



NewsLetter

Vol.7 No.3, 2005

日本消化器免疫学会

2006年7月10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

炎症性腸疾患の新たな治療 —その機序と効果予測に向けて—

松本 誉之 (兵庫医科大学下部消化管科)



第42回日本消化器免疫学会総会 (平成17年8月 於：東京 会長：日比紀文)
(炎症性腸疾患②) 座長

近年、抗サイトカイン療法の導入や白血球除去療法の普及などに伴い、炎症性腸疾患の治療には大きな質的变化が見られている。これらの治療法は従来の治療法に抵抗性の症例やステロイドの減量や離脱などに大きな効果を見せている。しかしながら、これらの治療法の効果発現機序や治療効果の予測 (どのような症例に対してどのような治療が有効であるのか) という点については、まだ十分解明されていない。抗サイトカイン療法に伴いどの時期にどのようなサイトカインにまず変化が起こるのか、どのような遺伝的背景がそのような調節に関与しているのかなど、今後新たな治療の適応を決めるためのエビデンスの蓄積が求められている。

今回発表された4演題はこのような点を検討したものである。渡辺氏は、Infliximab治療を受けたクローン病の治療前後のサイトカイン濃度を検討した結果、治療に伴いTNF- α 、IL-6、sIL2Rの低下が見られること、治療前のTNF- α 値の高い症例で有効であるが、極端にTNF- α が高い場合には効果が少ないことが示された。最近の報告では、治療前のCRP値の高い症例の方が治療効果が高いという報告もあり、今後症例を増やすこと、各症例毎の背景因子の解析を行い、それぞれの意義を明らかにすることが必要と思われた。

中原氏と櫻庭氏の発表は、IBD患者におけるMDR1遺伝子の発現を検討したものである。以前から、MDR1がIBDの発症要因として一定の関与をしているのではないかという報告があるが、中原氏はMDR1の今回のSNP解析で有意の変化は証明できないが、さらに検討が必要と結論している。一方、櫻庭氏は病変部の単核球を用いた検討で、ステロイド治療抵抗例でMDR1の産物であるp-gpを発現したCD4やCD8細胞の増加があり、治療反応とこれらの遺伝子産物との関係を示唆している。まだ症例数が少ないため、さらに検討が望まれる。

一方、湯川氏は、神経系と消化管炎症の関心に注目した結果を報告している。神経ペプチドの一つであるVIPが消化管炎症の悪化因子と考えられていることから、炎症性腸疾患患者の腸管粘膜におけるVIPのレセプターの局在を免疫組織化学的に検討して報告している。その結果、炎症性腸疾患の腸管粘膜内のCD68陽性マクロファージやCD4/8陽性のリンパ球に発現が見られることがわかった。この結果から、VIPを介した刺激が腸管粘膜の炎症の惹起や継続に関与する可能性を報告している。

神経系と免疫系のクロストークは大変興味のある分野であるが、実際の炎症性腸疾患で、これらがどのような病態形成への関与をしているかについては、まだ十分解明されておらず、今後さらに研究が望まれる分野と考えられた。

現在クローン病では、Infliximabに続く抗サイトカイン療法の開発が盛んに行われている。TNF- α をターゲットとしたものだけでも、ヒト型化抗体など数種類がある。また、ターゲットとしてTNF- α と類似しているものにIL-6を標的とした治療もある。さらに、Infliximabなどはクローン病とは、異なった腸管免疫病態を持つと考えられる潰瘍性大腸炎に対しても試験が行われている。いずれも高い有効性が期待されるが、実際の腸管病変部での免疫系にどのような影響を与えることがよいのか、あるいは何が治療効果予測のターゲットになりうるのか、大変重要な問題であり、今後の検討が待たれる。

(原稿受付；2005年10月26日)

粘膜ワクチンと唾液腺

茂呂 周 (日本大学大学院総合科学研究科生命科学)



第 42 回日本消化器免疫学会総会 (平成 17 年 8 月 於：東京 会長：日比紀文)
〈免疫一般①〉座長

粘膜免疫系の存在が明らかになった後、しばらくしてこの系を利用して疾患の予防に役立てようとする試みが成され始めた。その始まりはう蝕に対するワクチンの開発である。ロンドン大学の T. Lehner らはう蝕の原因菌である *Streptococcus (S.) mutans* を筋肉内に投与し、う蝕予防効果があることを示した。さらに、細菌壁から蛋白抗原 (Antigen I/II, 現在、この蛋白は *S. mutans* が菌のエナメル質に付着するのに必要であることが明らかにされている) を取り出し、この抗原を猿の筋肉内に投与したところ、同様の効果があることを明らかにした。NIDH のグループは *S. mutans* が Sucrose を分解して Glucan を生成する過程を触媒する酵素である Glucosyltransferase を筋肉内または唾液腺周囲に注射した結果、IgG および IgA 抗体を誘導することに成功し、う蝕予防効果のあることを示した。Michalek らはラットの小腸内に *S. mutans* を Intubation により注入した結果、血清中の IgG 抗体は上昇しなかったが、唾液中の IgA が上昇し、う蝕の発生予防には唾液中に *S. mutans* 特異的 IgA 抗体を誘導させることが重要であることを示した。さらに、ヒトにおいても *S. mutans* 菌体、Antigen I/II 蛋白の腸内投与が良好な IgA を唾液中に誘導できることが示された。これらの研究では adjuvant として Freund complete and incomplete adjuvant が用いられているが、IgA タイプの抗体を誘導するのにコレラトキシン Subunit B (CTB) が腸内免疫の Adjuvant として有用であることが示され、以後種々の実験に使用されるようになっていく。また、抗原を CTB とともに鼻腔内に投与すると良好な抗体が誘導できることも明らかにされている。これらの実験から IgA isotype の抗体を誘導するには、IgG isotype の抗体と同様に Adjuvant と投与ルートが重要である。

今回、東京歯科大の宮地らは成人性歯周炎と深い関係にあるとされる *Porphyromonas (P.) gingivaris* の産生する gingipain を抗原として遺伝子銃免疫または経鼻免疫を行い、血清および唾液中の S-IgA, IgG を解析した。その結果、経鼻群では唾液 S-IgA 抗体と血清 IgG の上昇を認め、遺伝子銃免疫群では血清 IgG 抗体の上昇のみを認めている。また、経鼻免疫は歯槽骨吸収阻害作用をも誘導することを示した。歯周炎の予防には isotype はいずれにしろ歯肉溝内に特異抗体を放出させることが重要であり、本実験では両群ともに血清 IgG の上昇を認めており、歯肉溝内に *P. gingivaris* 特異抗体を放出させ得るものと考えられ、歯周炎の予防の一助になると思われる。

唾液分泌の異常は口腔内疾患のリスクを増大させる。特に、唾液流出量の減少はう蝕のリスクを増大させるばかりでなく、口腔粘膜の感染、歯周炎の原因となるプラークの蓄積をもきたす。さらに、分泌量が極端にさがるとドライマウス (dry mouth) または口腔乾燥症 (xerostomia) といわれ、会話や嚥下、咀嚼といった口腔の生理的活動に変調をきたす。

このセッションの第二、および第三席の演題は唾液の分泌に関するものである。唾液分泌低下に対する薬剤はムスカリン性アセチルコリン受容体を標的としているが、種々の副作用が知られていることから新規薬剤の開発が望まれている。このため、鶴見大学のグループはムスカリン性アセチルコリン受容体と類似の構造を持つ Protease-activated receptor-2 (PAR-2) を介する唾液分泌機構を解析し、新しい治療薬の可能性を検討した。その結果、PAR-2 刺激による唾液分泌はコリン性神経支配に依存しないが、唾液の構成成分は類似していることや唾液腺細胞において PAR-2 刺激により細胞内カルシウム濃度上昇もみられたことから、PAR-2 とムスカリン性アセチルコリン受容体の細胞内シグナルには共通部分が存在することなどが示唆され、PAR-2 は新規治療薬として有用であるとしている。

第三席では海洋深層水中に存在するにがり ($MgCl_2 \cdot 6H_2O$) が唾液分泌に及ぼす影響について検討した。その結果、にがりによる洗口は唾液の分泌量を増加させ、S-IgA の増加をも誘導したとしている。さらに、唾液の分泌量の増加により S-IgA が相対的に増えるのか、にがり直接 S-IgA の増加に関係するのか検討するべきものと思われる。

(原稿受付；2006年1月13日)

実験腸炎 2

岡崎 和一 (関西医科大学内科学第三講座)



第 42 回日本消化器免疫学会総会 (平成 17 年 8 月 於：東京 会長：日比紀文)
〈実験腸炎②〉座長

炎症性腸疾患の発症原因が明らかでない今日、臨床症例あるいはモデル動物による実験腸炎などに対する病態解析とそれにもとづく治療戦略を立てることが重要である。この趣旨にそって研究されたセクションを担当した。

井上氏は腸管上皮再生と NFκ-β シグナル抑制について、IL-10 ノックアウトマウスと DSS 腸炎マウスを用いて、NFκ-β 阻害剤である MG132 の投与効果を解析した。その結果、DSS 腸炎では有意な治療効果は認められなかったが、IL-10 ノックアウトマウスで組織スコア、TNFα 発現などの有意な抑制を認めた。さらに in vitro での大腸細胞培養系に MG132 を添加すると大腸細胞の増殖ならびに遊走能の抑制を認め、腸管上皮細胞の炎症と遊走に NFκ-β の関与することを明らかにした。今後、臨床応用のためには他臓器も含めた MG132 の正常細胞に及ぼす影響や他の NFκ-β 阻害剤の検討も必要であるが、新しい分子標的治療の開発に期待したい。

高木氏は従来、生体にとって致死的とされた一酸化炭素 (CO) が意外なことに DSS 腸炎を改善するという新知見をもとに、腸管局所で CO を産生する heme oxynase-1 (HO-

1) を誘導することが腸炎改善をもたらすかどうかという仮説を立てた。実際に HO-1 誘導剤である CoPP, hemin を用いて DSS 腸炎に対する効果を検討した。その結果、CoPP, hemin 投与により HO-1 遺伝子発現の増強と腸炎の改善を認めた。今後、CoPP, hemin 投与により産生された CO の直接効果とともにその他の分子機構の介在や副作用などの検討が必要であるが、新しい分子標的治療として期待できると思われ、今後の発展に期待したい。

出口氏は抗酸化作用と抗炎症作用を有する健康食品として最近注目されているウコンの主成分の curcumin の作用機序を明らかにする目的で DSS 腸炎における curcumin の効果を検討した。その結果、NFκ-β の活性化阻害を介して抗炎症作用を有することが明らかにされた。Curcumin は副作用のリスクの低い健康食品であることより、その有用性が期待できるが、井上氏の発表にもあるように NFκ-β のシグナル伝達の阻害による抗炎症効果だけでなく、今後その他の作用の有無も含めた作用機序の解析も望まれる。

(原稿受付；2006年3月4日)

第 16 回 生理活性ペプチド国際シンポジウム

The 16th International Symposium on Regulatory Peptides (REGPEP '06)

会期：2006年8月30日(水)～9月2日(土)

会場：品川 (ホテルパシフィック東京)・箱根 (プリンスホテル)

主催：菅野 健太郎 教授 (自治医科大学)

<http://www.bilingualgroup.co.jp/regpep2006/>

事務局：(株)バイリンガル・グループ内
〒102-0074 東京都千代田区九段南 3-3-6
TEL: 03-3263-1261 / FAX: 03-3263-1264

第43回日本消化器免疫学会総会のご案内

会期：平成18年8月3日(木)・4日(金)

会場：ホテルニューキャッスル (青森県弘前市鞆師町24-1 TEL: 0172-36-1211)

会長：棟方 昭博 (弘前大学医学部内科学第一講座)

第43回日本消化器免疫学会 総会事務局：弘前大学医学部内科学第一講座

〒036-8562 青森県弘前市在府町5 TEL: 0172-39-5053 FAX: 0172-37-5946

第1日目・8月3日(木)

| 時間 | プログラム | 会場 |
|-------------|--|--------------|
| 11:00-11:45 | 理事会 | 3F・花梨の間 |
| 12:00-12:45 | 評議員会 | 2F・曙の間 |
| 12:55-13:00 | 開会の挨拶 (会長 棟方昭博) | 3F 麗峰の間・東 |
| 13:00-14:00 | 一般演題/免疫一般 一般演題/腫瘍免疫 | |
| 14:00-16:00 | シンポジウムⅠ 「Innate immunityと肝疾患」 司会：坪内博仁 (鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学学) 渡邊純夫 (秋田大学医学部消化器内科) | |
| 16:00-17:00 | 特別講演 「Regulatory Network In Colitis」 講師：Atsushi Mizoguchi (Harvard Medical School) 司会：棟方昭博 (弘前大学) | |
| 17:00-18:00 | サテライトシンポジウム 「粘膜免疫の今後と展望」 講師：竹田 潔 (九州大学生体防御医学研究所発生工学分野) 司会：渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器病態学) 共催：日清キョーリン製薬株式会社 | |
| 18:00-20:00 | 懇親会 | 3F・麗峰の間・西 |

第2日目・8月4日(金)

| 時間 | プログラム | 会場 |
|-------------|---|--------------|
| 8:30-10:15 | 一般演題/肝免疫 一般演題/胃免疫 一般演題/腸免疫 | 3F 麗峰の間・東 |
| 10:15-12:30 | シンポジウムⅡ 「Innate immunityと炎症性腸疾患」 司会：藤山佳秀 (滋賀医科大学消化器内科) 渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器病態学) | |
| 12:30-13:30 | ランチョンセミナー 「Role of Innate Responses in IBD」 講師：Emiko Mizoguchi (Harvard Medical School) 司会：日比紀文 (慶應義塾大学消化器内科) 共催：中外製薬株式会社 | |
| 13:30-13:45 | 総会 | |
| 13:45-14:35 | 一般演題/腸免疫③ 一般演題/腸免疫④ | |
| 14:35-14:40 | 閉会の挨拶 (会長 棟方昭博) | |

※会の進行に伴い、多少時間がずれることがあります。

《日本消化器免疫学会 NewsLetter Vol.7 No.3, 2005》2006年7月10日発行

発行：日本消化器免疫学会

編集：日比紀文 (理事長), 今井浩三, 恩地森一, 清野宏, 小林邦彦, 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, 渡辺守 (以上, 理事)

制作：株式会社マイライフ社 〒162-0052 東京都新宿区戸山1-1-5 エールプラザ戸山台105 Tel:03-5291-9002 Fax:03-5291-9003