 ³奥羽大学歯学部口腔機能分子生物学講座

12:00~12:10

宇谷厚志先生追悼メモリアル

司会 稲垣 豊 理事長

小池 雄太 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚病態学)

12:20~12:50

特別講演：(Luncheon Seminar)

座長 滝川 正春 岡山大学 歯学部 先端領域研究センター

LS 腱修復とグルコース代謝

Tendon Repair and Glucose Metabolism

岩本資巳 (Motomi Enomoto-Iwamoto¹), Kairui Zhang^{1,2}, Michael W. Hast³, Masatake Matsuoka¹, Sohtaroh Izumi¹, Masahiro Iwamoto¹, Louis J. Soslowsky³

¹University of Maryland, Baltimore, Maryland, USA, ²Southern Medical University, Guangzhou, China, ³University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

13:00~13:40

一般演題：[成長因子・サイトカイン／炎症] (Growth factor/Cytokine) A06-09

座長 鈴木 秀謙 三重大学大学院医学系研究科脳神経外科学

平澤 恵理 順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病態・治療研究センター

A06 Inflammatory hypoxia induces syndecan-2 expression in colon epithelia.

Sojoong Choi^{1,2}, Heesung Chung², Heejeong Hong², So Yeon Kim¹, Eun Gyeong Yang¹, Eok-Soo Oh²

¹Center for Theragnosis, Biomedical Research Institute, Korea Institute of Science and Technology, ²Department of Life Sciences, Ewha Womans University

A07* 半月板におけるCCN2, CCN3に与える低出力パルス超音波 (LIPUS) の効果

Effect of LIPUS on CCN2 and CCN3 expression in meniscus cells in culture and meniscus tissues in vivo

釜付祐輔^{1,2}、青山絵理子²、古松毅之¹、前原亜美¹、山中信康³、西田崇⁴、久保田聡^{2,4}、尾崎敏文¹、滝川正春²

¹岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 整形外科 ²岡山大学 歯学部 先端領域研究センター ³伊藤超短波株式会社 ⁴岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 口腔生化学分野

A08* マウスくも膜下出血後の脳血管攣縮における上皮成長因子受容体の関与

Involvement of epidermal growth factor receptor in cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage in mice

中野英美、朴穂貞、川北文博、刘磊、中塚慶徳、西川拓文、岡田健、寺島美生、芝真人、鈴木秀謙

三重大学大学院 脳神経外科学講座

A09* マウスくも膜下出血モデルにおけるToll-like receptor 4活性と血液脳関門の破綻

Toll-like receptor 4 activation mediates disruption of the blood-brain barrier in a mouse subarachnoid hemorrhage model

岡田健、刘磊、中塚慶徳、西川拓文、中野英美、鈴木秀謙

三重大学大学院医学系研究科脳神経外科学

13:45~14:35

一般演題：[創傷治癒] (Wound healing) A10-14

座長 住吉 秀明 東海大学医学部再生医療科学

藤原 作平 大阪市立大学医学部皮膚科

- A10* 家兔靱帯再建におけるエラスチンおよび靱帯細胞培養移植の効果
Effect of Elastin and Ligament Cell Transplantation for Ligament Reconstruction in Rabbits
伊東直也¹、長谷川正裕¹、服部徹也¹、細井敬¹、海野宏至¹、鈴木慶亮¹、三浦良浩¹、松井佑梨世¹、宮本恵一²、今中（吉田）恭子³、吉田利通³、湊藤啓広¹
¹三重大学大学院医学系研究科 運動器外科学・腫瘍集学治療学 ²三重大学大学院工学研究科 分子素材工学専攻 ³三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学
- A11* 人工真皮への応用を指向したコラーゲンナノシートの創製と機能評価
Fabrication and Evaluation of Collagen Nanosheets for Artificial Dermis
五十嵐敦¹、岡村陽介¹、高野秀太¹、稲垣 豊²、住吉秀明²
¹東海大学大学院工学研究科 ²東海大学大学院マトリックス医学生物学センター
- A12 ミズクラゲコラーゲンによるHaCaT細胞の遊走と細胞増殖促進効果の検証
Jellyfish collagen accelerates migration and cell growth in HaCaT cells
住吉秀明¹、鈴木悠平²、柳川享世¹、山口優依⁴、中野泰博¹、五十嵐敦³、岡村陽介³、稲垣 豊¹
¹東海大学医学部再生医療科学、²同、工学部生命化学科、³同、工学部応用化学科、⁴帝京科学大学生命環境学部生命科学科
- A13* 間葉系幹細胞とコラーゲンシートの複合化促進
Conjugation enhancement of mesenchymal stem cells and collagen sheet
沼尾学¹、大家溪²、山崎雅史¹、中村憲正³、藤江裕道¹
¹首都大学東京大学院システムデザイン研究科 ²成蹊大学 理工学部 ³大阪大学 医学部
- A14 物理的負荷における皮下結合組織の構造変化
Valuation of Dermal Connective Tissue under The Loading of Mechanical Damage
村澤 裕介¹、根本 哲也¹、磯貝善蔵¹、近藤和泉¹
¹国立長寿医療研究センター

14:40~15:30

一般演題：[Matricellular proteins] A15-19

座長 雑賀司珠也 和歌山県立医科大学 眼科学教室
柳沢裕美 筑波大学生命領域学際研究センター

- A15* テネインCのペプチドであるTNIIIA2の培養軟骨細胞における効果
Effect of TNIIIA2, a peptide of TNC, on cultured chondrocyte
服部徹也¹、長谷川正裕¹、海野宏至¹、細井敬¹、伊東直也¹、今中（吉田）恭子²、吉田利通²、深井文雄³、湊藤啓広¹
¹三重大学大学院医学系研究科 運動器外科学・腫瘍集学治療学 ²三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学分野 ³東京理科大学薬学部生命創薬科学科 分子病態学
- A16 ナノ液体クロマトグラフィータンデム質量分析法によるテネインXハプロ不全関節可動亢進型エーラスダンロス症候群の診断への応用
Application of nano-LC/MS/MS to diagnose tenascin-X-haploinsufficient hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome

山田和夫^{1,2}、渡辺淳³、古庄知己⁴、木村かおり¹、藤原純子¹、竹下治男¹、松本健一²
¹島根大学医学部法医学、²島根大学総合科学支援センター生体情報 RI、³日本医科大学附属病院遺伝診療科、⁴信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

A17* マウス皮膚線維芽細胞における筋線維芽細胞分化時のビトロネクチンの機能
Role of vitronectin in the differentiation of mouse dermal fibroblasts to myofibroblasts

林田桃香^{1,2}、宮本泰則^{1,2}

¹お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科ライフサイエンス専攻生命科学領域 ²お茶の水女子大学 HLI 研

A18* マウスくも膜下出血後脳損傷におけるガレクチン-3の役割
The role of galectin-3 in brain injuries after subarachnoid hemorrhage in mice

西川拓文、中野英美、刘 磊、中塚慶徳、岡田 健、芝 真人、鈴木秀謙

三重大学大学院医学系研究科 脳神経外科学

A19* 進行大腸癌間質におけるペリオスチン発現に関する検討
Expression of periostin at cancer stroma in advanced colorectal cancers

末山貴浩¹、梶原由規¹、望月早月¹、神藤英二¹、島崎英幸²、山本順司¹、長谷和生¹、上野秀樹

¹防衛医科大学校 外科学講座 ²防衛医科大学校 検査部病理

15:35~16:55

シンポジウム：Matricellular protein 研究の新展開

座長 吉田 利通 三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学

SY-1 テネイシン C 分子内に隠蔽された機能部位による細胞機能調節 (20分)
Cell Regulation by Cryptic Functional Sites in Tenascin-C Molecule

深井文雄^{1,2}

¹東京理科大学薬学部・生命創薬科学科・分子病態学、²総合研究院トランスレーショナルリサーチセンター

SY-2 ペリオスチンの機能と疾患への関与 (20分)
Periostin, its function and relevant diseases

工藤 明

東京工業大学生命理工学院 / 昭和大学

SY-3 短鎖Fibulinファミリー：最近の知見から (20分)
Recent Progress on Short Fibulin Protein Family:

柳沢裕美

筑波大学生命領域学際研究センター

SY-4 くも膜下出血後遅発性脳損傷におけるテネイシンC及びオステオポンチンの役割 (20分)
Tenascin-C and osteopontin in delayed brain injuries after subarachnoid hemorrhage

鈴木秀謙

三重大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 三重大学マトリックスバイオロジー研究センター

17:00～17:40

招待講演 (Invited Lecture)

座長 今中 恭子 三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学

IL Roles of Tenascin-C in tumor angiogenesis

Gertraud Orend

INSERM U1109- MN3T, The Microenvironmental Niche in Tumorigenesis and Targeted Therapy, Strasbourg, France

※ 講演終了後にA会場は閉鎖します。クロークの荷物を受け取り、B会場に移動してください。

【B会場】第2ギャラリー

※ 11時に開場します。ポスターは各自で所定の場所に掲示をお願いします。

※ Young Investigator Award に応募の方は、ポスターでの発表も必ずお願いします。
(A01-05, A07-11, A13, A15, A17-20, B01, B05, B7-10, B13-B17, WS1-5, WS4-1, WS5-5の演題です。)

※ 第一日目(16日)に同会場でポスタープレゼンテーションと情報交換会を行います。情報交換会にも奮ってご参加ください。

ポスタープレゼンテーション : 11:00～20:00

ポスター討論 : 17:50～20:00

情報交換会 : 18:20～20:00

第2日目： 6月17日（土）

【A会場】多目的ホール

9:00～10:00

ワークショップ3：関節の修復・再生

座長 佐藤 正人 東海大学医学部外科学系 整形外科学

長谷川 正裕 三重大学大学院医学系研究科 整形外科学

WS3-1 半月板修復を目指す医療の現状（12分）

Current treatments for meniscus injuries: repair, excision, healing promotion, or regeneration

古松毅之、児玉有弥、釜付祐輔、前原亜美、尾崎敏文

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 生体機能再生・再建学講座 整形外科

WS3-2 テネascinCを用いた関節軟骨の修復・変性抑制（12分）

Articular cartilage repair and prevention of cartilage degeneration with tenascin-C

長谷川正裕¹、服部徹也¹、伊東直也¹、細井敬¹、今中（吉田）恭子²、吉田利通²、須藤啓広¹

¹三重大学大学院医学系研究科 整形外科学 ²三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学分野

WS3-3 メカニカルストレスの軟骨細胞に及ぼす多彩な作用-マトリックス合成促進と炎症性サイトカイン誘導性マトリックス分解活性抑制（12分）

Mechanical stress has multi-functions on chondrocytes -Matrix component synthesis promotion and inflammatory cytokine induced matrix degrading enzymes attenuation

大月孝志¹、品岡玲²、熊岸-品岡加苗²、メフメット・ゼイネル・チレッキ¹、オメル・フアルク・ハティポール¹、稲垣純子³、西田圭一郎²、廣畑聡¹

¹岡山大学大学院 保健学研究科 検査技術科学、岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 ²人体構成学、³細胞化学

WS3-4 細胞シート工学を用いた変形性膝関節症の軟骨修復・再生（12分）

Articular cartilage repair and regeneration of osteoarthritis of knee using cell sheet technology

佐藤正人¹

¹東海大学医学部外科学系整形外科学

WS3-5 異所性神経節誘導による駆動筋の再生（12分）

Skeletal muscle regeneration by inducing ectopic ganglion

中野智則¹、浅野研一¹、新海宏明¹、丹羽智史¹、栗本秀¹、平田仁¹

¹名古屋大学大学院医学系研究科 手の外科学

10:05~11:05

ワークショップ4：高齢化社会における結合組織学

座長 磯貝 善蔵 国立長寿医療研究センター
中邨 智之 関西医科大学

- WS4-1* 脱細胞脳組織におけるニューロスフィア培養-細胞外マトリックスが加齢性の神経新生減弱に果たす役割の解明を目指して (12分)
Neurospheres culture on decellularized brain tissue, a model to investigate the role of ECM in age-related neurogenesis decline.
吉村祐輔¹、曹叡智¹、鈴木佑治¹、大野竜暉¹、オーレリアン・ケレベール¹、平澤(有川)恵理¹
¹ 順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病態・治療研究センター
- WS4-2 脈絡膜新生血管と成長因子 (10分)
Growth factor on the development of choroidal neovascularization.
岩西宏樹、住岡孝吉、雑賀司珠也
和歌山県立医科大学 眼科学教室
- WS4-3 呼吸器の加齢性変化・疾患における細胞老化の役割 (14分)
Roles of cellular senescence in pulmonary aging and disease
杉本昌隆
国立長寿医療研究センター 名古屋大学医学研究科
- WS4-4 老化制御分子WRN活性低下はテネイシンC非依存性に心臓線維化を亢進する
Aging-related molecule Werner protein augments myocardial fibrosis in a tenascin-C-independent manner (10分)
西村和之¹、坂東泰子¹、川瀬治哉¹、今中恭子²、室原豊明¹
¹ 名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学 ² 三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学分野
- WS4-5 PAX9-FGF18軸による黄色靭帯の恒常性維持機構 (14分)
A possible mechanism mediated by PAX9-FGF18 axis to ensure integrity of ligamentum flavum
森 大気¹、酒井義人²、村澤裕介³、原田 敦²、新飯田俊平¹、渡辺 研⁴
国立長寿医療研究センター ¹ メディカルゲノムセンター ² 整形外科 ³ 健康長寿支援ロボットセンター ⁴ 運動器疾患研究部

11:10~12:10

ワークショップ5：臓器の枠を超えた線維化研究の集結

座長 芦田 昇 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学
柳川 享世 東海大学医学部 基盤診療学系 再生医療科学

WS5-1 新規強皮症/線維化モデルマウスの解析が示す慢性炎症と線維化の新たな捉え方

New concept of chronic inflammation and fibrosis based on the analysis of novel animal model for scleroderma/fibrosis (12分)

芦田 昇
京都大学大学院医学研究科循環器内科学講座

WS5-2 全身性強皮症の臨床と自己抗体産生・線維化機構 (12分)

Autoantibodies and cutaneous fibrosis in systemic sclerosis

小池雄太
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚病態学

WS5-3 肺線維症の病態と臨床的意義 (12分)

Pathogenesis of pulmonary fibrosis and its clinical implication

小賀 徹
京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座

WS5-4 ER stress effect on extracellular matrix accumulation in liver (12分)

Ja Hyun Koo, and Sang Geon Kim
College of Pharmacy, Seoul National University

WS5-5* 線維肝の修復と再生を司る分子機構 (12分)

Molecular mechanisms responsible for repair and regeneration of fibrotic liver

柳川享世¹、住吉秀明¹、千葉陽介^{1,2}、鈴木悠平^{1,2}、中尾祥絵¹、近田裕美¹、紙谷聡英¹、稲垣 豊¹

¹ 東海大学大学院医学研究科 マトリックス医学生物学センター ² 東海大学工学部 生命化学科

12:20~13:20 評議員会

13:25~14:15

一般演題：[その他] (The Others) A20-24

座長 林 利彦 瀋陽薬科大学 中日医薬研究所
吉岡秀克 大分大学 医学部 マトリックス医学講座

A20* DPP-4 阻害は心臓線維化の質及び量の変化を介して心不全の進行を抑制する
DPP-4 inhibition ameliorates the progression of heart failure by changing
the quality and quantity of cardiac fibrosis
廣瀬雅教¹、高野博之²、長谷川洋¹、田所裕之¹、竹村元三³、小林欣夫¹
¹千葉大学大学院医学研究院 循環器内科学 ²千葉大学大学院薬学研究院 分子心血管薬理
学 ³朝日大学歯学部 内科学分野

A21 エラスチン分解産物による顎関節症滑膜炎誘導機構の解明
Elastin-derived peptides are involved in the processes of human
temporomandibular disorder by inducing inflammatory responses in
synovial cells.
小林一彦、定梶嶺、大井一浩、中村博幸
金沢大学医薬保健研究域医学系外科系医学領域顎顔面口腔外科学分野

A22 コンフルエントマウス胎児線維芽細胞3T3-L1細胞の一次繊毛はI型コラーゲ
ン分子コウト上で長くなるのはヒストンデアセチラーゼ6を介したオートファ
ジーの抑制による
Type I collagen promotes primary cilia growth through downregulating
histone deacetylase 6-mediated autophagy in confluent mouse embryo
fibroblast 3T3-L1 cells
徐茜¹、劉偉偉¹、劉曉玲¹、吾夏尔¹、林 利彦¹、大和雅之²、藤崎ひとみ³、服部俊治³、
田代真一郎⁴、池島喬¹
¹中国、瀋陽薬科大学、中日医薬研究所、²東京女子医大³ニッピバイオマトリクス研究所、
⁴京都府立医大

A23 手術を通じた3CCDフルHDスコープによる生体でのfasciaの微細構造の観察
— 肉眼解剖からミクロ解剖、細胞外マトリックスへ —
Observation of the ultrastructure of living fascia by the 3CCD full HD
scope through the surgery. -From gross anatomy to micro-anatomy, an
extracellular matrix-
川島清隆¹、中澤龍斗¹、後藤健太郎¹市川寛樹²
¹栃木県立がんセンター 泌尿器科 ²柏厚生総合病院 泌尿器科

A24 抗線維化ECMマーカーとしてのIII型コラーゲンの機能と卵殻膜
Function of Type III collagen as an extracellular matrix anti-fibrotic
marker and eggshell membrane
跡見順子¹、佐野将英¹、栗本大嗣¹、清水美穂¹、藤田恵理¹、吉村浩太郎²、長谷部由紀
夫³
¹東京農工大学工学府材料健康科学、²自治医科大学形成外科、³株式会社アルマード

14:20～15:00

マイスターレクチャー (Meister Lecture)

座長 稲垣 豊 東海大学医学部 再生医療科学

- ML 持続的な組織再構築が如何にして線維化へのシグナルへと転換されるのか？
細胞外マトリックス理解への新たな展開へ
How is the persistent remodeling following injury translated into fibrosis signaling? – New avenues for understanding extracellular matrix.
酒井 尚雄 (Takao Sakai)
¹Department of Molecular and Clinical Pharmacology, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, L69 3GE, UK

15:00～15:30

大高賞授賞式および受賞講演 (Otaka prize)

座長 雑賀 司珠也 和歌山県立医科大 医学部 眼科学講座

- OP Hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization (HYBID) はヒアルロン酸代謝を介して内軟骨性骨形成を制御する (20分)
Hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization controls endochondral ossification through hyaluronan metabolism
¹下田将之、²吉田浩之、³水野早希子、³弘實透、³堀内圭輔、⁴吉野雄太、⁴原英彰、¹金井弥栄、⁵井上紳太郎、⁶石島旨章、^{1,7}岡田保典
¹慶應義塾大学医学部 病理学教室、²花王株式会社 生物科学研究所、³慶應義塾大学医学部 整形外科学教室、⁴岐阜薬科大学 生体機能解析学大講座、⁵岐阜薬科大学 化粧品健康学、⁶順天堂大学大学院医学研究科 整形外科学講座、⁷順天堂大学大学院医学研究科 運動器・腫瘍性疾患病態学講座

15:30～ 総会 (学術賞授与式、YIA 表彰式を含む)

終了後 閉会挨拶 大会長 吉田 利通

[B会場] 第2ギャラリー

9:00~10:00

一般演題： [基底膜・ラミニン] (Basement Membrane/Laminin) B01-06

座長 門谷 裕一 北里大学医療衛生学部解剖・組織学
保住 建太郎 東京薬科大学 薬学部

B01* ライブイメージング技術を用いたマウス毛包発生における基底膜動態メカニズムの解明

Analysis of basement membrane dynamics during the development of mouse hair follicles by live-imaging.

橋本恵¹⁻⁵、森田梨律子¹、宮本泰則²⁻⁴、藤原裕展¹

¹ 理化学研究所 多細胞システム形成研究センター ² お茶の水女子大学大学院 人間文化創成科学研究科 ³ お茶の水女子大学 リーディングプログラム ⁴ お茶の水女子大学 HLI 研 ⁵ 日本学術振興会 特別研究員 DC

B02 上皮基底膜のダイナミクス

Basement Membrane Dynamics in Developing Organs

門谷裕一¹、二木杉子^{2,3}、下野知性³、木村武俊¹、関口清俊^{3,4}

¹ 北里大学医療衛生学部解剖・組織学 ² 大阪医科大学解剖学 ³ 大阪大学タンパク研細胞外マトリックス研究室 ⁴ 同上マトリクソーム科学研究室

B03 ラミニン断片にコラーゲン結合活性ドメインを2個付加する際の配置とコラーゲン結合効率の関係

Attaching pattern of two collagen-binding domains affects the collagen-binding activity of laminin fragments.

佐藤(西内) 涼子¹、関口清俊¹

¹ 大阪大学蛋白質研究所 マトリクソーム科学(ニッピ) 寄附研究部門

B04 ヘミデスモソーム構造における2種類のプラーキンタンパク質の役割の解析

Distinctive roles of two plakin proteins in type I hemidesmosomes

近藤 擁、加茂遼太郎、平子善章

名古屋大学大学院 理学研究科 生命理学専攻

B05* ヒトラミニンE8断片結合型ハイドロゲルによる血管内皮細胞の新規培養系の開発

Human laminin E8 fragment-hydrogel as novel research tool for analyzing human umbilical vein endothelial cell behaviors

佐々木純¹、厚澤雄二¹、田中啓友²、服部俊治^{1,2}、水野一乗^{1,2}

¹ (株) ニッピ バイオ・ケミカル製造部商品開発課 ² (株) ニッピ バイオマトリックス研究所

B06 ペプチド高分子多糖マトリックスを用いた線維芽細胞接着活性を促進するインテグリンクロストークの同定

Identification of integrin cross-talk on dermal fibroblasts using peptide polysaccharide matrix

保住建太郎、榎本さやか、片桐 文彦、吉川 大和、野水 基義

東京薬科大学 薬学部

10:05~11:05

一般演題：[IV型コラーゲン/プロテオグリカン] (Type IV Collagen/Proteoglycan)

B07-12

座長 今村 保忠 工学院大学 大学院工学研究科化学応用学専攻
山田 修平 名城大学・薬学部・病態生化学

B07* 3本らせん構造をもたないIV型コラーゲンポリペプチド鎖(NTH α 1(IV))の産生
Production of non-triple helical structure type IV collagen polypeptide
(NTH α 1(IV))

西條 湧紀¹、秋山 五郎²、飯塚 奏瑛²、辛 英哲^{1,2,3}、今村 保忠^{1,2,3}

工学院大学¹ 大学院工学研究科化学応用学専攻² 工学部応用化学科³ 先進工学部生命化学科

B08* 血管内皮細胞と線維芽細胞による共培養スフェロイドを用いた血管新生モデルにおけるIV型コラーゲンの局在

Localization of type IV collagen on a new in vitro angiogenesis model using the co-culture spheroids with endothelial cells and fibroblasts

守矢あかね¹、辛英哲^{1,2,3}、遠西祐太³、今村保忠^{1,2,3}

工学院大学¹ 大学院工学研究科化学応用学専攻² 先進工学部生命化学科³ 工学部応用化学科

B09* パールカンが関連する膝滑膜間葉系細胞の遺伝子発現プロファイルの網羅的解析

Gene expression profile analysis of synovium in the knee joint regulated by perlecan

有田均¹、金子晴香¹、石島旨章^{1,2}、羽田晋之介¹、木下真由子¹、定月亮¹、二見一平¹、塩澤淳¹、平澤恵理³、金子和夫^{1,2}

順天堂大学大学院¹ 整形外科・運動器医学² スポーツロジセンター³ 老人性疾患病態・治療研究センター

B10* 3次元再構築による腱のプロテオグリカングリコサミノグリカン鎖のリングメッシュ構造について

Ring-mesh structure of proteoglycan glycosaminoglycan chain in tendon based on three-dimensional reconstruction.

渡邊敬文¹、亀谷清和¹、小山洋一²、鈴木大輔³、今村保忠⁴、竹花一成⁵、平松浩二¹

¹信州大学²一般財団法人動物繁殖研究所³札幌医科大学⁴工学院大学⁵酪農学園大学

B11 発達段階の脳におけるコンドロイチン硫酸/ヒアルロン酸分解酵素の発現解析

Analysis of the expression of hyaluronan/ chondroitin sulfate-degrading enzymes in the mouse brain during development

山田修平、三輪一貴、水本秀二

名城大学・薬学部・病態生化学

B12 半月板変性断裂におけるクラスター形成と細胞外器質構成成分の検討

Cluster formation in the degenerative torn meniscus and its extracellular matrix component

児玉有弥、古松毅之、前原亜美、釜付祐輔、尾崎敏文

岡山大学医歯薬総合研究科 機能再建学講座 整形外科

11:10~12:20

一般演題： [コラーゲン] (Collagen) B13-19

座長 小出 隆規 早稲田大学 大学院先進理工学研究科 化学・生命化学専攻
服部 俊治 株式会社ニッピ バイオマトリックス研究所

B13* プロコラーゲン特異的分子シャペロン HSP47 の機能の本質

The role of HSP47 as the procollagen-specific molecular chaperone

藤井一徳¹、多賀祐喜²、伊藤進也³、服部俊治²、永田和宏³、小出隆規¹

¹早稲田大学 大学院先進理工学研究科 化学・生命化学専攻 ²株式会社ニッピ バイオマトリックス研究所 ³京都産業大学 タンパク質動態研究所

B14* The pro- α 1(V) collagen gene (Col5a1) is coordinately regulated by miR-29b with core promoter in cultured cells.

Juan Juan Zhang¹, Hiroyuki Yano², Takako Sasaki¹, Noritaka Matsuo¹, Hidekatsu Yoshioka¹

¹Department of Matrix Medicine, Faculty of Medicine, Oita University ²Research Promotion Institute, Oita University

B15* ウシ角膜由来VI型コラーゲン会合体コート上での細胞培養

Cell culture on type VI collagen aggregates derived from bovine cornea

鷹野 椋¹、佐藤 亜美¹、辛 英哲^{1,2}、藤崎 ひとみ³、服部 俊治³、今村 保忠^{1,2}

工学院大学 ¹大学院工学研究科化学応用学専攻 ²先進工学部生命化学科 ³ニッピバイオマトリックス研究所

B16* パルス電気刺激による皮膚線維芽細胞の増殖と細胞外マトリックス関連遺伝子発現への影響

Effects of pulsed electric stimulation on proliferation and extracellular matrix related gene expression of human skin fibroblasts

占部博也¹、片山友晶²、中村敦也²、新井浩司²、秋本龍二¹、神谷章平¹、市川秀之¹、西山敏夫^{1,2}

¹株式会社ホームイオン研究所 ²東京農工大学農学部附属硬蛋白質利用研究施設

B17* ブタ各種臓器由来I型コラーゲンの性状解析

Characterization of porcine organ-derived type I collagen

八木志乃海¹、田中啓友¹、多賀祐喜¹、遠山周吾²、小林英司²、服部俊治¹

¹株式会社ニッピ バイオマトリックス研究所 ²慶応義塾大学 医学部 臓器再生医学寄附講座

B18 色素上皮由来因子(PEDF)によるI型コラーゲン認識機構

Structural Basis of Type I Collagen Recognition by Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF)

丸野 孝浩¹、河原 一樹²、平 和馬³、西村 光広⁴、沖 大也²、高木 慶一²、浦長瀬 舞²、元岡 大祐⁴、中村 昇太⁴、吉田 卓也²、大久保 忠恭²、小出 隆規³、小林 祐次¹

¹大阪大学大学院 工学研究科、²大阪大学大学院 薬学研究科 ³早稲田大学 先進理工学研究科、⁴大阪大学 微生物学病研究所

B19 コラーゲン特異的カルバミル化産物hydroxyhomocitrullineの同定とそのコ
ラーゲン架橋形成への影響

Identification of a collagen-specific carbamylation product,
hydroxyhomocitrulline, and its impact on collagen cross-linking

多賀祐喜¹、田中啓友¹、濱田千江子²、楠畑雅¹、後藤希代子¹、服部俊治¹

¹株式会社ニッピ バイオマトリックス研究所²順天堂大学 腎臓内科

9:00～14:00 ポスタープレゼンテーション

(ポスター討論 12:20～13:10)

※ 14:10 までにポスターを撤去してください。

ポスター発表

場所：第2ギャラリー

ポスター展示時間：6月16日午前11時から展示できます。

ポスター撤去時間：6月17日午後2時10分までに撤去してください。

討論時間：6月16日17:50~20:00（/17日12:20~13:10）

※演題番号のうしろの*印はYoung Investigator Awardへの応募演題です。

- P01** CD73はEmmprinと複合体を形成し線維芽細胞からのMMP-2産生に関与する
CD73 complexes with EMMPRIN to regulate fibroblast MMP-2 production
青木光希子¹、古賀佳織¹、宮崎健¹、濱崎慎¹、越川直彦²、尾山大明³、秦裕子³、鍋島一樹¹
¹福岡大学医学部病理学講座 ²神奈川県立がんセンター臨床研究所 ³東京大学医科学研究所 疾患プロテオミクスラボラトリー
- P02** 細胞外マトリックス・テネascinX欠損による肝障害抑制機構
Suppression of hepatic dysfunction by tenascin-X deficiency
松本健一¹、梶谷尚世^{1,2}、川上浩平²
¹島根大学 総合科学研究支援センター 生体情報・RI 実験部門 ²島根大学 総合科学研究支援センター 実験動物部門
- P03** マウス歯胚形成過程におけるHMGA2の発現
Expression of HMGA2 in mouse tooth germ development
小玉裕樹¹、美原希美²、前田宗宏¹、富永徳子³、中原貴²、添野雄一⁴、今井一志²
日本歯科大学生命歯学部 ¹歯科保存学講座 ²生化学講座 ³発生・再生医科学講座 ⁴病理学講座
- P04** コンドロイチン硫酸の血管新生の阻害作用
Inhibition of angiogenesis by chondroitin sulfate.
小林 孝^{1,2}、柿崎育子¹、野坂大喜²、工藤 海²、中村敏也²
¹弘前大・院医・高度先進医学研究セ・糖鎖工学 ²弘前大・院保・生体検査科学
- P05** ラット腎臓基底膜に対するスunksモノクローナル抗体の作製
Generation of suncus monoclonal antibodies to rat renal basement membranes
佐渡義一¹、友野靖子²、井上聡子²、米澤朋子¹、大橋俊孝¹
¹岡山大学大学院医歯薬学総合研究科分子医化学 ²重井医学研究所
- P06** Leptospira interrogans感染ハムスターにおける腎小体病変と腎糸球体基底膜の変化
Renal corpuscle morphology and basement membrane of renal glomerulus on Syrian hamster infected Leptospira interrogans.
美名口 順¹、武智江梨¹、小村 淳²、村田 亮²、菊池直哉²
酪農学園大学 獣医学群 ¹組織解剖学 ²獣医細菌学
- P07** 糖尿病性腎症早期におけるECMの変遷解析
Analysis of ECM transition in the early stage of diabetic nephropathy
赤塚愛里¹、村澤裕介²、王碧昭¹
¹筑波大学大学院 生命環境科学研究科 生物資源科学 ²国立研究開発法人 長寿医療研究センター

- P08 **放射線によるCTGF発現増加におけるmicroRNAの役割**
The role of miRNA involved in CTGF expression on ionizing radiation
 矢野 博之¹、濱中 良志^{3,4}、太田 三紀³、張 娟娟²、松尾 哲孝²、吉岡 秀克²
¹大分大学 全学研究推進機構 ²大分大学 医学部 マトリックス医学講座 ³大分大学 医学部 細胞生物学講座 ⁴大分県立看護大学 人間科学講座
- P09 **腹膜透析排液中の脱落細胞は腹膜の機能を反映するか**
Does peritoneal dialysis effluent derived peritoneal mesothelial cells reflect integrity of the mesothelium?
 安部将史¹、伊藤正也¹、溝口誠也¹、中村文哉¹、宮本啓一¹、村田智博²、石川英二²、吉田利通³、堀内孝¹
¹三重大学大学院工学研究科 ²三重大学附属病院血液浄化療法部 ³三重大学大学院医学系研究科
- P10 **川崎病モデルマウスの冠動脈瘤形成とテネイシンCの発現**
Expression of tenascin-C during coronary aneurysm formation in Kawasaki Disease model mouse.
 山本大貴¹、豊福優衣¹、加藤大祐¹、三浦典子²、大野尚仁²、吉田利通¹、今中恭子¹
¹三重大院・医・修復再生病理学 ²東京薬科大学薬学部
- P11* **テネイシンC過剰発現マウスでの心筋梗塞病態の増悪**
Aggravation of Myocardial Infarction in Mice with Tenascin-C Overexpression
 米林沙織¹、田尻和子¹、酒井俊¹、木村泰三¹、佐藤明¹、青沼和隆¹、廣江道昭²、吉田利通³、今中恭子³
¹筑波大学医学医療系 循環器内科 ²国立国際医療研究センター 循環器内科 ³三重大院・医・修復再生病理学
- P12* **脱細胞化マウス筋-関節系の作製**
Engineering of decellularized skeletal muscle with a joint
 須藤壘¹、厚澤雄二¹、服部俊治^{1,2}、水野一乗^{1,2}、中田智史³、平澤恵理³
¹ニッピ BC 事業部 R&D ²ニッピバイオマトリックス研究所 ³順天堂大学大学院医学研究科 老人性疾患病態・治療研究センター
- P13* **力学的負荷減弱時の骨格筋メカノトランスダクションにおける基底膜分子 Perlecanの役割**
The role of perlecan in skeletal muscle mechanotransduction during mechanical stress reduction
 中田智史¹、町田修一¹、平澤(有川)恵理²
¹順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科 ²順天堂大学大学院医学研究科

6月16日(金) 12:20~12:50

特別講演 : (Luncheon Seminar)

座長 滝川 正春 岡山大学 歯学部 先端領域研究センター

LS

腱修復とグルコース代謝

Tendon Repair and Glucose Metabolism

岩本資巳先生 (Dr. Motomi Enomoto-Iwamoto)

Universtiy of Maryland, Baltimore, Maryland, USA,

6月16日(金) 17:00~17:40

招待講演 (Invited Lecture)

座長 今中 恭子 三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学

IL

Roles of Tenascin-C in tumor angiogenesis

Dr. Gertraud Orend

INSERM U1109- MN3T, The Microenvironmental Niche in Tumorigenesis and Targeted Therapy, Strasbourg, France

6月17日(土) 14:20~15:00

マイスターレクチャー (Meister Lecture)

座長 稲垣 豊 東海大学医学部 再生医療科学

ML

持続的な組織再構築が如何にして線維化へのシグナルへと転換されるのか? 細胞外マトリックス理解への新たな展開へ

How is the persistent remodeling following injury translated into fibrosis signaling? – New avenues for understanding extracellular matrix.

酒井尚雄先生 (Dr. Takao Sakai)

Department of Molecular and Clinical Pharmacology, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, L69 3GE, UK

6月17日(土) 15:00~15:30

大高賞受賞講演 (Otaka Prize)

座長 雑賀 司珠也 和歌山県立医科大 医学部 眼科学講座

OP **Hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization (HYBID)はヒアルロン酸代謝を介して内軟骨性骨形成を制御する**

Hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization controls endochondral ossification through hyaluronan metabolism

下田将之先生

慶應義塾大学医学部 病理学教室

Tendon Repair and Glucose Metabolism

腱修復とグルコース代謝

Motomi Enomoto-Iwamoto¹, Kairui Zhang^{1,2}, Michael W. Hast³, Masatake Matsuoka¹, Sohtaroh Izumi¹, Masahiro Iwamoto¹, Louis J. Soslowsky³

¹University of Maryland, Baltimore, Maryland, USA, ²Southern Medical University, Guangzhou, China,

³University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

Incomplete tendon healing leads to significant mobility restriction, pain and substantial health care costs. To develop novel targeted therapies for tendon injury, it is necessary to define the molecular changes and mechanisms governing the tendon healing process. Up-regulation of glycolysis and lactate synthesis occurs in wound, inflammation and cancer. We hypothesize that tendons increases lactate synthesis in response to injury and pharmacological inhibition of this alteration is beneficial for tendon repair. We analyzed activities of glycolysis and lactate synthesis in injured tendons with ¹³C-glucose labeling and examined the effects of dichloroacetate (DCA), an inhibitor of lactate synthesis, on recovery of collagen fiber formation and biomechanical properties in the mouse Achilles tendon injury model. The molar percent enrichment of ¹³C-lactate was strongly increased at 1 week post-injury and remained high after 4 weeks. In addition, enrichment of ¹³C-glyceraldehyde, a metabolite in glycolysis pathway, was significantly higher in injured tendons in the 1 week group compared to uninjured tendons. Four weeks after injury, ¹³C-glyceraldehyde enrichment decreased, but was still higher than the uninjured tendon. DCA-treated samples had smaller cross sectional areas and better alignment of collagen fibers. Biomechanical assessments demonstrated that modulus and maximum strength were significantly higher in the DCA-treated tendons than the vehicle-treated tendons. Furthermore, DCA treatment strongly inhibited ectopic calcification in injured tendons. The results indicate that injured tendon acutely alters glycolysis and lactate metabolism and that inhibition of lactate synthesis improves recovery of collagen fiber structure and biomechanical properties. Alterations of glucose metabolism were found not only in an inflammation phase but also in the repair phase, indicating that the responsible cells for the alterations are not only in inflammatory cells and vessels but also the tendon cells and tendon progenitors that contribute to tendon regeneration. Thus, the findings indicate that injured tendons reprogram glucose metabolism and that metabolic drugs can modify this alteration and improve tendon healing. While a large number of clinical and preclinical approaches have been attempted, none result in complete recovery of mechanical structure and function in injured tendons. This study provides direct evidence that glycolysis and lactate synthesis can be novel therapeutic targets for tendon repair. This study was supported by the Penn Center for Musculoskeletal Disorders Pilot and Feasibility

Grant (NIH/NIAMS P30AR050950), the NIH R21AR062193 and R01 AR070099 grants.

腱は筋肉と骨をつなぐ結合組織であり、筋肉の収縮及び弛緩を伝達することにより、骨のスムーズな動きを可能にしている。腱が損傷すると、その形態及び生物力学的な機能の完全回復は極めて困難である。反復的な微小損傷の不完全な修復は腱の完全断裂や腱の変性の原因となり、完全断裂後の不完全な修復は再断裂及び機能不全をもたらす。腱修復過程の細胞及び分子レベルでの解明は腱修復の促進に必須である。我々は組織損傷、炎症時にグルコース代謝が変化し、乳酸合成が上昇するという報告に注目し、マウスアキレス腱傷害時におけるグルコース代謝の変化を ^{13}C -glucose を用いたメタボロミクスにより検討した。さらに、乳酸 (lactate) 合成を阻害することを目的とし dichroloacetate(DCA) を投与し、アキレス腱の創傷治癒における DCA の作用を検討した。術後 1 週間後及び 4 週間後の腱における ^{13}C -lactae 及び ^{13}C -glyceraldehyde の全体量に対する比率は コントロールの腱よりも有意に高かった。DCA 処置は受傷した腱の断面積を有意に減少させるとともに腱の collagen fiber の走行を改善した。力学的解析の結果は DCA 処置群の腱の stiffness, max stress 及び modulus が コントロールに比較して、有意に高いことを示した。以上の結果は腱の傷害は急性かつ慢性の糖代謝の変化を誘導し、その代謝の改善は腱の修復過程を促進、改善する可能性を示すものである。また、解糖系及び乳酸合成系が新しい腱損傷治療の標的になることが示唆された。

本研究は The Penn Center for Musculoskeletal Disorders Pilot and Feasibility Grant (NIH/NIAMS P30AR050950)、 the NIH R21AR062193 及び R01 AR070099 grants の助成を受けている。

IL 招待講演 (Invited Lecture) 6月16日 17:00~17:40

座長：今中 恭子



Roles of Tenascin-C in tumor angiogenesis

Gertraud Orend

INSERM U1109- MN3T, The Microenvironmental Niche in Tumorigenesis and Targeted Therapy, Strasbourg, France

In the tumor microenvironment high expression of the extracellular matrix (ECM) molecule tenascin-C correlates with worsened patient survival. Tenascin-C forms ECM-rich matrix tracks that provide niches for tumor and stromal cells. Employing the multi-stage neuroendocrine Rip1Tag2 insulinoma model to generate mice with stochastic tumorigenesis and abundant (WT and overexpression) and no tenascin-C (knockout) we had provided formal proof that tenascin-C promotes several steps in tumor progression. We observed that tenascin-C blocks actin stress fiber formation which leads to the impairment of transcription of the Wnt inhibitor Dickkopf-1 (DKK1). We showed that tenascin-C activates Wnt signaling and thus may generate a pro-tumorigenic microenvironment. In this model tenascin-C promotes not only survival, proliferation, invasion and lung metastasis but also angiogenesis. Tenascin-C is one of the most highly induced glycoproteins in the angiogenic switch. We had proven an important role of tenascin-C in this event since in the absence and abundance of tenascin-C less and more angiogenic islets, respectively were quantified. This suggested that tenascin-C is a driver of the angiogenic switch. In angiogenic Rip1Tag2 pancreatic islets we had identified a matrisomal gene expression signature specific for the angiogenic switch that we named "AngioMatrix". High expression of a 110-AngioMatrix-gene-signature correlated with angiogenesis and worsened survival in colon cancer and glioma patients suggesting a role of this signature for poor prognosis beyond the angiogenic switch. This information could further be exploited for diagnostic purposes in the future. Moreover, we had studied tenascin-C angiomodulatory functions. We observed that direct contact of endothelial cells with tenascin-C disrupts actin polymerization which results in cytoplasmic retention of the transcriptional regulator YAP and reduced expression of YAP proangiogenic target genes leading to lowered endothelial cell survival, proliferation and tubulogenesis. Conversely, glioblastoma cells exposed to tenascin-C secrete proangiogenic factors that promote endothelial cell survival and tubulogenesis. Proteomic analysis of the tenascin-C educated glioblastoma secretome revealed a signature predicting shorter patient survival. Moreover we

identified Ephrin-B2 as an important proangiogenic effector of tenascin-C. Altogether, we had demonstrated for the first time the Janus activities of tenascin-C in glioma angiogenesis unveiling new targeting and prediction opportunities.

Education and positions

1990 – 1994	PhD, Institute of Genetics, University of Cologne, Germany
1994 –1997	Postdoctoral fellow, The Burnham Institute, La Jolla, CA, USA
1997 – 2002	Postdoctoral fellow, Friedrich Miescher Institute of Biomedical Research, Basel, Switzerland
2002 –2007	Research associate, Team leader of the Tumor-Stroma Laboratory, Institute of Biochemistry at the University of Basel, Switzerland
2008-present	Research director, INSERM Strasbourg, France

Bibliography

Rupp T, Langlois B, Koczorowska MM, Radwanska A, Hussenet T, Murdamoothoo D, Lefebvre O, Arnold C, Biniossek ML, Naudin E, Velazquez-Quesada I, Schilling O, Van Obberghen-Schilling E, Orend G, 2016, Tenascin-C orchestrates glioblastoma angiogenesis by modulation of pro and anti angiogenic signaling, *Cell Reports*, 17, 2607-2619.

Midwood, K, Chiquet M, Tucker R, Orend G, 2016, Tenascin-C at a glance. *J Cell Sci*, 129, 4321-4327.

Spel  C, Gasser I, Saupe F, Janssen KP, Arnold C, Klein A, van der Heyden M, Mutterer J, Neuville-M chine A, Chenard MP, Guenot D, Esposito I, Slotta-Huspenina J, Ambursumian N, Simon-Assmann P, Orend G. 2015. Spatial organization of the tenascin-C microenvironment in experimental and human cancer. *Cell Adh Migr*, 9, 4 - 13.

Spel  C, Saupe F, Midwood K, Burckel H, Noel G, Orend G, 2015. Tenascin-C: exploitation and collateral damage in cancer management. Special issue on "Tenascins: defining their roles in tissue homeostasis and cancer", *Cell Adh and Migr*, 9, 141 - 153.

Saupe F, Schwenzer A, Jia Y, Gasser I, Spel  C, Langlois B, Kammerer M, Lefebvre O, Hlushchuk R, Rupp T, Marko M, Van der Heyden M, Cremel G, Arnold C, Klein A, Simon-Assmann P, Djonov V, Neuville-M chine A, Esposito I, Slotta-Huspenina J, Janssen K-P, de Wever O, Christofori G, Hussenet T, Orend G, 2013. Tenascin-C downregulates Wnt inhibitor Dickkopf-1, promoting tumorigenesis in a neuroendocrine tumor model. *Cell Reports* 5, 482-92.

Langlois B, Saupe F, Rupp T, Arnold C, Van der Heyden M, Orend G, Hussenet T, 2014. *AngioMatrix*, a gene expression signature of the tumor angiogenic switch-specific extracellular matrix, correlates with poor prognosis for human glioblastoma and colorectal cancer patients. *Oncotarget*, 5, 10529-10545.

Chiquet-Ehrismann R, Orend G, Chiquet M, Tucker RP, Midwood KS, 2014. Tenascins in stem cell niches. *Matrix Biology* 37: 112-23.

Midwood K, Sacre S, Inglis J, Trebaul A, Chan E, Piccinini AM, Drexler S, Sofat N, Kashiwagi M, Orend G, Brennan F and Foxwell B, 2009. Tenascin-C is an endogenous activator of TLR4 that is

essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease, *Nat. Medicine*, 15, 774-780.

Lange K, Kammerer M, Saupe F, Hegi ME, Grotegut S, Fluri E and Orend G, 2008. Combined LPA/PDGF signaling triggers glioma cell migration in a tenascin-C microenvironment. *Cancer Res.* 68, 6942 - 52.

Lange K, Kammerer M, Hegi M, Grotegut S, Dittmann A, Huang W, Fluri E, Yip GW, Götte M, Ruiz C and Orend, 2007. Endothelin receptor type B counteracts tenascin-C-induced endothelin receptor type A-dependent focal adhesion and actin stress fiber disorganization. *Cancer Res.* 67, 6163-73.

Ruiz C, Huang W, Hegi ME, Lange K, Hamou M-F, Fluri E, Oakeley EJ, Chiquet-Ehrismann R and Orend G, 2004. Differential gene expression analysis reveals activation of growth promoting signaling pathways by tenascin-C. *Cancer Res.* 64, 7377-85.

Orend G, Huang W, Olayioye MA, Hynes NE, Chiquet-Ehrismann R, 2003. Tenascin-C blocks cell cycle progression of anchorage-dependent fibroblasts on fibronectin through inhibition of syndecan-4. *Oncogene* 22, 3917-22. Recommended by the “faculty of 1000”, <http://www.facultyof1000.com>.

Huang W, Chiquet-Ehrismann R, Moyano JV, Garcia-Pardo A, Orend G, 2001. Interference of tenascin-C with syndecan-4 binding to fibronectin blocks cell adhesion and stimulates tumor cell proliferation. *Cancer Res* 61, 8586-94. Recommended by the “faculty of 1000”, <http://www.facultyof1000.com>.

ML マイスターレクチャー (Meister Lecture)

6月17日(土) 14:20~15:00

座長 稲垣 豊

How is the persistent remodeling following injury translated into fibrosis signaling? – New avenues for understanding extracellular matrix.

持続的な組織再構築が如何にして線維化へのシグナルへと転換されるのか？細胞外マトリックス理解への新たなる展開へ

酒井 尚雄 (Takao Sakai)

Department of Molecular and Clinical Pharmacology, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, L69 3GE, UK

Fibrosis is a part of the wound-healing response to tissue damage and characterized by excessive accumulation of mainly type I collagen-containing extracellular matrices (ECMs). Considering the adult tissue/organ remodeling following injury, an important unresolved question is how newly deposited ECM results in changes in mechanical tension and contributes to the critical turning point from normal to abnormal healing. It has been proposed that collagen organization and assembly depend on ECM glycoprotein fibronectin matrix in culture. Transforming growth factor (TGF)- β is a profibrogenic master cytokine responsible for promoting differentiation of tissue-resident fibroblasts into myofibroblasts, and upregulation of ECM production including fibronectin. We generated a conditional, fibronectin-null and TGF- β type II receptor-null (TGF- β signaling-null) mouse models of liver injury and explored whether fibronectin and TGF- β -signaling would be a suitable target for preventing extensive collagen deposits and scar formation that could lead to liver fibrosis. We have demonstrated a novel mechanism of type I collagen network organization in response to liver injury *in vivo*, which involves TGF- β -induced type V collagen and in which fibronectin negatively regulates local TGF- β bioavailability. We have also provide compelling evidence that the targeting of TGF- β , as proposed in some recent anti-fibrotic therapies of chronic fibrotic diseases, would not be sufficient to completely prevent liver fibrosis. Our findings indicate an indispensable role for fibronectin following liver injury in negatively regulating TGF- β bioavailability, which in turn modulates ECM remodeling and stiffening, and consequently preserves adult organ functions. This regulatory mechanism by fibronectin could be translated for a potential therapeutic target in broader variety of chronic fibrotic diseases. The current major clinical obstacle in anti-fibrotic therapy is the lack of specific biomarkers that can predict the extent of progression of liver fibrosis to a cirrhotic stage. Since the disease progression of liver fibrosis is accompanied by active production/remodeling of ECMs, we are currently investigating the potential of fibronectin and type V collagen as mechanistic biomarkers to predict the progression of liver fibrosis to cirrhosis.

(病的)線維化は、I型コラーゲンを主とする細胞外マトリックス(ECM)の過剰蓄積として定義されるが、組織や臓器の障害修復過程の一部としても認められる。ここで、成体の組織や臓器の障害修復過程において、新たに産生されたECMが、自身の改変や剛性を変化させる事によって如何に正常治癒から病的治癒への転換に関わっているのか、は重要な問題点であるが未だ明らかではない。従来より、コラーゲン線維のネットワーク構築には、ECM分子フィブロネクチンが必須であると信じられてきた。また、TGF- β は、組織内の線維芽細胞のmyofibroblastへの分化やECM産生促進と言った、線維化をプロモートする代表的なサイトカインとして知られている。今回我々は、フィブロネクチン並びにTGF- β シグナルの肝臓特異的欠失成体マウスを樹立し、肝臓障害モデルとして用いる事により、これら分子が肝線維症に至らしめる過剰線維化を防止する為のターゲットとなり得るかを検索した。その結果、フィブロネクチンは成体肝臓障害時に障害局所のTGF- β 活性を負に制御していること、また、TGF- β によって誘導・産生されるV型コラーゲンが媒介する、フィブロネクチンに依存しない新たなるI型コラーゲン線維ネットワーク構築機構が存在することを初めて明らかにした。さらに、TGF- β 関連薬剤の幾つかは、既に成人の抗線維化療法を目的とした臨床知見に入っているが、我々は、TGF- β シグナルの欠失のみでは肝線維症を完全に抑制するには不十分であることを証明した。これらより、フィブロネクチンは、肝臓障害時にTGF- β 活性を負に制御してECM分子のネットワーク改変や剛性を制御する事によって、成体臓器の機能保持に貢献していると考えられる。このフィブロネクチンによる制御機構は、他の慢性線維性疾患治

療においても、ターゲット因子としての応用への可能性を示唆するものである。一方、現時点における抗線維化治療の重大な臨床的問題として、肝臓線維症から肝硬変と言った、病態進展を予知出来るような機能的バイオマーカーが未だ欠如している点が挙げられる。我々は、このような病態進展過程では、活発な ECM 分子産生並びに改変が伴っているという事実を基に、フィブロネクチンと V 型コラーゲンを組み合わせる事により病態進展の予知診断を可能にする、ECM 由来機能的バイオマーカーの樹立を現在推進中である。

[Current and previous appointments / Educational Qualifications]

2013-Present Senior Group Leader (Senior Lecturer)
Department of Molecular and Clinical Pharmacology, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, UK

2006-2013 Assistant Faculty Staff (joint appointment)
Department of Anatomical Pathology and Laboratory Medicine, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

2004-2013 Assistant Faculty Staff (Assistant Professor)
Department of Biomedical Engineering (first appointment), and Orthopaedic and Rheumatologic Research Center (second appointment), Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

2002-2004 Group Leader
Department of Molecular Medicine, Max-Planck Institute, Martinsried, Germany

1999-2001 Staff Pathologist
Department of Experimental Pathology, Lund University, Lund, Sweden

1996-1999 Research Associate
Departments of Medicine and Biomolecular Chemistry, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA

1991-2000 Research Associate
Division of Hemopoiesis, Institute of Hematology, Jichi Medical School, Japan

1991 Research Associate
Department of Pathology, Mie University School of Medicine, Japan

1991 PhD in Pathology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

1987 MD in Medicine, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, Japan

[Selected Peer-Reviewed Publications]

Nielsen S, Quaranta V, Linford A, Emeagi P, Rainer C, Santos A, Ireland L, Sakai T, Sakai K, Kim YS, Engle D, Campbell F, Palmer D, Ko JH, Tuveson D, Hirsch E, Mielgo A, Schmid M. Macrophage-secreted granulin supports pancreatic cancer metastasis by inducing liver fibrosis. *Nat Cell Biol* 2016;18:549-560.

Iwasaki A, Sakai K, Moriya K, Sasaki T, Keene DR, Akhtar R, Miyazono T, Yasumura S, Watanabe M, Morishita S, Sakai T. Molecular mechanism responsible for fibronectin-controlled alterations in matrix stiffness in advanced chronic liver fibrogenesis. *J Biol Chem* 2016;291:72-88.

Sakai K, Jawaid S, Sasaki T, Bou-Gharios G, Sakai T. Transforming growth factor β -independent role of connective tissue growth factor in the development of liver fibrosis. *Am J Pathol* 2014;184:2611-2617.

Moriya K, Sakai K, Yan, MH, Sakai T. Fibronectin is essential for survival but is dispensable for proliferation of hepatocytes in acute liver injury in mice. *Hepatology* 2012;56:311-321.
(Selected as a cover image for July, 2012 issue of HEPATOLOGY)

Hayashi H, Sakai K, Baba H, Sakai T. Thrombospondin-1 is a novel negative regulator of liver regeneration after partial hepatectomy through TGF- β 1 activation in mice. *Hepatology* 2012;55:1562-1573.

Moriya K, Bae E, Honda K, Sakai K, Sakaguchi T, Tsujimoto I, Kamisoyama H, Keene DR, Sasaki T, Sakai T. A fibronectin-independent mechanism of collagen fibrillogenesis in adult liver remodeling. *Gastroenterology* 2011;140:1653-1663.

- Maeda T, Sakabe T, Sunaga A, Sakai K, Rivera AL, Keene DR, Sasaki T, Stavnezer E, Iannotti J, Schweitzer R, Ilic D, Baskaran H, Sakai T. Conversion of mechanical force into TGF- β -mediated biochemical signals. *Curr Biol* 2011;21:933-941.
- Sakai T, Li S, Docheva D, Grashoff C, Sakai K, Kostka G, Braun A, Pfeifer A, Yurchenco PD, Fässler R. Integrin-linked kinase (ILK) is required for polarizing the epiblast, cell adhesion and controlling actin accumulation. *Genes Dev* 2003;17:926-940.
- Sakai T, Johnson KJ, Murozono M, Sakai K, Magnuson MA, Wieloch T, Cronberg T, Isshiki A, Erickson HP, Fässler R. Plasma fibronectin supports neuronal survival and reduces brain injury following transient focal cerebral ischemia but is not essential for skin wound healing and hemostasis. *Nat Med* 2001;7:324-330.
- Sakai T, Jove R, Fässler R, Mosher DF. Role of the cytoplasmic tyrosines of β 1A integrins in transformation by v-src. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3808-3813.

Hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization (HYBID) はヒアルロン酸代謝を介して内軟骨性骨形成を制御する

¹ 下田将之、² 吉田浩之、³ 水野早希子、³ 弘實透、³ 堀内圭輔、⁴ 吉野雄太、⁴ 原英彰、¹ 金井弥栄、⁵ 井上紳太郎、⁶ 石島旨章、^{1,7} 岡田保典

¹ 慶應義塾大学医学部 病理学教室、² 花王株式会社生物科学研究所、³ 慶應義塾大学医学部 整形外科学教室、⁴ 岐阜薬科大学 生体機能解析学大講座、⁵ 岐阜薬科大学 香粧品健康学、⁶ 順天堂大学大学院医学研究科 整形外科学講座、⁷ 順天堂大学大学院医学研究科 運動器・腫瘍性疾患病態学講座

ヒアルロン酸 (Hyaluronic acid=HA) は生体内組織での主要細胞外マトリックスであり、組織形成や恒常性維持において重要な役割を果たすと同時に、高分子量 HA 分解は病的状態の進行と関連することが知られている。近年、我々は HA 分解に中心的役割を果たす新規分子 HYBID (hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization, KIAA1199) を同定したが、発育に伴う本分子の機能についてはこれまで報告がない。本研究では Cre/loxP システムにより *Hybid* 遺伝子欠損マウスを作製し、全身臓器における表現型の解析とともに各臓器の病理学的変化を詳細に検討した。その結果、*Hybid* 遺伝子欠損マウスは外見上の大きな異常を示さないものの、生後 1-4 週時に限定した長管骨の骨端板肥大軟骨層延長がみられ、生後 8 週時には長管骨の軽度短縮を認めた。野生型マウスでは、*in situ* hybridization 法により軟骨肥大層-骨境界部の肥大軟骨細胞が HYBID を強発現しており、野生型マウス由来の初代培養軟骨細胞は破骨細胞や骨芽細胞と比べ HYBID を有意に高発現していた。*Hybid* 遺伝子欠損マウスでは、HYBID 陽性細胞が欠失しており、肥大軟骨層での高分子量 HA の蓄積とともに軟骨肥大層-骨境界部での血管密度低下と破骨細胞減少を認めた。培養血管内皮細胞を用いた解析では、高分子量 HA 存在下において、VEGF 誘導性細胞増殖と管腔形成の有意な抑制が認められた。以上の結果より、HYBID は骨端板肥大軟骨細胞で発現し、高分子量 HA 代謝を介して血管新生や破骨細胞動員を誘導し内軟骨性骨形成の制御に重要な役割を果たしていると推定される。

Hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization controls endochondral ossification through hyaluronan metabolism

¹ Masayuki Shimoda, ² Hiroyuki Yoshida, ³ Sakiko Mizuno, ³ Toru Hirozane, ³ Keisuke Horiuchi, ⁴ Yuta Yoshino, ⁴ Hideaki Hara, ¹ Yae Kanai, ⁵ Shintaro Inoue, ⁶ Muneaki Ishijima and ^{1,7} Yasunori Okada

Departments of ¹ Pathology and ³ Orthopaedic Surgery, Keio University School of Medicine

² Biological Science Research, Kao Corporation

⁴ Molecular Pharmacology, Department of Biofunctional Evaluation and ⁵ Cosmetic Health Science, Gifu Pharmaceutical University

Departments of ⁶ Orthopaedic Surgery and ⁷ Pathophysiology for Locomotive and Neoplastic Diseases, Juntendo University Graduate School of Medicine

Hyaluronan (HA) plays an important role in development and maintenance of tissues, and its degradation is implicated in many pathological conditions. We have recently reported that HYBID (hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization, KIAA1199) is a key molecule for HA depolymerization, but its developmental and pathological functions remain elusive. We generated *Hybid*-deficient mice by Cre/loxP system and analyzed their phenotypes. *Hybid*-deficient mice were viable and fertile, but their adult long bones were shorter than those of wild-type animals. *Hybid*-deficient mice showed lengthening of hypertrophic zone in the growth plate until 4 weeks after birth. There were fewer capillaries and osteoclasts at the chondroosseous junction in the *Hybid*-deficient mice compared with the wild-type mice. *In situ* hybridization demonstrated that HYBID is expressed by hypertrophic chondrocytes at the chondroosseous junction. Cultured primary chondrocytes expressed higher levels of HYBID than osteoblasts or osteoclasts, and the HYBID expression in the chondrocytes was up-regulated after maturation to hypertrophic chondrocytes. High-molecular-weight HA was accumulated in the lengthened hypertrophic zone of *Hybid*-deficient mice. Moreover, high-molecular-weight HA significantly reduced cell growth and tube formation of endothelial cells stimulated with or without vascular endothelial growth factor. These data suggest that HA metabolism by HYBID is involved in endochondral ossification during postnatal development by modulation of angiogenesis and osteoclast recruitment at the chondroosseous junction.

6月16日(金) 15:35~16:55

シンポジウム: Matricellular protein 研究の新展開

座長 吉田 利通 三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学

- SY-1 テネイシンC分子内に隠蔽された機能部位による細胞機能調節**
Cell Regulation by Cryptic Functional Sites in Tenascin-C Molecule
深井文雄^{1,2}
¹東京理科大学薬学部・生命創薬科学科・分子病態学、²総合研究院トランスレーショナル
リサーチセンター
- SY-2 ペリオスチンの機能と疾患への関与**
Periostin, its function and relevant diseases
工藤 明
東京工業大学生命理工学院 / 昭和大学
- SY-3 短鎖Fibulinファミリー: 最近の知見から**
Recent Progress on Short Fibulin Protein Family:
柳沢裕美
筑波大学生命領域学際研究センター
- SY-4 くも膜下出血後遅発性脳損傷におけるテネイシンC及びオステオポンチンの役割**
Tenascin-C and osteopontin in delayed brain injuries after subarachnoid
hemorrhage
鈴木秀謙
三重大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 三重大学マトリックスバイオロジー研究セ
ンター

テネイシン C 分子内に隠蔽された機能部位による細胞機能調節**Cell Regulation by Cryptic Functional Sites in Tenascin-C Molecule**深井文雄^{1,2}

Fumio Fukai

¹東京理科大学薬学部・生命創薬科学科・分子病態学、
²総合研究院トランスレーショナルリサーチセンター

Department of Molecular Patho-Physiology, Tokyo
University of Science

マトリセルラータンパク質は、細胞外マトリックス中に存在するがそれ自体では構造的役割を果たすことは少なく、むしろ液性因子として細胞とマトリックス間の相互作用を仲介あるいは制御することにより細胞機能調節に関与する。オステオポンチン、トロンスポンジン、テネイシン等がこれに属しており、いずれもマトリックス微小環境内における接着関連シグナルの調節を介して細胞機能発現に影響する。これらマトリセルラータンパク質は、その分子構造内部に機能部位を隠し持っていることが多く、他の分子や細胞との相互作用を介したコンフォメーション変化や、炎症性プロテアーゼによる限定分解によってその機能を表出することが知られている。

我々は、代表的なマトリセルラータンパク質であるテネイシン C 分子内にも機能部位が隠されており、それを含むペプチド TNIIIA2 は $\beta 1$ インテグリンの活性化を介して細胞機能に多大な影響をおよぼすことを報告してきた。テネイシン C は炎症部位やがん組織で一過的に高発現することから、病態発現との関連が注目されてきたが、興味あることに、最近の我々の結果は、ある種のがんの悪性化進展に TNIIIA2 による $\beta 1$ インテグリンの強力且つ持続的な活性化が関与することを示している。この知見に基づいて、新たな抗がん剤の創製が可能になるかもしれない。

Matricellular proteins, which include osteopontin, thrombospondins and tenascins, are dynamically expressed as the extracellular matrix components with non-structural roles. They provide a variety of biological signals for cell regulation. A number of studies have indicated that a part of these signals is derived from cryptic functional sites that can be disclosed through conformation change and proteolytic cleavage with inflammatory proteinases. These cryptic functional sites, once exposed, often exhibit biochemical activities that are not detected in parental proteins.

We previously found that a peptide derived from tenascin-C, termed TNIIIA2, has the ability to potentiate cell adhesion to the extracellular matrix by inducing conformation change in $\beta 1$ -integrins necessary for their functional activation. Based on this effect, TNIIIA2 largely influence the anchorage-dependent cellular processes, such as cell survival, proliferation, differentiation and migration, by modulating the activation status of $\beta 1$ -integrins. Of note, our recent data indicate the possibility that the pro-adhesive effect of TNIIIA2 may be involved in oncogenic transformation of cells and their malignant progression. The knowledges might contribute to the development of novel strategy for cancer treatment.

キーワード： テネイシン C、がん、インテグリン

Key words: tenascin C, integrin, cancer

工藤 明

Akira Kudo, Ph.D.

東京工業大学生命理工学院 / 昭和大学

School of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology/Showa University

骨芽細胞に特異的に発現している遺伝子群 OSF がクローニングされ、その一つ OSF2 は後に骨外膜 (periosteum) と歯根膜 (periodontal ligament) に発現していることから periostin 名付けられた。現在歯科では、ペリオスチンは歯根膜の重要なマーカーとなっている。その後ペリオスチンはアレイに搭載され、いろいろな病理組織で発現誘導されることが報告されていたが、ノックアウトマウスの出現まではその機能は不明であった。ペリオスチンの機能としては、コラーゲン架橋に代表される細胞内で機能し線維化を促進すること、細胞外のマトリックスに局在し、インテグリンを介して細胞移動を促進することの、大きく2つに分けられる。線維化では、ペリオスチンはテネンシン-C と会合し、フィブロネクチンによる網目状の線維形成を促進する。また BMP-1 との会合を通して LOX-1 を活性化させ、コラーゲンを架橋する。一方、心筋梗塞やがん細胞において、インテグリンのリガンドとして働き、細胞移動を促進する。ペリオスチンノックアウトマウスが作製され、骨や歯では、切歯の萌出不全、骨形態異常を示し、そして心臓破裂を引き起こす。またペリオスチンは種々の癌における転移とコロニー化、重症のアレルギー疾患、脳梗塞など、多くの重症疾患に関与している。最近ではペリオスチンを利用した臨床応用も始まっている。重症の気管支喘息患者の血中にはペリオスチンの量が増え、これを指標にした、臨床治験も始まっている。そしてペリオスチン抗体による難治性の乳癌やアトピー性皮膚炎の治療、ペリオスチンを標的に RNAi を用いた糖尿病網膜症の治療も計画されている。

参考文献 Kudo, A. Cell. Mol. Life Sci. 68: 3201-3207 (2011)

(Review)

Periostin, a 90-kDa secreted protein, which is a member of the fasciclin I family, has been recently recognized as a matricellular protein. Expression of periostin is restricted to certain tissues such as periodontal ligament, periosteum, and cardiac valves, which are mechanically stressed tissues, and healing tissues. Periostin, therefore, is expected to play an important role under the stress condition; indeed, it is reported that periostin maintains the integrity of the periodontal ligament (PDL) during occlusal loading in mice. Regarding the molecular function of periostin, it associates with the ECM components such as collagen I and integrins, which supports cell adhesion and migration. For further analysis of periostin function, periostin-deficient mice have been generated. These mice show the disappearance of the shear zone in the incisor PDL, a high occurrence of rupture after myocardial infarction, and a decrease of thickness of femur cortical bone. These abnormalities are principally attributed to the defects in collagen fibrillogenesis. Furthermore, periostin supports the proteolytic activation of LOX to enhance collagen-cross linking in periosteum of femur. Taken these findings, periostin is recognized as an important player in the collagen fibrillogenesis and the cell movement through integrin signaling. The periostin dysfunction is often related with emergence of serious diseases.

キーワード： ペリオスチン、線維化、心筋梗塞

Key words: periostin, collagen fibrillogenesis

**短鎖 Fibulin ファミリー：
最近の知見から**

柳沢裕美

筑波大学生命領域学際研究センター

短鎖 Fibulin ファミリーは、Fibulins-3, -4, -5, -7 によって構成されるマトリセルラータンパク質である。Fibulin-5 がエラスチン結合能を有し、弾性線維の発生に必須であることが報告されて 15 年が経ち、Fibulin-3 や Fibulin-4 も弾性線維の発生の様々な段階で作用することや、Fibulin には弾性線維形成以外の生体内の作用もあることが明らかにされてきた。Fibulin-4 は血管壁における弾性線維と膠原線維の形成に関与しており、Fibulin-4 を血管平滑筋細胞特異的に欠損させると上行大動脈瘤を生じる。Fibulin-4 欠損血管壁では、アクチン脱重合因子の活性化とアクチン線維の断裂を認め、メカニカルストレス応答因子の増加が大動脈瘤形成初期から認められる。興味深いことに、Fibulin-5 欠損血管は弾性線維の断裂を認めるが大動脈瘤は発症せず、メカニカルストレスに対する反応も正常である。Fibulin-4 と Fibulin-5 の異なる生物学的作用が示唆される。

Fibulin-7 はそのドメイン構造が他の短鎖 Fibulin と異なることから、独自の生物学的機能を有することが推測されてきた。我々は今回、Fibulin-7 欠損マウスの解析から、Fibulin-7 は弾性線維形成には関与しないが、成体マウスの腎尿細管細胞や血管周囲に発現を認め、高リン負荷を用いた慢性腎臓病モデルで増悪因子として働くことを見出したので報告する。

Recent Progress on Short Fibulin Protein Family:

Hiromi Yanagisawa, M.D., Ph.D.

Life Science Center, Tsukuba Advanced Research
Alliance, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

Short Fibulins are a family of matricellular proteins comprised of Fibulins-3, -4, -5, and -7. Since Fibulin-5 was first reported as an elastin binding protein essential for elastic fiber development in vivo, we now know that Fibulins-3 and -4 are also involved in various stages of elastogenesis as well as non-elastogenesis-related functions in vivo. Mice deficient for Fibulin-4 in vascular smooth muscle cells develop ascending aortic aneurysms with activation of cofilin and disruption of actin filaments. In addition, Fibulin-4-deficient aorta shows marked upregulation of mechanical stress responsive molecules at the early stage of aneurysm formation. Interestingly, although Fibulin-5 deficient aorta contains disrupted elastic fibers, it shows normal response to mechanical stimuli and aortic aneurysms never develop. These findings indicate that there are distinct roles for fibulin-4 and fibulin-5 in the vessel wall.

Fibulin-7, which domain structure is different from the rest of short Fibulins, has been suggested to possess distinct biological function(s). Here, we generated Fibulin-7 knockout mice and showed that fibulin-7 was not responsible for elastic fiber development in vivo. Rather, it was highly expressed in renal tubular epithelium and perivascular regions, and acted as an exacerbating factor for high phosphate-induced chronic kidney disease.

**くも膜下出血後遅発性脳損傷におけるテネイシン C
及びオステオポンチンの役割**

鈴木秀謙

三重大学大学院医学系研究科 脳神経外科学
三重大学マトリックスバイオロジー研究センター

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血(SAH)は現在でも予後不良の疾患である。介入可能な予後不良因子としてSAH特有の脳血管攣縮、血液脳関門(BBB)障害、神経細胞アポトーシスなどに起因する遅発性脳損傷が知られている。Matricellular蛋白(MCP)はSAH患者の血中で高値を示すことから、我々は代表的MCPであるテネイシンC (TNC)とオステオポンチン(OPN)を中心に、SAHラットやマウスでその機能的役割を検討してきた。TNCはToll様受容体4 (TLR4)や上皮成長因子受容体を介し、血管内皮細胞、平滑筋細胞、神経細胞やグリア細胞のMAPキナーゼ(MAPK)を活性化させ、脳血管攣縮、BBB障害や神経細胞アポトーシスの原因になることが明らかになった。一方、OPNはSAH後の脳血管攣縮や脳障害が自然回復する時期をピークに、反応性アストロサイトや毛細血管内皮細胞で誘導され、RGD依存性インテグリン受容体を介し、MAPKフォスファターゼ1を誘導しMAPKを不活化することで、脳血管攣縮やBBB障害などに対し抑制的に作用した。TNCのSAH脳に対する有害な作用はTNCノックアウトマウスで確認した。SAHモデルでは、血小板由来増殖因子、血管内皮細胞増殖因子やサイトカインはTNCの発現に影響し、またTNCはTLR4や血小板由来増殖因子受容体及びTNC自体の発現を誘導・活性化させることから、脳血管攣縮や脳損傷を悪化させる正のフィードバック機構として作用する可能性がある。このように、SAH後の脳血管攣縮や脳損傷の病態にTNCとOPNという少なくとも2つのMCPが関わっており、これらの蛋白の制御が新たな治療標的になる可能性が示唆された。

**Tenascin-C and osteopontin in delayed brain
injuries after subarachnoid hemorrhage**

Hidenori Suzuki

Department of Neurosurgery, Mie University Graduate
School of Medicine
Mie University Research Center for Matrix Biology

Subarachnoid hemorrhage (SAH) caused by the rupture of a cerebral aneurysm is a well-known devastating cerebrovascular disease. Despite improvements in the clinical management, delayed brain injury by blood-brain barrier (BBB) disruption, neuronal apoptosis, cerebral vasospasm and so on remains one of the most important causes of morbidity and mortality in SAH. Although the information is still limited, our recent studies strongly support that a matricellular protein (MCP) TNC is involved in post-SAH BBB disruption, neuronal apoptosis and cerebral vasospasm by activation of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) via Toll-like receptor 4 and epidermal growth factor receptors. In contrast, the function of osteopontin (OPN), another MCP, seems to be conflicting with that of TNC in the setting of SAH. As to cerebral vasospasm, OPN activated the protective pathways including MAPK phosphatase-1, an endogenous MAPK inhibitor, via binding to L-arginyl-glycyl-L-aspartate-dependent integrins. Although it is unknown if the signaling of TNC and OPN in the setting of BBB disruption or neuronal apoptosis is identical with or different from that observed in cerebral vasospasm, it may include matrix metalloprotease-9 as a key player. In addition, platelet-derived growth factor, vascular endothelial growth factor and cytokines may be upstream of TNC or interrelated with TNC in SAH. Further studies will provide more valuable information that TNC can be therapeutic targets for delayed brain injury after SAH, leading to the development of new therapies.

キーワード：脳損傷、matricellular 蛋白

Key words: brain injury, matricellular protein

ワークショップ

6月16日（金）9:00～10:00

WS-1：結合組織破壊の分子メカニズムの新展開（12分）

座長 齋藤 正寛 東北大学大学院歯学研究科 口腔修復学講座 歯科保存学分野
横山 詩子 横浜市立大学医学部循環制御医学分

6月16日（金）10:05～11:05

WS-2：がん微小環境の実体

座長 渡辺 秀人 愛知医科大学 分子医科学研究所
望月 早月 防衛医科大学校 外科学講座

6月17日（土）9:00～10:00

WS-3：関節の修復・再生

座長 佐藤 正人 東海大学医学部外科学系 整形外科学
長谷川正裕 三重大学大学院医学系研究科 整形外科学

6月17日（土）10:05～11:05

WS-4：高齢化社会における結合組織学

座長 磯貝 善蔵 国立長寿医療研究センター
中邨 智之 関西医科大学

6月17日（土）11:10～12:10

WS-5：臓器の枠を超えた線維化研究の集結

座長 芦田 昇 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学
柳川 享世 東海大学医学部 基盤診療学系 再生医療科学

プロスタグランジン E 受容体 EP4 による弾性線維形成と破壊のメカニズム横山詩子¹、石渡遼¹、石川義弘¹¹ 横浜市立大学医学部循環制御医学

血管弾性線維は発達とともに形成されるが、成人ではその形成能は低下し、弾性線維は破壊される様々な疾患ではその予後を規定する。我々は、プロスタグランジン E (PGE) 受容体 EP4 が、発達段階と疾患での血管弾性線維形成に及ぼす作用を検討した。

動脈管は胎児循環に必要な大動脈と肺動脈をつなぐ血管であり、胎児期の生命維持に必要である。しかしながら、出生後に肺呼吸が始まるとともにその役目は終わり、速やかに閉鎖することが新生児循環にとって必須である。この出生後の閉鎖に向けて、動脈管では隣接する大動脈や肺動脈とは異なり、血管弾性線維が極めて少ない筋性血管として分化する。我々の検討より、EP4 受容体は動脈管特異的に多く発現し、胎盤由来の高濃度の PGE によって刺激されることで、ホスホリパーゼ C を介してエラスチン架橋酵素であるリシルオキシダーゼをエンドサイトーシスによって取り込み、分解することで、弾性線維の形成を低下させることが明らかとなった。

成人期では、EP4 は腹部大動脈瘤の血管平滑筋細胞で多く発現していたため、平滑筋特異的 EP4 過大発現マウスを作製し、EP4 の役割を検討した。アンジオテンシン II 投与により EP4 過大発現マウスはほぼ全例 2 週間以内に大動脈瘤の破裂で死亡した。EP4 刺激は平滑筋細胞から NFκB を介してインターロイキン 6 を多く産生し、炎症性単球やマクロファージの浸潤を促進することで、MMP9 の活性を促し、血管弾性線維を破壊することが明らかとなった。

PGE-EP4 刺激は発達段階で弾性線維形成を抑制、疾患では弾性線維の破壊を促進すると考えられた。

Prostaglandin E receptor EP4-mediated regulation of formation and destruction of elastic fibers.Utako Yokoyama, Ryo Ishiwata¹, Yoshihiro Ishikawa¹¹ Cardiovascular Research Institute, Yokohama City University

Elastic fiber formation begins in mid-gestation and increases dramatically during the last trimester in the great arteries. At adult period, however, elastic fibers are degraded by some inflammatory vascular diseases. We have been investigating the roles of prostaglandin E (PGE) receptor EP4 in vascular elastic fiber regulation both in development and adult vascular diseases.

The ductus arteriosus (DA), a fetal bypass artery between the aorta and pulmonary artery, exhibits lower levels of elastic fiber formation, which promotes vascular collapse and subsequent closure of the DA after birth. We found that the PGE-EP4-c-Src-phospholipase C (PLC) γ -signaling pathway promoted the lysosomal degradation of lysyl oxidase which catalyzes elastin cross-links, and that EP4 signaling inhibits elastogenesis in the DA.

In human abdominal aortic aneurysm (AAA), we found that EP4 was up-regulated and generated a mouse model, where EP4 is overexpressed selectively in vascular smooth muscle cells (VSMCs) under SM22 α promoter (EP4-Tg). EP4-Tg mice frequently died after angiotensin-II infusion because of rapid AAA formation and rupture. Inflammatory monocyte/macrophage infiltration was enhanced in the EP4-Tg aorta, which was accompanied by increased in matrix metalloprotease-9. EP4 in VSMCs caused robust interleukin-6 production via NFκB, which appeared to be responsible for enhancement of immune infiltrates.

In conclusions, PGE-EP4 signaling inhibits elastogenesis and degrades elastic fibers.

キーワード：プロスタグランジン E、弾性線維

Key words: Prostaglandin E, elastic fiber

山城義人¹、柳沢裕美¹Yoshito Yamashiro¹, Hiromi Yanagisawa¹¹筑波大学 生命領域学際研究センター¹Life Science Center of Tsukuba Advanced Research Alliance, University of Tsukuba

血管壁は絶えずメカニカルストレス（血圧、シエアストレスなど）に晒されており、その制御機構の破綻が大動脈瘤などの血管病態を引き起こす事が提唱され始めている。

我々は、上行大動脈瘤マウスモデルを用いて、コフィリンを介した細胞骨格のリモデリングが瘤形成に重要である知見を報告してきた（Yamashiro, *Sci. Signal.*, 2015）。また、横行大動脈縮窄術（TAC）による圧負荷の増大に伴って、細胞-細胞間、または細胞-基質間の相互作用を触媒する細胞外マトリクス Thrombospondin-1 (TSP1) が上行大動脈で発現亢進する事、大動脈瘤病変でTSP1が過剰に亢進している事を見出したが、圧負荷応答におけるTSP1の役割と大動脈瘤形成へどのように関与するかの詳細は未だ不明である。

そこで、生後30日目の大動脈瘤血管壁をTSP1抗体で免疫染色し、その局在を精査した。野生型の大動脈ではTSP1の発現はほとんど認められないのに対し、大動脈瘤では内皮細胞と内皮細胞近傍の平滑筋細胞に高発現していた。また、TSP1を遺伝的に欠損させると、コフィリンの不活性化を伴って大動脈瘤の形成が抑止された。血管平滑筋細胞を周期的伸展刺激下で培養するとTSP1が細胞接着斑と共局在することから、TSP1が細胞接着斑の形成あるいは分解に関与している可能性が考えられた。

これらの結果から、TSP1が血管壁のメカニカルストレス応答に重要な役割を担い、大動脈瘤形成に関与している可能性が示唆された。今後、TSP1を標的とした新しい治療薬の開発が期待される。

The vessel wall is constantly responding to mechanical stress such as blood pressure and shear stress. Altered responses to mechanical stress are known to result in vascular diseases. We previously showed that smooth muscle cell (SMC)-specific deletion of fibulin-4 in vivo (SMKO) led to ascending aortic aneurysms with abnormal mechanosensing of SMCs and increased activity of cofilin and its phosphatase slingshot-1 (SSH1) (Yamashiro, *Sci. Signal.*, 2015). However, the detailed mechanism of mechanosensing in the aortic wall and molecules involved in this process are not completely understood. To investigate the mechanism of mechanosensing in the aneurysmal wall, we examined the expression of Thrombospondin-1 (TSP1) known to be involved in cell-cell and cell-matrix interactions and also respond to mechanical stress in the aorta. Immunostaining for TSP1 using cross sections of the ascending aortas at postnatal day 30 showed that TSP1 was expressed in endothelial cells (ECs) and SMCs underneath ECs in SMKO, whereas the expression was almost undetectable in control aortas. In addition, SMKO mice on a TSP1-null background showed attenuated aneurysm phenotype and decreased activity of SSH1 and cofilin compared to SMKO alone. Furthermore, we found that cyclic stretch induced TSP1 secretion *in vitro* and co-localized with focal adhesion complex. These results suggest that TSP1 is upstream of SSH1-cofilin pathway and is involved in abnormal mechanosensing of the aneurysmal wall. Inhibition of TSP1 may offer a novel therapeutic strategy for treatment of ascending aortic aneurysms.

キーワード：大動脈瘤、メカニカルストレス、TSP1 Key words: Aneurysm, Mechanical-stress, TSP1

Pannexin 3 は新骨形成制御因子である。

Pannexin 3 is a new regulator for bone formation.

石河真幸¹、Geneva L. Williams²、折本愛¹、
半田慶介¹、山田吉彦²、齋藤正寛¹

Masaki Ishikawa¹, Geneva L. Williams², Ai Orimoto¹,
Keisuke Handa¹, Yoshihiko Yamada², Masahiro Saito¹

¹ 東北大学大学院歯学研究科 口腔修復学講座 歯科
保存学分野

¹Department of Operative Dentistry, Graduate School of
Dentistry, Tohoku University

² アメリカ国立衛生研究所、NIDCR

²NIDCR, NIH

細胞間及び外コミュニケーションは、細胞増殖、分化そして細胞死を含む様々な細胞機能及び恒常性に重要な役割を担う。近年、細胞内外における gap junction タンパクを介した小分子の伝達機能は多分野で注目を浴びている。我々は、新規の Gap junction protein family に属する膜タンパク Pannexin (Panx) のメンバーである Panx3 を新たな硬組織形成因子として同定した。Panx3 は硬組織、特に歯、軟骨および骨に発現し、その発生過程で、前駆細胞から分化細胞への転換期に誘導発現されることを明らかにした。また、Panx3 は細胞内 ATP を放出する hemichannel、小胞体膜に存在し細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させる ER Ca^{2+} channel、細胞間に存在し Ca^{2+} を近隣細胞へ伝播させる gap junction の 3 つの機能を介して、 Ca^{2+} signaling pathway を活性化することで軟骨細胞および骨芽細胞の増殖および分化を制御することを明らかにした。しかし、in vivo での Panx3 の機能は未だ明らかにされていない。そこで我々は Panx3 KO マウスを作製し解析を行った結果、Panx3 KO マウスは骨形成不全を示した。さらに Panx3 KO マウスの軟骨細胞最終分化期において VEGF と MMP13 の発現抑制が認められ、骨への血管侵入抑制が示唆された。このように、Panx3 は 3 つの相互活性調整機構により軟骨細胞及び骨芽細胞を増殖期から分化期へスイッチさせ分化を促進すること、さらに血管侵入を促進することにより軟骨細胞と骨芽細胞置換を制御する新規骨形成制御因子であることが示唆された。

Cell-cell and cell-matrix communication regulates the activation of signaling pathways involved in cell functioning, proliferation, differentiation and death. Gap junction proteins play important roles in such cellular communication. Pannexin 3 (Panx3) is a member of the newly discovered pannexin gap junction family. Panx3 expression is induced at the transition stage from cell proliferation to differentiation during development of hard tissues such as bone, cartilage, and teeth. Panx3 promotes differentiation of osteoblasts and chondrocyte and inhibits osteoprogenitor cell proliferation. Further Panx3 functions as a unique Ca^{2+} channel in the endoplasmic reticulum (ER), an ATP releasing hemichannel, and a Ca^{2+} permeable gap junction. In proliferation stage, Panx3 inhibits Wnt/ β -catenin signaling via ATP releasing hemichannel and promotes cell cycle arrest by the activation of p21 through Panx3 ER Ca^{2+} channel. Then Panx3 activates Calmodulin/NFATc1 signaling to promote osteoblast differentiation. However, the in vivo functions of gap junction proteins, especially Panx in hard tissue development are not fully elucidated. Here, we elucidate Panx3 biological function in bone formation. Newborn Panx3 knockout (KO) mice revealed small body size and display skeletal abnormalities. Proliferative and prehypertrophic zone of Panx3 KO mice were elongated. And the expression of chondrocyte and osteoblast differentiation markers was reduced in Panx3 KO mice. Furthermore, terminal chondrocyte differentiation of Panx3 KO mice was inhibited by reduction of VEGF and MMP13 expression. Thus, Panx3 is an essential factor for bone formation.

キーワード : Gap junction タンパク、Pannexin、 Ca^{2+} シグ

Key words: Gap junction protein, Pannexin, Ca^{2+} signaling

吉村耕一^{1,2}、原田剛佑¹、濱野公一¹Koichi Yoshimura^{1,2}, Takasuke Harada¹, Kimikazu Hamano¹

1 山口大学大学院医学系研究科 器官病態外科学

¹Department of Surgery and Clinical Science, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

2 山口県立大学

²Yamaguchi Prefectural University

我々は以前 c-jun N-terminal kinase (JNK) が大動脈瘤の慢性炎症と細胞外基質破壊を制御するシグナル分子であることを報告した。しかしながら、大動脈瘤における JNK 活性化機序については不明な点が多い。本研究では大動脈壁細胞における機械的刺激を JNK が仲介して炎症応答に変換すると仮説し、大動脈瘤進展を制御する機械的刺激応答機構の役割を検討した。まず、周期的伸展刺激により培養マクロファージの JNK2 が活性化し、IL-1 beta が放出されることを見出した。JNK2 欠損マクロファージではこの IL-1 beta 放出がみられないことから、JNK2 は伸展刺激によって誘導される炎症応答に必須と考えられた。大動脈瘤と大動脈解離のマウスモデルでは、JNK1 遺伝子欠損マウス並びに野生型マウスに比べて、JNK2 遺伝子欠損マウスにおける大動脈壁の炎症、弾性線維破壊と大動脈病変発症が顕著に抑制された。また、周期的伸展刺激により培養血管平滑筋細胞の focal adhesion kinase (FAK) が活性化し、伸展刺激によって誘導される JNK 活性化、MCP-1 分泌は FAK 阻害によって阻止された。同様に培養マクロファージにおける TNF-alpha 刺激後の JNK2 活性化、MCP-1 と MMP-9 分泌も FAK 阻害によって阻止された。さらに、マウス大動脈瘤モデルにおける FAK 阻害剤投与は、主にマクロファージの炎症機能を制御して、大動脈瘤の形成並びに進展を顕著に抑制した。以上から、FAK/JNK 経路を中心とする刺激応答機構は、組織破壊性の炎症病態と大動脈病変の進行を促進する重要な役割を担っていると考えられる。

Previously we reported that c-jun N-terminal kinase (JNK) regulates chronic inflammation and destruction of extracellular matrix in abdominal aortic aneurysm (AAA). However, the mechanisms underlying JNK activation in AAA have not been elucidated. We hypothesized that mechanical stress enhances inflammation through JNK activation during AAA progression. Here, we found that the mechanical strain caused JNK2 activation and IL-1 beta release in cultured macrophages. The release of IL-1 beta induced by the mechanical strain was abolished in JNK2-deficient macrophages, indicating the critical role of JNK2 in mechanical stress-induced inflammatory signaling. In mouse models of both AAA and aortic dissection, JNK2-deficient mice were distinctly protected from inflammatory infiltration, destruction of elastic lamellae and development of aortic lesions, while wild type and JNK1-deficient mice frequently developed aortic lesions. In addition, we demonstrated that the mechanical strain caused activation of focal adhesion kinase (FAK) in vascular smooth muscle cells, and that JNK activation and MCP-1 secretion induced by the mechanical strain were abolished by FAK inhibition. In cultured macrophages, activation of JNK, secretion of MCP-1 and MMP-9 induced by TNF-alpha were also abolished by FAK inhibition. Furthermore, pharmacological inhibition of FAK markedly suppressed the development and progression of AAA in mice by regulating macrophage inflammatory functions. These results reveal a critical role of FAK/JNK pathway in facilitating destructive inflammation and progression of aortic lesions.

キーワード：動脈瘤、JNK、FAK

Key words: aneurysm, JNK, FAK

ADAMTS superfamily による Marfan 症候群の解離性大動脈瘤発症機構の解析

折本愛¹、石河 真幸¹、半田慶介¹、千々岩みゆき²、望月早月^{2,3}、村澤祐介⁴、磯貝善蔵⁴、岡田保典^{2,5}、齋藤正寛¹

¹東北大学歯学部 歯科保存学分野、²慶應義塾大学医学部病理学教室、³防衛医科大学校科学講座、⁴国立長寿医療研究センター、⁵順天堂大学医学研究科

Marfan 症候群 (MFS) は、fibrillin-1 (FBN-1) のミセンス変異によるハプロ不全を原因に微細線維崩壊症を引き起こし、解離性大動脈瘤を含む様々な結合組織疾患を引き起こす。これまで MFS の分子病態は、微細線維崩壊に伴う TGF- β シグナルと matrix metalloproteinase (MMP) の病的活性化により発症する事が示されてきた。今回我々は MMP が関わる MFS の新規分子病態機構として、ADAMTSL6 β による ADAMTS4 の活性化が、解離性大動脈瘤の促進に関与することを見出した。ADAMTSL6 β transgenic mice (*Tsl6 β -TG*) と、MFS モデルマウスである *fbn-1*^{C1039G/+} を交配させ *Tsl6 β -TG/fbn-1*^{C1039G/+} を作出し、解離性大動脈瘤に及ぼす影響を解析した。*Tsl6 β -TG/fbn-1*^{C1039G/+} では、*fbn-1*^{C1039G/+} と比較して大動脈中膜変性の悪化を伴う弾性線維崩壊の促進が観察された。これらの病変内では、ADAMTS4 の発現上昇とその分解産物である versican G1 domain-containing fragments (VG1Fs) の増加が観察されたため、ADAMTS4 を介した破壊が亢進している可能性が考えられた。また、ADAMTSL6 β , ADAMTS4 と fibrillin-1 の pull down assay の結果より、ADAMTS4 は ADAMTSL6 β との物理的結合を介して fibrillin-1 に取り込まれ、これらの結合により versican の分解活性を促進する事が確認された。MFS 患者の解離性大動脈瘤切片においても ADAMTSL6 β , ADAMTS4 および VG1F が観察された。これらの結果より、MFS における解離性大動脈瘤の分子病態には、ADAMTSL6 β /ADAMTS4/fibrillin-1 の 3 量複合体の形成による Versican の分解促進による大動脈の弾性システムの崩壊が関与する事が示された。

ADAMTS superfamily involved in pathogenesis of the aortic aneurysm and dissection of Marfan syndrome.

Ai Orimoto¹, Masaki Ishikawa¹, Keisuke Handa¹, Miyuki Chijiwa², Satsuki Mochizuki^{2,3}, Yusuke Murasawa⁴, Zenzo Isogai⁴, Yasunori Okada^{2,5}, Masahiro Saito¹

¹Tohoku University, ²Keio University, ³Natinal Defense medical college, ⁴National Center for Geriatrics and Gerontology, ⁵Juntendo University

Marfan syndrome (MFS) is a connective tissue disorder caused by insufficient fibrillin-1 microfibril formation and patients with MFS are at risk of aortic aneurysm and dissection. The molecular pathogenesis of MFS proceeded principally through the activation of TGF- β signaling and metalloproteinase activation have shown to cause as a common mechanisms that leads to aortic degeneration. Here we showed the novel mechanisms of ADAMTSL (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-like) 6 β on the accelerating ADAMTS4 activity to progress aortic aneurysm and dissection in MFS. We first developed ADAMTSL6 β transgenic mice (*Tsl6 β -TG*), and crossed them with the *fbn-1*^{C1039G/+}, a MFS model mice, generating *Tsl6 β -TG/fbn-1*^{C1039G/+} mice. The *Tsl6 β -TG/fbn-1*^{C1039G/+} mice caused accelerating aortic aneurysm and dissection in association with exacerbated aortic deterioration. In this legion, enhancement of ADAMTS4 activity which increased deposition of versican G1 domain-containing fragments (VG1Fs) in the aortic media. ADAMTS4 is incorporated into fibrillin-1 microfibril through binding to ADAMTS6 β , and these interactions increased production of VG1Fs in vascular smooth muscle cells. Furthermore, localization of ADAMTSL6 β , ADAMTS4 and VG1F can be observed in the legion of aortic aneurysm and dissection obtained from MFS patient. Thus, our results suggest that ternary complex of ADAMTS4/ADAMTSL6 β /fibrillin-1 may provide a new insight for pathogenesis of aortic aneurysm and dissection in MFS.

キーワード：マルファン症候群, ADAMTS superfamily Key words: marfan syndrome, ADAMTS superfamily

バーシカンがつくるがん微小環境とその制御

ファンチャクサイ・カンダ^{1,2}、ジラワン・クラング
 ジョルホル、クマング・サイチット^{1,3}、イスラム・
 シャミマ¹、永井尚子¹、幡野その子¹、コンタウエラ
 ート・プラチャ²、カシンラーク・ワチャラ³、岡田
 太⁴、渡辺秀人¹

¹愛知医科大学 分子医科学研究所

²チェンマイ大学 医学部 生化学講座

³チェンマイ大学 医学部 免疫学講座

細胞外マトリックス (ECM) の巨大コンドロイチン
 硫酸プロテオグリカン バーシカン (versican, Vcan)
 はその普遍的発現、他の ECM 分子群との特異的結合、
 培養にて観察される細胞挙動制御作用、遺伝子欠損
 マウスが重篤な表現型を呈するという事実から ECM
 のダイナミズムの主役を担うプロテオグリカンと考
 えられている。我々は、QRsP11 線維肉腫細胞を移植
 実験系において *Vcan*^{flox/flox} マウスに cre 発現アデノ
 ウイルスを感染させて局所 Vcan 発現を欠失させると、
 移植 7 日までに腫瘍の増大が観察され、14 日には
 腫瘍血管新生が亢進し、同時に腫瘍間質のコラー
 ゲン線維が減少することを見出し、その作用機構と
 して腫瘍局所に発現する Vcan が TGFβ シグナルを抑制
 することによって腫瘍増殖を抑えていることを見
 出した (Fanhchakusai, Int J Cancer, 2016)。今回は
 さらに、1) QRsP11 以外の B6 系腫瘍に対しても同
 様の機能を Vcan が示すか否か、2) 機能を発揮する
 Vcan の発現細胞の同定、3) 当該 Vcan 機能に Vcan
 分解が必要か否かを種々の Vcan 遺伝子改変マウスを
 用いて検討したところ、B16F10 悪性黒色腫細胞では
 QRsP11 と同様 Vcan 欠失によって腫瘍が増大するが
 リス肺癌細胞株では有意差が認められなかった。
 QrSP11 腫瘍移植実験では単球/マクロファージ系特
 異的に Vcan 発現を欠失する *Lyz2-cre;Vcan*^{flox/flox} マ
 ウスにおいて腫瘍の増大が観察された。

本ワークショップでは、腫瘍微小環境における Vcan
 供給源、Vcan の腫瘍細胞増殖への制御機構、Vcan を
 基軸とするコラーゲン線維等の ECM 構築に関して報
 告する。

キーワード： バーシカン、遺伝子改変マウス、腫瘍

Versican plays a major role in tumor
microenvironment

Kanda Fanhchaksai^{1,2}, Jeerawan Klangjorhor, Saichit
 Khummuang^{1,3}, Shamima Islam¹, Naoko Nagai¹, Sonoko
 Hatano¹, Prachya Kontawelert², Watchara Kasinrer³,
 Futoshi Okada⁴, Hideto Watanabe¹

¹Inst Mol Sci Med, Aichi Medical University

²Dept Biochemistry, ³Dept Immunology, School of
 Medicine, Chiang Mai University

Versican is a large chondroitin sulfate/dermatan sulfate
 proteoglycan in the extracellular matrix (ECM). Vcan is
 expressed rather ubiquitously compared with other
 aggrecan family members, it regulates cell behavior in
 cell culture, and its knockout mice display severe defects
 in embryos. Therefore, this proteoglycan is believed to
 serve as a key regulator of the ECM dynamism. Recently,
 we reported that host stromal Vcan inhibits tumor growth.
 Local depletion of Vcan expression in *Vcan*^{flox/flox} mice by
 infecting cre-expressing adenoviruses facilitates QRsP11
 fibrosarcoma cells, which is observed as early as day 7,
 tumor angiogenesis as early as day 14. Loss of local Vcan
 decreases tumor stroma including fibroblasts and dense
 collagen fibers, and alters localization of TGFβ. Here, we
 further investigated 1) whether Vcan has a similar effects
 on other tumor cell lines or not, 2) which cell types are
 responsible for supply of the functional Vcan, and 3)
 whether degradation of Vcan is involved in these effects.
 Whereas the growth of B16F10 melanoma cells was
 facilitated by depletion of Vcan expression, LLC was not.
 Tumor implantation experiments in *Lyz2-cre;Vcan*^{flox/flox}
 mice exhibited showed rapid tumor growth, suggesting
 that monocytes/macrophages are the main source of Vcan
 in tumor stroma. IN this workshop, we discuss the
 mechanisms underlying the effects of stromal Vcan.

Key words: versican, gene knockout mice, tumor

がん微小環境におけるバーシカン分解酵素 ADAMTS の局在と血管新生におけるバーシカンの意義

浅野恵一²、廣畑 聡¹、大月孝志¹、オメル・ファルク・ハティポール¹、稲垣純子³、大橋俊孝²

¹岡山大学大学院 保健学研究科 検査技術科学、岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 ²分子医化学、³細胞化学

がんの浸潤と転移はその悪性度を特徴づける。その過程にはがん細胞だけでなく、がん組織内に見られる線維芽細胞、マクロファージ、血管内皮細胞やリンパ管内皮細胞など多くの細胞が関わっていることが明らかになってきた。がん細胞とその組織細胞との相互作用の重要性は細胞外マトリックスを含むがん微小環境として今や認識されるようになっていく。プロテオグリカンやコラーゲンを含む細胞外マトリックスはがん組織の内外に分布していると考えられ、細胞外マトリックス分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の動態ががんの浸潤・転移とダイナミックに関わっていることが報告されている。

MMPと似た酵素活性ドメインを有するMMP近縁遺伝子ファミリーのA disintegrin and metalloproteinase (ADAM) や A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS) も一部は細胞外マトリックスの分解に関与することが知られている。

我々は担癌マウスモデルを用いた解析において、がん組織におけるバーシカンの発現分布およびその様式を検討した。さらにバーシカン分解酵素の一つである ADAMTS の発現およびその局在との関連を検討した。がん間質におけるバーシカンの分布およびその分解産物の特徴的な局在は腫瘍血管新生との関連からも興味深い結果が得られた。

今回のワークショップでは、がん微小環境を形成する様々な細胞および細胞外マトリックス分解酵素とその意義について議論を深め、マトリックス破壊というがん微小環境の変化ががんの phenotype に及ぼす影響について論じたいと考えている。

Localization of ADAMTS in the tumor microenvironment and the meaningful distribution of versican in the tumor vasculature.

Keiichi Asano², Satoshi Hirohata¹, Takashi Ohtsuki¹, Omer Faruk Hatipoglu¹, Junko Inagaki³, Toshitaka Oohashi²

¹Department of Medical Technology, Graduate School of Health Sciences, Okayama University ²Department of Molecular Biology and Biochemistry, ³Department of Cell Chemistry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences.

Tumor consists of tumor cells themselves and stromal cells such as fibroblasts, macrophage, endothelial cells and lymphatic endothelial cells. Tumor microenvironment plays an active role for tumor progression. Extracellular matrix (ECM) is one of the components of tumor microenvironment and distributed to the tumor stroma. ECM consists of proteoglycans, hyaluronan, collagens, and glycoprotein and provides physiological and biochemical integrity in tumor. Matrix metalloproteinases (MMPs) are also essential for the tumor malignancy by controlling ECM remodeling. Recently, new members of MMP family, ADAM and ADAMTS, had been found. They are both active enzyme and some of ADAM/ADAMTS are shown to degrade ECM proteins.

A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS) is involved in the cleavage of versican. We examined histological distribution of stromal versican and its degradation by ADAMTSs in tumor microenvironment. Stromal cells produced abundant versican in the tumor tissue and cleaved versican was observed where angiogenesis was remarkable.

In this workshop, we would like to discuss about the significance of versican in the tumor progression and angiogenesis and the possible role of ADAMTS in the tumor microenvironment.

ADAM28 によるがん組織内微小環境因子代謝を介したがん細胞増殖・転移

望月早月¹、下田将之²、岡田保典^{2,3}、上野秀樹¹

¹ 防衛医科大学校外科学講座

² 慶應大学医学部病理学教室

³ 順天堂大学医学研究科 運動器・腫瘍性疾患病態学講座

我々はこれまでにヒト乳癌組織におけるメタロプロテアーゼ型 ADAM 分子の発現を網羅的にスクリーニングし、ADAM28 が癌細胞特異的に高発現し、癌細胞の増殖と正の相関を示すとともに、insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) の分解による IGF-I の活性亢進により乳癌細胞の増殖促進に働くことを実証してきた (Biochem.Biophys.Res.Comm. 315:79-84, 2004 ; Cancer Res. 66: 9913- 9920, 2006)。また、ADAM28 を検出する ELISA 法を開発し、ヒト肺癌患者検体では癌組織、血液、尿中で検出され、血中 ADAM28 のレベルが肺癌の臨床病期、リンパ節転移、再発と正の相関を示すことから、本 ELISA 系が肺癌の診断やモニター法として有望であることを報告している (Int.J.Cancer 127:1844-1856, 2010)。さらに、yeast two-hybrid 法を用い ADAM28 の結合タンパク質の探索から、ADAM28 の基質として connective tissue growth factor (CTGF) や von Willebrand factor (VWF) を見出し、ADAM28 が CTGF/vascular endothelial growth factor (VEGF) 複合体のうち CTGF を選択的に分解し、遊離した VEGF が血管新生を促進すること (Biochem.Biophys.Res.Comm. 402:651-657, 2010) や VWF 分解により癌転移に関わることを証明してきた (J. Natl. Cancer Inst. 104:906-922, 2012)。

これらのことから、ADAM28 は、がん組織内微小環境因子の代謝を介して癌細胞の増殖・転移に関与する分子であり、ADAM28 を標的とした完全ヒト型活性阻害抗体の開発を計画した。Human combinatorial antibody library から ADAM28 に反応する抗体 (211-14) を獲得し、本抗体の特異性、抗原結合能、ADAM28 酵素活性阻害を明らかにした。さらに、マウス肺転移モデルにおける癌細胞増殖・転移能の抑制と生存率の改善、既存抗癌剤との併用によるさらなる生存率促進を示した。

これらの結果から、我々が開発したヒト型抗 ADAM28 抗体は、非小細胞肺癌患者を対象とした新規分子標的薬候補として臨床治験へと進めることが期待される。

Regulation of tumor microenvironmental factors by ADAM28

Satsuki Mochizuki¹, Masayuki Shimoda², Yasunori Okada², Hideki Ueno¹

¹ Department of Surgery, National Defense Medical College, ² Department of Pathology, Keio University School of Medicine, ³ Department of Pathophysiology for Locomotive and Neoplastic Diseases, Juntendo University, School of Medicine

ADAM28, a member of the ADAM (a disintegrin and metalloproteinase) gene family, is over-expressed by carcinoma cells both breast and non-small cell lung carcinoma tissues, showing positive correlations with carcinoma cell proliferation and progression, and the serum levels of ADAM28 positively correlate with the tumor staging, lymph node metastasis and carcinoma recurrence in the patients. We have demonstrated that ADAM28 enhances metastasis by escaping from von Willebrand factor (VWF)-induced apoptosis through digestion of VWF and promotes angiogenesis by reactivating vascular endothelial growth factor (VEGF) through digestion of connective tissue growth factor (CTGF) in the VEGF/CTGF complex. These our data indicated that ADAM28 plays a central role in cancer cell proliferation and progression by regulating tumor microenvironmental factors in cancers.

We therefore developed a human neutralizing anti-ADAM28 antibody (211-14) from human combinatorial antibody library, and showed that it inhibits ADAM28 activity and IGF-I-induced carcinoma cell proliferation and migration, leading to elongation of survival rate of mice. In addition, combination therapy of antibody 211-14 and docetaxel more effectively improved the survival time than that of bevacizumab and docetaxel.

All these data suggest that our neutralizing antibody 211-14 may be a useful ADAM28 inhibitor for treatment of the non-small cell lung carcinoma patients in the future.

キーワード：ADAM28、分子標的治療

ADAM28, Molecular targeted therapy

多形膠芽腫における Fibulin-7 の発現と異常血管形成における役割解析

Susana de Vega¹、近藤聡英²、鈴木まりお²、平澤恵理³、岡田保典¹

順天堂大学大学院医学研究科¹ 運動器・腫瘍性疾患病態学講座² 脳神経外科³ 老人性疾患病態・治療研究センター

多形膠芽腫 (GBM) は、中枢神経系において最も悪性度の高い腫瘍の 1 つであり、高い侵襲性と血管増生で特徴付けられている。GBM の血管構造は歪で正常とは著しく異なっており、血管新生や vasculogenic mimicry により形成される。本異常血管は、腫瘍微小環境における新規の extracellular matrix (ECM) 産生と既存 ECM の分解からなる ECM リモデリングにより形成される。Fibulin-7 (Fbln7) は、ファイブリンファミリーに属する ECM タンパク質であり、Cancer Microarray Databases により脳腫瘍で高発現することが最近報告された。そこで、Tumor Tissue Arrays を用いて GBM での発現を解析したところ、Fbln7 は腫瘍の悪性化とともに発現が増加し、GBM で高発現しており、GBM では腫瘍細胞での発現とともに腫瘍組織内の異常微小血管内皮細胞と周皮細胞で強い発現が認められた。また、Fbln7 は活性化された血管内皮細胞 (human umbilical vascular endothelial cells) で発現亢進していた。血管新生において Angiopoietin (Ang1 と Ang2) はそれらのチロシンキナーゼ型受容体 (Tie2) との結合で拮抗的に働き、Ang1-Tie2 と Ang2-Tie2 シグナルは血管の安定化・成熟と内皮細胞の発芽にそれぞれ作用する。これらの分子と Fbln7 との結合を調べた結果、Fbln7 は Ang2 や Tie2 とは結合しなかったが、Ang1 と結合することが明らかとなった。以上のデータは、GBM で高発現する Fbln7 が Ang1/Ang2-Tie2 系の調節を介して、GBM 組織における異常血管形成に関わる可能性を示唆している。

キーワード：グリオーマ、血管形成、Fibulin-7

Analysis of the expression and prospective role of Fibulin-7 in aberrant blood vessel formation in glioblastoma

Susana de Vega¹, Akihide Kondo², Mario Suzuki², Eri Arikawa-Hirasawa³ and Yasunori Okada¹

¹Department of Pathophysiology for Locomotive and Neoplastic Diseases, ²Department of Neurosurgery, ³Research Institute for the Diseases of Old Age, Juntendo University Graduate School of Medicine.

Glioblastoma multiforme (GBM) is one of the most aggressive tumors in the central nervous system, and characterized by high invasiveness and hypervascularity. The architecture of the tumor blood vessels in GBM is disorganized and distinct from normal vasculature, and formed mainly by angiogenesis and vasculogenic mimicry. This complex vascularization involves an active remodeling of the extracellular matrix (ECM) by production of new ECM molecules and degradation of the existing ones in the tumor microenvironment. Fibulin-7 (Fbln7), an ECM protein belonging to the fibulin family, has recently been reported to be overexpressed in brain tumors by Cancer Microarray Databases. Thus, we analyzed the expression in Tumor Tissue Arrays, and found that Fbln7 is upregulated in gliomas in a grade-dependent manner, with GBM showing the highest expression. Our studies demonstrated that Fbln7 is highly expressed by endothelial cells and pericytes of the abnormal microvessels besides some expression by glioblastoma cells. Activated Human Umbilical Vascular Endothelial Cells (HUVEC) upregulated the Fbln7 expression. Since the Ang1-Tie2 and Ang2-Tie2 signals play antagonistic functions by stabilizing vasculature and stimulating endothelial cell sprouting, respectively, we examined the interaction of Fbln7 with these molecules. We found that Fbln7 binds to Ang1, but not Ang2 or Tie2. Altogether, these data suggest the possibility that Fbln7 is involved in the aberrant blood vessel formation in GBM through modulation of the Ang1/Ang2-Tie2 system.

Key words: Glioblastoma, vascular formation, Fibulin-7

I型コラーゲンゲル上培養によりヒト肺ガン細胞株A549に誘導されるEMT様転換は、TGF- β 1処理により誘導されるEMTとは異なる性質を示す

藤崎ひとみ¹、二木杉子²、山田雅司³、関口清俊³、林利彦⁴、服部俊治¹

¹ニッピ バイオマトリックス研、²阪医大 生命科学解剖、³阪大 蛋白研、⁴瀋陽薬大 中日医薬研

I型コラーゲンは低濃度で培養容器に塗布すると、ガン細胞を含む多くの細胞の挙動に影響を与える。I型コラーゲンは、またゲル状再構成会合体（コラーゲンゲル）を形成し、低濃度で塗布するよりも生体に近い培養条件を提供すると考えられている。コラーゲンゲル上培養でおきる現象や作用機序には不明な点が多く残っており、昨年我々は、ヒト肺ガン細胞株A549細胞はゲル上で培養すると、薄く塗布したコラーゲン上で培養するよりも強く、上皮-間葉転換(EMT)様のカドヘリンスイッチが誘導されることを報告した。本年は昨年に引き続きTGF- β 1処理で誘導されるEMTとの差違を比較し、I型コラーゲンゲル上培養で誘導される転換の性質を研究した。

A549細胞をコラーゲンゲル上で2日間培養し、TGF- β 1を添加して2日間培養した細胞と比較した。EMTの指標であるE-、N-カドヘリンの発現はゲル上で培養した細胞は、TGF- β 1処理細胞と同じくE-カドヘリンが減少し、N-カドヘリン量は増加していた。しかし細胞形態に着目すると、TGF- β 1処理した細胞は単独でよく伸展し、vimentinが高発現しているのに対し、ゲル上培養では細胞塊が形成され、細胞は収縮し、vimentin発現量も低かった。integrin α 2、 β 1発現量もTGF- β 1処理した細胞では高発現した。これらの結果から、コラーゲンゲル上で培養したA549細胞はEMT様転換が誘導されるが、従来提唱されているEMTとは異なる部分があり、A549細胞の単独遊走が阻害されることがわかった。この現象はコラーゲンが上皮ガン細胞浸潤に及ぼす新しい阻害的な役割を示唆していると考えている。

Unconventional EMT-like transition induced by type I collagen gel culture in human lung cancer cell line

Hitomi Fujisaki¹, Sugiko Futaki², Masashi Yamada³, Kiyotoshi Sekiguchi³, Toshihiko Hayashi⁴, Shunji Hattori¹

¹Nippi Res. Inst. Biomatrix, ²Dept. Anat. Cell Biol. Osaka Med. College, ³Inst. Protein Res. Osaka Univ., ⁴China- Japan Res Inst of Med & Pharm Sci, Shenyang

Type I collagen influences cell fates for many kind of cells including cancer cells. Purified collagen molecules are reassembled into fibrils and forms gels that make up a 3-D structure *in vivo* and *in vitro*. Some cell behaviors are different on type I collagen gels from on collagen molecules. Some cancer cells induce Epithelial-mesenchymal transition (EMT) on type I collagen. EMT is a fundamental biological process whereby epithelial cells lose their polarity and undergo a transition to a mesenchymal phenotype. It has been said that cancer cells invade adjacent tissues, they use a mechanism akin to EMT. However there are few study that mentioned the different cell behaviors via different collagen forms. Following the last year's study, now we report about EMT-like transition induced on type I collagen gels.

Both on gel culture and TGF- β 1 treated A549 cells, E-cadherin expression decreased and N-cadherin expression rose in these cells. About cell shapes, A549 cells, which cultured on molecular type I collagen or TGF- β 1 treated, scattered well and cell shape changed to be elongated form, vimentin networks were developed. On the other hand, on type I collagen gels, A549 cells grow to colonies, but cell shapes was rather round and vimentin expression was down regulated. Integrin α 2 and β 1 expression increased by TGF- β 1 treatment, but those were not changed on gels

These results showed that collagen gels induce EMT-like phenomena in A549 cells but the effect on migration is unclear. Type I collagen gels regulate cancer cell invasion complicatedly.

キーワード:I型コラーゲン、ゲル培養、EMT

Key words: type I collagen, on gel culture, EMT

半月板修復を目指す医療の現状

古松毅之、児玉有弥、釜付祐輔、前原亜美、
尾崎敏文

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
生体機能再生・再建学講座 整形外科

線維軟骨である半月板の損傷は、荷重分散・衝撃吸収などの半月板機能を低下させるとともに、損傷の程度により膝関節軟骨の接触圧を増大させる。また、半月板損傷に対する不適切な部分切除術は、半月板の機能を大きく破綻させる可能性があり、膝関節軟骨の摩耗を加速度的に進行させることが危惧される。近年、関節鏡手術周辺機器が改良されたことにより、半月板縫合術の適応が拡大している。しかし、半月板部分切除術は縫合術の15倍の頻度で施行されているとの報告からも、短期的な臨床症状の緩和を目的とした部分切除術が施行されているものと考えられる。

一方で、半月板縫合術は長期的な臨床成績において部分切除術よりも良好であるが、再手術を要する可能性も高い。また、半月板縫合術の限界として、半月板損傷部位を周辺関節包へと圧着させるように修復せざるを得ない場合が多く（inside-out・outside-in・一部のall-insideテクニックによる縫合）、膝関節内における半月板の位置や大きさが変化してしまうことが挙げられる。半月板縫合術によって半月板の位置や大きさが変化すること、もしくは脛骨表面から半月板を逸脱させてしまうことは、膝関節軟骨への負担を増加させる可能性があり、縫合部位・縫合法・縫合糸の本数・縫合強度については詳細な検討が必要である。

本口演では、これらの問題点を踏まえ「半月板修復を目指す医療の現状」について概説したい。

Current treatments for meniscus injuries: repair, excision, healing promotion, or regeneration

Takayuki Furumatsu, Yuya Kodama, Yusuke Kamatsuki,
Ami Maehara, Toshifumi Ozaki

Department of Orthopaedic Surgery,
Okayama University Graduate School

The meniscus has an important role in controlling a complex biomechanics of the knee. Injuries to the fibrocartilaginous meniscal tissues lead to degeneration of the knee articular cartilage by disrupting meniscal functions such as load distribution, shock absorption, and joint stabilization.

Partial excision of the damaged meniscal region can achieve a transient pain relief of the knee postoperatively. However, the long-term clinical outcome of meniscal excision is inferior to that of meniscal repair. Meniscectomy increases a contact pressure of the tibiofemoral articular surface by decreasing a contact area of the tibiofemoral joint. Based on these findings, current treatment strategies for the meniscus injury have been changed. Meniscal repair techniques such as inside-out, all-inside, outside-in, and pullout repairs can restore the meniscal function. In addition, several treatments for healing promotion of meniscal injuries have been investigated. Fibrin-clot or hyaluronic acid supplementation may increase the healing potential of meniscus cells.

テネイシン C を用いた関節軟骨の修復・変性抑制

長谷川正裕¹、服部徹也¹、伊東直也¹、細井敬¹、
今中（吉田）恭子²、吉田利通²、須藤啓広¹

¹三重大学大学院医学系研究科 整形外科学

²三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学分野

テネイシン C (TN-C) はマトリセルラープロテインの仲間であり、正常組織での発現はわずかであるが、創傷治癒、再生、悪性腫瘍等で発現が上昇する。培養軟骨細胞に TN-C を添加すると、細胞増殖作用とプロテオグリカン合成量が増加した。TN-C ノックアウト (KO) マウスを用いて靭帯切離した変形性関節症 (OA) モデルにおいては、ワイルドタイプ (WT) に比べて有意な OA の進行を認めた。大腿骨膝蓋溝に軟骨全層欠損を作製すると、軟骨修復は TN-C KO マウスが WT よりも劣っていた。家兎を用い、大腿骨膝蓋溝に軟骨全層欠損を作製し、TN-C の軟骨欠損修復に対する治療への応用を検討した。TN-C を含浸させた硫酸化ジェラン固定化ジェランスポンジを欠損部に充填したところ、良好な修復を認めた。マウスを用い、靭帯切離による OA モデルを作製した。手術時に TN-C を関節内に投与し、軟骨変性抑制効果を検討したところ、TN-C 投与により、少なくとも 1 週間は関節内にとどまり、術後 6 週までの軟骨変性抑制効果があった。なお、滑膜炎は TN-C 投与と非投与で差がなかった。培養軟骨細胞の real-time PCR を用いた mRNA 発現量を検討したところ、TN-C は内因性の TN-C、軟骨細胞に対する anabolic factor である TGF β 、TIMP3 の発現を促進するだけでなく、catabolic factor である ADAMTS5 の発現を抑制することで、軟骨修復、変性抑制効果を生じている可能性が示された。TN-C は軟骨修復・変性抑制に対する治療薬剤として有望な候補である。

Articular cartilage repair and prevention of cartilage degeneration with tenascin-C

Masahiro Hasegawa¹, Tetsuya Hattori¹, Naoya Ito¹,
Takashi Hosoi¹, Kyoko Imanaka-Yoshida²,
Toshimichi Yoshida², Akihiro Sudo¹

¹Departments of Orthopaedic Surgery and

²Departments of Pathology & Matrix Biology, Mie University Graduate School of Medicine

Tenascin-C (TN-C) is a member of matricellular protein. While the expression of TN-C is repressed in normal adult tissues, it reappears in association with wound healing, regeneration, or neoplastic events. In vitro studies, addition of TN-C to cultured human chondrocytes promoted chondrocyte proliferation and an increased amount of proteoglycan. In murine osteoarthritis (OA) model, the degeneration in TN-C knockout mice was more conspicuous than that in wild-type mice. Osteochondral defects were created in the femoral trochlea to evaluate cartilage repair. Cartilage repair in TN-C knockout mice was significantly slower than that in wild-type mice. We implanted gellan-gellan-sulfate sponge soaked in TN-C into a full-thickness osteochondral defect of the femoral trochlea of rabbits, and demonstrated that TN-C promoted cartilage repair in vivo. TN-C administered exogenously remained in the cartilage of knee joints for 1 week, and could decelerate articular cartilage degeneration for 6 weeks in murine OA models. TN-C did not enhance synovitis. Human chondrocytes were cultured, treated with TN-C, and evaluated by real-time PCR. TN-C upregulated the expression of endogenous TN-C, anabolic factors (TGF β , TIMP3) and downregulated catabolic factor (ADAMTS5). TN-C might be a useful candidate for repairing cartilage and preventing OA.

キーワード： テネイシン C、関節軟骨

Key words: tenascin-C, articular cartilage

メカニカルストレスの軟骨細胞に及ぼす多彩な作用 -マトリックス合成促進と炎症性サイトカイン誘導 性マトリックス分解活性抑制

大月孝志¹、品岡玲²、熊岸-品岡加苗²、メフメット・ゼイネル・チレッキ¹、オメル・ファルク・ハティポール¹、稲垣純子³、西田圭一郎²、廣畑聡¹

¹岡山大学大学院 保健学研究科 検査技術科学、岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 ²人体構成学、³細胞化学

生体は個体、器官、組織、細胞の各レベルで常にメカニカルストレスにさらされている。メカニカルストレスは強度、頻度などによりその効果が異なりその作用メカニズムの解明が強く望まれている。関節軟骨マトリックスは生体の運動により、強度の異なるメカニカルストレスを受けている。変形性関節症 (OA) においてメカニカルストレスはその発症・進行因子の一つとされており我々はメカニカルストレスのメカニズム解明が必須であると考えている。

軟骨様細胞 OUMS-27 に対し 2%、0.5Hz、1 時間の弱い Cycle Tensile Strain (CTS) を与えるとアグリカン、2 型コラーゲン mRNA の発現はそれぞれ 48 時間、24 時間で有意に増加した。また強い CTS (10%、0.5Hz、1 時間) では 6 時間後に有意に ADAMTS5 mRNA の発現が上昇した。

炎症性サイトカイン IL-1 β +TNF α (各 10ng/mL) で OUMS-27 を刺激すると ADAMTS4、9、MMP-13 などのマトリックス分解酵素発現が誘導される。同時にメカニカルストレス (5%、0.5Hz) を負荷するとその発現誘導が抑制された。この抑制効果はガドリニウム (メカノセンサー-広範アンタゴニスト)、ルテニウムレッド (TRPV ファミリーアンタゴニスト)、キャプサゼピン (TRPV1 アンタゴニスト)、TRPV1 特異的 siRNA 処理によりキャンセルされた。一方 RGD 配列を含むペプチドはこの抑制作用に影響しなかった。TRPV1 が炎症性サイトカイン誘導性プロテアーゼ発現抑制に関与すると考えられる。

メカニカルストレスに対する細胞応答の解析により、メカノセンサー、シグナル分子には関節の修復・再生の為の新たな治療標的としての可能性が示唆される。

Mechanical stress has multi-functions on chondrocytes -Matrix component synthesis promotion and inflammatory cytokine induced matrix degrading enzymes attenuation

Takashi Ohtsuki¹, Akira Shinaoka³, Kanae Kumagishi-Shinaoka³, Mehmet Zeynel Cilek¹, Omer Faruk Hatipoglu¹, Junko Inagaki⁴, Keiichiro Nishida³, Satoshi Hirohata¹

¹Department of Medical Technology, Graduate School of Health Sciences, Okayama University, ²Department of Human Morphology, ³Department of Cell Biology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences.

A living body is always exposed to mechanical stress (MS) at whole body, organ, tissue and cell levels.

Depends on its strength and frequency, MS showed multi-functions. It was thought MS was one of cause and development factors of osteoarthritis. Therefore, it is essential for us to understand how MS affect its target to cure the osteoarthritis.

We used cell cycle tensile strain (CTS) system using chondrocytic cell line, OUMS-27 cells and examined two types of MS condition. After 48 hours from mild CTS (2% at 0.5Hz for 1 hour), both aggrecan and type 2 collagen mRNA expressions were increased. After 6 hours from more severe CTS (10% at 0.5Hz for 1 hour), ADAMTS5 mRNA expression was increased.

When OUMS-27 was stimulated with IL-1 β (10ng/mL) and TNF α (10ng/mL), ADAMTS4, 9 and MMP-13 mRNA expressions were increased. When CTS (5%, 0.5Hz) was added to cytokine stimulation, the mRNA expressions of ADAMTS4 and MMP-13 was significantly attenuated. This effect was cancelled by adding gadolinium, ruthenium red and capsazepine. Furthermore, siRNA for TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1) also cancel the effect of CTS.

The cellular response to MS may suggest the novel therapeutic target for cartilage regeneration and treatment.

細胞シート工学を用いた変形性膝関節症の軟骨修復・再生**Articular cartilage repair and regeneration of osteoarthritis of knee using cell sheet technology**佐藤正人¹Masato Sato¹¹ 東海大学医学部外科学系整形外科学¹ Department of Orthopaedic Surgery, Surgical Science, Tokai University School of Medicine

軟骨の再生医療製品は世界で多く開発されているが、変形性膝関節症を対象としたものはほとんどない。我々は温度応答性培養皿を用いて作成した積層化軟骨細胞シートによる変形性膝関節症の軟骨の修復再生に着目している。過去に家兎軟骨部分欠損モデルを用いてその表面を細胞シートで被覆することにより組織修復を確認した。またミニブタの全層欠損モデルを用いて軟骨の修復再生を確認した。前臨床試験として安全性と有効性を確認して、ヒト幹細胞臨床研究として厚生労働省へ申請し承認を得た。東海大学医学部付属病院にて11例の患者をエントリーしてそのうち8例に積層化軟骨細胞シートを移植した。術後1年で術前と同様に関節鏡を施行し、軟骨の状態を確認すると共にレーザー誘起光音響法で粘弾性特性評価を実施し、さらにバイオプシーにて組織学的に修復再生状況を確認した。重篤な有害事象を認めず、組織修復には程度の差はあるが硝子様軟骨での修復再生を認めた。我々は現在、同種（他家）細胞シートによる臨床研究を再生医療等安全性確保法の下、第1種再生医療提供計画として実施し、より多くの患者を低コストで治療できる仕組みを、企業と共に検討している。

Many regenerative products for cartilage exist for treating traumatic lesions, but very few for treating osteoarthritis in the knee. We have focused on the repair and regeneration of articular cartilage of osteoarthritis patients through the use of layered chondrocyte sheets prepared on a temperature-responsive culture dish. We previously reported achieving robust tissue repair when covering only the surface layer of partial-thickness cartilaginous defects with layered chondrocyte sheets in domestic rabbits, and also reported good safranin-O staining and integration with surrounding tissue in a minipig model of full-thickness defects in the knee joints. We confirmed the safety and efficacy of these chondrocyte sheets and then submitted a report to the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. The Ministry approved the clinical study of joint repair using these cell sheets. At the Tokai University Hospital, eleven patients have enrolled in this study, and we performed implantation of autologous cell sheets into 8 of these 11 patients. After 1 year, we conducted a second follow-up examination and evaluated the properties of the newly regenerated cartilage using a photoacoustic method to measure viscoelasticity and a biopsy to assess histology. We are pleased to report the successful regeneration of articular cartilage without any serious adverse events. We are now preparing for the next clinical study using allogeneic cell sheets to achieve robust repair, save many patients, and cut down costs of treatment.

キーワード： その他、創傷治癒・再生

Key words: wound healing, regenerative medicine

中野智則¹、浅野研一¹、新海宏明¹、丹羽智史¹、
栗本秀¹、平田仁¹

¹名古屋大学大学院医学系研究科 手の外科学

【目的】神経損傷や神経疾患による麻痺筋の再生には神経再支配が不可欠である。中枢レベルでの再生医療が研究されているが、複雑な神経ネットワークの再現や移植細胞の腫瘍化などのハードルも高い。そこで我々は幹細胞移植による末梢レベルでの機能再建に取り組んでいる。

【方法】ラットの坐骨神経を切断し麻痺モデルとした後、腓骨神経の一部を遊離末梢神経片として前脛骨筋へ縫合する。1週後に胎児脊髄前角細胞を神経片内に移植し、移植部の経時的変化と12週後の組織学的・機能的評価を行った。

【結果】Waller変性後の末梢神経内は神経前駆細胞マーカーnestinが陽性となり、Schwann細胞の脱分化が示唆された。細胞移植後はGlia細胞の増殖と神経細胞の成熟が進み、神経片は肥大化した。12週後の免疫染色、電顕による組織学的評価では成熟した運動神経細胞、Glia細胞が存在して脊髄類似環境が構築され、神経細胞間にはシナプス形成がみられた。軸索は筋線維内へも伸長して神経筋接合部が形成され、電気刺激による機能的評価では良好な筋収縮を認めた。

【考察】Waller変性に陥った末梢神経は移植細胞が生着するための至適環境になっていると考えられ、分化した神経細胞はGlia細胞と共に中枢神経系類似環境を構築した。この神経片は機能的にも脱神経筋の新たな支配神経となっており、異所性神経節による麻痺筋再生が可能であることを示した。

Tomonori Nakano¹, Kenichi Asano¹, Hiroki Shinkai¹,
Satoshi Niwa¹, Shigeru Kurimoto¹, Hitoshi Hirata¹

¹ Department of Hand Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

Reinnervation is indispensable for the regeneration of paralyzed muscles due to nerve injuries and neurological diseases. Regenerative medicine targeting the central nervous system has been studied, but there are some problems such as complicated neural network reproduction and tumorigenicity of transplanted cells. After transecting the sciatic nerves, a segment of the peroneal nerve was sutured to the denervated tibialis anterior muscle as a free nerve graft. One week later, embryonic ventral spinal cord cells were transplanted into the nerve, and histological and functional evaluation were performed. Due to the Wallerian degeneration, the neural progenitor marker nestin was positive in the nerve graft indicating the dedifferentiation of Schwann cells. After cell transplantation, neurons and Glia constructed spinal cord-like environment in the nerve graft, and synaptic network was established there. Extending axons reached muscle belly and neuromuscular junctions were formed, electrical stimulation also revealed that the ectopic ganglion functionally reinnervated the muscle. Wallerian degenerating peripheral nerve provided the optimal environment for existence of transplanted cells, and the differentiated neurons constructed a central nervous system-like structure together with glia. The ganglion was functionally a new dominant nerve of the denervated muscle, and it is showed that this ectopic ganglion could regenerate paralyzed skeletal muscle.

脱細胞脳組織におけるニューロスフィア培養-細胞外マトリックスが加齢性の神経新生減弱に果たす役割の解明を目指して

吉村祐輔¹、曹叡智¹、鈴木佑治¹、大野竜暉¹、オーレリアン・ケレベール¹、平澤(有川)恵理¹

¹ 順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病態・治療研究センター

側脳室下帯(subventricular zone, SVZ)の神経新生領域では、神経幹細胞(neural stem cells, NSCs)がフラクトンと呼ばれる特異的細胞外マトリックス(extracellular matrix, ECM)構造と接触している。フラク톤はヘパラン硫酸プロテオグリカン(heparan sulfate proteoglycans, HSPGs)を含有し、そのHSPGが線維芽細胞増殖因子-2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)を初めとする種々のヘパリン結合性成長因子の共受容体として働く。我々はHS鎖の硫酸化パターンが加齢と共に変化し、それがFGF-2シグナル伝達の低下や加齢性の神経新生減弱の一因である可能性があることを過去に報告した。

NSCの増殖分化制御におけるECM構造の寄与を解明するため、我々はECM構造を保持したまま脳組織の細胞を除去する画期的なプロトコルを、ニューロスフィア(neurosphere, NS)培養に最適化した形で確立した。そして、細胞成分の除去をDAPIに対する核染色によって、ECM構造の保持をlamininに対する免疫染色によって確認した。次いで、胎仔・若齢・老齢マウスの脳から取得したNSを若齢(12週齢)・老齢(2歳)マウスの脱細胞脳組織上で培養し、脱細胞組織へのNSの定着をDAPIに対する核染色によって確認した。その上で、脱細胞組織がNSの増殖分化に果たす役割をTuj1・DCX・10e4・GFAPに対する免疫染色によって検討した。

我々は、細胞成分を除去しECM構造を保持する脱細胞手法の確立に成功した。NSは脱細胞組織に定着し、アストロサイト・神経細胞のいずれにも分化した。この新たな実験系を用いてさらに検討を重ねることにより、ECMが加齢性の神経新生減弱に果たす役割の解明に資する可能性がある。

Neurospheres culture on decellularized brain tissue a model to investigate the role of ECM in age-related neurogenesis decline.

Yusuke Yoshimura¹, YeJi Cho¹, Yuji Suzuki¹, Tatsuki Ono¹, Aurelien Kerever¹, Eri Arikawa-Hirasawa¹

¹ Research Institute for Diseases of Old Age, Juntendo University Graduate School of Medicine

In the neurogenic niches of the subventricular zone (SVZ), neural stem cells (NSCs) are in contact with the specialized extracellular matrix (ECM) structures called fractones. Fractones contain heparan sulfate proteoglycans (HSPGs), which act as co-receptors for numerous heparin-binding growth factors such as fibroblast growth factor-2 (FGF-2). We previously reported that sulfation patterns of HS chains changed with aging, which might be responsible for FGF-2 signaling impairment and age-related neurogenesis decline. In order to elucidate the contribution of ECM structures in the regulation of NSCs growth and differentiation, we established a novel protocol to decellularize the brain tissue optimized for neurosphere (NS) culture while preserving its ECM structures. We performed nuclear staining for DAPI to confirm that the cellular components were eliminated and immunostaining for laminin to confirm that the ECM structures were preserved. Then we proceeded to culture NSs from embryonic, young, and aged mouse brain onto young (12 weeks) and aged (2 years) decellularized brain tissue. We performed nuclear staining for DAPI to confirm that the NSs integrated into the decellularized tissue. Finally, we performed immunostaining for Tuj1, DCX, 10e4, and GFAP to investigate the roles of decellularized tissues on the growth and differentiation of NSs.

We successfully established the decellularization method in which the cellular components were eliminated and the ECM structures were preserved. The NSs integrated into the decellularized tissue and differentiated into both astrocytes and neurons. Further investigation using this new model will help us to understand the role of ECM in age-related neurogenesis decline.

キーワード：脱細胞・細胞外マトリックス・神経新生

Key words: Decellularization, ECM, neurogenesis

脈絡膜新生血管と成長因子

岩西宏樹、住岡孝吉、雑賀司珠也

和歌山県立医科大学 眼科学教室

先進国中途失明原因の上位疾患である加齢黄斑変性は滲出型と萎縮型に分類され、滲出型は黄斑部に発生する脈絡膜新生血管（以下CNV）が最大の特徴である。CNVに対しては抗血管内皮細胞増殖因子（以下VEGF）抗体の眼内投与が臨床的に効果的である。一方で、CNVが縮小したのちに、意図せず形成される脈絡膜や網膜下の線維・瘢痕化組織に対する対策が望まれている。

TGFβ/Smad3シグナルは創傷治癒過程における組織瘢痕化の主要経路である。我々は滲出型加齢黄斑変性の動物モデルとして一般に用いられているアルゴンレーザー誘発実験的脈絡膜新生血管モデルを用い、TGFβ/Smad3シグナル抑制はマクロファージ流入を抑制することで線維瘢痕抑制と脈絡膜新生血管も抑制すること、すなわち炎症抑制の重要性を報告した (*Iwanishi H et al., Lab Invest 2016*)。次に、我々は代表的な炎症性サイトカインの一つである TNFαの関与について、ノックアウトマウスを用いた同モデルで解析した結果、TNFαノックアウトマウスでは CNV は抑制されず、むしろ悪化した。我々はTGFβリガンドの活性化やTGFβ/Smad3シグナル制御への関与が報告されているマトリセルラー蛋白質にも着目している。その中でテネイシンXやデコリンのCNV形成への関与を示唆する結果を得ている。

我々はTGFβ/Smad3シグナルを中心にCNV及び黄斑部線維瘢痕化に対する病態解明を行うとともに、残された課題である線維瘢痕化に対する治療応用を目指して研究を進めている。

Growth factor on the development of choroidal neovascularization.

Hiroki Iwanishi, Takayoshi Sumioka, Shizuya Saika

Department of Ophthalmology, Wakayama Medical University School of Medicine

Age related macular degeneration (AMD) is the leading cause of vision loss in developed countries. There are two types of AMD, wet and dry and choroidal neovascularization (CNV) is a major feature of the wet AMD. Clinically, anti-VEGF antibody therapy is effective for CNV in wet AMD. However, it was reported that blocking VEGF could induce fibrotic process in CNV lesion that further destroy the structure of macula.

TGFβ/Smad3 signaling has been considered to be a major pathway in tissue fibrosis during wound healing. Therefore we evaluated the effects of lacking Smad3 on the development of experimental CNV induced by ocular fundus Argon-laser irradiation, a model of human wet AMD, in mice. We reported lacking Smad3 attenuated the growth of laser-induced CNV with suppression of inflammation by macrophages. (*Iwanishi H et al., Lab Invest 2016*). Next, we evaluated the role of TNFα, one of major inflammatory cytokines on the development of CNV. Loss of TNFα did not inhibit, or even accelerates the growth of CNV after ocular fundus laser irradiation.

We also focus on the roles of matricellular proteins, some of which have been reported to activate TGFβ ligand or modulate TGFβ/Smad3 signaling. We examined tenascin X and decorin play a regulatory role on the CNV formation.

Our intent is to explore the possibility of signal transduction cascade modulation with a focus on TGFβ/Smad3 signaling as being beneficial in a clinical setting to reduce or even prevent tissue fibrosis/scarring.

キーワード：TGFβ/Smad3, 脈絡膜新生血管

Key words: TGFβ/Smad3, CNV

杉本昌隆

Masataka Sugimoto

国立長寿医療研究センター
名古屋大学医学研究科National Center for Geriatrics and Gerontology
Nagoya University Graduate School of Medicine

哺乳動物の細胞は、ストレスを受けると細胞老化と呼ばれる不可逆的な増殖停止状態に陥る。細胞老化に伴う細胞周期の停止には複数の癌抑制タンパク質が不可欠な役割を持ち、生体内で細胞老化が極めて重要な癌抑制機構として機能することが知られている。一方、細胞老化は加齢とともに様々な組織で蓄積するが、組織の加齢性変化との関連については長い間不明であった。近年、老化した細胞からは様々な生理活性物質が分泌され、周辺の正常細胞の機能に影響を与えていることが明らかになった。このような細胞老化特異的な分泌表現型は SASP (senescence-associated secretory phenotype) と呼ばれ、SASP を介した細胞老化の非細胞自律的機能と組織の加齢性変化との関連が近年注目されている。

我々は最近、生体から老化した細胞を排除可能なモデルマウスを樹立し、このマウスを用いて肺組織の加齢性変化に細胞老化が重要な役割を持つこと、および老化した細胞を排除することにより肺組織機能を回復可能であることを示した。本会ではさらに、モデルマウスから得られた知見をもとに、呼吸器の疾患における老化細胞の関与について議論したい。

Cellular senescence is triggered by sustained and irreparable damage that leads to the activation of tumor suppressor pathways. While there is no doubt that senescence prevents cancer, increasing amount of evidence suggests that cellular senescence contributes to tissue aging. Senescent cells accumulate in many tissues during aging and are considered to underlie several aging-associated pathologies. The contribution of senescent cells in aging-associated phenotypes may depend on their non-cell autonomous functions such as SASP (senescence-associated secretory phenotype) because the population of senescent cells is very small, even in very old human tissue.

We have recently reported that senescent cells contribute to the aging of pulmonary organ. Lung aging is characterized by increased tissue compliance, which is attributed to the progressive loss of elastic fibers during aging. Elimination of senescent cells from lung tissue in aged animals restored the lung tissue elasticity as well as several aging-associated features. We herein discuss possible involvements of senescent cells and their cell non-autonomous functions in pulmonary aging and diseases.

キーワード： 加齢、細胞老化、肺

Key words: aging, cellular senescence, lung

老化制御分子 WRN 活性低下はテネイシン C 非依存性に心臓線維化を亢進する

西村和之¹、坂東泰子¹、川瀬治哉¹、今中恭子²、室原豊明¹

¹名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学

²三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学分野

[背景] Werner 症候群 (WS) は RecQ 型 DNA ヘリケースをコードする WRN 遺伝子の変異により発症する遺伝的早老症である。これまで様々な臓器において、WRN 活性異常が組織線維化や炎症を制御することが報告されてきたが、心臓線維化に関与するかどうかは明らかになっていない。

[目的] 1) WRN 分子の心臓線維化における役割を明らかにする。2) 心筋炎や急性心筋梗塞など心臓における急性炎症に伴い一過性に発現が誘導される細胞外マトリクス蛋白テネイシン C (TNC) の WRN 関連心臓線維化における役割を明らかにする。

[方法] ヒト WRN のアミノ酸変異 (577 番目のリシン>メチオニン) により WRN 活性を抑制した遺伝子改変マウス (WRN-KD) とその同胞を対照群 (CON) として、心臓カテーテル検査による心行動態評価、病理組織解析による心臓リモデリング評価、DNA マイクロアレイによる網羅的分子シグナル解析を行った。

心臓における TNC の発現は TNC 特異的抗体にて免疫組織染色で解析した。

[結果] 心臓カテーテル検査においては左室拡張障害が確認された。WRN-KD では心臓重量の増加が認められた。病理組織学的解析において心筋細胞肥大と心臓間質線維化の亢進が認められた。また、マイクロアレイ解析では WRN-KD で CON と比較して 253 遺伝子の発現が増加しており、その内 51 遺伝子が炎症に関連する遺伝子である事が確認された。一方、抗 TNC 抗体を用いた免疫組織染色の結果、WRN-KD と CON での TNC の発現には有意な差は認めなかった。

[結論] WRN-KD の心臓は、心筋線維化の亢進及び心筋肥大に伴い拡張障害を呈していた。これらの病態に TNC の関与は確認されなかった。

キーワード： 線維化、炎症、テネイシン C

Aging-related molecule Werner protein augments myocardial fibrosis in a tenascin-C-independent manner

Kazuyuki Nishimura¹, Yasuko K Bando¹, Haruya Kawase¹, Kyoko Imanaka², Toyooki Murohara¹

¹Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine

²Department of Pathology and Matrix Biology, Mie University Research Center for Matrix Biology

[Background] Werner syndrome (WS) is a premature aging disorder caused by WRN protein deficiency. Interestingly, previous reports suggest that WRN deficiency causes enhanced organ fibrosis and tissue inflammation, however, little is known whether WRN may affect cardiac fibrosis. [Methods] We evaluated transgenic mice of WRN that is functionally dead by mutations at the negative action of the K577M-WRN allele (male 15 week-old, WRN-KD) and their counterparts of the mutation-negative littermates (CON) in terms of cardiac function, remodeling, and microarray analysis of myocardium. [Results] The WRN-KD exhibited increase in heart weight and diastolic dysfunction. Pathohistological examination revealed that WRN-KD exhibited enhanced cardiac fibrosis and hypertrophy. Microarray analysis revealed that the WRN-KD exhibited the upregulation of myocardial 253 genes as compared to CON. KEGG ontology analysis consistently revealed that the 51 genes were of inflammatory signal pathways that augments cardiac fibrosis. We then evaluated whether tenascin-C (TNC), an extracellular matrix protein that is undetectable in normal adult heart but induced by several heart diseases closely associated with inflammation, might be associated with the augmentation of cardiac fibrosis observed in WRN-KD, because aging is thought to be a syndrome of chronic inflammation. Unexpectedly, there was no difference of TNC expression level between WRN-KD and CON. [Conclusion] We first reported that cardiac characteristics of the WRN-KD mice that exhibited diastolic dysfunction primarily due to enhanced cardiac fibrosis in a TNC-independent fashion.

Key words: fibrosis, inflammation, tenascin-C

森 大気¹、酒井義人²、村澤裕介³、原田 敦²、新飯田俊平¹、渡辺 研⁴

Taiki Mori¹, Yoshihito Sakai², Yusuke Murasawa, Atsushi Harada², Shumpei Niida¹, Ken Watanabe⁴

国立長寿医療研究センター¹ メディカルゲノムセンター² 整形外科³ 健康長寿支援ロボットセンター⁴ 運動器疾患研究部

¹Medical Genome Center; ²Dept. Orthopedic Surgery; ³Center Assist. Robot. Rehabil. Longev. Good Health; ⁴Dept. Bone Joint Disease, National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG)

腱・靭帯組織は一般的にコラーゲンに富む膠原線維を主としており、コラーゲン線維研究にも寄与してきている。その中でも脊椎に存在する黄色靭帯と項靭帯は例外的に弾性繊維を主としており伸展性に富む。転倒・骨折、関節症などの高齢期に特有かつ主要な運動器疾患である腰部脊柱管狭窄症では黄色靭帯の肥厚がその一因となっている。われわれは同意のもと腰椎手術で得られた黄色靭帯を解析しその変性・肥厚に関するメカニズムに検討を行っている。これまでに黄色靭帯で PAX9 が発現し、その発現が変性黄色靭帯に見られる軟骨化生と逆相関傾向がみられること、また、PAX9 活性誘導系によるモデル実験から軟骨分化抑制能があること、さらに軟骨分化抑制能を有する FGF18 発現を誘導することを示してきた。これらの黄色靭帯変性に対する機能とともに、黄色靭帯に特徴的な ELN をはじめとする弾性線維関連分子の遺伝子発現を亢進させることから、PAX9 は黄色靭帯恒常性維持に関わっている可能性が示された。そこで PAX9 下流分子として同定した FGF18 について検討を行ったところ、限られた条件では ELN 遺伝子発現を増加させる活性があることがわかった。FGF18 による ELN 遺伝子発現誘導は肺組織でも報告があり、FGF18 が新たな弾性線維制御因子である可能性が考えられた。PAX9 の黄色靭帯における軟骨分化抑制と弾性線維関連分子発現誘導といった恒常性に関する機能が FGF18 により仲介されている可能性が示された。

In general, tendon/ligament tissues mostly consist of parallel collagen fibers. Among them, ligamentum flavum (LF) and ligamentum nuchae are known to be exceptionally elastic and made of elastic fibers. Lumbar spinal stenosis, as well as fragility fracture and osteoarthritis, is among major musculoskeletal diseases, as known as 'locomotive syndrome', in elderly, and the degenerative hypertrophy of LF contributes to the symptoms of lumbar spinal stenosis. We have been working on the molecular mechanism in degeneration and hypertrophy of LF, using the tissues obtained from the patients, who had spine surgery, with informed consent. By expression profiling, *PAX9* is expressed in LF and the expression was inversely correlated to the appearance of chondrometaplasia, a feature often observed in degenerated LF. It was demonstrated that PAX9 possessed anti-chondrogenic activity and induced expression of FGF18 using PAX9ER expressed in a mouse chondrogenic cell line. Furthermore, PAX9 also induced expression of the genes related to elastic fiber components, such as *ELN*, suggesting that PAX9 may participate in tissue elasticity, which is a characteristic of LF, as well as protection from tissue degeneration. We found that FGF18 also enhanced expression of *ELN*, suggesting that the factor is a potentially novel regulator for elastic fibers and mediates the function of PAX9 in LF integrity.

キーワード：黄色靭帯、弾性線維、PAX9

Key words: ligamentum flavum, elastic fiber, PAX9

新規強皮症/線維化モデルマウスの解析が示す慢性炎症と線維化の新たな捉え方

芦田 昇

京都大学大学院医学研究科循環器内科学講座

線維化はほとんど全ての疾患に通底する病理学的基盤であり、予後を大きく左右するためその制御は極めて重要であるにもかかわらず、現時点において線維化に対する治療薬は一切存在していない。また、線維化は慢性炎症の結果とされているが、炎症自体が多段階からなる多彩な反応であり、線維化形成そのもののメカニズムは驚くほど明らかにされていない。これらの原因として、これまで適切なモデル動物が存在していなかったことが挙げられる。最近我々は、炎症制御転写因子NF κ Bの活性化に不可欠なキナーゼであるIKK β を筋線維芽細胞において欠失させたマウスを作成したところ、皮膚および各種臓器に線維化を認め、また血清中に自己抗体を観察した。それらの表現型からこれを線維化・強皮症モデル動物として国際特許出願を行ない、先日米国での取得を得た。現在このマウスを用いた線維化のメカニズム解析や治療薬の検討を行っているが、そこから見えてきたのは炎症・免疫・線維化の精密な相互連関、そして筋線維芽細胞の分化・逆分化をコアとした新たな慢性炎症の概念である。

本発表においては当ワークショップのopening remarksとしてこの内容を紹介させていただくとともに、臓器の違いを超えた線維化研究の大きな枠組みを提示することを目的とする。

New concept of chronic inflammation and fibrosis based on the analysis of novel animal model for scleroderma/fibrosis

Noboru Ashida

Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University

Fibrosis is the pathological basis of various diseases and critical factor of prognosis, but no medicine for it has been available. And, it is commonly accepted idea that the chronic inflammation induces fibrosis, however, its precise mechanism has been poorly explored. These are mainly due to the lack of appropriate animal model. Recently we made mice with deletion of IKK β , an essential kinase for NF- κ B activation, in myofibroblasts. The mice exhibited severe fibrosis in skin and multiple organs, and autoantibodies were detected in their serum. According to the phenotypes, we applied this mouse for world patent as a new animal model for scleroderma and fibrosis, and recently got patent in U.S. We are currently analyzing the mice for exploring the mechanism of fibrosis, and found the precise interaction among inflammation, fibrosis and immune system. We are also trying to establish new mechanistic concept of chronic inflammation based on the differentiation and dedifferentiation of myofibroblasts. In this presentation, I would like to introduce these findings as opening remarks for this workshop session.

小池雄太

Yuta Koike

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚病態学

Department of Dermatology, Graduate School of Biomedical Sciences Nagasaki University

全身性強皮症は、皮膚及び肺・腎などの内蔵の線維化、レイノー症状を代表とする循環障害、自己抗体産生を特徴とする全身性の自己免疫疾患である。しかし、その病因は未だ解明されておらず、根本的な治療法は存在しない。全身性強皮症患者の血清中からは抗トポイソメラーゼ 1 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ抗体を代表とした自己抗体が検出される。これらは疾患特異的かつ排他的であり、その種類によって臨床サブタイプが分けられ、患者の重症度、合併症、予後などを予測できるため、病態形成に関与しているものと考えられる。我々の検討によって、先に述べた全身性強皮症特異的自己抗体以外にも多種多様な自己抗体が産生されることが明らかになり、一部では臨床症状との相関が見られた。一方、全身性強皮症の皮膚線維化は四肢末梢より始まり、近位に向かって進展する。病理組織学的な特徴として、初期は軽度の炎症細胞浸潤と真皮での膠原線維の膨化が見られ、病期が進むと真皮内は稠密で太い膠原線維に置き換わり皮膚付属器は消失する。皮膚硬化に対する治療としてステロイドを始めとした免疫抑制剤が主に使用され、発症早期では一定の効果が得られるが、硬化期に至った症例での有効性は乏しい。本ワークショップでは、全身性強皮症の臨床と治療法、また自己抗体の産生と皮膚線維化についての最近の知見を概説する。

Systemic sclerosis (SSc) is a multisystem disorder of connective tissue characterized by excessive fibrosis in the skin and various internal organs, such as lungs and kidneys, microvascular damage following Raynaud's phenomenon and production of autoantibodies. Since the etiology of SSc remains unclear, there is no definitive therapy to SSc. Autoantibodies to nuclear antigens (ANA) detected in sera from SSc patients; topoisomerase 1, centromere and RNA polymerase, are disease specific to SSc patients and mutually exclusive. Although a definitive role for ANA in the pathogenesis in SSc has not been shown, the particular ANA types are often indicative of clinical features, disease course and overall severity. Our study revealed that various autoantibodies existed in SSc patient's sera, some of which were associated with clinical characteristics. Cutaneous fibrosis of SSc patient starts peripherally on the hands, gradually extending to forearms and trunk of the body. The histologic appearance of the skin lesions of SSc indicates mild interstitial lympho-plasmacytic infiltrate distributed among slightly thickened dermal collagen in early stage and then dense deposition of thickened collagen bundles with atrophic appendages in the dermis. At present, several immunosuppressants are the primary therapeutic agents for skin fibrosis of early stage SSc, however the efficacy of such treatment is limited in established phase. In the workshop, I will present the clinical course and treatment for SSc patients, and review recent findings of autoantibodies production and mechanisms of skin fibrosis of SSc.

キーワード： 全身性強皮症、自己抗体、線維化

Key words: Systemic sclerosis, Autoantibody, Fibrosis

小賀徹

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座

肺線維症は、上皮の傷害や組織の修復過程において、炎症細胞浸潤、線維芽細胞の増殖、コラーゲンなどの細胞外基質蛋白の過剰蓄積を特徴とする。その結果、非可逆的な肺構造や機能の破壊がおこり、肺の硬化、拘束性換気障害、ガス交換の低下などがみられる。特発性肺線維症 (IPF) は、特定疾患に指定される特発性間質性肺炎のうち、最も頻度の高いものである。主に中高年に発症し、徐々に進行する労作時呼吸困難や乾性咳嗽を主訴とし、慢性経過で拘束性換気障害が進み、診断から平均 3-5 年程度で死に至るとされる予後不良の疾患である。詳細な機序は不明で、治療にはステロイド薬や免疫抑制剤などの抗炎症薬が使用されてきたが効果は乏しく、今後は抗線維化を標的とした治療が望まれている。ブレオマイシン誘導性肺線維症が動物モデルとして頻用され、病態機序ならびに治療標的の解明に貢献してきたが、その急性炎症型がヒトの慢性進行型との相違もあり、モデルの限界にも留意するべきである。最近ではピルフェニドンやニンテダニブが臨床試験で効果があり、IPF 治療薬として適応取得され、新規治療薬開発の熱が高まっている。肺でも、線維化には TGF- β が重要な役割を果たすが、近年は TGF- β 以外にも線維化に寄与する重要な mediator の存在が示唆される。線維化には、線維芽細胞・筋線維芽細胞が中心的役割を果たすが、上皮間葉転換 (EMT) や骨髄由来の fibrocyte も重要な機序である。最近、ある状況下では組織線維化も後退しうる可塑性の性質が証明されているが、再生力の弱い肺では広範な肺線維症を有意に後退させる可能性は未知である。

Toru Oga

Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University

Pulmonary fibrosis is characterized by inflammatory cell invasion, fibroblast proliferation and excess deposition of collagen and other ECM proteins during epithelial injury and wound repair. It leads to irreversible distorted lung architecture and function, and impaired gas exchange. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), one of the intractable diseases in Japan, is the most common form of idiopathic interstitial pneumonia. It primarily occurs in middle-aged people, and its symptoms are exertional dyspnea and dry cough. IPF progresses with restrictive ventilatory defect, and has a poor prognosis, with a median survival ranging from 3 to 5 years. Its detailed pathogenesis is unknown. As for limited efficacy of current standard therapies for IPF, such as corticosteroids or immunosuppressive agents, novel approach targeting fibrogenesis is demanded. Recently, pirfenidone and nintedanib have proved to be effective in clinical trials, and are approved as anti-IPF drugs. Although the bleomycin-induced pulmonary fibrosis model is used to study IPF, its fibrosis followed by acute inflammation differs from chronic fibrosis with little inflammation seen in human IPF. Besides TGF- β , many studies suggested that other mediators also contribute to fibrogenesis. Fibroblasts/myofibroblasts have long been known to play an important role in pulmonary fibrosis; epithelial to mesenchymal transition and a bone marrow-derived progenitor cell (fibrocyte) regulate fibrosis as well. Despite plastic nature of fibrosis that can regress under certain circumstances, whether pulmonary fibrosis resolves is unknown.

キーワード：肺線維症、抗線維化

Key words: pulmonary fibrosis, anti-fibrogenesis

ER stress effect on extracellular matrix accumulation in liver

Ja Hyun Koo, and Sang Geon Kim

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 08826, Korea

Hepatic stellate cells (HSCs) play a major role in the accumulation of aberrant extracellular matrix in the liver (i.e., fibrosis or cirrhosis). This study investigates whether endoplasmic reticulum (ER) stress in HSCs facilitates fiber accumulation. ER stress was distinctive with SMAD2 overexpression in the liver of severe fibrotic patients and animal models. In mouse and cell-based experiments, ER stress caused profibrogenic gene induction in HSCs. ER stress enhanced SMAD2 transcript levels, but minimally affected the gene transcription with decrease of miR-18a, an inhibitor of SMAD2. The lack of change in pri-miR-18a level suggested maturational derangement. PERK activated by ER stress catalyzed hnRNPA1 phosphorylation on Thr 51, accelerating degradation of hnRNPA1 requisite for the processing of pri-miR-18a. Our study demonstrates that ER stress in HSCs promotes liver fibrosis by inducing Smad2 level as a consequence of miR-18a dysregulation, which depends on PERK-mediated hnRNPA1 destabilization, and its resolution in hepatic stellate cells relieves extracellular matrix accumulation in the liver.

線維肝の修復と再生を司る分子機構

柳川享世¹、住吉秀明¹、千葉陽介^{1,2}、鈴木悠平^{1,2}、
中尾祥絵¹、近田裕美¹、紙谷聡英¹、稲垣 豊¹

¹ 東海大学大学院医学研究科 マトリックス医学生物学センター

² 東海大学工学部 生命化学科

肝硬変症は、肝炎ウイルスの持続感染やアルコール性/非アルコール性の脂肪肝炎などを背景とした慢性炎症により進展した肝線維症の終末像である。肝臓は本来再生能力の高い臓器であるが、肝硬変では再生不全に陥る。一方、近年の研究により肝線維症は可逆的な病態であることが明らかとなり、線維化進展を抑制しつつ傷害肝の再生を促す新たな治療が模索されている。演者らの研究室では、骨髄細胞による線維化改善機序について一貫した研究を行う中で、肝線維症からの回復過程で肝組織に浸潤した骨髄細胞が MMP-13/-9 を産生して線維化改善に寄与することを示すとともに、浸潤骨髄細胞に由来する線維肝再生促進因子として Opioid growth factor receptor like-1 (OGFRL1) を新たに同定した。

OGFRL1 は神経系や造血系臓器でその発現が高く、末梢血球の中では単球や顆粒球に高発現していた。四塩化炭素を反復投与して肝線維症を惹起すると、OGFRL1 は炎症細胞が浸潤する線維束に沿って存在する肝細胞の細胞質に dot 状に存在し、部分肝切除後の再生過程では OGFRL1 陽性細胞の分布が線維束近傍から肝実質内へ拡大した。一方、正常肝やその部分切除後の再生肝組織には OGFRL1 の発現は認められなかった。線維肝の再生には肝前駆細胞の動員が必要とされるため、OGFRL1 が肝発生にも関与する可能性を検討した結果、13.5 日目の胎仔肝に存在する造血細胞において OGFRL1 の強い発現が認められ、OGFRL1 の過剰発現により肝細胞への分化が促進された。

以上の結果より、OGFRL1 は造血細胞と肝細胞間のクロストークを介して線維肝の再生と胎仔肝の発生を司る共通分子である可能性が示唆された。

キーワード： 肝線維化、肝再生、造血細胞

Molecular mechanisms responsible for repair and regeneration of fibrotic liver

Takayo Yanagawa¹, Hideaki Sumiyoshi¹, Yousuke Chiba¹,
², Yuhei Suzuki^{1,2}, Sachie Nakao¹, Hiromi Chikada¹,
Akihito Kamiya¹, Yutaka Inagaki¹

¹ Center for Matrix Biology and Medicine,
Graduate School of Medicine, Tokai University

² Tokai University School of Engineering

Liver cirrhosis represents a consequence of chronic inflammation and fibrosis caused by hepatitis virus infection, alcoholic or non-alcoholic steatohepatitis, etc. Regeneration is severely impaired in cirrhotic liver. Although liver cirrhosis was previously considered irreversible, recent studies have revealed that it can be reverted if the causes are removed. We have been studying the contribution of bone marrow (BM)-derived cells to the repair of fibrotic liver. A large number of BM cells home to fibrotic liver and accelerate the regression of fibrosis by expressing MMP-13/-9. Moreover, we have recently identified opioid growth factor receptor like-1 (OGFRL1) as a novel BM cells-derived factor that accelerates regeneration of the fibrotic liver.

OGFRL1 is highly expressed in neural and hematopoietic organs, and monocytes are the major source of OGFRL1 in the peripheral blood. In experimental liver fibrosis, OGFRL1 was detected as characteristic dots in the cytoplasm of hepatocytes along the fibrous septa, which was expanded to the hepatic parenchyma after partial hepatectomy. On the other hand, normal adult liver does not express OGFRL1 either before or after hepatectomy. In relation to the important role of hepatic progenitor cells in the regeneration of fibrotic liver, hematopoietic cells present in E13.5 fetal liver exhibited strong OGFRL1 expression, and OGFRL1 overexpression accelerated their differentiation to mature hepatocytes.

Collectively, OGFRL1 may act as a common regulator in both fetal liver and adult fibrotic liver via the interplay between hematopoietic cells and hepatocytes.

Key words: Liver fibrosis, Liver regeneration,
Hematopoietic cells

一般演題（口演）

ラミニン-511 による細胞運動における Lu/B-CAM とスペクトリン相互作用の役割

菅原由美香、原島望、碓 和樹、片桐文彦、保住建太郎、野水基義、吉川大和

東京薬科大学 薬学部 病態生化学教室

Lutheran (Lu、ルテラン) は、Basal adhesion molecule (B-CAM) と呼ばれ、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する細胞表面分子であり、成体基底膜の主要な構成成分であるラミニン-511 (LM-511) の $\alpha 5$ 鎖に特異的な受容体である。最近、Lu/B-CAM と LM-511 の相互作用が癌細胞の運動を促進すると見出してきた。Lu と B-CAM は同じ細胞外ドメインを持つが、スプライシングの違いにより、B-CAM では Lu の細胞内ドメインにある SH3 結合モチーフやリン酸化部位などシグナル伝達に関する領域が欠損している。それにも関わらず、Lu と B-CAM は同じレベルで LM-511 に接着した細胞の運動を促進する。Lu と B-CAM の共通する細胞内ドメインには、細胞骨格スペクトリンが結合するモチーフ (Arg⁵⁷³Lys⁵⁷⁴) が知られている。本研究では、ラミニン-511 によって促進される細胞運動における Lu/B-CAM とスペクトリンの相互作用の役割を明らかにするため、Arg⁵⁷³Lys⁵⁷⁴ を Ala で置換した mutant Lu 遺伝子を作製し、Lu/B-CAM を発現していないヒト線維肉腫細胞 HT1080 に導入した。その結果、mutant Lu を発現する細胞は、wild type Lu を発現する細胞よりもラミニン-511 に対する細胞接着が弱くなった。一方、ラミニン-511 上での細胞運動は wild type Lu を発現する細胞よりも促進された。これらのことから、Lu/B-CAM とスペクトリンの相互作用が、ラミニン-511 に対する細胞接着および運動を制御していることが明らかとなった。癌組織などでは、Lu/B-CAM とスペクトリン相互作用が破綻することで、ラミニン-511 を含む基底膜へ浸潤していくことが示唆された。

The involvement of Lu/B-CAM spectrin binding motif in cell migration on LM-511

Yumika Sugawara, Nozomi Harashima, Kazuki Ikari, Fumihiko Katagiri, Kentaro Hozumi, Motoyoshi Nomizu, Yamato Kikkawa

Department of Clinical Biochemistry, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, Hachioji, Japan

Lutheran (Lu), a member of immunoglobulin superfamily, is also known as basal cell adhesion molecule (B-CAM). Lu/B-CAM are specific receptors for laminin $\alpha 5$, a subunit of laminin-511 (LM-511) that is a major component of basement membranes in various tissues. Our recent study showed that the interaction between Lu/B-CAM and LM-511 is involved in tumor cell migration. Lu and B-CAM have the same extracellular domain but B-CAM lacks a part of Lu cytoplasmic tail that could be involved in intracellular signaling pathways. Nevertheless, Lu and B-CAM promote cell migration on LM-511 at comparable levels. The Arg⁵⁷³Lys⁵⁷⁴ motif in the shared cytoplasmic tail of Lu and B-CAM attaches to spectrin cytoskeleton, and regulates cell adhesive activity. Therefore this motif in Lu/B-CAM seemed to be involved in intracellular signaling that mediates cell migration on LM-511. In this study, Arg⁵⁷³Lys⁵⁷⁴ in Lu was substituted with Ala residues. The gene of mutant Lu was transfected into HT1080, human fibrosarcoma which neither express Lu nor B-CAM. The attachment of mutant Lu-transfectants to LM-511 was slightly weaker than wild type Lu-transfectants. We also quantified the cell migration of mutant Lu-transfectants on LM-511. Mutant Lu-transfectants promoted cell migration on LM-511 more than wild type Lu-transfectants. The results indicate that the interaction between Lu/B-CAM and spectrin is involved in cell migration on LM-511. In the tumor tissues, the down-regulated expression of spectrin may influence the tumor cell adhesion and migration on LM-511

キーワード： ラミニン-511、細胞運動

Key words: laminin-511, cell migration

マウス神経芽腫細胞株 Neuro2a の極性決定におけるビトロネクチンの役割

菅原京加^{1,2}、真狩ゆき^{1,2}、宮本泰則^{1,2}

¹ お茶の水女子大学大学院・人間文化創成科学研究科・ライフサイエンス専攻

² お茶の水女子大学・ヒューマンライフイノベーション研究所

神経細胞の軸索形成初期では、複数の未成熟な神経突起のうち1本が急速に伸長して軸索になる、極性決定および軸索決定がみられる。しかし、極性決定に寄与する細胞外因子は、まだ明らかになっていない。そこで我々は、細胞外マトリックス分子の一つであるビトロネクチン(Vitronectin, VN)に着目し、極性決定への関与について調べた。これまでに、マウス神経芽腫細胞株 Neuro2a のレチノイン酸(Retinoic Acid, RA)誘導性の神経分化モデルを用いて、VNが神経分化および突起伸長を促進することを明らかにしているため、Neuro2a細胞の極性決定に対するVNの役割について解析を行った。

まず、Neuro2a細胞のRA誘導性神経分化における神経突起の形成過程を観察した。RA添加24時間後の細胞は複数(2~7本)の突起を有しているが、そのうち2~3本の突起先端にVN発現が見られた。その後、添加48時間後には2本のみ突起をもつ細胞が大半を占め、その突起の約85%がVN陽性だった。また、VNのノックダウン実験を行い、突起数への影響を調べた。その結果、RA添加48時間後の細胞では2本の突起を持つ細胞の割合が最も多く観察されたのに対し、VNをノックダウンした細胞では2本の突起を持つ細胞が約40%減少し、4本以上の複数の突起を持つ細胞の割合が有意に増大していた。また、VN添加によるレスキュー実験を行ったところ、2本の突起をもつ細胞の割合が最も高くなった。さらに、VN陽性突起には極性制御因子のPar3及びPar6が局在していた。以上の結果から、VNがNeuro2a細胞における突起の決定、すなわち極性決定に関与している可能性が示唆された。

キーワード： 極性決定、ビトロネクチン

Role of vitronectin for the polarity determination in mouse neuroblastoma Neuro2a cells

Miyaka Sugahara^{1,2}, Yuki Makari^{1,2}, Yasunori Miyamoto^{1,2}

¹ Division of Life Sciences, Graduate School of Humanities and Sciences, Ochanomizu University

² Institute for Human Life Innovation, Ochanomizu University

In establishing of neuronal polarity, one of the multiple immature neurites elongates rapidly and forms an axon in early stage of neuronal development. However, it has not been identified which extracellular factors contributes to the polarity determination. We focused on vitronectin (VN), one of extracellular matrix proteins, and examined how VN is involved in the polarity determination. So far, we revealed that VN promotes the differentiation and neurite extension during retinoic acid (RA) induced- differentiation in mouse neuroblastoma Neuro2a cells. This finding motivated us to examine the role of VN for the polarity determination in Neuro2a cells.

First, we observed the time course of neurite formation during RA induced-differentiation in Neuro2a cells. After 24 h of RA addition, most cells had multiple (about 2-7) processes, and the tips of 2-3 processes within the multiple processes were VN-positive in most of the cells. After the additional 24 h incubation, the number of processes in most of the cells reduced to only two, and the 85% of these processes were VN-positive. Next, we confirmed the role of VN in the specification of processes by the knockdown of VN in Neuro2a cells. The knockdown of VN decreased the ratio of the cells with two processes to about 40%, and significantly increased the ratio of the cells with multiple (more than 4) processes. In the rescue experiment, VN recovered the ratio of the cells with two processes. Par3 and Par6, polarity regulators, were also localized in VN-positive processes. These results suggest that VN may be involved in the polarity determination in Neuro2a cells.

Key words: polarity determination, vitronectin

β1 インテグリン活性化に基づく神経芽腫の分化誘導療法の高機能化

酒井俊輔¹、大塚一樹¹、笹田学¹、平野悠¹、
浅山龍文¹、伊豫田拓也^{1,2}、深井文雄^{1,2}

1 東京理科大学大学院 薬学研究科 分子病態学研究室

2 東京理科大学 RIST TR センター

神経芽腫は脳腫瘍を除き、最も多く発症する代表的な小児がんである。神経芽腫の一部は自然退縮がみられ比較的予後良好である一方、MYCN 増幅がみられる進行性神経芽腫患者は予後が非常に悪い。既存の治療法は晩期障害のリスクを伴うため、緩和な治療法として、*all-trans* retinoic acid (ATRA) による分化誘導療法が注目されてきた。しかしながら、MYCN 遺伝子産物である N-Myc タンパク質の強力な分化阻害作用により、神経芽腫に対する分化誘導療法の奏効率が低いのが現状である。

当研究室では、テネイシン-C の一部領域より、β1 インテグリンを強力かつ持続的に活性化し細胞接着を増強するペプチド TNIIIA2 を見出している。今回、この TNIIIA2 と分化誘導療法で用いられる ATRA を併用すると、MYCN 遺伝子増幅神経芽腫細胞株 IMR-32 で N-Myc タンパク質のプロテアソーム分解が誘導され、それに伴って神経細胞への分化が著しく亢進することを見出した。さらに、mouse xenograft model での治療効果の検討を行ったところ、TNIIIA2 と ATRA の併用投与は強力な腫瘍抑制効果が明らかになった。以上、TNIIIA2 を ATRA と併用することで進行性神経芽腫に対して分化誘導療法を適用できる可能性が示唆された。

Novel Strategy for Neuroblastoma Differentiation-inducing Therapy based on β1 integrin activation.

Shunsuke Sakai¹, Kazuki Ohtsuka¹, Manabu Sasada¹,
Yu Hirano¹, Tatsufumi Asayama¹, Takuya Iyoda^{1,2},
Fumio Fukai^{1,2}

¹Department of Molecular Patho-physiology, Graduate School of Pharmaceutical Science Tokyo University of Science. ²TR center, RIST, Tokyo University of Science.

Neuroblastoma (NB) is one of the typical childhood solid tumor that most frequently occurs except brain tumor. Neuroblastoma is favorable prognosis, in which spontaneous regression is seen in many patients, while, Stage IV patients with MYCN oncogene amplification are very poor prognosis. Current treatment for neuroblastoma has a high risk of the side effects, so-called “late effect” of childhood cancer, which occur many years after treatment has ended. Therefore, it has been expected to develop milder therapies and have focused on the differentiation therapy using *all-trans* retinoic acid (ATRA). However, differentiation therapy based on ATRA has not provided high efficacy for NB treatment because of potent inhibitory effect of the oncoprotein N-Myc on neural differentiation of NB cell.

Previously, we found that peptide TNIIIA2 which strengthens cell adhesion to the ECM through strong and sustained activation of β1 integrin. Here, we demonstrate that combination of TNIIIA2 and ATRA induces proteasomal degradation of N-Myc protein, resulting in induction of neural differentiation in human neuroblastoma cell line IMR-32 with MYCN gene amplification. In *in vivo* experiment using xenograft model showed that the combinatory administration of TNIIIA2 and ATRA has a potent anti-tumor effect. Thus the combinatory treatment of TNIIIA2 and ATRA might be a novel strategy for differentiation therapy of neuroblastoma.

キーワード： テネイシン C 神経芽腫

Key words: Tenascin-C Neuroblastoma

テネイシンC由来インテグリン活性化ペプチドによる神経膠芽腫の悪性化進展およびそれに基づく新規治療法の提案

工藤睦子¹、俵博希¹、藤田元道¹、伊豫田拓也^{1,2}、山本哲哉³、深井文雄^{1,2}

¹東京理科大学薬学部分子病態学教室

²東京理科大学 RIST TR センター

³筑波大学附属病院 脳神経外科制御医学教室

神経膠芽腫は、がんの中でも最も悪性度の高い脳腫瘍の一つである。細胞外マトリクス分子の一つであるテネイシンC (TNC)は、成人において癌で高発現することが知られているが、癌との関係性は不明である。

我々は、TNC 由来ペプチド TNIIIA2 は、 $\beta 1$ インテグリンを強力かつ持続的に活性化することを見出した。TNIIIA が神経膠芽腫の悪性化進展にどのように関与しているのか、また、当研究室で発見されたフィブロネクチン分子由来 $\beta 1$ インテグリン不活性化分子ペプチド FNIII14 が神経膠芽腫の新規治療薬となり得るかどうかにについて解析した。

TNIIIA2 は、GBM 細胞の PDGF 依存性の生存/増殖を過度に増強したが、FNIII14 はこれらを共に強く阻害した。また、TNIIIA2 は GBM 細胞の細胞間接着の分散を誘導し、FN 基質上での移動を活性化したが、FNIII14 はこれらを共に阻害した。

一方、テモゾロミド(TMZ)は血液脳関門を通過するGBM 適応抗腫瘍薬であるが、DNA 修復酵素である O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase(MGMT) 発現による TMZ 耐性が問題となっている。FNIII14 は、MGMT を発現する GBM 細胞株に対して TMZ の抗腫瘍効果を *in vitro* で増強したが、その一部は FNIII14 が MGMT の発現を抑制する作用に基づくものであることが推測される。

インテグリン不活性化ペプチド FNIII14 は、TNIIIA2 による神経膠芽腫の悪性化進展を抑制し、また抗がん剤 TMZ の作用を増強することから、神経膠芽腫の新規治療薬としての可能性がある。

Integrin activation-based malignant progression of glioblastoma cells by the tenascin C-derived peptide TNIIIA2 and its clinical application.

Chikako Kudo¹, Hiroki Tawara¹, Motomichi Fujita¹, Takuya Iyoda^{1,2}, Tetsuya Yamamoto³, Fumio Fukai^{1,2}

¹Department of Molecular Patho-Physiology, Faculty of Pharmaceutical Science, Tokyo University of Science

²Translational Research Center, Research Institute for Science & Technology, Tokyo University of Science

³Department of Neurosurgery, University of Tsukuba Hospital

Glioblastoma is a frequent adult brain tumor. Although enhanced expression of tenascin-C and platelet-derived growth factor (PDGF) have been characterized in glioblastoma, the roles of tenascin-C on the progression of glioblastoma remain unclear. Previously, we found that a peptide derived from tenascin-C has a potent and sustained ability to induce functional activation in $\beta 1$ -integrins. Here, we ascertain if TNIIIA2 is involved in malignant progression of glioblastoma, since glioblastoma cells enhanced expression of PDGF receptor.

TNIIIA2 was shown to induce hyperstimulation of PDGF-dependent proliferation and cell migration in human glioblastoma cell line, T98G. Based on these results, we assume that inactivation of $\beta 1$ -integrin might be effective to prevent malignant progression of glioblastoma. Peptide derived fibronectin (FN) FNIII14, which is a potent inactivator of $\beta 1$ -integrin, inhibited the effect of TNIIIA2. Temozoromide (TMZ) has been used as a standard drug for GBM chemotherapy. Interestingly, FNIII14 was shown to potentiate the cytotoxic effect of TMZ in GBM cells *in vitro*. This enhancement of the cytotoxic effects of TMZ by FNIII14 was due to the suppression of O⁶-methyltransferase (MGMT) that contributes to TMZ-resistance through DNA repair.

In conclusion, FNIII14 may be promising to improve the prognosis for GBM patients.

キーワード： 神経膠芽腫、テネイシンC

Key words: glioblastoma Tenascin C

ヒト細胞のUV照射による癌抑制分子CXCL14の発現上昇は p38 δ 特異的シグナル経路による

陽暁艶^{1,2}、小澤重幸^{1,2}、加藤靖正^{1,3}、畑隆一郎^{1,2}

¹ 神奈川歯科大学大学院口腔難治疾患研究センター

² 神奈川歯科大学大学院 顎顔面病態診断治療学講座

³ 奥羽大学歯学部口腔機能分子生物学講座

[背景と目的] 我々は CXCL14 を野生型マウスの 10 倍発現するトランスジェニックマウスを用いて、ケモカイン CXCL14 が 発癌、癌の増殖、転移のすべての段階を抑制する多段階癌抑制分子であることを明らかにした (Yang, *et al. Scientific Reports*, 2015, *J Oral Biosci*, 2016)。さらにヒト口腔癌細胞を用いた移植実験により、セツキシマブ (EGF 受容体に対するモノクローナル抗体) の腫瘍抑制作用は、癌細胞の CXCL14 の発現によることを明らかにした (Yang, *et al. Oncogenesis*, 2016)。本研究では CXCL14 遺伝子の発現制御機構を明らかにするために、HSC-3 (ヒト口腔扁平上皮癌) 細胞を用いて、紫外線(UV)による CXCL14 の発現上昇のシグナル伝達機構について調べた。

[結果] HSC-3 細胞の CXCL14 の発現低下は ERK1/2MAP キナーゼ(MAPK)のリン酸化 (活性化) による。細胞を UV 照射すると CXCL14 の発現上昇と同時に p38 MAPK のリン酸化(活性化)と ERK1/2 MAPK の不活性化が起こった。p38 MAPK には $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ の 4 種のアイソフォームが存在する。p38 MAPK のリン酸化は p38 α/β の阻害剤で阻害されなかったことから、p38 γ/δ の関与が考えられた。細胞をあらかじめ種々の p38 MAPK アイソフォームに対する shRNA で処理すると、p38 δ に対する shRNA のみが UV による CXCL14 の発現上昇を阻害した。さらに p38 の各種アイソフォームを細胞に過剰発現すると、p38 δ と ERK1/2 の複合体の形成と共にリン酸化 ERK1/2 の減少が確認された。一方、HSC-3 細胞を無血清培地で培養すると、CXCL14 の発現が上昇するが、この際には p38 α/β アイソフォームの活性化が関与していた。

[結論] 今回の結果から、UV 照射による CXCL14 遺伝子の発現上昇は p38 δ MAPK アイソフォームの特異的な活性化機構によることが明らかになった。

UV irradiation stimulates gene expression of chemokine CXCL14, a multistep tumor suppressor, by use of p38 δ MAP kinase specific pathway

Xiaoyan Yang^{1,2}, Shigeyuki Ozawa^{1,2}, Yasumasa Kato^{1,3}, Ryu-Ichiro Hata^{1,2}

¹Oral Health Sci. Res. Center, ²Dept. Dentomaxillofacial Diagnosis, and Treatment, Kanagawa Dental University

³Dept. Oral Fxn. Mol. Biol., Ohu Univ. Sch. Dent.

[Introduction] We previously reported that the chemokine **CXCL14** is a multistep tumor suppressor that suppresses carcinogenesis, tumor growth and metastasis (Yang, *et al. Scientific Reports*, 2015, *J Oral Biosci*, 2016). We also found that expression of the chemokine **CXCL14** was a marker for cetuximab-dependent tumor suppression in head and neck squamous cell carcinoma (Yang, *et al. Oncogenesis*, 2016). The purpose of this study was to find the mechanism of transcriptional regulation of **CXCL14** in HSC-3, a human tongue squamous cell carcinoma cell.

[Materials & Methods] The cells (2 x10⁵/35 mm dish) were inoculated and cultured with DMEM-10 for 1 day. After removing the medium, the cell layer was rinsed with PBS (-) for 2 times and then treated with a FUNA UV Crosslinker, FS-800 (Funakoshi, Tokyo). [Results] UV irradiation of squamous cell carcinoma cells induced up-regulation of gene expression of chemokine **CXCL14**, stimulation of **p38MAP kinase (MAPK)** phosphorylation (activation), and down-regulation of the phosphorylation of **ERK1/2 MAPK**. The stimulation of **p38 MAPK** phosphorylation was not inhibited by the presence of inhibitors of **p38 α** and **β** , suggesting **p38** phosphorylation was not reflection of these 2 isoforms and that **p38 γ** and **δ** might be responsible for the phosphorylation. Then we pretreated the cells with respective isoform specific short hairpin (sh) RNAs before UV irradiation. Only shRNA for **p38 δ** attenuated the UV-induced up-regulation of **CXCL14** gene expression. In addition, expression of various **MAPK** isoforms in cells showed that the association of **p38 δ** with **ERK1** and **ERK2**, concomitant with down-regulation of **ERK1/2** phosphorylation. The usage of **p38 δ** isoform by UV irradiation is not merely due to the abundance of this **p38** isoform in the cells. Because serum deprivation of the cells also induced an increase in **CXCL14** gene expression, and in this case **p38 α/β** isoform is responsible for the up-regulation.

[Conclusion] Our data indicate that gene expression of chemokine **CXCL14**, a multistep tumor suppressor, is regulated by **p38 MAPK** isoform specific signaling, depending on different types of stress.

キーワード： CXCL14 発現制御, UV 照射, p38 δ ,

Key words: regulation of CXCL14 expression, p38 δ , UV

Inflammatory hypoxia induces syndecan-2 expression in colon epithelia.

Sojoong Choi^{1,2}, Heesung Chung², Heejeong Hong², So Yeon Kim¹, Eun Gyeong Yang¹, Eok-Soo Oh²

¹ Center for Theragnosis, Biomedical Research Institute, Korea Institute of Science and Technology, ² Department of Life Sciences, Ewha Womans University

Chronic inflammation is known to be a key causative factor in tumor progression, but we do not yet fully understand the molecular mechanism through which inflammation leads to cancer. Here, we report that the dextran sulfate sodium (DSS)-induced mouse model of chronic colitis is associated with increases in the serum level of interleukin1 β (IL1 β) and the colonic epithelial expression of the cell-surface heparan sulfate proteoglycan, syndecan-2. IL1 β stimulated the transcription of syndecan-2 via NF- κ B-dependent FOXO3a activation in normal colonic epithelial cells (CCD841CoN cells) and early-stage colon cancer cells (HT29 cells). Inflammatory hypoxia was observed in the colonic epithelia of mice suffering from chronic colitis, suggesting that hypoxic stress is involved in the regulation of syndecan-2 expression. Consistently, experimental inflammatory hypoxia induced HIF-1 α -dependent FOXO3a expression and the p38 MAP kinase-mediated nuclear localization of FOXO3a. FOXO3a directly mediated syndecan-2 expression in both cell lines and the colonic epithelia of mice with DSS-induced colitis. Moreover, syndecan-2 expression was detected in AOM/DSS-induced colon tumors. Together, these data demonstrate that the inflammatory hypoxia up-regulates syndecan-2 via the IL1 β -NF- κ B-FOXO3a pathway.

半月板における *CCN2*, *CCN3* に与える低出力パルス超音波 (LIPUS) の効果

釜付祐輔^{1,2}、青山絵理子²、古松毅之¹、前原亜美¹、
山中信康³、西田崇⁴、久保田聡^{2,4}、尾崎敏文¹、
滝川正春²

¹岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 整形外科

²岡山大学 歯学部 先端領域研究センター

³伊藤超短波株式会社

⁴岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 口腔生化学分野

半月板は線維軟骨であり、inner 領域は無血行野で治癒しづらく関節軟骨様の特徴を示すことが指摘されている。一方我々は、CCN family member 2/結合組織成長因子 (CCN2/CTGF) が軟骨細胞の増殖・分化促進効果、実験的変形性関節症モデルにおける軟骨修復作用、低出力パルス超音波 (LIPUS) 刺激による軟骨細胞での CCN2 発現・産生誘導や II 型コラーゲン発現亢進を見出してきた。半月板において LIPUS 刺激により CCN2 などの軟骨修復促進因子や軟骨分化マーカーの発現が亢進するかを解析し、半月板損傷治療における LIPUS の効果の可能性について検討した。In vitro 実験では、ヒト膝半月板から分離・培養した inner 細胞および outer 細胞に 20 分間 LIPUS 刺激 (3.0MHz、60mW/cm²) を加え、40 分後、2、6、12 時間後にそれぞれ total RNA を回収した。また、in vivo 実験では 6-9 週齢ラット右膝に対して 20 分間 LIPUS 刺激 (3.0MHz、30mW/cm²) を行い、4 時間後に無処置の左膝 (対照群) とともに半月板を採取し total RNA を回収した。定量 RT-PCR を行い CCN2、CCN3 などの発現について解析した。培養系において、inner・outer 細胞で CCN2 の発現は LIPUS 刺激後に有意に上昇し、inner 細胞において SOX9 は CCN2 と同様の変化を示した。一方、CCN3 は有意な上昇を認めなかった。In vivo 実験では、LIPUS 刺激により、CCN2 発現は有意に上昇し CCN3 は上昇傾向を認めた。LIPUS 刺激により CCN2 の発現が増加することが明らかとなり、半月板損傷に対する LIPUS の治療効果が示唆された。

Effect of LIPUS on *CCN2* and *CCN3* expression in meniscus cells in culture and meniscus tissues *in vivo*

Yusuke Kamatsuki^{1,2}, Eriko Aoyama², Takayuki Furumatsu¹, Ami Maehara¹, Nobuyasu Yamanaka³, Takashi Nishida⁴, Satoshi Kubota⁴, Toshifumi Ozaki¹, Masaharu Takigawa²

¹Okayama Univ. Grad. Sch. Dept of Orthopaedic Surgery

²Okayama Univ. Dental Sch. Adv. Res. Center for Oral and Craniofacial Sci.

³ITO Co. Ltd.

⁴Okayama Univ. Grad. Sch. Biochem. and Mol.Dentistry

In meniscus tissue which is fibrous cartilage, inner region is an avascular tissue and hence inferior in healing. We have demonstrated that CCN2/CTGF promotes proliferation and differentiation of chondrocytes, and repairs articular cartilage in osteoarthritis model; also our recent report showed LIPUS induces CCN2 expression and CCN2 production in chondrocytes. We hypothesized LIPUS treatment promote meniscus repair by inducing cartilage-repairing factors such as CCN2. We investigated the effect of LIPUS on CCN2 and CCN3 expression in meniscus cells and tissues. Cultured human meniscus inner and outer cells were stimulated with LIPUS for 20 minutes and total RNA were collected after 40 minutes and 2, 6 and 12 hours. In *in vivo* experiments, one side knee of 7-9 week-old rat was stimulated with LIPUS for 20 minutes. After 4 hours, menisci were taken out from the stimulated knee and the opposite side knee, and total RNA were collected from menisci. Then, mRNA levels of CCN2, CCN3 were analyzed with quantitative RT-PCR. In *in vitro* experiments, CCN2 expression significantly increased in inner and outer cells while CCN3 expression didn't. In *in vivo* experiments, CCN2 expression in LIPUS-stimulated meniscus significantly also increased and CCN3 expression tended to increase. In this study, we demonstrated that LIPUS promoted CCN2 expression in both meniscus cells in culture and meniscus tissues *in vivo*, suggesting possible therapeutic use of LIPUS for treatment of meniscus injury.

キーワード：半月板, LIPUS, CCN2

Key words: meniscus, LIPUS, CCN2

マウスくも膜下出血後の脳血管攣縮における上皮成長因子受容体の関与

中野美美、朴穂貞、川北文博、刘磊、中塚慶徳、西川拓文、岡田健、寺島美生、芝真人、鈴木秀謙

三重大学大学院 脳神経外科学講座

くも膜下出血 (SAH) 後の脳血管攣縮には、様々なリガンドや受容体、細胞内情報伝達経路の関連が報告されてきた。これらのリガンドには、上皮成長因子 (EGF)、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)、マトリセラータンパクの1つであるテネイシンC (TNC) などが含まれる。当教室では以前、healthy rat に recombinant TNC を投与し脳動脈収縮を起こさせた後、EGF receptor (EGFR) inhibitor を投与することで脳動脈収縮が改善することを示した。

今回、血管内穿通法によるマウス SAH モデルにおいて、2種類のEGFR inhibitorを投与し、その血管攣縮抑制効果及び関与する細胞内伝達経路を検討した。SAH-Drug (AG1478, EGFR 特異的チロシンキナーゼインヒビター又はCetuximab, EGFR 中和抗体) 群ではSAH-Vehicle群と比較して、有意に脳血管攣縮及び神経所見が改善した。またウエスタンブロットにおいて、SAH-Vehicle群では既知のspasm関連分子であるphosphorylated extracellular signal-regulated kinase1/2 (p-ERK1/2) の発現上昇、SAH-Drug群ではこの分子の発現低下が見られた。

これらの結果より、脳血管攣縮にはEGFR-pERK1/2の経路が関与していることが明らかになった。

Involvement of epidermal growth factor receptor in cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage in mice

Fumi Nakano, Sujon Pak, Fumihiko Kawakita, Liu Lei, Yoshinari Nakatsuka, Hirofumi Nishikawa, Takeshi Okada, Mio Terashima, Masato Shiba and Hidenori Suzuki

Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Mie University

Many ligands, receptors and intracellular signaling pathways have been reported to be involved in the development of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage (SAH). These ligands include epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and one of matricellular protein tenascin-C (TNC). Our previous study showed that cerebral vasoconstriction was caused by administration of recombinant TNC and this vasoconstriction was reversed by using EGF receptor (EGFR) inhibitor.

In this study, we investigated anti-vasospastic effects of two kinds of EGFR inhibitors and sought related intracellular signaling pathways in endovascular perforation SAH model in mice. The SAH-Drug (AG1478, an EGFR-specific tyrosine kinase inhibitor or Cetuximab, an EGFR neutralizing antibody) group showed significant improvement of vasospasm and neurological behavior compared to the SAH-Vehicle group. In Western blotting, phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2 (p-ERK1/2), a known vasospasm-related substance, was increased in the SAH-Vehicle group and decreased in the SAH-Drug group.

From these results, EGFR-pERK1/2 pathway is supposed to be involved in the development of cerebral vasospasm after SAH.

キーワード: くも膜下出血, 脳血管攣縮, 上皮成長因子受容体

Key words: subarachnoid hemorrhage, vasospasm, epidermal growth factor receptor

マウスくも膜下出血モデルにおける Toll-like receptor 4 活性と血液脳関門の破綻

岡田健、刘磊、中塚慶徳、西川拓文、中野英美、鈴木秀謙

三重大学大学院医学系研究科脳神経外科学

くも膜下出血 (SAH) は予後不良の脳血管疾患で、出血に伴う直接の脳損傷だけでなく、急激な頭蓋内圧の上昇や、障害関連分子 (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs) の放出により、血液脳関門の破綻や脳血管攣縮など様々な神経の障害を引き起こす。Toll-like receptor 4 (TLR4) は、自然免疫、炎症に対する受容体で、SAH下ではDAMPsをリガンドとして、神経炎症を引き起こすことが示されており、我々はTLR4阻害により神経障害が抑制される可能性を考えた。今回、我々はTLR4活性と血液脳関門の破綻に着目し、その関連を検討した。

C57BL/6マウス (male; weight, 25-30g) の脳動脈 (左内頸動脈先端部) を内部より穿通することによりSAHモデルを作成した。擬手術 (Sham) 群にリン酸緩衝生理食塩水 (Phosphate buffered saline, PBS)、SAHモデルにPBS (SAH-PBS群) または TLR4アンタゴニストであるIAXO-102 (SAH-Drug群) をそれぞれ脳室内投与し比較した。出血側の脳半球で脳含水量は、Sham-PBS群、SAH-PBS群、SAH-Drug群でそれぞれ78.1%、80.1%、78.6%でSAH-PBS群で有意な増加を認めた。免疫染色で血管外へのIgGの漏出はそれぞれ0%、65%、14%に認め、SAH-PBS群で増加しSAH-Drug群で抑制された。Tight junctionのマーカーであるzonula occludens-1の発現は、SAH-PBS群で有意に低下したが、SAH-Drug群では維持された。神経症状スコアは SAH-PBS群で有意に悪化し、Sham-PBS群とSAH-Drug群で差を認めなかった。

以上より、TLR4活性化は、血液脳関門の破綻に関与し、神経障害を悪化させるコンポーネントのひとつになっている可能性がある。

Toll-like receptor 4 activation mediates disruption of the blood-brain barrier in a mouse subarachnoid hemorrhage model

Takeshi Okada, Lei Liu, Yoshinari Nakatsuka, Hirofumi Nishikawa, Fumi Nakano, Hidenori Suzuki

Department of Neurosurgery, Mie University Graduate School of Medicine

Subarachnoid hemorrhage (SAH) is a neurological disorder with the worst outcome among cerebrovascular diseases. Elevation of intracranial pressure and spreading of damage-associated molecular patterns (DAMPs) after SAH cause blood-brain barrier (BBB) disruption and cerebral vasospasm leading to neurological impairments. Toll-like receptor 4 (TLR4) is one of the recognition receptors that play a key role in innate immunity and inflammatory responses, and activated by DAMPs followed by neuroinflammation. Our previous study showed that TLR4 antagonists prevented cerebral vasospasm. In this study, we examined the relationships between TLR4 activation and post-SAH BBB disruption.

SAH was produced by endovascular perforation of internal carotid artery in C57BL/6 mice (male; weight, 25-30g). Phosphate buffered saline (PBS) or a TLR4 antagonist, IAXO-102 was administered to sham-operated or SAH mice intracerebroventricularly. Mice were randomly divided into Sham-PBS, SAH-PBS, and SAH-Drug groups. Brain water content of the left hemisphere (puncture side) was 78.1%, 80.1% and 78.6% in the Sham-PBS, SAH-PBS and SAH-Drug groups, respectively. IgG extravasation was 0%, 65%, and 14%, respectively. Neurobehavioral test was the worst in the SAH-PBS group, and there were no differences between the Sham-PBS and SAH-Drug groups. Post-SAH degradation of zonula occludens-1, a tight junction protein, was inhibited by the TLR4 antagonist.

In conclusion, TLR4 activation possibly causes neurological impairments via BBB disruption after SAH.

キーワード: Toll-like receptor 4, くも膜下出血, 血液脳関門

Key words: Toll-like receptor 4, subarachnoid hemorrhage, blood-brain barrier

家兎靭帯再建におけるエラスチンおよび靭帯細胞培養移植の効果

伊東直也¹、長谷川正裕¹、服部徹也¹、細井敬¹、海野宏至¹、鈴木慶亮¹、三浦良浩¹、松井佑梨世¹、宮本恵一²、今中（吉田）恭子³、吉田利通³、湊藤啓広¹

¹三重大学大学院医学系研究科 運動器外科学・腫瘍集学治療学

²三重大学大学院工学研究科 分子素材工学専攻

³三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学

【目的】エラスチンは靭帯修復促進や骨化による靭帯-骨接合部の強度向上に関わると考えられる。吸収系にエラスチンおよび靭帯細胞をコーティングして人工靭帯を作製し、家兎を用いた靭帯再建を検討した。

【方法】12週家兎12羽を使用し、麻酔下に直径2.4mmの骨孔を大腿骨と脛骨の内側に1か所ずつ作製した。細胞あり群6羽はエラスチンをコーティングした1PDSで人工靭帯を作製し、その周囲をエラスチンおよびコラーゲンシートで被覆し、ウサギMCLから採取し培養した靭帯細胞を付着させ、両端にエラスチンゲルをつけて骨孔に挿入した。細胞なし群6羽は靭帯細胞なしの人工靭帯で手術を行った。術後6週で屠殺し、半数は力学試験で人工靭帯の破断強度と弾性率を測定し、半数はHE染色、safranin-O染色、I型コラーゲン、エラスチンの免疫染色で組織学的評価を行った。

【結果】術後6週での力学試験では、破断強度は細胞なし群 $48.1 \pm 11.3\text{N}$ 、細胞あり群 $73.0 \pm 23.4\text{N}$ と有意差は得られなかったが増加傾向となり、弾性率は細胞なし群 $5.6 \pm 3.5\text{MPa}$ 、細胞あり群 $15.9 \pm 2.4\text{MPa}$ と有意差を認めた。組織学的には、両群で骨孔に軟骨の増生および骨形成の増加を認めた。

【考察】エラスチンは人工靭帯周囲の軟骨内骨化を促すことで骨孔の修復を促進し、靭帯細胞移植が人工靭帯実質部の強度を向上させることで人工靭帯および靭帯-骨接合部の強化に有用であることが示唆された。

キーワード：靭帯再建、エラスチン、靭帯細胞移植

Effect of Elastin and Ligament Cell Transplantation for Ligament Reconstruction in Rabbits

Naoya Ito^{1,2}, Masahiro Hasegawa¹, Tetsuya Hattori¹, Takashi Hosoi¹, Hironori Unno¹, Yoshiaki Suzuki¹, Yoshihiro Miura¹, Yuriyo Matsui¹, Keiichi Miyamoto², Kyoko Imanaka-Yoshida³, Toshimichi Yoshida³, Akihiro Sudo¹

¹Department of Orthopaedic Surgery, Mie University Graduate School of Medicine

²Department of Chemistry for Materials, Mie University Graduate School of Engineering

³Department of Pathology & Matrix Biology, Mie University Graduate School of Medicine

Introduction: Elastin is associated with ligament healing and ossification, and improve strength of ligament-bone junction. We examined the effect of elastin and ligament cell transplantation for ligament reconstruction in rabbits.

Methods: Twelve 12-week-old rabbits were used. With animals under general anesthesia, we created two bone tunnels (2.4mm in diameter) on femur and tibia. We made artificial ligament out of 1PDS coated with elastin, and covered it with elastin and collagen seat. Six rabbits were inserted artificial ligament transplanted ligament cell in bone tunnels as ligament cell plus group. Another 6 rabbits were operated using artificial ligament without ligament cell coating as ligament cell minus group. We performed biomechanical test for breaking strength and elastic modulus, and assessed histologically by H-E staining, safranin-O staining, and immunohistochemistry of type I collagen and tropoelastin after 6 weeks.

Result: There were no significant differences in the breaking strength between ligament cell plus group ($73.0 \pm 23.4\text{N}$) and control group ($48.1 \pm 11.3\text{N}$). The elastic modulus of ligament cell plus group ($15.9 \pm 2.4\text{MPa}$) was higher than that of minus group ($5.6 \pm 3.5\text{MPa}$) statistically. Histologically, we found cartilage and bone formation around bone tunnels in both groups.

Conclusion: Elastin and ligament cell transplantation could improve bone tunnel healing and properties of artificial ligament.

Key words: ligament reconstruction, elastin, ligament cell transplantation

人工真皮への応用を指向したコラーゲンナノシートの創製と機能評価

五十嵐敦¹、岡村陽介¹、高野秀太¹、稲垣 豊²、住吉秀明²

¹ 東海大学大学院工学研究科

² 東海大学大学院マトリックス医学生物学センター

現在、皮膚全層欠損創の治療には、コラーゲンスポンジが人工真皮として使用されている。しかし、その最表面は多孔質であるため表皮細胞が生着しにくく、他部位からの表皮移植を要する。他方、高分子を超薄膜（ナノシート、面積： $> \text{cm}^2$ 、膜厚： $< 100 \text{ nm}$ ）に加工すると高接着性が出現し、物理吸着のみで種々の界面を被覆できる。本研究では、コラーゲンスポンジ表面を閉鎖するためのコラーゲンナノシートの調製法ならびに閉鎖法を提案する。

シリコン基板上にアルギン酸ナトリウム水溶液をスピコートした後、 CaCl_2 水溶液にてゲル化させ、犠牲層とした。次に、コラーゲン水溶液をスピコートし、加熱操作で不溶化させた。クエン酸ナトリウム水溶液中に浸漬させたところ、犠牲層が瞬時に溶解し、基板の形状を維持したナノシートが水面に浮いた状態で回収できた（膜厚：41 nm）。その表面を電顕観察したところ、平滑な表面であることが確認できた。さらに、AFM 観察にてコラーゲン特有の67 nm 周期の線維束構造も観察できた。以上より、コラーゲンナノシートの新規調製法を確立した。続いて、コラーゲンナノシートをコラーゲンゲルの表面に面接触吸着させた後に凍結乾燥し、コラーゲンスポンジを得た。その最表面を電顕観察したところ、ナノシートを貼付していないコラーゲンスポンジでは線維が密集した多孔質な表面が見られ、ナノシートで被覆することにより表面の孔が閉鎖されて平滑になっている様子が確認できた。以上、コラーゲンナノシートを用いたコラーゲンスポンジ表面の閉鎖法を確立した。現在、*in vivo*における表皮再生能評価を実施しており、当日併せて報告する。

Fabrication and Evaluation of Collagen Nanosheets for Artificial Dermis

Atsushi Igarashi¹, Yosuke Okamura¹, Shuta Takano¹, Yutaka Inagaki², Hideaki Sumiyoshi²

¹ Graduate School of Engineering, Tokai University

² Center for Matrix Biology and Medicine, Tokai University Graduate School of Medicine

Collagen sponge has been clinically used to treat skin defects as artificial dermis. However, due to its porous structure on the outermost surface, the engraftment of keratinocytes is always inhibited, which requires transplantation of epidermis. In our previous study, a polymer ultra-thin film (with a thickness of less than 100 nm and a size of several cm^2 , also called as “nanosheet”) has shown excellent adhesiveness on various interfaces via physical adsorption. We herein fabricate a nanosheet composed of collagen and establish a method to make the nanosheet adhere to the sponge, which is expected to serve as a novel scaffold for regeneration of epidermis.

An aqueous solution of sodium alginate was spin-coated on SiO_2 substrate and gelled with CaCl_2 to serve as a sacrificial layer. A collagen aqueous solution was spin-coated on the alginate-coated substrate and the collagen layer was insolubilized by heating at 37°C . When the substrate was immersed in a solution of sodium citrate, the collagen nanosheet with a thickness of 41 nm was instantly detached from the substrate. The obtained nanosheet was transparent and exquisitely flexible. SEM observation revealed that the collagen nanosheet possessed a flat surface. By sealing it onto the collagen sponge, we succeeded in covering the pores on the sponge surface perfectly. We are now evaluating the ability of this sealed sponge to accelerate regeneration of epidermis *in vivo*, which will be reported in the meeting.

キーワード：コラーゲン、ナノシート、人工真皮

Key words: Collagen, Nanosheet, Artificial dermis

ミズクラゲコラーゲンによる HaCaT 細胞の遊走と細胞増殖促進効果の検証

住吉秀明¹、鈴木悠平²、柳川享世¹、山口優依⁴、
中野泰博¹、五十嵐敦³、岡村陽介³、稲垣 豊¹

¹ 東海大学医学部再生医療科学、² 同、工学部生命化学科、³ 同、工学部応用化学科、⁴ 帝京科学大学生命環境学部生命科学科

コラーゲンを素材とした生体埋め込み材料は再生医療において臨床で広く用いられ、中でも人工真皮は最も普及している一例である。従来の人工真皮は再上皮化が十分でなく、表皮の再移植が必要となる点に課題があった。我々は前回、ミズクラゲコラーゲンを配合した再上皮化と肉芽形成の両方に優れた新しい人工真皮を報告した。

しかし、ミズクラゲコラーゲンが上皮組織の伸長を促進する機序は明らかではない。そこで今回、表皮角化細胞の株化モデル細胞である HaCaT 細胞を用いて、培地中にミズクラゲコラーゲンを添加することによる細胞増殖と遊走に与える影響を WST-8 assay と scratch assay によって検証した。その結果、ともに 100 μ g/ml 以上の濃度領域で HaCaT 細胞の増殖と遊走を促進する効果が確認できた。面白いことにミズクラゲコラーゲンは熱変性しても細胞遊走を促進させる効果に変化がなかった。ミズクラゲコラーゲンは水溶性で、温血動物に埋め込んで使用した場合、溶出徐放され一部は変性していると考えられるが、効力は保たれることを示すデータである。また、今回の結果からはクラゲコラーゲンを体内に埋め込まず、外用の再生促進薬として使用できる可能性も示された。

クラゲ由来のコラーゲンを人工真皮のような生体埋め込み材料にすることは、厳密な臨床試験の実施を含め実用化に時間が必要であると思われる。今回の結果は、その実用性を拓げるものとして期待している。

Jellyfish collagen accelerates migration and cell growth in HaCaT cells

Hideaki Sumiyoshi¹, Yuhei Suzuki^{1,2}, Takayo Yanagawa¹,
Yui Yamaguchi^{1,4}, Yasuhiro Nakano¹ Atsushi Igarashi³,
Yousuke Okamura³, Yutaka Inagaki¹

¹Center for Matrix Biology and Medicine, ²Applied Biochemistry, ³Applied chemistry, Tokai University, ⁴Life Environmental Science, Teikyo University of Science.

Embedding medical materials composed of collagen have been utilized clinically in the field of regenerative medicine. Especially, artificial dermis is most commonly used. But several problems remain in the conventional artificial dermis such as inefficient re-epithelialization and requirement of subsequent epidermal auto-transplantation. We reported novel artificial dermis containing jellyfish collagen derived from *Aurelia aurita* that accelerates both re-epithelialization and granulation tissue formation. However, the underlying mechanisms responsible for the bio-effects of jellyfish collagen are still unknown. In this study, we examine its effect on migration and growth of HaCaT cells, the representative cultured keratinocytes, by using WST-8 assay and scratch assay with or without jelly fish collagen. The results demonstrated that jelly fish collagen accelerated migration and cell growth at the concentration of 100 μ g/ml or higher. Interestingly, the effect of jelly fish collagen on cell migration was not altered after heat denaturation. Jellyfish collagen is water soluble and thought to be dissolved, released and melt (denature) when embedded in warm blooded animals. These data show that jelly fish collagen can be utilized for not only artificial dermis but also as externally drugs for supporting skin regeneration. Since the use of jellyfish collagen as an embedding medical material takes long time for its preclinical examination, the results obtained with the current study raise the possibility of alternative clinical application of jellyfish collagen.

キーワード： ミズクラゲコラーゲン、再生促進剤

Key words: jellyfish collagen, regeneration support drug

間葉系幹細胞とコラーゲンシートの複合化促進

沼尾学¹、大家溪²、山崎雅史¹、中村憲正³、
藤江裕道¹

¹ 首都大学東京大学院システムデザイン研究科

² 成蹊大学 理工学部

³ 大阪大学 医学部

軟骨は優れた力学特性を有しているが、血行が乏しいため、一度損傷すると自己治癒が困難である。近年では、幹細胞を用いた軟骨再生に関する研究が行われており、その一つとして、膝滑膜由来間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cells, MSCs) から作製される幹細胞自己生成組織 (stem cell-based self-assembled tissue, scSAT) とコラーゲンシート (CS) の 2 層構造を有する複合組織が新規の軟骨修復材料として有用であることが示されている。しかし、scSAT/CS を軟骨欠損部に移植したところ、軟骨下骨の修復が良好であったが、修復軟骨部分の力学特性が正常軟骨レベルには達しないことがわかった。その理由のひとつに、CS の細胞接着性が低く、CS 表層に存在する MSCs が少ないため、MSCs による軟骨修復が十分に行われていない点が挙げられる。そこで本研究は CS 表層にマイクロ溝構造を付与し、scSAT/CS の複合化促進をはかることを目的とした。高密度に堆積したコラーゲン線維を直径 80 μm のポリテトラフルオロエチレンを 120 μm 間隔で格子状に組み上げたメッシュで圧縮した後に乾燥させ、表層にマイクロ溝構造を付与した CS を作製した。CS 上に MSCs を 4×10^5 cells/cm² で播種し、アスコルビン酸 2 リン酸環境下で 4 週間培養し scSAT/CS を作製した。CS の表面構造を走査型電子顕微鏡 (SEM) により、scSAT/CS の断面を HE 染色による組織的検討により、それぞれ観察した。その結果、SEM 像から CS 表層にメッシュ線径と同等の溝幅を持つマイクロ溝構造が確認できた。また、scSAT/CS 断面の染色結果から溝内に MSCs が充填された様子が観察された。溝構造が及ぼすアンカリング効果により MSCs の CS に対する接着性が向上し、組織全体の複合化が促進したと考えられる。

キーワード： MSCs, コラーゲンシート, 溝構造

Conjugation enhancement of mesenchymal stem cells and collagen sheet

Manabu Numao¹, Kei Oya², Masashi Yamazaki, Norimasa Nakamura³, Hiromichi Fujie¹

¹ Graduate School of System Design, Tokyo Metropolitan University

² Department of Science and Engineering, Seikei University

³ Osaka University, School of Medicine

Articular cartilage has a poor self-repair property due to the lack of blood supply, although it has significant mechanical properties. We have already developed a composite consisting of mesenchymal stem cells (MSCs)-based self-assembled tissue (scSAT) and collagen sheet (CS). Previous studies revealed that the composite (scSAT/CS) has a great potential for cartilage repair. However, the mechanical properties of regenerated cartilage-like tissues repaired with scSAT/CS were still lower than those of intact cartilage, probably due to an insufficient conjugation between MSCs and CS. In fact, histological observation revealed that few MSCs exist on the CS surface. To solve the problem, a microgroove structure was formed on CS to enhance the cellular adhesiveness of CS for a tighter conjugation between MSCs and CS. A mass of collagen fibers dried from collagen solution was compressed by lattice-structured mesh of polytetrafluoroethylene at 80 μm of lattice spacing. This allowed to prepare a CS having a lattice-patterned microgroove structure at the surface. MSCs were cultivated on the CS at the density of 4×10^5 cells/cm² in a culture medium supplemented with 2 mM L-ascorbic acid-2-phosphoric for 4 weeks to prepare new scSAT/CS. Scanning electron microscopic observation indicated that the mesh structure was replicated on the CS. Histological observation revealed that microgroove was filled with abundant MSCs. It is considered that the conjugation of MSCs and CS was enhanced by an anchoring effect of the microgroove structured surface of CS.

Key words: MSCs, Collagen sheet, microgroove structure

物理的負荷における皮下結合組織の構造変化

村澤 裕介¹、根本 哲也¹、磯貝善蔵¹、近藤和泉¹

¹ 国立長寿医療研究センター

背景、目的：高齢化社会において、介護ロボットの出現など、人体の最外層である皮膚組織に力学的負荷がかかる現場が増加している。しかし力学的負荷が皮膚組織をどの様に変化させるかに関して、皮膚・皮下組織の材料工学的な面からはほとんど研究されていない。そこで本研究では、力学的負荷の方向性、負荷量により、皮膚結合組織構築がどの様に変化するのかについて解析した。

方法：ブタ皮膚組織を用い、垂直方向の力学的負荷、横方向へのずり負荷（せん断応力負荷）、二種類の一定外力負荷をかけた。その後、組織切片を作成し、免疫染色観察から皮下結合組織を評価した。又、負荷実験後組織を其々、生理的食塩水中で3日間抽出し、生化学的に解析、破壊されて浮遊するECMタンパク質について明確化した。

結果：せん断応力負荷において、基底膜の破壊は観察されなかった一方で、表皮乳頭層に存在するオキシタラン線維構造の破壊が観察された。また、負荷後組織に更なるせん断応力負荷をかけると、乳頭層結合組織の破壊が進み、皮下結合組織の断絶が発生した。負荷後の組織を抽出したサンプルから、せん断応力負荷において、低分子化したフィブリリンが観察された。また、ヒアルロン酸、エラスチンなどの弾性繊維構造タンパクの遊離も確認され、ECM構造の破壊が示唆された。

考察：せん断応力負荷によるオキシタラン線維構造の破壊は、皮膚材質に直接影響を与えて組織損傷をおこす一方、垂直方向の力学的負荷によるヒアルロン酸網目構造の断裂化は、真皮の物性変化をおこすと考えられた。特に低負荷のせん断応力負荷を継続的に与えた結果、オキシタラン線維、弾性板構造が破壊される一方、コラーゲン構造体に変化が見られなかったことから、皮膚へのせん断応力負荷は、コラーゲン構造ではなく、フィブリリンマイクロフィブリル破壊に働くことが明らかとなった。オキシタラン線維は、表皮直下を縦方向に並んで密集する細い線維であり、これらの構造がせん断応力に対応、皮膚の部位、年齢によって、異なる物理性質を示し、破壊が表面形態の変化に繋がると考えられる。

キーワード： せん断応力負荷、フィブリリン線維、

Valuation of Dermal Connective Tissue under The Loading of Mechanical Damage

Yusuke Murasawa¹, Tetsuya Nemoto¹, Zenzo Isogai¹, Izumi Kondo¹

¹ National Center for Geriatrics and Gerontology

Introduction: *Nursing* care robot is important to fix labor shortage in aged society and robotic assistance which touches the human body is expected, but the dermal damage especially, dermal connective tissue change by the external mechanical force had not clarified yet. So, we studied dermal connective tissue changing from the view of material engineering.

Methods: Mechanical stress between robot surface and skin surface was imitated. The backside skins from the slaughtered pig were used. Two type of typical mechanical stress mimicking robotic touch; scratch load and dead load were prepared. The damage of porcine skin by mechanical stress was analyzed pathologically and biochemically focusing on extracellular matrix (ECM), such as basement membrane, collagen fiber, microfibril, hyaluronan matrix, and elastic fiber.

Results:

Histological changes were not observed in basement membrane structure but we found destruction of oxytalan fiber at subcutaneous tissue in a scratch load. Broken and disappeared microfibril structure was observed around hair root in a scratch load. Damaged structure of reticular connective tissue was observed in time course study of scratch load. *Detached* elastin and hyaluronan from dermal tissue was confirmed by extraction study.

Discussion:

Destruction of the oxytalan fiber structure and hyaluronan structure may have an influence on mechanical characteristic of skin. It was indicated organization of ECM control mechanical property and the load when robot hands touched on skin had an influence on the ECM structure. These views are useful for valuation of the mechanical skin damage.

Key words: mechanical stress, fibrillin microfibril

テネイシンCのペプチドである TNIIIA2 の培養軟骨細胞における効果

服部徹也¹、長谷川正裕¹、海野宏至¹、
細井敬¹、伊東直也¹、今中（吉田）恭子²、
吉田利通²、深井文雄³、湊藤啓広¹

¹ 三重大学大学院医学系研究科 運動器外科学・腫瘍集学治療学

² 三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学分野

³ 東京理科大学薬学部生命創薬科学科 分子病態学

【目的】われわれは full length テネイシン-C(TNC)を用いた軟骨修復作用や軟骨変性抑制作用をこれまでに報告してきた。TNIIIA2 は TNC に由来するペプチドであり、細胞の増殖・分化に対して影響を及ぼす事が報告されている。TNIIIA2 投与による軟骨細胞の各種サイトカインの遺伝子発現量を real time-PCR 法を用いて評価した。

【方法】変形性膝関節症患者の膝関節軟骨を人工膝関節置換術施行時に採取した。軟骨細胞を単離・単層培養し、TNIIIA2 10μg/ml (I 群)、TNIIIA2 100μg/ml (II 群)、0μg/ml (コントロール群) の投与を行った。real-time PCR 法を用いて炎症性サイトカイン (TNF α 、NF κ B)、軟骨細胞に対する anabolic factor (bFGF、TGF β 、TIMP3)、catabolic factor (ADAMTS4・5、MMP3・13) の遺伝子の発現量を測定し、コントロール群と比較を行った。

【結果】培養軟骨細胞に対して TNIIIA2 投与により、TNF α 、NF κ B は II 群にてコントロール群より有意に発現量の増加を認めた。一方 NF κ B は I 群にてコントロール群より有意に発現量の抑制を認めた。bFGF は II 群にて有意に発現量の増加を認めた。MMP3 は II 群で有意に発現量の増加を認めた。

【考察】培養軟骨細胞への TNIIIA2 の投与により、炎症性サイトカイン、anabolic factor、catabolic factor の発現促進を認めた。TNIIIA2 が TNC における軟骨変性抑制作用に寄与している可能と考えられた。

Effect of TNIIIA2, a peptide of TNC, on cultured chondrocyte

Tetsuya Hattori¹, Masahiro Hasegawa¹, Hironori Unno¹,
Takashi Hosoi¹, Naoya Ito¹, Kyoko Imanaka-Yoshida²,
Toshimichi Yoshida², Humio Hukai³, Akihiro Sudo¹

¹ Departments of Orthopaedic Surgery, Mie University Graduate School of Medicine

² Departments of Pathology & Matrix Biology, Mie University Graduate School of Medicine

³ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

Introduction: Our previous studies have demonstrated full-length tenascin-C(TNC) is useful for repairing cartilage and preventing cartilage degeneration. TNIIIA2 is a peptide of TNC. It was reported TNIIIA2 stimulate cell proliferation and differentiation. In this study, to reveal mechanisms of the effect of TNC on cartilage, we evaluated the role of TNIIIA2 in chondrocyte production of various cytokines.

Methods: Chondrocytes were isolated from human cartilage of osteoarthritis patient and cultured. Cultured chondrocytes were treated with 10μg/ml of TNIIIA2 (group I), 100μg/ml of TNIIIA2 (group II) or 0μg/ml (cotrol). And we compared the expression of several kind of mRNA in each doses by real-time PCR. We evaluated inflammatory cytokines [TNF- α , NF κ B], anabolic factors [TGF β , TIMP3, bFGF], and catabolic factors [ADAMTS4/5, and MMP3/13].

Results: In Group II chondrocytes were upregulated in the expression of TNF α , NF κ B, MMP3 and bFGF. In Group I chondrocytes were downregulated the expression of NF κ B.

Discussion: TNIIIA2 upregulated inflammatory cytokines, anabolic factors, and catabolic factors. TNIIIA2 could play an important role in the effect of TNC.

キーワード：テネイシンC、軟骨細胞、TNIIIA2

Key words: tenascin-C, chondrocyte, TNIIIA2

ナノ液体クロマトグラフィータンデム質量分析法によるテネイシン X ハプロ不全関節可動亢進型エーラスダンロス症候群の診断への応用

山田和夫^{1,2}、渡辺淳³、古庄知己⁴、木村かおり¹、藤原純子¹、竹下治男¹、松本健一²

¹島根大学医学部法医学、²島根大学総合科学支援センター生体情報 RI、³日本医科大学附属病院遺伝診療科、⁴信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

エーラスダンロス症候群 (EDS) は、皮膚、関節、血管などの組織に脆弱をきたす遺伝性の結合組織の疾患である。EDS は臨床的症状と原因遺伝子に基づいて主に 6 つの型に分類される。マトリセルラータンパク質であるテネイシン X (TNX) が EDS の原因遺伝子の一つとして同定されている。TNX 欠損は I 型 (古典型 EDS) を、TNX ハプロ不全は III 型 (関節可動亢進型 EDS) を発症する。我々は昨年度の本大会においてナノ液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (Nano-LC/MS/MS) を用いて血清型テネイシン X (sTNX) を定量する方法を開発し、本法が TNX 欠損型 および TNX ハプロ不全関節可動亢進型 EDS の診断に有用であることを報告した。今回、より簡便に sTNX を定量する方法として、血清中の主要タンパク質を除去後に、直接 sTNX を定量することを試みた。その結果、新たに二つのペプチドが sTNX の定量の候補ペプチドとして同定された。二つの候補ペプチドの合成ペプチドのクロマトグラム上の保持時間、親イオンに由来する複数の娘イオンの強度は内因性ペプチドのものと完全に一致し、二つのペプチドが sTNX に由来することを確認した。現在、この二つのペプチドを用い、過剰運動症候群 (HMS) 患者血清中の sTNX を定量し、sTNX 濃度と HMS 患者の臨床症状との関連性を検討している。また、最近、肥満細胞症に関わる α -トリプターゼが HMS 様の症状を示す患者血清において増加することが報告された。HMS 患者の血清中の α -トリプターゼ量についても合わせて報告する予定である。

キーワード： エーラスダンロス症候群、ナノ LC/MS/MS、テネイシン X

Application of nano-LC/MS/MS to diagnose tenascin-X-haploinsufficient hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome

Kazuo Yamada^{1,2}, Atsushi Watanabe³, Tomoki Kosho⁴, Kaori Kimura¹, Junko Fujihara¹, Haruo Takeshita¹, Ken-ichi Matsumoto²

¹Dept. of Leg. Med., Shimane Univ., Sch. of Med., ²Dept. of Biosign. and Radioiso. Exp., Interdiscip. Cent. for Sci. Res., Org. for Res., Shimane Univ., ³Div. of Clin. Genet., Nippon Med. Sch. Hosp., ⁴Dept. of Med. Genet., Shinshu Univ., Sch. of Med.

Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is a hereditary connective-tissue disorder which leads to fragility of the organizations such as skin, joint, and blood vessel. EDS is mainly classified into six types according to clinical features and causative genes. A matricellular protein, tenascin-X (TNX), has been identified as one of the causative gene of EDS. Complete deficiency of TNX leads to classical type of EDS. Haploinsufficiency of TNX causes hypermobility type of EDS. In last annual meeting, we reported to develop a quantification method for serum form of TNX (sTNX) using nano-liquid chromatography tandem mass spectrometry (Nano-LC/MS/MS) and that this method is useful for diagnosis of EDS caused by TNX deficiency and haploinsufficiency. In this time, we tried to measure concentration of sTNX directly after removing major proteins in serum to quantify sTNX more easily. As a result, two novel peptides were identified as candidate peptides for quantification of sTNX. Since the retention times and the intensities of several daughter ions derived from parent ions of endogenous peptides were completely consistent with those of two synthetic candidate peptides, it was confirmed that these two peptides were derived from sTNX. Using these two peptides, we are now investigating the relationships between sTNX concentrations in serum from hypermobility syndrome (HMS) patients and their clinical features. Recently, it was reported that α -tryptase involved in mastocytosis was increased in the serum with HMS-like patients. We will also report quantity of α -tryptase in serum from HMS patients.

Key words: Ehlers-Danlos syndrome, Nano-LC/MS/MS, Tenascin-X

マウス皮膚線維芽細胞における筋線維芽細胞分化時のビトロネクチンの機能

林田桃香^{1,2}、宮本泰則^{1,2}

¹ お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科
ライフサイエンス専攻生命科学領域

² お茶の水女子大学 HLI 研

ビトロネクチン(VN)は *in vivo* で創傷治癒の促進効果が報告されている細胞外マトリックス分子である。VN は血漿中の成分としても血液内に存在し、創傷治癒の初期段階に関わる血液凝固促進・線溶系抑制に関与し、治癒過程を促進していることが知られている。一方、治癒過程の後半の肉芽組織から癒痕組織への移行時に起こる筋線維芽細胞への分化及びその分化が関与する癒痕収縮に対する VN の効果は十分に解明されていない。

本研究では、マウス皮膚線維芽細胞(MDF)に着目し、MDF から筋線維芽細胞への分化に対する VN の寄与を解明することを目的とした。まず、筋線維芽細胞が関与する癒痕収縮のモデル系として MDF を包埋したコラーゲンゲル収縮アッセイ系を用いて VN の寄与を調べた。その結果、VN は濃度依存的にゲル収縮を阻害した。このゲル収縮阻害に対して筋線維芽細胞分化の関与を明らかにするため MDF における mRNA 発現レベルを調べた結果、ゲル収縮に促進的な *TGFβ1* mRNA 発現レベルでは有意な差異はなかったものの、筋線維芽細胞マーカーの α -Smooth muscle actin (α -Sma) mRNA 発現レベルは顕著に減少し、VN により筋線維芽細胞への分化が阻害された。しかし、先行研究では、VN 受容体による筋線維芽細胞分化の促進が示されていた。この食い違いは、MDF の培養法の違いによると考え、二次元培養した細胞で VN の効果を解析したところ、VN による α -Sma mRNA 発現レベルの顕著な上昇が見られた。これらの結果は、VN がコラーゲンゲル内と二次元培養時では MDF に対する効果は異なり、特にゲル培養時に VN は MDF の分化に特殊な効果をもたらすことを示唆している。

キーワード： ビトロネクチン、創傷治癒、線維芽細胞

Role of vitronectin in the differentiation of mouse dermal fibroblasts to myofibroblasts

Momoka Hayashida^{1,2}, Yasunori Miyamoto^{1,2}

¹ Division of Life Sciences, Graduate School of Humanities and Sciences, Ochanomizu University

² Institute for HLI, Ochanomizu University

Vitronectin, an extracellular matrix molecule has been reported to have a promotional effect on wound healing *in vivo*. VN is also served as one of serum components in blood. In the early stage of wound healing, VN promotes coagulation and inhibits hyper-fibrinolysis, and thereby promotes wound healing process. However, the roles of VN in myofibroblast differentiation and scar contraction have not been fully understood during the transition from granulation to scar tissue.

The purpose of this study is to analyze the contribution of VN to the differentiation of mouse dermal fibroblast (MDF) to myofibroblast. First, we examined the role of VN in scar contraction using an MDF-embedded collagen gel assay. VN inhibited the gel contraction dose-dependently. To examine the differentiation of MDF in the gels, the mRNA expression levels of gel contraction-related factors in MDF were analyzed. The level of *TGFβ1* (a gel contraction promoting factor) mRNA was not significantly affected by VN, but the level of the α -Smooth muscle actin (α -Sma) (a myofibroblast marker) mRNA was significantly reduced, indicating that VN inhibits the differentiation. However, VN receptor was previously reported to promote the differentiation of myofibroblast. To confirm this discrepancy, 2D culture of MDF was performed. In the 2D culture, the α -Sma mRNA level was significantly increased. Taken together, our results show that VN has distinct effects on MDF in collagen gel and 2D cultures, and suggest that VN plays a special role in MDF differentiation in gel cultures.

Key words: vitronectin, wound healing, fibroblast

マウスくも膜下出血後脳損傷におけるガレクチン-3の役割

西川拓文、中野芙美、刘 磊、中塚慶徳、岡田 健、
芝 真人、鈴木秀謙

三重大学大学院医学系研究科 脳神経外科学

診断や治療の進歩にも関わらず、くも膜下出血は未だに 50%以上で死亡や後遺症を残す予後不良な疾患である。くも膜下出血後には、血管攣縮や遅発性脳虚血、水頭症などの遅発性の有害イベントが起こり、それらは独立した予後不良因子であることが報告されている。さらに、くも膜下出血後早期に生じる early brain injury は炎症やアポトーシスを誘導し、さらに血液脳関門の破綻を来し、予後不良に寄与する。マトリセラー蛋白の一つであるガレクチン-3 は、中枢神経における炎症メディエーターとして知られている。くも膜下出血においては血漿中ガレクチン3濃度が予後不良と相関している報告はあるが、そのメカニズムは解明されていない。我々は、頸部外頸動脈から 4-0 モノフィラメントを内頸動脈先端に誘導し、穿破することでマウスに実験的くも膜下出血を起こし、その 30 分後にガレクチン-3 インヒビターとして知られている modified citrus pectin (MCP) を脳室内に投与し、24 時間後の神経症状を評価した。また、血液脳関門破綻の指標として、脳の水分量、及び Evans blue 色素の血管外漏出量を定量的に評価した。続いて、Western Blot によって、炎症性蛋白質の定量評価を行い、メカニズムの検討を行った。MCP 投与により血液脳関門の破綻は抑制され、また JAK-STAT pathway に関係する pSTAT-3 の抑制も確認された。ガレクチン-3 はくも膜下出血後の血液脳関門の破綻に寄与する可能性が示唆された。

The role of galectin-3 in brain injuries after subarachnoid hemorrhage in mice

Hirofumi Nishikawa, Fumi Nakano, Lei Liu,
Yoshinari Nakatsuka, Takeshi Okada, Masato Shiba
Hidenori Suzuki
Department of Neurosurgery, Mie University Graduate
School of Medicine

Despite advances in diagnosis and treatment of subarachnoid hemorrhage (SAH), combined morbidity and mortality rate in SAH patients accounted for greater than 50%. Many prognostic factors have been reported including delayed cerebral ischemia, cerebral vasospasm-induced infarction and shunt-dependent hydrocephalus as potentially preventable or treatable causes. Recent experimental studies emphasize that early brain injury, a concept to explain acute pathophysiological events that occur in brain before onset of cerebral vasospasm within the first 72 hours of SAH, may be more important than cerebral vasospasm, a classically important determinant of poor outcome, in post-SAH outcome. Galectin-3 is known for one of matricellular proteins, and a mediator of inflammation in the central nervous system. Galectin-3 was also reported to contribute to poor outcomes in SAH patients, but the role of galectin-3 after SAH have not been determined. We produced experimental SAH mice, of which the top of the internal carotid artery was perforated by 4-0 monofilament, and administrated the modified citrus pectin (MCP), a galectin-3 inhibitor, intracerebroventricularly. We assessed neurological scores, brain water content and Evans blue dye extravasation to evaluate the disruption of blood-brain barrier (BBB), and performed Western blotting. MCP inhibited BBB disruption and the related protein expression in SAH mice models, suggesting the role of galectin-3 in post-SAH BBB disruption.

キーワード：ガレクチン-3、くも膜下出血、
血液脳関門

Key words: galectin-3, subarachnoid hemorrhage,
blood-brain barrier

進行大腸癌間質におけるペリオスチン発現に関する検討

末山貴浩¹、梶原由規¹、望月早月¹、神藤英二¹、
島崎英幸²、山本順司¹、長谷和生¹、上野秀樹¹

¹防衛医科大学校 外科学講座

²防衛医科大学校 検査部病理

【背景・目的】我々は大腸癌の腫瘍先進部における線維性癌間質の形態学的特徴が筋線維芽細胞(MFs)の増殖と相関し、癌悪性度を反映することを報告してきた。MFs から間質に分泌されるペリオスチンは間質の線維化 (DR) を惹起するとされており、本検討では、ペリオスチン発現の局在と癌間質の形態学的特徴との関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】進行大腸癌切除症例 31 例を対象とした。腫瘍中央部の癌組織、腫瘍先進部の癌組織および間質、正常粘膜の計 4 か所をそれぞれ選択的に採取し、ペリオスチンの mRNA およびタンパク質の発現を採取部位毎に検討した。DR はその形態学的特徴に応じて、既報の Mature、Intermediate、Immature の 3 群に分類した。(Gut2004;53:581-586)

【結果】ペリオスチン mRNA は他の部位に比較して腫瘍先進部の間質において、共に有意に高発現していた。また、ペリオスチン mRNA は DR が Mature 症例の間質に比較して Immature 症例の間質で有意に高発現していた。さらに、Mature な間質と Immature な間質が混在する症例において、それぞれを比較したところ、Mature な部位に比較して Immature な部位でペリオスチン mRNA が有意に高発現していた。同様の検討をペリオスチンのタンパク質発現についても施行し、全て上記と同様の結果を得た。

【結語】ペリオスチン発現は DR の形態学的変化に関連しており、腫瘍悪性度に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

Expression of periostin at cancer stroma in advanced colorectal cancers

Takahiro Sueyama¹, Yoshiki Kajiwara¹, Satsuki Mochizuki¹, Eiji Shinto¹, Hideyuki Shimazaki², Junji Yamamoto¹, Kazuo Hase¹, Hideki Ueno¹

¹ Department of Surgery, National Defense Medical

College. ² Department of Laboratory Medicine, National Defense Medical College

Background and Aims: We previously reported that proliferation of myofibroblasts (MFs) was associated with morphologic feature of cancer stroma which reflected malignant potential of individual colorectal cancers (CRCs). It's generally considered that periostin secreted by MFs promotes desmoplastic reaction (DR). We aimed to identify the localization of periostin and clarify the association between periostin expression and morphological pattern of DR in advanced CRCs.

Methods: A total of 31 CRCs were examined. In each case, samples were obtained from four parts of tumors (normal mucosa, cancer at the tumor center, cancer at the invasive front, and stroma at the invasive front) with a manual dissection technique. The mRNA and protein levels were examined by the real-time PCR, western blot, and ELISA methods. DR was histologically classified into one of three categories (mature, intermediated, and immature) as previously reported. (Gut2004; 53: 581-586)

Results: The expressions of periostin were significantly higher in cancer stromal tissue than in the other three areas both in mRNA and protein levels. The periostin expressions were significantly higher in tumors with immature stroma than in those with mature stroma for both mRNA and protein levels. In terms of intra-tumor heterogeneity, periostin expression was significantly higher in the part of immature stroma than in that of mature stroma.

Conclusion: Periostin was significantly associated with the morphological characteristics of DR and might be one of the important molecules responsible for malignant potential in CRCs.

キーワード：ペリオスチン、線維性癌間質

Key words: periostin, desmoplastic reaction (DR)

DPP-4 阻害は心臓線維化の質及び量の変化を介して心不全の進行を抑制する

廣瀬雅教¹、高野博之²、長谷川洋¹、田所裕之¹、竹村元三³、小林欣夫¹

¹千葉大学大学院医学研究院 循環器内科学

²千葉大学大学院薬学研究院 分子心血管薬理学

³朝日大学歯学部 内科学分野

背景：DPP-4 阻害薬は、経口糖尿病治療薬として臨床において広く用いられている薬である。DPP-4 阻害により炎症や線維化が抑制されることは知られているが、マウス大動脈縮窄モデルにおける DPP-4 阻害による線維化への作用はまだ十分にわかっていない。

方法と結果：野生型マウスと DPP-4KO マウスの大動脈を縮窄し、野生型マウスは Vehicle 投与群 (Control 群) と DPP-4 阻害薬投与群の 2 群に分けた。大動脈縮窄前、及び縮窄後 2、4 週目で、心エコーにて左室収縮力及び左室壁肥厚の評価を行なった。また、縮窄後 2、4 週目で、心筋細胞断面積及び心臓線維化の評価を行なった。その結果、DPP-4 阻害により、縮窄後 4 週目で大動脈縮窄に伴う左室収縮力の低下及び左室間質の線維化が抑制されることが分かった。一方、心筋細胞断面積や左室壁肥厚は、3 群間で有意差を認めなかった。電子顕微鏡では Control 群と DPP-4KO 群の間で心筋細胞及びコラーゲン細線維の構造に明らかな違いは認めなかった。そこで、Picrosirius red 染色を用いてコラーゲン線維の組成に関して評価を行なった。縮窄後 2 週目で DPP-4KO 群において III 型コラーゲンを含む細い線維が減少していることが確認された。

結語：マウス大動脈縮窄モデルにおいて、DPP-4 阻害は心臓線維化の質及び量を変化させることにより、心不全の進行を改善する可能性が示唆された。

DPP-4 inhibition ameliorates the progression of heart failure by changing the quality and quantity of cardiac fibrosis

Masanori Hirose¹, Hiroyuki Takako², Hiroshi Hasegawa¹, Hiroyuki Tadokoro¹, Genzou Takemura³, Yoshio Kobayashi¹

¹Department of Cardiovascular Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine

²Department of Molecular Cardiovascular Pharmacology, Chiba University Graduate School of Pharmaceutical Sciences

³Department of Internal Medicine, Asahi University School of Dentistry

Background: DPP-4 inhibition attenuates inflammation and fibrosis, but effect of DPP-4 inhibition on cardiac fibrosis in mouse transverse aortic constriction (TAC) model is not well known.

Methods and Results: Wild-type mice and DPP-4KO mice were subjected to TAC. Wild-type mice were then treated with vehicle or DPP-4 inhibitor (MK-0626). Left ventricular function and hypertrophy were assessed by echocardiography at 0, 2 and 4 weeks after TAC. The surface area of cardiomyocyte and cardiac fibrosis were assessed at 2 and 4 weeks after TAC. DPP-4 inhibition significantly improved fractional shortening (Control, 36.4±1.6%, DPP-4i, 40.4±1.5%, DPP-4KO, 42.4±0.3%, p<0.05) and decrease myocardial fibrosis (Control, 5.0±0.7%, DPP-4i, 2.4 ± 0.3%, DPP-4KO, 2.2±0.2%, p<0.05) at 4 weeks after TAC. The degree of cardiac hypertrophy was not different between 3 groups throughout the study. In transmission electron microscopy findings, structures of cardiomyocyte and collagen fibrils were not different between Control group and DPP-4KO group. In picrosirius red sections viewed with polarized light, thin fibers were decreased in DPP-4KO group compared with Control group.

Conclusion: DPP-4 inhibition ameliorated the progression of heart failure by changing the quality and quantity of cardiac fibrosis in mouse TAC model.

キーワード：大動脈縮窄、DPP-4 阻害薬、線維化

Key words: TAC DPP-4 inhibitor, fibrosis

エラスチン分解産物による顎関節症滑膜炎誘導機構の解明

小林一彦、定梶嶺、大井一浩、中村博幸

金沢大学医薬保健研究域医学系外科系医学領域顎顔面口腔外科学分野

【目的】顎関節症は、顎運動障害、関節雑音や疼痛を主訴とし、関節円板の転位及び変形性関節症(OA)が病因として考えられている。顎関節滑膜炎は複数の炎症メディエーター産生することから、顎関節症滑膜炎の進行において重要な役割を果たす。最近、弾性線維の破壊により生成されるエラスチン分解産物が種々の細胞において広範囲の生物学的活性を発現することが明らかになってきた。本研究では、エラスチン分解産物がヒトの顎関節症滑膜炎発症に関わる影響について検討した。

【方法】顎関節症患者の滑液を採取し IL-1、IL-6、TNF- α 、エラスチン濃度を ELISA 法にて測定した。さらに、ヒト顎関節強直症患者の顎関節滑膜組織から培養滑膜細胞を樹立し、エラスチン分解産物(EDPs; elastin-derived peptides)を培養液に添加し、炎症性サイトカイン(IL-1、IL-6、TNF- α)の発現を ELISA 法にて評価した。また、滑膜細胞に PKA 阻害薬の H-89、EBP(elastin binding protein)結合阻害作用のある β ラクトースを作用させて EDPs の EBP への結合及び細胞内シグナル伝達をブロックし、IL-6 と MMP-12 の産生阻害効果を検討した。

【結果】顎関節症患者の滑液中の IL-6、エラスチン濃度は VAS スケールと関節円板前方転位持続期間と有意に相関した。また、滑液中のエラスチン濃度は炎症性サイトカイン IL-6 濃度と正の相関が見られた。さらに、ヒト顎関節滑膜細胞培養液に EDPs を添加すると IL-6 の産生を誘導した。一方で IL-1、TNF- α の発現に変化はみられなかった。滑膜細胞に H-89、 β ラクトースを作用させたところ、IL-6 及び MMP-12 の濃度上昇は有意に阻害された。

【考察】顎関節に継続的にメカニカルストレスが加わり、前方転位した関節円板の周囲結合組織が引き伸ばされ、結合組織内のエラスチンが断裂、破壊される。破壊されたエラスチンが滑液中に放出され、滑膜細胞で IL-6 を発現させ滑膜炎を誘導している可能性が考えられた。また、滑膜細胞に H-89、 β ラクトースを作用させたところ、IL-6 及び MMP-12 の濃度上昇が有意に阻害されたことから、滑液中にリリースされたエラスチンは細胞膜表面のエラスチンレセプターである EBP に結合し、細胞内の PKA を介したシグナル伝達経路を刺激することにより、滑膜炎を誘導していると考えられた。以上の結果から、ヒト顎関節滑膜炎にエラスチンが関わる可能性が示唆された。

Elastin-derived peptides are involved in the processes of human temporomandibular disorder by inducing inflammatory responses in synovial cells.

Kazuhiko Kobayashi, Rei Jokaji, Kazuhiro Ooi and Hiroyuki Nakamura

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

Temporomandibular joint dysfunction (TMD) is a collection of clinical symptoms that involve masticatory muscles and/or the temporomandibular joint (TMJ). Common symptoms include limited jaw motion and joint sound/pain, and can include TMJ disc displacement. TMD is often associated with synovitis, a chronic inflammation of the synovium. Fibroblast-like synovial cells are known to produce several inflammatory mediators and thus are thought to play a key role in the progression of TMJ inflammation. Degradation of the extracellular matrix molecule elastin causes the release of bioactive peptides. The present work aims to explore the role of elastin-derived peptides (EDPs) in human temporomandibular disorders (TMDs). Herein, IL-6 expression in the synovial fluid obtained from TMD patients correlated significantly with two clinical parameters, namely the duration of TMJ locking and pain/jaw function (on a visual analog scale (VAS)). We show here for the first time that the concentration of EDPs in synovial fluid from TMD patients also correlates significantly with the duration of TMJ locking, the VAS score, and IL-6 expression. In vitro, EDPs act on human TMJ synovial cells to promote induction of IL-6 and the elastin-degrading enzyme MMP-12. The induction of IL-6 and MMP-12 expression by EDPs is suggested to be mediated through elastin binding protein and a PKA signalling cascade. These results suggest a model for inflammation in the TMJ whereby EDPs are generated by harmful mechanical stimuli and thereby induce both a pro-inflammatory cascade and increased expression of MMP-12 through activation of the EBP signalling cascade. Ultimately, this leads to further increases in EDP levels and thereby a vicious cycle is established leading to chronic inflammation in the TMJ. Therefore, significantly elevated levels of both EDPs and IL-6 in the synovial fluid of the TMJ may well be indicators of the pathologic conditions of the joint.

キーワード：顎関節、エラスチン、滑膜炎

Key words: TMDs, elastin, synovitis

コンフルエントマウス胎児線維芽細胞 3T3-L1 細胞の一次繊毛は I 型コラーゲン分子コート上で長くなるのはヒストンデアセチラーゼ 6 を介したオートファジーの抑制による

徐茜¹、劉偉偉¹、劉曉玲¹、吾夏尔¹、林利彦¹、大和雅之²、藤崎ひとみ³、服部俊治³、田代眞一郎⁴、池島喬¹

¹ 中国、瀋陽薬科大学、中日医薬研究所、² 東京女子医大³ ニッピバイオマトリクス研究所、⁴ 京都府立医大。

一次繊毛は中心体を基にした微小管からなるオルガネラで、殆どすべての脊椎動物細胞に存在し、表面から伸びている。細胞に一本しかない。一次繊毛形成あるいは長さが異常な疾患も知られている。細胞外マトリックスは細胞環境として、細胞の形態や生死に関わっている。本研究では I 型コラーゲンの一次繊毛成長に対する影響を検討した。マウス胎児由来の 3T3-L1 をコラーゲンコートした培養皿状で培養するとコンフルエントになった状態で線維芽細胞様の形態を示すが、プラスチック培養皿では不規則な球形状を示す。コラーゲン上の細胞プラスチック状の細胞に比べて、オートファジーが抑制されており、一次繊毛の長さが長くなり、一次繊毛形成に必要なタンパク質の発現が上がっている。オートファジーに関与している LC3 タンパク質の発現を siRNA で処理すると、一次繊毛の長さはさらに長くなる。私たちの先行研究ではヒストンデアセチラーゼ (HDAC6) がオートファジーに関与していることを見出したが、コラーゲンコート上の細胞は HDAC6 の発現が下がっていた。HDAC6 に対する siRNA で、3T3-L1 細胞を処理すると、コラーゲンによって長くなっていた一次繊毛がさらに長くなる。結論：コラーゲン I は一次繊毛の成長を、HDAC6 を介したオートファジーを抑制することによる。一次繊毛と細胞外マトリックスの間に生理的、病的相互作用が存在する可能性を示唆した。

Type I collagen promotes primary cilia growth through downregulating histone deacetylase 6-mediated autophagy in confluent mouse embryo fibroblast 3T3-L1 cells

Q Xu¹, WW Liu¹, X Liu¹, W Oktur¹, T Hayashi¹, M. Yamato², H Fujisaki³, S Hattori³, S Tashiro⁴, T Ikejima¹

¹.China-Japan Res. Inst. Med. Pharma.Sci. Shenyang Pharma. Univ. Shenyang, China.².Tokyo Women's Med. Univ. ³ Nippi Res. Inst. Biomatrix, ⁴ Kyoto Pref. Univ. Med.

Primary cilia are microtubule-based organelles that extend from nearly all vertebrate cells. Abnormal ciliogenesis and cilia length result in a variety of diseases. Extracellular matrix (ECM), the main component of cellular microenvironment, influences cell shape and fate. However the signal transduction pathways involved remain elusive. In this study we examined the effects of type I collagen (Col I), the main component of ECM, on primary cilia growth. When cultured on collagen-coated dishes, confluent 3T3-L1 cells were found to exhibit fibroblast-like morphology, which was different from the irregular-round shape on conventional dishes. The level of autophagy in cells cultured on Col I-coated dishes was attenuated compared with cells cultured on conventional dishes. Meanwhile, the cilia grew longer on Col I-coated dishes, accompanying increased expression of essential proteins for cilia assembly. Transfection of siRNA targeting LC3 further enhanced the growth of primary cilia, suggesting that Col I positively regulated cilia growth through inhibition of autophagy. Histone deacetylase 6 (HDAC6), which was suggested as a mediator of autophagy in our previous study on primary cilia, was downregulated by Col I. 3T3-L1 cells treated with siRNA against HDAC6 reduced the autophagy level and enhanced collagen-induced cilia elongation, implying that HDAC6 was a regulator of autophagy during collagen exposure. In conclusion, Col I promoted cilia growth through repressing the HDAC6-autophagy pathway, suggesting a possible pathophysiological interaction between primary cilia and ECM.

キーワード： コラーゲン I、一次繊毛、オートファジー Key words: collagen I, primary cilia, autophagy, HDAC6,

手術を通した 3CCD フル HD スコープによる生体での fascia の微細構造の観察 — 肉眼解剖からミクロ解剖、細胞外マトリックスへ —

川島清隆¹、中澤龍斗¹、後藤健太郎¹
市川寛樹²

¹栃木県立がんセンター 泌尿器科

²柏厚生総合病院 泌尿器科

近年の光学機器の発達はめざましく、最新の腹腔鏡はこれまで見ることの出来なかったレベルでの観察を可能にしている。最新の 3CCD フル HD スコープでは毛細血管の中を赤血球が流れる様子も観察できる。赤血球は 7-8 μm であり、10 μm のレベルまでの観察が可能であることを意味する。リンパ管の律動運動やリンパ管に寄り添うように存在する脂肪滴との位相差までありと観察できる。このレベルでは結合組織である fascia (筋膜) は一枚の膜ではなく、また多層性の膜でも無く、立体的網目状構造であることが観察できる。Fascia がコラーゲンとエラスチンからなる立体的網目状構造を基本構造に持ち、外力に応じその形状をダイナミックに変化させていく様子が観察される。組織の形態を維持し、可塑性、弾力性に富んでいることがよく理解出来る。また fascia 上には錯綜する繊維構造が存在するがこれはコラーゲン繊維束を見ている可能性が示唆される。このように最新の 3CCD フル HD スコープは肉眼解剖と組織学レベルでの解剖の間を補間するものであり、細胞外マトリックスの世界の観察に一歩近づいたと考える。コラーゲン繊維が生体においてどのように立体的に構築され、外力に応じその形状をどうダイナミックに変化させていくのか、この観察を通して解明される可能性が示唆された。Fascia の微細構造についてビデオを供覧する。

Observation of the ultrastructure of living fascia by the 3CCD full HD scope through the surgery. -From gross anatomy to micro-anatomy, an extracellular matrix-

Kiyotaka Kawashima¹, Ryuto Nakazawa¹,
Kentaro Goto¹, Hiroki Ichikawa²

¹Department of Urology, Tochigi Cancer Center,
Utsunomiya, Japan

² Department of Urology, Kashiwa Kousei General Hospital

The development of the recent optical instrument is remarkable, and the latest laparoscope enables the observation at the level that we were not able to watch so far. We can observe that red blood cells flow through in a capillary in the latest 3CCD full HD scope. The red blood cells are 7-8 μm , and it means that the observation to a level of 10 μm is capable. We can observe lymphatic rhythmical contraction and the phase contrast between lymphatics and fat cells that exist around lymphatics. At this level we can recognize that the fascia, which is connective tissue, is not one layer, nor multi-layer but three-dimensional mesh structure. Fascia is three-dimensional mesh structure composed by the collagen and the elastin. A state changing the Shape change depending on an external force dynamically is observed. We can understand that the fascia maintains shape of the tissue and is full of plasticity, elasticity well. Complicated fiber structure present on fascia may be collagen fiber bunch. The latest 3CCD full HD scope interpolates it between gross anatomy and the anatomy at the histology level. We think that we got closer to the world of the extracellular matrix. This observation may resolve how collagen fiber exists in three-dimensionally in a living body and how it changes the shape depending on an external force dynamically.

キーワード: fascia、細胞外マトリックス、手術

Key words:

抗線維化ECMマーカーとしてのIII型コラーゲンの機能と卵殻膜

跡見順子¹、佐野将英¹、栗本大嗣¹、清水美穂¹、
藤田恵理¹、吉村浩太郎²、長谷部由紀夫³

¹東京農工大学工学府材料健康科学、²自治医科大学形成外科、³株式会社アルマード

加齢に伴い様々な組織で線維化と硬化が亢進し、やがて病態に移行するが方策がない。多細胞動物の細胞は、細胞骨格-受容体-細胞外基質(ECM)連携により周囲の微小環境にメカノケミカル応答する。基質の硬さ(stiffness)は細胞分化や形質の変化、ガンの病態に影響を与える(Butcherら, 2009)。発生中の鶏卵内の胚の成長環境となる卵殻膜(ESM)は、主に細胞外基質分子から成る。MPCポリマーにそのアルカリ加水分解物(ASESM)を共有結合した基盤上の培養ヒト皮膚線維芽細胞(HSF)は、疎なASESM上ではやや丸い細胞形態を示す。調査したECM分子中、若い皮膚環境に必須な乳頭層に特異的に発現の高いIII型コラーゲン(COL III)・デコリン(DEC)・MMP2の遺伝子発現は、疎なASESM上で高値を、密になるに従い低値となる類似のパターンを示した(Ohto-Fujitaら, 2011)。両ECM分子ともにI型コラーゲン(COL I)の線維形成を助ける。COL IIIは胎児でCOL Iの20%を占める。成人女性を対象としたASESMの長期塗布は弾力性の有意な上昇を、短期でも目尻の皺の有意な減少を示す。また微粉碎卵殻膜(FP-ESM)サプリメントの経口摂取は、腸内細菌、皮膚弾力性及び呼吸一秒率を有意に改善させる。このESMの抗線維化効果をもたらす要因としてCOL IIIの濃度を変化させたCOL Iゲルは、20%COL IIIゲルで弾力性が、ゲル中のHDFのミトコンドリア活性(JC-1評価)がともに有意に高値を示した。ECMの硬さは、毛細血管の性質に影響する(Ingber & Folkman, 1998)。鶏の発生過程を観察したところ卵殻膜が発生中期の毛細血管発達のための基盤となっていた。鶏は哺乳類と同じ羊膜類であり、血管の発達も含めて卵殻膜の抗線維化機構をあきらかにしたい。

Function of Type III collagen as an extracellular matrix anti-fibrotic marker and eggshell membrane

Yoriko Atomi¹, Shohei Sano¹, Masashi Kurimoto¹, Miho Shimizu¹, Eri Fujita¹, Kotaro Yoshimura², Yukio Hasebe³

¹Material Health Sci., Tokyo Univ. Agric. & Tech., ²Plastic Surgery, Jichi Med. Univ., ³Almado Inc.,

Aging promotes tissue stiffening in various organs resulting in fibrotic diseases without appropriate cure. Cells in multicellular organism responds mechano-chemically with surrounding microenvironment through cytoskeleton-receptor-extracellular matrix (ECM) axis. The stiffness of ECM influences cell differentiation, the phenotype and cancer pathophysiology (Butcher et al., 2009). Eggshell membrane (ESM) is environment for chick embryo during development and is consisted of various ECM molecules. Previously, we found that the shape of human dermal fibroblasts on "sparse" alkaline-solubilized ESM (ASESM) covalently bound to the 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer (MPC-P) looks round. Among ECM genes examined, expressions of type III collagen (col3), decorin, and MMP2, all of which are needed in the papillary layer observed in young dermal environment, were high in "sparse" ASESM, but low in "thick" ASESM, showing similar dose-dependent patterns (Ohto-Fujita et al., 2011). Both col3 and decorin assists maturing type I collagen (COL I) fibrogenesis. The ratio of COL III/COL I is 20% in human embryo. ASESM Long (3 months)- and short (1 week)-term topical applications for women significantly improve arm skin elasticity and crow's feet, and the ingestion of fine-grinding ESM supplement also significantly improves the balance of microbiome, respiratory function (% in 1 second), and arm skin elasticity. The function of COL III as one factor explaining for ESM anti-fibrosis effects were examined using COL I collagen gels adding COL III with HDF. Elasticity and mitochondrial membrane potential as an indicator of cell health (evaluated with a fluorescent JC-1 dye) of 20% COL III gel is significantly high compared with other COL III ratio. The stiffness of ECM influences capillary property (Ingber & Folkman, 1998). Observing capillary development of chick embryo, ESM was utilized as the base for capillary maturation after 10 days. Chicken belongs in the same amniotes as mammalian. Mechanism of ESM anti-fibrosis effects will be elucidated including angiogenesis.

キーワード： III型コラーゲン, stiffness, デコリン

Key words: type III collagen, stiffness, decorin

ライブイメージング技術を用いたマウス毛包発生における基底膜動態メカニズムの解明

橋本恵¹⁻⁵、森田梨律子¹、宮本泰則²⁻⁴、藤原裕展¹

¹ 理化学研究所 多細胞システム形成研究センター

² お茶の水女子大学大学院 人間文化創成科学研究科

³ お茶の水女子大学 リーディングプログラム

⁴ お茶の水女子大学 HLI 研

⁵ 日本学術振興会 特別研究員 DC

基底膜は、組織間の境界や外界からのバリアとして機能するだけでなく、増殖・分化・移動などの細胞挙動をも積極的に制御する。組織の急激な形態変化を伴う発生期においても、基底膜は細胞との相互作用を常に維持しながら、組織の拡大と変形に応じてその構造を変化させる。毛包の発生においても、基底膜は常に毛包を取り囲むように上皮組織と間充織組織の間に存在するが、毛包全体が急激に伸長する過程で、基底膜がどのような動態変化を経てリモデリングされるのかは明らかにされていない。本研究では、発生中の毛包の基底膜がどのように「移動」するのかを明らかにするために、蛍光標識抗体を用いた毛包基底膜ライブイメージング技術を開発し、基底膜の普遍的な構成成分であるラミニンの動態を観察した。その結果、基底膜動態が毛包伸長中に観察され、基底膜分子は伸長方向と同方向に、毛包の伸長速度よりも速く移動することが分かった。また、マトリックスメタロプロテアーゼ活性や細胞骨格の動態を阻害すると、基底膜は毛包伸長方向とは逆方向へ移動した。本研究により、毛包の発生期には、基底膜構造そのものが毛包伸長方向にダイナミックに移動することがわかった。これは、毛包伸長における基底膜の延伸が、毛包先端部における基底膜分子の *de novo* 産生による単純な継ぎ足しや、基底膜の均等な伸展によって達成されているわけではなく、毛包の付け根から先端部へ既成の基底膜が移動する機構も関与している可能性を示唆する。さらに、基底膜移動は、細胞外マトリックス分解や細胞骨格動態によって制御されることが示された。

Analysis of basement membrane dynamics during the development of mouse hair follicles by live-imaging.

Kei Hashimoto¹⁻⁵, Ritsuko Morita¹, Yasunori Miyamoto²⁻⁴, Hironobu Fujiwara¹

¹ CDB, RIKEN

² Department of Humanities and Sciences, ³ Program for Leading, ⁴ Institute for Human Life Innovation, Ochanomizu University

⁵ JSPS Research Fellow

The basement membrane (BM) plays multiple important roles such as boundary formation, barrier function, and the regulation of cell behavior. During organ development, the shape and size of organs dynamically change. Despite this dynamic tissue remodeling, the BM always surrounds tissues and interacts with cells. The hair follicle (HF) is a skin appendage surrounded by the BM, and elongates rapidly during the development. It is, however, unknown how the BM is remodeled, namely when and where the BM components are expressed, moved, and degraded to adapt to tissue expansion. To investigate the mechanisms of the BM movement during the HF development, we sought to visualize the BM dynamics with a fluorescence-conjugated antibody using live-imaging. With this system, we observed the dynamics of laminin, a ubiquitous BM component. The BM dynamically moved during the development, and translocated toward the tip of the HF faster than the HF elongation. In addition, the inhibition of matrix metalloproteinase activity or cytoskeleton dynamics halted the translocation of the BM toward the tip of the HF. We concluded that the BM moves toward the direction of HF elongation. It implies that the remodeling of BM for the adaptation to HF expansion is controlled by not only the uniform BM extension and the addition of BM components to the tip of HF, but also the BM translocation from the root to the tip of the HF. The BM movement is regulated by the degradation of extracellular matrix and cytoskeleton dynamics.

キーワード：基底膜、ラミニン動態

Key words: basement membrane, laminin dynamics

上皮基底膜のダイナミクス

門谷裕一¹、二木杉子^{2,3}、下野知性³、木村武俊¹、
関口清俊^{3,4}

¹北里大学医療衛生学部解剖・組織学

²大阪医科大学解剖学

³大阪大学タンパク研細胞外マトリックス研究室

⁴同上マトリクソーム科学研究室

ナイドゲン(nidogen 以下 Nid) は基底膜の主要成分で、ラミニンや 4 型コラーゲン等の基底膜タンパクを架橋し、基底膜の安定化に重要な役割を果たすと考えられている。私たちは分枝形態形成にともなう上皮基底膜の急激な拡張が進行中の発生期マウス顎下腺器官培養系を実験系として、ヒト Nid1 の C 末に EGFP を融合させた組み替え体 (hNid1-EGFP) (二木ら、本学会 2015) による基底膜のライブ標識を試みている。

ガラス底培養皿で培養した胎生 13 日目マウス顎下腺原基に hNid1-EGFP (25 μ g/ml) を添加し、共焦点顕微鏡上でライブ観察し以下の結果を得た。1) 基底膜 hNid1-EGFP 蛍光の 3 次元再構成の結果、上皮基底膜はフェルト状の表面形状を持つ連続したシートであることが明らかになった。2) この基底膜シートは上皮基底膜の変形に伴いダイナミックに形を変えた。3) hNid1-EGFP 添加後 15 分以内に上皮基底膜の全周で EGFP の蛍光が出現したが、これは同様に培養顎下腺に添加した RITC 標識フィブロネクチンの基底膜への沈着に要する時間 (4-5 時間) とは明らかに異なった。4) 基底膜の hNid1-EGFP 蛍光を 488 レーザーで褪色させたところ、3-4 時間で蛍光の回復をみた。

以上より、上皮基底膜は柔らかいシート状の構造であり、基底膜 Nid-1 のターンオーバーが上皮基底膜全域で進行することが判った。また基底膜の成分間でターンオーバー機構が異なることが示唆された。

Basement Membrane Dynamics in Developing Organs

Yuichi Kadoya¹, Sugiko Futaki^{2,3}, Chisei Shimono³,
Taketoshi Kimura¹, and Kiyotoshi Sekiguchi^{3,4}

¹ Department of Anatomical Science, Kitasato University, School of Allied Health Sciences

² Department of Anatomy, Osaka Medical College

³ Laboratory of Extracellular Matrix & ⁴ Division of Matrixome Research, Institute of Protein Research, Osaka University

Nidogens (Nids) are a small family of basement membrane (BM) proteins consisting of Nid1 and -2. Because Nids bind to several other major BM proteins, including laminin and type IV collagen, an attempt was made to label BM of living tissues with a recombinant Nid1-EGFP (Futaki et al., manuscript in preparation). Developing submandibular glands (SMGs) of mice were chosen because of their rapid BM expansion and spatiotemporally regulated changes of the BM components. Embryonic day-13 SMGs were organ cultured in glass-bottom-dishes with a medium containing Nid1-EGFP. After 15 min of incubation, confocal microscopy revealed deposition of Nid1-EGFP at the entire epithelial basal surface. Three-dimensional rendering indicated that the epithelial BM was a continuous thin sheet with a felt-like appearance. Double labeling of the rudiments with Nid1-EGFP and RITC-labeled fibronectin showed that both components appeared in the epithelial BM by completely different time courses.

These results reveal that BM is a flexible sheet-like structure with no apparent micro-holes. The turnover of BM Nid-1 occurs simultaneously at the entire basal surface of epithelium. It is also likely that the mode of turnover of the individual BM components differ.

キーワード：基底膜、ライブイメージング

Key words: basement membrane, live imaging

ラミニン断片にコラーゲン結合活性ドメインを2個付加する際の配置とコラーゲン結合効率の関係佐藤 (西内) 涼子¹、関口清俊¹¹大阪大学蛋白質研究所 マトリクソーム科学
(ニッピ) 寄附研究部門

ラミニン(LM)-511 の E8 フラグメント(511E8)はヒト iPS 細胞の培養基材として、現在広範に使用されている。以前、我々は 511E8 にフィブロネクチンのコラーゲン結合ドメイン(CBD)を付加し、511E8 の細胞接着活性をコラーゲン基質に与えることで、新たな三次元培養基材の創出を試みた。511E8 は α 5E8, β 1E8, γ 1E8 の三本鎖から構成されていることから、それぞれの N 末端に CBD を付加し、CBD の数が 1, 2, 3 個の 511E8 を作製した。その結果、CBD 付加 511E8(CBD-511E8)は顕著にコラーゲンへ結合するようになり、CBD を 2 個以上付加した場合は 1 個の CBD を持つ CBD-511E8 よりも 10 倍以上コラーゲンへ強く結合することを明らかにした。

そこで今回我々は、どのようなパターンで 511E8 に CBD を 2 個付加させるとコラーゲン結合活性を効率よく発揮させることができるのかを検討した。以前までに作製していた、511E8 の N 末端側に並列に CBD を 2 個付加した 511E8 (parallel 型)に加え、CBD を直列に 2 個つなげて N 末端側に付加した 511E8 (tandem 型)、CBD 1 個を N 末端側に、もう 1 個を α 5E8 の C 末端側に付加した 511E8 (separated 型) を作製し、三者のコラーゲン結合活性を比較した。その結果、parallel 型と tandem 型は同程度のコラーゲン結合活性を示したのに対し、separated 型は前者 2 つよりも活性が低く、1 個の CBD を持つ CBD-511E8 と同程度のコラーゲン結合活性であった。これから、511E8 へ効率よくコラーゲン結合活性を与えるためには、2 個の CBD が近くに配置されるように付加すべきであることが明らかとなった。

Attaching pattern of two collagen-binding domains affects the collagen-binding activity of laminin fragments.Ryoko Sato-Nishiuchi¹, Kiyotoshi Sekiguchi¹¹ Division of Matrixome Research and Application,
Institute for Protein Research, Osaka University

Laminin (LM)-511 E8 fragment (511E8) has been shown to support long-term self-renewal of human iPS cells. Previously, we attempted to endow the cell-adhesive activity of 511E8 to collagen matrices, thereby fabricating three-dimensional culture scaffolds, by attaching collagen-binding domain (CBD) of fibronectin to 511E8. Given that 511E8 consists of three chains, α 5E8, β 1E8, and γ 1E8, we attached CBD to the N-termini of individual chains, producing 511E8s having one, two, or three CBDs. Although 511E8 does not bind to collagen, CBD-attached 511E8s (CBD-511E8s) exhibit significant collagen-binding activity. Furthermore, CBD-511E8s having two or three CBDs are more potent than those having one CBD by one order of magnitude.

In this study, we examined whether the attaching pattern of two CBDs would affect the collagen-binding activities. We produced three types of divalent CBD-511E8s; having two CBDs both attached to N-terminus of β 1E8 and γ 1E8 (parallel-type), having two tandem CBDs attached to N-terminus of β 1E8 (tandem-type), having one CBD at the N-terminus of β 1E8 and another CBD at the C-terminus of α 5E8 (separated-type), and compared their collagen-binding activities. Parallel-type and tandem-type CBD-511E8s exhibited the same collagen-binding activity, while separated-type CBD-511E8 showed lower activity than the former types. These results suggest that two CBDs need to be attached in parallel or tandem to confer effectively the collagen-binding activity to 511E8.

キーワード： ラミニン、コラーゲン

Key words: laminin, collagen

ヘミデスモソーム構造における 2 種類のプラーキンタンパク質の役割の解析

近藤 擁、加茂遼太郎、平子善章

名古屋大学大学院 理学研究科 生命理学専攻

主に重層上皮に分布する I 型のヘミデスモソームは、細胞質側でケラチン線維と結合し、細胞外では接着受容体を介して基底膜と結合している細胞-基質間の接着装置である。その主要な構成成分は、細胞質側のアンカータンパク質であるプレクチンと BP230、膜タンパク質であるインテグリン $\alpha 6 \beta 4$ と XVII 型コラーゲンである。プレクチンと BP230 はプラーキンファミリーに属するタンパク質で、ヘミデスモソームの細胞質側プラーク構造を形成している。本研究では、この 2 種類のプラーキンタンパク質にどのような機能的役割の違いがあるのかを解析した。まず CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム編集により、プレクチンまたは BP230 欠失 DJM-1 細胞を作製した。これら欠失細胞を長期培養し、ヘミデスモソームを形成させ、ヘミデスモソームの膜タンパク質であるインテグリン $\alpha 6$ と XVII 型コラーゲンの局在を蛍光抗体染色で比較・観察した。細胞を Triton X-100 処理後に固定・染色すると、親細胞では、これらの膜タンパク質はヘミデスモソームに特有の斑状の染色パターンを示した。Triton 処理に対して耐性であることは、ケラチン細胞骨格との結合を示唆する。しかし、プレクチン欠失細胞ではインテグリン $\alpha 6$ と XVII 型コラーゲンに対する染色が完全に失われた。BP230 欠失細胞では、XVII 型コラーゲンに対する染色のみが大きく減弱した。以上より、プレクチンはインテグリン $\alpha 6 \beta 4$ と XVII 型コラーゲンの両者をケラチン細胞骨格に結びつけるのに必須のタンパク質であると考えられる。一方、BP230 は XVII 型コラーゲンのケラチン細胞骨格の結合にのみ大きく寄与していることが明らかとなった。

Distinctive roles of two plakin proteins in type I hemidesmosomes

You Kondou, Ryotaro Kamo, Yoshiaki Hirako

Division of Biological Science, Graduate School of Science, Nagoya University

Type I Hemidesmosomes (HDs) are cell-to-matrix adhesion apparatus that are found mostly in stratified epithelia and bind to keratin filament in cytoplasm and basement membrane extracellularly via adhesion receptors. Type I HDs contain plectin and BP230 as anchoring proteins, and integrin $\alpha 6 \beta 4$ and type XVII collagen as transmembrane adhesion receptors. Plectin and BP230 are members of plakin family and form cytoplasmic plaques in HDs. In this study, we analyzed the difference of the functional roles of these two plakin proteins. We produced DJM-1 cell clones lacking plectin or BP230 by genome editing using CRISPR/Cas9 system. These DJM-1 cells were promoted to form HD-like adhesions under the long-term culture condition. Then the cells were immune-stained with antibodies against integrin $\alpha 6$ subunit and type XVII collagen with 0.5% Triton X-100 treatment before fixation. These transmembrane proteins showed leopard skin-like pattern, which is typical for mature HDs, in parental cells by immunofluorescence microscopy. The resistance to the Triton X-100 treatment suggests that the two transmembrane proteins bind to keratin filaments. However, DJM-1 cells lacking plectin lost the most of the staining for integrin $\alpha 6$ and type XVII collagen. On the other hand, DJM-1 cells lacking BP230 showed marked reduction only in the staining for type XVII collagen. These results suggest that plectin is essential for the connection of the integrin $\alpha 6 \beta 4$ and type XVII collagen with the keratin filaments, while BP230 contributes only to the connection of type XVII collagen with keratins.

キーワード：細胞接着、インテグリン、基底膜

Key words: cell adhesion, integrin, basement membrane

ヒトラミニン E8 断片結合型ハイドロゲルによる血管内皮細胞の新規培養系の開発

佐々木純¹、厚澤雄二¹、田中啓友²、服部俊治^{1,2}、水野一乗^{1,2}

¹ (株) ニッピ バイオ・ケミカル製造部商品開発課

² (株) ニッピ バイオマトリックス研究所

【背景】血管基底膜には、血管の種類や発生段階に応じて内皮細胞が発現するラミニン-411 または-511 が局在する。ラミニンは、IV型コラーゲン、ナイドジェンと共に、基底膜を構成する主要なタンパク質の一つであり、内皮細胞の増殖、分化および管腔形成に重要な役割を果たしている。

【目的】血管内皮細胞の生体内に近い挙動を観察するための *in vitro* 培養基材を開発する。

【実験方法】ヒトラミニン-411 および-511 の E8 断片をポリアクリルアミドゲルに共有結合させたハイドロゲルを作製し、ディッシュ上にコートした条件とハイドロゲル上で培養した条件でのヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVECs) の挙動を比較した。

【結果と考察】ディッシュ上の細胞は伸展した細胞形態を示したが、ハイドロゲル上の細胞はゲルの軟らかさに依存して、丸い細胞形態を示すとともに、細胞間で結合する様子が観察された。また各基質上で培養した際の上清をサンプルとして MMP 抗体アレイ解析を行ったところ、ハイドロゲル上の細胞の培養上清では、ディッシュ上で培養した細胞と比較して MMP-2 の分泌が 25%程度減少した。これまでに *in vitro* 血管新生モデルにおいて、HUVECs の細胞間ネットワーク構造形成と MMP-2 の負の発現制御の関与が報告されていることから、ヒトラミニン E8 断片結合型ハイドロゲルは、ディッシュと比較して、より生体内に近い HUVECs の細胞挙動を観察できるツールとして期待される。

Human laminin E8 fragment-hydrogel as novel research tool for analyzing human umbilical vein endothelial cell behaviors

Jun Sasaki¹, Yuji Atsuzawa¹, Keisuke Tanaka², Shunji Hattori^{1,2}, Kazunori Mizuno^{1,2}

¹ R&D Section, Biological and Chemical Products Division, Nippi

² Nippi Research Institute of Biomatrix

[Introduction] Vascular endothelium expresses laminin-411 or -511, depending on the endothelial cell type and developmental stage. Laminin, a major component of the basement membrane, is associated with type IV collagen networks via nidogen and perlecan.

[Purpose] The purpose is to develop a novel cell culture system to mimic an *in vivo* environment for vascular endothelial cells.

[Methods] We generated human recombinant laminin 411/511 E8 fragments attached polyacrylamide hydrogel. Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were cultured on laminin E8 fragment coated dish (E8-dish) or on laminin E8-hydrogel (E8-hydrogel). Cell morphology and MMPs secretion were analyzed.

[Results and Discussion] HUVECs on E8-dish maintained spread morphology. In contrast, cells grown on E8-hydrogel exhibited a dependency of cell morphology and cell-cell contact on substrate elasticity. MMPs secretion from HUVECs grown on each substrate was examined by using MMPs antibody array. MMP-2 secretion was decreased on E8-hydrogel relative to E8-dish control. These results are consistent with the idea that down-regulation of MMP production by endothelial cells is crucial to angiogenic processes. The E8-hydrogel developed here may contribute to design appropriate *in vivo*-mimic endothelial cell behaviors.

キーワード：ラミニン、血管内皮細胞、ゲル

Key words: laminin, HUVECs, hydrogel

ペプチド高分子多糖マトリックスを用いた線維芽細胞接着活性を促進するインテグリンクロストークの同定

保住建太郎、榎本さやか、片桐 文彦、
吉川 大和、野水 基義

東京薬科大学 薬学部

サブタイプをまたいだインテグリン-インテグリンクロストークの解明を目的に、異なるインテグリン結合ペプチドを混合した混合ペプチドキトサンマトリックスを用いて、細胞接着活性におよぼす影響を検証した。以前の報告では、5種類の異なるインテグリンと結合するペプチドを2種類ずつ組合せた10種類の混合ペプチド-キトサンマトリックスのうち、3種類の組合せで細胞接着活性の上昇が見られたことを報告した。今回は3種類の細胞接着活性上昇を示した組合せのなかでも、最も強い上昇を示したフィブロネクチン由来でインテグリン $\alpha v \beta 3$ および $\alpha 5 \beta 1$ と結合するFIB1ペプチドとラミニン $\alpha 2$ 鎖由来でインテグリン $\alpha 6 \beta 1$ と結合するA2G10ペプチドの混合ペプチド-キトサンマトリックスによる細胞接着活性上昇メカニズムについて報告する。FIB1とA2G10は7:3のモル比で混合したときに最も顕著な線維芽細胞接着活性、伸展活性の上昇を示した。FIB1ペプチドがRGD配列を含むことから、ラミニン $\alpha 1$ 鎖由来でRGD配列を有するA99をFIB1の代わりに用いたA99/A2G10を調製したところ、FIB1/A2G10と同様の細胞接着活性上昇を示した。また、ラミニン111とフィブロネクチンを混合してプレートにウェットコートしたときにも接着活性が上昇した。次に、ペプチド溶液にて前処理した細胞を接着アッセイに用いたところ、A2G10で処理した細胞のフィブロネクチンへの接着が有意に上昇した。以上の結果から、A2G10を介したインテグリン $\alpha 6 \beta 1$ の活性化がRGDを介した細胞接着を促進していることが示唆され、混合ペプチド-キトサンマトリックスを用いることにより特定のインテグリンクロストークを解析可能であることが示された。

Identification of integrin cross-talk on dermal fibroblasts using peptide polysaccharide matrix

Kentaro Hozumi, Sayaka Enomoto, Fumihiko Katagiri,
Yamato Kikkawa, Motoyoshi Nomizu

School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

A limited number of crosstalks of different integrin subtypes had been identified. Here, we focused on various crosstalks of two different subtypes of integrins and investigated the mechanisms using the unique integrin binding peptides conjugated polysaccharide matrices. Five different integrin binding peptides, FIB1 (integrin $\alpha v \beta 3$), EF1zz (integrin $\alpha 2 \beta 1$), 531 (integrin $\alpha 3 \beta 1$), CS1D (integrin $\alpha 4 \beta 1$), and A2G10 (integrin $\alpha 6 \beta 1$), were individually mixed, and ten different two peptides mixed chitosan matrices were prepared. Human dermal fibroblast (HDF) attachment activities to the ten different mixed peptide-chitosan matrices were different depending on the peptides and mixture ratios. Six different pair of mixed peptides-chitosan matrices did not show any special variation by mixture of peptides, and three mixtures (FIB1/A2G10, FIB1/CS1D, and EF1zz/CS1D) promoted HDF attachment. Of the three HDF attachment promoting combinations, FIB1/A2G10 mixture significantly promoted HDF attachment and spreading. The promotion of HDF attachment was conspicuous when A2G10 and FIB1 was mixed with 3:7 molar ratio. Since FIB1 include RGD sequence in its sequence, laminin derive RGD containing peptide of A99 was used, and A99/A2G10-chitosan matrix was prepared. A99/A2G10 promoted cell attachment as same as cells on FIB1/A2G10. Further, the promotion of cell attachment was also observed laminin111 and fibronectin mixture. From these results, we could identified the specific combination of integrin-integrin crosstalk that promotes the cell attachment using the mixed peptides polysaccharide matrix.

キーワード： インテグリンクロストーク、ペプチド、

Key words: integrin crosstalk, peptide, biomaterial

3 本らせん構造をもたないIV型 コラーゲンポリペプチド鎖(NTH α 1(IV))の産生

西條 湧紀¹、秋山 五郎²、飯塚 奏瑛²、
辛 英哲^{1,2,3}、今村 保忠^{1,2,3}

工学院大学¹大学院工学研究科化学応用学専攻
²工学部応用化学科³先進工学部生命化学科

NTH α 1(IV)は3本らせん構造をとらないIV型コラーゲン α 1鎖(Non-Triple Helical collagen polypeptide, NTH)である。アスコルビン酸欠乏下で産生される。NTH α 1(IV)はウサギ角膜の血管新生モデルにおいて、新生血管とその先端領域に観察されたことから、血管新生との関連が示唆されている。また、腫瘍において産生が亢進するとの報告があり、その生理的役割に興味を持たれている。

本研究では細胞によるNTH α 1(IV)の産生について検討したところ以下の結果が得られた:

[1]NTH α 1(IV)産生はアスコルビン酸による制御の他に、細胞播種時の細胞密度によっても、影響されることを見出した。

[2]鉄キレート剤デフェロキサミン(DFO)は細胞に低酸素状態を誘導すると考えられている。低酸素誘導因子HIF-1 α とNTH α 1(IV)に対するDFOの作用をヒト胎児肺線維芽細胞(TIG-1)を用いて検討した。アスコルビン酸欠乏下では、DFO 60 μ M以下で、NTH α 1(IV)は産生されていたが、HIF-1 α は検出されていない。IV型コラーゲンとHIF-1 α には、それぞれ固有の水酸化酵素が存在するが、それらのアスコルビン酸依存性に差が見られた。DFO 120 μ M以上では、NTH α 1(IV)の産生量が増強し、HIF-1 α は強く検出されるようになった。HIF-1 α によってIV型コラーゲンの遺伝子発現が上昇したと考えられる。

[3]血管内皮細胞とTIG-1の共培養系を用いた血管新生モデルでは、アスコルビン酸添加条件下でNTH α 1(IV)産生が亢進した。アスコルビン酸以外にも、NTH α 1(IV)産生に関わる因子の存在が示唆された。

Production of non-triple helical structure type IV collagen polypeptide (NTH α 1(IV))

Yuki Saijo¹, Goro Akiyama², Kanae Iizuka²,
Yongchol Shin^{1,2,3}, Yasutada Imamura^{1,2,3}

Kogakuin University¹Graduate School of Engineering,
²Faculty of Engineering, Department of Applied Chemistry,
³School of Advanced Engineering, Department of Chemistry and Life Science

NTH α 1(IV) is a non-triple helical polypeptide of type IV collagen α 1 chain. NTH α 1(IV) is produced by cells under ascorbic acid depletion. NTH α 1(IV) was localized uniquely along the new blood vessels and their tip regions in the angiogenesis model of rabbit cornea. There is also a report that the production was accelerated in tumors. We have been interested in the physiological roles of NTH α 1(IV).

In this study, we examined the production of NTH α 1(IV) by cells. The results obtained are as follows:

[1] NTH α 1(IV) production was influenced not only by ascorbic acid but also by cell density at cell seeding.

[2] An iron chelator, deferoxamine (DFO), is thought to induce hypoxic state in cells. The effects of DFO on a hypoxia inducible factor (HIF-1 α) detection and NTH α 1(IV) production were investigated using human fetal lung fibroblast cell (TIG-1). Under ascorbic acid depletion, NTH α 1(IV) was produced below 60 μ M DFO, but HIF-1 α was not detected. There may be a difference in the ascorbate dependency between prolyl hydroxylases for type IV collagen or HIF-1 α . At DFO 120 μ M or more, the production of NTH α 1(IV) and the detection of HIF-1 α were enhanced. The gene expression of col4 α 1 chain may be increased by the transcriptional factor.

[3] In the angiogenesis model using co-culture of vascular endothelial cells and TIG-1 cells, the production of NTH α 1(IV) chains was promoted even in presence of ascorbic acid. The result indicates that a factor other than ascorbic acid could contribute to NTH α 1(IV) production.

キーワード: IV型コラーゲン, アスコルビン酸, 低酸素

Key words: type IV collagen, ascorbic acid, hypoxia

血管内皮細胞と線維芽細胞による共培養スフェロイドを用いた血管新生モデルにおけるIV型コラーゲンの局在

守矢あかね¹、辛英哲^{1,2,3}、遠西祐太³、今村保忠^{1,2,3}

工学院大学¹大学院工学研究科化学応用学専攻
²先進工学部生命化学科³工学部応用化学科

血管新生とは、既存の血管から発芽、伸長して新たに血管ができる現象である。血管新生を *in vitro* で再現するには、マトリゲル上で血管内皮細胞を培養する方法や、血管内皮細胞と線維芽細胞の共培養系などがある。しかし、これらの系では血管新生で見られる血管伸長過程を確認するのは容易ではない。そこで我々は、ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞 (HUVEC) とヒト胎児肺由来線維芽細胞 (TIG-1) からなる共培養スフェロイド (球状細胞塊) を形成後に培養皿に播種することで血管伸長の様子を確認できる血管新生モデルを構築した。本研究では、このモデル系を用いて、血管様ネットワークでのIV型コラーゲンの局在を検討した。

本モデル系では、ネットワークの先端付近や周囲を覆うようにして、基底膜の主要成分であるIV型コラーゲンが強く局在していた。生体内と同様の基底膜形成を再現できている可能性がある。NTH α 1(IV) は、3本らせん構造を持たないIV型コラーゲンポリペプチド鎖である。ウサギ血管新生モデルにおいて、血管の伸長との関係が強く示唆されている。そこで、本モデルにおいて NTH α 1(IV) の局在を観察した。本モデルでは、ネットワークに沿うように局在しており、ネットワーク近傍の TIG-1 の細胞内に強く局在していた。ウサギにおける染色と同様の局在が見られたことから、血管伸長が *in vitro* の系で再現できた可能性がある。

Localization of type IV collagen on a new *in vitro* angiogenesis model using the co-culture spheroids with endothelial cells and fibroblasts

Akane Moriya¹, Yongchol Shin^{1,2,3}, Yuta Tonishi³, Yasutada Imamura^{1,2,3}

Kogakuin University¹ Graduate School of Engineering,
²School of Advanced Engineering, Department of Chemistry and Life Science,
³Faculty of Engineering, Department of Applied Chemistry,

Angiogenesis is a phenomenon in which new blood vessels are formed by sprouting and elongation from existing blood vessels. In order to reconstruct angiogenesis *in vitro*, several methods were suggested. Those include culturing vascular endothelial cells on Matrigel and co-culturing with endothelial cells and fibroblasts. However, in these models it is difficult to confirm the elongating process in angiogenesis. Therefore we proposed a new *in vitro* model of angiogenesis suitable for observation of the vascular elongation in a culture dish seeded with co-culture spheroids using human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) and human fetal lung fibroblasts (TIG-1). In this study, we report the localization of type IV collagen on the vascular-like network in the model.

In the model, type IV collagen was highly localized around the tip of the network and the periphery of the network. The basement membrane (BM) may be formed around the network similarly to the blood vessel *in vivo*. NTH α 1(IV) is a non-triple helical polypeptide of type IV collagen alpha 1 chain. In a rabbit angiogenic model, the polypeptide was localized around newly elongated vessels and at their tips. In our model, NTH α 1(IV) was observed around the cellular network of HUVEC and intensely inside TIG-1 cells surrounding the network as well. Similarity between two models indicates that the elongation of blood vessel may be reconstituted in our *in vitro* model.

キーワード：血管新生, 基底膜, IV型コラーゲン

Key words: angiogenesis, basement membrane, type IV collagen

パールカンが関連する膝滑膜間葉系細胞の遺伝子発現プロファイルの網羅的解析

有田均¹、金子晴香¹、石島旨章^{1,2}、羽田晋之介¹、木下真由子¹、定月亮¹、二見一平¹、塩澤淳¹、平澤恵理³、金子和夫^{1,2}

順天堂大学大学院¹ 整形外科・運動器医学、² スポーツロジーセンター、³ 老人性疾患病態・治療研究センター

変形性膝関節症（膝 OA）の骨棘は、病態早期から認められる重要な病態のひとつである。これは、関節内の滑膜間葉系細胞(synovial mesenchymal cells, SMCs)が軟骨に分化し、内軟骨性骨化と同様の過程を経て形成される。我々は、滑膜に発現するヘパラン硫酸鎖プロテオグリカン(heparan sulfate proteoglycan, HSPG)であるパールカンが欠損したマウス(KO)に膝 OA を誘導すると、野生型マウス(WT)に比べて骨棘形成が有意に抑制されることを示した(Matrix Biol, 2011)。そして、滑膜 SMCs をマイクロマス法にて軟骨分化誘導すると、KO由来の滑膜 SMCs では軟骨分化が阻害され、さらに Sox9 の発現が認められないことを示した(J Orp Res, 2017)。

本研究では、骨棘形成過程における滑膜パールカンの更なる機序解明のため、KO と WT における膝滑膜のマイクロアレイ解析を行い両群間の遺伝子発現プロファイルを比較した。

その結果、KO では CCL21 の発現が WT に比べ有意に上昇していた($p < 0.001$)。滑膜組織の PCR 解析及び免疫染色でも、同様の結果を得た。

CCL21 は CCR7 と結合するケモカインであり、関節リウマチでは滑膜線維芽細胞に発現する CCR7 と結合し、PI3K 経路を介して VEGF を産生し血管新生に関与する。また、基底膜 HSPG は CCR7 と強い結合性を持ち、CCL21 による MSCs の homing にも関与する。本研究の結果から、滑膜に発現するパールカンは、骨棘形成初期の血管新生と MSCs の凝集過程を、CCL21 シグナルを介して調整している可能性が示唆される。

滑膜パールカン欠損マウスの膝滑膜では、CCL21 の発現が有意に上昇していた。

Gene expression profile analysis of synovium in the knee joint regulated by perlecan

Hitoshi Arita¹, Haruka Kaneko¹, Muneaki Ishijima^{1,2}, Shinnosuke Hada¹, Mayuko Kinoshita¹, Ryo Sadatsuki¹, Ippei Futami¹, Jun Shiozawa¹, Eri Hirasawa-Arikawa³, Kazuo Kaneko^{1,2}

¹Dept. of Orthopedics and Motor Organ, ²Sportology Center, ³Research Institute for Disease of Old Age, Juntendo Univ., Graduate Sch. of Med., Tokyo, JAPAN

Osteophyte is one of important pathophysiology of knee osteoarthritis (OA) and observed from the early stage of the disease. Synovial mesenchymal cells (SMCs) in the knee joint initially differentiate into cartilage, which further differentiate into osteophyte. This process is similar to the endochondral ossification in growth plate. We previously demonstrated that osteophyte formation induced by OA model in synovial perlecan-deficient (KO) mice was significantly suppressed in comparison to that in control mice. When synovial SMCs from KO mice were induced to differentiate into cartilage by the micromass culture method, the chondrocyte differentiation and Sox9 expression was inhibited. In this study, microarray analysis of the SMCs from wild type (WT) and KO mice was carried out and their gene expression profiles were compared. The CCL21 expression level in the SMCs from KO mice was significantly higher than those from WT mice ($p < 0.001$). These results were also confirmed by both PCR analysis and immunostaining of synovial tissue. CCL21 is one of the chemokines and binds to CCR7 in synovial fibroblasts. CCL21 signaling is involved in angiogenesis by producing VEGF via PI3K pathway. The basement membrane HSPG strongly binds to CCR7 and is also involved in the homing of MSCs by CCL21. Perlecan may regulate angiogenesis and aggregation process of MSCs via CCL21 signal in the early-phase of osteophyte formation. In conclusion, the CCL21 expression in synovium in the knee joint of KO mice was significantly higher than that on the synovium in control mice.

キーワード：骨棘、HSPG、CCL21

Key words: Osteophyte, HSPG, CCL21

3 次元再構築による腱のプロテオグリカングリコサミノグリカン鎖のリングメッシュ構造について

渡邊敬文¹、亀谷清和¹、小山洋一²、鈴木大輔³、今村保忠⁴、竹花一成⁵、平松浩二¹

¹信州大学、²一般財団法人動物繁殖研究所、³札幌医科大学、⁴工学院大学、⁵酪農学園大学

腱はコラーゲン細線維と主にプロテオグリカンの一種であるデコリンから構成されている。デコリンはコラーゲン細線維の d-バンド上に配置され、そのグリコサミノグリカン(GAG)鎖は透過型電子顕微鏡によりコラーゲン細線維間に観察される。GAG 鎖は互いにまたはコラーゲン細線維と相互作用をすることが提唱されているが、その立体構造は不明なままである。本研究では、集束イオンビーム走査型電子顕微鏡を用いて GAG 鎖を特異的に染色するキュプロメロニックブルー染色後にエポキシ樹脂に包埋した成熟ラットのアキレス腱における GAG 鎖の 3 次元構造を解析した。立体再構築のために腱の縦断面を 10nm 間隔ごとに反射電子像で撮影した 250 枚の連続写真を使用した。3 次元画像は、GAG 鎖が d-バンド上でコラーゲン細線維の周囲をリング状に取り囲み、各リングは隣接するリングと融合して平面ネットワークを形成するリングメッシュ様の構造を明らかにした。GAG 鎖におけるこのリングメッシュ構造は、3 本以上の GAG 鎖がコラーゲン細線維の周囲で相互作用をしていることを示唆した。機能的役割として、リングメッシュ構造は、腱の伸縮により生じるコラーゲン細線維同士のずれを d-バンドの水平面を基準として再配列させる役割を果たしていることが示唆された。

参考文献

Watanabe *et al.*, (2016) *J Biol Chem* 291:23704-23708.

キーワード： コラーゲン細線維, GAG 鎖, 腱

Ring-mesh structure of proteoglycan glycosaminoglycan chain in tendon based on three-dimensional reconstruction.

Takafumi Watanabe¹, Kiyokazu Kametani¹, Yoh-ichi Koyama², Daisuke Suzuki³, Yasutada Imamura⁴, Kazushige Takehana⁵, Kohzy Hiramatsu¹

¹Shinshu University, ²Institute for Animal Reproduction, ³Sapporo Medical University, ⁴Kogakuin University, ⁵Rakuno Gakuen University

Tendons are composed of collagen fibrils and proteoglycan predominantly consisting of decorin. Decorin is located on the d-band of collagen fibrils, and its glycosaminoglycan (GAG) chains have been observed between collagen fibrils with transmission electron microscopy. GAG chains have been proposed to interact with each other or with collagen fibrils, but its three-dimensional organization remains unclear. In this study, we used focused ion beam scanning electron microscopy to examine the three-dimensional organization of the GAG chain in the Achilles tendon of mature rats embedded in epoxy resin after staining with Cupromeronic blue, which specifically stains GAG chains. We used 250 serial back-scattered electron images of longitudinal sections with a 10-nm interval for reconstruction. Three-dimensional images revealed that GAG chains form a ring mesh-like structure with each ring surrounding a collagen fibril at the d-band and fusing with adjacent rings to form the planar network. This ring mesh model of GAG chains suggests that more than two GAG chains may interact with each other around collagen fibrils. As a functional role, ring mesh structure suggests to be responsible for realigning the d-band of collagen fibrils to a horizontal plane.

Reference

Watanabe *et al.*, (2016) *J Biol Chem* 291:23704-23708.

Key words: collagen fibril, GAG chain, tendon

発達段階の脳におけるコンドロイチン硫酸/ヒアルロン酸分解酵素の発現解析

山田修平、三輪一貴、水本秀二

名城大学・薬学部・病態生化学

【目的】コンドロイチン硫酸 (CS) は、脳・神経系において多様な機能を発揮することが知られている。CS の代謝は、CS と似た構造を持つヒアルロン酸を分解するヒアルロニダーゼ (Hyal) が副次的に担っていると考えられているが、成人脳や成獣マウス脳で Hyal の発現はないことが報告されている。よって、脳内における CS の分解機構は十分には解明されていない。そこで今回、発達段階の異なるマウスの脳における Hyal ファミリーおよび関連酵素である *Kiaa1199*、*Kiaa1412*、*N*-アセチルヘキソサミニダーゼの遺伝子の発現を詳細に解析した。

【方法】胎生 15 日、17 日、生後 0 日、7 日、14 日、21 日、7 週齢のマウスの全脳を摘出し、全 RNA を抽出、精製した。これを鋳型にして、逆転写酵素およびオリゴ dT プライマーを用いて、cDNA を調製した。各 Hyal ファミリー遺伝子及び各関連酵素遺伝子に特異的なプライマーを用いて、定量的リアルタイム PCR で各遺伝子の発現量を調べた。

【結果・考察】*Hyal2* は、胎児期から出生前後の脳の発達が進む時期に、その発現量の増加が検出された。調べた Hyal ファミリーの中では、*Hyal2* の発現量が最も高かった。これまでに、*Hyal2* の CS に対する分解活性は報告されておらず、マウス脳における CS 分解に中心的な役割を果たす酵素はまだ同定できていない。今後、どの酵素が主たる CS 代謝酵素であるのか、あるいは Hyal ファミリー以外に、新規の CS 分解酵素が存在するのか、検証を続けていく必要がある。

Analysis of the expression of hyaluronan/chondroitin sulfate-degrading enzymes in the mouse brain during development

Shuhei Yamada, Kazutaka Miwa, Shuji Mizumoto,

Department of Pathobiochemistry, Faculty of Pharmacy, Meijo University

Chondroitin sulfate (CS) chains have been demonstrated to play important roles in brains including promotion of neurite outgrowth, neural network formation, and cortical plasticity during a critical period in early development. CS is degraded predominantly in lysosomes. Hyaluronidases (Hyal), hyaluronan (HA)-degrading enzymes, are considered to act at the initial step of the CS metabolism. CS distributes in brains relatively in a large amount, whereas no Hyal family members are expressed in the brain of adult mice. Catabolic mechanism of CS and HA in brains remains unclear. In this study, the expression of Hyal family members as well as candidate genes, including *Kiaa1199*, *Kiaa1412*, and *N-acetyl hexosaminidases* in the mouse brain during development has been examined in detail.

Total RNAs were extracted from the brain samples at embryonic day 15 (E15), E17, postnatal day 0 (P0), P7, P14, P21, and week 7 (7W), and the cDNAs were synthesized. Quantitative real-time PCR was carried out using specific primers for *Hyal*s and other genes.

Hyal2 exhibited the highest expression among the four Hyal members in the mouse brain of all stages during development. Its expression increases during the preinatal period, being consistent with the period of brain development. The predominant CS-degrading enzyme(s) in the brain is still unclear. The possibility cannot be excluded that unidentified enzyme(s) with no homology with *Hyal*s may play a predominant role in CS catabolism.

キーワード：ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸

Key words: hyaluronan, chondroitin sulfate

半月板変性断裂におけるクラスター形成と細胞外器質構成成分の検討

児玉有弥、古松毅之、前原亜美、釜付祐輔、尾崎敏文

岡山大学医歯薬総合研究科 機能再建学講座
整形外科

半月板 inner 領域は無血管領域のため、inner 領域における半月板損傷は自然修復を期待しにくいとされる。一方で、半月板 inner 領域損傷においても、組織由来幹細胞が自然修復に関与する可能性が指摘されている。われわれは、半月板 inner 領域水平断裂に特徴的であるクラスター形成は自己修復能が活性化された結果であると考えた。本研究では、半月板内クラスター形成とその細胞外器質 (ECM) 構成成分を解析した。

変形性膝関節症に対して人工膝関節置換術を施行した症例から、内側・外側半月板を採取し (n = 26)、断裂形態で分類した。サフラニン O 染色にてクラスター形成が確認できたものに対して、I・II・III 型コラーゲン、SOX9、Aggrecan、decorin、versican の沈着を免疫組織学的に検討した。また、半月板 inner および outer 細胞をそれぞれ分離培養し、PCR により ECM 構成分子を中心とした遺伝子発現を解析した。

半月板変性断裂・水平断裂・縦断裂がそれぞれ 12・8・2 半月板であった。コントロールとして変性の少ない外側半月板 4 半月を使用した。サフラニン O 染色により赤染されるクラスター形成を水平断裂、変性断裂にそれぞれ 7 半月ずつ認め、いずれも inner 領域に存在していた。しかし、その他の断裂形態では確認できなかった。

クラスター形成は変性の進んだ半月板ほど高い頻度で確認でき、クラスター細胞は軟骨細胞様の形状を有していた。SOX9、II 型コラーゲンはクラスター細胞依存性に増加する傾向にあったが、Aggrecan は変性半月板での発現量は少なく、クラスター細胞依存的ではなかった。

過剰なメカニカルストレスに曝された半月板 inner 細胞は、生体防御反応としてクラスター形成を誘導している可能性が示唆された。

Cluster formation in the degenerative torn meniscus and its extracellular matrix component

Yuya Kodama, Takayuki Furumatsu, Ami Maehara, Yusuke Kamatsuki, Toshifumi Ozaki

Department of Orthopaedic Surgery,
Okayama University Graduate School

The outer region of the meniscus has a favorable healing potential after meniscal injury because of its vascular supply. However, the inner meniscus has a poor potential to heal after meniscal repair. In recent years, several authors have reported that meniscus-derived multipotent stem cells can contribute the intrinsic healing capacity after meniscal injury and degeneration. We considered that the cluster formation involved in the horizontal tear of the inner meniscus might have a key role in meniscal healing. In this study, we investigated the cluster formation and its extracellular matrix (ECM) component in the meniscus. Human menisci (n = 26) were obtained from patients, who underwent total knee arthroplasty, suffering from osteoarthritis of the knee. Cluster formations in meniscal samples were assessed by safranin O staining. The depositions of type I/II/III collagens, SOX9, Aggrecan, decorin, and versican were evaluated by immunohistological analyses. Meniscal cells were obtained from torn menisci by collagenase digestion. Expressions of ECM-related genes were investigated by PCR analyses in the inner and outer meniscus cells. Meniscal samples had degenerative tears (12), horizontal tears (8), and longitudinal tears (2 cases). Safranin O-stained cluster formations were specifically observed along with the degenerative and horizontal tears of the inner menisci. Cluster formations were observed in late stage osteoarthritic (OA) meniscus and cluster cells were chondrocytic morphology. SOX9 and type II collagen were more express in cluster area than no cluster area. On the other hand, Aggrecan was not express in cluster area especially. These result suggested that the presence of cluster formations indicated protective reaction in OA meniscus not bearing compressive loads.

キーワード： 変形性膝関節症、半月板、クラスター

Key words: Knee osteoarthritis, meniscus, cluster formation

プロコラーゲン特異的分子シャペロン HSP47 の機能の本質

The role of HSP47 as the procollagen-specific molecular chaperone

藤井一徳¹、多賀祐喜²、伊藤進也³、服部俊治²、永田和宏³、小出隆規¹

Kazunori K. Fujii¹, Yuki Taga², Shinya Ito³, Shunji Hattori², Kazuhiro Nagata³, Takaki Koide¹

¹早稲田大学 大学院先進理工学研究科 化学・生命化学専攻

¹Graduate School of Advanced Science and Engineering, Waseda University

²株式会社ニッピ バイオマトリックス研究所

²Nippi Research Institute of Biomatrix

³京都産業大学 タンパク質動態研究所

³Institute for Protein Dynamics, Kyoto Sangyo University

Heat-shock protein 47 (HSP47) は脊椎動物の小胞体に存在するプロコラーゲン特異的な分子シャペロンであり、プロコラーゲンの 3 重らせん部分に結合する。HSP47 欠失マウスは胎生致死となることから、少なくとも哺乳類において HSP47 はコラーゲンの生合成に必須である。これまでに、HSP47 が小胞体内腔でプロコラーゲンの凝集を阻害することが示されている。

Heat-shock protein 47 (HSP47) is an endoplasmic reticulum (ER)-resident procollagen-specific molecular chaperone that binds to the triple-helical portions during the procollagen folding. At least in mammals, HSP47 is an essential protein, because *hsp47*-null mice show an embryonic lethal phenotype. To date, HSP47 was shown to inhibit procollagen aggregation in the ER.

本研究では HSP47 が熱ショックタンパク質であることに着目し、「熱的に不安定なプロコラーゲンのフォールディング中間体を HSP47 が安定化する」という仮説の検証を試みた。

Here, we tested a hypothesis that HSP47 stabilizes the triple-helical intermediates of procollagen which are otherwise unstable at the body temperature.

通常温度 (37°C) 培養では、*hsp47*^{-/-}マウス胎児線維芽細胞 (MEF) が産生するプロコラーゲンの多くが小胞体内に滞留していた。また、一部分泌されたコラーゲンには過剰な翻訳後修飾が認められた。さらに、細胞外へのコラーゲン線維の沈着は、正常細胞 (*hsp47*^{+/+} MEF) よりも少なかった。

At the normal culture temperature of 37°C, unusual procollagen accumulation in the ER was found in the *hsp47*^{-/-} mouse embryonic fibroblasts (MEF). The cells also secreted over-modified procollagen molecules. In addition, collagen-fibril deposition was less obvious around the *hsp47*^{-/-} MEFs.

Hsp47^{-/-} MEF で観察される上記のような、コラーゲンの異常は、培養温度を 33°Cにまで低下させることで解消し正常化した。すなわち、低温での培養が、HSP47 のシャペロン機能を代替できることがわかった。この結果は HSP47 が小胞体内で、熱的に不安定なプロコラーゲンフォールディング中間体の 3 重らせん部分に結合しそれを安定化することで、単独では実現不可能な 3 重らせんへのフォールディングを可能たらしめていることを示すものである。

Such abnormalities in procollagen synthesis/maturation were resolved when the cells were cultured at the lower temperature of 33°C. The results indicate that the chaperone function of HSP47 can be replaced by lowering the culture temperature. The findings strongly support the hypothesis above.

キーワード：コラーゲン、HSP47、分子シャペロン

Key words: collagen, HSP47, molecular chaperone

The pro- α 1(V) collagen gene (*Col5a1*) is coordinately regulated by miR-29b with core promoter in cultured cells.

Juan Juan Zhang¹, Hiroyuki Yano², Takako Sasaki¹, Noritaka Matsuo¹, Hidekatsu Yoshioka¹

¹ Department of Matrix Medicine, Faculty of Medicine, Oita University

² Research Promotion Institute, Oita University

Collagens, which are the major constituents of extracellular matrix (ECM), are critical for the formation and function of the organs in the body. Type V collagen is a quantitatively minor subgroup and is incorporated into the fibrils of the more abundant type I collagen, acting as a regulator of the size and shape of fibrils. It is classified as a regulatory fibril-forming collagen. It is present in most connective tissue matrices. We previously already expounded the transcriptional regulation of *Col5a1*. This gene is involved in the ubiquitously expressed transcription factors Sp1 and NF-Y, which bind to the proximal promoters. To explain this regulation mechanism more clearly, we introduced microRNA (miR). miRNAs are evolutionarily conserved, endogenous small noncoding RNAs that work as post-transcriptional regulators of the gene expression through interaction with the 3'-untranslated region (3'UTR). Increasing evidence supports the role of miRNAs as key regulators of genes that are involved in fibrosis in organs. In the present study, we examined the involvement of miR-29 in the *Col5a1* gene using mouse MC3T3-E1 and NIH3T3 cells. We confirmed that, miR-29 regulated *Col5a1* endogenous mRNA expression and luciferase activity through binding to the 3'UTR. Furthermore, after the introduction of miR-29 knockdown using RNAi or knockout using the CRISPR/Cas9 system, this regulation ability was eliminated. These results suggest that miR-29 is involved in the regulation of type V collagen through binding to the 3'UTR.

Key words: type V collagen, microRNA, gene regulation

ウシ角膜由来VI型コラーゲン会合体コート上での細胞培養

鷹野 椋¹、佐藤 亜美¹、辛英哲^{1,2}、藤崎 ひとみ³、
服部 俊治³、今村 保忠^{1,2}

工学院大学¹大学院工学研究科化学応用学専攻

²先進工学部生命化学科

³ニッピバイオマトリックス研究所

ベスレムミオパチーやウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーは、VI型コラーゲンをコードする遺伝子のいずれかの変異によってミトコンドリア機能障害が起こり、発症すると考えられている。このことは、VI型コラーゲンが細胞外から細胞内へ作用することを示唆している。しかし、VI型コラーゲンが細胞に対して直接、どのように作用するのかは、明らかにされていない。我々はVI型コラーゲンの非酵素的な抽出法を検討してきた。角膜にはVI型コラーゲンが比較的多量に含まれているので、穏和な条件で抽出し、VI型コラーゲンを会合体として精製する方法を開発した。この精製法で得られたVI型コラーゲン会合体は組織中の存在状態に近いと考えられる。

本研究では、VI型コラーゲンの生理的機能を解明するために、VI型コラーゲン会合体コート上で細胞培養を行い観察した。細胞はヒト表皮角化細胞 (FEPE1L-8) 及びヒト胎児肺由来線維芽細胞 (TIG-1) を用いた。I, IV型コラーゲン、フィブロネクチンと比較すると細胞の接着、伸展、形態への影響は、FEPE1L-8 では、細胞接着数が少なく、伸展が遅い。TIG-1 では、細胞接着数には、大きな違いは見られないが、一部で細胞の凝集が見られた。また FITC 標識したVI型コラーゲン会合体コート上で細胞培養を行うと、VI型コラーゲン会合体を自身の周囲に集積した。この現象は、VI型コラーゲン会合体コート上での細胞の凝集が、このコラーゲンを介して細胞が結合するためと理解できる。ヒアルロン酸はVI型コラーゲンの会合体形成に関与することが報告されているが両者を添加したところ細胞の凝集が増強された。VI型コラーゲン会合体とヒアルロン酸の相互作用が関与する可能性がある。現在、VI型コラーゲンと相互作用するプロテオグリカンなどのECM成分との相互作用を検討している。

Cell culture on type VI collagen aggregates derived from bovine cornea

Ryo Takano¹, Ami Sato¹, Yonchol Shin^{1,2}, Hitomi Fujisaki³, Hattori Shunji³, Yasutada Imamura^{1,2}

Kogakuin University¹Graduate School of Engineering, ²School of Advanced Engineering, Department of Chemistry and Life Science,

³Nippi Research Institute of Biomatrix

Bethlem myopathy and Ullrich congenital muscular dystrophy can be caused by mutations in any of 3 genes encoding the subunits of collagen type VI. Type VI collagen deficiency is thought to provoke mitochondrial dysfunction and muscle cell apoptosis in patients. This indicates that type VI collagen in the extracellular matrix may affect the organelle from outside cell, but the direct action on cells has not been elucidated. We have developed a purification method of type VI collagen aggregates from bovine cornea which is relatively rich in the collagen. Since the method employed a milder extraction procedure without using any enzyme, it was expected that the collagen would retain the aggregate form similar to that in the tissue.

In this study, cells cultured on the type VI collagen aggregates were observed to elucidate the physiological function of the collagen. Human epidermal keratinocytes (FEPE1L-8) showed weaker adhesion to and less extension on the aggregates compared with those on other ECM components. On the other hand, no significant difference between the ECM components used was observed with human fetal lung fibroblasts (TIG-1). But TIG-1 cells on the type VI collagen aggregates assembled to form loose clumps at several parts in the culture. When the fibroblast cells were cultured on the aggregates labeled with FITC, the cells accumulated the aggregates around their very vicinity. The accumulated aggregates between cells may facilitate the clump formation. When mix of hyaluronic acid and the collagen were used as a culture substrate, the clump formation was enhanced. The interaction between the two ECM components may be involved in the enhancement. We are now investigating other ECM components such as proteoglycans as for possible interactions leading to the clump formation.

キーワード：コラーゲン会合体、VI型コラーゲン

Key words: collagen aggregates, type VI collagen

パルス電気刺激による皮膚線維芽細胞の増殖と細胞外マトリックス関連遺伝子発現への影響

Effects of pulsed electric stimulation on proliferation and extracellular matrix related gene expression of human skin fibroblasts

占部博也¹、片山友晶²、中村敦也²、新井浩司²
秋本龍二¹、神谷章平¹、市川秀之¹、西山敏夫^{1,2}

○Hiroya Urabe¹, Tomoaki Katayama², Atsuya Nakamura², Koji Y Arai², Ryuji Akimoto¹, Shohei Kamiya¹, Hideyuki Ichikawa¹, Toshio Nishiyama^{1,2}

¹ 株式会社ホームイオン研究所

¹ Homerion Laboratory Inc., Shibuya, Tokyo, Japan

² 東京農工大学農学部附属硬蛋白質利用研究施設

² Scleroprotein Res. Inst., Fac. of Agric., Tokyo Univ. of Agric. and Technol., Fuchu, Tokyo, Japan

【目的】電気刺激(ES)と皮膚細胞の関係については、表皮角化細胞の遊走、分化促進や創傷治癒の促進等が報告されている。創傷治癒において、線維芽細胞の増殖や細胞外マトリックス産生は重要な役割を果たしている。ESの線維芽細胞への作用を解析することは、ESの創傷治癒過程への影響を明らかにするために重要である。本研究では皮膚線維芽細胞にESを与えた時の、①細胞増殖、②細胞外マトリックス関連遺伝子発現に対する作用を検討した。

【Objectives】The phenomena of electric stimulation (ES) induced migration and differentiation of epidermal keratinocytes, furthermore enhancement of wound healing have been reported. The proliferation and the production of extracellular matrix of dermal fibroblasts were considered to play an important role in the process of wound healing. Research related to the effect of ES on dermal fibroblasts would be particularly meaningful to elucidate the mechanism of wound healing promoted by ES. In this study, we investigated effects of ES on ① proliferation and ② extracellular matrix related gene expression.

【方法】正常成人ヒト皮膚線維芽細胞を用いて通電の影響を検討した。細胞を6well plateに播種し、通電条件はパルス周波数4800Hz、電圧3Vと5Vで検討し(コントロールは0V)、通電時間は30分とした。通電2日後に細胞を回収し、細胞増殖率を測定した。同細胞からRNAを回収し、リアルタイム定量PCRによる細胞外マトリックス成分および細胞外マトリックス関連酵素の遺伝子発現解析を実施した。

【Methods】Normal adult human dermal fibroblasts (NHDFs) were used to investigate the effects of ES. NHDFs were cultured in 6-well plate and exposed to the electric field of 3V or 5V (control: 0V) at a frequency 4,800 Hz for 30minutes. After two days from electric stimulation, the rate of cell proliferation was determined. NHDFs were harvested and extracted mRNA to quantify gene expression of extracellular matrix and its related enzymes by quantitative real-time PCR.

【結果と考察】細胞の増殖率については、3V群及び5V群において有意な増殖促進が確認できた。遺伝子発現解析においては、5V群で線維性コラーゲンのI型コラーゲン $\alpha 2$ 鎖(COL1A2)、表皮-真皮結合部の基底膜成分であるVII型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖(COL7A1)と高分子ヒアルロン酸合成酵素であるヒアルロン酸合成酵素2(HAS2)の有意な遺伝子発現促進が確認できた。以上の結果から、パルス電気刺激により、線維芽細胞の増殖や細胞外マトリックス成分の発現が促進され、真皮組織形成が促進される可能性が示唆された。

【Results & Discussion】Both the 3V and the 5V stimulation enhanced the cell growth significantly as compared with 0V. The expressions of mRNA encoding COL1A2, COL7A1 and HAS2 were significantly up-regulated in the 5V stimulation. These data indicate that ES improves the proliferation of dermal fibroblasts and promotes the expression of dermal components, suggesting the enhancement of dermal tissue formation.

キーワード：電気刺激、線維芽細胞、コラーゲン

Key words: Electric Stimulation, fibroblast, collagen

ブタ各種臓器由来 I 型コラーゲンの性状解析

八木志乃海¹、田中啓友¹、多賀祐喜¹、遠山周吾²、
小林英司²、服部俊治¹

¹ 株式会社ニッピ バイオマトリックス研究所

² 慶応義塾大学 医学部 臓器再生医学寄附講座

臓器によりコラーゲン型の組成比率が異なり、組織の物性や細胞の特性維持に重要とされる。しかし、臓器ごとの単一型コラーゲンの性質の違いは明らかになっていない。また医療応用の面からブタに注目が集まっている。そこで我々はブタの心臓、脾臓、腎臓、肝臓、肺、皮膚それぞれから I 型コラーゲンを単離精製し、これを種々の比較分析に供した。まず円偏光二色性分析により、変性温度の比較を行った。結果、皮膚と比較し、内臓 I 型コラーゲンで変性温度が高いことが明らかになった。この結果から変性温度に影響を与えるヒドロキシプロリン (Hyp) の量に各臓器で違いがあることが示唆された為、次にアミノ酸分析を行った。結果、予想どおり、皮膚と比較し、内臓 I 型コラーゲンで Hyp の割合が高かった。加えて、ヒドロキシリジン (Hyl) の含有率も高く、糖鎖付加や架橋形成にも各臓器で違いがある可能性が示唆された。LC-MS を用いて、コラーゲン特有の翻訳後修飾アミノ酸 3-Hyp、4-Hyp、galactosyl hydroxylysine (GHL) や glucosyl galactosyl hydroxylysine (GGHL) を定量したところ、これらの量にも違いがみられ、特に 3-Hyp は皮膚と比較し、内臓に多く含まれていた。また、I 型コラーゲンは $\alpha 1$ 鎖 2 本、 $\alpha 2$ 鎖 1 本の 3 本鎖から成るが、LC-MS による $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 鎖の定量の結果、内臓で $\alpha 1$ 鎖の含有率が高いことが明らかになった。これは内臓 I 型コラーゲンで $\alpha 1$ homotrimer が多く含まれることを示唆する。さらに、濁度変化測定によりコラーゲンの線維形成プロファイル調べた結果、線維の形成速度や最終濁度 (線維の太さの指標) が各臓器で異なっていた。AFM による再生線維の観察では、形成線維の太さや線維束の状態にも違いがみられ、臓器特異性がみられた。これらの種々の性状解析の結果、各臓器によりコラーゲン型の組成比率が異なるのみならず、翻訳後修飾等により I 型コラーゲン自体の性質が異なり、臓器ごとにその特性が特異化されていることが判明した。

Characterization of porcine organ-derived type I collagen

Shinomi Yagi¹, Keisuke Tanaka¹, Yuki Taga¹, Shugo Tohyama², Eiji Kobayashi², Shunji Hattori¹

¹ Nippi Research Institute of Biomatrix

² Department of Organ Fabrication, Keio University School of Medicine

The composition of collagen is well known to be unique to each organ since the extracellular matrix is required for maintaining their appropriate physical properties and regulating their cellular activities. We focused on type I collagen and analyzed the properties of internal organ-derived collagens for comparison with skin collagen. Type I collagen was extracted and purified from porcine heart, spleen, kidney, liver, lung and skin. Circular dichroism analysis revealed higher denaturation temperatures of internal organ collagens compared to that of skin collagen. When the amount of hydroxyproline (Hyp) affecting thermal stability was determined by amino acid analysis, the Hyp contents were higher in internal organ collagens than in skin collagen. In addition, the contents of hydroxylysine (Hyl) in internal organ collagens were also high, suggesting that glycosylation and crosslinking may be different in each internal organ collagen. LC-MS analysis revealed that the amounts of 3-Hyp, 4-Hyp, galactosyl hydroxylysine (GHL), glucosyl galactosyl hydroxylysine (GGHL) were also different depending on organs. Moreover, the percentages of $\alpha 1$ chain of type I collagen were high in internal organ collagens when $\alpha 1/\alpha 2$ chain ratio was determined by LC-MS. This result indicates that internal organs contain $\alpha 1$ homotrimer abundantly compared to skin and suggests that homotrimer also affects thermal stability as well as Hyp. Furthermore, the kinetics of collagen fibril formation were different in each internal organ collagen, and AFM observation of collagen fibrils showed different morphology regarding fibril thickness and bundled structures. These results strongly suggest that the properties of type I collagen may be customized to each organ.

キーワード：コラーゲン、臓器特異性、ブタ

Key words: collagen, organ specificity, pig

色素上皮由来因子 (PEDF) による I 型コラーゲン認識機構

丸野 孝浩¹、河原 一樹²、平 和馬³、西村 光広⁴、
沖 大也²、高木 慶一²、浦長瀬 舞²、元岡 大祐⁴、
中村 昇太⁴、吉田 卓也²、大久保 忠恭²、小出 隆規³、
小林 祐次¹

¹ 大阪大学大学院 工学研究科、² 大阪大学大学院 薬学研究科³ 早稲田大学 先進理工学研究科、⁴ 大阪大学微生物学病研究所

色素上皮由来因子(PEDF, SERPIN F1)は神経栄養・保護活性および血管新生阻害活性を有する、非阻害性の SERPIN である。また、PEDF は、コラーゲン、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸など細胞外マトリックス(ECM)に結合する。すでに、コラーゲン 3 重らせんには配列特異的に結合することが明らかになっている[1]。一方、細胞表面受容体を含む多くの PEDF 結合分子が報告されているが、その作用メカニズムには未だに曖昧な点が多い。

今回我々は、マウス由来 PEDF と I 型コラーゲンモデルペプチドとの相互作用解析を行い、さらに両者の複合体の結晶構造を決定した。コラーゲンモデルとしては PEDF 結合配列を含む、 $\alpha 1\alpha 1\alpha 1$ 型ホモ 3 重らせんペプチドおよび $\alpha 2\alpha 1\alpha 1$ の鎖ずれ構造を取るヘテロ 3 重らせんペプチド[2]を用いた。得られた複合体構造より、神経栄養および血管新生阻害活性を担うとされている PEDF 上の領域は、コラーゲンとの結合により覆い隠されることが分かった。一方、PEDF が結合するコラーゲン上の領域には、N-テロペプチドとの間に架橋を形成するリジン残基が存在する。このことから、PEDF はリシルオキシダーゼと競合することで I 型コラーゲンの架橋形成を制御し、ECM の構造を変化させている可能性が示唆された。

[1] Sekiya *et al.* (2011) *J. Biol. Chem.* **286**, 26364-26374.

[2] Taira *et al.* (2015) 結合組織学会 (品川)

Structural Basis of Type I Collagen Recognition by Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF)

Takahiro Maruno¹, Kazuki Kawahara², Kazuma Taira³,
Mitsuhiro Nishimura⁴, Hiroya Oki², Keiichi Takaki²,
Mai Uranagase², Daisuke Motooka⁴, Shota Nakamura⁴,
Takuya Yoshida², Tadayasu Ohkubo², Takaki Koide³,
Yuji Kobayashi¹

¹ Grad. Sch. of Eng., Osaka Univ., ² Grad. Sch. of Pharm. Sci., Osaka Univ., ³ Grad. Sch. of Adv. Sci. and Eng., Waseda Univ., ⁴ Res. Inst. for Micro. Dis, Osaka Univ.

Pigment epithelium-derived factor (PEDF, SERPIN F1) exerts multifaceted functions such as neurotrophic and anti-angiogenic activities. PEDF also interacts with extracellular matrix (ECM) components including collagen [1], heparin sulfate, and hyaluronan. Potential PEDF receptors have been also reported. However the mechanisms of actions of PEDF via multimodal interactions are still obscure.

In this study, we characterized the interaction between murine PEDF and model peptides of type I collagen and determined the crystal structures of their complex. The used peptides were synthetic homo- and hetero-trimeric triple-helical peptides with the chain registries of $\alpha 1\alpha 1\alpha 1$ and $\alpha 2\alpha 1\alpha 1$ [2], respectively.

The complex structures revealed that the regions responsible for the PEDF's neurotrophic and anti-angiogenic activities were hidden in the complex with collagen. In addition, the PEDF-binding region contained lysyl residue known to be involved in the inter-molecular cross-linking with N-telopeptide, and lysyl oxidase-docking to collagen were suggested to be competed with PEDF. Therefore, we speculate that PEDF would modulate ECM structure by regulating type I collagen cross-linking reaction.

[1] Sekiya *et al.* (2011) *J. Biol. Chem.* **286**, 26364-26374.

[2] Taira *et al.* (2015) the 48th annual meeting of the JSMBM (Shinagawa)

キーワード： I 型コラーゲン、PEDF、分子間架橋

Key words: Type I collagen, PEDF, cross-linking

コラーゲン特異的カルバミル化産物 hydroxyhomocitrulline の同定とそのコラーゲン架橋形成への影響

多賀祐喜¹、田中啓友¹、濱田千江子²、楠畑雅¹、後藤希代子¹、服部俊治¹

¹株式会社ニッピ バイオマトリックス研究所

²順天堂大学 腎臓内科

カルバミレーションは、尿素から生成するイソシアン酸がタンパク質のアミノ基と反応することで起こり、タンパク質の構造、機能の変化を引き起こす。また、この蓄積性の翻訳後修飾は腎機能、加齢と関連し、心血管疾患などの一因ともなり得ることから近年注目されている。主なカルバミル化産物として Lys 由来の homocitrulline (HCit) が知られているが、コラーゲン特有の hydroxylysine (Hyl) のカルバミル化についてはこれまで全く知見がない。そこで本研究では、Hyl のカルバミル化産物 (hydroxyhomocitrulline (HHCit) と命名) の同定およびその詳細な解析を行った。

まず、コラーゲンから HHCit 画分を精製し、超高分解能質量分析装置で解析することにより、生理的条件下で HHCit が存在することを証明した。また、血中 HHCit 濃度が腎不全患者で有意に高いことも示された。最近、HCit が加齢とともにコラーゲン中で蓄積することが報告されたが、今回、HHCit も加齢により皮膚、骨、腱由来コラーゲンで増加し、さらに各組織でその生成率が異なることが明らかとなった。*in vivo* および *in vitro* でのカルバミル化反応を行った結果、その HHCit 生成の組織特異性は生体内でのみ生じ、HHCit は架橋形成部位で優先的に生成することが示された。そこで、*in vivo* でカルバミル化させた組織で架橋分析を行い、その結果、成熟架橋の顕著な減少を確認することができた。このコラーゲン架橋の形成阻害作用から、Hyl のカルバミレーションは組織の物理的強度に影響を及ぼす可能性もある。今後はさらに、HHCit がコラーゲンの構造、機能に与える影響に注目し研究を進めていく。

キーワード：コラーゲン、カルバミレーション、架橋

Identification of a collagen-specific carbamylation product, hydroxyhomocitrulline, and its impact on collagen cross-linking

Yuki Taga¹, Keisuke Tanaka¹, Chieko Hamada², Masashi Kusubata¹, Kiyoko Ogawa-Goto¹, Shunji Hattori¹

¹ Nippi Research Institute of Biomatrix

² Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Juntendo University, Faculty of Medicine

Urea-derived cyanate reacts with primary amines in protein, which changes protein structure and function. This cumulative post-translational modification, called “carbamylation”, is associated with aging and kidney function and is a risk factor for various diseases, including cardiovascular disease. Although homocitrulline (HCit) formed from Lys is known as a major carbamylation product, there was no study analyzing carbamylation of hydroxylysine (Hyl) that is a collagen-specific amino acid. In the present study, we performed identification and detailed analysis of a Hyl-derived carbamylation product, named hydroxyhomocitrulline (HHCit).

We demonstrated the presence of HHCit under physiological conditions by MS/MS analysis of a HHCit fraction purified from collagen using ultra-high resolution MS. Blood HHCit level was significantly high in dialysis patients. HHCit accumulated in skin, bone, and tendon collagens as reported for HCit, and different accumulation among the tissues was observed for HHCit, but not HCit. *In vivo* and *in vitro* carbamylation of collagen revealed that the tissue specificity of HHCit formation arises only in tissue and that HHCit preferentially generates at cross-linking sites. We performed cross-link analysis of *in vivo* carbamylated tissues and proved that Hyl-derived mature cross-links are decreased by carbamylation. The data provide strong evidence that Hyl carbamylation competitively inhibits collagen cross-linking, suggesting its effects on mechanical properties of connective tissue. We will further investigate HHCit with focus on its impact on structure and function of collagen.

Key words: collagen, carbamylation, cross-link

一般演題（ポスター）

CD73 は Emmprin と複合体を形成し線維芽細胞からの MMP-2 産生に關与する

青木光希子¹、古賀佳織¹、宮崎健¹、濱崎慎¹、越川直彦²、尾山 大明³、秦裕子³、鍋島一樹¹

福岡大学医学部病理学講座¹、神奈川県立がんセンター臨床研究所²、東京大学医科学研究所 疾患プロテオミクスラボラトリー³

[目的] 癌細胞の浸潤・増殖においては、癌と線維芽細胞の extracellular matrix metalloproteinase inducer (emmprin) を介した相互作用が重要である。しかし、emmprin を介した線維芽細胞からの MMP-2 産生の正確な機序はまだ分かっていない。Emmprin 機能阻害活性を有する Peptide を用いた先行実験にて、細胞膜上で emmprin と複合体を形成する分子の存在が推定された。そこで、質量分析による emmprin 複合体解析を行い、癌細胞と線維芽細胞を共培養した際に検出された分子の中から CD99 および CD73 を選出し、線維芽細胞からの MMP-2 の産生調整に關わるかについて検討を行った。

[方法・結果] 類上皮肉腫の細胞株 ST257 と、不死化した線維芽細胞細胞株 ST353i を用いて実験を行った。免疫沈降により、CD73 または CD99 と emmprin との複合体形成を確認した。癌細胞と線維芽細胞の共培養下で siRNA を用いて CD99 を抑制しても MMP-2 の産生は抑制されなかったが、CD73 を抑制したところ MMP-2 の産生は有意に減少した。蛍光免疫染色および Proximity ligation assay 法においても CD73 と emmprin の共発現が確認された。CD73 特異的酵素活性阻害剤(APCP)では MMP-2 の産生抑制は見られなかったが、CD73 の中和抗体による阻害では MMP-2 の産生は減少した。また、免疫染色を用いてヒトがん組織における CD73 と emmprin 発現を観察した。

[結語] CD73 は癌細胞と線維芽細胞の共培養下で emmprin と複合体を形成し、線維芽細胞からの MMP-2 産生調節に關与している。

CD73 complexes with EMMPRIN to regulate fibroblast MMP-2 production

M. Aoki¹, K. Koga¹, M. Miyazaki¹, M. Hamasaki¹, N. Koshikawa², M. Oyama³, H. Kozuka-Hata³, K. Nabeshima¹

¹Department of Pathology, Fukuoka University Hospital and School of Medicine; ²Division of Cancer Cell Research Kanagawa Cancer Center Research Institute; ³Medical Proteomics Laboratory, Institute of Medical Science, University of Tokyo

[Objective] During the process of cancer cell invasion and proliferation, cancer cell need interactions with fibroblasts via extracellular matrix metalloproteinase inducer (emmprin). However, the precise mechanisms by which emmprin from tumor cells acts on fibroblasts have not been determined. Previous works with emmprin inhibitory peptides suggested that cell surface proteins form complexes with emmprin. By using mass spectrometry we searched for the molecules that form a complexes with emmprin that regulate matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in tumor cell co-culture with fibroblasts. CD99 and CD73 were identified, and we investigated their role in MMP-2 production in co-cultures.

[Methods and results] Epithelioid sarcoma (ST257) and immortalized fibroblast (ST353i) cell lines were used. Emmprin complex formation with CD99 or CD73 was confirmed by immunoprecipitation. In tumor cell co-culture with fibroblasts, CD73 specific siRNA suppressed MMP-2 production, but CD99 specific siRNA did not. Complex formation between CD73 and emmprin was also examined by fluorescent immunostains and proximity ligation assay. CD73 specific enzymatic activity inhibitor (APCP) did not suppress MMP-2 expression, while CD73 neutralizing antibody reduced MMP-2 production from fibroblasts. Immunohistochemically, CD73 and emmprin expression were observed in human tumor tissues.

[Conclusion] CD73 forms a complex with emmprin in tumor cell co-culture with fibroblasts, and regulates MMP-2 production.

細胞外マトリックス・テネイシン X 欠損による肝障害抑制機構

松本健一¹、梶谷尚世^{1,2}、川上浩平²

¹島根大学 総合科学研究支援センター 生体情報・RI 実験部門

²島根大学 総合科学研究支援センター 実験動物部門

我々は、細胞外マトリックス・テネイシン X (TNX) 欠損マウスに高リン高カルシウム配合高脂肪食を与えたところ、TNX 欠損マウスにおいて肝臓組織における炎症や線維化が抑制されることを組織化学的手法により個体レベルで明らかにし、第 47 回の本大会において報告した。今回の発表では、高脂肪食負荷した野生型マウスや TNX 欠損マウスの肝臓において、炎症系 (*Tgfb1*, *Tnf*, *Il1b*, *Ccl2*) や線維化のマーカー (*Calla2*, *Acta2*) の遺伝子発現を定量 PCR により明らかにしたので報告する。高脂肪食負荷野生型マウスに比べ高脂肪食負荷の TNX 欠損マウスにおいて、*Tgfb1*, *Tnf*, *Il1b*, *Ccl2*, *Calla2* の発現が肝臓において抑制されていた。興味深いことに、普通食採餌の TNX 欠損マウスにおいて *Acta2* の発現が高かった。次に、野生型マウスと TNX 欠損マウスからマウス由来胚性線維芽細胞 (MEF) やチオグリコール酸誘導マクロファージを調整し、リポ多糖 (LPS) やパルミチン酸 (PA)・グルコース (Glc) の刺激を行い、マーカー遺伝子の発現を定量 PCR により調べた。その結果、LPS 刺激や PA・Glc 刺激の TNX 欠損 MEF やマクロファージにおいて、野生型のそれらと比べて、*Ccl2* の発現抑制が明らかとなった。以上のことより、高脂肪食負荷野生型マウスに比べて TNX 欠損マウスの肝臓で見られる炎症反応の抑制は、TNX 欠損マクロファージや MEF 細胞を用いた培養系においても確認された。今後、LPS や PA・Glc で刺激を行った TNX 欠損マクロファージに見られる炎症反応の抑制機構に関与するシグナル伝達経路を明らかにする予定である。

Suppression of hepatic dysfunction by tenascin-X deficiency

Ken-ichi Matsumoto¹, Naoyo Kajitani^{1,2}, Kohei Kawakami²

Department of Biosignaling and Radioisotope Experiment¹, Department of Experimental Animals², Interdisciplinary Center for Science Research, Shimane University

In the 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Matrix Biology & Medicine, we demonstrated suppression of hepatic dysfunction such as inflammation and fibrosis in tenascin-X-deficient (TNX^{-/-}) mice compared to wild-type (WT) mice after high-fat and cholesterol diet with high phosphorus and calcium (HFD) administration by immunohistochemical analyses. In the present study, we investigated the gene expression of inflammatory makers (*Tgfb1*, *Tnf*, *Il1b*, *Ccl2*) and fibrosis markers (*Calla2*, *Acta2*) in the liver after HFD administration with quantitative real-time PCR analyses. Consistent with previous immunohistochemical data, the expression of *Tgfb1*, *Tnf*, *Il1b*, *Ccl2*, and *Calla2* was suppressed in TNX^{-/-} mice compared with that of WT mice. Interestingly, the expression of *Acta2* in normal diet (ND)-fed TNX^{-/-} mice was high. Next, we prepared mouse embryonic fibroblasts (MEFs) and thioglycollate-elicited peritoneal macrophages from WT and TNX^{-/-} mice. Subsequently, MEFs and macrophages were stimulated by lipopolysaccharide (LPS) or palmitate with glucose, and then expression of each marker gene was investigated by real-time PCR. Consequently, expression of *Ccl2* was suppressed in TNX^{-/-} MEFs and macrophages compared with that in WT MEFs and macrophages stimulated by LPS or palmitate with glucose. The suppression of inflammation observed in liver of HFD-fed TNX^{-/-} mice was confirmed in TNX^{-/-} MEFs and macrophages stimulated by LPS or palmitate with glucose. Hereafter, we will attempt to disclose signal transduction pathway involved in suppression of inflammatory response in TNX^{-/-} macrophages stimulated by LPS or palmitate with glucose.

キーワード：テネイシン X、炎症反応

Key words: tenascin-X, inflammatory response

マウス歯胚形成過程における HMGA2 の発現

小玉裕樹¹、美原希美²、前田宗宏¹、富永徳子³、中原貴²、添野雄一⁴、今井一志²

日本歯科大学生命歯学部¹ 歯科保存学講座、² 生化学講座、³ 発生・再生医学講座、⁴ 病理学講座

High mobility group A2 (Hmga2) は、胎生期末分化間葉細胞に特異的な転写因子で、幹細胞形質の維持に働くと考えられている。しかし、歯胚形成との関連はほとんど不明である。本研究では、マウス歯胚形成過程（下顎第一大臼歯）における Hmga2 の発現と局在を免疫組織学的に解析した。

歯胚形成の初期（胎生 12、13 日；蕾状期）では、原始口腔上皮細胞と周囲間葉細胞に強い陽性反応を示した。帽状期（胎生 14、15 日）ではエナメル器、歯乳頭、歯小囊に陽性であった。鐘状期（胎生 16-18 日）において、内エナメル上皮の陽性反応は急速に低下したが、cervical loop と歯小囊における発現は高く保たれていた。出生後の歯胚（0-5 日）では Hmga2 陽性細胞は徐々に減少した。歯胚形成過程を通じ、歯乳頭では継続的に一部の細胞が陽性反応を示した。また、上記の染色反応は、頬側に比べ舌側で著明であった。

以上の結果より、Hmga2 は歯胚に発現し、その局在は歯胚形成過程とともに大きく変化することが明らかとなった。陽性反応は間葉細胞に加えて、原始口腔、エナメル器、cervical loop を構成する上皮細胞にも認められたことから、Hmga2 は歯胚の形成と発育に密接な関連をもつ可能性が示唆される。

Expression of HMGA2 in mouse tooth germ development

Yuki Kodama¹, Nozomi Mihara², Munehiro Maeda¹, Noriko Tominaga³, Taka Nakahara³, Yuuichi Soeno⁴, Kazushi Imai²

Departments of ¹Endodontics, ²Developmental and Regenerative Dentistry, ³Pathology, and ⁴Biochemistry, The Nippon Dental University School of Life Dentistry at Tokyo

High mobility group A2 (Hmga2) is considered to be specific in undifferentiated mesenchymal cells of embryo and transcriptionally maintains phenotypic properties of stem cells. However, almost nothing is known about the expression in tooth germ. In this study, we immunohistochemically analyzed expression of Hmga2 in tooth germ of a lower first molar of mice.

In the early phase (12 and 13 dpc embryos, bud stage), Hmga2 was strongly detected in primitive mouth epithelial cells and surrounding mesenchymal cells. At cap stage (14 and 15 dpc embryos), enamel organ, dental papillae and dental follicle were stained. The staining was rapidly decreased in inner enamel epithelium at bell stage (16-18 dpc embryos), but apparently positive in cervical loop and dental follicle. The Hmga2-positive cells after birth (0-5 pp) were gradually decreased. Dental papillae continuously included the positive cells throughout tooth germ development. These staining reactions were predominant at the lingual site of tooth germ compared with the buccal site.

These results demonstrate that Hmga2 is expressed in tooth germ and its localization is dynamically changeable during tooth genesis. The fact that Hmga2 was positive in epithelial cells of primitive mouth, enamel organ and cervical loop in addition to mesenchymal cells suggests a close association of Hmga2 expression in formation and development of tooth germ.

キーワード： Hmga2、歯胚

Key words: Hmga2, tooth germ

小林 孝^{1,2}、柿崎育子¹、野坂大喜²、工藤 海²、中村敏也²

Takashi Kobayashi^{1,2}, Ikuko Kakizaki¹, Hiroyuki Nozaka², Kai Kudo², Toshiya Nakamura²

1. 弘前大・院医・高度先進医学研究セ・糖鎖工学
2. 弘前大・院保・生体検査科学

¹ Dept. of Glycotechnol. Ctr. for Adv. Med. Res., Grad. Sch. of Med., Hirosaki Univ. ² Dept. of Biosci. Lab. Med., Grad. Sch. of Health, Hirosaki Univ.

軟骨は、神経、血管、リンパ管を欠く組織であることから、これらの組織の発生・成長を抑制する因子が存在していると古くから考えられていた。軟骨に豊富なコンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) は、血管の形成に抑制的であると考えられてきたが、その詳細は明らかとなっていない。我々は、サケ鼻軟骨由来の CSPG (主としてアグリカン) に血管内皮細胞の増殖や接着、さらには管腔形成の抑制作用があることを見出した。また、鶏卵漿尿膜アッセイでも血管形成の抑制がみられたことから、CSPG は、血管新生に対して抑制的な作用があると考えられる。一方、プロテアーゼで前処理した CSPG では、阻害効果に影響が見られなかったが、コンドロイチナーゼ処理した CSPG では、阻害作用が消失することからコンドロイチン硫酸 (CS) 鎖が重要であると考えられる。そこで、CS の硫酸基の違いによる影響を調べたところ、脱硫酸化 CS では、阻害作用が見られず、硫酸化 CS では、6 硫酸基より 4 硫酸基を多く含む CS の方がより強い阻害活性を示した。さらに、分子量についても検討した結果、低分子の CS の方が高分子の CS よりも強い阻害作用を示すことがわかった。これらの結果から、CS の構造解析が、抗血管新生作用のメカニズム解明の手がかりとなると思われる。

Because cartilage lacks nerves, blood vessels, and lymphatic vessels, it is thought to contain factors that inhibit the growth and development of those tissues. Chondroitin sulfate proteoglycans (CSPG) are a major extracellular component in cartilage and are thought to inhibit the blood vessel formation. However, their role in blood vessel formation is largely unknown. We previously showed that the treatment of salmon PG inhibited endothelial cell growth and *in vitro* tube formation. In addition, PG treatment also inhibited the vessel formation in the chick chorioallantoic membrane, suggesting that CSPG has an anti-angiogenic role. The anti-angiogenic activity was derived from CS in the salmon PG but not the core protein. Then we investigated a relationship between CS structure and anti-angiogenic activity. CS with 4-*O*-sulfate showed higher inhibitory activity than 6-*O*-sulfate, while desulfated CS showed little activity. We also found that lower molecular weight CS has higher inhibitory activity. Our results suggest that a specific structure of CS would be a key to understanding its anti-angiogenic activity.

キーワード： プロテオグリカン、コンドロイチン硫酸 Key words: proteoglycan, chondroitin sulfate

ラット腎臓基底膜に対するスンクスモノクローナル抗体の作製

佐渡義一¹、友野靖子²、井上聡子²、米澤朋子¹、大橋俊孝¹

¹ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科分子医化学
² 重井医学研究所

マウス、ラットの基底膜の研究にはそれを構成する蛋白質に対するモノクローナル抗体 (mAb) が必須である。しかし、mAb はマウス、ラットを用いて作製されるため、マウス、ラット抗原は免疫原性が低く、目的に合った mAb が確立できないことが多い。この点を解決するために、食虫類スンクス (ジャコウネズミ) でラット基底膜に対する mAb を作製することを行った。ラット腎臓から取り出した基底膜 (糸球体基底膜、尿細管基底膜、毛細管基底膜を含む) をコラゲナーゼで可溶化し、ゲルフィルトレーションにかけ、IV 型コラーゲンの NC1 領域を主成分とする画分を分離して抗原とした。抗原と FCA を用いてエマルジョンを作製して、スンクス尾根部筋肉内に注射し、17 日後に腫大した傍大動脈リンパ節、仙骨リンパ節を取り出し、スンクス融合パートナー細胞と電気融合法で細胞融合を行った。ラット腎臓基底膜を染色するスンクス mAb を 25 個確立した。これらの mAb を性格付けしたところ IV 型コラーゲンの NC1 領域に対する抗体のほかパーレカンに対する抗体、抗原不明の抗体があった。これらのスンクス抗体の中にはラット IV 型コラーゲン $\alpha 1/1/2$ 鎖 NC1 領域のネイティブ抗原に反応する抗体があった。これらの抗体はラット、マウスでは得られなかったものであることからラット、マウスの基底膜の研究に有用である。

Generation of suncus monoclonal antibodies to rat renal basement membranes

Yoshikazu Sado¹, Yasuko Tomono², Satoko Inoue², Tomoko Yonezawa¹, Toshitaka Oohashi¹

¹ Department of Molecular Biology and Biochemistry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan.

² Shigei Medical Research Institute

Monoclonal antibodies (mAbs) are necessary to study mouse and rat basement membranes, however, mouse and rat antigens are non-immunogenic or less immunogenic to mice and rats that are usually used for generating mAbs. To solve the problem, suncuses (*Suncus murinus*, house musk shrew) were used as mAb-generating animals. Rat renal basement membranes were obtained and solubilized by collagenase digestion. The sample was then applied to a gel filtration column and type-IV collagen NC1-rich fraction was obtained and used as antigen. Antigen emulsion with FCA was injected into suncus tail base intramuscularly. 17 days later, enlarged para-aortic and sacral lymph nodes were collected and fused with suncus fusion partner cells by an electro-fusion method. Total 25 kinds of suncus mAbs to rat basement membrane were established. Characterization of these antibodies was done and found there were antibodies to NC1 domains of type-IV collagen, perlecan, and unidentified antigens. In particular mAbs to rat NC1 domain of $\alpha 1/1/2$ molecule were present and these antibodies were the first monoclonal antibodies which were able to stain native (non-denatured) molecule. They are useful in the study of mouse and rat basement membranes.

キーワード： スンクスモノクローナル抗体、基底膜

Key words: suncus monoclonal antibody, basement membrane

Leptospira interrogans 感染ハムスターにおける腎小体病変と腎糸球体基底膜の変化

美名口 順¹、武智江梨¹、小村 淳²、村田 亮²、菊池直哉²

酪農学園大学 獣医学群¹組織解剖学、²獣医細菌学

レプトスピラは世界的に分布している人獣感染症起因菌の一つであるが、疾病制御が不十分なまま現在に至る。罹患動物は腎不全や肝障害を呈し、急性例では死に至る。ワクチンによる予防が効果的であるが、血清型間の免疫学的交差性が乏しく、疾患の基礎的な病態解明が望まれている。今回は近年とくに問題になっている病原性レプトスピラである *Leptospira interrogans* を接種したハムスターの腎臓について、病理組織学的に解析したので報告する。8週齢のシリアンハムスターに *L. interrogans* 213K株を 10^4 cell 腹腔内に接種し、13日で死亡した個体および28日まで生存した個体について、腎臓をホルマリン固定してパラフィン包埋し、病理組織学的に解析した。さらにそのブロックから戻し電顕法により超微細構造を観察した。腎小体は接種後13日、28日で拡大し、28日では糸球体の縮小が見られた。ボウマン腔は接種後13日で拡大し、28日では13日より拡大していた。電子顕微鏡で糸球体を詳細に観察した結果、とくに接種後13日で糸球体基底膜の菲薄化および消失が顕著で、足細胞の二次突起の消失や融合による肥厚が見られた。28日でも同様の傾向が見られたが軽度であった。これらの結果から、レプトスピラ症における腎障害の一つの原因として *L. interrogans* により糸球体基底膜が破壊され、血液尿関門が破綻していることが示唆された。

Renal corpuscle morphology and basement membrane of renal glomerulus on Syrian hamster infected *Leptospira interrogans*.

Jun Minaguchi¹, Eri Takechi¹, Jun Komura², Ryo Murata², Naoya Kikuchi²

Laboratory of¹Microanatomy and²Veterinary Bacteriology, School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University

Leptospirosis is an important zoonotic disease caused by spirochetes of the genus *Leptospira*. Leptospirosis has emerged as the most widespread zoonotic disease worldwide. The disease varies from a self-limited flu-like illness to an acute life-threatening infection with kidney and liver failure. Animal vaccines against leptospirosis are available, do not promote cross-reactivity against serovars that are not included in the preparation. It is desired to clarify the basic pathological condition of leptospirosis because immunological cross-reactivity between serotypes is poor. In this study, we observed the kidney of Syrian hamster infected with *Leptospira interrogans*. Syrian hamsters at 8 weeks of age were inoculated intraperitoneally with *L. interrogans* 213K strain. Renal corpuscle expanded at 13 day and 28 day after inoculation while the glomeruli contracted at 28 day after inoculation. Transmission electron microscopy showed that the basement membrane of glomeruli was thin or discontinuous, and pedicels of podocytes eliminated or fused, especially at 13 day after inoculation. These results suggest basement membrane was destructed and then blood-urine barrier was collapsed by *L. interrogans* infection.

キーワード：腎臓、基底膜、レプトスピラ症

Key words: Kidney, Basement membrane, Leptospirosis

糖尿病性腎症早期における ECM の変遷解析

赤塚愛里¹、村澤裕介²、王碧昭¹

¹筑波大学大学院、生命環境科学研究科、生物資源科学

²国立研究開発法人 長寿医療研究センター

背景：糖尿病性腎症(DN)は近年、我が国における透析治療導入の原疾患第一位である。透析治療は、様々なリスクがあり、多大な時間と費用を費やさねばならないため、DN 治療法の開発は患者の QOL の向上に必須である。DN 腎では、基底膜の細胞外マトリクス (ECM) タンパクの変性が起こり、線維症を誘発し、長期的には腎機能不全を引き起こすとされている。よって本研究では、DN 腎症における糸球体 ECM に着目し、DN 発症期間における腎障害と ECM の相互関係の解明を目指す。

方法・結果・考察：まず糖尿病誘発剤 STZ (ストレプトゾトシン) を腹腔内投与することにより、早期 DN モデルマウスを作成した。一方、クエン酸緩衝液を投与したマウスをコントロールとした。投与 2、4 週間後、コントロールと比較して、腎組織の ECM 変化を解析した。組織染色の結果、DN 早期の時点で既に ECM 蓄積が始まっていることが明らかとなった。さらに、腎皮質の抽出タンパクの解析により、DN 腎における基底膜 ECM (IV 型コラーゲン、ラミニン) の低分子化と、間質系 ECM (I 型コラーゲン、フィブロネクチン) の高分子化が観察され、濾過機能を司る基底膜 ECM の構造破壊 (低分子化) と間質組織由来の ECM の線維化 (高分子化) が示唆された。つまり、DN 腎でみられる過剰な ECM の蓄積は、いくつかの ECM の破壊と再構成を繰り返した過程から生じる結果であろうと推測される。

また、マクロファージの浸潤をはじめとする炎症関連因子の存在と MMP-9 の活性上昇が認められたことから、ECM 変遷に炎症が寄与する可能性が示唆された。

さらに、DN 腎糸球体で炎症誘発性 ECM の蓄積が認められ、これが DN 早期での病態悪化に関わるのはいかと思える。

Analysis of ECM transition in the early stage of diabetic nephropathy

Airi Akatsuka¹, Yusuke Murasawa², Pi-Chao Wang¹

¹ Biological resource science, Graduate school of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba

² National Center of Geriatrics and Gerontology

Background: Diabetic nephropathy (DN) is a common underlying disease for dialysis patients. Although dialysis therapy is widely adopted now, it is time-consuming and causes patients' financial burden. In order to improve patients' QOL, to develop the novel therapeutic strategies for DN is indispensable. Extracellular matrix (ECM) modification has been noticed to occur to glomerular basement membrane (GBM) and its changes induced tissue pathogenesis such as fibrosis or renal dysfunction. Here we focused on the investigation on glomerular-related ECM to elucidate the interaction between ECM and nephropathy on the DN progression.

Methods • Results • Discussion:

The early stage DN model mice were established by injecting STZ (streptozocin) to mice. After 2 and 4 weeks injection, mice were dissected and kidneys were removed and subjected to further treatment for investigations on ECM transition by HE, PAS, MT, immune staining and dot blot at time intervals. Mice injected with citric acid buffer were used as control. The results of histological experiments showed that ECM accumulation in glomeruli had already appeared at the early stage of DN progression. Moreover, dot blot analysis revealed an increment of low molecules of main ECMs in GBM such as type IV collagen and laminin, while an increment of high molecules of interstitial ECM such as type I collagen and fibronectin, which implies that the structural disruption of the main Glomerular basement ECM and fiber assembly of interstitial ECM in DN glomeruli. Thus, we suggest that the unordinary ECM accumulation might be due to the repeated processes of several kinds of ECM remodeling or reconstitution during DN progression. Furthermore, infiltration of macrophage, its related factors and activation of MMP-9 were observed in DN glomeruli, which suggested that inflammation can partly contribute to ECM transition. And pro-inflammatory ECM components were also observed in DN glomeruli, which may be related to DN progression.

キーワード：糸球体基底膜、線維化、炎症

Key words: GBM, fibrosis, inflammation

放射線による CTGF 発現増加における microRNA の役割

The role of miRNA involved in CTGF expression on ionizing radiation

矢野 博之¹、濱中 良志^{3,4}、太田 三紀³
張 娟娟²、松尾 哲孝²、吉岡 秀克²

Hiroyuki Yano¹ Ryoji Hamanaka^{3,4} Miki Nakamura³
Juan Juan Zhang² Noritaka Matsuo² Hidekatsu Yoshioka²

¹大分大学 全学研究推進機構

¹ Research Promotion Institute, Oita University

²大分大学 医学部 マトリックス医学講座

² Department of Matrix Medicine, Faculty of Medicine, Oita University

³大分大学 医学部 細胞生物学講座

³ Department of Cell Biology, Faculty of Medicine, Oita University

⁴大分県立看護大学 人間科学講座

⁴ Department of Human Sciences, Oita University of Nursing and Human Sciences

[目的] 放射線による線維化(RIF)は、I型コラーゲン等の細胞外マトリックス(ECM)構成因子の過剰な蓄積の結果と考えられているが、RIFプロセスを促進するサイトカイン等、詳細な遺伝子発現機構について解明されていない。また、microRNA(miRNA)と呼ばれる20塩基程の低分子RNAが、転写後に多くの遺伝子の翻訳や転写を負に調節することが報告されている。RIFプロセスにおいてもmiRNAが重要な役割を担うことが示唆されるが、RIFプロセスに関連するmiRNAは、まだ報告されていない。そこで本研究では、TGF-βの下流にあり、細胞外マトリックスの発現に関与すると考えられているCTGFへの放射線への影響、ならびにそれに関与するmiRNAについて検討した。

【Background】 Radiation induced fibrosis (RIF) is thought to involve the excessive accumulation of collagen and other extracellular matrix (ECM) components; however, the mechanisms underlying cytokines expression that promote the RIF process are not yet fully understood.

On the other hand, MicroRNAs (miRNAs) have recently been discovered to be a new class of posttranscriptional repressors of many genes. It has been suggested that miRNAs play essential roles in the RIF process. In this study, we investigate whether ionizing radiation affects the expression of CTGF and examine the influences of miRNA on the expression of CTGF induced by ionizing radiation.

[方法] 放射線によるCTGFの発現の変化をreal-time PCR法、western blot法、ルシフェラーゼアッセイ法により測定した。さらに、siRNAによりCTGFの発現を抑制した場合のI型コラーゲンの発現変化を測定した。また、Luciferase assay法を用いて、CTGF遺伝子3'UTRの活性、さらに、同領域におけるmiRNAとの結合が考えられる配列に変異を加えた場合の3'UTRの活性を調べた。

【Methods】 NIH-3T3 cells were irradiated with gamma rays (10Gy). We analyzed the expression of CTGF following ionizing radiation, by real-time PCR, western blotting and luciferase assay. Furthermore, we examined the type I collagen expression with the inhibition by siRNA mediated knock-down of CTGF. To examine the activity of CTGF 3'UTR, luciferase assays were performed. Moreover, we evaluated the role of miRNA using the mutated miRNA binding site construct by luciferase assay.

[結果] 放射線によりCTGFの発現が増加したが、TGF-β/Smad3シグナル経路を阻害すると、この発現増加は抑制された。また、siRNA法によりCTGFの発現を抑制した場合、放射線によるI型コラーゲンの発現増加が緩和された。CTGF遺伝子3'UTRの活性は、放射線により増加したが、miR-26結合部位に変異を加えた場合、この活性増加が抑制された。

【Results】 The expression of CTGF increased in the irradiated cells. However this increment was suppressed with a specific inhibitor of TGF-β receptor. In addition, the inhibition by specific siRNA-mediated knockdown of CTGF suppressed the type I collagen induced by ionizing radiation. The activity of CTGF 3'UTR was increased in irradiated cells. However we found the significant effect with ionizing radiation when miR-26 binding site was mutated.

[結論] NIH3T3細胞において、放射線によりCTGFの発現が増加した。さらに、このCTGF発現増加にmiR-26の関与が示唆される。

【Conclusions】 Ionizing radiation up-regulated CTGF expression; this regulatory process may be mediated by miR-26.

腹膜透析排液中の脱落細胞は腹膜の機能を反映するか

安部将史¹、伊藤正也¹、溝口誠也¹、中村文哉¹、
宮本啓一¹、村田智博²、石川英二²、吉田利通³、
堀内孝¹

¹三重大学大学院工学研究科

²三重大学附属病院血液浄化療法部

³三重大学大学院医学系研究科

末期腎不全の対症療法として使用されている腹膜透析液の生体適合性は向上しているが、腹膜線維症の発症を完全に抑制するには到っていない。腹膜透析排液中への脱落中皮細胞 (PDE-HPMC) の形態の違いによるタンパクレベルと遺伝子レベルでの発現量の比較を行い、上皮間葉系形質転換 (EMT)・腹膜組織の線維化関連因子を探索することを本研究の目的とした。透析排液由来細胞の形態は約 70% が玉石状であり、残りを線維芽様また、玉石状と線維芽様の混合群に分類した。CK-18 の染色から、合計 $95.2 \pm 7.2\%$ の陽性率であったが線維芽様細胞では著しい発現低下が認められた。玉石状の細胞と比較して混合群及び線維芽様の細胞では、上皮系因子である CK-18、E-cadherin の mRNA は有意な低下、間葉系因子である Snail1、 α -SMA の mRNA の発現は有意な増加がみられた。また線維化因子である TGF- β 1、Collagen I、Fibronectin、bFGF、TenascinC の mRNA の発現増加傾向が得られた。PDE-HPMC に 10ng/mL TGF- β 1 を 3, 6, 24, 72 時間インキュベートすると、玉石状 HPMC に比べて線維芽様 HPMC の遺伝子の発現量は増加しており、72 時間後では TGF- β 1 と bFGF では玉石状 HPMC の 2 倍、Collagen I では 6 倍、Fibronectin では 5 倍の発現量が見られた。また Tenascin C は 72 時間後の遺伝子の発現量に差は見られなかったが、24 時間後においては玉石状 HPMC に比べて線維芽様 HPMC の Tenascin C の発現量は 2 倍の上昇が見られた。玉石状 HPMC と比較して、線維芽様 HPMC において TGF- β 1 に対する応答性が高く、線維芽様に形質変換した HPMC が組織の線維化の主な因子であることが示唆された。

Does peritoneal dialysis effluent derived peritoneal mesothelial cells reflect integrity of the mesothelium?

Hitoshi Abe¹, Masaya Ito¹, Seiya Mizoguchi¹,
Fumiya Nakamura¹, Keiichi Miyamoto¹, Tomohiro Murata²,
Eiji Ishikawa², Toshimichi Yoshida³, Takashi Horiuchi¹

¹Department of Faculty of Engineering, Mie University

²Department of Blood Purification Therapy,
Mie-University Hospital

³Department of Faculty of Medicine, Mie University

Fibrotic degeneration still remains as a clinical problem in peritoneal dialysis although biocompatibility of peritoneal dialysis fluid (PDF) has been advanced. The purpose of this study was to explore fibrosis-related factors expressed on the PD effluent (PDE) derived human peritoneal mesothelial cells (PDE-HPMC) which would be expected as predictable markers for further deterioration of the peritoneal membrane. Approximately 70% of PDE-HPMC showed a cobblestone-like morphology while the rest was classified as a fibroblast-like or a mixed morphology. $95.2 \pm 7.2\%$ out of all cells was positively stained for cytokeratin18 (CK-18) nevertheless type of morphology was, while expression was remarkably reduced in fibroblast-like cells. Compared with cobblestone-like cells, mRNA expressions of epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) markers (CK-18 and E-cadherin) were significantly decreased in the mixed and fibroblast-like HPMCs, mRNA expressions of mesenchymal factors (Snail1 and α -SMA) and fibrotic factors (fibronectin and Tenascin-C) were significantly increased. Remarkable difference in response to 10ng/mL TGF- β 1 stimulation was observed between cobblestone-like HPMCs and fibroblast-like HPMCs. Both EMT and fibrotic factors were strongly expressed on fibroblast-like HPMCs, particularly fibronectin and collagen I. In conclusion, cellular response of PDE-HPMCs to TGF- β 1 stimulation could be used to predict the integrity of the peritoneal membrane.

キーワード：ヒト腹膜中皮細胞、EMT、TGF- β 1

Key words: HPMC, EMT, TGF- β 1

川崎病モデルマウスの冠動脈瘤形成とテネイシン C の発現

山本大貴¹、豊福優衣¹、加藤大祐¹、三浦典子²、大野尚仁²、吉田利通¹、今中恭子¹

¹ 三重大院・医・修復再生病理学、² 東京薬科大学薬学部

川崎病は、乳幼児を中心に発症する全身性血管炎で、冠動脈瘤は心筋梗塞の原因となることがある重篤な合併症である。ガンマグロブリン大量療法により瘤形成の頻度は減少したが、約 20%はガンマグロブリン不応で瘤形成のリスクが高い。しかしながら、現在、瘤形成を予知する診断法は確立されていない。最近、我々のグループは、細胞外マトリックス分子テネイシン C (TN-C) の急性期の血中濃度が、ガンマグロブリン不応性の予知、および動脈瘤形成の予知マーカーになるという結果を得た。そこで、冠動脈瘤形成における TN-C の役割を明らかにするために、マウスに *Candida albicans* 標準株の細胞壁水溶性画分 (*Candida albicans* water-soluble fraction: CAWS) を投与して川崎血管炎モデルを作成し、冠動脈瘤形成過程での分子局在、産生細胞及びその種類の同定を試みた。4週令の、C57BL6 バックグラウンドの TN-C の遺伝子座に LacZ 遺伝子をノックインしたレポーターマウスに CAWS 1mg /day を腹腔内に 5日間連続投与すると、投与後 17-21 日で、冠動脈壁全層にマクロファージを主体とする強い炎症細胞浸潤、平滑筋細胞の壊死、中膜弾性線維の破壊と、病変部に TN-C の発現・沈着がみられ、ヒト川崎病急性期病変に類似していた。βガラクトシダーゼ染色により TN-C 発現細胞を標識し、細胞マーカーに対する免疫染色を行ったところ、産生細胞は炎症細胞ではなく主に血管中膜平滑筋および炎症細胞以外の間葉系細胞であることが明らかになった。

Expression of tenascin-C during coronary aneurysm formation in Kawasaki Disease model mouse.

Daiki Yamamoto¹, Yui Toyofuku¹, Daisuke Katoh¹, Noriko Miura², Naohito Ohno², Toshimichi Yoshida¹, Kyoko Imanaka-Yoshida¹

¹ Department of Pathology and Matrix Biology, Mie University, Graduate School of Medicine

² Tokyo University of Pharmacy and Life Science

Kawasaki disease(KD) is an acute febrile illness of childhood characterized by systemic vasculitis. Coronary aneurysm is the most critical complication which can lead to myocardial infarction and death. High-dose intravenous immunoglobulin(IVIG) has reduced the occurrence of coronary aneurysm, however approximately 20% of the patients show resistance to IVIG therapy. At present, biomarker to predict risk is available. Recently our group has reported that serum level of tenascin-C(TN-C) of KD patients on admission can be a marker for predicting the risk of developing coronary aneurysm and IVIG resistance. To examine the spatio-temporal localization of TN-C molecule and the producing cells in the coronary arterial lesion, we injected *Candida albicans* water-soluble fraction(CAWS) into 4-week-old C57BL/6 background TN-C reporter mice in which the *LacZ* gene encoding β-gal was knocked in to one of the TN-C loci. At 17-21 days after injection, bulging lesions were macroscopically observed at the origin of coronary arteries. Histological section showed severe infiltrations of inflammatory cells, necrosis of smooth muscle cells, disruption elastic lamellae, which were similar to those observed in coronary arterial lesions of human KD patients at acute stage. TN-C molecules were deposited in the inflammatory lesion. Staining of β-gal demonstrated that producing cells were medial smooth muscle cells and interstitial cells in adventitia but not inflammatory cells.

テネイシン C 過剰発現マウスでの心筋梗塞病態の増悪

米林沙織¹、田尻和子¹、酒井俊¹、木村泰三¹、佐藤明¹、青沼和隆¹、廣江道昭²、吉田利通³、今中恭子³

¹ 筑波大学医学医療系 循環器内科

² 国立国際医療研究センター 循環器内科

³ 三重大院・医・修復再生病理学

【背景】テネイシン C (TNC) は、正常の成人の心臓にはほとんど発現していないが、炎症に関連した様々な心疾患で発現する。以前我々が報告したように、心筋梗塞患者で血清中のテネイシン C が高いと予後が悪く、また TN-C 遺伝子欠損マウスでは心筋炎や心筋梗塞後の炎症が軽減する。

【目的】心筋細胞特異的 TNC トランスジェニックマウス (TNC-Tg) を用いて、心筋細胞の TN-C 過剰発現が急性心筋梗塞後の予後に与える影響を検討すること。

【方法・結果】CAG プロモータの下流に TNC 遺伝子を配置し、その間に loxP 配列を両端にもつスタッファー領域が挿入された TNC トランスジーンを作成し、 α MHC-Cre マウスと交配して、マウスを以下の4つのグループに分けた (n=5-12/グループ、10-14 週齢) : TNC-Tg/Cre⁺、TNC-Tg/Cre⁻、WT/Cre⁺、WT/Cre⁻。心臓での TNC 発現は TNC-Tg/Cre⁺マウスのみで亢進していることを遺伝子・蛋白レベルで確認した。心エコー検査では4つのグループのベースラインの心機能に差がなかった。急性心筋梗塞後の7日の生存率を比較したところ、TNC-Tg/Cre⁺ 20% TNC-Tg/Cre⁻ 50%; WT/Cre⁺ 64%; WT/Cre⁻ 58%であった。

【結論】心筋 TNC 過剰発現により過剰な炎症が惹起され、心筋梗塞後の生存率が増悪したことが示唆された。

Aggravation of Myocardial Infarction in Mice with Tenascin-C Overexpression

Saori Yonebayashi¹, Kazuko Tajiri¹, Satoshi Sakai¹, Taizo Kimura¹, Akira Sato¹, Kazutaka Aonuma¹, Michiaki Hiroe², Toshimichi Yoshida³, Kyoko Imanaka-Yoshida³

¹ Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

² Department of Cardiology, Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine

³ Department of Pathology and Matrix Biology, Mie University, Graduate School of Medicine

[Background] Tenascin-C (TNC) is an extracellular matrix protein not detected in normal adult heart, but expressed in several heart diseases closely associated with inflammation. We previously demonstrated that AMI patients with high serum levels of TNC had poor prognosis and inflammatory responses after AMI and myocarditis were ameliorated in TN-C-null mice.

[Purpose] To investigate the effects of myocardial TNC overexpression in post-AMI survival using TNC transgenic mice (TNC-Tg).

[Methods and Results] The TNC transgene was constructed using CAG promoter-driven mouse TNC cDNA, in which loxP-tagged stuffer gene was intercalated. α MHC-Cre mice were used as a myocardial Cre-donor. Mice were divided into 4 groups (n=5-12 per group, aged 10- to 14-weeks old): TNC-Tg/Cre⁺, TNC-Tg/Cre⁻, wildtype (WT)/Cre⁺, and WT/Cre⁻. TNC expression increased considerably only in the heart of TNC-Tg/Cre⁺ both on the mRNA and protein levels. Basal cardiac function measured by echocardiography did not differ among the 4 groups. The survival rate at 7 days after AMI was the following: TNC-Tg/Cre⁺, 20%; TNC-Tg/Cre⁻, 50%; WT/Cre⁺, 64%; WT/Cre⁻, 58%.

[Conclusion] Overexpression in myocardial TNC may lead to poor post-AMI survival due to excessive inflammation.

キーワード： トランスジェニック、テネイシン C、急性心筋梗塞

Key words: transgenic mice, tenascin-C, acute myocardial infarction

脱細胞化マウス筋-関節系の作製

須藤 暉¹、厚澤雄二¹、服部俊治^{1,2}、水野一乗^{1,2}、
中田智史³、平澤恵理³

¹ニッピ BC 事業部 R&D、²ニッピバイオマトリックス
研究所、³順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病
態・治療研究センター

【背景】近年、疾患特異的 iPS 細胞の樹立、分化技
術の開発による難病の病態解明や治療開発が遂行さ
れている。しかし、筋疾患治療薬開発においては、
メカニカルストレス負荷条件における筋崩壊の防御
を証明することが必須であるため、現在行われてい
る筋細胞の 2 次元培養系を使った解析では不十分で
ある。我々は、2 次元培養系でスクリーニング後、
より生体に近いアッセイ系を構築することが必須と
考えた。

【目的】2 次元培養系より生体に近いアッセイ系と
して、再細胞化後に屈伸操作及び筋張力の測定が可
能なマウスの膝関節可動領域を保持した脱細胞化筋
組織を開発する。

【方法】膝関節を残したマウスの腓腹筋、前脛骨筋
及び下腿全体を 1%SDS を用いてそれぞれ 6h、23h 及
び 48h で脱細胞化後、0.001N NaOH に 15min 浸漬し、
50%エタノールで 5h 洗浄を行った。細胞の残存量を
Hoechst 染色した脱細胞組織の蛍光顕微鏡観察及び
抽出 DNA の吸光度測定で評価した。SDS 残存による細
胞毒性が懸念されるため SDS 残存量をメチレンブル
ー比色法で測定した。

【結果・考察】48 h 処理後の腓腹筋では核がほぼ染
色されなくなっていた。48 h 処理後の下腿全体の残
存 DNA 量測定では、DNA の 80%が除去された。また、
脱細胞後の洗浄によって腓腹筋及び前脛骨筋での残
存 SDS は 10 ppm 以下に減少した。本研究では、単一
筋だけでなく、下腿全体にわたる大きな組織での脱
細胞化にも成功した。高い SDS 除去率が確認された
ことから、筋細胞の培養基材への応用が期待される。

Engineering of decellularized skeletal muscle with
a joint

Rui Sudo¹, Yuji Atsuzawa¹, Shunji Hattori^{1,2}, Kazunori
Mizuno^{1,2}, Satoshi Nakada³, and Eri Arikawa-Hirasawa³

¹R&D Section, Biological and Chemical Products Div.,
Nippi, ²Nippi Research Institute of Biomatrix, ³Juntendo
Univ., Research Institute for Diseases of Old Age

[Introduction]

Recently, disease-specific iPSCs have been established
for analyses of pathological states and also for drug
discovery. With respect to skeletal muscle diseases, it is
essential to prove the effect of drugs under mechanical
stress. However, current conventional two-dimensional
cell culture system on the dish is not appropriate to
analyze the effect on the stress loaded to skeletal muscle.
We need to develop a 3D cell culture system.

[Objective]

To engineer the *in vivo*-like recellularized 3D skeletal
muscle culture system.

[Methods]

Mouse lower leg muscle (gastrocnemius and tibialis
anterior) retaining bone and joint was excised. Cellular
components were removed by incubation at room
temperature with 1% SDS solution. After washing with
0.001 M NaOH solution, the muscle-joint system was
washed with ethanol/water.

[Results and Discussion]

We have found that the 1% SDS solution treatment for 48
h, followed by the immersion with 0.001 M NaOH for 15
min., and 50% ethanol for 5 h, yielded good results. DNA
content was decreased by 80%. Remaining SDS content
was less than 10 ppm after the treatment. We hope this
decellularized skeletal muscle culture system will be able
to recellularize the cells in muscle.

キーワード：脱細胞、骨格筋、細胞外マトリックス Key words: decellularization, ECM, skeletal muscle

力学的負荷減弱時の骨格筋メカノトランスダクションにおける基底膜分子 Perlecan の役割

中田智史¹、町田修一¹、平澤(有川)恵理²

¹ 順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科

² 順天堂大学大学院医学研究科

骨格筋は自身にかかる力学的負荷の大きさを感知し、生化学的シグナルに変換する仕組みであるメカノトランスダクション(MT)をもつ。しかし、その詳細なメカニズムは未だ明らかになっていない。我々は筋基底膜上に存在するプロテオグリカンである Perlecan を欠損したマウスでは筋萎縮に対して耐性を持つことを示し、Perlecan が MT における調節因子となっていることを示唆した。本研究では力学的負荷減弱の際に nNOS が DGC から局在変化を起こすことでタンパク分解が活性化されることに着目し、Perlecan との関連について検討した。Perlecan 欠損モデルマウス (Hspg2^{-/-}-Tg) と対照となるマウス (WT-Tg) を使用し、それぞれのマウスに対して、片脚を対象とした坐骨神経切除手術による腓腹筋除神経を行った。手術 4 日後、14 日後ともに WT-Tg に比べて Hspg2^{-/-}-Tg では腓腹筋の萎縮の程度が有意に抑制されることが明らかになった。また、骨格筋中の nNOS 局在を検討したところ、WT-Tg では除神経に伴って細胞質中での nNOS 量が増加するのに対して、Hspg2^{-/-}-Tg では増加が見られなかった。さらに、FoxO 系タンパク分解シグナルを検討し、WT-Tg では除神経に伴って FoxO1a タンパク量、Atrogin-1 タンパク量、ポリユビキチン修飾タンパク量の増加が見られたが、Hspg2^{-/-}-Tg では増加が抑制されていることが明らかとなった。これらのことから、力学的負荷減弱時の骨格筋 MT において Perlecan は nNOS の細胞質への局在変化を促進することでタンパク分解を促進する役割を担う可能性が示唆された。

The role of perlecan in skeletal muscle mechanotransduction during mechanical stress reduction

Satoshi Nakada¹, Shuichi Machida¹, Eri Arikawa-Hirasawa²

¹ Graduate School of Health and Sports Science, Juntendo University ² Graduate School of Medicine, Juntendo University

Skeletal muscle regulates its size by mechanotransduction (MT). We recently reported that perlecan, a proteoglycan associated with dystrophin-glycoprotein complex (DGC), deficient mice have a tolerance to muscle atrophy. Therefore, it is suspected that perlecan acts as a negative regulator on the MT, but the mechanisms remain unclear. During mechanical stress reduction, it was reported that neuronal nitric oxide synthase (nNOS) dislocates from DGC to the cytoplasm, and activates FoxO signaling and protein degradation. We hypothesized that perlecan mediates nNOS dislocation and elicit FoxO signaling activation. Perlecan deficient mice (Hspg2^{-/-}-Tg) and control mice (WT-Tg) were used in this study. Mice were performed unilateral sciatic nerve resection surgery, and the gastrocnemius muscles were denervated. Four days and 14 days after surgery, degrees of the gastrocnemius muscle atrophy was significantly reduced in Hspg2^{-/-}-Tg compared to WT-Tg. Western blotting using cytosolic fraction revealed that the cytosolic nNOS content increased following denervation in WT-Tg, but no increase was observed in Hspg2^{-/-}-Tg. Furthermore, FoxO1a protein, atrogin-1 protein, and poly-ubiquitinated protein content were increased in denervated muscle of WT-Tg, but these increases were reduced in Hspg2^{-/-}-Tg. These findings suggest that perlecan may play a role to activate FoxO signaling and protein degradation by promoting the nNOS dislocation during the mechanical stress reduction.

キーワード： 骨格筋、Perlecan、筋萎縮

Key words: skeletal muscle, Perlecan, Atrophy

日本結合組織学会
The Japanese Society for Matrix Biology and Medicine

役員・事務局

歴代学会長(理事長)および会長

名誉会員

理事・評議員

これまでの学術集会

学会賞受賞者

理事会議事録

平成 28 年度 日本結合組織学会役員

理事長

稲垣 豊 東海大学医学部 再生医療科学

理事

(基礎系)

小出 隆規 早稲田大学先進理工学部 化学・生命化学科
佐藤 隆 東京薬科大学薬学部 生化学・分子生物学
中邨 智之 関西医科大学 薬理学
鍋島 一樹 福岡大学医学部 病理学
野水 基義 東京薬科大学薬学部 病態生理学
望月 早月 慶應義塾大学医学部 病理学教室
吉岡 秀克 大分大学医学部 マトリックス医学
吉田 利通 三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学
渡辺 秀人 愛知医科大学 分子医科学研究所

(臨床系)

磯貝 善蔵 国立長寿医療センター 先端診療部皮膚科
宇谷 厚志 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚病態学
木村 友厚 富山大学医学部 整形外科学
雑賀司珠也 和歌山県立医科大学 眼科学
平澤 恵理 順天堂大学医学部 老人性疾患病態・治療センター
藤原 作平 大分大学医学部 皮膚科学

監事

服部 俊治 ニッピ バイオマトリックス研究所
開 祐司 京都大学再生医科学研究所 生体分子設計学

(五十音順)

事務局

日本結合組織学会 事務局

〒231-0023 神奈川県横浜市中区山下町 194-502

学協会サポートセンター 内

TEL:(045) 671-1525, FAX:(045) 671-1935

E-mail:jsctr@gakkyokai.jp

日本結合組織学会 歴代会長（理事長）

歴代	氏名	主たる役職	在任期間
1	大高 裕一	東京医科大学 教授 病理学	自 昭 49 年 8 月 1 日 至 平 3 年 6 月 25 日
2	永井 裕	東京医科歯科大学 教授 難治疾患研究所	自 平 3 年 6 月 26 日 至 平 6 年 6 月 16 日
3	森 陽	東京薬科大学 学長 生物薬学	自 平 6 年 6 月 17 日 至 平 9 年 6 月 5 日
4	早川 太郎	愛知学院大学歯学部 教授 生化学	自 平 9 年 6 月 6 日 至 平 11 年 6 月 10 日
5	林 利彦	東京大学大学院総合文化研究科 教授 生命環境科学系	自 平 11 年 6 月 11 日 至 平 13 年 6 月 7 日
6	新海 滋	千葉大学医学部 教授 皮膚科学	自 平 13 年 6 月 8 日 至 平 15 年 6 月 6 日
7	木全 弘治	愛知医科大学分子医科学研究所 教授 所長	自 平 15 年 6 月 7 日 至 平 17 年 5 月 26 日
8	西田 輝夫	山口大学医学部 教授 分子感知医科学講座(眼科)	自 平 17 年 5 月 27 日 至 平 19 年 5 月 8 日
9	岡田 保典	慶応義塾大学医学部 教授 病理学	自 平 19 年 5 月 9 日 至 平 21 年 6 月 6 日
10	伊東 晃	東京薬科大学薬学部 教授 病態生化学	自 平 21 年 6 月 7 日 至 平 23 年 6 月 10 日
11	鍋島 一樹	福岡大学医学部 教授 病理学	自 平 23 年 6 月 11 日 至 平 28 年 3 月 31 日
12	稲垣 豊	東海大学医学部 教授 再生医療科学	自 平 28 年 4 月 1 日 至 現在

マトリックス研究会 歴代会長

歴代	氏名	主たる役職	在任期間
1	河瀬 収	熊本大学 教授 体質医学研究所	自 昭和 34 年度 至 昭和 49 年度
2	永井 裕	東京医科歯科大学 教授 難治疾患研究所	自 昭和 50 年度 至 平成 5 年度
3	林 利彦	東京大学 教授 大学院総合文化研究科	自 平成 6 年度 至 平成 12 年度
4	木全 弘治	愛知医科大学 教授 分子医科学研究所	自 平成 13 年度 至 平成 15 年度
5	畑 隆一郎	神奈川歯科大学 教授 口腔生化学	自 平成 16 年度 至 平成 21 年度
6	野水 基義	東京薬科大学 教授 病態生化学	自 平成 22 年度 至 平成 24 年度
7	渡辺 秀人	愛知医科大学 教授 分子医科学研究所	自 平成 25 年度 至 平成 27 年度

2015年4月1日、日本結合組織学会と発展的統合（英文名称:Japanese Society for Matrix Biology and Medicine)

日本結合組織学会 名誉会員

岩田 久	名古屋大学 名誉教授
宇宿源太郎	熊本大学 名誉教授
遠藤 正彦	弘前大学 名誉教授
折居 忠夫	岐阜大学 名誉教授
木全 弘治	愛知医科大学 名誉教授
京極 方久	東北大学 名誉教授
久保木芳徳	北海道大学 名誉教授
小泉富美朝	富山医科薬科大学 元教授
佐野 榮春	大阪大学 名誉教授
新海 滋	千葉大学 名誉教授
杉村 隆	国立がんセンター 名誉総長
杉山 尚	東北大学 元教授
鈴木 旺	名古屋大学 元教授
鈴木不二男	大阪大学 名誉教授
東條 毅	国立病院機構 東京医療センター 名誉院長
永井 裕	東京医科歯科大学 名誉教授
中川 正	名古屋大学 名誉教授
並木 脩	昭和大学医学部 客員教授
西田 輝夫	山口大学 名誉教授
畑 隆一郎	神奈川歯科大学 口腔難治疾患研究センター長
早川 太郎	愛知学院大学 名誉教授
林 利彦	東京大学 名誉教授
平川 舜	東邦大学 名誉教授
藤田 拓男	神戸大学 名誉教授
藤本大三郎	東京農工大学 名誉教授
宮本 昭正	日本臨床アレルギー研究所 所長
森 陽	東京薬科大学 名誉教授
山田 和順	名古屋市立大学 元教授
吉沢 善作	東北大学 名誉教授
渡辺 洋望	渡辺医院

(五十音順)

マトリックス研究会 名誉会員

入江 伸吉 ニッピバイオマトリックス研究所
宇宿源太郎 熊本大学 名誉教授
大平 敦彦 愛知医科大学 客員教授
木全 弘治 愛知医科大学 名誉教授
手塚 統夫 自治医科大学 元教授
永井 裕 東京医科歯科大学 名誉教授
野田 春彦 東京大学 名誉教授
畑 隆一郎 神奈川歯科大学 口腔難治疾患研究センター長
早川 太郎 愛知学院大学 名誉教授
林 利彦 東京大学 名誉教授
藤本大三郎 東京農工大学 名誉教授
宮田 輝夫 高研バイオサイエンス研究所 元所長
森 陽 東京薬科大学 名誉教授

(五十音順)

日本結合組織学会 理事・評議員

(平成 29 年 4 月 30 日現在、氏名の前の●印は理事)

氏名	所属機関
麻生 和雄	麻生皮膚科クリニック
芦田 昇	京都大学大学院医学研究科・循環器内科
阿部 重人	医療法人 盤陽会 高坂クリニック
天野 聡	資生堂リサーチセンタースキンケア研究開発センター
新井 克彦	東京農工大学硬蛋白研農学部硬蛋白質利用研究施設
池田 栄二	山口大学大学院医学系研究科病理形態学
石川 治	群馬大学医学部皮膚科
石黒 直樹	名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学教室
● 磯貝 善蔵	国立長寿医療研究センター先端診療部皮膚科
磯川 桂太郎	日本大学歯学部解剖学教室第 2 講座
板野 直樹	京都産業大学総合生命科学部生命システム学科
伊東 晃	東京薬科大学大学院薬学研究科長
● 稲垣 豊	東海大学医学部基盤診療学系
井上 紳太郎	(株) カネボウ化粧品価値創成研究所
猪山 賢一	JCHO 熊本総合病院病理診断科
今田 啓介	東京薬科大学薬学部薬学基礎実習教育センター
今村 保忠	工学院大学先進工学部生命化学科
岩城 正佳	愛知医科大学眼科学教室
岩本 幸英	九州労災病院
尹 浩信	熊本大学大学院医学薬学研究部皮膚機能病態学
● 宇谷 厚志	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学
榎本 宏之	日本イーライリリー (株) 研究開発本部/医学科学本部筋骨格領域
大内 栄子	協和ファーマケミカル (株) 事業開発部
大橋 俊孝	岡山大学大学院医歯学総合研究科分子医化学
岡崎 勲	国際医療福祉大学山王病院予防医学センター
岡田 保典	順天堂大学大学院医学研究科運動器・腫瘍性疾患病態学講座
岡元 孝二	九州工業大学情報工学部生物化学システム工学
小川 正樹	東京女子医科大学母子総合医療センター
小栗 佳代子	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
小田 恵夫	
鍛冶 利幸	東京理科大学薬学部環境健康学教室
柏原 直樹	川崎医科大学腎臓・高血圧内科
柏崎 一男	国家公務員共済組合連合会立川病院内科

片山 一朗	大阪大学大学院医学系研究科分子病態医学皮膚科学
勝田 省吾	金沢医科大学病理病態学
加藤 靖正	奥羽大学歯学部口腔機能分子生物学講座 口腔生化学分野
門谷 裕一	北里大学医療衛生学部
上條 竜太郎	昭和大学歯学部口腔生化学教室
亀山 香織	慶應義塾大学医学部病理診断部
川口 鎮司	東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター
河原 栄	金沢大学大学院医学系研究科保健学系
北川 裕之	神戸薬科大学生化学教室
吉川 大和	東京薬科大学薬学部病態生化学教室
● 木村 友厚	富山大学医学部整形外科
清浦 有祐	奥羽大学歯学部口腔病態解析制御学講座
久保 春海	
久保田 英朗	
黒江 清郎	黒江内科
● 小出 隆規	早稲田大学先進理工学部化学・生命化学科 生物分子化学研究室
香宗我部 滋	東京都立府中療育センター
今 淳	青森県立保健大学健康科学部栄養学科
近藤 啓文	北里大学北里研究所メディカルセンター病院
● 雑賀 司珠也	和歌山県立医科大学眼科学講座
坂田 則行	福岡大学医学部総合医学研究センター
阪本 桂造	西蒲田整形外科
雑喉 正泰	愛知医科大学眼科学講座
笹栗 靖之	産業医科大学第二病理学教室
笹野 泰之	東北大学大学院歯学研究科顎口腔形態創建学分野
佐藤 敦久	国際医療福祉大学三田病院内科
佐藤 浩平	白生会胃腸病院
● 佐藤 隆	東京薬科大学薬学部生化学教室
佐藤 正人	東海大学医学部外科学系整形外科学
四方 英夫	関東信越厚生局神奈川事務所
清水 宏	北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野
下田 将之	慶應義塾大学医学部病理学教室
宿南 知佐	広島大学大学院医歯薬保健学研究院基礎生命化学部門 生体分子機能学
鈴木 晟幹	学校法人敬心学園臨床福祉専門学校・基礎医学研究室長
須田 直人	明海大学歯学部形態機能成育学講座歯科矯正学分野
関口 清俊	大阪大学蛋白質研究所
妹尾 春樹	秋田大学医学部細胞生物学
高塚 純	医療法人 相模原中央病院

高橋 元	牛久愛和総合病院 形成外科
高橋 勇二	東京薬科大学生命科学部
高原 照美	富山大学医学部第三内科
滝川 正春	岡山大学歯学部先端領域研究センター
滝野 隆久	金沢大学がん研究所
竹鼻 眞	慶應義塾大学薬学部分子機能生理学講座
田仲 和宏	大分大学医学部整形外科・人工関節学講座
玉井 克人	大阪大学医学系研究科再生誘導医学寄附講座
近間 泰一郎	広島大学大学院医歯薬保健学研究院総合健康科学部門視覚病態学
槻木 恵一	神奈川歯科大学大学院歯学研究科口腔病理学講座
鶴田 大輔	大阪市立大学皮膚科
永田 和宏	京都産業大学総合生命科学部
中田 研	大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学（整形外科）
中西 功夫	（株）アルプ金沢ラボトリー
中村 司	新松戸中央総合病院腎臓内科
中村 敏也	弘前大学大学院保健学研究科
● 中邨 智之	関西医科大学薬理学講座
中村 裕昭	埼玉医科大学解剖学第二教室
中村 博幸	金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻細胞浸潤学
● 鍋島 一樹	福岡大学医学部病理学講座
新岡 真希	東海大学伊勢原研究推進部生命科学統合支援センター
西田 佳弘	名古屋大学医学部附属病院整形外科
西山 敏夫	東京農工大学農学部附属硬蛋白質利用研究施設
野間 隆文	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子医化学分野
● 野水 基義	東京薬科大学薬学部病態生理学教室
長谷川 正裕	三重大学大学院医学系研究科整形外科
旗持 淳	獨協医科大学皮膚科
● 服部 俊治	（株）ニッピ・バイオマトリックス研究所
浜本 龍生	（医）博士生会浜本内科
平川 聡史	愛媛大学医学部附属病院皮膚科
● 開 祐司	京都大学再生医科学研究所生体分子設計学分野
● 平澤 恵理	順天堂大学大学院医学研究科
平林 義章	名古屋文理大学健康生活学部健康栄養学科（解剖生理学）
廣畑 聡	岡山大学大学院保健学研究科検査技術科学分野
深井 文雄	東京理科大学薬学部分子病態学教室
藤沢 隆一	北海道大学歯学部口腔健康科学
藤田 厚	朝日大学歯学部口腔生化学講座
● 藤原 作平	大分大学医学部皮膚科

藤原 泰之	東京薬科大学薬学部公衆衛生学教室
古松 毅之	岡山大学医学部・整形外科
保住 建太郎	東京薬科大学薬学部病態生化学
堀内 圭輔	慶應義塾大学医学部整形外科学教室
前野 正夫	日本大学歯学部衛生学講座
松尾 哲孝	大分大学医学部マトリックス医学（生化学第二）講座
松本 健一	島根大学総合科学研究支援センター生体情報・R I 実験分野
松本 嘉寛	九州大学医学部・整形外科
丸毛 啓史	東京慈恵会医科大学整形外科学教室
水野 一乗	ニッピ バイオマトリックス研究所
向井 清	東京都済生会中央病院病理科
村垣 泰光	和歌山県立医科大学第一病理学教室
● 望月 早月	慶應義塾大学病理学教室
森 伊津子	永生病院
柳沢 裕美	筑波大学生命領域学際研究センター
柳下 正樹	東京医科歯科大学歯学部生化学講座
山口 典子	秋田大学大学院医学研究科保健学専攻基礎看護学講座
山田 多啓男	明海大学歯学部内科
山本 千夏	東邦大学薬学部衛生化学教室
● 吉岡 秀克	大分大学医学部マトリックス医学講座
● 吉田 利通	三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学分野
吉野 肇一	国際医療福祉大学病院
米田 雅彦	愛知県立大学看護学部栄養代謝学・分子生物学教室
李 昌一	神奈川歯科大学大学院横須賀・湘南地域災害歯科医療研究センター
若木 邦彦	新潟県立新発田病院病理検査科
渡邊 淳	日本医科大学第2生化学
● 渡辺 秀人	愛知医科大学分子医科学研究所
輪千 浩史	星薬科大学臨床化学教室

日本結合組織学会学術大会

	会長	所属	開催地	開催年月日
第1回	大島 良雄	東京大学 物療内科	東京	昭和44年7月12日
第2回	大高 裕一	東京医科大学 病理	東京	昭和45年7月17・18日
第3回	川村 太郎	東京大学 皮膚科	東京	昭和46年7月9・10日
第4回	諸富 武文	京都府立医科大学 整形外科	京都	昭和47年7月14・15日
第5回	福代 良一	金沢大学 皮膚科	金沢	昭和48年7月21・22日
第6回	谷奥 喜平	岡山大学 皮膚科	倉敷	昭和49年7月19・20日
第7回	阿武 喜美子	お茶の水女子大 生物化学	東京	昭和50年7月11・12日
第8回	中川 正	名古屋大学 整形外科	名古屋	昭和51年6月25・26日
第9回	吉沢 善作	東北大学 医化学	仙台	昭和52年7月15・16日
第10回	梶川 欽一郎	金沢大学 病理	金沢	昭和53年7月14・15日
第11回	高久 功	長崎大学 眼科	長崎	昭和54年7月13・14日
第12回	大藤 眞	岡山大学 内科	岡山	昭和55年7月11・12日
第13回	津山 直一	東京大学 整形外科	東京	昭和56年8月1・2日
第14回	中尾 亨	札幌医科大学 小児科	札幌	昭和57年7月22・23日
第15回	藤田 拓男	神戸大学 内科	神戸	昭和58年7月7・8日
第16回	鈴木 旺	名古屋大学 化学	名古屋	昭和59年7月5・6日

第17回	濱島 義博	京都大学 病理	京都	昭和60年7月4・5日
第18回	本間 光夫	慶應大学 内科	東京	昭和61年7月11・12日
第19回	宇宿 源太郎	熊本大学 遺伝医研発生	熊本	昭和62年7月2・3日
第20回	松本 淳	福島県立医科大学 整形外科	福島	昭和63年6月29・30日
第21回	宮本 昭正	東京大学 物療内科	東京	平成元年7月10・11日
第22回	永井 裕	東京医科歯科大学 難研異常代謝	東京	平成2年7月23・24日
第23回	三村 康男	徳島大学 眼科	徳島	平成3年6月25・26日
第24回	京極 方久	東北大学 病理学	仙台	平成4年6月19・20日
第25回	鈴木 不二男	大阪大学 生化学	大阪	平成5年6月17・18日
第26回	折井 忠夫	岐阜大学 小児科	岐阜	平成6年6月16・17日
第27回	森 陽	東京薬科大学 生化学	横浜	平成7年6月22・23日
第28回	中西 功夫	金沢大学 病理	金沢	平成8年6月6・7日
第29回	遠藤 正彦	弘前大学 生化学	弘前	平成9年6月5・6日
第30回	大島 章	和歌山県立医科大学 病理	和歌山	平成10年6月11・12日
第31回	岩田 久	名古屋大学 整形外科	名古屋	平成11年6月10・11日
第32回*	平川 舜	東邦大学 産婦人科	東京	平成12年5月24・25日
第33回	岡崎 勲	東海大学 地域保健学	東京	平成13年6月7・8日
第34回	藤井 克之	東京慈恵会医科大学 整形外科学	浜松	平成14年4月4・5日

第35回	西田 輝夫	山口大学 眼科学	宇部	平成15年6月6・7日
第36回	岩本 幸英	九州大学医学部 整形外科	福岡	平成16年6月3・4日
第37回	木村 友厚	富山医科薬科大学 整形外科	富山	平成17年5月26・27日
第38回	石川 治	群馬大学大学院 皮膚病態学	前橋	平成18年5月11・12日
第39回*	岡田 保典	慶應義塾大学 病理学	東京	平成19年5月9～11日
第40回*	伊東 晃	東京薬科大学 生化学・分子生物学	東京	平成20年5月29～31日
第41回*	畑 隆一郎	神奈川歯科大学 腫瘍制御病態学分野	葉山	平成21年6月4日～7日
第42回*	妹尾 春樹	秋田大学大学院 細胞生物学	秋田	平成22年8月19日・20日
第43回*	藤原 作平	大分大学 皮膚科学	大分	平成23年6月10日・11日
第44回*	安達 栄治郎	北里大学大学院 医療系研究科	東京	平成24年6月7日・8日
第45回*	雑賀 司珠也	和歌山県立医科大学 眼科学	和歌山	平成25年6月28日・29日
第46回*	渡辺 秀人	愛知医科大学 分子医科学研究所	名古屋	平成26年6月5日～7日
第47回	稲垣 豊	東海大学 再生医療科学	東京	平成27年5月15・16日
第48回	宇谷 厚志	長崎大学 皮膚科学	長崎	平成28年6月24・25日
第49回	吉田 利通	三重大学大学院 修復再生病理学	津	平成29年6月16・17日

* マトリックス研究会との合同開催

第47回以降は、マトリックス研究会と発展的統合

(英文名称: The Japanese Society for Matrix Biology and Medicine)

コラーゲン研究会・マトリックス研究会*

	会頭	所属	開催地	開催年月日
第1回	井上吉之	京都大学	京都（京都大学楽友会館）	1959. 6. 7.
第2回	三浦 修	日本大学医学部	東京（日本大学歯学部）	1959. 11. 7.
第3回	伊勢村壽三	大阪大学 蛋白質研究所	大阪（大阪大学）	1960. 4. 10.
第4回	新島迪夫	東京医科歯科大学 医学部	東京（東京医科歯科大学）	1960. 11. 27.
第5回	中島章夫	京都大学工学部	京都（京都大学工学部）	1961. 5. 14.
第6回	小林忠義	慶応大学医学部	東京（慶応大学医学部）	1961. 11. 12.
第7回	伊勢村壽三	大阪大学 蛋白質研究所	大阪（大阪大学蛋白質研）	1962. 5. 4.
第8回	安孫子義弘	日本皮革研究所	東京（日本皮革研究所）	1962. 11. 15.
第9回	山田 博	京都府立医科大学	京都（京都府立医科大学）	1963. 5. 11.
第10回	川村 亮	東京農工大学 農学部	東京（東京農工大学）	1963. 11. 10.
第11回	野田春彦	東京大学理学部	東京（東京大学理学部）	1964. 5. 9.
第12回	大庭成一	富士写真フィルム 研究所	富士写真フィルム研究所	1964. 11. 14.
第13回	伊勢村壽三	大阪大学 蛋白質研究所	大阪（大阪大学蛋白質研）	1965. 5. 15.
第14回	鶴藤 丞	東京大学薬学部	東京（東京大学医学部）	1965. 11. 4.
第15回	川村 亮	東京農工大学 農学部	東京（私学会館）	1966. 6. 12.
第16回	川瀬 収	熊本大学体質研	東京（国立教育会館）	1966. 8. 26.

第 17 回	安孫子義弘	日本皮革研究所	東京（日本皮革研究所）	1967. 11. 11.
第 18 回	深田栄一	理化学研究所	東京（理化学研究所）	1968. 10. 4.
第 19 回	佐々木哲	東京医科歯科大学 歯学部	東京（東京医科歯科大学）	1969. 6. 8.
第 20 回	大庭成一	富士写真フィルム 研究所	富士写真フィルム研究所	1969. 12. 20.
第 21 回	永井 裕	東京医科歯科大学 医学部	東京（東京医科歯科大学）	1970. 12. 13.
第 22 回	紺野邦夫	昭和大学医学部	東京（昭和大学医学部）	1971. 12. 12.
第 23 回	野田春彦	東京大学理学部	東京（東京大学理学部）	1973. 12. 8.
第 24 回	榊原俊平	大阪大学 蛋白質研究所	大阪（大阪大学蛋白質研）	1974. 11. 30.
第 25 回	佐々木哲	東京医科歯科大学 歯学部	東京（東京医科歯科大学）	1977. 3. 5.
第 26 回	永井 裕	東京医科歯科大学 難治疾患研究所	東京（東京医科歯科大学）	1977. 10. 17.
第 27 回	永井 裕	東京医科歯科大学 難治疾患研究所	八王子（大学セミナーハ ウス）	1980. 3. 21-22.
第 28 回	永井 裕	東京医科歯科大学 難治疾患研究所	東京（東京医科歯科大学）	1981. 3. 19-20.
第 29 回	伊勢村壽三	近畿大学医学部	神戸（関西地区セミナー ハウス）	1982. 3. 19-20.
第 30 回	森 陽	東京薬科大学	八王子（大学セミナーハ ウス）	1983. 3. 18-19.
第 31 回	藤本大三郎	浜松医科大学	浜松（サンビーチ浜松）	1984. 3. 16-17.
第 32 回	宇宿源太郎	熊本大学 体質医学研究所	阿蘇（阿蘇観光ホテル）	1985. 3. 15-16.
第 33 回	手塚統夫	自治医科大学	小山（自治医科大学）	1986. 3. 19-20.
第 34 回	早川太郎	愛知学院大学 歯学部	名古屋（愛知会館）	1987. 3. 13-14.
第 35 回	宮田輝夫	高研バイオサイエ ンス研究所	東京（東京医科歯科大学）	1988. 3. 11-12.

第 36 回	久保木芳徳	北海道大学歯学部	北海道（トマム）	1989. 6. 16-17.
第 37 回	新海 法	大分医科大学	別府（山海閣）	1990. 3. 23-24.
第 38 回	永井 裕	東京医科歯科大学 難治疾患研究所	東京（東京医科歯科大学）	1991. 3. 26.
第 39 回	中川秀夫	富山医科薬科大学 薬学部	富山（立山国際ホテル）	1992. 3. 15-16.
第 40 回	岡崎 勲	東海大学医学部	大磯（大磯プリンスホテル）	1993. 3. 18-19.
第 41 回	二宮善文	岡山大学医学部	東京（日本海運倶楽部）	1994. 3. 18-19.
第 42 回	大山俊郎	東京都 老人医療センター	東京（アジュール竹芝）	1995. 3. 16-17.
第 43 回	木全弘治	愛知医科大学 分子医科学研究所	名古屋（名古屋ガーデンパレス）	1996. 3. 27-28.
第 44 回	西田輝夫	山口大学医学部	宇部（宇部全日空ホテル）	1997. 4. 14-15.
第 45 回	妹尾春樹	秋田大学医学部	秋田（秋田市文化会館）	1998. 4. 30- 5. 1.
第 46 回	大平敦彦	愛知県 心身障害者 コロニー	瀬戸（愛知県労働研修センター）	1999. 6. 8-9.
第 47 回**	林 利彦 入江伸吉	東京大学大学院 ニッピバイオ マトリックス研究所	東京（日本都市センター会館）	2000. 5. 23-24.
第 48 回	岩田和士	富士薬品工業	高岡（雨晴温泉）	2001. 4. 16-17.
第 49 回	藤井克之	東京慈恵会医科大学 整形外科	浜松（アクトシティ浜松）	2002. 4. 4-5.
第 50 回	畑隆一郎	神奈川歯科大学 口腔生化学講座	葉山（湘南国際村センター）	2003. 3. 21-22.
第 51 回	開 祐司	京都大学 再生医科学研究所	京都（アピカルイン京都）	2004. 4. 9-10.
第 52 回	吉岡秀克 藤原作平	大分大学医学部	大分（ゆふいん七色の風）	2005. 3. 19-20.
第 53 回	安達栄治郎 黒柳能光	北里大学大学院 医療系研究科	箱根（ホテル箱根アカデミー）	2006. 3. 25-26.

第54回**	岡田保典	慶応大学 医学部 病理学	東京（北とぴあ）	2007. 5. 9-11.
第55回**	野水基義	東京薬科大学薬学部 病態生化学	東京（こまばエミナース）	2008. 5. 29-31.
第56回**	畑隆一郎	神奈川歯科大学 生化学分子生物学	葉山（湘南国際村センター）	2009. 6. 4-7.
第57回**	妹尾春樹	秋田大学大学院 医学系研究科	秋田（秋田拠点センター・アルヴェ）	2010. 8. 19-20.
第58回**	藤原作平	大分大学医学部 皮膚科	大分（別府ビーコンプラザ）	2011. 6. 10-11.
第59回**	安達栄治郎	北里大学 医療系研究科	東京（日本青年館ホテル）	2012. 6. 7-8.
第60回**	雑賀司珠也	和歌山県立医科大学 眼科学	和歌山（和歌山県立医科大学）	2013. 6. 28-29.
第61回**	渡辺秀人	愛知医科大学 分子医科学研究所	名古屋（ウインクあいち）	2014. 6. 5-7.

* 1991年4月1日より、マトリックス研究会と改称

**日本結合組織学会との合同開催

2015年4月1日、日本結合組織学会と発展的統合(英文名称:Japanese Society for Matrix Biology and Medicine)

日本結合組織学会 大高賞受賞者

() 内は受賞時の所属

- 平成4年度 戸松 俊治 (岐阜大学 小児科)
ムコ多糖症 VII 型の遺伝子解析：変異の同定と臨床的異質性について
- 岡田 保典 (金沢大学 医療技術短大)
VI 型コラーゲン：関節滑膜における局在と役割
- 平成5年度 中村 司 (順天堂大学 腎臓内科)
腎炎モデルにおける細胞外基質成分および増殖因子、遺伝子発現と制御
- 平成6年度 川口 鎮司 (防衛医科大学 第一内科)
強皮症線維芽細胞における IL-1 α , IL-1 受容体発現異常と制御
- 平成7年度 篠村多摩之 (愛知医科大学 分子医科学研)
プロテオグリカン、PG-M のコア蛋白質の多様性について
- 高垣 啓一 (弘前大学 第一生化)
精巢性ヒアルロニダーゼの糖転移反応を用いたグリコサミノグリカン糖鎖の再構築
- 平成8年度 吉岡 秀克 (岡山大学分子 医科学)
ヒト XI 型コラーゲン α 1 鎖遺伝子プロモーターの構造と機能解析
- 藤原 作平 (大分医科大学 皮膚科)
450kDa ヒト表皮自己抗原の同定
- 平成9年度 妻木 範行 (大阪大学 整形外科)
XI 型コラーゲン α 2 鎖遺伝子の転写制御領域の解析
- 平成10年度 応募者なし
- 平成11年度 応募者なし
- 平成12年度 板野 直樹 (愛知医科大学分子 医科学研究所)
Three isoforms of mammalian hyaluronan synthases have distinct enzymatic properties
(ヒアルロン酸合成酵素：3種のイソフォームは異なった酵素特性を有する)
- 鍛冶 利幸 (北陸大学 薬学部)
Cell density-dependent regulation of proteoglycan synthesis by transforming growth factor- β 1 in cultured bovine aortic endothelial cells
(トランスフォーミング増殖因子 β -1による培養ウシ大動脈内皮細胞プロテオグリカン合成の細胞密度依存的な調節)
- 平成13年度 鍋島 一樹 (宮崎医科大学 病理学)
肝細胞増殖因子にて誘導される大腸癌細胞の遊走 (cohort migration) における MT1-MMP と gelatinase A の先端細胞での限局性発現
- 尹 浩信 (東京大学医学部 皮膚科学)
オリゴヌクレオチドを用いたヒト α 2(I) 遺伝子転写制御の解析

- 平成 14 年度 稲垣 豊 (東海大学医学部 地域保健学)
Interaction between GC box binding factors and Smad proteins modulates cell lineage-specific $\alpha 2(I)$ collagen gene transcription.
- 宇谷 厚志 (千葉大学医学部 皮膚科)
A unique sequence of the laminin $\alpha 3$ G domain binds to heparin and promotes cell adhesion through syndecan-2 and -4.
- 平成 15 年度 受賞者なし
- 平成 16 年度 桑名 正隆 (慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所)
Human circulating CD14-monocytes as a source of progenitors that exhibit mesenchymal cell differentiation
- 平成 17 年度 小林 孝志 (千葉大学大学院医学研究院基質代謝治療学)
Leptomycin B reduces matrix metalloproteinase-9 expression and suppresses cutaneous inflammation. *J Invest Dermatol* 124: 331-337, 2005
- 平成 18 年度 加藤 靖正 (神奈川歯科大学 生体機能学)
Acidic extracellular pH induces matrix metalloproteinase-9 expression in mouse metastatic melanoma cells through the phospholipase D-mitogen-activated kinases signaling. *J Biol Chem* 280: 10938-10944, 2005
- 齋藤 充 (東京慈恵会医科大学 整形外科)
Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation induced pentosine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporosis Int* 17: 986-995, 2006
- 平成 19 年度 宿南 知佐 (京都大学再生医科学研究所 生体分子設計学分野)
Scleraxis positively regulates the expression of tenomodulin, a differentiation marker of tenocytes. *Dev Biol* 298: 234-247, 2006
- 雑賀司珠也 (和歌山県立医科大学 眼科教室)
Loss of tumor necrosis factor α potentiates transforming growth factor β -mediated pathogenic tissue response during wound healing. *Am J Pathol* 168: 1848-1860, 2006
- 平成 20 年度 細野 幸三 (名古屋大学医学部附属病院 整形外科)
Hyaluronan oligosaccharides inhibit tumorigenicity of osteosarcoma cell lines MG-63 and LM-8 in vitro and in vivo via perturbation of hyaluronan-rich pericellular matrix of the cells. *Am J Pathol* 171: 274-286, 2007
- 輪千 浩史 (星薬科大学薬学部 臨床化学)
Distinct steps of cross-linking, self-association, and maturation of tropoelastin are necessary for elastic fiber formation. *J Mol Biol* 369: 841-851, 2007
- 平成 21 年度 前畑洋次郎 (神奈川歯科大学 歯学部)
Type III collagen is essential for growth acceleration of human osteoblastic cells by ascorbic acid 2-phosphate, a long-acting vitamin C derivative. *Matrix Biology* 26: 371-381, 2007

- 平成 22 年度 吉川 大和 (東京薬科大学薬学部 病態生化学)
The influence of synthetic peptides derived from laminin \cdot -1 chain on hepatocyte adhesion and gene expression.
- 荒木(室賀)絵里 (京都大学医学部 皮膚科)
Clustering of syndecan-4 and integrin \cdot 1 by laminin \cdot 3 chain-derived peptides promotes keratinocytes migration.
- 平成 23 年度 苅谷 慶喜 (福島県立医科大学 生化学講座)
Bisecting GlcNAc residues on laminin-332 down-regulate galectin-3-dependent keratinocyte motility.
- 平成 24 年度 古松 毅之 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 整形外科)
Scleraxis and E47 cooperatively regulate the sox9-dependent transcription. *Int J Biochem Cell Biol* 42: 148-156, 2010
- 平成 25 年度 保住建太郎 (東京薬科大学薬学部 病態生化学教室)
Identification of cell adhesive sequences in the N-terminal region of the laminin \cdot 2 chain. *J Biol Chem* 287: 25111-25122, 2012
- 平成 26 年度 応募者なし
- 平成 27 年度 吉田 浩之 (花王株式会社 生物科学研究所)
KIAA1199, a deafness gene of unknown function, is a new hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 5612-5617, 2013
- 平成 28 年度 多賀 祐喜 (株式会社ニッピ・バイオマトリックス研究所)
Developmental stage-dependent regulation of prolyl 3-hydroxylation in tendon type I collagen. *J Biol Chem* 291: 837-847, 2016
- 平成 29 年度 下田 将之 (慶應義塾大学医学部・病理学教室)
Hyaluronan-binding protein involved in hyaluronan depolymerization controls endochondral ossification through hyaluronan metabolism. *Am J Pathol* doi: 10.1016/j.ajpath.2017.01.005. (in press)

日本結合組織学会 学術賞受賞者

() 内は受賞時の所属

平成 17 年度	永井 裕 森 陽	(東京医科歯科大学 名誉教授) (東京薬科大学 名誉教授)
平成 18 年度	新海 滋 早川 太郎 林 利彦	(千葉大学大学院医学研究院 教授) (愛知学院大学 名誉教授) (帝京平成大学薬学部 教授)
平成 19 年度	木全 弘治	(愛知医科大学分子医科学研究所 所長・教授)
平成 20 年度	受賞者なし	
平成 21 年度	畑 隆一郎	(神奈川歯科大学歯学部 教授)
平成 22 年度	遠藤 正彦 鈴木不二男 西田 輝夫	(弘前大学 学長) (大阪大学 名誉教授) (山口大学 副学長)
平成 23 年度	受賞者なし	
平成 24 年度	受賞者なし	
平成 25 年度	受賞者なし	
平成 26 年度	受賞者なし	
平成 27 年度	受賞者なし	
平成 28 年度	伊東 晃 岡田 保典 妹尾 春樹	(東京薬科大学附属社会医療研究所 理事長・主任教授) (順天堂大学 客員教授) (秋田大学 名誉教授)
平成 29 年度	関口 清俊	(大阪大学蛋白質研究所・寄附研究部門 教授)

日本結合組織学会 功労賞受賞者

平成 17 年度	三共株式会社 生化学工業株式会社
平成 28 年度	株式会社ニッピ

日本結合組織学会 論文賞受賞者

() 内は受賞時の所属

平成 17 年度 Kikuji Yamashita, Satoru Eguchi, Hiroyuki Morimoto, Takao Hanawa, Tetsuo Ichikawa, Nobuyoshi Nakajo and Seiichiro Kitamura: Extracellular matrix formed by MC3T3-E1 osteoblast-like cells cultured on titanium. *Connective Tissue* 36(1): 1-8, 2004.

久保 孝利、能勢 卓、岩本 昭英、笹栗 靖之、森 陽、伊東 晃：ウサギ軟骨関節の細胞外マトリックスおよびマトリックスメタロプロテアーゼ産生に及ぼす加齢の影響 *Connective Tissue* 36(4): 197-205, 2004

平成 18 年度 受賞者なし

CTR 誌への移行に伴い平成 18 年度で廃止

日本結合組織学会 優秀演題賞受賞者

() 内は受賞時の所属

- 平成 16 年度
- 岡崎 賢 (九州大学 整形外科学教室)
軟骨特異的蛋白 CD-RAP の組織特異的転写調節領域の解析
 - 輪千 浩史 (星薬科大学 臨床化学教室)
新たな in vitro エラスチン繊維形成モデルの確立
 - 望月 早月 (慶應大学医学部 病理学教室)
ADAM28 の MMP-7 による活性化と IGFBP-3 切断による乳癌細胞増殖促進作用
 - 福士 純一 (九州大学 整形外科学教室)
NG2 プロテオグリカンはガレクチン 3 と a3b1 インテグリンを介して血管新生を促進する
 - 竹澤 俊明 (独立行政法人 農業生物資源研究所)
I 型コラーゲンの物性と繭糸の形状を改善した新しい培養担体の開発と強度のある結合組織の再構築
- 平成 17 年度
- 渡邊 淳 (日本医科大学医学部 第 2 生化学)
血管型 Ehlers-Danlos syndrome (EDSIV) に対する遺伝子治療方略の検討
 - 都甲 武史 (京都大学大学院医学研究科 形成外科)
耳介軟骨膜による耳介軟骨再生：ドナーとしての資質
 - 村井 純子 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)
Rxb/Col11a2 locus における CTCF タンパク結合領域の同定とその機能解析
 - 松村紳一郎 (慶應義塾大学医学部 病理学)
MMP-2 の遺伝子欠損と薬物的阻害はマウスの心筋梗塞後の心破裂を抑制する
 - 加藤 靖正 (神奈川歯科大学 分子生物学)
酸性細胞外 pH は PKC ζ -NF κ B を介して matrix metalloproteinase-9 発現を誘導する
- 平成 18 年度
- 廣畑 聡 (岡山大学大学院医歯学総合研究科 分子医化学)
IV 型コラーゲン NC1 ドメインの腫瘍特異的発現は内皮細胞の管腔形成とマウスでの腫瘍 発育を阻害する
- 平成 19 年度
- 松本 嘉寛 (九州大学医学部 整形外科)
脊髄発生時のアクソンガイダンスにおけるヘパラン硫酸の役割
 - 岡田 愛子 (慶應義塾大学医学部 病理学教室)
変形性関節症 (OA) 関節軟骨における膜型 ADAM12 の発現と OA 軟骨細胞増殖への関与
 - 鳥越 清之 (九州大学医学部 整形外科)
軟骨特異的 TGF- β 1 型受容体の欠損マウスにおける軸骨格形成異常
 - 佐藤 隆 (東京薬科大学薬学部 生化学分子生物学)
分泌型 EMMPRIN によるガン細胞の移動活性促進作用とその活性部位の同定
 - 平川 聡史 (愛媛大学医学部 皮膚科)
VEGF-A, -C トランスジェニックマウス皮膚発癌モデルにおけるリンパ節転移とリンパ管 新生の促進機序

- 高坂 一貴 (大阪大学大学院 歯学研究科)
ADAMTSL-4 と Fibrillin-1 はオキシタラン線維形成を介して歯根膜発生に協動的に働く
- 平成 20 年度
- 荒木 絵里 (京都大学医学部 皮膚科)
皮膚創傷におけるパーシカン発現：ケロイド発生病理との関連
 - 江口 真由 (東京理科大学大学院薬学研究科 分子病態学研究室)
 β 1 インテグリン活性化による悪性腫瘍細胞のアポトーシス誘導とその分子機構の解明
 - 小倉 有紀 (株式会社資生堂 ライフサイエンス研究センター)
偏光分解 SHG イメージによる真皮コラーゲンの光老化の解析
 - 佐藤かおり (東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所 蛋白質代謝研究分野)
ケモカイン BRAK/CXCL14 は Rap1 の活性化により舌癌由来細胞のコラーゲンへの接着を増強する
 - 澤田 賢志 (東京薬科大学薬学部 生化学・分子生物学教室)
関節リウマチにおける滑膜 EMMPRIN の関節破壊への関与
 - 澤地 恭昇 (インペリアル大学・ケネディーリウマチ研究所)
線維芽細胞増殖因子 (FGF)-2 の軟骨破壊における役割
 - 塩野 智康 (東京薬科大学薬学部 生化学・分子生物学教室)
EMMPRIN を介して細胞表層に局在する間質プロコラゲナーゼ/proMMP-1 の活性化とガン細胞浸潤機能の促進
 - 田中 啓友 (株式会社ニッピ バイオマトリックス研究所)
線維芽細胞株における UVB 感受性の違い
 - 二木 杉子 (大阪大学 蛋白質研究所)
マウス胚発生初期における基底膜蛋白質の局在プロファイル
 - 東山 礼一 (東海大学医学部 肝線維化研究ユニット)
皮膚創傷治癒ならびに線維化過程における骨髄由来細胞のコラーゲン合成への関与
 - 堀口 真仁 (京都大学医学研究科 循環器内科)
弾性線維形成における DANCE/fibulin-5 プロセッシングの役割
- 平成 21 年度
- 吉川 大和 (東京薬科大学薬学部 病態生化学)
Primary culture of hepatocytes on A13 peptide derived from laminin alpha chain.
 - 橋本 圭 (東京薬科大学薬学部 生化学・分子生物学)
Suppression of EMMPRIN-mediated tumor cell migration by syndecan-1.
 - 松延 智哉 (九州大学医学部 整形外科)
Critical role of the TGF- β type I receptor ALK5 in skeletal development.
- 平成 22 年度
- 大橋 俊孝 (岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科)
Bra11 の中枢神経跳躍伝導調節機構
 - 加藤 愛子 (大分大学医学部 形成外科)
真皮細胞外マトリックス蛋白質デルマトポンチンの創傷治癒における役割
 - 國井 沙織 (近畿大学大学院 生物理工学研究科)
I 型コラーゲンの線維形成能を制御するトリペプチド配列

- 司 南 (東京薬科大学薬学部 生化学・分子生物学・中国中医科学院)
地黄葉由来フェニルエタノイド配糖体 Acteoside の新規薬効探索
 - 敦賀 英知 (福岡歯科大学 生体構造学講座)
LTBP-2・fibulin-5 複合体によるオキシタラン線維形成の制御
- 平成 23 年度
- 河田かずみ (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 口腔生化学)
低密度リポタンパク受容体関連タンパク 1(LRP1)による軟骨細胞での CCNファミリー2/結合組織成長因子(CCN2/CTGF)タンパク質輸送
 - 佐藤 紀 (徳島大学医学部 運動機能外科学)
不溶性細胞外マトリックスの可溶化と解析—ヒト腱・靭帯のプロテオーム解析
 - 井上 唯史 (関西医科大学 薬理学)
LTBP-2 遺伝子の眼の発生における役割
 - 鴫田 裕也 (東京理科大学薬学部 分子病態学)
反接着性ペプチド FNIII 14 による乳がん細胞のアノイキス誘導
 - 金澤 智子 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 整形外科)
半月板細胞における II 型コラーゲンの発現制御—メカニカルストレスによるエピジェネティックな転写調節
- 平成 24 年度
- 佐藤 涼子 (大阪大学 蛋白質研究所)
Polydom/SVEP1 はインテグリン alpha9beta1 の新規高親和性リガンドである
 - 多賀 祐喜 (株式会社ニッピ バイオマトリックス研究所)
安定同位体標識コラーゲンをを用いた疾患モデルコラーゲンの翻訳後修飾の分析
 - 中村 幸男 (昭和伊南総合病院 整形外科)
軟骨特異的に発現する MicroRNA140 とそのホスト遺伝子 Wwp2 の役割解明にむけて
 - 入山 俊介 (資生堂 リサーチセンター)
基底膜アンカリング複合体形成におけるヘパラン硫酸鎖の役割
 - 村澤 裕介 (国立長寿医療研究センター)
褥瘡、発生真皮組織におけるバーシカン G1-SHAP-ヒアルロン酸コンプレックス
- 平成 25 年度
- 吉田 浩之 (株式会社カネボウ化粧品 価値創成研究所)
KIAA1199 依存的な新規ヒアルロン酸分解機構の発見
 - 住吉 秀明 (東海大学医学部 再生医療科学)
新規低分子化合物 HSc025 は細胞増殖と遊走を活性化して創傷治癒を促す
 - 中間 崇仁 (九州大学 眼科)
網膜血管新生におけるペリオスチンの役割
 - 鍋島 央 (九州大学大学院 整形外科)
脂肪肉腫における腫瘍関連マクロファージの役割の検討
- 平成 26 年度
- 芦田 昇 (京都大学医学部)
線維化・強皮症における NF κ B
 - 江連 智暢 (資生堂リサーチセンター)
皮膚下脂肪組織による真皮組織構造の制御機構の解明

- 今泉 貴大 (東京理科大学大学院薬学研究科 分子病態学研究室)
細胞膜上に発現したタンパク質翻訳伸長因子 eEF1A の腫瘍細胞の移動・浸潤・転移への関与
- 小串 啓太 (東京薬科大学 生化学)
ヒト子宮頸部がん細胞 SKG-II における EMMPRIN 産生・分泌のホルモン調節
- 鹿野 潤 (星薬科大学 臨床化学教室)
Latent TGF- β binding protein 1 は Fibulin3 Fiblin4 の Microfibril への沈着を促進する

平成 27 年度より、マトリックス研究会との発展的統合に伴い終了、日本結合組織学会 (JSMBM) Young Investigator Award を創設

マトリックス研究会 Young Investigator Award 受賞者

() 内は受賞時の所属

- 平成 17 年度
- 林 洋平 (東京大学大学院 総合文化研究科)
【0-06】マウス ES 細胞の分化制御におけるマトリックス成分の機能解析
 - 横山 史晴 (北海道大学大学院 地球環境科学研究科)
【0-08】インテグリンとシンデカンに作用する Bifunctional ペプチドの生物活性
 - 池田 公英 (熊本大医学部附属病院 病理部)
【0-18】大腸癌における IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 鎖の喪失と異所性 DNA メチル化との関連)
 - 山口 健司 (大分大学医学部 生体分子構造機能制御講座)
【P-27】マウスにおける V 型 collagen $\alpha 3$ 鎖の発現と N 末塩基性ペプチドの機能
 - Kadir Demircan (岡山大学大学院医歯学総合研究科 分子医科学)
【P-37】 IL-1 β and TNF α -induced expression of ADAMTS9 in chondrosarcoma cells is inhibited by MAPK inhibitors, SB203580 and PD98059
- 平成 18 年度
- 大橋しほ花 (北里大学大学院医療系研究科 分子形態科学研究室)
【1】閉鎖循環式高密度培養装置によって作製された高密度コラーゲンゲル内に存在する線維芽細胞の形態変化)
 - 東山 礼一 (東海大学医学部 肝線維化研究ユニット)
【4】骨髄由来細胞の分化誘導による臓器線維症の治療戦略
 - 小澤 重幸 (神奈川歯科大学 顎顔面外科学)
【13】ケモカイン BRAK/CXCL14 は頭頸部扁平上皮癌の進展を抑制する
 - 美名口 順 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 分子医化学)
【21】新しい基底膜様構造 fractone の脳室周囲における分布
 - 菅原 弘二 (大阪市立大学大学院医学研究科 皮膚病態学)
【22】ラミニン-5、-10 の成長期毛包における発現様式およびそれらが持つ機能について
 - 秋山 知也 (国立環境研究所 環境健康研究領域、東京電機大学大学院理工学研究科 生命工学)
【23】ヒト・ラミニン-10 遺伝子を導入した 293 細胞による、in vitro での基底膜作製の試み
 - 高橋 直哉 (東京薬科大学 薬学部)
【24】ヒトラミニン α 鎖相同配列の細胞形態及び細胞増殖に及ぼす影響骨髄 由来細胞の分化誘導による臓器線維症の治療戦略
- 平成 19 年度
- 市川 直樹 (順天堂大学医学部 老人性疾患病態治療研究センター)
【A09】 laminin-1 による GM1 を介した神経突起伸長の分子機構の解明
 - 山崎ちさと (新潟薬科大学)
【A10】ペプチドの自己集合による人工コラーゲンゲルの創製
 - 茂呂 忠 (株) ミノファーゲン製薬 研究所)
【A36】 Transgenic dual reporter マウスを用いたコラーゲン合成系および分解系の包括的解析

- 石田 義人 (京都大学再生医学研究所 細胞機能調節学分野)
【P04】HSP47 ノックアウト細胞におけるコラーゲンの凝集体形成とアポトーシス誘導
- 周尾 卓也 (北陸大学薬学部 環境健康科学教室)
【P13】脳特異的プロテオグリカン、ニューログリカンCの細胞外領域切り出し機構の解析) る GM1 を介した神経突起伸長の分子機構の解明)

- 平成 20 年度
- 小松美代子 (東京理科大学大学院 薬学研究科)
【A13】悪性腫瘍細胞のインテグリン活性化によるプログラム細胞死誘導と抗がん剤感受性増強
 - 藤田 靖幸 (北海道大学大学院 医学研究科皮膚科学分野)
【A57】骨髄移植は 1 7 型コラーゲンノックアウトマウスにおいて欠損蛋白を補充し生命予後を改善する
 - 赤澤裕見子 (株) カネボウ化粧品 基盤技術研究所
【A35】アディポネクチンはヒト皮膚線維芽細胞のヒアルロン酸合成を促進する
 - 漆畑 俊哉 (東京薬科大学薬学部 病態生化学教室)
【A18】ラミニン α 2 鎖 LG4-5 モジュールの生物活性部位の解明
 - 小林 一樹 (東京薬科大学薬学部 病態生化学教室)
【A20】シンデカンを介した細胞接着とインテグリンを介した細胞接着

- 平成 21 年度
- 佐々木 純 (ニッピバイオマトリックス研究所)
【2P-08】 Matrix array as a novel research tool for analysis of cell-ECM interactions
 - 干場 隆志 (物質・材料研究機構生体材料センター
オルガノイドグループ)
【2P-09】Osteogenesis-mimicking Matrices as models of remodeling extra cellular matrix in osteogenesis
 - 小森 令賀 (神奈川歯科大学 小児歯科学)
【2P-06】 Functional analysis of promoter region of human BRAK/CXCL14, a tumor progression suppressor
 - 今村奈穂子 (熊本大学 保健学部教育部)
【2P-12】 Sequential remodeling and loss of epithelial basement membrane type IV collagen α chains in the intraepithelial neoplasia (CIN) and squamous cell carcinoma of the uterine cervix
 - 上田 佳孝 (東海大学医学部基盤診療学系 臓器線維症研究ユニット)
【2P-14】 Cell-cell contacts differently regulate alpha-smooth muscle actin expression and collagen production in hepatic stellate cells.
 - 石田 義人 (京都大学再生医科学研究所 細胞機能調節学分野)
【2P-16】 Autophagy eliminates misfolded procollagen aggregates in the endoplasmic reticulum for cell survival

- 平成 22 年度
- 杉本 由紀 (京都大学 再生医科学研究所)
【A19】運動器連結システムにおけるコラーゲン線維形成の役割)
 - 宮本 千央 (神奈川歯科大学 生体管理医学講座薬理学分野)
【P4】ROCK 阻害剤 Fasudil はケモカイン BRAK/CXCL14 の細胞外分泌を促進し抗腫瘍効果を発揮する

- 関谷 敦志 (早稲田大学先進理工学部 化学生命化学科)
【A29】血管新生阻害活性を示す色素上皮由来因子 (PEDF) の配列特異的なコラーゲン認識
 - 里吉 清文 (秋田大学大学院医学系研究科 腎泌尿器科学講座)
【A10】EMMPRIN/CD147 のヒト膀胱癌における関与について
- 平成 23 年度
- 全田 未悠 (早稲田大学先進理工学部 科学生命化学科)
【A01】コラーゲン線維形成を阻害するプラチナ錯体の発見とその作用機構の解明
 - 多賀 祐喜 (ニッピバイオマトリックス研究所)
【A05】骨形成不全症患者細胞由来コラーゲンでのヒドラジドケミストリーと SILAC を用いた O 結合型糖鎖の修飾部位同定および定量分析
 - 山田 雄二 (東京薬科大学薬学部 病態生化学)
【A14】細胞接着ペプチド AG73 を混合した機能性アガロースゲルの生物活性
 - 品岡 玲 (岡山大学大学院医歯薬総合研究科 人体構成学分野)
【A39】微小血管内皮下弾性線維構造と血行動態との関係
- 平成 24 年度
- 坂本 守 (東京理科大学大学院 薬学研究科)
【A12】 $\beta 1$ インテグリンの持続的活性化による細胞老化誘導
 - 堀場 聡 (カネボウ化粧品 価値創成研究所)
【A16】ヒト皮膚線維芽細胞の細胞外マトリックス産生に対する SPARC の作用
 - 呉 偉民 (大分大学医学部 形成外科)
【A21】デルマトポンチンはフィブリン形成に影響し、その生物活性を修飾する
 - 菊田 彩子 (東京農工大学 農学部附属硬蛋白質利用研究施設)
【A24】収縮フィブリンゲル内培養における皮膚線維芽細胞の細胞外マトリックス遺伝子発現
 - 白戸 彩菜 (東京理科大学大学院 分子病態学研究室)
【A34】eEF1A と FNIII14 の結合部位の解析
- 平成 25 年度
- 亀石 統子 (早稲田大学大学院 先進理工学研究科)
【A03-2】創傷モデルにおける角膜上皮幹細胞ニッチの構築と IV 型コラーゲン分子組成の関係
 - Leona T.Y. (Cardiff University, 同志社大学 生命医科学部)
Ho
【P15】Ultrastructural studies of keratan sulfate sulfation patterns and collagen fibril diameters from the central to peripheral cornea
 - 熊井 準 (東京薬科大学 薬学部 病態生化学)
【A07-3】Xaa-Gly-Yaa モチーフを含むラミニン G ドメインペプチドの生物活性
 - 木村 紘爾 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 分子医科学)
【A08-4】肝細胞癌における皮膚線維芽細胞の XV 型コラーゲン発現とその臨床応用
 - 橋本 恵 (お茶の水女子大学大学院 人間文化創成科学研究科)
【P37】発生中のマウス小脳皮質における細胞接着分子ビトロネクチンの機能解析

- 平成 26 年度
- 山下 寛 (京都大学 再生医学研究所)
【A1-4】軟骨特異的な Chondromodulin- I の転写制御領域のゼブラフィッシュを用いた in vivo スクリーニング
 - 浅野 恵一 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 分子医化学)
【A2-7】担がんモデルマウスにおけるパーシガン分解の解析
 - 増田 亮 (早稲田大学 先進理工学部)
【A4-4】コラーゲン様三重らせん構造を持つペプチドのバイオツールとしての応用
 - 長岡 彩 (カネボウ化粧品 価値創成研究所)
【A6-6】KIAA1199/HYBIP 及び HAS 発現制御を介した成長因子によるヒアルロン酸代謝調節
 - 細井 孝洋 (東京理科大学大学院 薬学研究科)
【P13】表皮角化細胞シートによる食道粘膜再生の検討

平成 27 年度より、日本結合組織学会との発展的統合に伴い終了、日本結合組織学会 (JSMBM) Young Investigator Award を創設

日本結合組織学会 (JSMBM) Young Investigator Award 受賞者

() 内は受賞時の所属

- 平成 27 年度
- 本田 祐一郎 (長崎大学病院 リハビリテーション部)
【YF06】不動に伴う骨格筋の伸張性の変化と線維化関連分子の動態変化の関連性
 - 須藤 涼 (星薬科大学 組織再生学)
【YF08】 Latent TGF- β binding protein 1 が fibrillin-1 線維形成に与える影響
 - 小林 慎一郎 (長崎大学 移植・消化器外科)
【YF28】他家表皮細胞シートを用いたブタ食道粘膜広範囲欠損における食道粘膜再生と食道狭窄の解析
 - 千々岩 みゆき (慶應義塾大学医学部 病理学)
【V-1】CCN1 (Cyr61) はヒト変形性関節症 (OA) 関節軟骨で過剰発現し ADAMTS4 (アグリカナーゼ) 活性を阻害する
 - 下田 将之 (慶應義塾大学医学部 病理学)
【V-2】潰瘍性大腸炎における ADAM17 (a disintegrin and metalloproteinase -17) の機能解析
 - 佐藤 涼子 (大阪大学蛋白質研究所 細胞外マトリックス研究室)
【VII-4】コラーゲン結合活性を付加したラミニンフラグメントの作製：コラーゲン基質にラミニン様細胞接着活性を与えるツールの開発
- 平成 28 年度
- 市瀬 慎一郎 (早稲田大学先進理工学研究科 化学・生命化学専攻)
【YF02】コラーゲンを模倣した合成ペプチドゲルの開発とその利用
 - 鈴木 喜晴 (東京医科歯科大学大学院 保健衛生学研究科)
【A2-3】Teneurin-4 による中枢神経系の髄鞘形成機構と筋衛星細胞の未分化維持制御
 - 橋本 恵 (お茶の水女子大学 人間文化創成科学研究科)
【YF11】テネイシン X 欠損による創傷治癒メカニズムの活性化 ～コラーゲンゲル収縮に着目して～
 - 原島 望 (東京薬科大学 病態生化学教室)
【B2-1】ROCK 経路を介したラミニン-511 に対する細胞接着の抑制と細胞運動の促進
 - 山下 由莉 (順天堂大学 老化・疾患生態制御学)
【B2-6】Perlecan がもたらす脂肪組織の代謝ダイナミクス
 - 山城 義人 (筑波大学 TARA センター)
【A3-3】上行大動脈瘤におけるメカニカルストレス応答因子の解析

理事・監事会議事録

日時：2016年6月23日（木）15:30-17:30

場所：長崎大学医学部 良順会館専斎ホール

出席者 17名（敬称略）

理事長：稲垣 豊

臨床系：磯貝善蔵、宇谷厚志、木村友厚、平澤恵理、藤原作平

基礎系：小出隆規、佐藤 隆、中邨智之、鍋島一樹、野水基義、望月早月、吉岡秀克、
吉田利通、渡辺秀人

監 事：服部俊治、開 祐司

欠席者（敬称略）

臨床系：雑賀司珠也（委任状提出あり）

議 長：稲垣理事長

書 記：佐藤理事・望月理事

議事に先立って、第48回日本結合組織学会学術大会会長の宇谷理事より挨拶があった。

<審議事項>

1. 平成27年度決算報告・監査報告：鍋島理事（前理事長）より平成27年度決算報告の説明があった。収入について、マトリックス研究会との合併に伴う未納会費の入金と研究会からの資産の移行、昨年の学術大会補助金の一部返却に関して説明があった。支出に関して、第48回学術大会へ補助金を支出したこと、予算計上していたICP & PPCTSS (2015) への大会補助金等は特別予算からの支出項目であること、事務経費の支出が増加したことについて説明があった。開監事より予算執行が正確かつ妥当なものであった監査結果の報告があり、承認された。
2. 旧マトリックス研究会の資産移行：渡辺理事よりマトリックス研究会からの資産移行の完了について報告があり、承認された。
3. 平成28年度予算案：稲垣理事長より平成28年度予算案の説明があった。収入に関しては、会費収入を平成27年度実績よりも低く見積もったことが説明された。また、この見積りについては、財務委員会の木村理事より追加説明がされた。支出に関しては、第49回学術大会補助金（三重）として250万円、理事長事務経費の人件費を昨年と同様に計上したことなどが説明された。理事からの質問等は無く、承認された。
4. 第47回日本結合組織学会学術大会決算報告：昨年度学術大会の大会長であった稲垣理事長より、学術大会決算報告がされた。会場費は予算を上回ったが、多くの参加者を得たことや財団等からの助成金を得ることができたので、学会本部からの補助金250万円の内、150万円で賄うことができたとの報告があった。補助金の残額100万円は学会に返却したことが報告された。開監事より予算執行が正確かつ妥当なものであった監査結果の報告があり、承認された。
5. 会則・細則の改訂：会則・細則の一部改訂について稲垣理事長より説明があった。会則では

第4章の第12条、16条、18～21条、細則では第2条第2および9項で、主に表現の修正と言葉の統一がなされ、承認された。なお、渡辺理事より、細則第2条第2項に関連して、会計年度と理事年度の開始時期が異なるのではないかとの質問が寄せられたが、現在両者とも4月から始まることが確認された。また、野水理事より、細則第2条第2項中の年度表記について意見が寄せられ、文章変更しないことが確認された。さらに、細則第8条に関して大高賞の選考結果を応募者全員に通知すること、細則第12条に関して Young Investigator Award の授与は原則として当該大会期間中に行い、その結果を理事会に報告することに変更され、承認された。

6. 第50回学術大会会長の選出：慣例に倣い前年度将来検討委員会での協議に基づき、稲垣理事長より第50回学術大会会長を鍋島理事が担当することが提案され、承認された。
7. 平成29年度大高賞選考委員長の選出：稲垣理事長より平成29年度大高賞選考委員長として雑賀理事を選任したとの提案があり、承認された。選任理由として、臨床系の若手理事であること、本年度の大高賞選考委員としての経験を評価したとの説明があった。
8. 新評議員の選考：石島旨章氏（順天堂大学）、今井一志氏（日本歯科大学）、住吉秀明氏（東海大学）が新評議員として推薦され、承認された。
9. 名誉会員、学術賞、功労賞の選考基準について：稲垣理事長より、名誉会員、学術賞、功労賞の選考基準を見直すべくワーキンググループ(WG)において協議することが提案され、承認された。なお、WGは野水理事を中心に立ち上げ、半年から年内に結論を出すことが決定した。一方、名誉会員について、定年退職者の研究継続においては有益な肩書であること、名誉会員も会員数に入れるべきといった意見が寄せられた(渡辺理事)。また、学術賞について、どういった業績の方がもらうべきか明確にする必要もあるといった意見があった(渡辺・木村理事、開監事)。
10. 退会希望者および会費滞納者に対する対応：稲垣理事長より、会費滞納者数を考慮すると実質的会員数は400～450名程度であること、会員数を増やすためにも会費滞納者に対して会費納入の催促をしていることが述べられた。しかし、会費滞納者からの会費納入の見込みが薄いことから、会則に則り3年連続滞納者に対する会員資格の剥奪等について意見交換がされた。除名(退会)処分よりもどうつなぎとめておくかの議論が必要との意見があり、例えば未納者リストなどを作成し、前年度分を納入すれば会員復帰可能といった対応案も寄せられた。会費未納者対応については継続協議することとなった。一方、旧マトリックス研究会の賛助会員であった企業に、引き続き新日本結合組織学会の法人会員として支援頂くため、理事長および副理事長が中心になって対応を協議することが提案され、承認された。
11. 国際交流の活性化について：稲垣理事長より、先ずできることから取り組んでいくこととし、渡辺理事を中心にWGを立ち上げて検討する方針が提案され、承認された。今年の5月に韓国マトリックスバイオロジー二国間交流で、岡山大学の廣畑評議員と順天堂大学の望月理事が参加したとの報告があった。また、木村理事より、繰越金(約1,400万円)を活用して新たな企画、例えば若手研究者の海外の学会への旅費を援助するなどを考えてみてもよいのではないかとの意見も寄せられた。
12. Connective Tissue 誌のPDF化について：稲垣理事長より、Connective Tissue, Connective Tissue Research, 学術大会のプログラム抄録集など、多くの冊子が株式会社ニッピや学会事

務局に保管されている現状報告がされた。医中誌 Web、CiNii や Medical Online などでも一部雑誌の閲覧は可能であるが、今後の学会誌管理および閲覧等について協議する必要があるとの説明があった。学会誌の PDF 化を含め、服部監事を中心に WG を立ち上げて対応策を協議することが承認された。一方、渡辺理事より、マトリックス研究会の冊子については PDF 化が完了しているとの報告がされた。

13. その他：

- (1) 稲垣理事長より、将来的には学会の法人化について議論していく必要性が述べられた。
- (2) 磯貝理事より稲垣理事長の任期確認があり、会則に則り鍋島前理事長の残り任期である 2 年間で担当することが確認された。
- (3) 小出大高賞選考委員会委員長より、本年度の大高賞には 6 件の応募があり、1 件が大高賞に選出されたが、落選した方々は来年もチャレンジして欲しいとの要望があった。野水理事より、大高賞は過去臨床系と基礎系それぞれに授与していたので、2 件でもよいのではないかとの意見が寄せられた。

< 報告事項 >

1. メール理事会決定事項の再確認：

- (1) 学会賞の選考結果として、伊東晃先生（東京薬科大学附属社会医療研究所理事長・主任教授）、岡田保典先生（順天堂大学 客員教授）、妹尾春樹先生（秋田大学 名誉教授）が学術賞、株式会社ニッピが功労賞を受賞することが確認された。
- (2) 稲垣将来計画委員の理事長就任に伴い、野水理事が将来計画委員会、鍋島前理事長が国際委員会の委員に変更になったことが確認された。
- (3) 野水理事が副理事長に就任したことが確認された。

2. 第 47 回日本結合組織学会学術大会 YIA 選考結果報告：6 名（学会会員）が Young Investigator Award を受賞したことが確認された。

3. 第 49 回日本結合組織学会学術大会 準備状況：第 49 回学術大会会長である吉田理事より、6/16（金）～17（土）に三重県総合文化センター（三重県津市）において開催する旨、説明があった。プログラムの詳細はこれから練っていくが、海外招聘者として Gertrand Orend 博士によるがんのテネシンについての講演、Matricellular protein のシンポジウム、公募によるワークショップを企画し、演題公募は 1 月頃から開始する予定であるとの説明があった。

4. 各委員会およびワーキング報告：広報委員長の吉田理事より、学会ロゴの作成に関しては外注する方向で準備をしている旨、報告があった。

[メ理事 H28 度-1] 学術賞・功労賞の推薦および委員会メンバーの変更

2016年4月17日

1) 審議事項1. 学術賞および功労賞の選考

学術賞候補：伊東 晃先生（東京薬科大学附属社会医療研究所 理事長・主任教授）、
岡田保典先生（順天堂大学客員教授）、妹尾春樹先生（秋田大学名誉教授）

功労賞候補：株式会社ニッピ

>いずれも、18名の理事・監事全員から承認

2) 審議事項2. 委員会メンバーの変更（敬称略、塗りつぶし氏名が変更箇所）

将来計画委員会：野水基義（委員長）、平澤恵理、小出隆規

国際委員会：渡辺秀人（委員長）、吉岡秀克、鍋島一樹

広報委員会：吉田利通（委員長）、中邨智之、磯貝善蔵

財務委員会：木村友厚（委員長）、宇谷厚志、雑賀司珠也

総務委員会：佐藤 隆（委員長）、望月早月、藤原作平

監事：開祐司、服部俊治

>いずれも、18名の理事・監事全員から承認

3) 報告事項：副理事長の任命

野水基義副理事長：将来計画担当

渡辺秀人副理事長：国際関連担当

[メ理事 H28 度-2] 理事会議事録の確認および旧賛助会員および会費未納者への対応

2016年7月5日

1) 審議事項1. 定例理事会（2016年6月23日開催）の議事録、および会則・細則の改訂箇所の確認

>いずれも、18名の理事・監事全員から承認

2) 審議事項2. 法人会員の特典に関する提案

(1) 希望により本会のHP上に小さなリンクを貼れる（自社のページにリンクできる）

(2) 毎年の学術集会のご案内とご招待（2名分）を行う

>いずれも、18名の理事・監事全員から承認

3) 審議事項3. 本会HP上のアストラゼネカ社のリンクの取り扱い

>リンクを貼った経緯を知る理事・監事はいない

削除を行う前に同社へ問い合わせ、リンク継続を継続する場合は法人会員になって頂く

4) 審議事項4. 会費滞納者への通知文書

会費滞納者にも本会に戻ってきてもらえるよう、メール（アドレス非登録者には郵送）を送付する。複数年度分を一括納入できない場合には、この間は会員歴にカウントされないが、本年度の年会費を払って頂くことで復帰への道を残す文面とする

>いずれも、18名の理事・監事全員から承認

[メ理事 H28 度-3] 学会事務局のあり方ならびに法人会員について

2016年11月10日

1) 審議事項1. 学会事務局のあり方について、理事・監事からの意見を募った。

>2名の理事から理事長の方針に任せる、1名の理事からは事務局の変更は混乱を招く恐れがあるとする意見が、それぞれ寄せられた。

結論としては来年度も現行の事務局のままとし、来年度の定例理事会では現在は別会社に依頼しているHPの管理・更新との関連、以前から一部の理事から提案頂いている「自前の事務局」についても、あらためて審議を行うこととした。

2) 報告事項1. 法人会員について

>今年度の定例理事会での審議結果に基づき、旧マトリックス研究会の賛助会員だった企業に法人会員としての入会をお願いした。このうち、株式会社ニッピとコラーゲン技術研修会からは快諾を得て、前者は既に入会済み、後者は来年度からの入会の運びになっています。一方、参天製薬と千寿製薬については複数回の問い合わせを行ったが、現時点で返事を頂いていない。これ以外に、新たにシスメックス株式会社が法人会員として入会した。

[メ理事 H28 度-4] 学術賞ならびに新評議員の選考

2017年1月12日

1) 審議事項1. 学術賞の選考

学術賞候補：関口清俊 先生（大阪大学蛋白質研究所・寄附研究部門 教授）

>17名（ご逝去なされた宇谷理事を除く）の理事・監事全員から承認

2) 審議事項2. 新評議員の選考

評議員候補：柳沢裕美 先生（筑波大学生命領域学際研究センター）

芦田 昇 先生（京都大学大学院医学研究科・循環器内科）

>17名の理事・監事全員から承認

[メ理事 H28 度-5] 大高賞の選考、新評議員の選出、海外交流支援事業への応募

2017年3月15日

1) 審議事項 1. 大高賞の選考

大高賞候補（選考委員会より推薦）：下田将之 先生（慶應義塾大学医学部・病理学教室）

受賞対象論文：Hyaluronan-binding protein involved in hyaluronan depolymerization controls endochondral ossification through hyaluronan metabolism.

Am J Pathol doi: 10.1016/j.ajpath.2017.01.005.

>17名の理事・監事中、ご返信を頂いた15名全員から承認

うち1名より、「今回、惜しくも選に漏れた応募者1名の申請論文は、臨床系女性研究者として2011年6月の学会発表以来の長年に渡る大変な労作であり、来年再度の応募を強く勧める」との付帯意見が寄せられた。

2) 審議事項 2. 新評議員の推薦

評議員候補：松本嘉寛 先生（九州大学医学部・整形外科）

古松毅之 先生（岡山大学医学部・整形外科）

>17名の理事・監事中、ご返信を頂いた15名全員から承認

3) 審議事項 3. 海外交流支援事業への応募

コスメトロジー研究振興財団より、単年度の国際交流助成のお話を頂いた。これを受けて、国際委員会の担当理事に渡辺委員長の指名による理事・評議員を加えたワーキングでご議論頂き、以下の答申を得た。

1) 若手研究者の海外学会発表への支援事業を、2017年度より開始する。支援金は1名当たり5万円、原則として毎年4名を選出する。毎年度の計20万円を本学会が負担し、2017年度については上記助成金の一部をこれに充当する。

2) 旧日本結合組織学会とマトリックス研究会の発展的統合を機会に、2017年度に開催される国際学会にシニア研究者を戦略的に派遣し、JSMBMの存在をアピール頂くとともに国際交流を活性化させる。2ないし3つの国際会議を対象に、1回1名あたり10ないし15万円、1年間で2ないし3名を派遣する。これは2017年単年度の事業とし、上記助成金の一部をこれに充てる。

「若手」研究者の選抜基準や選抜方法、1・2)ともに対象学会の選定、補助金額の妥当性などは、引き続き国際交流ワーキングで詰めて頂くことにして、当該助成金に応募することについて、メール理事会に諮った。

>17名の理事・監事中、ご返信を頂いた15名全員から承認

研究試薬及び図書のご案内

1. コラーゲン関節炎

- ・作製に「K41 タイプ II コラーゲン液」「K42 末」
- ・コラゲナーゼ (MMPs) 活性測定に「K11 コラゲノキット CLN100」

2. 腎炎モデルの作製に

- ・「K35 NC1」

3. ヒト及び動物腎炎での抗体測定に

- ・「K36 抗NC1 抗体測定キット ELISA」

4. 腎障害の免疫組織染色に

- ・「K35 MONO 抗NC1 モノクローナル抗体」

5. 図書「細胞外マトリックス研究法」全6巻

●本シリーズの特徴

1. 細胞外マトリックスの研究手法を系統的にまとめた初めての書
2. 執筆陣は本分野を代表する研究者と担当分野に精通した若手研究者
3. 内容は各テーマの研究に必要な最新知識とその具体的研究手法
4. さらに実験結果の解釈、応用例を適宜まじえ、本書利用者の研究発展の一助とした
5. 対象読者は本分野の入門書、大学院生、創薬・医歯薬生物の研究者

●ご執筆者一覧

(順不同敬称略)

水野一乗・林利彦・服部俊治・中里浩一・今村保忠・新井克彦・坏信子
西山敏夫・平子善章・尾張部克志・蛭原哲也・入江伸吉・林正男・深井文雄
熊谷知乃・川口信子・北川泰夫・天野聡・畑隆一郎・木下垂希子・菅原一幸
大平敦彦・山本清高・山本満里・平山直美・飯島克昌・佐渡義一・藤崎ひとみ
白井朋子・早川太郎・山下京子・吉野智亮・吉岡秀克・藤原作平・新井浩司
倉田俊一・加藤博明・妹尾春樹・友野靖子・気賀沢一輝・鈴木克佳・西田輝夫
開祐司・玉盛三美・小出典男・大和雅之・菊池明彦・岡野光夫・関口清俊
高木淳一・岩本資己・宮本新吾・垣本毅一・山根徹・妻木範行・木村友厚
渡辺秀人・藤田芳和・小林邦彦・猪山賢一・今井克幸・染木衣応里・山形貞子
山形達也・神山雅子・望月理加・伊藤宏・佐藤充・串田愛・前田利長・三浦豊
吉澤史昭・三浦光隆・小嶋直介

●ご購入方法

試薬販売店を通じてか、又は直接お申し込み下さい。

販売 コスモ・バイオ(株) TEL.03-5632-9610
FAX.03-5632-9619

開発販売元

CRC



コラーゲン技術研修会

〒204-0013 東京都清瀬市上清戸1-10-1
Tel 0424-95-1995 Fax 0424-95-1990
<http://www.collagen.center/>



Low Endotoxin Gelatin **低エンドトキシンゼラチン**

豚皮由来 / 無菌 / 低エンドトキシン (10EU/g以下)

通常のゼラチンに比べて、大幅にエンドトキシンを低減させています。
エンドトキシンと強く反応する免疫系に対して不活性です。

【用途】

注射剤用安定剤、再生医療、ドラッグデリバリー基剤など

商品名	種類	特徴	粘度	ゲル化能	価格(1g)
メディゼラチン®	HMG-BP	高ゼリー強度 (250g以上)	高	高	標準価格 ¥3,600
ハイグレードゼラチン®	APAT	中分子量 (Mw:約60,000)	↓	↓	標準価格 ¥3,600
	AP	低分子量 (Mw:約8,000)	低	無	標準価格 ¥3,600



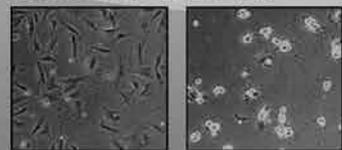
高純度 ニッピゼラチン・コラーゲン

研究試薬用コラーゲン *Collagen For Biochemical studies*



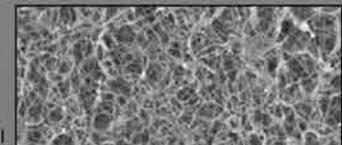
- ・豊富なラインアップで用途に応じたコラーゲンを選択可能
- ・フィルター濾過済み (0.45μm) でそのまま培養に使用可能
- ・扱いやすい濃度設定 (0.5~3mg/ml)
- ・生理的な条件で線維を形成します
- ・優れた細胞接着性

播種後3時間の線維芽細胞



10μg/ml type I collagen (対照: 0.1% BSA)

再構成したタイプIコラーゲン線維



LINEUP

- コラーゲンタイプI ウシ真皮由来 (酸抽出) 3mg/ml
- コラーゲンタイプI ウシ真皮由来 (ペプシン可溶化) 3mg/ml
- コラーゲンタイプI ウシ腱由来 (ペプシン可溶化) 3mg/ml
- コラーゲンタイプIII ウシ真皮由来 (ペプシン可溶化) 3mg/ml
- コラーゲンタイプIV ウシレンズ由来 (酸抽出) 0.5mg/ml
- コラーゲンタイプI ブタ真皮由来 (ペプシン可溶化) 3mg/ml
- コラーゲンタイプI ブタ腱由来 (ペプシン可溶化) 3mg/ml
- コラーゲンタイプI ラット真皮由来 (ペプシン可溶化) 2mg/ml
- コラーゲンタイプI ダチョウ腱由来 (ペプシン可溶化) 3mg/ml
- コラーゲンタイプI ニワトリ真皮由来 (ペプシン可溶化) 2mg/ml
- コラーゲンタイプI テラピア (魚) 真皮由来 (ペプシン可溶化) 3mg/ml



三次元培養キット

サンプルご提供致します。
ご希望の方は各代理店まで
お申し込みください。



PCサイトの閲覧が可能な機種で、
関連のHPをQRコードからご利用
いただけます。

アクセスしていただく際の接続料、通信料は
お客様のご負担となります。

<http://www.nippi-inc.co.jp>

製造販売元

nippi 株式会社 **ニッピ**

バイオ・ケミカル事業部

〒120-8601 東京都足立区千住緑町1-1-1 TEL. 03-3888-5184



チロシンキナーゼ阻害剤／抗線維化剤

【劇薬】 【処方箋医薬品】 注意・医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

オフエブ® 100mg
カプセル150mg

ニンテダニブエタンスルホン酸塩製剤 OFEV® Capsules 100mg・150mg

【効能・効果】 【用法・用量】 【警告・禁忌を含む使用上の注意】 【用法・用量に関連する使用上の注意】
につきましては製品添付文書をご参照ください。



製造販売

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

〒141-6017 東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号

資料請求先：DI センター

2015年12月作成





粘着力が良好な、腰痛症[※]の鎮痛・消炎に効果を有するパップ剤

※腰痛症(筋・筋膜炎腰痛症、変形性脊椎症、椎間板症、腰椎捻挫)

経皮鎮痛消炎剤

[薬価基準収載]

モーラス[®]パップXR120mg

MOHRUS[®]PAP XR120mg

ケトプロフェン2%

【禁忌】(次の患者には使用しないこと)

- (1) 本剤又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者〔「重要な基本的注意」の項(1)参照〕
- (2) アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者〔喘息発作を誘発するおそれがある。〕
- (3) チアプロフェン酸、スプロフェン、フェノフィブラート並びにオキシベンゾン及びオクトクリレンを含有する製品(サンスクリーン、香水等)に対して過敏症の既往歴のある患者〔これらの成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤に対しても過敏症を示すおそれがある。〕
- (4) 光線過敏症の既往歴のある患者〔光線過敏症を誘発するおそれがある。〕
- (5) 妊娠後期の女性

【効能・効果】

- 下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎
腰痛症(筋・筋膜炎腰痛症、変形性脊椎症、椎間板症、腰椎捻挫)、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎(テニス肘等)、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛
- 関節リウマチにおける関節局所の鎮痛

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤の使用により重篤な接触皮膚炎、光線過敏症が発現することがあり、中には重度の全身性発疹に進展する例が報告されているので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。
- (2) 損傷皮膚には本剤を使用しないこと。

【用法・用量】

1日1回患部に貼付する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に使用すること)
気管支喘息のある患者〔アスピリン喘息患者が潜在しているおそれがある。〕
〔「重大な副作用」の項(2)参照〕
2. 重要な基本的注意
(1) 本剤又は本剤の成分により過敏症(紅斑、発疹・発赤、腫脹、刺激感、痒痒等を含む)を発現したことがある患者には使用しないこと。
(2) 接触皮膚炎又は光線過敏症を発現することがあり、中には重度の全身性発疹に至った症例も報告されているので、使用前に患者に対し次の指導を十分に行うこと。〔「重大な副作用」の項(3)(4)参照〕
1) 紫外線曝露の有無にかかわらず、接触皮膚炎を発現することがあるので、発疹・発赤、痒痒感、刺激感等の皮膚症状が認められた場合には、直ちに使用を中止し、患部を遮光し、受診すること。なお、使用後数日を経過して発現する場合は、同様に注意すること。
2) 光線過敏症を発現することがあるので、使用中は天候にかかわらず、戸外の活動を避けるとともに、日常の外出時も、本剤貼付部を衣服、サポーター等で遮光すること。なお、白い生地や薄手の服は

- 紫外線を透過させるおそれがあるので、紫外線を透過させにくい色物の衣服などを着用すること。また、使用後数日から数カ月を経過して発現することもあるので、使用後も当分の間、同様に注意すること。異常が認められた場合には直ちに本剤の使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行うこと。
- (3) 皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染を伴う炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に使用すること。
- (4) 腰痛症、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛に本剤を使用する場合は、以下の点に注意すること。
1) 本剤による治療は対症療法であるので、症状に応じて薬物療法以外の療法も考慮すること。また、投与が長期にわたる場合には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に留意すること。
- (5) 関節リウマチにおける関節局所の鎮痛に本剤を使用する場合は、以下の点に注意すること。
1) 関節リウマチに対する本剤による治療は対症療法であるので、抗リウマチ薬等による適切な治療が行われ、なお関節痛の残りの患者のみに使用すること。
2) 関節痛の状態を観察しながら使用し、長期にわたり漫然と連用しないこと。また、必要最小限の枚数にとどめること。

3. 相互作用

【併用注意】(併用に注意すること)

メトレキサート

4. 副作用

本剤は、副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。なお、ケトプロフェン20mg含有テープ剤の各承認時までに報告された副作用は次のとおりである。

○腰痛症、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛
総症例11,566例中副作用が報告されたのは57例(4.93%)であり、発現した副作用は、発疹11件、発赤9件、痒痒感18件、刺激感5件等の接触皮膚炎54件(4.67%)、貼付部の膨疹、動悸、顔面及び手の浮腫各1件(0.09%)などであった。(モーラステープ承認時)

○関節リウマチ

総症例525例中副作用が報告されたのは45例(8.57%)であり、発現した副作用は、接触性皮膚炎17件、適用部位痒痒感12件、適用部位紅斑6件、適用部位発疹6件、適用部位皮膚炎3件等であった。(モーラステープ20mg効能追加承認時)

ほかに医師などの自発的報告により、ショック、アナフィラキシー、喘息発作の誘発(アスピリン喘息)、光線過敏症の発現が報告されている。

(1) 重大な副作用

1) ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(0.1%未満)
ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 喘息発作の誘発(アスピリン喘息)(0.1%未満)
喘息発作を誘発することがあるので、乾性ラ音、喘鳴、呼吸困難等の初期症状が発現した場合は使用を中止すること。気管支喘息患者の中には約10%のアスピリン喘息患者が潜在していると考えられているので留意すること。なお、本剤による喘息発作の誘発は、貼付後数時間て発現している。〔【禁忌】の項(2)参照〕

3) 接触皮膚炎(5%未満、重篤例は頻度不明)
本剤貼付部に発現した痒痒感、刺激感、紅斑、発疹・発赤等が悪化し、腫脹、浮腫、水疱・ひらん等の重度の皮膚炎症状や色素沈着、色素脱失が発現し、さらに全身に皮膚炎症状が拡大し重篤化することがあるので、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行うこと。なお、使用後数日を経過してから発現することもある。

4) 光線過敏症(頻度不明)
本剤の貼付部を紫外線に曝露することにより、強い痒痒感を伴う紅斑、発疹、刺激感、腫脹、浮腫、水疱・ひらん等の重度の皮膚炎症状や色素沈着、色素脱失が発現し、さらに全身に皮膚炎症状が拡大し重篤化することがあるので、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行うこと。なお、使用後数日から数カ月を経過してから発現することもある。

●その他の使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

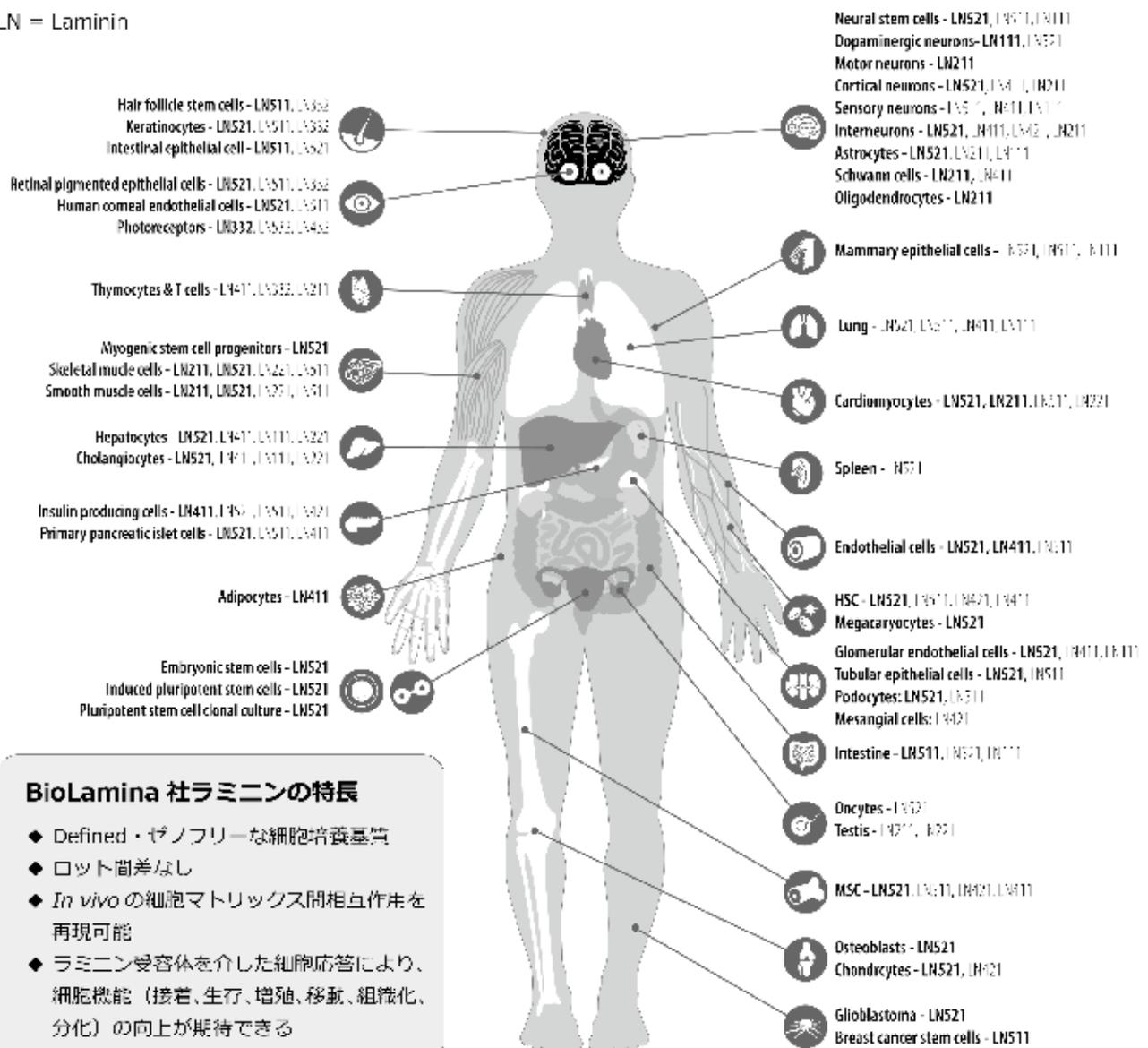
●添付文書の改訂に十分ご留意ください。

VERITAS PRODUCT

ヒト組織特異的ラミニンアイソフォーム
(BioLamina 社)

細胞には好みのラミニンがあります♡

LN = Laminin



BioLamina 社ラミニンの特長

- ◆ Defined・ゼノフリーな細胞培養基質
- ◆ ロット間差なし
- ◆ *In vivo* の細胞マトリックス間相互作用を再現可能
- ◆ ラミニン受容体を介した細胞応答により、細胞機能（接着、生存、増殖、移動、組織化、分化）の向上が期待できる

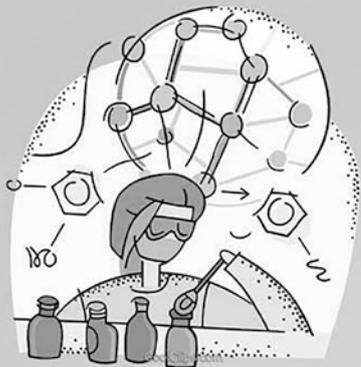
株式会社

ベリタス

〒105-0013 東京都港区浜松町1丁目10-14
住友東新徳ビル3号館5階
TEL.03-5776-0078(代) FAX.03-5776-0076
E-mail: veritas@veritastk.co.jp
<http://www.veritastk.co.jp/>



JANUSYS



根治療法の提供と医療コスト削減への挑戦！
メスキュージェナシス株式会社



かけがえのない命のために
Only for Precious Life

産業技術総合研究所の2つの先端技術、「臨床用細胞加工技術」と「進化分子工学技術」を継承した当社は、アンメットメディカルニーズの充足と医療コスト削減に貢献する医薬シーズの開発を通じ、皆様の身体の「治る力」をサポートします。

会社名称：メスキュージェナシス株式会社 (MeSCue-Janusys Inc.)
「産総研技術移転ベンチャー」認定メスキュー株式会社から
2017年5月1日 会社合併により社名変更

事業内容：① 臨床用細胞加工受託・共同臨床開発
② ペプチド医薬研究開発受託・共同製品開発

URL : <http://www.mescue.co.jp> または <http://janusys.co.jp/>



Human Periostin Assay Kit

心不全や気管支喘息などのアレルギー疾患の関連因子

- 研究用試薬 -

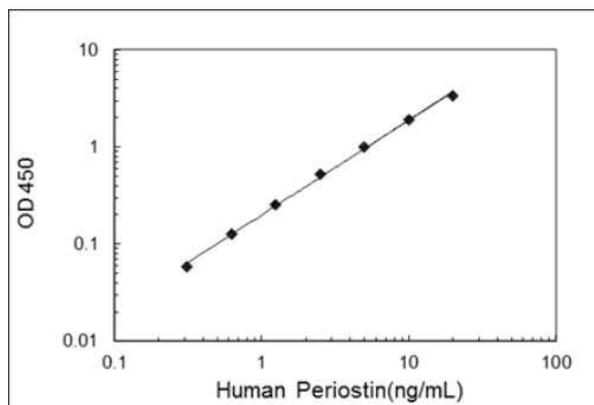
ペリオスチンは骨外膜や歯根膜などに発現する、約90kDaの細胞外マトリックス蛋白質で、 $\alpha V \beta 3$ および $\alpha V \beta 5$ インテグリンのリガンドとして機能し、細胞の遊走、接着などに関与しています。

さらに、コラーゲンやフィブロネクチン、テネシシンCなどの細胞外マトリックス蛋白質と結合することが知られています。

近年、膵臓がんでペリオスチンが高値となることが報告されています。また、心不全や気管支喘息などのアレルギー疾患との関連が示唆され、診断マーカーや中和抗体による治療等の研究が行われています。

製品コード	製品名	容量	価格(税別)	測定範囲	検出対象	測定対象			
						血清	EDTA-血漿	ヘパリン血漿	培養上清
27262	Human Periostin Assay Kit - IBL	96 well	¥98,000	0.31 ~ 20 ng/mL	H	○	○	○	○

■ 標準物質の検量線作成例



■ 健常人測定例(血清、ヘパリン血漿)

血清

Sample	Dilute	Value	Result	Periostin ng/mL
1	10	0.449	1.74	17.35
2	10	0.504	1.99	19.88
4	10	1.311	6.13	61.30
5	10	1.170	5.36	53.61
7	10	1.824	9.04	90.44
6	10	0.577	2.33	23.31
8	10	1.059	4.77	47.67
10	10	0.415	1.58	15.81

ヘパリン血漿

Sample	Dilute	Value	Result	Periostin ng/mL
1	10	0.439	1.69	16.89
2	10	0.452	1.75	17.48
4	10	1.155	5.28	52.80
5	10	1.171	5.37	53.66
7	10	1.702	8.34	83.36
6	10	0.566	2.28	22.79
8	10	1.000	4.46	44.56
10	10	0.401	1.52	15.18

Tenascin-C, Syndecan4, Osteopontinなど、各種細胞外マトリックスタンパク質の抗体、ELISAキットをご用意しております

細胞間シグナル伝達、血管内皮、がん、等 広範囲の研究に！

**IBLホームページはこちらまで！
URL: www.ibl-japan.co.jp**

[製品に関するお問い合わせ、資料請求先]

株式会社 免疫生物研究所 診断・試薬事業部 営業課 〒375-0005 群馬県藤岡市中1091-1
TEL 0274-50-8666 FAX 0274-23-6055 URL: www.ibl-japan.co.jp E-mail: do-ibl@ibl-japan.co.jp

まだないくすりを
創るしごと。

世界には、まだ治せない病気があります。

世界には、まだ治せない病気とたたかう人たちがいます。

明日を変える一錠を創る。

アステラスの、しごとです。



明日は変えられる。

 **astellas**
アステラス製薬

www.astellas.com/jp/



オレキシン受容体拮抗薬-不眠症治療薬-

ベルソムラ[®] 錠 15mg
20mg

スボレキサント錠 Belsomra.

薬価基準収載

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等の詳細につきましては添付文書をご参照ください。

製造販売元 [資料請求先]
MSD 株式会社
〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア
<http://www.msd.co.jp/>

BEL15AD090-0720



経口FXa阻害剤

薬価基準収載

リクシアナ錠 15mg
30mg
60mg

一般名：エドキサバントシル酸塩水和物

処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること

※効能・効果、用法・用量および警告・禁忌を含む使用上の注意等については製品添付文書をご参照ください。

製造販売元（資料請求先）
第一三共株式会社
Dalichi-Sanryo 東京都中央区日本橋本町3-5-1

2015年4月作成



Photography by ハービー・山口

命のために、
できることを
すべてを。



Innovation today, healthier tomorrows

Better Health, Brighter Future



タケダから、世界中の人々へ。より健やかで輝かしい明日を。

一人でも多くの人に、かけがえない人生をより健やかに過ごしてほしい。タケダは、そんな想いのもと、1781年の創業以来、革新的な医薬品の創出を通じて社会とともに歩み続けてきました。

私たちは今、世界のさまざまな国や地域で、予防から治療・治癒にわたる多様な医療ニーズと向き合っています。その一つひとつに応えていくことが、私たちの新たな使命。よりよい医薬品を待ち望んでいる人々に、少しでも早くお届けする。それが、いつまでも変わらない私たちの信念。

世界中の英知を集めて、タケダはこれからも全力で、医療の未来を切り拓いていきます。

www.takeda.co.jp

武田薬品工業株式会社



骨粗鬆症治療剤

薬価基準収載

ボナロン® 経口ゼリー 35mg

Bonalon[®] Oral Jelly 35mg <アレンドロン酸ナトリウム水和物経口ゼリー剤>
劇薬・処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売元

TEIJIN 帝人ファーマ株式会社

〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
資料請求先: メディカル情報グループ ☎ 0120-189-315

商標 **ボナロン/Bonalon** is the registered trademark of Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

BNJ015-AM-1609-5
2016年9月作成

革新的製品に
思いやりを込めて。

Lilly

日本イーライリリー株式会社は、イーライリリー・アンド・カンパニーの子会社で、人々がより長く、より健康で、充実した生活を実現できるよう革新的な医薬品の開発・製造・輸入・販売を通じて日本の医療に貢献しています。

提供中の治療薬

統合失調症、うつ、双極性障害、注意欠如・多動症 (AD/HD)、疼痛、がん、糖尿病、成長障害、骨粗鬆症、乾癬など

開発中の治療薬・診断薬

アルツハイマー型認知症、関節リウマチなど

Lilly unites caring
with **discovery** to
make life better for people
around the world

革新的製品に思いやりを込めて。

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通 7-1-5
www.lilly.co.jp

Boehringer
Ingelheim



直接トロンビン阻害剤 薬価基準収載
プラザキサ® 75mg
カプセル 110mg
タビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩製剤
処方箋医薬品
(注意・医師等の処方箋により使用すること) Prazaxa® Capsules 75mg・110mg

「効能・効果」「用法・用量」「警告・禁忌を含む使用上の注意等」につきましては製品添付文書をご参照ください。

製造販売 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号
資料請求先: DIセンター

PC

2016年11月作成



ゲノム
研究

再生
医療

創薬

分析

研究
設備

試薬
消耗品

受託

様々な
研究用機器 /
試薬 / 消耗品
をご提供

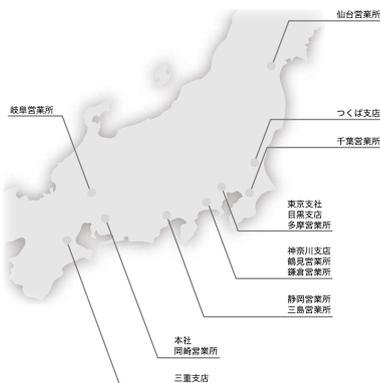


理科研株式会社

www.rikaken.co.jp

- **本社** 〒460-0007 名古屋市中区新栄一丁目33番1号
TEL: 052-241-5351 代 E-mail: honsya@rikaken.co.jp
- **三重支店** 〒514-0103 三重県津市栗真中山町43番地1
TEL: 059-236-5511 E-mail: mie@rikaken.co.jp
- **岐阜営業所** 〒500-8225 岐阜県岐阜市岩地二丁目25番2号
TEL: 058-240-0721 E-mail: gifu@rikaken.co.jp
- **岡崎営業所** 〒444-0864 愛知県岡崎市明大寺町字西長峰50番
TEL: 0564-57-1751 E-mail: okazaki@rikaken.co.jp
- **静岡営業所** 〒422-8005 静岡市駿河区池田379番地
TEL: 054-208-5351 E-mail: shizuoka@rikaken.co.jp

- **東京支社** 〒113-0033 東京都文京区本郷三丁目44番2号
TEL: 03-3815-8951 代 E-mail: tokyo@rikaken.co.jp
- **目黒支店** 〒153-0042 東京都目黒区青葉台三丁目12番6号
TEL: 03-3477-7251 E-mail: meguro@rikaken.co.jp
- **多摩営業所** 〒187-0022 東京都小平市上水本町二丁目18番20号
TEL: 042-329-8651 E-mail: tama@rikaken.co.jp
- **つくば支店** 〒305-0074 茨城県つくば市高野台三丁目16番地2号
TEL: 029-839-1251 E-mail: tsukuba@rikaken.co.jp
- **千葉営業所** 〒260-0842 千葉市中央区南町三丁目2番1号 青木ビル1階
TEL: 043-305-1751 E-mail: chiba@rikaken.co.jp
- **仙台営業所** 〒984-0051 仙台市若林区新寺三丁目5番40号
TEL: 022-352-4851 E-mail: sendai@rikaken.co.jp
- **神奈川支店** 〒227-0045 横浜市青葉区若草台1番地5
TEL: 045-530-0151 E-mail: kanagawa@rikaken.co.jp
- **鶴見営業所** 〒230-0033 横浜市鶴見区朝日町一丁目49番地
TEL: 045-500-4551 E-mail: tsurumi@rikaken.co.jp
- **鎌倉営業所** 〒248-0036 神奈川県鎌倉市手広六丁目1番1号
TEL: 0467-39-2151 E-mail: kamakura@rikaken.co.jp
- **三島営業所** 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩217番地1
TEL: 055-980-1101 E-mail: mishima@rikaken.co.jp



索引

IL：海外招待講演 ML：マイスターレクチャー LS：特別講演（ランチョンセミナー）
 OP：大高賞受賞講演 SY：シンポジウム WS：ワークショップ
 A, B：一般演題 P：ポスター演題

【C】

曹 叡智 WS4-1*
 Choi, Sojoong A06
 Chung, Heesung
 A06
 Cilek, Mehmet Zeynel
 WS3-3

【D】

de Vega, Susana
 WS2-4

【F】

Fanhchaksai, Kanda
 WS2-1

【H】

Hast, Michael W.
 LS
 Hatipoglu, Omer Faruk
 WS2-2,
 WS3-3

Hong, Heejeong A06

【I】

Islam, Shamima
 WS2-1

Iwamoto, Masahiro
 LS

Izumi, Sohtaroh LS

【J】

定梶 嶺 A21

【K】

Kasinrerker, Watchara
 WS2-1

Kerever, Aurelien
 WS4-1*

Khummuang, Saichit
 WS2-1

Kim, Sang Geon WS5-4

Kim, So Yeon A06

Klangjorhor, Jeerawan
 WS2-1

Kontawelert, Prachya
 WS2-1

Koo, Ja Hyun WS5-4

【L】

刘 磊 A08*, A09*
 A18*

劉 偉偉 A22

劉 曉玲 A22

【M】

Matsuoka, Masatake
 LS

【O】

Oh, Eok-Soo A06

吾 夏尔 A22

Orend, Gertraud
 IL

【P】

朴 穂貞 A08*

【S】

Sasaki, Takako B14*

辛 英哲 B07*, B08*
 B15*

Soslowky, Louis J.
 LS

【W】

王 碧昭 P07

Williams, Geneva L.
 WS1-3

【X】

徐 茜 A22

陽 曉艷 A05*

【Y】

Yang, Eun Gyeong
 A06

【Z】

張 娟娟 P08, B14*

Zhang, Kairui LS

【あ】

青木光希子 P01

青沼 和隆 P11

青山絵理子 A07*

赤塚 愛里 P07

秋本 龍二 B16*

秋山 五郎 B07*

浅野 恵一 WS2-2

浅野 研一 WS3-5

浅山 龍文 A03*

芦田 昇 WS5-1

厚澤 雄二 B05*, P12*

跡見 順子 A24

安部 将史 P09

新井 浩司 B16*

有田 均 B09*

【い】

飯塚 奏瑛 B07*
五十嵐 敦 A11*, A12
碓 和樹 A01*
池島 喬 A22
石川 英二 P09
石河 真幸 WS1-3,
WS1-5*
石川 義弘 WS1-1
石島 旨章 OP, B09*
石渡 遼 WS1-1
磯貝 善蔵 WS1-5*,
A14
市川 秀之 B16*
市川 寛樹 A23
伊藤 進也 B13*
伊東 直也 WS3-2,
A10*, A15*
伊藤 正也 P09
稲垣 純子 WS2-2,
WS3-3
稲垣 豊 WS5-5*,
A11*, A12
井上 聡子 P05
井上紳太郎 OP
今井 一志 P03
今中(吉田)恭子 WS3-2,
WS4-4,
A10*, A15*,
P10, P11
今村 保忠 B07*, B08*,
B10*, B15*
伊豫田拓也 A03*, A04*
岩西 宏樹 WS4-2
岩本 資巳 LS

【う】

上野 秀樹 WS2-3,
A19*
浦長瀬 舞 B18
占部 博也 B16*
海野 宏至 A10*, A15*

【え】

榎本さやか B06

【お】

大井 一浩 A21
大久保忠恭 B18
太田 三紀 P08
大塚 一樹 A03*
大月 孝志 WS2-2,
WS3-3
大野 竜暉 WS4-1*
大野 尚仁 P10
大橋 俊孝 WS2-2,
P05
大家 溪 A13*
小賀 徹 WS5-3
岡田 健 A08*, A09*,
A18*
岡田 太 WS2-1
岡田 保典 OP,
WS1-5*,
WS2-3,
WS2-4
岡村 陽介 A11*, A12
沖 大也 B18
尾崎 敏文 WS3-1,
A07*, B12
小澤 重幸 A05*
尾山 大明 P01
折本 愛 WS1-3,
WS1-5*

【か】

柿崎 育子 P04
梶谷 尚世 P02
梶原 由規 A19*
片桐 文彦 A01*, B06
片山 友晶 B16*
加藤 大祐 P10
加藤 靖正 A05*
門谷 裕一 B02
金井 弥栄 OP
金子 和夫 B09*
金子 晴香 B09*
釜付 祐輔 WS3-1,
A07*, B12
紙谷 聡英 WS5-5*
神谷 章平 B16*
亀谷 清和 B10*
加茂遼太郎 B04
川上 浩平 P02
川北 文博 A08*
川島 清隆 A23
川瀬 治哉 WS4-4
河原 一樹 B18

【き】

菊池 直哉 P06
吉川 大和 A01*, B06
木下真由子 B09*
木村かおり A16
木村 泰三 P11
木村 武俊 B02

【く】

楠畑 雅 B19
工藤 明 SY-2
工藤 海 P04
工藤 睦子 A04*
久保田 聡 A07*

熊岸(品岡)加苗 WS3-3
 栗本 秀 WS3-5
 栗本 大嗣 A24
【こ】
 小池 雄太 WS5-2
 小出 隆規 B13*, B18
 古賀 佳織 P01
 越川 直彦 P01
 古庄 知己 A16
 小玉 裕樹 P03
 児玉 有弥 WS3-1,
 B12
 後藤希代子 B19
 後藤健太郎 A23
 小林 英司 B17*
 小林 一彦 A21
 小林 孝 P04
 小林 祐次 B18
 小林 欣夫 A20*
 小村 淳 P06
 小山 洋一 B10*
 近藤 聡英 WS2-4
 近藤 和泉 A14
 近藤 擁 B04
【さ】
 雑賀司珠也 WS4-2
 西條 湧紀 B07*
 齋藤 正寛 WS1-3,
 WS1-5*
 酒井 俊 P11
 酒井 俊輔 A03*
 酒井 尚雄 ML
 酒井 義人 WS4-5
 佐々木 純 B05*
 笹田 学 A03*
 定月 亮 B09*

佐渡 義一 P05
 佐藤 明 P11
 佐藤 亜美 B15*
 佐藤 正人 WS3-4
 佐藤(西内)涼子 B03
 佐野 将英 A24
【し】
 塩澤 淳 B09*
 品岡 玲 WS3-3
 芝 真人 A08*, A18*
 島崎 英幸 A19*
 清水 美穂 A24
 下田 将之 OP, WS2-3
 下野 知性 B02
 新海 宏明 WS3-5
 神藤 英二 A19*
【す】
 末山 貴浩 A19*
 菅原 京加 A02*
 菅原由美香 A01*
 杉本 昌隆 WS4-3
 鈴木 大輔 B10*
 鈴木 秀謙 SY-4,
 A08*, A09*,
 A18*
 鈴木まりお WS2-4
 鈴木 佑治 WS4-1*
 鈴木 悠平 WS5-5*,
 A12
 鈴木 慶亮 A10*
 須藤 啓広 WS3-2,
 A10*, A15*
 須藤 壘 P12*
 住岡 孝吉 WS4-2
 住吉 秀明 WS5-5*,
 A11*, A12

【せ】
 関口 清俊 B02, B03,
 WS2-5
【そ】
 添野 雄一 P03
【た】
 平 和馬 B18
 多賀 祐喜 B13*, B17*,
 B19
 高木 慶一 B18
 高野 秀太 A11*
 高野 博之 A20*
 鷹野 椋 B15*
 滝川 正春 A07*
 竹下 治男 A16
 武智 江梨 P06
 竹花 一成 B10*
 竹村 元三 A20*
 田尻 和子 P11
 田代眞一郎 A22
 田所 裕之 A20*
 田中 啓友 B05*, B17*,
 B19
 俵 博希 A04*
【ち】
 近田 裕美 WS5-5*
 千々岩みゆき WS1-5*
 千葉 陽介 WS5-5*
【て】
 寺島 美生 A08*
【と】
 遠西 祐太 B08*
 遠山 周吾 B17*
 富永 徳子 P03
 友野 靖子 P05
 豊福 優衣 P10

【な】

永井 尚子 WS2-1
 中尾 祥絵 WS5-5*
 中澤 龍斗 A23
 中田 智史 P12*, P13*
 永田 和宏 B13*
 中塚 慶徳 A08*, A09*,
 A18*
 中野 智則 WS3-5
 中野 芙美 A08*, A09*,
 A18*
 中野 泰博 A12
 中原 貴 P03
 中村 敦也 B16*
 中村 昇太 B18
 中村 敏也 P04
 中村 憲正 A13*
 中村 博幸 A21
 中村 文哉 P09
 鍋島 一樹 P01

【に】

新飯田俊平 WS4-5
 西川 拓文 A08*, A09*,
 A18*
 西田圭一郎 WS3-3
 西田 崇 A07*
 西村 和之 WS4-4
 西村 光広 B18
 西山 敏夫 B16*
 丹羽 智史 WS3-5

【ぬ】

沼尾 学 A13*

【ね】

根本 哲也 A14

【の】

野坂 大喜 P04
 野水 基義 A01*, B06

【は】

橋本 恵 B01*
 長谷 和生 A19*
 長谷川 洋 A20*
 長谷川正裕 WS3-2,
 A10*, A15*
 長谷部由紀夫 A24
 秦 裕子 P01
 畑 隆一郎 A05*
 羽田晋之介 B09*
 幡野その子 WS2-1
 服部 俊治 WS2-5,
 A22, B05*,
 B13*, B15*,
 B17*, B19,
 P12*
 服部 徹也 WS3-2,
 A10*, A15*
 濱崎 慎 P01
 濱田千江子 B19
 濱中 良志 P08
 濱野 公一 WS1-4
 林 利彦 WS2-5,
 A22
 林田 桃香 A17*
 原 英彰 OP
 原島 望 A01*
 原田 敦 WS4-5
 原田 剛佑 WS1-4
 半田 慶介 WS1-3,
 WS1-5*
 坂東 泰子 WS4-4

【ひ】

平子 善章 B04
 平澤 (有川) 恵理 WS2-4,
 WS4-1*,
 B09*, P12*,
 P13*
 平田 仁 WS3-5
 平野 悠 A03*
 平松 浩二 B10*
 廣江 道昭 P11
 弘實 透 OP
 廣瀬 雅教 A20*
 廣畑 聡 WS2-2,
 WS3-3

【ふ】

深井 文雄 SY-1, A03*,
 A04*, A15*
 藤井 一徳 B13*
 藤江 裕道 A13*
 藤崎ひとみ WS2-5,
 A22, B15*
 藤田 恵理 A24
 藤田 元道 A04*
 藤原 純子 A16
 藤原 裕展 B01*
 二木 杉子 WS2-5,
 B02
 二見 一平 B09*
 古松 毅之 WS3-1,
 A07*, B12

【ほ】

保住建太郎 A01*, B06
 細井 敬 WS3-2,
 A10*, A15*
 堀内 圭輔 OP
 堀内 孝 P09

【ま】

前田 宗宏 P03
 前原 亜美 WS3-1,
 A07*, B12
 真狩 ゆき A02*
 町田 修一 P13*
 松井佑梨世 A10*
 松尾 哲孝 P08, B14*
 松本 健一 A16, P02
 丸野 孝浩 B18

【み】

三浦 典子 P10
 三浦 良浩 A10*
 水野 一乗 B05*, P12*
 水野早希子 OP
 水本 秀二 B11
 溝口 誠也 P09
 美名口 順 P06
 美原 希美 P03
 宮崎 健 P01
 宮本 恵一 A10*
 宮本 啓一 P09
 宮本 泰則 A02*, A17*,
 B01*
 三輪 一貴 B11

【む】

村澤 祐介 WS1-5*,
 WS4-5,
 A14, P07
 村田 智博 P09
 村田 亮 P06
 室原 豊明 WS4-4

【も】

望月 早月 WS1-5*,
 WS2-3,
 A19*
 元岡 大祐 B18
 森 大気 WS4-5
 森田梨律子 B01*
 守矢あかね B08*

【や】

八木志乃海 B17*
 柳川 享世 WS5-5*,
 A12
 柳沢 裕美 SY-3,
 WS1-2
 矢野 博之 P08, B14*
 山口 優依 A12
 山崎 雅史 A13*
 山城 義人 WS1-2
 山田 和夫 A16
 山田 修平 B11
 山田 雅司 WS2-5
 山田 吉彦 WS1-3
 山中 信康 A07*
 山本 順司 A19*
 山本 大貴 P10
 山本 哲哉 A04*
 大和 雅之 A22

【よ】

横山 詩子 WS1-1
 吉岡 秀克 P08, B14*
 吉田 卓也 B18
 吉田 利通 WS3-2,
 A10*, A15*,
 P09, P10,
 P11

吉田 浩之 OP
 吉野 雄太 OP
 吉村 耕一 WS1-4
 吉村浩太郎 A24
 吉村 祐輔 WS4-1*
 米澤 朋子 P05
 米林 沙織 P11

【わ】

渡辺 淳 A16
 渡辺 研 WS4-5
 渡邊 敬文 B10*
 渡辺 秀人 WS2-1

謝 辞

第 49 回日本結合組織学会学術大会開催に際しまして、多くの団体からの助成金・補助金、企業様の寄付金、広告掲載または、企業展示にてご支援を賜りました。

ここに謹んで御礼申し上げます。

助成金・補助金をいただいた団体

津市（コンベンション補助金）
中富健康科学財団
ファイザー株式会社
三重県（海外 MICE 誘致支援補助金）
水谷糖質科学振興会
ヤンセンファーマ株式会社

ご寄付をいただいた企業様

株式会社栄屋理化
武田薬品工業株式会社
日本ジェネティクス株式会社

広告掲載ご協力いただいた企業様

アステラス製薬株式会社
コラーゲン技術研修会
大日本住友製薬株式会社
帝人ファーマ株式会社
日本イーライリリー株式会社
久光製薬株式会社
メスキュージェナシス株式会社
理科研株式会社

MSD 株式会社
第一三共株式会社
武田薬品工業株式会社
株式会社ニッピ
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
株式会社ベリタス
株式会社免疫生物研究所

企業展示ご出展いただいた企業様

ネッパジーン株式会社

(50 音順)

第 49 回日本結合組織学会学術大会
大会長 吉 田 利 通

第49回 日本結合組織学会学術大会
プログラム・抄録集

平成 29 年 6 月 16 日 発行

編集 三重大学大学院医学系研究科
発行 修復再生病理学分野

〒514-8507 三重県津市江戸橋二丁目174番地
TEL 059 (231) 5009・059 (232)1111 内線6358
FAX 059 (231) 5009

印刷所 伊藤印刷株式会社

〒514-0027 三重県津市大門32-13
TEL 059 (226) 2545 FAX 059 (223) 2862



事務局

三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学分野

〒514-8507 三重県津市江戸橋二丁目 174 番地

電話：(059) 231-5009・(059) 232-1111 内線 6358

FAX：(059) 231-5009

E-mail:jsmbm2017@gmail.com

http://www.medic.mie-u.ac.jp/pathol_matrix/jsmbm2017