



# NewsLetter

## Vol. 5 No. 1, 2003

日本消化器免疫学会

2003年12月15日 発行

日本消化器免疫学会事務局：慶應義塾大学医学部包括先進医療センター  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 TEL:03-3353-1211 (内線 62305) FAX:03-3357-6156

The Japanese Society for Mucosal Immunology

### IBD 研究の Cutting Edge

千葉 勉 (京都大学大学院医学研究科 消化器病態学)

第40回日本消化器免疫学会総会 (平成15年8月 於：東京 会長：茂呂 周)  
(シンポジウム) 座長



わが国でも炎症性腸疾患患者が増加しているが、それについて研究の質量ともに上昇しつつある。今回のシンポジウムにおいても、基礎研究、臨床研究ともに新しい流れが感じられた。

まず旭川医大の綾部らは、炎症性腸疾患における小腸パネート細胞の動態についての研究を報告した。パネート細胞は小腸の陰窩底部に存在して、様々な分泌蛋白を産生するが、中でもいくつかの抗菌作用を持つ物質を分泌して、腸管の自然免疫に重要な役割を果たしていると考えられている。中でも  $\alpha$  defensin は特に強い抗菌作用を持つとされている。綾部らは今回、UC および CD 患者の切除大腸、回腸から陰窩を単離し、その形態、パネート細胞数、更にパネート細胞の機能について検討した。その結果、特に CD 患者においては、陰窩の長さが延長しており、かつパネート細胞の数が減少していた。またこれら健常人、CD、UC 患者のパネート細胞を含む陰窩を培養中に投与すると、健常人および UC 患者の陰窩は、細菌の曝露によって強い殺菌活性を放出したが、CD 患者の陰窩から放出される抗菌活性は健常人のそれに比べると明らかに低下していた。以上より、CD においてはパネート細胞の抗菌活性が低下しており、この低下が CD の病態に関与している可能性が示唆された。

パネート細胞は小腸上皮の増殖帯直下に存在して、様々な分泌蛋白を合成している不思議な細胞である。非常に興味深いことにパネート細胞は、secretory phospholipase A2, lysozyme, Xanthine dehydrogenase 更には GM-CSF や TNF- $\alpha$  など、マクロファージが特異的に産生する物質をそれぞれ特異的に産生している。おりしも最近 NOD2 や TLR4 がマクロファージ、あるいは陰窩底部に存在していることが示された。これらの事実はパネート細胞がマクロファージとよく似た機能を担っている可能性を示唆している。更に最近 NOD2 mutant のパネート細胞からの  $\alpha$  defensin 合成が低下していることも報告されている。このようにパネート細胞への興味はつきない。しかし一方で、イヌなどパネート細胞が存在しない動物がいる事実、またパネート細胞欠損マウス (実際には一部残存しているそうだが) では細菌に対する抵

抗性に問題がないことなどが、パネート細胞の重要性に水を差した格好になっている。

炎症性腸疾患の治療については、従来のステロイド、5ASA 製剤や経腸栄養療法に加えて、白血球除去、抗 TNF- $\alpha$  抗体投与、更に免疫抑制剤投与など、その選択肢が非常に広がりつつある。その中でも欧米では特に免疫抑制剤の使用が頻繁に行なわれており、わが国でも今後抗 TNF- $\alpha$  抗体投与とうまく組み合わせていく方法などが考慮されつつある。そうした中、北里研究所病院の矢島らは、アザチオプリン・6MP 少量投与を行なった UC、CD 患者について、赤血球中の 6MP の代謝産物である 6TG を測定することによって、6MP 投与方法についての検討を行なった。その結果、日本人では欧米人に比較して少量投与で高い血中濃度が得られることを見だし、6MP 代謝経路の活性化に差異があることを示した。更に高濃度を示す患者の白血球数減少が強いこと、また 5-ASA 大量併用例では血中濃度が上昇することを示して、臨床における 6TG 濃度測定の有用性を示すとともに、日本人の 6MP 代謝特性を明らかにした。

最後に新しい、かつ日本発信の治療法として、大阪大学の伊藤は CD 患者に対するヒト化抗 IL-6 レセプター抗体の臨床第 II 相試験の結果を自験例を中心に報告した。結果は非常に期待が持てるもので、抗 TNF- $\alpha$  抗体の成績と比較しても遜色のないものであった。また副作用についても、ヒト化抗体であるため重篤な異物反応もなく、問題になるような点はなかった。興味深いことは、本抗体の投与で、腸管粘膜の T 細胞のアポトーシスが顕著に認められたという報告である。この点について、抗 TNF- $\alpha$  抗体投与ではマクロファージのアポトーシスが生じることが報告されているが、両抗体の作用機序とともに、炎症性腸疾患の病態を考える上でも、今後両者の効果を比較していくことは極めて興味を持たれる。この IL-6 レセプター抗体については、抗 TNF- $\alpha$  抗体投与で見られつつある、小腸狭窄の増強、膿瘍など感染症の悪化、などの副作用が生じるか否かも、大きな検討課題であろう。

(原稿受付；2003年8月18日)

## 攻撃側因子か、防御側因子か？

恩地 森一（愛媛大学 消化器、内分泌・代謝、糖尿病内科（第三内科学））

第40回日本消化器免疫学会総会（平成15年8月 於：東京 会長：茂呂 周）  
〈肝免疫Ⅰ〉座長



座長を担当した3題は全て胆汁うっ滞時の胆管上皮細胞の変化に関する研究である。TFFの研究は胆管上皮細胞の再生と維持に障害があれば胆管異常が生じるわけであり、PBCの発症機構の解明に寄与する研究である。TLRの胆管上皮細胞での発現はLPSなどの攻撃因子を受けるレセプターの有無をみるものといえる。チオレドキシシン（TRX）も胆管上皮細胞障害に酸化ストレスが関与するか否かを解析するものである。自己免疫疾患の研究者は、免疫担当細胞の側、すなわち攻撃因子側からアプローチする姿勢が基本である。悪いのは攻撃因子である。

ウイルス、細菌感染症などでは pathogen-oriented な研究として当然攻撃側因子の研究が全てである。その際には免疫は防御側因子である。歴史をみても、結核が流行していた時代にも防御側因子の研究が結構行なわれていた。現在、その成果は全く評価されていない。ヘリコバクター・ピロリ発見後の消化性潰瘍の臨床と研究にもその姿がみえる。感染症ではやはり攻撃側因子が重要なのである。したがって、ウイルス肝炎の研究はやはりウイルス自体の研究が主流となるべきであろう。

自己免疫性肝疾患とされているPBC, AIH, PSCはどうかであろうか。もちろん、感染説は根強く残っている。特にPBCでは細菌感染が発病の契機になることがAMA～PDCに関する一連の研究から重要視されている。しかし、細菌感

染があってもトリガーであり、発症、進展には免疫異常があることには変わりはない。免疫疾患では、液性抗体、細胞障害性T細胞、サイトカイン、活性化マクロファージが標的臓器、細胞を攻撃することが疾患の本体であり、研究の主体は免疫に関係する攻撃因子とその制御機構を解明することになる。私もその道を歩んできた。

今回の3題は免疫担当細胞側ではなく、攻撃される標的細胞を対象に研究していることに注目したい。標的細胞に異常があり、攻撃されやすいか、攻撃された後に再生が悪く修復できないことが病因と考えられるのである。また、酸化ストレスに感受性が高いか、酸化ストレスとなるフリーラジカルを大量に産生するか、またはその処理に不具合が生じるとするのである。この方面の研究はC型肝炎でも行なわれており、鉄の沈着により肝細胞傷害がより強く持続し肝炎が進展するとともに、インターフェロンの効果が良くないとしている。これらの研究は遺伝子発現の面からもアプローチしやすくなっていることから今後研究が急速に進むと思われる。免疫学を専攻する者にとっても、免疫は生体防御に包括されるのであるから、関心を持ちたい領域である。以上の意味で、3題は本学会に新風を送る研究発表であったと思われる。今後の研究成果を期待したい。

（原稿受付；2003年8月21日）

## 制御性T細胞による炎症性腸疾患の制御

三浦 総一郎（防衛医科大学校 第二内科）

第40回日本消化器免疫学会総会（平成15年8月 於：東京 会長：茂呂 周）  
〈腸免疫Ⅳ〉座長



生体の免疫ホメオスタシスにおいては、生体の対する異物を認識し排除するいわゆる“正の制御”の方向のみに目を向けられがちであるが、免疫応答を減弱させ不必要な免疫応答を生じさせないすなわち“負の制御”が同様に重要であることが近年注目され、その担い手が明らかにされてきた。細胞性免疫におけるその代表的な細胞がCD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性T細胞であり、それに関する研究は最近急速な展開をみせている。

CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性T細胞が注目されたきっかけは、CD4<sup>+</sup>細胞をCD25すなわちIL-2 receptor α鎖の発現量で2群に分け、発現した細胞を一定期間除去すると様々な自己免疫疾患が自然発症してくるということ、更に除去したT細胞群を補ってやれば自己免疫性疾患は発症しないということが、正常マウスの実験系で見出されたことによる。このことはもともと正常な動物の末梢に自己免疫を引き起こす性質

の（自己反応性）T細胞とこれらを抑制するT細胞群が同時に存在し、そのバランスの変化が自己免疫性疾患発症につながる可能性を示唆している。これらCD25<sup>+</sup>はCD4<sup>+</sup>細胞中の約5～10%を占め、CD152（CTLA4）やGITR（glucocorticoid-induced TNFR family-related gene）を高発現している特徴を持つ。

これらCD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>細胞は正常自己抗原を認識しており、常時活性化されていると考えられ、またTh1, Th2細胞ともに活性化を抑制できると考えられる。また、自己免疫疾患の発症阻止のみならず、慢性感染症においては病原微生物に対する免疫応答を制御しており、それを除去した場合には微生物への免疫応答が持続的に生じるのみならず組織炎症や傷害を惹起することが明らかとなった。このことは、腸内細菌が慢性的腸炎の発症に重要な役割を果たしているとする今までの様々な実験腸炎の検討結果ともあわせ、制御性T細胞異

常の炎症性腸疾患での重要性をクローズアップさせることとなった。

本学会では京大の若月先生より、卵白アルブミン発現大腸菌 (ECOVA) を定着させ OVA 特異的 CD4 T 細胞を移入した大腸炎モデルにおける制御性の CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> 細胞同時移入の抑制効果についての発表があった。この大腸炎モデルは食事抗原に対する過剰な免疫応答と腸内細菌の関与を組み合わせた著者らのオリジナルの極めてユニークなモデルであり、Th1 細胞移入と Th2 細胞移入では病像が異なるなど興味深い。今後も発症抑制に至る細かいプロセスを明らかにすることにより、病態解明、治療に更に一步踏み込めると注目された。

本学会ではもう一題東京医科歯科大の浦牛原先生より、CD45RB<sup>high</sup> 細胞の移入による大腸炎モデルにおける制御性 T 細胞の発表があった。演者は GITR 分子が CD25<sup>+</sup>

CD4<sup>+</sup> 細胞に高発現していることに注目し、CD25<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup> 細胞においても GITR 分子高発現のものは CTLA-4 を発現し、抑制性サイトカインを産生し、更にこのモデルでの実験大腸炎を抑制する能力を有することを証明した。このことは CD25 分子が抑制性のトレードマークでないことを見事に証明しており、治療ターゲットを考える上に極めて重要な情報を提供したと思われる。

今後も制御性 T 細胞の効果を発揮するのに必要な分子の発現機構や細胞内シグナル伝達、それを有する細胞の発生や増殖、あるいは他の制御性細胞 (例えば Treg 細胞や NK 細胞) との関連といった重要な事柄についての知識が増えてゆき、腸管免疫の世界においても炎症性腸疾患の治療をはじめとして制御性 T 細胞の臨床応用へ向けての研究がますます盛んになってゆくのではないかと期待される。

(原稿受付; 2003 年 8 月 25 日)

## 癌の免疫療法と病理学的非特異的反応

中沼 安二 (金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学)

第 40 回日本消化器免疫学会総会 (平成 15 年 8 月 於: 東京 会長: 茂呂 周)  
(癌免疫 I) 座長



癌の免疫療法として大きく非特異的免疫療法と特異的免疫療法がある。非特異的な免疫療法に関しては、以前から多くの臨床応用が行なわれており、一定の成績が上げられている。最近、腫瘍関連抗原が分子として同定され、更にこの抗原を認識する生体の免疫機構の解析が進んでいる。そして、腫瘍関連抗原を標的とする特異的な癌免疫療法に関する臨床的関心が高まっており、試験的な臨床治療が行なわれつつある。癌の発生や進展には、多くの癌関連の遺伝子が関与しており、モノクローナル抗体を用いた癌遺伝子関連の産物やシグナル伝達を標的とした免疫療法も注目されている。

癌免疫 I では、消化器癌患者に対する非特異的免疫療法の臨床研究、樹状細胞ワクチンを用いた癌免疫療法のための基礎研究、erbB-2 に対する新しいモノクローナル抗体を用いた癌免疫療法に関する基礎研究に関する報告があった。

宇野氏は、植物性多糖類 (D-12 と AHCC) による非特異的免疫療法を 524 例の消化器癌患者に用い、更に 2 種類の advanced cancer therapy (Cancer Interventional Therapy と Thalidomide) を併用し、患者の延命効果の得られることを明らかにした。Terminal stage における癌症例の更なる延命効果につながる研究である。

現在、固形腫瘍の免疫療法として、腫瘍細胞を用いた癌免疫療法が注目されている。すなわち、樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞を免疫源として行なう治療法が試みられている。込田氏は、肝癌発症モデルマウスである老齢 C3H/HeN マウスを用いて、検討した。そして、肝癌発生の抑制効果が示され、その機序として CD4<sup>+</sup> T 細胞より産生される INF- $\gamma$  により活性化されたマクロファージが関係していることを示した。

抗体を用いた癌免疫療法も注目されている。佐々木氏らの報告は、同氏の属する札幌医科大学第一内科で確立された erbB-2 に対する新しいモノクローナル抗体 CH401 を用いたものであり、抗腫瘍効果がアポトーシスによること、ERK の活性低下、それに JNK, P38 の活性上昇のみられることを明らかにし、CH401 によるアポトーシスの細胞内シグナル伝達経路の解析を行なっている。

腫瘍組織内あるいは周囲に、リンパ球やその他の炎症性細胞が浸潤し、更に血管増生や線維増生、間葉系細胞の反応のみられることは、古くより知られている。これらの病変は、反応性変化と一般的に考えられていた。しかし、腫瘍内外の血管とその数は腫瘍の悪性度や進展や転移と深く関連し、腫瘍細胞より分泌される血管増生因子が血管新生に深く関連することが明らかになりつつある。浸潤する炎症細胞も単なる反応ではなく、腫瘍免疫に深く関連する可能性が指摘されている。細胞性免疫や NK 活性に関連するリンパ球やマクロファージだけでなく、一般的に非特異的変化と考えられている好中球、好酸球、その他の炎症細胞あるいは間葉系細胞の浸潤や増生が腫瘍免疫に関連して、それぞれ病態的な意義があるはずである。現在進行中の多くの研究により、これらの組織成分や細胞成分が、どのような形で腫瘍免疫や腫瘍の進展、悪性度に関係しているかがわかれば、癌患者にとって福音であると同時に、我々病理医にとっても腫瘍やその内部や周囲の反応性変化に興味を持って観察できる日が来ることにもなる。昨今の癌免疫に関する研究の進歩で、いわゆる非特異的な組織反応なる病変は存在せず、それぞれが意義のある反応であることが現実のものとなってきた。

(原稿受付; 2003 年 9 月 1 日)

## s-IgA 抗体の産生と分泌

石川 博通 (慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学)



第 40 回日本消化器免疫学会総会 (平成 15 年 8 月 於: 東京 会長: 茂呂 周)  
(免疫一般 III) 座長

腸管腔へは日々多量の IgA 抗体が分泌されている。粘膜固有層 (LP) に存在する形質細胞は IgA 抗体と J-chain (J 鎖) を産生し, 細胞内で IgA 抗体に J 鎖が結合して多量体 IgA 抗体 (主として 2 量体) が完成し LP へと分泌される。2 量体 IgA 抗体は腸管上皮細胞が産生し, 主として basolateral 細胞表面に存在する polymeric immunoglobulin receptor (pIgR) に結合して上皮細胞内を通過し, 腸管腔へと分泌される (分泌型 IgA 抗体; s-IgA)。すなわち, s-IgA 抗体が, 2 分子の IgA 抗体 + J 鎖 + pIgR の一部 (secretory component; SC) から構成される複合糖蛋白質であることや産生分泌経路は良くわかっている。しかしながら, s-IgA 抗体の構造やその産生分泌経路から考察すれば, s-IgA 抗体産生の統御機構が極めて複雑であり, その check point が多岐にわたることは明白である。

「免疫一般 III」のセクションで発表された 3 題の paper は, これらのわかっているようでわかっていない s-IgA 抗体産生/分泌を腸内常在菌 (intestinal commensal flora; フローラ), ビタミン A および形質細胞内での 2 量体 IgA 抗体と J 鎖の結合と細胞内輸送について追究した成果である。

近年, フローラが存在しない無菌 (germ-free; GF) マウス腸管腔の s-IgA 抗体にはフローラ由来成分に対する特異抗体が認められないのに対し, SPF マウス腸管腔の s-IgA 抗体にはフローラの菌体成分に特異的な s-IgA 抗体が存在することや, このフローラ特異的 s-IgA 抗体が主として B-1B 細胞によって産生され, 普段からフローラの体内への侵入を阻止していることが示された。明らかにフローラの量的質的変異が s-IgA 抗体産生を量的質的にコントロールする<sup>もたら</sup>と考えられる。各種オリゴ糖がフローラの量的質的変異を齎

すことは良く知られている。一例としては, ラフィノースがビフィズス菌の増殖を促し, その結果産生される酢酸などを介して腸管腔 (主として大腸) の PH が酸性に傾くことによってクロスリディウムやバクテロイデスの増殖が抑制される。今回, フラクトオリゴ糖 (ゴボウやタマネギに大量に含まれる) の経口摂取は s-IgA 抗体の産生分泌や pIgR の発現を促進することが示された。明らかにフローラの構成変異によって齎<sup>もたら</sup>された結果と考えられる。この点を明らかにするためにはフラクトオリゴ糖の無菌マウスへの経口投与によって s-IgA 抗体や pIgR 産生が促進されるか否かや通常 SPF マウスのフローラ変異を追究することが重要と考えられる。

近年, 新たなヒト NK 細胞活性化レセプターとして NKG2D/DAP10 が同定された。この NKG2D/DAP10 は NK 細胞のみならず CD8<sup>+</sup> αβT 細胞や γδT 細胞にも発現しており, ストレス負荷 (例; heat shock) によってヒト腸管上皮細胞に誘導される MHC クラス I 様分子, MICA や MICB がそのリガンドであり, retinoic acid はこれらの MHC クラス I 様分子の発現を増加することが知られている。マウス NKG2D のリガンドが retinoic acid early inducible genes (RAE-1 family) 産物であることも明らかにされている。IL-4, IFN-γ, TNF-α などによって pIgR 発現が増加することは良く知られているが, 今回 TNF-α と retinoic acid の共存培養によって TNF-α 単独附加よりヒト H-29 細胞株からの SC 分泌が増加することや, これが retinoic acid receptor α を介した増加であることが示された。前述の MICA や MICB に加え, ヒトでもマウスの RAE-1 family が存在するか否か, これが H-29 の SC 分泌増加に関与するか否かの解明が待たれる。(原稿受付; 2003 年 9 月 2 日)

## 第 41 回 日本消化器免疫学会総会のご案内

会期: 平成 16 年 7 月 15 日 (木)・16 日 (金)

会場: 大津プリンスホテル 「淡海」(大津市におの浜 4-7-7 TEL: 077-521-1111)

会長: 馬場 忠雄 (滋賀医科大学)

### シンポジウム

#### 1 「炎症性腸疾患と分子標的治療の現状と課題」

司会: 藤山 佳秀 (滋賀医科大学内科学講座教授)

吉川 敏一 (京都府立医科大学大学院医学研究科生体機能制御学教授)

#### 2 「治療に向けた最近の腫瘍免疫学」

司会: 今井 浩三 (札幌医科大学第一内科教授)

小笠原一誠 (滋賀医科大学病理学第二講座教授)

#### 3 「肝免疫の新しい展開」

司会: 恩地 森一 (愛媛大学医学部第三内科教授)

銭谷 幹男 (東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科助教授)

第 41 回 日本消化器免疫学会  
総会事務局

滋賀医科大学 消化器・血液内科

〒 520-2192 大津市瀬田月輪町

TEL: 077-548-2217

FAX: 077-548-2219

担当: 安藤 朗

一般演題 (多数のご応募をお願いします)

《日本消化器免疫学会 NewsLetter Vol.5 No.1, 2003》2003 年 12 月 15 日発行 発行: 日本消化器免疫学会  
編集: 日比紀文 (理事長), 朝倉均, 今井浩三, 恩地森一, 清野宏, 小林邦彦, 仙道富士郎, 辻孝夫, 戸田剛太郎,  
中沼安二, 名倉宏, 馬場忠雄, 棟方昭博, 茂呂周, 山本格, 吉川敏一, 淀井淳司 (以上, 理事)  
制作: 株式会社 マイライフ社 〒 160-0004 東京都新宿区四谷 4-3 前川ビル 5F Tel: 03-3350-1760 Fax: 03-3350-1761