

# NewsLetter Vol.23 No.1

## 消化器疾患を微小環境から探究する

仲瀬 裕志（札幌医科大学 医学部 消化器内科学講座）

大平 弘正（福島県立医科大学 消化器内科）

第59回日本消化器免疫学会総会（2022年7月 於：大阪 会長：竹原徹郎）

〈シンポジウム2：微小環境からみる消化器疾患〉座長



仲瀬先生

大平先生

シンポジウム2は、札幌医科大学の仲瀬教授と福島医大の大平が担当した。

基調講演は大阪大学免疫細胞生物学教授石井優先生から「生体イメージングによる免疫炎症動態の解明と新たな病的細胞の発見」のタイトルで、生きた細胞を生きた組織、生体で観察する生体イメージングと可視化情報に基づくシングルセル解析によって新たに発見された病的破骨細胞（AtoM）や肝内炎症抑制マクロファージに関するご講演をいただいた。今後の本学会の発展にも寄与する素晴らしい内容であった。

大阪大学の佐藤先生らは、肝内胆管癌（ICC）の発症メカニズムの解明に関する研究として、炎症性サイトカイン等の発現制御に関わるRNA結合蛋白であるRegnase-1に着目した検討内容を報告した。方法として、肝特異的Regnase-1欠損（L-RKO）、Regnase-1/Pten欠損（L-DKO）マウスを作成。また、肝細胞特異的（H-DKO）、胆管細胞特異的（C-DKO）Regnase-1/Pten欠損マウス、H-DKO/ROSA-LacZマウス、Regnase-1欠損ヒト肝癌細胞株（Huh7-RegKO）を用いて検討した。その結果、肝障害モデルマウス肝組織やLPS刺激肝細胞でのRegnase-1の発現低下、L-RKO、L-DKOマウスでのALT上昇と肝内好中球浸潤、肝内胆管増生とその後のICC自然発症を確認した。また、Huh7-RegKOやRKOマウス肝におけるケモカインの発現上昇を認めた。さらに、ICC症例の腫瘍部好中球浸潤とRegnase-1低発現と予後不良と関連を明らかとした。これらの結果から、慢性炎症による肝細胞のRegnase-1機能低下と好中球とのクロストークが高悪性度のICC発症に関与している可能性を示された。ICC発癌機序に関する新規性の高い研究内容であり、原発性硬化性胆管炎におけるRegnase-1発現についても興味がもたれる報告であった。

新潟大学の土屋先生らは、現在進行中の他家脂肪組織由来MSCを用いた肝硬変に対する再生治療におけるエクソソームの有用性について報告した。IFN- $\gamma$ 刺激後のMSC由来のエクソソーム（ $\gamma$ -エクソソーム）はマクロファージを効率よく抗炎症性に導き、運動能、貪食能を高め、肝硬変モデルマウスにおいてもMSCに劣らない肝障害効果、線維化抑制効果を認めた。シングルセルRNA解析では、 $\gamma$ -エクソソームは肝内で抗炎症性マクロファージ誘導や制御性T細胞の誘導を導いていることが明らかになり、エクソソームのプロテオーム解析でAnnexin A1等の有望タンパクが検出でき、さらにmiRNAも変わることを明らかとした。本研究によりMSCエクソソームの質を変えることにより高い治療効果が得られることを示された。肝再生治療に新たに応用可能な画期的な報告である。高度進行前の肝硬変に対する利用も今後大いに期待したい。

東京医科歯科大学の永石先生らは、腸管恒常性維持におけるIgAの機能を解明するために、CRISPER・Cas9ゲノム編集によりIgA遺伝子座の様々なKOマウスを作製し、病理学的解析、腸内細菌のメタゲノム解析を行った。IgA $^{-/-}$ マウスでは、大腸には異常所見を認めず、回腸においてのみ軽微な炎症が確認されていた。腸内細菌のメタゲノム解析では回腸の腸内細菌叢に顕著な変化と、SFBの増加が認められていた。さらに、回腸粘膜固有層に存在するCD4陽性T細胞からのサイトカイン産生はIFN- $\gamma$ およびIL-17の産生が亢進していることが明らかとなった。今回のIgA $^{-/-}$ マウスマウスモデルの検討結果から、IgAの回腸における免疫維持機構の重要性が示唆された。回腸末端に病変が好発する人Crohn's diseaseの病態において、局所粘膜におけるIgAがどのような役割を演じているのか？を今後検討していただきたい。

理化学研究所の佐藤先生らは、上部消化管免疫機構に注目し、中でも *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) 感染から防御的に働く共生細菌S24-7についての研究報告であった。佐藤らはS24-7科菌の単離に成功し、胃内でのILC2の誘導に関与することを示した。ILC2は自己防御に作用する自然リンパ球であり、小腸において上皮粘膜分化再生にも寄与することが知られている。従って、胃に誘導されるILC2はEGFRを介して胃の粘膜上皮分化に影響を与える可能性も存在する。また、S24-7科菌によりIL-13が誘導されることが認められたことから、*H.pylori*と共にこの共生細菌が長期存在した場合、リンパ濾胞、MALTの形成に寄与するのか？についても、今後検討する課題なのかもしれない。

滋賀医科大学の今井先生らは、IBD患者の腸内細菌叢のみならず、真菌叢、ウイルス叢の検討を行い、その研究結果を報告した。人の消化管における真菌の存在は微量であること、さらに潰瘍性大腸炎と Crohn's disease では真菌叢の構成が異なることを明らかになった。ウイルスにおいても、健常人との比較では、IBD患者に特徴的なウイルスが検出されていた。真菌叢、ウイルス叢構成の変化が、疾患活動性にどのような影響をもたらすのか？あるいは、疾患発症にどこまで寄与するのか？これらの微生物叢がIBD以外の消化器疾患においても病態に寄与するのか？興味深く拝聴させていただいた。

いずれの演題も非常に興味深いものであった。消化器疾患の病態解明に取り組むためには、粘膜免疫、微生物叢など、あらゆる観点からのアプローチが必要であり、加えて新規解析手法が、この分野におけるさらなる研究の発展につながることを感じることができた素晴らしいシンポジウムであった。

## ムチンの糖鎖修飾による腸管恒常性維持機構、cIAPによる腸炎惹起性サイトカイン制御、Dアミノ酸の免疫制御

穂苅 量太（防衛医科大学校 消化器内科）



第59回日本消化器免疫学会総会（2022年7月 於：大阪 会長：竹原徹郎）  
〈シンポジウム3：IBD研究と臨床の最前線〉座長（前半）

シンポジウム3は久留米大学免疫学講座溝口充志のご指導のもと、多数の演題の応募がございましたが、討論時間を重視して採択数を決定しました。また本稿では私が司会を務めさせて頂いた基調講演と2つの発表を簡潔にご紹介します。

竹田潔先生による基調講演ではムチンを中心とした腸内細菌に対する腸管恒常性維持機構の最新の知見とリゾリン脂質による免疫応答の知見が紹介された。ムチンは消化管のバリア機構の主な構成物質であり、腸内細菌が多量にある大腸においてはMUC2が重要な役割を果たしている。MUC2はS-S結合による結合によりポリマーを形成し、網目状構造になり、2層の濃度が異なる粘液層を構成している。管腔側の層は共生細菌が絡み合った状態であるが、粘膜側には細菌の浸潤は少ない。その機構の1つとしてLypd8による鞭毛を有する細菌に対する防御と、潰瘍性大腸炎患者における発現異常が紹介された。また、ムチンは糖鎖修飾により機能が修飾されたり、細菌のプロテアーゼによるポリマー破壊からの耐性獲得に関与することが以前より報告されている。B3GALT5は他の $\beta$ 3GalT酵素群と比較して、最も強い1型糖鎖抗原活性を有し、CA19-9（シリアルルイスa）の合成に関与することが有名であるが、大腸においては遠位結腸に特異的に発現する。その機能はムチンの配向性を制御することにより粘液を強固にする。この機能を欠損させたマウスでは粘液層が菲薄し、腸炎に対する脆弱性が強まる。実際 UCではB3GALTのSNPが多いと報告されており、病態に深く関与している可能性があるとのことであった。また、Lipidomicsの手法により重症のクロhn病の便中でリゾフォスファチジルセリン（Lyso-PS）が増加していることが見出された。Lyso-PSはPS

からPL-Aによって産生されるが、PL-Aは腸内細菌にも活性を持つものがあり、クロhn病に伴うLyso-PSの増加はdysbiosisによるPL-A活性細菌の増加が原因の可能性があるとのことであった。産生されたLyso-PSはTh1上のP2Y10受容体を介して炎症性サイトカイン産生を介して腸炎悪化に寄与している可能性があると紹介された。糖鎖修飾や、脂質のリゾ化による機能修飾の研究はまだ十分ではないが、今回IBDの病態に深く関わっていることが報告された。糖鎖転移酵素や脂質関連酵素が治療標的になる可能性が示された。

正木翔先生はcIAPに関する発表をされた。cIAP1, cIAP2はTLRからのシグナル伝達物質の1つであり自然免疫系のNF- $\kappa$ B経路に関与している。NOD2-IRF経路はTLRからのシグナルを負に制御しているが、cIAPsとの関係を明らかにするために細胞、マウス、CD患者での検討が報告された。まずDCsでは炎症性サイトカイン産生にcIAPの活性化が必須である。IRF4はcIAPのポリユビキチン化を抑制することにより活性化を阻害している。マウスでIRF4を強制発現するとcIAPの発現が低下する。最後にCD患者の粘膜浸潤DCではIRF4発現とcIAPの発現は逆相関することが示された。IRF4の発現増強またはcIAPの抑制が新規治療の可能性になることが示された。自然免疫系細胞は様々なフェノタイプがあり機能も多岐にわたる。今後、複数のフェノタイプの細胞に対する効果や、アボトーシスなど炎症以外の機能への影響等の検討に研究が発展されると考えられた。

橋本光先生はアミノ酸のD体の腸管炎症病態における機能につきマウスモデルとUC患者で検討された。アミノ酸は哺乳類では一部の例外を除いてL体しか産生できず、食事中のアミノ酸もL体がほとんどの

ため主としてL体を利用している。このような背景のもと、哺乳類の大脳皮質ではL-SerがD体に変換されることで合成され、神経伝達物質として機能していることが報告された。しかし腸内細菌はD-アミノ酸を合成することができ、細胞壁の構成成分になったり細菌同士のコミュニケーションツールとして細胞外に放出されているようである。とくにDアラニンは細菌が特徴的に合成し、細菌細胞壁の材料として不可欠であり、アミノ酸を構成成分とする。その生物学的意義はL-タンパク質に対するプロテアーゼに耐性を持つからとされている。一方、腸内細菌で産生され、放出されたD-アミノ酸の哺乳類への影響についてはほとんど解明されていないようである。D-アミノ酸の多くは真正細菌に特徴的な代謝物であるため、哺乳類はこれを認識し、D-アミノ酸酸化酵素（DAO）を発現し、殺菌作用を発揮することで腸内細菌叢の恒常性維持に関与していると報告されている。しかし、味覚受容体にも認識され、哺乳類の受容体を刺激し、L体とは異なる生物活性が発揮されると考えられている。発表ではD-アラニンがマウス腸炎を明らかに改善し、炎症性サイトカイン発現を著明に抑制されること、UC患者血中ではD-アラニンが有意に低下していることが示された。腸内細菌の代謝産物を介した相互反応の中でアミノ酸のD体が関与している重要な知見と考えられるが、まだまだ未解明の領域が多く残されており、今後の発展が期待される。

以上、基調講演と5題の演題発表をいただいた。いずれも生体のしくみの奥深さを感じるものばかりで、生物の神秘を感じずにはいられなかった。このような素晴らしいシンポジウムをオーガナイズされた竹原徹郎会長と、大阪大学の皆様に感謝して稿を終えたいと思います。



## 知って得する、父親のNUDT15遺伝子解析の必要性、クロhn病の季節性腸内細菌叢変化、ステロイド抵抗性予測マーカー候補

溝口 充志（久留米大学 医学部 免疫学講座）

第59回日本消化器免疫学会総会（2022年7月 於：大阪 会長：竹原徹郎）  
〈シンポジウム3：IBD研究と臨床の最前線〉座長（後半）

防衛医科大学の穂苅量太教授のリーダーシップのもと、シンポジウム3は「IBD研究と臨床の最前線」というテーマで計画され、非常に質の高い抄録が多く投稿されました。最初は公募の中から4演題の採択が計画されましたが、質の高い抄録が非常に多かったため、最終的には5演題の採択に至っています。結果、科学的に臨床的にも質の高い発表ばかりで、今後のIBD診療に光明をもたらすシンポジウムであったと確信しています。本稿では私が司会を務めさせて頂いた3つの発表を簡潔にご紹

介します。

チオブリンはIBDの重要な治療薬でありながら、NUDT15遺伝子多型により骨髓抑制などの副作用が生じることは周知である。しかし、胎児への影響は明らかとなっていない。この臨床的に重要な疑問を科学的に証明するため、滋賀医科大学の今井隆行先生らは、NUDT15の主要変異である139番目アミノ酸をアルギニンからシスティンに変異させたノックインマウスを作成し実験を行った。また、生まれてくる子供が「-/-」、「+/-」、「+/+」となるよう

に、ヘテロ型「+/-」の雄雌を組み合わせ、異なるドーズのメルカプトブリンを交配時より投与している。臨床的意義が非常に高く、科学的に熟考された実験計画と考えられる。そして、低用量ではメンデルの法則に近い状態で「+/-」が生まれるのにに対し、高用量では「+/-」は生まれないという貴重な結果を得ている。また、低用量であっても「+/-」に造血幹細胞の減少が認められている。胎児にNUDT15遺伝子多型が認められる場合に、母体への高用量チオブリンの使用は胎生致死をもたらす危険

性を科学的に示す結果であり、胎児の遺伝子変異を推測するため、父親に対するNUDT15遺伝子検査を推奨できる科学的根拠に基づく臨床的価値の高い結果である。

約1,100名のIBD患者を対象とした調査で、IBDの増悪は冬に認める傾向があるという、興味深い結果を基盤として、大阪大学の谷瑞季先生らは腸内細菌叢の季節性影響という斬新な視点からIBD病態の解明に取り組んでいる。この可能性の探求のため、39名のIBD患者に対し、春・夏・秋・冬の年4回、メタゲノム16SrRNA法を用いた腸内細菌叢解析が行われた。結果、クローネ病患者において、口腔内細菌であるActinobacteria門とTM7門の相対割合が秋に増加するという非常に興味深い結果を得ている。また、この様な季節性変化は潰

瘍性大腸炎では認めていない。45論文のメタ解析からも、Actinobacteria門がクローネ病に特異的に増加している可能性が示唆されており (Gastroenterology 2020, p930)、秋にActinobacteria門が増加する原因が今後解明できれば、クローネ病の予防法さらには新たな治療戦略開発に光明をもたらすことが期待される。

Slfu box構造を持つSchlafel11は、DNA複製に加え抗ウイルス作用などを有することが2012年に報告された新たな分子である (Nature 2012, p125)。また、2021年にはSchlafel11が潰瘍性大腸炎で高発現し、炎症下で上皮のアボトーシスを誘導する可能性がオーガノイドを用いて報告された (J Crohn's Colitis 2021, p1558)。Schlafel11発現の臨床的意義を解明するため、弘前大学

の村井康久先生らは潰瘍性大腸炎患者に対してSchlafel11の発現様式を委細に検討している。結果、Schlafel11は粘膜の軽微な炎症でも増加し、Mayo endoscopic subscoreに相関してさらに増加することが見出されている。また、ステロイド抵抗群でのSchlafel11高発現も示されている。さらに、Schlafel11はIFN-inducibleとしても知られるため、IFNのシグナル分子であるJAK1を阻害できるTofacitinib投与によるSchlafel11発現への影響も検討し、Tofacitinib奏功後に上皮のSchlafel11発現が低下することが示されている。さらなる検体数の蓄積により、Schlafel11がJAK阻害剤感受性やステロイド抵抗性を予測可能なバイオマーカーとなりうる可能性を示唆する臨床的意義の高い結果である。

## 炎症性腸疾患における腸管免疫の新知見

猿田 雅之 (東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科)

土屋 輝一郎 (筑波大学 医学医療系 消化器内科)

第59回日本消化器免疫学会総会 (2022年7月 於: 大阪 会長: 竹原徹郎)  
<一般演題1: 消化管1> 座長



猿田先生



土屋先生

第59回日本消化器免疫学会総会の口火を切る形で、最初のセッションである一般演題1の司会を務めさせていただいた。直前には開会の辞で竹原会長から積極的な議論を期待するとのお言葉があったが、その通りの白熱した議論となるセッションとなつた。

1演題目は「膜型ATP分解酵素E-NTPD8による大腸炎抑制機構」大阪大学香山尚子先生の発表で、膜型ATP分解酵素E-NTPD8は潰瘍性大腸炎患者の大腸で発現が低下しており、E-NTPD8欠損マウスでは腸炎の増悪を認めていた。E-NTPD8による管腔内ATPの分解は好中球のアボトーシスを誘導し大腸炎の重篤化を防ぐことを明らかにしており、大腸上皮と腸管内環境が好中球に関与するという興味深い発表であった。

2演題目は「1細胞遺伝子発現解析を用いた、大腸における線維芽細胞の機能解析」慶應義塾大学萩原裕也先生の発表で、粘膜固有層の線維芽細胞に着目し、1細胞レベルで遺伝子発現解析により複数の集団を確認したことから機能的多様性があることを初めて明らかとしている。腸管の狭窄をきたす線維化機構は未だ不明な点が多く、本研究の成果が線維化機構の解明や狭窄予防への臨床応用につながることが期待された。

3演題目は「包括的解析によりクローネ病で同定された組織局在性T細胞サブセットの病態形成への役割」大阪大学村

上真理先生の発表で、炎症性腸疾患の腸管検体より単離した粘膜固有層单核球を用いて27種類の細胞表面マーカーパネルで構成されるマスサイトメトリーを施行し、クローネ病および潰瘍性大腸炎においてそれぞれ特異的に増加するT細胞を同定している。特にクローネ病の炎症局所においては炎症性の組織局在性CD4陽性T細胞(CDpop)が増加し、クローネ病に特異的に出現するサブセットを発見していることから、クローネ病の新規治療標的として期待できるものである。

4演題目は「同一測定法によるIBD生物学的製剤のTherapeutic Drug Monitoringの検討」滋賀医科大学 安藤朗先生の発表で、炎症性腸疾患治療において生物学的製剤(インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブ、ベドリズマブ)を使用する際には、治療薬物モニタリングが必要であるが、それは単に血中薬物濃度を測定するだけでなく、抗薬物抗体測定も求められる。この抗薬物抗体測定において、薬物と抗薬物抗体が免疫複合体を形成していることが測定を不正確にするため、演者らは酸による処理を行うことで免疫複合体を解離させ、正しく測定することに成功し、その考え方とともに明確にした。薬剤の二次無効の評価は注意して行う必要があることを示した。

5演題目は「幼少期における腸管微生物叢成立と宿主免疫発達の特徴」杏林大学西成田悠先生の発表で、消化管の免疫学的

可塑性について、無菌マウスに病原微生物のないSPFマウスの腸管微生物叢を移入し、移入後の腸内細菌叢の構成や免疫学的状態を検討した。その結果、暴露した微生物叢から週齢に適した腸内細菌叢の構築ができ、幼小児期宿主の健常な免疫発達は可能であることを明らかにし、腸内環境の成立に幼小児期の環境が大切であることを示した。

6演題目は「生薬『青黛』の腸炎抑制効果における免疫学的作用機序の検討」慶應義塾大学医学部内科学(消化器)の吉松祐介先生の発表で、マウスのDSS腸炎に対して青黛を投与すると制御性T細胞が増加することを確認し、さらにその制御性T細胞の特性を検討したところ、大腸上皮の芳香族炭化水素受容体を介して管腔側に誘導し抗炎症作用を示している可能性を示した。青黛の有効性に関して、その機序の詳細は不明であったが、炎症抑制系の作用が明らかとなり、新たな潰瘍性大腸炎の治療薬候補として期待される。

一般演題1「消化管1」では、慢性的腸管炎症における炎症誘導T細胞の特性や炎症抑制機構や線維化機構の検討、さらに腸内細菌叢の構成様式、実際の炎症性腸疾患治療薬の適正評価における注意点まで幅広く発表が行われ、炎症性腸疾患の発症機序だけでなく新規治療開発につながる標的も明確化され、今後の更なる検討が期待される大変有意義なセッションとなった。

## 肝疾患に関する研究の最新の知見

中本 伸宏 (慶應義塾大学 医学部 消化器内科)

第59回日本消化器免疫学会総会 (2022年7月 於: 大阪 会長: 竹原徹郎)  
<一般演題2: 肝胆脾1> 座長(前半)



一般演題2「肝胆脾1」では主に肝疾患に関する研究の最新の知見が報告され、前半の3演題の座長を担当した。

O2-1：旭川医科大学の林先生らの演題で、Heat-killed *Lactobacillus brevis* SBC8803が選択的インスリン抵抗性の改善を介してマウスNAFLD病態を改善することが報告された。その機序として、トランスクリプトーム解析の結果SBC投与によりインスリンシグナルに変化を認め、Real time PCR, Western blotにてIRS-2およびその下流のFoxO1の発現が制御されていることが明らかになった。さらにin vitro実験の検討から、これらの作用には腸管上皮が必要であることも示された。プロバイオティクスによるNAFLDをはじめとする肝障害の抑制効果はこれまで報告されているが、腸管外臓器である肝臓に影響を及ぼす詳細な機序はほとんど明らかにされておらず、今後の研究の進展が期待される。

O2-2：大阪医科大学の松井先生らの演題で、胆汁酸トランスポーターであるileal bile acid transporter阻害薬iBATiに

よるモデルマウスにおけるNAFLD改善効果について、特に腸内細菌の観点から研究成果が報告された。腸内細菌叢が病態に与える影響を明らかにするために、抗菌薬投与による腸管除菌を行ったマウスにHigh fat diet (HFD)投与をマウス由来便、またはHFD+iBATi投与マウス由来便いずれかを用いて糞便微生物移植 (FMT)を行われた。その結果、HFD+iBATiマウス由来便のFMTにより肝のNAS低下、回腸末端の*Fgf15*発現低下、肝臓の*Cyp7a1*の発現上昇が認められ、さらに腸内細菌と胆汁酸の解析の結果、*Streptococcaceae*の減少と二次胆汁酸であるω-Muricholic acidの減少が認められたと報告された。ディスカッションにおいても特に腸内細菌と胆汁酸の関連について質問がなされ、本領域の関心の高さがうかがえた。近年、iBATiによる肝脂肪化の改善効果が報告されているが、本薬剤と特定の腸内細菌、および胆汁酸をつなぐ機序に関しては解明されていない点が多く、特にヒトサンプルを用いた今後の研究の進展が期待される。

O2-3：大阪公立大学の東先生の演題で、以前発表されたIL-19欠損マウスにおけるNASH肝線維化増悪のメカニズムに関して、主にin vitro実験系を用いた解析結果が報告された。肝癌細胞株HepG2細胞を用いて、パルミチン投与により認められる中性脂肪、およびコレステロール量の増加がIL-19の添加により部分的にキャンセルされることが示された。さらにIL-19添加により、アセチル-CoAカルボキシラーゼ(ACC)1、ステロール調節要素結合タンパク質(SREBP)-1cをはじめとするいわゆる脂肪酸代謝関連遺伝子の発現が抑制されること、b-酸化が亢進すること、さらにそのシグナル伝達経路としてAMPKのリン酸化が促進されることが明らかにされた。IL-19によるNASHへの治療介入の可能性を示唆する興味深い演題であり、今後本サイトカインによる肝線維化病態への直接的関与の有無、さらにその機序の解明に関する研究の進展が待たれる。

## 難治性肝疾患（自己免疫、B型慢性肝疾患）の制御へ向けて

田中 篤（帝京大学 医学部 内科）



第59回日本消化器免疫学会総会（2022年7月 於：大阪 会長：竹原徹郎）  
〈一般演題2：肝胆脾1〉座長（後半）

一般演題2「肝胆脾1」後半の進行は田中が担当した。自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性胆管炎（PBC）、B型慢性肝疾患に関する演題であった。

1題目として、福島県立医科大学消化器内科学の林らはAIHにおける血中補体因子MASP-2、Factor H濃度と病態との関連について報告した。補体は生体の恒常性維持のために重要な役割を果たしている自然免疫因子であるが、AIHの病態における補体の役割は未だ十分に明らかになっていない。林らは63例の治療開始前AIH患者（年齢中央値57歳、女性89%、重症/中等症/軽症=21/32/10）を対象として、C3a、補体活性化因子であるMASP-2、抑制因子であるFactor Hの血清中濃度を測定した。健常者と比較して、C3a濃度は高値（AIH: 8.6 μg/mL、健常者: 1.60 μg/mL, p<0.001）、MASP-2濃度は低値（631 ng/mL, 1204 ng/mL, p<0.001）であったが、Factor Hは有意な差を認めなかつた（547 μg/mL, 549 μg/mL, p=0.890）。重症患者ではMASP-2、Factor H濃度は有意に低値であった。AIHの病態との関連をみると、急性発症型AIHでは緩徐発症型AIHに対して、また再燃を来たしたAIHでは来たさなかつたAIHに対して、MASP-2、Factor H濃度は有意に低値であった。多変量解析でもFactor H低値は再燃と有意な関連が認められた。以上の結果から、MASP-2やFactor H、ことにFactor HはAIHの病勢と関連している可能性が示唆される。肝細胞に対する自己免疫応答が病像の中心であるAIHだが、AIHの治療は下から噴き上げてくる「病勢」を上から免疫抑制薬という「ふた」をして抑え込むようなものだと常常思っている。抑え込むの

に必要な強さ（ふたの重さ）も患者によって異なるが、病勢の強さ（自己免疫応答の強度）をこのFactor Hによって評価できるかもしれない。同一患者において経時的に測定した結果が知りたいところである。

2題目は金沢大学人体病理学の李らによる、PBCにおける胆管上皮細胞の細胞死に関する報告である。PBCは肝内小型胆管の破壊がその病像の中心であり、アポトーシスがそのメカニズムの中心とされてきたが、他のメカニズムがどのように関与しているかについては解明されていない。ネクロプロトーシスは制御された形態のネクロシスで、アポトーシスが阻害された場合に活性化される自己破壊のプロセスであり、カスパーゼ活性に依存せずRIPK3依存性のMLKLリン酸化を必要とし、これによって細胞膜への小孔複合体の形成や膜の破裂が生ずる。李らは17例のPBC患者、およびC型慢性肝炎、AIH、薬物性肝障害患者の肝組織、および組織学的正常な肝組織全66例を対象として、転写因子ATF3とネクロプロトーシスの際に細胞外へ放出されるRIP3の免疫組織染色を行つた。PBCでは82%（14/17）において肝内小型胆管がRIP3陽性であり、これは対照疾患および健常人よりも有意に高率であった（p=0.039）。ATF3についてはPBCの65%（11/17）で陽性となつたが、対照で陽性となつた例はなかつた。以上より、PBCではATF3がRIP3発現を促進し、胆管上皮細胞のネクロプロトーシスを起こしている可能性が示唆された。

3題目では大阪大学消化器内科学の福富らがB型慢性肝疾患における液性免疫評価のための抗HBs-IgG ELISPOTプロトコルについて報告を行つた。B型肝炎ウイルス

の持続観戦によるB型慢性肝疾患におけるHBV特異的メモリーB細胞や抗HBs抗体に代表される液性免疫の評価は、病態の解析のみならず新規治療開発においても重要である。抗原特異的液性免疫の評価としてELISPOT法が有用であり、福富らはこの報告においてヒト末梢血単核球（PBMC）を用いた抗HBs-IgG ELISPOTプロトコルの最適化について検討した。血清HBs抗体陽性のワクチン接種者、およびHBV非感染かつワクチン接種歴のない被験者から、まずPBMCを単離してELISPOTを行つたところ、前者だけではなく後者でもスポットが検出された。この原因として、後者においてT-B細胞相互作用による非特異的抗体産生が誘導された可能性が考えられたため、次に単離したPBMCからさらにB細胞を単離して同様にELISPOTを行つたところ、スポットは前者のみで認められ後者では認められなくなった。興味深いことに、前者において単位細胞あたりのスポット数と血清HBs抗体力値との相関はなく、本法により血清抗体値では評価できないHBV特異的抗体産生を評価できる可能性が示唆された。

AIH、PBCは未だに病因は明らかになつておらず、それぞれにおいて肝細胞・胆管上皮細胞がどのように破壊されるかの解明が待たれるところである。またB型慢性肝疾患では現在抗ウイルス薬による治療が主体であるが、B型肝炎ウイルスを体内からの完全に排除するためにはこれでは不十分で、ホストの抗HBV免疫機構を制御・強化する必要がある。この観点から以上3題はいずれもきわめて興味深い発表であり、今後の進展が強く期待される内容であった。