



NewsLetter

Vol. 6 No. 1, 2004

日本消化器免疫学会

2004年10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

第42回日本消化器免疫学会総会のご案内

会期：平成17年8月4日(木)・5日(金)

会場：京王プラザホテル (東京都新宿区西新宿 2-2-1 TEL: 03-3344-0111)

会長：日比 紀文 (慶應義塾大学医学部消化器内科)

第42回日本消化器免疫学会 総会事務局：慶應義塾大学医学部消化器内科

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 TEL:03-3353-1211(内線 62320) FAX:03-3357-2778

担当：井上 詠

C型肝炎の免疫学的研究の進歩と疾患特異性

恩地 森一 (愛媛大学 第三内科)

第41回日本消化器免疫学会総会 (平成16年7月 於：大津 会長：馬場忠雄)
(シンポジウムIII 肝免疫の新しい展開) 座長



今回のシンポジウムの後半3題はすべてC型肝炎ウイルスと免疫に関係する内容であった。HCV感染時の免疫担当細胞の異常は樹状細胞, NK細胞, NKT細胞, T細胞などで報告されている。クリオグロブリン血症が見られることなどからB細胞にも当然異常がある。

C型肝炎ウイルス(HCV)が持続感染する機構について、獲得免疫および自然免疫の両面から研究が展開している。HCV感染初期の急性肝炎ではTh1優位であるが、慢性肝炎となるとTh2優位に移行するとされ、これは他のウイルス感染と同様であった。HCVのレセプターとしてC型レクチンのDC-SIGNとL-SIGNがその候補に挙がっている。また、DCと肝類洞内皮細胞がHCVのリザーバーとされた。単球由来のDC機能異常については否定する報告もあって一定でないが、筆者らの成績では、流血中のDCの機能は低下し、IFN治療により回復した。IFN α/β 産生樹状細胞の機能も低下していた。

NK細胞の異常は今席でも考藤らが報告したが、最近多くの報告が出ている。いずれもC型肝炎でNK細胞数ないしは機能が低下していた。HCVのE2蛋白はCD81に結合することによりNK細胞のIFN γ 産生を抑制した。肝の炎症による二次的現象の可能性が残されているが、不思議といずれの報告でも同じ方法でB型肝炎について検討した成績は示していない。マウスのNK1.1マーカーはNKのみのマーカーでなくDCのマーカーである可能性があり、NKとDCの細胞を区別する際に注意が必要である。NKT細胞数と機能の低下も観察されている。今後、NK, NKTおよびIFN

産生樹状細胞のように、ウイルス感染初期に作動する自然免疫に関する研究が注目されると思われる。HCVの標的免疫担当細胞が確定できれば、その細胞に関する遺伝子の多型性を見ることによる治療効果予測も単純化するかもしれない。

B型肝炎は幼少期までに感染するとキャリア化するが、成人初感染では原則として一過性感染で治癒する。宿主免疫の成熟度とウイルス排除との関連性が想定された。また、B型肝炎はIL-2, OK432, さらにはIFN γ がある程度有効であった。したがって、肝免疫を研究する者にはB型肝炎は良い研究対象となった。当時、学会発表でも論文でも、得られた成績がB型肝炎に特異な現象であるか否か、非A非B型肝炎、自己免疫性肝炎との差異について問われた。最近、B型肝炎が減少したこともあるが、C型肝炎に関して素晴らしい研究内容にもかかわらず、肝炎を対照としてない学会発表や論文が多い。

酸化ストレスもC型肝炎、自己免疫性肝疾患、NASHなどで、その発症と進展、さらには発癌に大きく関与していることが報告されトピックスとなっている。脂肪化はB型肝炎では少なく、C型肝炎で大きな意味を持つことは当然と考えられる。しかし、酸化ストレスはB型肝炎でもある程度の関与はあると思われるが如何であろうか？

B型とC型肝炎で基本的には異なる免疫排除システムがあることを確実に証明した報告はない。C型肝炎の研究においても、B型肝炎を対照としてC型肝炎にどれくらい特異的な免疫現象であるかを確認しながら研究を進めていただくことを願うものである。(原稿受付; 2004年8月9日)

消化器（唾液腺，食道，胃）免疫病理の新たな展開

中沼 安二（金沢大学医学系研究科形態機能病理学）



第 41 回日本消化器免疫学会総会（平成 16 年 7 月 於：大津 会長：馬場忠雄）
〈免疫一般 ②〉座長

従来、消化器免疫病理は、下部消化管を中心に、特にクローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患を中心に研究が進んできた。しかし、口腔（唾液腺を含む）、食道、胃にも異常免疫あるいは免疫病理が関連する疾患や病態が存在する。

最近、我が国を中心に、自己免疫性膵炎が注目されており、この疾患では血中 IgG4 が高値を示すこと、さらに膵組織でも、IgG4 陽性の形質細胞が豊富にみられることが知られている。この疾患では、膵以外にも胆道、肝で類似の病態が出現することが報告されている。金沢大学の北川氏は、慢性硬化性唾液腺炎の臨床病理像を検討し、自己免疫性膵炎の病態と類似することを報告した。すなわち、慢性硬化性唾液腺炎では男性例が多く、唾液腺組織の検討では、myofibroblasts 様細胞を含む、リンパ球、形質細胞の浸潤が高度で、IgG4 陽性の形質細胞が豊富に見られ、腺組織の破壊が高度であり、さらに閉塞性静脈炎の像も出現しており、自己免疫性膵炎の像に酷似していた。さらにこれらの症例では、自己免疫性膵炎や硬化性胆管の合併例もあった。従来より、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、唾液腺炎、膵炎などが同一の症例に出現することが知られていたが、これらの疾患では共通した病的プロセスが存在していると考えられる。すなわちこれらの疾患は、IgG4 病のそれぞれの臓器での manifestation である可能性があり、共通する異常免疫を明らかにすることが必要となってきた。

京都府立医科大学の堅田らは、ヒト食道上皮細胞におけるプロテアーゼ活性型受容体を介した IL-8 の産生を報告した。従来より、消化管の蛋白分解酵素が、病的状態下で、細胞外基質を消化し、消化管の病態形成に重要であることが知られている。堅田らは、ペプシンやトリプシンは、プロテアーゼ活性型受容体を介した細胞内シグナル伝達を活性化し、サイトカインなどの産生分泌亢進をきたし、炎症や組織障害が

生ずる可能性を指摘した。すなわち食道上皮細胞を用いて、プロテアーゼ活性型受容体の内因性アゴニスト（トリプシン）、合成アゴニストを用いて検討した結果、食道上皮細胞は無刺激でプロテアーゼ活性型受容体を発現したが、アゴニストの添加で NFκB 依存性に IL-8 の分泌を亢進させることを明らかにした。これらの酵素が、細胞外基質消化以外に、プロテアーゼ活性型受容体を活性化し、逆流性食道炎などの病態形成をきたす可能性が考えられる。プロテアーゼそのものの作用の他に、プロテアーゼ活性型受容体に注目した、新しい切り口からの研究である。酵素、あるいはその他の細胞傷害性物質には、それぞれに特有な直接的な細胞、組織障害作用に加え、このような受容体を介した炎症性病態発生の可能性があることを示したものであり、消化管の病態を知る上で貢献度の高い研究と言える。

近年、Th1/Th2 バランスの異常が、種々の臓器での炎症性、免疫関連疾患の発生や持続に重要であることが知られている。新潟大学の藤井らは、自己免疫性胃炎における活動性から肥厚性への相変換の免疫学的機序の検討を行い、Th1 優位から Th2 優位の相変換が重要であることを示した。新生仔 BALB/c マウスの胸腺除去による自己免疫性胃炎のモデルでは、リンパ球浸潤による壁細胞の破壊と、壁細胞に対する抗体産生が見られる。さらに、好酸球浸潤を伴う肥厚性胃炎へと移行する。藤井らは、病態の変動と Th1 と Th2 の関与を、血中の抗壁細胞抗体のサブタイプ (IgG2a と IgG1) の解析と病理組織学的解析から検討した。そして、自己免疫性胃炎では Th1 による活動性胃炎から Th2 による肥厚性胃炎への相変換の可能性を示唆した。

上部消化器での免疫病理学的な研究の展開により、上部消化器の疾患の病態形成がさらに解明されることを期待したい。
(原稿受付；2004 年 8 月 13 日)

肝免疫

林 紀夫（大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学）



第 41 回日本消化器免疫学会総会（平成 16 年 7 月 於：大津 会長：馬場忠雄）
〈肝免疫 ①〉座長

肝免疫 1 の司会を担当させていただきました。最初の演題は大阪大学大学院分子制御治療学の地主将久先生の演題で“C 型慢性肝炎における NK レセプター発現プロファイルおよび NK 細胞機能の解析”です。近年一部ウイルス感染症で NK 細胞レセプター発現パターンの変化が注目されています。演者らは、C 型慢性肝炎患者において NK 細胞上の NK レセプター発現について検討し、KIR および NKG2D については変化を認めないが、抑制レセプター CD94/NKG2A の発現は C 型慢性肝炎患者で増強していることを明らかにしています。また、ヒト肝細胞存在下にて健常者の NK 細胞の細胞障害活性や IFNγ 産生は増強しましたが、肝

細胞存在下での C 型慢性肝炎患者の NK 細胞活性は健常者に比べて著明に低下していた。この活性の低下は、抗体の添加実験から抑制レセプター NKG2A の発現増強によると考えられ、C 型慢性肝炎患者では NK 細胞機能が障害されていることが明らかになった。最近、ウイルスの排除に獲得免疫のみならず自然免疫の重要性が再認識されていますが、この演題は C 型肝炎患者でも自然免疫の障害があることを明らかにしており、今後ウイルス肝炎の分野でも自然免疫の重要性が明らかにされると考えます。

2 番目の演題は、愛知医科大学消化器内科の佐藤顕先生の演題で“B 型肝炎ウイルス関連抗原が肝炎進展過程に与え

る影響について”です。HBVの持続感染は、感染細胞や感染個体に機能異常や免疫異常を引き起こすと考えられるので、演者らは肝炎発症時のHBVトランスジェニックマウス(tg)のサイトカイン・ケモカイン発現を解析した。肝炎はconAで誘導したが、HBV-tgではALT値、肝組織像に変化を認めなかったが、conA投与2時間後にIL-18、TGF- β 、24時間後にGM-CSF、IFN- γ の発現がより増強される傾向が認められた。この成績をHBV抗原が免疫応答を制御あるいは修飾すると演者らは考えており、今後さらに検討いただければB型肝炎における免疫異常が明らかにされると考えます。

最後の演題は、金沢大学大学院形態機能病理学の本原憲一先生の演題で“原発性胆汁性肝硬変の胆管炎発生におけるPPAR γ の関与”です。原発性胆汁性肝硬変(PBC)の病態形成に菌体成分の関与が示唆され、演者らは胆管細胞がTLR4を介してLPSを認識し、NF- κ Bの活性化が誘導されることを既に明らかにしている。今回演者らは、PPAR γ の

リガンド刺激がNF- κ Bなどの細胞内転写因子の活性化を抑制し抗炎症作用を示すことより、PBCの胆管病変におけるPPAR γ のかかわりを検討した。免疫組織化学的検討にて、ヒト肝内胆管はPPAR γ を発現していたが、PBCの小葉間胆管ではPPAR γ の発現が減弱していた。また、培養細胞の検討で胆管細胞は恒常的にPPAR γ を発現しており、さらに内因性リガンド刺激にてLPS誘導性NF- κ Bの活性化が抑制された。今回の検討により、PBCの障害胆管におけるPPAR γ の発現減弱が胆管炎の発生または憎悪に関与していることを演者らは明らかにした。この演題はPBCの胆管障害機序を新しい側面から明らかにしており、今後のさらなる発展が期待される。

以上、肝免疫の3題を司会させていただきましたが、肝免疫の分野でも自然免疫のような新しい側面からの研究が増えてきており、今後この領域も新しい方向へ発展すると思われる。

(原稿受付; 2004年8月13日)

胃免疫

淀井 淳司 (京都大学ウイルス研究所 生体応答学)

第41回日本消化器免疫学会総会(平成16年7月 於: 大津 会長: 馬場忠雄)

(胃免疫) 座長



1) 譚愛国, 他(京都大学ウイルス研究所, 他)

【チオレドキシシン 胃粘膜細胞 Indomethacin】

チオレドキシシン[TRX]の細胞傷害保護作用は免疫細胞・神経細胞・肝細胞など様々の系で知られているが、本発表では消化管粘膜細胞への保護作用の分子機構の解析を更に進めたものである。TRX過剰発現マウスではIndomethacin腹腔投与後の胃粘膜傷害が顕著に抑制されていた。Indomethacinが抑制すると知られているCOX/CyclooxygenaseやMAP系Survival FactorのAktは、TRX過剰発現マウスでは共に活性の抑制が乏しいことが観察された。胃粘膜細胞アポトーシス制御におけるCOXやAkt分子の活性維持のレドックス制御機構の分子レベルの解明が期待される。

2) 水野智一, 他(名古屋大学)

【胃潰瘍 NUD患者 IL-17/IL-8】

IL-17は好中球に働き炎症を惹起するIL-8を誘導するT細胞サイトカインとして知られている。著者らは*Helicobacter Pylori*感染者での胃潰瘍症例で、潰瘍部と前庭部粘膜組織の組織培養下でのIL-17/IL-8の産生を検討した。潰瘍部からの組織ではIL-17/IL-8共に培養液中での活性が高値を示し、更に潰瘍組織での単核細胞浸潤、IL-17/IL-8発現の間に正の相関が認められた。この研究からHP感染における潰瘍を含めた炎症性病変におけるT細胞の関与が注目されることになった。胃粘膜におけるIL-17の産生細胞の同定と共に、T細胞活性化の機序自体も問題となる。

3) 野村幸子, 他(慶應義塾大学)

【*Helicobacter Pylori*感染 抗Urease抗体】

胃粘膜疾患予防治療として*H. Pylori*除菌の有用性を背景に、抗*H. Pylori*鶏卵抗体[IgY]の機能性食品としての有用性、有効性の評価を行った中間報告である。供与された*H.*

*Pylori*免疫鶏由来の卵黄にはUrease特異的な抗体活性[IgY]がWestern blottingで証明され、更にIgYによる*H. Pylori*菌体のムチン接着阻害効果もMucin-coated plateでのELISA法で確認された。問題点として胃液中での効果を予測する目的で行ったpH3での*in vitro*の実験では、抗原特異的な抗体活性が認められない成績となった。スナネズミでの動物実験では酸分泌抑制法併用によりこの鶏卵投与が*H. Pylori*による胃の炎症を有意に抑制する知見を得ているので、代替療法としての応用可能性は認められたが胃酸対策も含めて実用化への問題点も指摘された。このような内因性抗体がヒトにおいても存在するか、更に胃内腔で防御的に働いている可能性が考えうるかなどの基礎免疫学的立場からの質問への対応が、実用化の前提として求められる。

4) 井上英広, 他(愛媛大学)

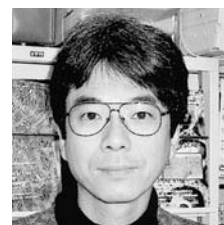
【Poly I:C 自己免疫性胃炎マウス】

New Born BALB/cマウスの胸腺摘出[Tx]による臓器特異的自己免疫発症モデルは自己免疫性胃炎も含めて良く知られている。本研究では胸腺摘出のみでの不完全な発症率[40~60%]のため実験モデルとしての問題点解決のため、摘除手術後にPoly I:C投与により炎症性サイトカイン産生を促すことで発症率を増加させる仮説の下にその検証を試みた。Poly I:Cのみでは自己免疫性胃炎発症は見られなかったが、生後3日目の[Tx]マウスにPoly I:C 5 mg/kg週2回腹腔投与した群では、100%[21匹]に抗胃壁細胞抗体陽性の自己免疫性胃炎が発症し、実用的モデルとして有用性が証明された。Poly I:Cにより[Tx]群に比較して各種サイトカイン[TNF α , IFN- γ , IL6, IL-12p70]が増加することから、脾臓内制御性T細胞の減少と併せて、自己免疫性胃炎発症に関する[炎症]と炎症性サイトカインの重要性が示唆される。

(原稿受付; 2004年8月17日)

腸内細菌と粘膜免疫の関わり

安藤 朗 (滋賀医科大学 消化器内科)



第41回日本消化器免疫学会総会 (平成16年7月 於：大津 会長：馬場忠雄)
(腸免疫 ③) 座長

滋賀医科大学副学長馬場忠雄会長のもと、平成16年7月15、16日の両日、第41回日本消化器免疫学会が大津プリンスホテルで開催されました。事務局として企画の段階から今回の学会に参加させていただきましたが、いつものことながら学会を理想的に運営することの難しさを痛感させられました。時間の配分など参加された先生方には少なからずご不便をおかけしたものと思っております。しかし、馬場会長の企画された内容は、素晴らしいものであったと自負しております。京都大学千葉勉教授のヘリコバクターピロリのトピックスに関わる講演、札幌医科大学今井浩三学長の最新の腫瘍免疫学の基調講演、Wright教授の骨髄由来間質幹細胞の腸管組織分化に関わる特別講演、さらに3つのシンポジウムなど、各方面の最新の知見が1つの学会で集中的に披露され、参加された学会員にとって大変有意義であったと思います。

学会では、腸免疫3として、3演題の司会を担当させていただきました。まず、秋田大学の飯塚先生が、小腸上皮細胞IEC-6のTLRの発現とTLRを介した細胞内シグナリングについて示されました。最近の粘膜免疫におけるトピックスの1つと、粘膜の第一線防御機構である上皮細胞にTLRが発現し、管腔内因子としての腸内細菌などの刺激を粘膜内に伝えているものと考えられています。これまでの欧米での検

討は大腸癌由来の上皮細胞を中心に報告されていますが、小腸由来の正常上皮細胞であるIEC-6での知見は、癌細胞を用いた検討以上に意義があるものと思われます。今後、極性をもった上皮細胞におけるTLRの発現の局在や炎症の場における発現の変化など今後のさらなる研究の展開が期待されます。キリンビールの金内先生は、プレバイオティクスのGBFとの関連から、ユーバクテリウムの死菌に抗炎症作用があることを報告されました。この一端は、ユーバクテリウム由来の短鎖脂肪酸による粘膜増殖刺激作用により担われており、GBFがユーバクテリウムの増殖を刺激することから、GBFの抗炎症作用もユーバクテリウムの粘膜増殖刺激作用を一部介しているものと考えられます。京都大学の松浦先生は、塩基性FGFのDSS腸炎改善作用を報告されました。塩基性FGFには、血管新生作用や間質細胞の増殖刺激作用などが報告されていますが、今回の検討から、塩基性FGFが粘膜の再生を促してDSS腸炎を改善することが明らかとなりました。IBDの病態は、炎症細胞による組織破壊だけでなく、粘膜の修復機転にもさまざまな異常が報告されており、塩基性FGFの効果をin vivoで示された今回の知見は、今後のIBDの治療への応用が期待されます。

(原稿受付；2004年8月23日)

The SOCIETY FOR MUCOSAL IMMUNOLOGY

*** **SMI** *** **www.socmucimm.org** ***

Boston 2005

Announces the

12th INTERNATIONAL CONGRESS OF MUCOSAL IMMUNOLOGY (ICMI)

June 25 - 30, 2005
Boston Marriott Copley Place
Boston, Massachusetts, USA

Hold these dates and plan on joining us in 2005 in Boston, the home of the American Revolution!

The 12th ICMI promises another great scientific experience plus an opportunity for families to enjoy one of the major historical cities of the USA. An excellent hotel has been selected, with both modern conference facilities and immediate access to restaurants, shopping, and the historical charms of old Boston. Special housing for students at local universities is being planned.

The scientific program will be chaired by Drs. Richard Blumberg and Lloyd Mayer. A call for abstracts will be released in September 2004.

More information will be sent to SMI members in due course, and the SMI Web site (www.socmucimm.org) will be updated over the coming months with the latest information.

For further information about SMI, including membership, visit the SMI Web site at www.socmucimm.org, or contact:

Society for Mucosal Immunology | 4350 East West Highway, Suite 401 | Bethesda, MD 20814
Tel: (301) 718 6516 | Fax: (301) 656 0989 | Email: smi@poimgmt.com

《日本消化器免疫学会 NewsLetter Vol.6 No.1, 2003》2004年10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