



NewsLetter Vol.11 No.2

免疫臓器としての肝臓

銭谷 幹男 (東京慈恵会医科大学大学院医学研究科器管病態・治療学 消化器内科)



第46回日本消化器免疫学会総会 (平成21年7月 於：松山 会長：恩地 森一)
〈肝免疫1〉座長

本セッションでは、肝病態に関わる免疫機構の解析に関する4つの知見が報告された。

大阪医大、津田らは肝細胞癌における末梢血好中球は肝細胞癌の進展・増大に相関し、CCL2産生増加を示すことを明らかにし、予後規定因子としての意義を示した。

金沢大、原田らは培養胆管細胞を各種サイトカイン、TLRリガンドで刺激後のMCP-1 mRNAの発現亢進を明らかにし、このMCP-1は門脈周囲肝細胞に発現し、同部には肝星細胞の動員、活性化が認められ、線維化に関与する可能性を示した。

慶応大、尾城らはMuD88分子KOマウスではConA誘導肝障害が軽減することから、ConA誘導肝障害には自然免疫系が関与し、特に腸内細菌由来抗原によるTLR2,4を介したKupffer細胞活性化とNKT細胞活性化が発症に密接に関与することを示した。

慶応大学、斎藤らは胆汁酸、特にTCDCが単球のDCへの分化初期にTGR5を介して作用し、IL-12低産生DCの誘導に関与し、結果として腸管免疫にこれらが重要であることを示

唆した。

コメンテーターである金沢大学、中沼教授から、的確なコメント、示唆が付与され、会場からの討論と合わせて今後の展望を含む有意義なセッションとなった。

いずれの演題も肝臓を中心とする免疫の検討であるが、従来の末梢血での解析や、血清因子の検討とは異なり、肝臓という臓器の特異性に注目した検討になっている。肝臓を構成する肝細胞以外の非実質細胞は構成細胞の40%を占め、さらにこれら細胞はそれぞれが影響しあう臓器としての機能を形成している。また、類洞の血流と類洞をRollingする免疫担当細胞、これらの接着に関わるケモカイン誘導性の接着因子も肝の免疫応答には重要である。加えて、肝から分泌される胆汁酸も免疫活性に影響を及ぼすことが明らかになっており、その腸管循環、また門脈を介しての多くの経口抗原とTLRを介する自然免疫発現も肝免疫系の成立には大きな要因となっている。肝免疫の解析には、こうした肝臓という臓器の特異性を勘案した解析が重要であり、かつ、こうした複合的解析なしに

は免疫病態研究は困難である。さらに、門脈を介して結合している脾臓、腸管から流入するリンパなどは、いまだその解析の困難さから、多くの未解決の問題を残している。

自然免疫や、肝臓の構成細胞それぞれの応答から明らかにされてきた知見を基にしたこれまでの二次元的肝を中心とする免疫応答の研究は、血流、胆汁分泌など肝の特異的生理学的動態を踏まえた三次元的免疫病態の検討、動的免疫応答解析へと進化する必然がある。以前に比し実験室での解析手法は格段に進歩しているが、次元を超えるための方策は必ずしも容易ではない。臨床症例の詳細な検討から導かれる臨床免疫の存在はこの点から重要であり、消化器免疫はこの点からは次世代のBreakthroughを担うに足る重要な分野である。特に、血流、リンパ路を介して密接な関連を有している腸管と肝臓免疫の複合を踏まえた検討は、本学会の要であり、今回の発表を基にしたさらなる研究の推進を大いに期待したい。

(原稿受付：2009年8月27日)

免疫一般

高木 章乃夫 (岡山大学大学院消化器・肝臓内科)



第46回日本消化器免疫学会総会 (平成21年7月 於：松山 会長：恩地 森一)
〈免疫一般〉座長

このセッションは免疫一般と副題が付けられ、3題の分野の異なる演題が討議された。臨床に直接つながる演題から、すぐには病態とどのように関わってくるのか今後の展開を待たねばわからないような演題まで、多彩なセッションであった。

演題13では、日本大学歯学部細菌学教室の落合邦康氏が、「菌周病による潜伏感染HIVの活性化とエイズ発症の可能性」という発表を行った。最近糖尿病や肝硬変など様々な全身疾患における菌周病の関連が注目されている。本研究では全身が侵される感染症であるHIVとの関連について興味ある検討がなされている。HIVは初感染後、急速に増殖し、約半数の患者で急性感染症状を呈する。その後、活発に増殖するウイルスと免疫応答が拮抗し、比較的安定した潜伏感染期となる。その間にウイルスによるCD4陽性T細胞の破壊がゆっくりと進み、その数が200/μL以下になるとAIDSとなる。AIDS発症リスクはCD4陽性T細胞が少

ないほど高く、血中HIVRNA量が多いほど高い。HIV感染者の予後は潜伏・無症候期をいかに長く維持できるか、にかかっており、無症候期のウイルス量をコントロールすること、が重要な保存期治療となる。本研究により、種々の菌周病菌の中で*P. gingivalis*と*F. nucleatum*の培養上清が強いHIV活性化能を有していることが明らかになった。これらは代表的な酪酸産生菌であり、活性化には酪酸が必要であった。更に、酪酸の機能についても検索がなされ、HDAC阻害作用により、ヒストンアセチル化を促進し、HIVのLTRを転写レベルで活性化することまで証明した。菌周病コントロールがHIV-RNA増殖抑制につながり、無症候期の管理として非常に重要であることを明らかにした。直接臨床の現場にフィードバックできる報告であった。

演題14では慶應義塾大学消化器内科の安藤撰氏が、「M-CSF誘導性マクロファージの抑制性機能獲得における分子メカニズムの解明」と

いう発表を行った。最近、様々な免疫応答の場における、抑制的な働きに注目が集まっている。本演題はその中でも今までに詳細がまだよくわかっていない抑制性マクロファージについての検討であった。健康人末梢血CD14陽性単球から、M-CSFにより抑制性マクロファージ、GM-CSFにより炎症性マクロファージを分化誘導でき、それぞれに対してE. coli刺激を行い、炎症性サイトカインであるIL-12p40、IL-10の挙動とSTAT1、STAT3のリン酸化に対する影響を比較した。抑制性マクロファージはIL-10を高産生し、炎症性マクロファージはIL-12p40を高産生した。また、抑制性マクロファージは、STAT3Serリン酸化の阻害により炎症性サブセットへと分化した。これらの抑制性・炎症性マクロファージの炎症局所でのバランスなどについてはまだよくわかっておらず、現在次々と明らかにされつつある免疫制御機構の一つとして今後の展開が期待される。

演題15では防衛医科大学校内科学第二の上

田俊秀氏が、「マウス小腸 NSAID 潰瘍における脂肪酸の影響について」という発表を行った。近年、ダブルバルーン小腸内視鏡やカプセル内視鏡などの Device の進歩により、小腸病変の理解が深まってきた。その中でも、NSAID、あるいは NSAID にワーファリンなどの抗凝固薬を併用した場合の小腸びらん・潰瘍について頻度の高さが注目されている。本演題では、NSAID による小腸潰瘍に対する食餌中脂肪酸

の影響についての検討である。マウス腹腔内にインドメタシンを投与することにより発症する小腸潰瘍に対する牛脂、魚油、ひまわり油の各脂肪酸の影響を調べたところ、牛脂で潰瘍の増悪を認める一方、ひまわり油で増悪を認めなかったという結果が得られた。以上より、食餌中脂肪酸の種類によって小腸潰瘍の程度が異なることが明らかとなり、特に虚血性脳心血管疾患患者で NSAID と抗凝固薬や抗血小板薬の投

与継続をせざるをえない患者に対する食事に関する新たなアプローチを示唆する成績であった。

3 演題とも臨床上の疑問を元に、病態の解明、新たなアプローチによる治療開発の可能性を含んだ発表であり、更なる研究の発展が期待される。

[原稿受付：2009年9月1日]

「腫瘍免疫」新たな知見

中尾 一彦 (長崎大学消化器内科)



第 46 回日本消化器免疫学会総会 (平成 21 年 7 月 於：松山 会長：恩地 森一)

〈腫瘍免疫〉座長

私は、腫瘍免疫セッションの 4 演題を担当しました。いずれも大変興味深い研究発表でした。以下に各々の新たな知見を述べます。

歯周病と癌：明海大学歯学部宮崎らは、歯周病の進行に膜貫通型糖蛋白である podoplanin の発現が関連すること、ならびに局所浸潤性を示す多形腺腫、エナメル上皮腫における podoplanin の強発現をすでに報告している。本研究において、彼らは、歯周病菌の産生物である酪酸が podoplanin の発現に及ぼす影響を 4 種類の口腔癌由来細胞株で検討した。real-time PCR で検討した結果、2 種類の細胞株で酪酸による podoplanin 発現誘導が確認された。このことは、歯周病が口腔癌の進展に関与していることを示唆する知見と考えられる。podoplanin は歯周病を伴う口腔扁平上皮癌の浸潤転移に関わる重要な molecule と考えられる。

ERK1/2 活性に関連した GABA (γ -アミノ酪酸) による胃癌細胞株の増殖効果：大阪医科大学第二内科の川上らは、抑制系の神経伝達物質である GABA が神経以外の組織でも発現することに着目し、胃癌細胞 (KATOIII) に於ける GABA, GAD, GABA 受容体の発現を確認

すると共に、GABA が KATOIII の増殖、細胞内シグナルに与える影響を検討した。その結果、KATOIII において GABA, GAD, GABAA 受容体の発現が確認された。また、GABA の添加により、KATOIII の増殖、サイクリン D1 の発現は亢進し、GABA により ERK1/2 系の細胞内シグナルの活性化が確認された。本研究は GABA が ERK1/2 活性化を介し、胃癌細胞の増殖を促進するという新たな知見を明らかにした。

膵管上皮細胞からの IL-32 α の産生誘導機構の解析：滋賀医科大学消化器内科の西田らは、IL-32 α の膵での発現ならびに発現誘導機構を検討すると共に、膵癌細胞の増殖、浸潤能における IL-32 α の役割について siRNA を用いて検討した。その結果、慢性膵炎、膵癌組織で IL-32 α の強い発現が確認された。膵癌細胞株において IL-32 α は IL- β , IFN- γ , TNF- α などの炎症性サイトカインによって誘導され、その誘導には PI3K/Akt 経路、NF- κ B/AP1 が関与していた。さらに、siRNA による IL-32 α の発現抑制により、膵癌細胞の増殖と浸潤能が抑制され、アポトーシスが誘導された。本研究は、炎症性サイトカインにより膵癌組織に誘導される IL-

32 α が、膵癌細胞の増殖、浸潤、生存に直接関わるという新たな知見を明らかにした。

大腸上皮細胞の増殖における myofibroblast 由来 Wnt5a の Heat Shock Protein (Hsp) 25 抑制効果とその意義：京都府立医科大学消化器内科の内山らは、大腸粘膜下部 crypt に存在する大腸 Myoblast (Myo) で発現している Wnt5a が、大腸粘膜 crypt 上部領域の上皮細胞における Hsp25 の発現に与える影響と上皮細胞の増殖に与える影響を検討した。その結果、Wnt5a はマウス正常大腸上皮細胞 (YAMC cells) における酪酸誘導性 Hsp25 の発現抑制を介し、YAMC cells の細胞増殖を促進した。逆に、Wnt5a siRNA を C57BL/6 mouse の大腸腸管壁に注入したところ、大腸上皮細胞の Hsp25 の発現が誘導され Ki67 の発現は抑制された。以上のことから、大腸 Myo 由来の Wnt5a によって大腸上皮の Hsp25 発現は抑制され、大腸上皮は細胞増殖に向かうことが示された。本研究によって、大腸 Myo による大腸上皮増殖制御における Wnt5a-Hsp25 系の役割が明らかとなった。

[原稿受付：2009年9月24日]

炎症性腸炎の病態に関与する因子

後藤 秀実 (名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科)



第 46 回日本消化器免疫学会総会 (平成 21 年 7 月 於：松山 会長：恩地 森一)

〈腸免疫 3〉座長

今学会では「腸免疫 3」のセッションの 4 演題の司会を担当させていただいた。前半の 2 演題は DSS 腸炎モデルを用いての検討、後半の 2 演題は同一施設からの演題でしかもオキサゾロン誘発腸炎モデルを用いての検討であった。この腸炎モデルは私にとっては聞きなれないモデルで興味深かった。それぞれの演題について解説する。

演題 24 は今盛んに行われているプロテオミクスの手法を用いてマウス DSS 腸炎と Matts 分類で Grade 2 以上の潰瘍性大腸炎患者を対象にその病態について検討された。初めにマウス DSS 腸炎を対象にプロテオミクス解析を行い、腸炎群ではベルオキシレドキシン 6 蛋白が有意

に低下していることが確認された。この結果はヒトの腸炎でも同じ結果が得られたことからその意義が確認されている。また、ラット腸炎では酸化型のベルオキシレドキシン 6 が増加していることも確認され、腸炎の病態形成に酸化修飾が関与していると結論づけられている。確かに酸化修飾はこの病態に関与していると思われるが、他の多くの疾患に関与していることも事実である。この関与が病変形成に major な因子か minor な因子かを検討することが重要である。有意差があれば関与していることは問題である。ヒトでも Matts の Grade 2, 3, 4 では違いがあるかなども検討していただきたくさらなる研究を期待したい。

演題 25 は同施設ではすでにマウス多量体免疫グロブリンレセプター (pIgR) に対する特異的モノクローナル抗体の作製とこれを用いての sandwich ELISA system を開発されているので、この方法を用いての DSS 誘発腸炎に対する検討であった。腸炎ラットにおいては健常ラットに比し pIgR の著明な低下が認められた。その原因として pIgR が腸管上皮によって産生されるため上皮の破壊によるとの結論である。また、pIgR のノックアウトマウスでは病変が重症化することも確認されている。因子には病変の発生に関与する因子と増悪させる因子がある。この pIgR は悪化を抑制する因子であると思われる。今後はこの方法を用いて病変の

球反応の低下、樹状細胞の特異的リンパ球増殖誘導性の低下が考えられるとのことであった。これらの反応性の低下は、肥満の改善により回復することであり今後の臨床応用に期待を持たせるものであった。

演題 23 は、北里研究所病院研究部の戸田京子氏が「コリン欠乏食マウスにおける Concanavalin A 誘発性肝障害の検討」と題する発表であった。コリン欠乏食の投与により脂肪性肝炎を作製し、その上に concanavalin A

を負荷すると広範な肝細胞壊死を誘導することができ、TNF などのサイトカインを誘導していた。また、このモデルでは、一般の concanavalin A 誘導肝障害を抑制した Edaravone が、有効性を示せなかったと報告している。この結果は、脂肪肝が確立している状態で、さらなる肝障害負荷がかかった場合、通常よりも肝障害が増強されることを示唆するもので、臨床的に重要な示唆を与えるものである。

担当した 4 演題とも現在注目を集める非ア

ルコール性脂肪性肝炎に関する演題で、動物モデルにより病態を解析することを目的としたものである。各演題とも重要な示唆に富むものであり、病態の解明のみならず、臨床的な応用が示唆される興味深いものであった。多くのモデルを用いたさらなる検討と、臨床的な検体を用いた検討が期待される。

(原稿受付：2009 年 11 月 2 日)

炎症性腸疾患の病態解明、治療における標的分子

吉川 敏一 (京都府立医科大学大学院消化器内科学)



第 46 回日本消化器免疫学会総会 (平成 21 年 7 月 於：松山 会長：恩地 森一)
〈腸免疫 1〉座長

今学会においては「腸免疫 1」のセッション、演題の座長を担当した。炎症性腸疾患の病態解明、さらには治療応用を見据えた興味ある 4 演題を担当した。

鹿児島大学、上村らの発表は、プロテオーム解析で活動期潰瘍性大腸炎患者の血漿中に増加していることが明らかになった HNPI-3 に着目し、大腸上皮細胞に対する作用を解析した。HNPI-3 添加時の大腸上皮細胞における遺伝子発現を DNA アレイによって解析したところ、interleukin 8 と vascular endothelial growth factor の発現が有意に上昇する結果であった。この結果は活動期潰瘍性大腸炎において HNPI-3 が病態の増悪因子として関与していることを示唆する結果であった。この検討のように DNA 発現アレイを用いた網羅的な解析により、炎症性腸疾患における病勢マーカー検索、病態関与の検討は近年さかんに行われている。HNPI-3 が上皮細胞だけでなく、免疫担当細胞あるいは間質系細胞などにどのように影響するのか、さらにはその作用機序なども非常に興味のあるところであり、さらなる検討が期待される。

大阪市立大学、大平らの発表はクローン病に

おけるタイトジャンクション蛋白の発現を解析し、病態への関与を検討した。クローン病 10 例、潰瘍性大腸炎 7 例の手術標本で免疫染色法を用いてタイトジャンクション蛋白である VASP, Rab13, ZO-1 の上皮における局在を検討した結果、クローン病においてのみ、それぞれの蛋白の細胞内での局在が Apical 側から細胞質へ変位しているという結果であった。演者らは Rab13 の局在異常が VASP, ZO-1 の変位をもたらしていると推察している。これらの変位は腸管上皮の透過性亢進の原因となり、上皮細胞障害の一因となることより、クローン病の病態に関与していることが示唆された。実際にこれらタイトジャンクションの異常がどのような機序で生じるのか、あるいはその意義については不明であり、in vitro での検証も含めたさらなる検討が必要であり、期待が持たれた。

埼玉医科大学総合医療センター、加藤らは好中球由来の S100A12 の大腸上皮細胞、血管内皮細胞への作用を検討した。潰瘍性大腸炎の手術検体での免疫染色の結果、S100A12 は浸潤細胞、陰窩膿瘍に発現しており、さらに in vitro での検討の結果、HUVEC, CACO2 において S100A12 が接着分子、ケモカイン発現を

亢進した。この結果は S100A12 が潰瘍性大腸炎における炎症増悪に関与する可能性を示唆するものであり、非常に興味深い。今後、S100A12 発現亢進が潰瘍性大腸炎に特異的なものなのか、あるいは S100A12 の上皮、血管内皮細胞への作用のメカニズムなど、さらなる検討が期待される。

名古屋市立大学、水島らは 1 型アンジオテンシン II 受容体 (AT1R) を介する接着因子の制御メカニズムと炎症性腸疾患における病態に関する関連を検討した。接着因子をターゲットとした炎症性腸疾患治療は近年注目されており、非常に興味深い検討であった。演者らは in vitro では血管内皮細胞を用いて TNF- α 刺激下での MAdCAM-1 発現における AT1R の関与を、in vivo ではマウス DSS 腸炎モデルを用いて AT1R ノックアウトマウスにおける MAdCAM-1, TNF- α 発現を検討した。さらに NF- κ B を介する細胞内シグナルの検討も行っており非常にクリアカットな検討であった。あらためて炎症性腸疾患における AT1R の重要性を確認でき、今後の新規治療への期待を持つる検討であった。

(原稿受付：2009 年 12 月 13 日)

実験大腸炎

岡崎 和一 (関西医科大学消化器肝臓内科)



第 46 回日本消化器免疫学会総会 (平成 21 年 7 月 於：松山 会長：恩地 森一)
〈腸免疫 2〉座長

実験大腸炎の 4 演題の司会を担当した。本セッションでは、IL-7, IL-19, IL-10 の腸炎に対する影響とその機序が発表された。

篠原氏らのグループは、従来より CD45⁺CD25⁻ T 細胞を RAG2^{-/-}マウスに移入した大腸炎モデルについて、骨髄由来の腸炎発症 T 細胞 Coliticogenic T cell の存在と IL-7 の関与の重要性を報告してきた。今回、IL-7R α ^{-/-}マウスと IL-7R^{-/-} × RAG2^{-/-}マウスを用いて、慢性大腸炎の病態維持における IL-7/IL-7R シグナルの解析を行った。その結果、IL-7R α 受容体 IL-7R α ^{-/-}マウスの CD4⁺CD25⁻ T 細胞を、RAG2^{-/-}マウスへ移入しても、野生型 (WT) マウス CD4⁺CD25⁻ T 細胞移入と異なり大腸炎は発症しなかった。一方、IL-7R^{-/-} × RAG2^{-/-}マウスおよび

RAG2^{-/-}マウスに WTCD4⁺CD25⁻ T 細胞を移入した場合、IL-7R^{-/-} × RAG2^{-/-}レシビエント群と RAG2^{-/-}レシビエント群で同等の大腸炎を発症した。以上より、慢性大腸炎における IL-7/IL-7R シグナルには CD4⁺ T 細胞における IL-7R α 発現が必須であることが明らかとなった。今後、潰瘍性大腸炎患者の CD4⁺ T 細胞における IL-7R α 発現が健康人と異なるかどうか検討が望まれる。

IL-19 は IL-10 のホモログサーチにより同定された新規のサイトカインであるが、Th2 サイトカインである可能性が示唆されている一方、LPS により IL-19 が誘導されることから、IL-19 は炎症応答にも関与している可能性がある。東氏らは IL-19 遺伝子欠損マウスを用いて DSS 誘発性大腸炎の増悪することを示し、本

モデルにおいては炎症抑制作用であることを示唆した。今後、他のモデルでも検討が望まれる。

IL-10 は代表的な抗炎症性サイトカインであり、IL-10 KO マウスは SPF 環境下での飼育により、腸炎を自然発症することが知られている。成瀬氏らは IL-10 KO マウスの腸炎発症における機序に重要と考えられているマクロファージからの IL-12 過剰産生は LPS + IFN γ 刺激と比較し腸内細菌刺激で明らかに増強すること、また、サイトカラシン D により腸内細菌刺激による STAT1 の活性化が抑制されたことを示した。更に、野々村氏は慢性 DSS 腸炎に対する Plasmid-IL-10 注腸治療効果を検討し、新規治療法の可能性を示した。

(原稿受付：2009 年 12 月 31 日)

悪化を防止するにはどうしたら良いかなどを検討されると、薬剤開発にも繋がる。今後のさらなる研究を期待したい。

演題 26 と 27 はオキサゾロン誘発腸炎を用いた検討である。オキサゾロン誘発腸炎では Th2 系が優位な潰瘍性大腸炎モデルであると言われている。実際にこのモデルにおいて下痢や血便それに結腸に病変が発生することは確認されている。演題 26 では初めに TRPV1 が発現しないマウスカプサイシン除神経モデルを作成し、そのモデルにオキサゾロン腸炎を誘発させて病変に及ぼす影響が検討された。カプサイシン処置群では対象群に比し症状の悪化と病変形成が強く認められた。さらにオキサゾロン腸炎

では IL4 と IFN- γ が亢進しているが、カプサイシン群では結腸において IL4 はさらに亢進していた。以上より TRPV1 はオキサゾロン腸炎では抑制作用を有していると結論されているが、この結論を得るためにも実際に TRPV1 が抑制するエビデンスが必要である。

演題 27 でもこのモデルにニコチンを用いて、 $\alpha 7$ ニコチン受容体 (nAChR) を介したコリン性炎症性機構の役割と $\alpha 7$ nAChR 発現が検討されている。ニコチンはオキサゾロン腸炎での病変形成を抑制し、この腸炎で亢進する IL4 と IFN- γ も抑制した。また、 $\alpha 7$ nAChR 発現の増多が見られ、その発現のソースとして CD11c が考えられている。このように両演題

は Th2 系が優位な腸炎モデルを用いて神経と腸炎の関係が検討されたが、これらの研究は臨床とは離れ過ぎているような気がする。例えばニコチンが例え腸炎モデルに有効であっても、潰瘍性大腸炎患者に喫煙の指導はしない。動物モデルを用いた研究であっても常にヒトを考慮して研究していただきたい。

以上、私の担当セッションでは興味深い演題が多く私自身勉強になったが、各演題ともまだ不十分な点もあり、今後のさらなる研究の発展を期待する。

[原稿受付：2009年9月28日]

炎症性腸疾患の免疫病態と治療法の新しい展開

松本 譽之 (兵庫医科大学内科学下部消化内科)

第 46 回日本消化器免疫学会総会 (平成 21 年 7 月 於：松山 会長：恩地 森一)

(シンポジウム 2：炎症性腸疾患の免疫病態と治療法の新しい展開) 座長



炎症性腸疾患の治療法は、本症の免疫病態の解明を背景として長足の進歩を遂げつつある。その中でも動物モデルを利用した基礎的な研究による IBD の病態の解明と実際の臨床例における免疫病態の検討の両面から IBD の治療に関して検討することを目的として、本シンポジウムは企画されたものである。当日は、主として動物を用いた検討に関して金井先生にご司会頂き、私は臨床例における検討の部分を担当させて頂いた。

IBD に病因病態における免疫学的異常に関しては種々の報告があり、UC では抗大腸抗体などの自己抗体産生など液性免疫系の異常やその調節機構の異常が重要と考えられている。一方、CD では Th1 系サイトカインの異常を背景とした細胞性免疫の異常が中心と考えられてきた。さらに近年両疾患における疾患感受性遺伝子の研究の過程で、腸管内の細菌叢などへの自然免疫系を司る分子に異常がみられることが明らかとなり、これらが本症にみられる Th1 や Th17 の活性化に関与するのではないかと考えられている。

実際の臨床例における免疫異常の検討では末

梢血を利用したアプローチと病変のある腸管免疫系をターゲットとした方法があるが、本シンポジウムでも両面からの報告が行われている。

塩谷らは、IBD の病変部粘膜において、IL-10 ファミリーに属するサイトカインである IL-24 の発現に関して、メッセージ・タンパクの両面での検討の結果増加がみられることを報告し、この IL-24 の産生亢進には IL-1 β 刺激が関与していること、産生された IL-24 は腸管における粘液産生亢進などに関与する可能性を示した。

横山らは、これまで研究を延長し、主として IBD 患者の末梢血における制御性 T 細胞の異常の結果、IBD に特徴的な免疫異常が慢性的に惹起され本症の病態形成に関与するのではないかと報告している。

すなわち UC において疾患の標的臓器でかつ自己抗原の存在の場と考えられている大腸を摘出した後の制御性 T 細胞の変化について報告した。その結果、興味深いことに大腸切除後に制御性 T 細胞は正常化するが、もう一つの免疫異常に関与する細胞である CD28⁻ 細胞に関しては手術前後で変化がないことを示した。すなわち制御性 T 細胞は炎症のコントロール

に重要であるが、CD28⁻ 細胞はより疾患の根本に関与している可能性を示唆した。

高山らは、CD におけるマクロファージ異常に着目し、CD 患者の腸管に存在する CD56 陽性細胞のうち NK 細胞が NKp46 を高発現するとともに CD14 陽性のマクロファージとの相互作用の結果 IFN- γ を高産生しており CD の免疫病態に大きな影響を与えていることを示した。

CD において IgG4 の比率が高いことなどが知られているが、飯島らは IgG に付着しているフコシル化糖鎖のガラクトース欠損率を解析した結果、CD において高値であること、インフリキシマブ治療の際にこの値が低下する症例で効果が高いことなど、バイオマーカーとしての有用性を報告した。

櫻庭らは、ストレス反応性タンパクとして HSP70 に着目し、UC 患者の手術標本における発現を検討した結果、HSP70 の発現が治療抵抗性と相関することを示した。また、HSP70 は MIF の抑制を介して UC の炎症抑制に有用である可能性を実験モデルでの解析により示した。

[原稿受付：2009年10月5日]

非アルコール性脂肪性肝炎と免疫

渡辺 純夫 (順天堂大学消化器内科)

第 46 回日本消化器免疫学会総会 (平成 21 年 7 月 於：松山 会長：恩地 森一)

(肝免疫 3) 座長



このセッションにおいては、4 題の演題が討議された。4 演題とも非アルコール性脂肪性肝炎に関するものであった。

演題 20 は、山口大学消化器病態内科学の桑代信哉氏が「Telmisartan の投与によるマクロファージ浸潤抑制を含めた NASH の改善効果検討」と題する発表であった。従来より報告を続けている NASH のメダカモデルを用いて telmisartan の効果を見たものである。メダカに高脂肪食を負荷すると、肝細胞に脂肪沈着を認め組織学的に NASH と類似する変化が観察でき、telmisartan はその組織変化を、ER ストレス反応、肝臓への炎症細胞浸潤を抑制するこ

とにより改善するという趣旨であった。モデル自体も、扱いやすく将来的に多方面に応用可能であり期待の持てる仕事である。

演題 21 は、順天堂大学消化器内科の池嶋健一氏の発表で「脂肪性肝炎の病態進展における肝内自然免疫機構の関与」というタイトルであった。KK-A^y マウスを用いた実験系を利用して、NASH 病態における自然免疫系の関与を検討した。このモデルを用いた脂肪性肝炎では、通常のマウスと比較して肝内 NKT 細胞分画が大幅に減少しており、サイトカインの発現も大幅に変化していることが報告された。さらに興味深いことにピオグリタゾンが、NKT 細胞

の減少を抑制することを介して、脂肪性肝炎の病態を明らかに改善していた。脂肪性肝炎の病態自体に自然免疫系が関与しており、この調整が将来の治療の方向性の一つとなりうることを示唆する報告で興味深いものであった。

演題 22 は、愛媛大学先端病態制御内科学の三宅映己氏が「過栄養状態における獲得免疫の低下と体重減少による回復」と題する発表を行った。肥満者では易感染性やワクチンによる抗体反応性低下がみられることから、肥満モデルを用いて HB ワクチンによる抗体産生能を検討した。肥満マウスでは、HB ワクチンに対する反応性が悪く、その原因として特異的リンパ