



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.10 No.1

The Japanese Society for Mucosal Immunology

第46回 日本消化器免疫学会総会 ———— 「消化器免疫の特性解明と治療法の開発」

会期：平成21年7月23日(木)・24日(金)

会場：松山全日空ホテル (愛媛県松山市一番町3-2-1 / TEL: 089-933-5511 / FAX: 089-921-6053)

会長：恩地 森一 (愛媛大学大学院 先端病態制御内科学 教授)

【事務局】 愛媛大学大学院 先端病態制御内科学

〒791-0295 愛媛県東温市志津川454

TEL: 089-960-5308 FAX: 089-960-5310

膵臓の免疫調節

若月 芳雄 (京都大学医学部附属病院 老年内科)



第45回日本消化器免疫学会総会 (平成20年7月 於：京都 会長：吉川 敏一)

〈膵〉座長

第45回本学会一般口演で膵臓に関する二題の演題を司会した。

免疫制御機構の一般原則が、消化器系臓器各々で、どの程度に一般性があり、また各臓器に、どのような固有の調節機序が存在するのかは、興味ある問題である。膵臓は、NODマウスを用いた膵炎の研究や自己免疫性膵炎(AIP)に関する知見が集積し、膵固有の問題と、全身性免疫調節との関係が最近明らかにされつつある。

塩谷ら(滋賀医科大学消化器内科)のグループはIL-22R1の膵臓における局在を明らかにした。IL-22RはIL-22R1とIL-10R2のヘテロ二量体を形成する。IL-10R2を受容体の一部として使用するサイトカインは、他に

IL-26, IL-28, IL-29があり、またIL-22R1はIL-20, IL-24の受容体のサブユニットとして共有されている。これらのサイトカインはIL-10ファミリーと総称されているが、その産生細胞や標的細胞のプロファイル、免疫調節における役割はIL-10のそれと異なる。IL-22は主にTh17型CD4 T細胞とNK細胞が産生する。一方、IL-22R1の発現は、B, T, NK, DC, Mp等の免疫細胞に認められず、皮膚、消化管、肝臓、腎臓肺胞上皮に認められ、特に膵臓では大量に存在することがこれまで知られていた。IL-22は標的細胞のSTAT3、-5やMAPキナーゼを介するシグナルにより様々な遺伝子の発現を誘導する。特にケラチノサイトで研究が進み、静菌的蛋白の産生や、

細胞分化、細胞の遊走に対する作用が知られている。今回の発表では、免疫組織化学的に IL-22R1 は腸管上皮ではなく、ラ氏島細胞に局在するという驚くべき事実が示された。この受容体がラ氏島細胞のどのような機能に関わるのかは示されなかった。膵臓に特異的に IL-22 の受容体が多いことから、Th17 細胞の産生するリンホカインが、膵臓の内分泌機能を調節する可能性が示されたわけであり、1 型糖尿病や、慢性膵炎との関わり、あるいは β 細胞の再生との関係など、今後の展開が非常に興味深い。

生後三日目の胸腺摘出マウスでは、胃炎、甲状腺炎、膵炎、睾丸炎、卵巣炎などの自己免疫性臓器炎が起こり、その機序の解明から制御性 CD4+CD25+ T 細胞 (Treg) の存在が明らかとなった。また Treg の分化に必要なマスター遺伝子 FoxP3 の欠失した Scurfy マウスでは様々な内分泌臓器炎を起こすこと、健常マウスに Scurfy マウスの T 細胞移入でも臓器炎が起こること、ヒトの FoxP3 遺伝子変異で Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) が起こることが知られている。一方、IgG4 増加を伴い涙腺、唾液腺炎、甲状腺炎、膵炎、間質性肺炎、間質性腎炎、後腹膜

線維症など、様々な臓器の単核球や形質細胞を特徴とする自己免疫症候群を systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS) として統一的に解釈する考え方がある。ヒト AIP は膵臓のびまん性腫大、血中 IgG4 増加を伴い、ステロイド治療に反応する。IgG4 の増加が特徴的なことより、IL-4, IL-10, IL-13 等を産生する T 細胞の免疫調節異常が想定されるがその詳細は不明である。三好ら (関西医科大学第三内科) は、AIP 患者 39 例の末梢血を解析して、CD4+CD25^{high} 細胞分画が IgG4 値と相関していることを見いだした。Treg 細胞を含むと考えられる同分画が自己免疫性膵炎患者ではむしろ増加しているという興味深い結果を報告している。NOD マウスの膵炎組織、所属リンパ節では CD4+FoxP3+ 細胞がむしろ増えているという報告 (Immunity 28: 687, 2008) と軌を一にする知見かもしれない。発表者らは、むしろ CD4+CD25+CD45RA+ (naïve Treg) の減少が膵炎の発症に重要との解釈であった。疾患の重症度、ステロイド治療への反応性とこれらのパラメータとの関連が今後明らかになることを期待したい。

[原稿受付: 2008 年 7 月 22 日]

炎症性腸疾患治療開発の基礎的検討

三浦 総一郎 (防衛医科大学校 内科)



第 45 回日本消化器免疫学会総会 (平成 20 年 7 月 於: 京都 会長: 吉川 敏一)
〈下部消化管 (3)〉座長

炎症性腸疾患に対する治療には、免疫担当細胞と認識機構、サイトカインやケモカイン、転写因子あるいは組織再生など多方面にわたる観点から制御が試みられている。本セッションでは、腸炎治療開発の興味ある実験的研究が 4 題発表された。

西村ら (滋賀医科大学) は、p38 MAP kinase 阻害薬の FR167653 による DSS 腸炎マウスに対する影響を検討した。p38 MAP kinase の阻害により IL-1 β , TNF- α が抑制されることを想定しての実験であったが、予想に反して FR167653 の投与により、TNF- α mRNA 発現の亢進とともに DSS 腸炎は増悪した。一般的に p38 MAP kinase が IL-1 β や TNF- α のシグナリングを転写あるいは翻訳レベルで調節していることは周知の事実であり、細胞レベルでの機能アッセイではこれらサイトカインの抑制が認められている。ドイツの研究者らは、以前に TNBS による実験的腸炎に対して別種の MAP kinase 阻害薬 SB203580 が炎症抑制に有用であったと報告している。SB203580 には NF- κ B の阻害作用もあり、実験モデルの違いもあるので一概には論じられないところであるが、p38 MAP kinase を標的とした IBD 治療開発が注目されているのは事実である。今回の演者らの報告は p38 MAP

kinase の DSS 腸炎に関する保護的役割を想定しており、それに警鐘を鳴らすものとして興味深い。考えればこれら転写因子は炎症のみならず生理的な細胞機能にも役割を果たしているはずであり、それらの阻害を強く行うことが炎症時といえども良いかどうかについてはかねてから疑問を感じていたところである。P38 の機能を炎症時にどのようにコントロールすれば良いのかについて更なる検討が必要かと考えられた。

東ら (大阪府立大学) は、pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) 欠損マウスにおいては DSS 腸炎の増悪が認められることを報告した。PACAP は VIP と同様のファミリーに属するニューロペプチドで、免疫や炎症において大きい役割を果たしていることが知られている。今回欠損マウスにおいて、症状の増悪を認め、組織でも特に遠位大腸を中心に炎症が強くみられ、上皮細胞の欠損や炎症性サイトカインやケモカインの発現亢進を伴っていた。PACAP は VIP と共に自然免疫および獲得免疫の両方で、炎症抑制的に働く物質として知られている。すなわちマクロファージや樹状細胞からの促炎症性サイトカイン産生を抑制し、抗原提示細胞の CD80・CD86 分子の発現を抑制する、獲得免疫に関

してはTh2-タイプの反応を増強させることが知られている。これらより、細菌性ショック、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、クローン病などへの応用が示唆され、最近では慢性肺炎での重要性も報告されている。演者らの報告はこれらの流れの中で、PACAPの炎症性腸疾患の病態における保護的役割を改めて認識させる重要なデータであったと思われる。しかし一方、腸炎発症に関してPACAPの変動が関係しているのかどうかについては今後の検討が必要であろう。また、Th2-タイプの反応が働くとも言われる潰瘍性大腸炎においてもPACAPの補充が有用であるのかなど更なる検証が必要かと思われた。

孫ら（新潟大学大学院）は肥満細胞膜安定剤トラニラスト（リザベン）の注腸をDSS腸炎モデルに施行して、炎症細胞浸潤の軽減と線維化の抑制効果を示した。トラニラストは経口で有効な抗アレルギー薬であるが、その抗炎症作用が近年注目を浴びている。すなわちマクロファージからのサイトカイン産生の抑制や、間質細胞からのTGF- β やPDGF産生抑制も報告されており、アレルギー性疾患のみならず自己免疫性疾患さらに最近では増殖性糸球体腎炎などへの応用も検討されている興味ある薬剤である。議論では、この効果が肥満細胞の脱顆粒

抑制効果のみに起因しているのか、他の肥満細胞脱顆粒抑制薬（クロモグリク酸ナトリウム）での効果と比較してどうかなどの質問があった。今後、この点を含めさらに臨床応用に向けて展開されることが期待される。

河合ら（新潟大学大学院）は、DSS腸炎マウスにIL-10遺伝子発現プラスミドを注腸することにより、炎症の改善とともに、上皮や陰窩構造が保たれ、Ki67陽性細胞数の増加を認めたことから、IL-10遺伝子注腸治療の臨床応用の有望性について報告した。IL-10は抗炎症性サイトカインとして古くから炎症性腸疾患への臨床応用が期待されてきたが、未だに実現するにいたっていない。大きい理由としては、IL-10を単純に投与してもその半減期が短く効果が発揮しにくいこと、用量によって2面的な作用が出現するすなわち高用量で催炎症性に働く可能性があること、および遺伝子導入プラスミドを投与した場合の安全性の問題があると考えられる。演者らの実験では明らかに効果を得られていることから、今後その詳細な薬物動態や用量、体内にどのくらい吸収されるかなどを検討し、IBD治療応用の実現に近づけていただきたい。

〔原稿受付：2008年7月24日〕

臨床へのフィードバックが期待できる実験成績続出！

荒川 哲男（大阪市立大学大学院医学研究科 消化器内科学）

第45回日本消化器免疫学会総会（平成20年7月 於：京都 会長：吉川敏一）
〈上部消化管(1)〉座長



このセッションでは、口腔、食道、胃をフィールドにしたバラエティーに富むハイレベルの研究結果が報告された。まず、鶴見大学歯学部口腔病理の井上氏は、内分泌攪乱物質であるダイオキシン類がEBウイルスの再活性化（BZLF1遺伝子のプロモーター活性を指標）を誘導することを、培養腺上皮細胞株を用いたin vitroの実験で証明した。また、シェーグレン症候群患者の唾液で強いBZLF1遺伝子のプロモーター活性を認め、ダイオキシン受容体の転写活性が亢進していること、さらにこのような唾液中にEBウイルスDNAが検出されたことを報告した。このことは、シェーグレン症候群患者の唾液腺上皮細胞でEBウイルス複製能が亢進している可能性を示唆するものであり、新たな治療戦略につながると期待される。

順天堂大学医学部消化器内科の黒氏氏は、胃食道逆流症（GERD）の食道外病変に着目し、小村らの慢性逆流性食道炎モデルを用いて喉頭上皮にどのような変化が生じるかを検討した。その結果、施術後2週間でリンパ球浸潤が有意に多く認められたことから、GERDに伴う喉頭炎モデルとしても、病態解明や薬効評価などに有用

であるとした。頑固な慢性咳嗽や咽喉頭違和感で悩んでおられる患者の病態生理や治療戦略に資するところ大と考える。

続いて、大阪医科大学第2内科の白石氏は、GABAに胃癌細胞に対する増殖効果があることを見いだした。ヒト胃癌印環細胞株であるKATOIII細胞を用いたin vitroの検討で、GABAおよびGABA_A受容体の発現を免疫組織化学的に証明し、GABA_A受容体アゴニストの投与でBrdUの取り込みが増大することを確認している。生体では、産生された内因性GABAが、自己の細胞、あるいはパラクライン的に近傍の細胞に作用して、自動的に増殖していることを示唆する成績である。他の胃癌細胞あるいは他臓器の癌細胞でも同じ現象が見られるのか、あるいは胃の正常腺上皮細胞ではどうか、といった問題は今後の課題とされた。いずれにしても、GABA_A受容体を標的とした胃癌の治療戦略の糸口になる有意義な報告であった。

最後に、自己免疫性胃炎における自己抗体の意義について、新潟大学大学院自然科学研究科基礎生命科学分野の斎藤先生から、胸腺摘出新生仔マウスを用いた実験結

果が報告された。B細胞を有するマウスでは自己免疫性胃炎が発症し、抗FcγR抗体投与で発症が抑制、一方、抗体μ鎖遺伝子への突然変異導入でB細胞を欠くマウスでは発症しなかった。したがって、実験的自己免疫性胃炎の進行に自己抗体が関与するが、機能細胞を活性化するとと思われる自己抗体のFc部が治療のターゲットにな

りうるということがわかった。

4つの演題とも、きめ細かい実験デザインで臨床に直結する質の高い成果を収めた発表で、実りあるディスカッションで会場は大いに盛り上がった。

〔原稿受付：2008年8月5日〕

シンポジウム1：消化器疾患に対する免疫制御療法の新展開

有村 佳昭（札幌医科大学 第一内科）



第45回日本消化器免疫学会総会（平成20年7月 於：京都 会長：吉川 敏一）

〈シンポジウム1：消化器疾患に対する免疫制御療法の新展開〉座長

村上ら（愛媛大学病態制御内科）は、無胸腺マウスに発症する自己免疫性胃炎（AIG）に対する制御性樹状細胞（Reg-DC）治療の可能性を示した。Reg-DCをマウス腹腔内に投与すると胃炎はもちろん、血中胃壁細胞抗体価のみならず脾細胞のIFN-γ産生能や末梢血Foxp3陽性T細胞分画に影響を及ぼすことが示された。これらは、中枢性免疫寛容が末梢性免疫寛容で一部代替可能であること示唆するが、同時に臨床応用の難しさを痛感させられるものである。Immunocompetentなモデルでよりの絞った細胞治療の開発が必須であり、今後の研究の進展に期待したい。

石黒ら（名古屋大学消化器内科）は、酢酸ナトリウムを用いた新しい免疫抑制療法について報告した。酢酸ナトリウムの作用点が、NFATと核内輸送体importinの結合阻害であることを見出し、すでに注腸薬の第一相臨床試験を行っている点で注目される。酢酸ナトリウムは副作用の少ない安全な治療薬である一方、半減期が短く有効性がどうか、既存の免疫抑制薬との位置づけなど、免疫制御療法として乗り越えなければならない課題が山積している。しかし、臨床試験の困難な第一歩を踏み出した点は高く評価されるべきであろう。

片倉ら（福島県立医大第二内科）は、1型INFの産生障害がIBDの発症要因の一つであるとの仮説に基づき、形質細胞様樹状細胞（pDC）治療とIBD患者PBMCにおけるTLR9反応性、TLR9 SNPsについてそれぞれ検討した。未だ少数例の検討であり今後の解析を待つべきではあるが、1型INFの産生障害がUC病態形成におけるimmunoinflammationの結果が原因かの議論にとどまらず、1型INFと腸管炎症自体に対する基礎研究および臨床研究成果には議論が多いところである。仮説検証におけるオリジナリティーの高い研究成果を期待したい。

渡辺ら（大阪市立大学消化器内科）は、純粋な臨床的検討を発表した。臨床的表現型のうち、とくに内視鏡所

見に焦点を当ててInfliximabの有効性に関わる表現型を明らかにすることを目指し、CDに対する有効な治療戦略に関しても検討を加えている。残念なことに基礎研究者の視点からのアドバイスはなかったが、内視鏡はわが国の得意技の一つであり、形態学と基礎研究の協調もおもしろいのではないかと感じさせられた。

以上が、私が担当させていただいた4演題であるが、残念ながら各個別研究間に有機的なつながりを見出せないで総括するのはむしろ困難である。そこで、シンポジウム1「消化器疾患に対する免疫制御療法の新展開」の全体を通して看過されるべきでない問題点を基礎および臨床の両面についてそれぞれ1点ずつ挙げるのが、今後の発展につながると信じて総括の責を免れたい。まず基礎研究から振り返ってみると、研究テーマ自体独創性に欠けており、科学としては重要としても臨床応用に程遠い感が否めない。つまり、研究テーマがそのままヒトの臨床に通用するものか、あるいはどうしたら通用するのか、初心に戻って今一度確認作業が必要ではないか。一方、臨床面にしても、その切り口、アプローチといったことを、まずは工夫すべきであり、そうでなければあつという間にヒトというブラックボックスの迷路に迷い込んでしまい、優れた基礎研究者も恐れをなして、それを見て見ぬふりをせざるを得ないのが現状であろう。もっとも基礎研究者にできることはその複雑極まりないヒトという迷路のなかでは、一方向の道筋を指し示すことができるに過ぎないのではあるが、実際どこにshort-cutがあるのかわからないのでそれはそれで重要である。つまるところ基礎と臨床のお互いがさらに歩み寄り共通の研究テーマを掲げることが、独自の視点からの現状打破につながり、患者に対して福音となる真の意味での「新展開」の第一歩に思えてならない。

〔原稿受付：2008年8月30日〕