



# NewsLetter

## Vol. 5 No. 3, 2003

日本消化器免疫学会

2004年6月15日 発行

日本消化器免疫学会事務局：慶應義塾大学医学部包括先進医療センター  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 TEL:03-3353-1211 (内線 62305) FAX:03-3357-6156

The Japanese Society for Mucosal Immunology

### 肝と免疫：最近の進歩

森實 敏夫 (神奈川歯科大学 内科学)

第40回日本消化器免疫学会総会 (平成15年8月 於：東京 会長：茂呂 周)  
(肝免疫II) 座長



C型肝炎ウイルス (HCV) が細胞に感染する際に、細胞側の受容体として、CD81 と LDL (Low density lipoprotein) 受容体が候補として挙げられている (Science 1998; 282: 938, Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 12766)。しかし、これら分子が HCV 受容体の条件を完全に満たすのではなく、これら以外の分子が関与している可能性が高い。HCV のエンベロープ糖タンパクである、E1, E2 が結合して、細胞内に進入すると想定される。HCV の半減期は 2~3 時間であることが示されており、HCV の細胞への感染と拡大は動的なプロセスである (Science 1999; 282: 103)。HCV 初感染の場合、肝炎発症までの HCV の体内での拡大、また、持続感染状態での HCV の増殖にはさまざまな因子が関与していると考えられるが、不明なことがまだまだ多い。

HCV は肝細胞だけでなく、樹状細胞、末梢血単核球、唾液腺上皮細胞などの非肝細胞でも増殖することが示されている。最近、末梢血樹状細胞中で、HCV が増殖しており、その主要変異株が血漿中の株と異なり、末梢血樹状細胞が HCV の保管場所として機能している可能性が示された (J Infect Dis 2003; 187: 1951)。これら、非肝細胞に感染した HCV が抗ウイルス療法に対する抵抗性に関係している可能性が考えられる。しかし、これらが、HCV に対する免疫応答にどのように関係するかは不明である。

CD163 はヘモグロビン:ハプトグロビン複合体がマクロファージなどの細胞に取り込まれる際の受容体であり (Circ Res 2004; 94: 119)、C型肝炎における役割についての報告は今学会での発表が初めてである。African swine fever virus 感染においては、CD163 とウイルス感染に直接的な関連が認められるとの報告がある (Arch Virol 2003; 148: 2307)。ウイルス肝炎の病態形成にどのように、どの程度関係しているかについて興味を持たれるところである。

HCV に対する免疫応答において、プロ炎症性サイトカイン産生、NK 細胞、NKT 細胞、樹状細胞の活性化などの自然免疫も重要な働きをしていると考えられている (Curr Pharm Biotechnol 2003; 4: 185)。HCV のクリアランスに関与していると想定される、さまざまなサイトカインの遺伝子多形性を、HCV をクリアできた症例とクリアできなかった症例で、比較することも試みられており、IL-6 の低産生者が前者で多いことが報告されている (J Med Virol 2003; 71: 212)。HCV 感染に対する免疫応答のさまざまなプロセスにさまざまな遺伝子産物が関与している可能性が高いので、遺伝子多形性と免疫応答の相関を研究するののひとつの方向性である。ヒトゲノムの SNP は 1 千万個ほど想定されており、これらすべてについて、HCV に対する免疫応答との関連を、症例対照研究で調べることは、理論的には可能であるが、統計学的なエラーが続出する可能性が高い。大きなサンプルサイズで研究するには、大規模な多施設の研究が必要となる。

最近、HCV の増殖を抑制するプロテアーゼ阻害薬が開発された。HCV NS3 protease を抑制する、BILN 2061 と名づけられた薬剤で、HCV genotype 1 の患者に 2 日間投与すると HCV 量が著明に低下したと報告され、すでに Phase Ib の段階は終了している (Nature 2003; 426: 186)。HCV の増殖を抑制する薬剤は今後他にも開発される可能性があるが、おそらく、HCV の完全駆除には、免疫系への働きかけが必要であろう。今後、困難は予想されるが、CTL の誘導に関する研究がさらに発展することを期待したい。

(原稿受付；2004年2月20日)

## サイトカインネットワークと消化管

吉川 敏一（京都府立医科大学大学院医学研究科生体機能制御学）

第40回日本消化器免疫学会総会（平成15年8月 於：東京 会長：茂呂 周）  
〈腸免疫1〉座長



潰瘍性大腸炎・クローン病からなる炎症性腸疾患は近年増加傾向にあり、その病因・病態には不明な点が数多く残されている。わが国でも抗TNF- $\alpha$ 抗体の臨床応用が開始され、クローン病に対する著明な有効性が確認されつつある。後藤ら（札幌医大）は、TNF- $\alpha$ とMMPの活性化との関連をDSS腸炎を用いて検討し、TNF- $\alpha$ シグナルがp38 MAPKを介したMMP活性化に関与していることを報告した。MMPには多彩な作用が知られており、単なる組織破壊ではなく、炎症の修飾、上皮の再生などに関与しており、炎症制御も目的としたMMP阻害剤、RNAi療法なども基礎的に検討されている。今後の新たな治療標的分子となることを期待したい。飯塚ら（秋田大学）は、VEGF-VEGF受容体-Ets経路について臨床検体を用いて検討し、VEGF受容体-Ets経路の発現は潰瘍性大腸炎では増加するが、クローン病

では増加しないという興味ある結果を示した。このような血管新生因子の活性化がどのような臨床像と関与するのかについては不明であるが、発癌との関係も含めて今後の検討に期待したい。伊奈ら（名古屋大学）らは、血管内皮細胞NF- $\kappa$ Bの活性化について生検材料organ cultureの影響を検討している。NF- $\kappa$ Bの活性化に関する炎症性腸疾患での報告は増加しており、本研究では特に、接着分子の発現亢進を介した好中球浸潤にNF- $\kappa$ B活性化に関与している可能性を示すものであり興味深い。NF- $\kappa$ B活性化にはさまざまな因子が関与しており、IL-10を含むサイトカイン、活性酸素、活性窒素、核内受容体などの関係も含め、今後、ますます研究が盛んになる分野であろう。

（原稿受付；2004年2月25日）

## IBD研究のcutting edge

日比 紀文（慶應義塾大学医学部消化器内科）

第40回日本消化器免疫学会総会（平成15年8月 於：東京 会長：茂呂 周）  
〈シンポジウム〉座長



近年の腸管粘膜免疫研究の発展は基礎医学と臨床医学を両輪として、分子機構の解析による炎症性腸疾患の病態解明とそれに基づく疾患治療法の開発が完全に併走した特殊な形態で進んでおり、特に基礎医学の分野において我が国は世界をリードしているといえよう。本シンポジウムに先立ち、Harvard University, Brigham and Women's HospitalのBlumberg教授に“Mucosal T cells and their regulation in intestinal inflammation”のタイトルで基調講演をお願いしたわけであるが、それこそ消化管免疫学における世界の第一人者の講演と比べても、今回のシンポジスト達による基礎研究の質はなんら遜色のないものであることを実感できる内容であった。さらには臨床面においても、ここ数年で炎症性腸疾患の病態形成に関与する様々な分子を標的とした最新の治療戦略が報告され始めている。特に白血球除去療法や抗IL-6R抗体療法など日本から世界に発信できる治療法が披露され、今後のさらなる発展が大いに期待されている。

今回のIBDのシンポジウムは京都大学の千葉勉教授とともに座長を務めさせていただき、前半の3題を私が担当した。S1は「炎症性腸疾患におけるCostimulatory分子の多様性」と題して東京医科歯科大学の金井隆典先生が口演した。マウスCD4<sup>+</sup>CD45Rb<sup>high</sup>移入慢性大腸炎モデルにおいてその慢性腸炎病態形成にICOS/B7RP-1, PD-1/B7-H1, B7-DC分子の関与が示され、さらにTh1モデルにおけるICOSを介したアポトーシスの誘導やB7-H1を介した刺激系の存在の可能性が示唆され、腸管免疫系におけるCostimulatory

分子の多様性を明解に示した。S2は「IL-17活性中和によるマウスDextran sodium sulfate (DSS)大腸炎の増悪」を滋賀医科大学の安藤朗先生が発表された。マウスDSS大腸炎モデルを用いて、抗IL-17中和抗体の効果を検討した結果、本抗体による大腸炎の増悪が認められ、炎症性腸疾患の病変粘膜において発現が増強しているといわれるIL-17がいわゆる抗炎症作用を発揮している可能性があり、新たな治療戦略のひとつの分子としても注目された。S3は「消化管粘膜上皮再生修復における肝細胞増殖因子活性化因子(HGFA)の役割」を宮崎医科大学の伊藤浩史先生が発表された。消化管粘膜上皮の再生修復に重要な役割を演じているHGFの活性化因子であるHGFAをノックアウトしたマウスを用いたDSS腸炎モデルにおいて、コントロール群に比し炎症がより持続し粘膜上皮の再生が遅延する傾向が示され、炎症や組織障害後の消化管粘膜上皮再生にはHGFAによる局所でのHGFの活性化が大変重要な役割を果たしており、炎症性腸疾患の治療戦略としてHGFAが活用される可能性が考えられ今後の実現に向けた研究の成果が大いに期待された。

本シンポジウムにおいては炎症性腸疾患の基礎的研究成果が徐々に臨床に還元されつつある状況を実感でき非常に有意義であった。今後さらにこれらの研究が積み重ねられ、炎症性腸疾患の真の病因に迫り、かつ治療に直接反映されていくことを期待したい。

（原稿受付；2004年6月7日）

## 第41回日本消化器免疫学会総会のご案内

会期：平成16年7月15日(木)・16日(金)

会場：大津プリンスホテル 「淡海」(大津市におの浜4-7-7 TEL: 077-521-1111)

会長：馬場 忠雄 (滋賀医科大学)

### ● 特別講演

“Bone marrow to gut traffic—not just lymphoid cells!”

Prof. Nicholas A. Wright

Warden, Barts and the London, Queen Mary's School of Medicine and Dentistry, London, UK

### ● トピックス

“ヘリコバクターピロリ感染と胃免疫反応”

千葉 勉 教授

京都大学大学院医学研究科消化器病態学

### ● シンポジウム

#### 1 「炎症性腸疾患と分子標的治療の現況と課題」

司会：藤山 佳秀 (滋賀医科大学内科学講座教授)

吉川 敏一 (京都府立医科大学大学院医学研究科生体機能制御学教授)

#### 2 「治療に向けた最近の腫瘍免疫学」

司会：今井 浩三 (札幌医科大学第一内科教授)

小笠原一誠 (滋賀医科大学病理学第二講座教授)

#### 3 「肝免疫の新しい展開」

司会：恩地 森一 (愛媛大学医学部第三内科教授)

銭谷 幹男 (東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科助教授)

第41回日本消化器免疫学会

総会事務局

滋賀医科大学 消化器・血液内科

〒520-2192 大津市瀬田月輪町

TEL: 077-548-2217

FAX: 077-548-2219

担当：安藤 朗

### 事務局からのお願い

学会の円滑な運営のため年会費納入を宜しくお願い致します。また、留学その他の理由で休会を希望される方は、必ず事務局までFAXまたはハガキ等でご連絡下さいますようお願い申し上げます。

連絡先：〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

慶應義塾大学医学部包括先進医療センター内

「日本消化器免疫学会」事務局

FAX: 03-3359-0443 (事務担当)

《日本消化器免疫学会 NewsLetter Vol.5 No.3, 2003》2004年6月15日発行

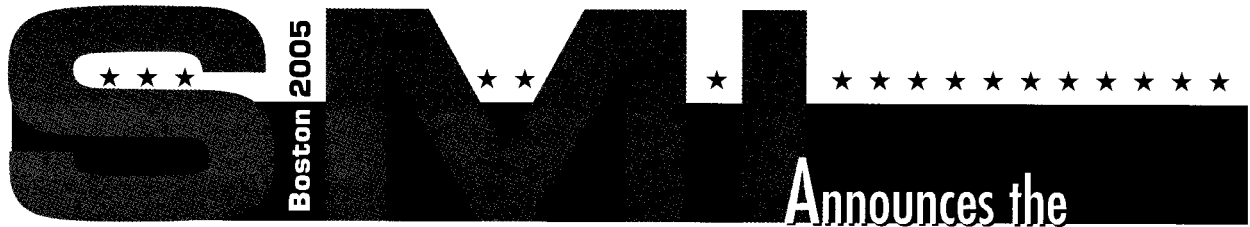
発行：日本消化器免疫学会

編集：日比紀文(理事長), 朝倉均, 今井浩三, 恩地森一, 清野宏, 小林邦彦, 仙道富士郎, 辻孝夫, 戸田剛太郎, 中沼安二, 名倉宏, 馬場忠雄, 棟方昭博, 茂呂周, 山本格, 吉川敏一, 淀井淳司(以上, 理事)

制作：株式会社マイライフ社 〒160-0004 東京都新宿区四谷4-3 前川ビル5F Tel:03-3350-1760 Fax:03-3350-1761



The SOCIETY FOR MUCOSAL IMMUNOLOGY



June 25 - 30, 2005  
Boston Marriott Copley Place  
Boston, Massachusetts, USA

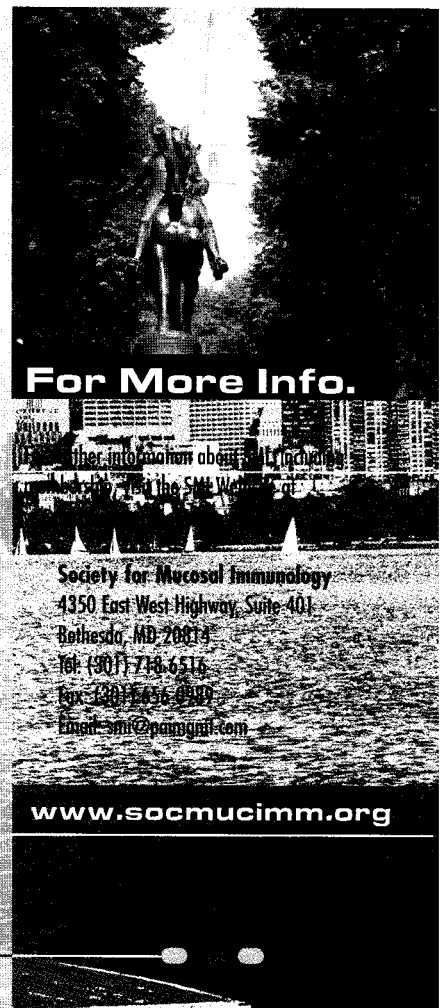
## 12th INTERNATIONAL CONGRESS OF MUCOSAL IMMUNOLOGY (ICMI)

The 12th ICMI promises another great scientific experience plus an opportunity for families to enjoy one of the major historical cities of the USA. An excellent hotel has been selected, with both modern conference facilities and immediate access to restaurants, shopping, and the historical charms of old Boston. Special housing for students at local universities is being planned.

The scientific program will be chaired by Drs. Richard Blumberg and Lloyd Mayer. A call for abstracts will be released in September 2004.

More information will be sent to SMI members in due course, and the SMI Web site ([www.socmucimm.org](http://www.socmucimm.org)) will be updated over the coming months with the latest information.

*Hold these dates and plan on joining us in 2005 in  
Boston, the home of the American Revolution!*



**For More Info.**

Society for Mucosal Immunology  
4350 East West Highway, Suite 401  
Bethesda, MD 20814  
Tel: (301) 718-6516  
Fax: (301) 718-6989  
E-mail: [smi@pamgeni.com](mailto:smi@pamgeni.com)

[www.socmucimm.org](http://www.socmucimm.org)