

NewsLetter Vol.24 No.1

臓器関連から診る消化器免疫疾患の病態と治療

仲瀬 裕志 (札幌医科大学医学部 消化器内科学講座)

中本 伸宏 (慶應義塾大学医学部 内科学 (消化器))



仲瀬先生

中本先生

第60回日本消化器免疫学会総会 (2023年10月 於: 東京 会長: 金井隆典)
〈シンポジウム1: 臓器関連から診る消化器免疫疾患の病態と治療〉 座長

シンポジウム1は、札幌医科大学医学部の仲瀬裕志と慶應義塾大学医学部の中本伸宏が担当した。

基調講演は理化学研究所生命医科学研究センターの大野博司先生から「臓器連関と疾患における腸内細菌叢の関わり」のタイトルで、次世代シーケンサーによる各疾患の腸内細菌叢の探索、それをういてノトバイオーム作製による pathobiont の同定などに関するご講演をいただいた。疾患発症に寄与する因子の同定は、臨床医にとって最も関心の高いところであり、消化器免疫学会に相応しい素晴らしい講演内容であった。

慶應義塾大学の川野義長先生は、高シヨ糖がもたらす腸管免疫恒常性への影響に関する研究内容の発表であった。小腸では Segmented Filamentous Bacteria (SFB) による Th17 細胞の非炎症性誘導が、腸管免疫恒常性維持に寄与している。高シヨ糖により、SFB と Th17 細胞が低下し、腸管バリアー機能に影響を及ぼすことが報告された。高シヨ糖が及ぼす小腸免疫機構の破綻は、糖尿病・肥満だけではなく、自己免疫疾患発症予防に対する食事成分の制御の意義が示されたのではないかと考えている。

慶應義塾大学の寺谷俊昭先生は、腸-肝臓-脳軸に関する研究内容の発表であった。近年、脳腸相関が注目されているが、脳がどのようにして腸管環境情報を受け取っているのかは、明らかではない。そこで、迷走神経に注目し、その遮断や刺激により生じる腸管免疫細胞の変化を探索した。その結果、肝臓が腸管環境情報を集積・結合して脳へと伝達するハブとして機能することを明らかにし、加えて、dysbiosis が腸-肝臓-脳軸の自律神経反射に影響を与えることを報告した。非常に興味深い発表であった。急性腸炎だけではなく、慢性腸

炎モデルにおける dysbiosis がこの腸-肝臓-脳軸にどのような変化をもたらすのか? 今後、興味を持たれるところであろう。

大阪大学の良原丈夫先生は、抑うつモデルマウス (Restraint マウス) と中枢神経系ミトコンドリア異常を有するマウス (mMt-DNA マウス) モデルを使用して、腸管炎症とそれに伴う行動異常に関する研究を行った。DSS 投与を受けた Restraint マウスモデルでは、control 群に比し、腸炎の悪化と脳内のミトコンドリア異常と ATP 濃度低下が認められた。さらに、DSS 投与を受けた mMt-DNA マウスでは、control 群に比して、腸炎の増悪と行動異常が著明であった。臨床現場では、IBD 患者は不安やストレスによりしばしば症状の再燃をきたす。今回の研究成果は、2つのモデルマウスにより腸脳相関 (ストレスなどによる影響) が腸管炎症の増悪に寄与することを報告した重要な研究内容である。

近畿大学の塚康生先生は、真菌に対する自然免疫反応を誘導する細胞内シグナル伝達分子である LRRK2 遺伝子のトランスジェニック (Tg) マウスを用いて、同マウスにおいてセルレイン反復投与による急性腸炎が重症化することを報告した。LRRK2 Tg マウスの脾臓抗原提示細胞は真菌を認識する Dectin-1 を発現しており、真菌由来抗原で刺激した際に炎症性サイトカインの産生が認められた。さらに LRRK2 Tg マウスにおいて野生型マウスと比較して特定の腸内真菌叢の組成が変化し、抗真菌薬投与においてのみ重症腸炎の発症が抑制されることが示された。腸内真菌叢を介する腸管-脾臓臓器連関が脾臓の重症化に関わることが示唆された興味深い発表であった。

福井大学の翠洋平先生は、C型慢性肝疾患における腸管粘膜関連細菌叢の病態への

関与についての研究成果を報告した。大腸内視鏡検査を行った C型慢性肝疾患 23 例 [慢性肝炎 12 例 (CH 群), 肝硬変 11 例 (LC 群)] を対象として、大腸粘膜表面を擦過して採取し、Mucosa-associated microbiota (MAM) の解析を行った。その結果、C型慢性肝疾患例において、LC 群での MAM の特徴的な変動菌種が明らかとなり、機能性解析や各遺伝子発現解析の結果から MAM の変化が腸管バリア機能および胆汁酸代謝に関与し、病態進展に影響を与える可能性が示唆された。C型慢性肝疾患以外の成因の肝疾患患者の解析との比較検討を含めて、今後のさらなる研究の進展が期待される。

国立国際医療研究センターの森先生は、IL-15 シグナル依存的に T 細胞や NK 細胞の増幅・活性化を抑制する細胞内アダプタータンパク質 Lnk/Sh2b3 (Lnk) に着目し、NASH 病態における Lnk の関与と制御機構を明らかにした。Lnk 欠損マウスは高脂肪/高コレステロール食 (HF/HCD) 負荷により、6 週より脂肪化が亢進し、12 週後に線維化の著明な増悪が誘導された。肝免疫細胞のシングルセル解析の結果、Lnk 欠損 CD8 陽性 T 細胞は細胞傷害およびサイトカイン相互作用の経路が増強しており、IL-15 シグナルに対する過剰応答が NASH 病態の増悪を誘導することが示唆された。NASH に対する新規治療標的となることが期待され、今後のさらなる研究の進展が期待される。

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もできた素晴らしいシンポジウムであった。

炎症性腸疾患：臨床を深める病態研究の最前線

安藤 朗 (滋賀医科大学医学部 消化器内科)
溝口 充志 (久留米大学医学部 免疫学)



安藤先生



溝口先生

第60回日本消化器免疫学会総会 (2023年10月 於：東京 会長：金井隆典)
〈シンポジウム2：炎症性腸疾患：臨床を深める病態研究の最前線〉 座長

シンポジウム2は「炎症性腸疾患：臨床を深める病態研究の最前線」をテーマに滋賀医科大学の安藤朗先生と久留米大学医学部の溝口を座長として行われた。安藤先生は喉の調子が悪いにも関わらず、自らの喉を犠牲にして活発な議論を誘導頂きました。この場をお借りして心より感謝申し上げます。

最初に大阪大学の竹田潔先生に「腸管炎症の制御機構の解析」をテーマに基調講演を賜った。GPIアンカー型の膜タンパク質であるLypd8は、大腸上皮細胞の頂端側に発現し大腸の管腔に恒常的に分泌されている。Lypd8は細菌の鞭毛と結合し、内粘液層への侵入を抑制して腸炎の抑制に寄与している。そして、潰瘍性大腸炎の炎症部ではLypd8の発現はいちじるしく低下していることも示された。また、クローン病では腸内細菌の代謝産物であるlysophosphatidylserineが、P2Y10受容体を介して解糖系を活性化することにより、過剰なTh1やTh17応答を誘導することで腸炎を悪化させることが示された。さらに、クローン病の腸管では炎症性のCCR5陽性CD161陽性CD103陽性CD4陽性の組織常在性記憶T細胞(TRM)が上皮細胞近傍に局在して病態に深く寄与していることもご

教授頂いた。腸内細菌、代謝産物、上皮バリア、免疫細胞の四位一体の複雑なネットワークの側面から、潰瘍性大腸炎とクローン病の病態を理解するための最先端の情報を御講演頂き、臨床を深める病態研究の理解のために非常に有益であったと信じている。

東京医科歯科大学の根本泰宏先生は、MHC class IIを発現するCD4陰性CD8陰性のdouble negative T細胞は、抗原取り込み能を有し免疫寛容を誘導しているという、これまでのT細胞の概念を覆す興味深い結果を報告された。滋賀医科大学の横田佳大先生は、ケトン体合成酵素であるHMGCS2は健常の腸管上皮に発現するが、潰瘍性大腸炎とクローン病のどちらにおいても低下を示し、炎症抑制作用を有することもマウスモデルを用いて示された。代謝免疫の重要性がハイライトされ始めているなか、ケトン体という新たな視点からのIBD病態の更なる解明であった。滋賀医科大学の今井隆行先生はヒトと同様のNUDT15遺伝子変異を導入したマウスを用いて、チオプリン投与により造精細胞のアポトーシスが誘導されることを報告された。NUDT15遺伝子多型を有する患者に対するチオプリン投与は、脱毛や白血球減

少以外にも不妊への注意が必要となることを示す臨床的に非常に重要な報告であった。旭川医科大学の杉山雄哉先生は、circular RNA0015388がクローン病の非炎症部位においても優位に増加しマクロファージの活性酸素産生を抑制する可能性を示された。Circular RNAのクローン病への関与を示唆する新たな知見である。近畿大学の益田康弘先生は、NOD2の活性化がTRAF3依存性の脱ユビキチン化酵素の産生を誘導し、TLR9刺激によるI型IFN産生を抑制することが示された。クローン病の感受性遺伝子であるNOD2の新たな役割解明に寄与された。慶応義塾大学の杉本真也先生は、腸炎に伴う直腸扁平上皮化という斬新な視点から、多角的な潰瘍性大腸炎関連腫瘍診断アプローチの開発を紹介された。今後の炎症性癌サーベイランスに多大な貢献をもたらすことが期待された。

基調講演と6つの演題全てにおいて、既存の概念を覆す最新の情報が盛り込まれ、目から鱗の90分であった。臨床を深める病態研究に貢献できたばかりでなく、新たな治療法開発に光明をもたらすと期待している。素晴らしい発表をして頂いた演者の先生方にこの場をお借りして心より感謝申し上げます。

複合がん免疫療法 — 基礎研究を臨床へ繋ぐ

考藤 達哉 (国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター)
穂苅 量太 (防衛医科大学校 内科学講座)



考藤先生



穂苅先生

第60回日本消化器免疫学会総会 (2023年10月 於：東京 会長：金井隆典)
〈ワークショップ1：複合がん免疫療法(併用療法)の戦略と今後の展望〉 座長

1演題目は慶應義塾大学筋野智久先生から「腸内細菌由来メタボライトの抗腫瘍効果に対する影響」のタイトルで、胃癌患者の血漿の網羅的解析でD体のセリンが胃癌進行度と共に上昇し、マウスにD-Ser投与で胃癌に対する免疫応答が低下することを示した。腸内細菌が産生するD体のアミノ酸が腫瘍免疫を修飾する可能性を示した。

2演題目は防衛医科大学校病院堀内知見先生から「精神的ストレスが腫瘍免疫に及ぼす影響 — マウスの腫瘍モデルを用いた検討」のタイトルで、腫瘍担癌マウスに心理的ストレスを負荷すると腫瘍免疫が低下し、癌が進展すること、免疫低下には宿主側の傍腫瘍領域毛細血管の接着分子発現低下により腫瘍浸潤リンパ球の低下が関与し

ていることを示した。

3演題目は大阪大学西尾啓先生から「シングルセル解析を用いた末梢血免疫動態解析による進行肝細胞癌に対する複合免疫療法の治療効果予測」のタイトルで、Atezolizumab療法を実施する進行肝細胞癌患者の治療前末梢血のシングルセル解析を実施し効果別に比較することで治療効果予測因子を探った。奏功例ではCD4+ B cellの比率が高く、CD8細胞の活性化が高く、TCRレパトアの多様性が高いなどの違いがあり、治療効果を予測できる可能性があることを示した。

4演題目は福井大学村田洋介先生から「肝臓複合免疫療法中の癌進展に関する末梢血循環腫瘍細胞のプロファイル解析」のタイトルで、Atezolizumab + Bevacizumab

療法中の末梢血循環腫瘍細胞からRNAを抽出し、NGSで解析し、GSEAでパスウェイ解析した。奏功例でアポトーシス経路の活性化、不良群でTGF-βシグナル経路の活性化がみられ、免疫療法の耐性化にTGF-βシグナルが関与する可能性を示した。

5演題目は久留米大学新関敬先生から「進行肝細胞癌に対するAtezolizumab + Bevacizumab療法に、肝動注化学療法や肝動脈化学塞栓術が及ぼす影響」のタイトルで、先行するTACEや動注療法がAtezolizumab + Bevacizumab療法の効果に与える影響をしない群との比較で検討したところ奏功率は有意に高値だった。NFP療法後の肝臓組織ではPDL1発現が増加し、

培養細胞にCDDPと5FUの添加で肝癌細胞株のPD-L1発現が上昇した。以上から既存治療後に残る肝癌細胞はPD-L1発現上昇によりAB治療効果が高まる可能性が示唆された。

6演題目は北海道大学須田剛生先生から「非切除肝癌に対する免疫複合療法治療予測因子の検討」のタイトルで、Atezolizumab + Bevacizumab療法に対する早期PD群と非早期PD群を判別する液性因子の解析結果が報告された。早期PD群では血清CXCL9, CCL5が有意に低く、CXCL5が高かった。興味深いことにLenvatinib治療においては、CXCL9が低い群で治療効果は良好であった。TCGAデータベースではCXCL9低発現ではFGFR4が高発現であり、Lenvatinibの作用機序としてFGFR4系の関与が示唆された。

7演題目は国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター由雄祥代先生から「血清オステオポンチン値は肝細胞癌に対するAtezolizumab + Bevacizumab療法の

抗腫瘍効果予測マーカーである」のタイトルで、Atezolizumab + Bevacizumab療法のPD判別マーカーとしてオステオポンチンが有用であることが報告された。肝癌に対して同治療を受けた患者の血清因子を網羅的に検討し、PDに関与する因子としてオステオポンチンとAFP値を抽出した。興味深いことにLenvatinib治療においては、オステオポンチンと治療効果には関連を認めなかった。演題6の結果と同様に、実臨床においても治療レジメンの違いによって、効果予測因子、バイオマーカーは異なる可能性があることを認識しておく必要がある。

8演題目は鹿児島大学熊谷公太郎先生から「肝癌における新規治療標的分子としてのGlycoprotein Nonmetastatic Melanoma Protein B (GPNMB)の可能性」のタイトルで、肝癌細胞に発現するGPNMBが腫瘍微小環境において重要な因子であることが報告された。肝癌細胞でGPNMBが欠損するとマクロファージのPD-L1発現が低下し、CD4+Tbet+ T細胞が誘導され、CD8+ T細胞のPD-1発現が亢進し、抗腫瘍環境に

シフトした。したがってGPNMB発現を低下させる方法は肝癌治療の新たなアプローチになる可能性がある。

9演題目は金沢大学中河秀俊先生から「アブスコパル効果活用を狙ったラジオ波焼灼療法と複合がん免疫療法の併用療法の開発」のタイトルで、局所治療後の全身性抗腫瘍応答(アブスコパル効果)と複合免疫療法の治療効果に関して、マウス腫瘍モデル、肝癌患者対象臨床試験の結果が報告された。マウス腫瘍モデルからアブスコパル効果は細胞障害性T細胞依存性であることが示された。臨床試験では6例に対してRFA治療とAtezolizumab + Bevacizumab療法の併用治療が行われ、安全性と有効性(PR 1例, SD 5例)が確認された。近い将来に治療選択肢の一つとなることが期待される。

いずれの演題も非常に興味深いものであった。腫瘍免疫に関して消化管、肝、膵と横断的に語り合えたセッションでリアルな学会の醍醐味を感じることができた素晴らしいワークショップであった。

肝胆膵免疫疾患の最新の知見

井戸 章雄 (鹿児島大学大学院 消化器病学)

大平 弘正 (福島県立医科大学 消化器内科学講座)

第60回日本消化器免疫学会総会(2023年10月 於:東京 会長:金井隆典)
〈ワークショップ2:肝胆膵免疫疾患の最新の知見〉 座長



井戸先生

大平先生

ワークショップ2は、鹿児島大学の井戸と福島医大の大平が司会を担当し、8演題の発表をいただいた。

近畿大学の鎌田先生らは、自己免疫疾患モデル動物MRL/MpJマウスを用いて、芳香族炭化水素受容体(AhR)活性化の自己免疫性膵炎発症に及ぼす影響を発表した。MRL/MpJマウスにPoly(I:C)を反復腹腔内投与して自己免疫性膵炎を誘導し、AhR活性化分子(2,3,7,8-Tetrachlorodibenzodioxin, Indole-3; pyruvic acid, 青黛)を投与したところ、膵ランゲルハンス島α細胞においてIL-22が著明に産生されて膵炎発症が抑制されること、また腺房-導管異形成の発生も抑制されることを明らかにした。さらに自己免疫性膵炎患者においてもステロイド治療による寛解後には血清IL-22が著明に上昇していたことが示された。AhR機能の活性化が膵島α細胞からのIL-22産生を介して膵腺房構造の恒常性維持に寄与することを明らかにした興味深い報告であった。

鹿児島大学の田ノ上先生らは、高齢自己免疫性膵炎患者の臨床的特徴と問題点を発表した。診断時年齢75歳未満(n=69)と75歳以上(n=19)の1型自己免疫性膵炎症例を比較検討した。年齢中央値は63歳(48-74歳)と77歳(75-88歳)で、観察期間、性別、自覚症状の有無、IgG4及びIgG値、BIMに差を認めなかったが、高齢の自己

免疫性膵炎症例では非高齢者に比して発症時罹患臓器数が有意に多く、診断時糖尿病増悪例、IgG4値540mg/dL以上或いはIgG2000mg/dL以上の症例数は75歳以上で有意に多かった。また、75歳以上では、ステロイドによる寛解導入率が低く、一方、再燃率が高い傾向にあり、また悪性腫瘍の既往・合併例が有意に多いことも示された。高齢の自己免疫性膵炎例ではより注意深い経過観察が必要とする臨床的意義の高い報告であった。

愛媛大学の吉田先生らは、B型肝炎に対する経鼻治療ワクチンの長期観察結果について発表した。対象はHBs抗原及びHBe抗原を含む経鼻治療ワクチン(CVP-NAS-VAC)投与終了後48ヶ月間の経過観察を完了した61例で、うち27例には核酸アナログを継続投与し、40例にはCVP-NAS-VACを10回追加投与したところ、61例中52例(85.2%)でHBs抗原が平均40.3%低下し、8例でHBs抗原が消失、43例(70.5%)でHBe抗体が誘導された。またCVP-NAS-VAC投与前HBe抗原陽性の9例のうち3例でHBe抗原が消失し、HBe抗体陰性の14例中5例においてHBe抗体が陽転化した。CVP-NAS-VACはHBs抗原を継続的に低下させることから、HBs抗原を低下・消失させる新たな治療法としてCVP-NAS-VACの臨床応用が期待される報告で

あった。

福島県立医大の林先生らは、主として骨格筋で産生されその増殖を抑制するGrowth differentiation factor 8(GDF-8)に着目し、原発性胆汁性胆管炎(PBC)における血中GDF-8の臨床的意義について解析したところ、PBC 119例の治療前血清GDF-8濃度は健常者20例に比して有意に低下し、血清GDF-8低値のPBC例は総ビリルビン値が有意に高く、Sheuer分類Stage 1/2に比してStage 3/4のPBC例では血清GDF-8値が有意に低下していた。重回帰分析による多変量解析では、APRI高値及びTB低値が血清GDF-8高値に関連し、血清GDF-8低値群では肝不全非発症生存期間が有意に短く、APRIと独立した予後不良と関連することが示された。胆汁うっ滞を反映したPBCの予後予測マーカーとして血清GDF-8測定の実用化が期待される報告であった。

長崎医療センターの相葉先生らは、原発性胆汁性胆管炎(PBC)患者の肝生検組織および28例の末梢血を用いて、RNA-seq解析を行ない臨床検査データとの相関解析について発表した。PBCの網羅的トランスクリプトーム解析と臨床マーカーの統合解析によって病態に特徴的な遺伝子発現や上流因子が同定された。ALP関連遺伝子のPDZKIP1はALP高値のPBC障害胆管

内腔側で発現が低下していることやALT関連遺伝子であるFABP5はALT高値のPBCで発現が増加していることが認められ、胆管障害や肝障害とこれら新規分子の関与が示された。UDCA治療前後での解析や長期予後との関連についても興味もたれる報告であった。

弘前大学の川口先生らは、NAFLDにおける腸-肝相関に注目し、パターン認識受容体であるMDA5のNAFLD患者における肝内発現とマウス骨髄マクロファージ(BMDM)における各種刺激による発現の検討およびMDA5ノックアウトマウスを用いてCDAHFD飼育による評価を行った。NAFLD患者では肝内マクロファージのMDA5発現が認められ、BMDMにおいてはLPS刺激でMDA5の発現誘導が観察され腸内細菌由来抗原の関与が示唆される結果であった。また、MDA5ノックアウトマウスの検討では、肝でのTNF α とCXCL10発現が低下しており、NAFLDの炎症病態との関連が推察された。今後、このモデルの線維化を含めた長期的な観察結

果に興味もたれる報告であった。

順天堂大学の今先生らは、加齢マウスにおいて脂肪性肝炎の増悪と線維化進行を報告しており、今回は自然免疫としてNKT細胞の関与について検討を行なった。Type1NKT細胞を欠損したしたVaKOマウス、すべてのNKT細胞を欠損したCD1dKOマウスを用いて、高脂肪・高コレステロール食(HFHC)投与で脂肪肝炎を誘発した。両マウスにおいてHFHCにて脂肪肝化や炎症および線維化の軽減が観察され、TLR4およびTNF α 、IL-1 β 、IL-6、TGF β 、COL1A1mRNA発現が低下していた。一方、CCL2、CXCL2のケモカインmRNAはCD1dKOマウスのみで発現低下が認められ、Type1とType2NKT細胞の役割に違いがあることが明らかとなった。ヒトNASHでの検討や今後の治療応用へ期待もてる研究成果である。

慶応義塾大学の楮先生らは、肝障害終息後の肝線維化の消退機序に関する検討を腸内細菌-LPS-TLR4経路に注目して行った。これまでTLR4経路は線維化に

対して促進的と考えられてきたが、肝障害離脱後の肝障害モデルにおいてTLR4経路阻害薬(TAK-242)により線維化消退が遅延することが明らかとなった。消退期にMMP産生のCD11b+のシングルセルトランスクリプトーム解析により、修復性*Tlr4*発現*Ly6c2*低骨髄細胞の顕著なクラスターが明らかとなった。さらに、腸内細菌の検討でErysipelotrichaceae属の有意な増加と7-オキソ-リトコール酸の増加が示された。ヒト検体においてもHCV駆除前後で内因性TLR4受容体リガンドのHMBG1および共同受容体のsCD14の上昇が確認され線維化消退への関与が示唆された。抗線維化療法の標的として期待もてる研究内容である。

本ワークショップでは肝胆膵領域の各種病態について、免疫学的な観点から活発な議論いただいた。これら検討内容は新たな治療法への展開にも期待される大変興味深いものであった。

臨床疫学から迫る消化器免疫学研究

石原 俊治 (鳥根大学医学部 内科学講座第二)、杉本 健 (浜松医科大学 内科学第一講座)

第60回日本消化器免疫学会総会 (2023年10月 於:東京 会長:金井隆典)
〈ワークショップ4:臨床疫学から迫る消化器免疫学研究〉座長

ワークショップ4は、臨床疫学から得られた知見に基づいた消化管免疫学の基礎研究・臨床研究に関する5演題が発表された。

1演題目は京都府立医科大学の内山和彦先生から発表があった。これまでに発表者らのグループでは、潰瘍性大腸炎(UC)の内視鏡分類で汎用されている Mayo endoscopic subscore(MES)とLinked Color Imaging(LCI)を比較し、LCIがUCの再燃予測に優れていることを報告していた。今回の研究では、MESおよびLCIに関連する粘膜内サイトカイン発現を測定し、UCの病態との関連が検討された。寛解期UC 153例、活動期UC 10例について、内視鏡施行時に直腸から生検をおこない、real-time PCR法にて22種類のサイトカインmRNA発現を測定し、同部位のMESとLCI分類と比較した。本研究では、UCの内視鏡診断の重症度に比例して特定のサイトカイン上昇が認められ、特にLCI分類では粘膜治癒と関連するサイトカインとしてIL-5、IL-22、IL-33が抽出された。

2演題目は浜松医科大学の高橋賢一先生から発表があった。本研究はUCに対するJAK阻害剤の有効性と効果予測因子を探索することを目的におこなわれた。JAK阻害剤で寛解導入が試みられたUC患者33例を対象とし、臨床的活動性CAI(Rachmilewitz index)と血液検査(CRP、Hb、Alb、白血球および好中球、リンパ球、単球の3分画)のデータが0週(導入時)と2週目(Week 2)に評価された。JAK

阻害剤による寛解導入2週目以降においてCAIが有意に改善し、実臨床においてUCに対する本剤の有効性が確認された。また、寛解導入達成と関連する因子として、Alb(Week 2)、CRP比(Week 2/Week 0)、単球実数比(Week 2/Week 0)の各値が抽出され、JAK剤の早期の効果予測因子となる可能性が示唆された。

3演題目は愛媛大学の丹下和洋先生がヒト炭酸脱水酵素I(human carbonic anhydrase I:hCA I)を用いた経口免疫療法の開発について報告した。これまでに同グループはCAIが潰瘍性大腸炎に関する主要抗原である可能性を明らかにし、マウス蛋白由来のCAIを用いた経口演繹間葉療法がIBDモデルマウスにおいて有用であることを示したが、今回はヒト由来のhCA Iの効果マウスにて検証した。hCA Iもマウス由来のCAIと同様に腸炎発症が抑制されることが示され、また腸内細菌叢を変化させることによる腸炎発症抑制効果の可能性についても言及された。

4演題目は札幌医科大学の平野雄大先生が腸管の恒常性維持におけるオステオポンチン(OPN)の影響について報告した。これまでの臨床疫学研究においてOPNが大腸のホメオスタシスの維持に関与していることが示唆されているが、今回はOPNが腸内細菌叢や腸管代謝産物に関与しているかどうかについてマウスモデルを用いて検証した。WTマウスとOPN欠損マウスの糞便および腸管組織を比較したところ、

OPN欠損マウスではWTマウスに比較して腸管組織において過形成性の変化と複数の炎症性サイトカインの遺伝子発現が亢進しており、また腸管炎症に悪影響を及ぼす脂肪酸の増加がみられた。その一方でOPN欠損マウスでは腸内細菌叢の α 多様性が増回し、さらに腸管炎症に有益な作用をもつVerrucomicrobiotaの構成比が高くなっていったが、これは代償的に腸内細菌叢が変化した可能性があるとの見解であった。

5演題目は日本鋼管病院の淵上綾子先生がMendelian randomizationを用いた日本人の炎症性腸疾患と免疫疾患の因果効果の推定に関して報告した。日本人の祖先を持つ集団の潰瘍性大腸炎(case 376, control 934)およびクローン病(case 372, control 3389)のlociをもとに統計ソフトRを用いてTwo Sample MRを実施した。その結果潰瘍性大腸炎とアトピー皮膚炎(オッズ比0.81, 95%CI 0.69-0.95)およびGraves病(オッズ比1.19, 95%CI 1.03-1.38)の間に有意な関連性があることを示唆された。

いずれの演題も非常に興味深いものであった。臨床疫学的研究によって得られた新規知見に着目し、そのメカニズムを解明するための基礎研究や臨床研究を深く掘り下げて行うということが炎症性腸疾患の病態解明につながる優れたアプローチ方法であることを感じる事ができた素晴らしいワークショップであった。