



日本消化器免疫学会

日本消化器免疫学会事務局：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 62305)

FAX: 03-3353-6247

NewsLetter

Vol.9 No.1

The Japanese Society for Mucosal Immunology

第45回 日本消化器免疫学会総会 ご案内

会期：平成20年7月3日(木)・4日(金)

会場：メルパルク京都

(京都市下京区東洞院通七条下ル東塩小路町 676-13 / JR京都駅前 TEL: 075-352-7444)

会長：吉川 敏一 (京都府立医科大学大学院 医学研究科 免疫内科学 教授)

第45回 日本消化器免疫学会 総会事務局：京都府立医科大学大学院 医学研究科 免疫内科学
〒602-8566 京都上京区河原町広小路上ル梶井町 465
TEL: 075-251-5505 FAX: 075-252-3721

※理事会：7月2日(水) 夕刻予定

肝と脾の臓器相関が新たに登場

恩地 森一 (愛媛大学大学院医学系研究科 先端病態制御内科学)

第44回日本消化器免疫学会総会 (平成19年7月 於：品川 会長：石川博通)
〈肝免疫〉座長



肝免疫の演題はそれぞれ示唆に富んでいた。13題では補体成分 C3a が肝細胞癌の腫瘍マーカーであることが報告された。肝細胞癌に特異的な指標ではないが、これまでの AFP, L3, PVIKA-2 に追加される腫瘍マーカーとなることを期待したい。14題では C 型慢性肝疾患の末梢血 T 細胞亜分画の変動を多くの症例で詳細に検討された。実際に臨床に役立つマーカーとなることを期待するところである

が、病態を解明する上では肝臓内での検討が必要である。15題では OPN のプロモーターの SNP がインターフェロン治療効果の規制因子のみではなく C 型慢性肝炎の活動性を決める因子であること、16題では NASH における TNF α シグナルをブロックすれば線維化が抑制されることがそれぞれ報告された。今後、これらの研究が大いに発展することを期待したい。

免疫の研究は免疫病態を解析することが多い。きわめて重要なことである。若い研究者には大いにチャレンジしてほしい。しかし、臨床への貢献を目指すのであれば、診断と治療を目指したものがよいことを、歳を重ねるごとに強く思うようになっていく。最近、肝硬変に合併している脾機能亢進症を改善して、これまで困難であった進行した慢性肝疾患において治療を進めることが試みられている。その手法として、脾摘出と脾部分栓塞術 (PSE) が行われている。脾機能亢進症を改善することにより、C型肝炎のインターフェロン治療、肝細胞癌の局所療法や化学療法などが試みられている。ところが、脾機能亢進症を改善すると、肝予備能、肝線維化や門脈圧亢進症も改善することが明らか

かになりつつある。脾臓は最大のリンパ装置、免疫装置であるとともに、脾臓からの血液は直接肝臓に流入している。脾機能亢進症を改善することの意味を免疫の側からも解析することが必要である。治療と直接関係した研究であることから、今後の発展が期待できる分野となりつつある。最近、PBCの発癌の因子に門脈圧亢進症、特に静脈瘤があることを報告した (J Gastroenterol 2006; 41 (12): 1220-6)。自己免疫性肝疾患においても脾腫の意味を再検討する時期にあると思っている。マウスの実験において脾臓は免疫担当細胞の採取場所である。基礎的、臨床的な手法により、肝免疫の研究がもう一度脾臓の側面から見直されることを期待したい。〔原稿受付; 2007年7月30日〕

腸内細菌の変動と宿主応答の相互作用

土肥 多恵子 (国立国際医療センター研究所 消化器疾患研究部)

第44回日本消化器免疫学会総会 (平成19年7月 於:品川 会長:石川博通)
〈腸管免疫2〉座長



このセッションでは炎症性腸疾患の病因・病態・治療を念頭に置いたヒトおよびマウス腸内細菌叢の解析と、プロバイオティクス効果の機構、 α -defensin についての発表があった。

活動時の潰瘍性大腸炎においては、腸内細菌が豊富に存在する大腸の粘膜バリアーが失われることから、通常は組織内には侵入しない常在菌に対しても、全身の免疫系が応答する状態が予想される。このような細菌感染症ともいえる状態が潰瘍性大腸炎の重症化や炎症の遷延に関わるであろうことは容易に予測される。原田らは、潰瘍性大腸炎患者の発熱時の血液から、T-RFLP法による細菌DNAの検出を試みた。その結果、健常コントロール群15名中8名、潰瘍性大腸炎患者15名中9名で全血中から細菌DNAが検出された。血液培養で細菌を検出するのは困難であることが多く、今後菌血症の診断として重要な方法と考えられるため、コントロール群で検出された細菌DNAの由来を明らかにし、さらに病態に関連する菌種の同定と定量法開発へ向けた発展に期待される。

炎症性腸疾患に対する成分栄養剤 (ED) の効果は明白であるが、腸内細菌の構成にどのような影響を及ぼしているのか、またそれが治療効果に関与しているのかどうかは十分明らかにされていない。梶浦らは、IL-10ノックアウトT細胞移入によるマウス大腸炎を炎症性腸疾患モデルとして、EDにより治療を行い、それに伴う腸内細菌の変動を

解析した。この研究においても、細菌の同定にT-RFLPが用いられた。EDは用量依存的に治療効果を示し、これに伴って *Bacteroides* 属に変動のあることが明らかとなった。*Bacteroides* 属は腸内細菌叢グラム陰性桿菌の中でも最も大きな割合を占める菌種であり、これに変動を来すことは、消化管の炎症応答に影響を与えると思われる。今後、治療効果との直接的な因果関係が明らかにされることと思う。

宿主に対して抗炎症効果を有する腸内細菌は、プロバイオティクスとして開発されている。松本らの発表した *Lactobacillus casei* Shirota 株 (LcS) 菌体成分は、粘膜固有層単核細胞からのIL-6の産生抑制作用があり、その活性は多糖ペプチドグリカン複合体にある。今回の発表では、IL-6産生抑制作用はペプチドグリカン上の糖鎖部位にあることが、糖鎖領域に対する抗体を用いて示された。また、そのような活性はLcSが特異的に持つものであり、活性糖鎖もLcSが特異的に発現していることである。この結果は宿主側にこの糖鎖を認識するレクチン様物質があることを示しており、このレクチン分子がどのような特異性をもってペプチドグリカン糖鎖を見分けているのか、またどのような細胞に発現して、どのような経路でIL-6抑制シグナルを入れているのか、非常に興味深い。

腸内細菌に対する宿主側の自然免疫機構としても最も基本的な機構の1つとして、腸管上皮細胞の産生する defensin などの抗菌物質がある。クローン病では細胞内菌

体成分受容体 NOD2 分子の遺伝子多型による機能欠損が、粘膜面での α -defensin の発現低下を伴っており、病態形成に関わっていると予想される。蘆田らは、この α -defensin と消化管炎症との関係を明らかにするため IL-10 欠損マウスにおける自発性腸炎と局所 α -defensin 発現量を解析した。その結果、wild type マウスと IL-10 欠損マウスにおけ

る発現は出生直後には差がないが、IL-10 欠損マウスでは腸炎を発症する 7 週齢で低下していた。この実験系では炎症により 2 次的に α -defensin 産生細胞であるパネート細胞の機能低下が起こるのか、 α -defensin 産生も IL-10 シグナルの下流で影響を受けるのか、興味深い点である。

[原稿受付；2007 年 8 月 6 日]

炎症性腸疾患の病態に対する免疫の関与

後藤 秀実 (名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科)

第 44 回日本消化器免疫学会総会 (平成 19 年 7 月 於：品川 会長：石川 博通)
(炎症性腸疾患 (病態) (1)) 座長



今学会においては、炎症性腸疾患 (病態) 1 のセッションの 3 演題の座長を担当させていただいた。3 演題のうち 2 演題は潰瘍性大腸炎の病態と治療薬として用いられた副腎皮質ステロイド剤との関係について末梢血中の T 細胞を検討することによりその病態を明らかにしようとする演題であった。他の 1 演題は樹状細胞の潰瘍性大腸炎とクローン病の病態への関与について検討された演題であった。

演題 25 は潰瘍性大腸炎の治療において副腎皮質ステロイド剤に対する反応性を Refractory, Dependent, Responder の 3 群に分け、本剤の潰瘍性大腸炎における効果を P-glycoprotein 発現 CD8 β ^{low} T 細胞を指標に検討した演題であった。結果的には CD8 β ^{low} T 細胞の P-glycoprotein 発現は、Refractory と Dependent 群で Responder 群に比し有意に高値を示し、副腎皮質ステロイド剤の潰瘍性大腸炎における治療効果の指標となる可能性を示された。さらに、演者らは Prospective study でも検討され、副腎皮質ステロイド剤投与 1 週後において P-glycoprotein 発現が認められない患者では、その後の症状が軽度であることから、潰瘍性大腸炎の病態にも P-glycoprotein 発現 CD8 β ^{low} T 細胞が関与していることを示された。以上のように、この演題では CD8 β ^{low} T 細胞と副腎皮質ステロイド剤との関連を明らかにされたが、他の治療法でもこのような反応が起こるか否かは興味深い。演題の内容としては Prospective study でも確認されていることより、今後の臨床の場での副腎皮質ステロイド剤の使用に有益な情報をもたらした点では意義深い。さらに症例を増やし検討していただきたい。

演題 26 は、潰瘍性大腸炎において免疫抑制機能が期待されている Regulatory CD25^{high} CD4⁺ T 細胞に Prednisolone がどのような影響を及ぼすかを検討した演題であった。演者らは既に CD25^{high} CD4⁺ T 細胞は潰瘍性

大腸炎の活動期には低下し、顆粒球吸着療法後には増加することを示し、CD25^{high} CD4⁺ T 細胞が病態の免疫に関与していることを報告している。本演題では、Prednisolone が多量に投与されている患者では CD25^{high} CD4⁺ T 細胞は低下しており、この低下は顆粒球吸着療法の治療効果に影響することが報告された。すなわち、長期に Prednisolone を使用されている患者では顆粒球吸着療法後も CD25^{high} CD4⁺ T 細胞は増加せず、治療前に Prednisolone の使用量の少ない患者では治療の反応が良いことから、Prednisolone が免疫抑制に関与していることが示された。確かに、潰瘍性大腸炎の治療において大腸全摘などの外科手術治療の時期は Prednisolone に換算して約 10,000 mg までと外科の先生方は述べられることが多いが、内科医としては Prednisolone を多く使用する傾向がある。今回の検討はこのような意見を改めて考えさせるべき報告であり、その点において意義深い。

演題 27 は、潰瘍性大腸炎患者、クローン病患者、健常者において、樹状細胞と樹状細胞の遊走に関与するケモカインである Monocyte inflammatory protein (MIP)-3 α の役割について検討された演題であった。結果は、潰瘍性大腸炎とクローン病患者の末梢血樹状細胞数は、健常者に比し共に低下していた。しかし MIP-3 α は樹状細胞数と逆に潰瘍性大腸炎とクローン病患者では、健常者に比し共に高値を示した。以上より両疾患に樹状細胞の遊走の亢進が関与しているのではないかとの報告であった。この結論に対しては何の意義もないが、潰瘍性大腸炎とクローン病の病態が明らかに異なることから考えて、本報告は炎症という点においては正しいかもしれないが、両疾患の病態についてまで結論づけるのは言い過ぎのように思われる。

今回の担当した演題についてまとめると、各演題が自分の得意な免疫の分野で潰瘍性大腸炎やクローン病について検討し、その結果から病態について結論づけている。さらに治療も一つの治療のみの検討が多い。潰瘍性大腸炎やクローン病の病態には種々の因子が関与していると思われる

ので、各々の発表はその一部をとらえているにすぎず、病態の本質にせまっているかは疑問である。今後は、これらをまとめて総合的に検討されることを望む。それをしないと病態にせまることができないようにも思われる。

〔原稿受付；2007年10月10日〕

炎症性腸疾患（治療）

高後 裕（旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野）

第44回日本消化器免疫学会総会（平成19年7月 於：品川 会長：石川博通）
〈炎症性腸疾患（治療）〉座長



炎症性腸疾患に対する治療には、炎症・免疫・組織修復などの観点からそれらを制御する多くの試みがなされている。このセクションでは、合成 retinoic acid receptor (PAR) agonist, carbon monoxide, 肥満細胞安定化剤, super oxide dismutase による腸炎治療の4題の発表があった。

和田ら（慶應義塾大学）は、合成 retinoic acid receptor (PAR) agonist である Am80 (Tamibarotene) が dextran sodium sulfate (DSS) 腸炎モデルマウスで、DSS 投与2日前より経口投与すると、腸管長と組織学的観察から腸炎が抑制され、かつその機序として T, B 細胞の免疫機能調節のほか樹状細胞 (DC) 機能を制御、とくに DC 分化段階において IL-12 低産生の DC を誘導することを見出し、Am80 の治療ターゲットとして DC 分化の抑制があることを実験的に示した。Am80 は、all trans retinoic acid (ATRA) よりも retinoic acid receptor alpha に、より特異的に作用し、悪性腫瘍ばかりでなく血管障害、自己免疫疾患などに対する治療薬として期待されている。今回の検討は本剤の腸炎改善作用における免疫調節作用に DC 分化制御機構の調節を明らかにした点特徴で、IBD 治療への応用が進むことが期待される。

高木ら（京都府立医科大学）は、carbon monoxide 注腸投与によるラット実験大腸炎発症の抑制・治療促進効果を検討した。すでに発表者らは実験腸炎で CO ガス吸入による抗炎症作用を報告しているが、CO の全身吸入は安全性で臨床上問題があることが指摘されていた。今回は、50% CO ガスを用いて CO 溶液を作成し、それを trinitrobenzene sulfonic acid (TNB) 腸炎に注腸投与し、CO 投与群で潰瘍

形成が抑制され治療促進効果がみられた。その際、大腸粘膜の脂質過酸化、好中球浸潤、炎症性サイトカイン (CINC-1) 産生を抑制、粘膜 epidermal growth factor (EGF) receptor 発現を有意に亢進させていた。結果は CO の腸管局所での濃度上昇による消化管炎症制御の可能性を示したもので、この方法により CO の局所有効濃度を保ち、かつ全身での有害事象を回避して達成できるか興味を持たれる。

孫ら（新潟大学）は肥満細胞膜安定剤であるトラニラスト (リザベン[®]) の点眼薬を DSS 腸炎モデルに使用、腸管長の短縮抑制と組織学的改善を認めた。本剤は、すでに気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎やケロイド・肥厚性瘢痕の治療に対しても有用性を示したり、欧米で多発性硬化症や関節リウマチなどの自己免疫性疾患への応用について検討もなされている興味ある薬剤で、IBD における今後の展開が期待される。

岡本ら（慶應義塾大学）は、活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象としたレシチン化スーパーオキシドジスムターゼ (PC-SOD) の多施設共同非盲検法による臨床第 II 相試験の結果を報告した。PC-SOD は 40 または 80 mg 点滴静注を最初の 14 日間は連続、その後は週 2 回の 2 週間投与が行われた。42 例登録され、両投与群で UC-DAI 合計スコアが投与前後で有意な改善を認め、重篤な副作用もなかった。この結果は、SOD ファミリーの薬剤として世界で初めて臨床における有効性を確認したトライアルであり、今後、二重盲検試験による明らかな有用性の実証が待たれる。

〔原稿受付；2007年10月4日〕