



NewsLetter Vol.14 No.2

自己免疫性肝胆膵疾患の病態解明の進歩

山本 和秀 (岡山大学病院 消化器内科)



第49回日本消化器免疫学会総会 (2012年7月 於：鹿児島 会長：坪内 博仁)
(シンポジウム1：自己免疫性肝胆膵疾患の病態解明の進歩) 座長

「自己免疫性肝胆膵疾患の病態解明の進歩」というタイトルでシンポジウム1が企画され、関西医科大学 岡崎和一先生と岡山大学 山本和秀が司会を担当した。

第1席の岡山大学の三宅康広らは、抑制性補助刺激分子である programmed cell death-1 (PD-1) に対する自己抗体について、自己免疫性肝炎(AIH)と薬物性肝障害(DILI)症例を対象に検討したところ、AIHの60%、DLILの8%に陽性であった。抗PD-1抗体陽性AIHでは陰性例に比し抗核抗体陽性率が有意に高く、またステロイド治療後ALTが正常化すると抗PD-1抗体も陰性化した。臨床の現場でAIHとDILIは鑑別診断に苦慮することが多く、その鑑別に役立つ可能性が報告された。抗PD-1抗体がAIHの病態とどのように関係するか、AIHとDILIとの鑑別における有用性など興味深いのが、今後多数例での検討や他施設の症例についても検討が必要である。

第2席の香川大学の樋本尚志らは、自己免疫性肝疾患における抗セントロメア抗体の対応抗原に対する免疫応答の多様性について、CENP-A,B,CのN末端ならびにC末端領域のリコンビナント蛋白を作製し、それぞれに対する自己抗体についてIgG, IgM, IgAのsub-classに分けて検討した。その結果、IgG型CENP-BC抗体はC型慢性肝炎で、

IgM型CENP-CC抗体やIgM型CENP-AN抗体はPBCでそれぞれ力価が高く、セントロメア抗原に対する自己免疫応答は疾患によって異なることが示唆された。しかし、セントロメア抗原に対する免疫応答の差が臨床的にどのような意義を有するかについて、この検討では明らかでなく、同一疾患における臨床像との対比や多数例での検討が必要である。

第3席の京都大学の渡部則彦らは、自然発症型自己免疫性肝炎モデルを用いて、ステロイド治療にかわる新規治療法の探索を試みた。渡部らはBALB/c系統のPD-1遺伝子欠損マウスに新生期胸腺摘除を行うことでTregを除去すると、自己免疫性肝炎を自然発症することを報告している。その発症誘導に脾臓における濾胞ヘルパーT細胞(T_{FH}細胞)の脱制御とケモカインに依存した肝臓への移行が必須であることを明らかにした。そのモデルにおいて、ステロイドの予防的、治療的投与は肝炎の抑制に有用であるが、ステロイドを中止するとヒトAIHと同様に肝炎が再燃することが示された。脾臓をするとAIHの発症を予防するが、肝炎発症後に脾臓を行ってもステロイド中止後の再燃も抑制した。脾臓におけるTFHの脱制御がAIHの発症に関わり、脾臓がAIHにおける新治療になり得ることを示唆した点で非常に興味深い。ヒトAIHにおい

て同様の機序が関わっているかどうか、また脾臓がヒトAIHにおいても治療法の選択肢になるのかなど、今後の検討が期待される。

第4席の愛媛大学の阿部雅則らは肝臓に存在するMyeloid-derived suppressor cell (MDSC)に注目し、Con A誘発肝障害マウスモデルにおける動態を解析した。その結果、肝MDSCはCD11b⁺Gr1^{dim}細胞が多くを占め、Con A肝障害ではコントロール群に比し増加していた。また、MDSCはアロT細胞の増殖誘導抑制作用を有することを示した。MDSCは肝臓における免疫寛容誘導に関与していると考えられるが、ヒトの自己免疫性肝炎などにおいてどのように病態に関与しているのか今後の解析を期待したい。

[全体のまとめ]

近年の免疫学研究の進歩と相まって、自己免疫の病態や機序も徐々に解明されつつある。本シンポジウムでも新しい知見が多く発表され、その進歩が伺われた。疾患の病態解明には動物モデルや*in vitro*での解析が必須であるが、最終的にヒトの疾患へのフィードバックが必要である。自己免疫性肝胆膵疾患にはまだ多くの謎が残されており、さらに病態解明が進歩することが期待される。

[原稿受付：2012年9月20日]



第49回日本消化器免疫学会総会 (2012年7月 於: 鹿児島 会長: 坪内 博仁)
(シンポジウム2: 粘膜免疫からみた炎症性腸疾患の病態と制御) 座長

第49回日本消化器免疫学会総会において、坪内会長のご企画により滋賀医大の藤山教授とともに、シンポジウム2: 粘膜免疫からみた炎症性腸疾患の病態と制御の司会を担当させていただきました。当日は早朝から日比理事長による炎症性腸疾患に関する素晴らしい講演があり、それに引き続いての聞き応えのある充実したセッションとなり盛り上がった。

我が国におけるIBDの罹患数の増加は相変わらず続いており、欧米と肩を並べるまで上昇がつついてゆくのではないかと懸念される。腸管免疫の異常がこの病態の中心であることは、誰もが異論を持たない点であるが、では実際どのようなメカニズムで生じるかなど一つのストーリーでは説明できず、とくに潰瘍性大腸炎などは複数のストーリーが存在する可能性も高い。したがってどのように治療するかという点についても、根本的治療と言う点では有効な手段が無く、物足りない状況といえる。

私自身は、極めて人種間の heterogeneity の少ない我が国において、これだけ有病率が増加する原因は、やはり生活環境の変化、とくに食生活の変化あるいは環境微生物への暴露の機会の低下によるものと信じている。では、それは具体的に何かといわれると答えることはできないが、この便利な現代的情報化社会になったことで、我々が「抗IBD発症因子」を確実に失ってきたことは確かである。この生活を元に戻すことができないならば、早くその因子を同定して補給することが急務であろう。案外、昔の脚気のように、ある因子の欠乏であるというような単純なことなのかもしれない。

全世界でIBD研究は非常に盛んであ

り、「抗IBD因子」の追求と治療応用を目指した多数のエポックメイキングな研究が展開されている。しかし、その分野やターゲット分子は指数関数的に増加し、私自身もとてもすべてをフォローアップできない状況になっている。すなわち、その探究ベクトルは多方面に向けられているわけであるが、近年そのホットスポットが幾つかクローズアップされてきたと感じている。以下にその主な消化管免疫に関係した研究のホットスポットを列記したが、こうしてみると我が国の研究者は、現在そのほとんどの課題において、日本のフロンランナーとしてばかりでなく、世界の研究フロンティアに位置しているとも考えられる。しかし、我が国の特に基礎研究へのモチベーションが下がりつつある状況や、欧米ばかりでなく中国や韓国などのアジア諸国での取り組みが本格化していることも考慮すると、さらなる我が国のIBD研究のレベルアップが必要であることは言うまでもない。

近年の注目の領域について私の感じる幾つかのポイントは以下の通りである。

1. アジアの違い: 疾患感受性遺伝子や疫学研究で、欧米vsアジアとくに東アジアの相違が明らかとなってきた。IBDの中での heterogeneity の存在と将来のテーラーメイド治療応用を目指す手掛かりとなろう。
2. 腸内細菌叢や日和見感染との関係: 腸内細菌がいなければIBDは発症しないということで、その病態とくに腸管免疫への影響が注目される。またCMVなど潜在性の感染の影響も重視されてきた。各種の微生物間での差異や認識メカニズムと下流の

応答シグナルが明らかとされてきた。

3. Th17の問題: 自己免疫性疾患では悪者とされてきたTh17にも色々な種類があり、その役割は複雑であることが慶應義塾大学を中心とした研究で明らかとされてきた。
4. 制御性T細胞や制御性DC: 制御性T細胞や制御性DCを上手く誘導することで、IBDが実験的に抑制できることが明らかとなってきた。しかし、必ずしも腸管局所で効率良く誘導できる保証はなく、臨床応用への研究課題は多い。
5. 抗菌ペプチドや抗酸化物質: 我々が自然に有している腸管粘膜での抗菌能力に注目して、その低下とIBDとの関係を探る研究がなされている。とくに旭川医大では以前より抗菌ペプチドに着目して興味深い研究を展開しているが、immune-fortified defensive strategy は魅力的である。
6. バイオマーカーの検討: IBDを診断する特異的バイオマーカーのみならず、経過 (重症化) を占うマーカー、UCとCDを鑑別するマーカー、治療反応性を予測するマーカーなどが考えられる。血液や尿など簡便に得られて鋭敏なマーカーがあれば大きな福音となろう。
7. 治療的課題: とくに我が国での腸管免疫と関連した研究課題として、タクロリムスと抗TNF製剤の使い分け、そこにどのように他の免疫調節薬を加えてゆくか、白血球除去療法をどのように使用してゆくか、クローン病における栄養療法の意義を腸管免疫とも絡めてどのように考えてゆくかなどが考えられる。
8. 再生医療: 治療に関して stem cell

を用いた画期的な研究が東京医科歯科大学や慶應義塾大学などで行われつつある。わずかな自分の腸管粘膜から上皮細胞を増殖させて自分の腸管に戻すことにより、粘膜修復が可能となれば、まさに抗IBD因子の発見を待たずとも難治性潰瘍性疾患への制御が可能となろう。

本シンポジウムでの詳細な素晴らしい研究発表は、まさに日本のフロンティア研究の紹介として非常に質の高いものであり、討論も大変盛り上がった。しかし、振り返って考えるとこの先、臨床応用への長い道のりが控えていると感じられる。本年秋にソウルで行われるアジアIBDシンポジウムや日本消化器病学会などでさらに日本のIBD研究は深化を遂げると考えられる

が、是非、来年私が主催することになっている第50回日本消化器免疫学会(8月1日~2日に東京市ヶ谷のグランドヒル市ヶ谷にて開催予定)においても、このテーマ(IBDへの挑戦)を引き続いて取りあげたいと考えていますので、どうか皆様のご参加を宜しくお願い申し上げます。

[原稿受付:2012年7月24日]

肝病態の解明と新規治療をめざして

大平 弘正 (福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科)

第49回日本消化器免疫学会総会(2012年7月 於:鹿児島 会長:坪内 博仁)
(肝胆膵1) 座長



一般演題 肝胆膵1ではNAFLDに関連する2演題と実験肝炎に関する1演題が発表され、活発な討論がなされた。

大阪医科大学の筋師らは肥満および2型糖尿病を発症するZuckerラットを用いて、LPSの肝の脂肪変性および線維化への影響を検討し、両者の進展に関与することを報告した。さらに、そのメカニズムとして肝内でのTNF- α 、脂肪酸合成に関与するSREBP-1cのmRNAが亢進していることを併せて報告した。腸管からbacterial translocationにより経門脈性に過剰に流入するLPSがNAFLD進展の因子として考えており、LPSトランスや感受性亢進に関する検討も今後期待される発表であった。

福島県立医大の高橋らは、NAFLD患者における血清BAFFを測定し、健常人に比しNAFLD患者ではBAFF濃度が高値であること、NASHではフェリチンとBAFF濃度が正の相関を示すことを報告した。また、ANA陽性のNASHでは肝の線維化と小葉内の炎症が有意に高度であることを示した。一方、HOMA-IRとBAFFは負の相関を示しており、興味深い結果であった。ANA陽性に関しては年齢、性別の影響も考慮すべきとのご意見もあり、NAFLDの病態にBAFFが如何なる機序で関与しているかについて、今後の検討が必要である。

北里研究所の戸田らは、これまでもコリン欠乏性マウスにおけるConcanavalin A誘発肝障害に対して、

その病態やpentoxifyllineの効果に関して本学会に報告しているが、今回はフリーラジカル消去作用を有するエダラボンの効果に関して発表した。エダラボンの投与により、肝障害が抑制され、肝におけるSTAT1, STAT3, OPN, IL-6のmRNA発現の低下ならびに脾細胞でのTNF- α , IFN- γ 産生抑制が認められたことを報告した。エダラボンはすでに脳梗塞患者では使用されており、将来的に急性肝不全等での臨床応用についても期待される報告と考えられた。

3演題とも肝病態と治療を考えるうえで興味深い報告をして頂いた。今後の益々、研究の進展を期待する。

[原稿受付:2012年7月23日]

免疫臓器としての肝臓の重要性とその解析の困難さ

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

第49回日本消化器免疫学会総会 (2012年7月 於: 鹿児島 会長: 坪内 博仁)
(肝胆膵2) 座長



肝は代謝臓器としての意義が重視されているが、免疫臓器としての意義も近年注目されている。肝臓は門脈を介し外来物と接触することや、特殊な血流構造と特徴的な免疫細胞の配在により自然免疫、獲得免疫の調節機関として重要である。移植医療の発達により肝臓が他臓器に比し寛容誘導が大きいことも明らかになっている。こうした肝臓の特質は肝臓を構成する肝細胞をはじめとする構成免疫担当細胞によっても、もたらされることが示されている。肝臓における免疫機構の検討は以上のような肝臓の特徴を踏まえてなされるべきであるが、消化管等と比較して、肝臓の生検は頻回に行うことは極めて困難であり、直接の現場をとらえきれないという大きな問題がある。結果として、臨床的に多くの肝臓免疫の研究は末梢血等の解析により、なされており、その成績の評価には、より慎重な考察が求められることとなる。臨床的に肝臓における免疫動態を生検により継時的に直接観察することは困難であることの解決策として、動物モデルによる解析は有効な手段であるが、残念ながらヒト疾患を忠実に再現する動物モデルは存在しないのが実情であ

る。感染症である肝炎ウイルスはヒトおよびチンパンジーおよび特殊な動物にしか感染が成立せず、これも肝臓研究の重大な支障となっている。

こうした中で、限られた臨床材料を基に、肝免疫の研究は困難ではあるが、着実に進められ、今回も新しい知見が報告された。

慶応義塾大学の楳柏松らはC型肝炎ウイルス感染による肝線維化の進行にDC123陽性かつGDCA2陽性である形質細胞様樹状細胞が関与する可能性を示した。さらに、肝線維化進行症例では末梢血の形質細胞様樹状細胞数とCD16, CD14陽性炎症性単球は逆相関し、形質細胞様樹状細胞のPD-12発現上昇も認められることを示した。炎症性形質細胞様樹状細胞はIFN α を分泌することが報告されているが、その臨床的意義は明確ではない。C型肝炎の治療として用いられるIFN α との関連を含めて今後の研究の進展が期待される。

同じく慶応義塾大学の中本らはConA誘導肝炎モデルに寛容誘導をConA頻回投与により作成し、寛容状態ではIL-10産生能を有すCD11b陽性マクロファージが肝内で増加することを見出した。肝臓における寛容誘導に肝内のCD11b

陽性マクロファージの機能変化が寛容に関与することを示唆する所見であり、肝臓の特徴である寛容誘導機序解明の一助として今後の研究のさらなる発展を期待したい。特にConA単回投与とはCD11bの産生サイトカインが異なる事実は、頻回の刺激での寛容誘導機序解明に示唆を与えるものである

鹿児島大学の熊谷らは四塩化炭素誘導肝障害マウスモデルでは、肝障害の修復期に浸潤マクロファージをClodronate-Liposomeにより欠落させることにより、肝障害が遷延することを見出した。同時にIL-10, TNF- α の発現低下, Colla1, TGF- β , MMP13の発現低下も観察され、これらの所見から肝内マクロファージは肝間葉系細胞との相互作用により障害肝修復を規定する因子として重要であることが示された。

以上の報告はいずれも、肝に特徴的な免疫担当細胞の解析であり、これらの詳細な積み重ねにより、免疫臓器としての肝臓の役割、さらには制御機構と治療応用への架け橋ができることを期待したい。

[原稿受付; 2012年8月13日]

第50回 日本消化器免疫学会総会

会期: 2013年8月1日(木)・2日(金)

会場: ホテルグランドヒル市ヶ谷

〒162-0845 東京都新宿区市谷本村町4-1

TEL: 03-3268-0111

会長: 三浦 総一郎 (防衛医科大学校)

URL: <http://square.umin.ac.jp/jsmi50/>

主催事務局

防衛医科大学校 内科学第2部門

〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2

TEL: 04-2995-1609 / FAX: 04-2996-5201

Eimail: meneki50@ndmc.ac.jp