

NewsLetter Vol.25 No.1

肝疾患の病態メカニズム解明と新たな治療標的の探索

井戸 章雄 (鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学分野)

小玉 尚宏 (大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科)

第61回日本消化器免疫学会総会 (2024年12月 於: 長崎 会長: 大野博司)

〈一般演題1: 肝臓疾患と病態研究〉 座長



井戸先生



小玉先生

本セッション「肝臓疾患と病態研究」では、肝疾患の病態メカニズムを明らかにし、新たな治療標的を探索することを目的とした多様な研究が発表された。

O1-1 アンジオテンシノゲン抑制はアルコール関連肝臓および筋肉損傷を同時に軽減する

Jinan 大学病院の車氏らは、アルコール性肝疾患 (ALD) におけるヘパトカイン・アンジオテンシノゲン (AGT) の役割を解析し、AGT がレニン-アンジオテンシン系 (RAS) の活性化を介して肝臓および骨格筋に影響を及ぼすことを示した。特に、肝細胞特異的な AGT ノックアウトマウス (AGT Δ Hep) において、肝障害およびアルコール性ミオパチー (AM) の改善が認められたことは、肝臓特異的な RAS 制御が病態に即した治療法の存在しないアルコール性肝障害や付随する AM に対する新たな治療戦略となる可能性を示唆している点で、大変興味深い。

O1-2 空間オミクス解析による PD-L1 陽性腫瘍関連マクロファージと CD8T 細胞の近接性と肝癌進展機構の検討

福井大学の野坂氏は、空間オミクス技術を活用し、肝癌組織における腫瘍関連マクロファージ (TAM) と CD8 陽性 T 細胞の近接性が癌進展と関連することを明らかにした。特に、PD-L1 陽性 TAM が GM-CSF の影響を受けて PD-L1 を発現し、CD8T 細胞の疲弊を誘導するメカニズムが示された。さらに、GM-CSF および PD-L1 の阻害が抗腫瘍効果を示すことから、新たな免疫療法の可能性が示唆された。近年注目されている空間的オミクス技術を使った最新の研究成果であり、これまで見

ることのできなかった癌微小環境の新たな一面を明らかにした素晴らしい研究である。

O1-3 自己免疫性肝炎の病態解明—制御性 T 細胞を介した新たな分子メカニズム—

滋賀医科大学の吉田氏らは、自己免疫性肝炎 (AIH) において制御性 T 細胞 (Treg) の分化および機能に与する分子ナルディライジン (NRDC) の役割を解析した。NRDC 欠損マウスでは、Treg 数が増加し、肝炎が抑制されることが示され、NRDC が Foxp3 を介した Treg の制御を通じて AIH の病態に関与することが明らかになった。現在、Treg の制御を目指した治療法の開発が多方面で進んでおり、本研究は、AIH に対する新たな治療標的の可能性を示唆するものであり、重要な研究成果である。

O1-4 脂肪性肝疾患におけるトリプトファン代謝の検討

弘前大学の相馬氏らは、脂肪性肝疾患 (SLD) の病態におけるトリプトファン (Tryp) 代謝の変化を検討した。SLD 患者では、腸内の Tryp 濃度が上昇しており、脂肪性肝炎 (MASH) マウスでは腸管上皮における indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) の発現が低下していた。このことから、SLD の病態において Tryp 代謝が免疫応答や腸管バリア機能を通じて関与している可能性が示唆された。腸肝連関は近年大変注目されているが、中でも便中におけるアミノ酸に注目した興味深い研究であり、今後腸内細菌に対する影響など研究が広がっていくことが期待される。

O1-5 原発性硬化性胆管炎における特徴的な胆汁酸プロファイル

東京医療センターの茅島氏は、原発性硬化性胆管炎 (PSC) における胆汁酸 (BA) プロファイルを解析し、PSC 患者では特異的な BA 組成の変化が認められることを明らかにした。特に、CYP8B1 活性を反映する BA 比の低下が PSC 群で認められたことから、PSC における胆汁酸代謝の異常が病態に関与する可能性が示された。本研究は、PSC の病態解明に向けた新たな視点を提供している。胆汁酸は古くて新しいテーマであるが、近年炎症や癌との関係が様々報告されている。難治性疾患である PSC の病因解明に繋がる可能性のある重要な研究と考えられる。

まとめ

本セッションでは、肝疾患の病態研究において多様なアプローチが展開され、それぞれの疾患に関連する新たな分子機構が明らかになった。アルコール性肝疾患では、アンジオテンシノゲンが肝障害および筋肉障害に関与し、RAS 経路の制御が治療標的となり得ることが示された。肝細胞癌においては、PD-L1 陽性腫瘍関連マクロファージが免疫抑制を引き起こすメカニズムの一旦が解明された。自己免疫性肝炎では、Treg の分化を制御する NRDC が重要な役割を果たし、Treg の制御を標的とした治療の可能性が示された。脂肪性肝疾患に関する研究では、腸管におけるトリプトファン代謝の異常が病態進展に関与する可能性が示唆された。原発性硬化性胆管炎に関しては、胆汁酸組成の変化が PSC の病態に重要であることが明らかとなった。今後、これらの研究成果を基に新たな診断・治療法の開発が進められることが期待される。

炎症制御と治療への応用

櫻庭 裕丈 (弘前大学大学院医学研究科 消化器血液免疫内科学講座)

内山 和彦 (京都府立医科大学 消化器内科)

第61回日本消化器免疫学会総会 (2024年12月 於: 長崎 会長: 大野博司)

〈一般演題2: 炎症制御と治療への応用〉 座長



櫻庭先生



内山先生

本セッションは、京都府立医科大学の内山和彦と弘前大学の櫻庭裕丈が担当し、炎症性腸疾患 (IBD) の臨床及び基礎研究についての6演題の発表と活発な質疑が行われた。

杏林大学の三好潤先生らは、炎症性腸疾患 (IBD) の新たな分類と治療効果予測

を目的に、機械学習を用いた血清サイトカイン・ケモカインプロファイル分析に関する発表をおこなった。潰瘍性大腸炎とクローン病患者の血清サイトカイン・ケモカイン13項目を測定し、レーダーチャートで形状パターンを解析した結果、69例を5つのクラスターに分類し、治療開始6か月

後のステロイドフリー寛解率を比較した。その結果、クラスター間で有意差が認められ、バランスの良いプロファイルを示す群で治療効果が高い傾向が確認された。本分類は治療抵抗例の早期発見に寄与する可能性が示唆される新知見であった。

日本医科大学武蔵小杉病院の湖上綾子

先生らは、禁煙が潰瘍性大腸炎発症に与える影響を検討した。禁煙後にUCを発症した患者16名を対象に、内視鏡的評価や組織学的炎症を解析した結果、喫煙期間が長いほど禁煙から発症までの期間が短く、発症時の炎症が強いことが示された。特にBMIを考慮した解析でも、喫煙期間と炎症の強さに有意な関連が認められた。禁煙とUCの関連を検討した斬新な研究であり、今後さらなる症例数の蓄積による詳細な検討が期待される。

埼玉医科大学総合医療センターの加藤真吾先生らは、潰瘍性大腸炎患者に対するウステキヌマブ (UST) の有効性を前向きに評価しました。35例を対象に、56週目の継続率は77.1%、寛解率は62.9%、有効率は74.3%であった。USTの投与により、8週目以降のpartial Mayo score (PMS) やCRPが有意に改善し、便カルプロテクチン・便ヒトヘモグロビンも16週目以降で有意に正常化した。また、メサラジン製剤の有無が56週目の継続率に影響を与える因子として示唆される結果であった。USTの寛解導入・維持に有効な因子を前向きに解析した新知見であり、今後の臨床応用が期待される。

大阪公立大学の東泰孝先生らは、ナトリウム-カリウム交換輸送体であるNCXの阻害薬が、マウスデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発性大腸炎を改善する効果を明らかにした。骨髄由来マクロファージにおいては、NCX1の発現を有し、その選択的阻害薬は、LPS刺激によるTNF- α およびIL-6の産生を優位に抑制する。DSS誘発性大腸炎モデルにおいてもNCX1選択的阻害薬によりそれらの炎症性サイトカインの抑制を介して大腸炎を改善させる効果を示した。活性化マクロファージをターゲットとして新規治療の開発につながる新知見である。

札幌医科大学の永石敏和先生らは、IBDの局所で治療効果を発揮する間葉系幹細胞 (MSC) を用いた新たな治療戦略の発表があった。細胞ファイバ内で培養しスフェロイド化したMSCが産生する細胞外小胞 (EVs) を抽出し、それをDSS誘発性大腸炎モデルに投与することで、従来の2次元培養したMSC由来のEVsよりも高い腸炎抑制効果を認めている。細胞ファイバ内での培養MSC由来のEVsは比較的小さな均一な粒子群で構成されていた。今後さらに高機能を有するEVsの製剤化や臨床応用

が期待される研究である。

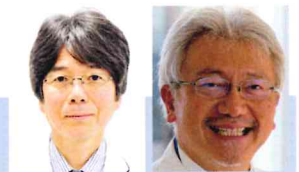
北里大学の黒沼智先生からは、ナイーブT細胞移入腸炎モデルを用いて、高脂肪食の腸炎に対する影響を、ターゲットとなる細胞に注目し、ナイーブT細胞ドナーマウスおよびレシピエントマウスごとに高脂肪食を与えてその違いを検証している。ナイーブT細胞ドナー側に対する高脂肪食はIL-17A発現調節を介し炎症増悪に、レシピエント側に対する高脂肪食はIL-12p40発現調節を介して炎症制御に働く可能性が示唆された。高脂肪食の腸管免疫機構に対する複雑な作用機序が示され、食事とIBDの病態との関連性の解明がさらに進む可能性がある。

近年のIBD診療においては、診断から治療まで診療全般の高度化、複雑化、そして対象症例の増加に伴い、最適な治療の提供のために、より一層病態の深い理解が求められている。個別化治療、環境因子の理解、実臨床の見直し、そして培養細胞や実験腸炎モデルを用いた新規治療の可能性に関する研究成果について議論を深め、病態の理解から始まる明日からIBD最適治療に貢献する内容であった。

上部消化管粘膜免疫システムからみた各種疾患病態

安藤 朗 (滋賀医科大学 内科学講座)

仲瀬 裕志 (札幌医科大学医学部 消化器内科学講座)



安藤先生

仲瀬先生

第61回日本消化器免疫学会総会 (2024年12月 於:長崎 会長:大野博司)
〈一般演題3:上部消化管疾患と臓器連関〉座長

1. 防衛医科大学 堀内知見先生らの研究報告「界面活性剤による好酸球性食道炎モデルにおける2型自然リンパ球の関与」

好酸球性食道炎 (EoE) は、食道粘膜に好酸球が浸潤し、嚥下困難や胸やけを引き起こす炎症性疾患であり、工業国で増加している。家庭用洗剤にも含まれる合成界面活性剤の一種であるドデシル硫酸ナトリウム (SDS) は、EoEの発症に関与すると考えられているが、その免疫学的影響は不明である。本研究では、SDSが食道の2型自然リンパ球 (ILC2) に与える影響を検討した。BALB/cマウスにSDSを14日間投与し、食道と肺の組織解析を行った。SDS群では食道粘膜に炎症細胞の浸潤が認められ、IL-33やIL-13などの2型炎症関連遺伝子の発現が上昇していた。さらに、食道ILC2の増加と活性化が確認され、粘液産生細胞の過形成や肺ILC2の増加も観察された。これらの結果から、SDSがILC2を活性化し、EoEの発症を促進する可能性が示唆された。

2. 旭川医科大学医学部 小西弘晃先生らの研究報告「乳酸菌由来フェリクロームは食道癌細胞に対して抗腫瘍効果を発揮する」

食道癌は高齢者に多く、予後が悪いため、副作用が少ない抗腫瘍剤の開発が求められている。近年、プロバイオティクスの中には、抗腫瘍作用を持つ物質を分泌するものがあることが明らかになっている。本研究では、乳酸菌 *L. casei* 由来のフェリクロームの食道癌細胞に対する効果を検討した。フェリクロームは食道癌細胞 (OE33, OE19, KYSE70) の増殖を

抑制し、移植マウスモデルでは腫瘍の体積と重量を有意に減少させた。その作用機序として、S期での細胞周期停止とアポトーシス誘導が確認された。また、従来の抗腫瘍剤5-FUと比較すると、フェリクロームは血液毒性が低く、体重減少や血液検査値の異常を引き起こさなかった。これらの結果から、フェリクロームは効果と安全性の両面で優れた食道癌治療薬としての可能性が示唆された。臨床応用に向けて、今後フェリクロームの体内動態の検討を行う必要があると考えられた。

3. 慶應義塾大学医学部 鈴木祥平先生らの研究報告「脳脊髄炎モデルにおける小腸環境、免疫応答の重要性」

炎症性腸疾患などの疾患では、腸管内の炎症だけでなく腸管外の合併症も問題となる。本研究では、実験的脳脊髄炎 (EAE) における小腸上皮の役割を検討した。EAE誘導マウスでは、小腸に特にヘルパーT17細胞 (Th17) と制御性T細胞 (Treg) が集積し、T細胞が腸管から脳脊髄へ流入することを確認した。RNA-seqおよびPathway解析の結果、小腸上皮で主要組織適合性複合体II (MHCII) の発現が有意に上昇していた。また、小腸上皮特異的にMHCIIを欠損させた遺伝子改変マウスでは、腸内の免疫細胞プロファイルが変化し、脊髄炎が軽減した。これらの結果から、小腸がEAE発症に関与する可能性が示され、腸と脳の免疫的関連が示唆された。非常に興味深いデータであり、人MHCIIのSNPとEAEの発症や疾患活動性との関連性について今後検討すべき課題であると考えられた。

4. 慶應義塾大学医学部 春日良介先生らの

研究報告「肥満進展におけるCCR9-CCL25 axisの検討」

肥満は慢性炎症を伴う病態であり、その機序は未解明な点が多い。本研究では、CCR9-CCL25 axisが肥満に及ぼす影響を検討した。高度肥満患者の血清解析では、CCL25値が内臓脂肪面積と有意に相関し、減量手術後に低下した。マウス肥満モデルでは、小腸上皮でCCL25発現が上昇し、CCR9欠損マウス (CCR9 KO) では体重増加はWTと同等であるが、耐糖能異常が改善し、内臓脂肪減少が確認された。また、脂肪組織での炎症が抑制され、2型自然リンパ球 (ILC2) が増加していた。WTでは肥満に伴いILC2が脂肪から小腸へ移動したが、CCR9KOではこの動きが抑制されていた。これらの結果から、CCL25が肥満病態に関与し、CCR9-CCL25axisの阻害が新たな治療標的となる可能性が示唆された。肥満患者の小腸上皮におけるCCL25の発現調節機構解明が望まれる。

5. 名古屋市立大学大学院 小川勇先生らの研究報告「in vitro腸管免疫評価モデル構築に向けたヒトiPS細胞由来濾胞被蓋上皮の作製」

本研究では、ヒトiPS細胞由来の腸管オルガノイドを用いて、in vitroでの腸管免疫評価モデルの構築を目指した。腸管は外来抗原の侵入路であり、免疫において重要な役割を果たすが、その研究は主にin vivoモデルに依存してきた。発表者らは腸管細胞と免疫細胞、腸内細菌を共培養するシステムを開発し、腸管オルガノイド特有の立体構造や細胞組成を維持した分化誘導を行っている。結果として、腸管上皮細胞の微絨毛の発達やタイトジャ

ンクシヨンの構築が確認され、腸管幹細胞の維持やM細胞への分化誘導にも成功した。特に、立体的な陰絨毛様構造の形成は新たな知見であり、腸管研究の発展に貢献する可能性がある。今後の研究が進展することに期待したい。

6. 千葉大学大学院医学研究院 消化器内科学 金子達哉先生らの研究報告「病原性2型ヘルパーT細胞は好酸球性食道炎の寛解期においても食道組織中に残存する」
好酸球性食道炎 (EoE) は、慢性的なア

レルギー性炎症により食道の線維化や狭窄を引き起こす疾患である。制酸薬やステロイド治療が行われるが、治療終了後や継続中でも再燃しやすい。本研究では、EoE患者11例を対象に、食道粘膜の生検を行い、好酸球および病原性Th2細胞の割合を評価した。その結果、6例 (54.5%) は寛解していたが、5例 (45.5%) は活動期の病態を示した。また、寛解症例の食道粘膜内にも病原性Th2細胞が残存しており、その一部は治療中断後や無治療での経過観察中にEoEを再発した。これにより、病原性Th2

細胞がEoEの慢性炎症や再発に関与する可能性が示された。今後は、病原性Th2細胞の制御を治療戦略の一環とすることで、EoEの根治や再発防止に貢献できると考えられる。

いずれの演題も興味深い内容ばかりであり、議論が活発に行われ、あっという間にセッションの時間は過ぎていった。これらの研究成果が臨床に還元されるべく、各研究のさらなる発展に期待したい。

革新する免疫応答：肝胆・腸疾患の診断・治療戦略への新たな展望

小玉 尚宏 (大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学)

香山 尚子 (大阪大学大学院医学系研究科 免疫制御学分野)



小玉先生



香山先生

第61回日本消化器免疫学会総会 (2024年12月 於：長崎 会長：大野博司)

〈一般演題4：肝胆・腸疾患と免疫応答〉座長

一般演題4「肝胆・腸疾患と免疫応答」では、肝胆・腸疾患に関連する免疫応答のメカニズムと、それに基づいた新たな治療戦略について、基礎および臨床研究の最新成果が発表された。

O4-1 原発性胆汁性胆管炎の末梢血における網羅的遺伝子発現解析

長崎医療センターの相葉氏らは、PBC患者の末梢血における網羅的遺伝子発現解析を行った。RNA-seq解析の結果、PBC患者の末梢血では翻訳、酸化的リン酸化、インターフェロン (IFN) シグナルに関連する遺伝子の発現が増加していた。特に、PBCの肝組織と末梢血の両方で発現増加していたCXCL9, CXCL10, CXCL11, IFI44L, GBP5などのIFNシグナル遺伝子は、PBCの病態進展における重要な役割を担う可能性が示唆された。また、UDCA治療によりかなりの数の遺伝子発現が変化することも示された。今後、これらの遺伝子がPBCの診断マーカーや治療標的となる可能性が期待される。

O4-2 細胞外ATPの肝虚血再灌流障害に対する影響の検討

愛媛大の吉田氏らは、肝移植や手術後に生じる肝虚血再灌流障害に注目して研究を行い、細胞外ATPがその増悪因子となることを示した。P2X7受容体ノックアウトマウスではIRI後の肝障害が軽減し、炎症性サイトカイン (IL-6, TNF- α , IL-1 β) の発現が抑制されることが確認された。また、ATP分解酵素 (apyrase) の投与によりIRIの抑制が可能であることが示

された。これは、IRIの新たな治療戦略として細胞外ATPの調節が有望であることを示唆している。

O4-3 急性肝障害の再生修復過程におけるGpnmbがエフェロサイトーシスに与える影響

鹿児島大の熊谷氏らは、Gpnmbの急性肝障害後の修復過程における役割を検討した。APAP誘導性肝障害モデルを用いた研究では、Gpnmb変異マウスでは肝修復が遅延し、エフェロサイトーシス (死細胞の貪食) が低下していることが明らかとなった。特に、Lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) の発現低下が観察され、Gpnmbがエフェロサイトーシスを介して肝再生を促進する可能性が示唆された。

O4-4 クルクミン服用によるmRNAワクチン接種による抗ウイルス免疫力の長期間維持の機序解析

京都医療センターの林氏は、ポリフェノール化合物の一種であるクルクミンが (インフルエンザ、B型肝炎ウイルス) ワクチン接種後の抗ウイルス抗体の抗体価上昇、高抗体価の長期的維持を誘導することを示した。また、クルクミンが腸内細菌叢を変化 (Firmicutes属の増加とBacteroidetes属の減少) させることを明らかにした。クルクミン服用がmRNAワクチン接種後のSARS-CoV-2に対する高抗体価を長期的に維持し、COVID-19の重症化を予防する可能性が示唆された。

O4-5 エンテロкокカスファージ由来のエンドライシンが移植片対宿主病を抑

制する

大阪公立大の藤本氏らは、造血幹細胞移植患者の糞便メタゲノム解析を行い、サイトライシン陽性の毒性の強い *Enterococcus faecalis* が移植片対宿主病 (GVHD) 患者の腸管内で増加していることを明らかにした。さらに、*E. faecalis* を溶菌することができるとファージ由来の溶菌酵素エンドライシンの投与が *E. faecalis* を定着させたノトパイオートマウスにおけるGVHD関連死亡を大幅に抑制することが示された。造血幹細胞移植で増加する *E. faecalis* が治療標的となる可能性が強く示唆された。

O4-6 潰瘍性大腸炎における炎症性発癌と老化細胞の関与

弘前大の太田氏らは、潰瘍性大腸炎 (UC) において問題となっている炎症性発癌に関して老化細胞 (p16陽性細胞) の関与を検討した。p16は主に腸上皮細胞に発現していること、p16陽性細胞数が5個以上のhot spotの数は、非腫瘍群に比べ、腫瘍群の直腸と腫瘍近傍で有意に増加していることが示された。これにより、UC患者において、腸管上皮における老化細胞数の増加が発癌予測マーカーとなることが示唆された。

本セッションでは、肝胆・腸疾患における免疫応答の新たな知見が示された。今後の研究の進展により、新たな診断マーカーや治療戦略の開発に貢献することが期待される。

腸炎制御メカニズムと病態解析

溝口 充志 (久留米大学医学部 免疫学講座)

久松 理一 (杏林大学医学部 消化器内科学)



溝口先生



久松先生

第61回日本消化器免疫学会総会 (2024年12月 於：長崎 会長：大野博司)

〈一般演題5：腸炎制御メカニズムと病態解析〉座長

本セッションは「腸炎制御メカニズムと病態解析」をテーマに6演題で構成された。そのうち4演題がヒト患者を対象とした研究、2演題が動物モデルを用いた研究であった。

セッション前半の司会は久松 (杏林大学) が担当した。

高橋賢一先生 (浜松医科大学) は潰瘍性

大腸炎に対するベドリズマブの有効性と大腸粘膜好酸球数 (PEC) との関係を追求め、治療後のPECと内視鏡所見が相関すること、さらに治療後のPECが治療開始後1年間の治療failureを予測することが明らかとなった。興味深いのはウステキヌマブの治療効果とPECは相関を認めないことであり、好酸球が $\alpha 4\beta 7$ インテグリンを発現

していることと関係しているのかもしれない。

和田一成先生 (東京大学) は今注目されている潰瘍性大腸炎患者における抗インテグリン $\alpha V\beta 6$ 抗体について、腸内細菌に対する抗体がインテグリン $\alpha V\beta 6$ に交差反応するという仮説を立て抗インテグリン $\alpha V\beta 6$ 抗体が結合する腸内細菌の同定を試

みた。抗インテグリン $\alpha V\beta 6$ 抗体の定常部をマウス免疫グロブリン配列に変換することで結合する腸内細菌のスクリーニングを可能とした結果、潰瘍性大腸炎患者で抗インテグリン $\alpha V\beta 6$ 抗体と腸内細菌との結合割合が高いことが判明し、患者に共通して存在していた腸内細菌も同定された。潰瘍性大腸炎大腸粘膜ではIgG産生形質細胞浸潤が著明であり、同細胞が腸内細菌に対する抗体を産生していることが報告されているが、抗インテグリン $\alpha V\beta 6$ 抗体との関係は不明であった。特定の腸内細菌に対する抗体がインテグリン $\alpha V\beta 6$ と結合するという仮説は潰瘍性大腸炎の病態の本質に迫る可能性がある。

我妻康平先生（札幌医科大学）はMEFV遺伝子変異とIBDの臨床像について報告した。IBDあるいはIBDに類似した腸炎を有する患者の中にMEFV遺伝子変異を有し、コルヒチンが奏功する患者が存在することが知られている。IBD患者400名を調べたところMEFV変異を有する率は通常の日本人データよりも高く、また変異のタイプと腸管外合併症の有無、CRPやSAA高値との間に関係性が認められた。

この結果は、いわゆる典型的なIBD患者の中にもMEFV遺伝子変異を有する患者が存在していることを意味しており、臨床像や治療抵抗性にMEFV遺伝子変異が関係している可能性を示唆する。コルヒチンの奏功性を含めて今後の研究の発展が期待される。

セッション後半の司会は溝口（久留米大学）が担当した。

菓裕貴先生（札幌医科大学）は、インフラソームの構成成分であるNLRP3の欠失マウスではDSS腸炎が悪化すること、さらに、腸炎の悪化に伴い組織のGATA3とIL-13の増加、すなわちTh2カスケードの活性化が起きていることを報告した。NLRP3はIBD感受性遺伝子として同定されており臨床的意義は高く、自己炎症性疾患に寄与するインフラソームの機能不全によるTh2活性化は科学的にも興味深い発表であった。

佐藤真那美先生（理化学研究所）は、オキサゾロン誘導腸炎マウスモデルを用いて、腸炎誘導時に筋層内の腸管神経叢に接する部位でTregが増加することを明らかにした。これまでは腸内細菌によりTreg誘導

が起こると考えられていたが、本研究の結果は神経物質由来のTreg誘導という新たな概念をもたらす。さらに、IBD治療戦略に向けてTreg移入療法の開発が進んでいる現在、臨床的貢献も期待できる発表であった。

真田柗介先生（東京科学大学）は、パネート細胞減少、さらに分泌顆粒異常がクローン病患者に特異的に認められることを報告した。パネート細胞に関与するATG16L1 T300A多型は本邦に少なく、クローン病・パネート軸に新たな機序が関与している可能性を示す興味深い報告であった。

本セッションでは、腸内細菌、パネート細胞、自然免疫、獲得免疫、好酸球、自己抗体、免疫抑制細胞、神経物質と包括的な側面からIBD病態が活発に議論され、今後のIBD治療戦略に多大な貢献をもたらす可能性を秘めていた。さらなるIBD治療の進歩のため、素晴らしい研究が続けられている演者の皆様に心よりエールを送りたい。

免疫応答の理解から消化器疾患を紐解く

上村 修司（鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学）

佐藤 尚子（理研 生命医科学研究センター空間免疫制御理研ECL研究ユニット）

第61回日本消化器免疫学会総会（2024年12月 於：長崎 会長：大野博司）

〈一般演題6：消化器免疫研究最前線〉座長



上村先生

佐藤先生

一般演題6は鹿児島大学の上村と理研の佐藤が司会を担当し、6演題の発表をいただいた。

筋野先生はクローン病の上皮細胞に着目し、腸管上皮間に存在するリンパ球のユニーク性について発表された。金井先生と筋野先生はこれまで、クローン病患者の病変部における腸管上皮間CD4⁺T細胞（CD4IEL）が健常人と比較して活性化が低いことを報告してきた。この研究に続く内容として、CD4IELが腸管指向性ケモカインとしても知られているCCR9の発現が低いことを見だし、この細胞増殖には核内転写因子であるRUNXファミリーと複合体を形成するCbf β （Core-binding factor subunit β ）が関与していることを見出した。また、このCD4IELはT-betとRunx3依存的に分化制御されていることも明らかにし、炎症状態における免疫細胞がどのような動態を示すのかを明確に示された研究である。この研究は今後のクローン病患者への薬剤投与などの方針を含め治療の際の大きな理解につながる可能性がある。

奥村先生は、大腸上皮バリアにおいてどのようにムチンが硫酸化されるのかについて発表された。分泌型ムチンには多くのファミリーが存在し、腸管をはじめとする様々な粘膜組織で分泌される高分子の糖タンパクである。腸管においてムチンは粘液層を形成し、腸管上皮を覆うことで物理的なバリアとして働く。また、ムチンには抗菌ペプチドやIgAが結合しやすく、腸管防御的にも重要な役割を持つことが知られている。奥村先生らは、潰瘍性大腸炎患者において特にMuc2が低下する理由として硫酸型糖転移酵素の低下が関与すると推測

し、この硫酸型糖転移酵素を欠損するマウスを作成し解析された。その結果、予想した通り特異的な欠損するマウスでは腸炎に対して高い感受性を示し、この腸炎の悪化にはこの硫酸型糖転移酵素が大きく関与することを見出した。この研究は、潰瘍性大腸炎患者における腸管上皮バリア機能低下に硫酸化糖転移酵素が関与することを明確に示したものであり、今後の治療につながることを期待できる。

村上先生はクローン病の病態における組織常在性のメモリーT細胞の重要性について報告された。組織常在性のメモリーT細胞（TRM細胞）とは、感染や炎症が収束した後も特定の組織に長期間滞在し、局所の免疫応答を効率的に行うと考えられている記憶T細胞である。これまでの研究において、村上先生らはこのTRM細胞がクローン病患者の腸管において特に増加していることを突き止めており、この報告に続く内容としてTRM細胞がCD103を発現して、核内転写因子であるBHLHE40とRUNX2により制御をされることを報告した。この内容は、クローン病患者治療の際に炎症レベルについてバイオマーカーとして用いることができることを示唆しており、効果的な治療につながることを期待できる。

香山先生は炎症性腸疾患における腸管線維芽細胞の不均一性とその活性制御機構に着目し発表された。Rag2遺伝子欠損マウスを用いたscRNA-seq解析から、IL-10が線維芽細胞からの遺伝子発現に影響を与えていること、さらに線維芽細胞特異的に*Il10ra*遺伝子を欠損させたマウスではミエロイド系細胞の集積を伴う腸炎を自然発症することを見出した。IL-10シグナルが組織常在型線維芽細胞の過剰な活性化を制

御することで大腸炎の自然発症を防ぐことを明らかにした。この成果は新たな腸管恒常性維持機構を示しており、炎症性腸疾患の新規治療法開発につながることを期待できる。

内山先生は長期的に治療を継続している同一患者の潰瘍性大腸炎の直腸粘膜から採取した生検組織中の粘膜サイトカイン発現を測定した。96ヶ月間の経過中、多くの症例において炎症性サイトカイン発現量は低下していたが、長期寛解維持群においてもIL-17、IL-21、IL-23などのTh17関連サイトカインは、健常者レベルまで低下しないことを明らかにした。潰瘍性大腸炎の寛解維持にはTh17関連サイトカインの制御が重要で、長期寛解維持の治療標的となりうる可能性を示した。

梅田先生はD-アミノ酸を用いた炎症性腸疾患に対する新規治療法の開発を報告した。潰瘍性大腸炎患者の便中D/L-アミノ酸比は健常者と比較し有意に低下していることを明らかとした。D-アミノ酸は増殖に関わる遺伝子発現を制御し腸内細菌叢の組成に大きく影響を与えることを示し、DSS誘導大腸炎モデルや潰瘍性大腸炎と原発性硬化性胆管炎の患者便を移植された病態モデルマウスにおいて、D-アミノ酸は大腸炎や胆管炎を軽減させた。この研究は、D-アミノ酸がこれらの疾患に対する新規治療候補となりうることを明確に示したものであり、今後の臨床応用に期待できる。

これら6演題とも免疫応答を理解する上で独創的な研究であり、炎症性腸疾患の新規治療法開発につながるような興味深い演題であった。