

NewsLetter Vol.10 No.2

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

消化管炎症の制御に関わる因子

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 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 (4)〉座長

このセッションの前半では炎症性腸疾患の病態解明と治療法開発を念頭において、下部消化管炎症の *in vivo* モデルでの開発研究中化合物の効果が検討された。また、後半では *in vitro* モデルでの炎症に関わる病態解析結果の発表があった。

マトリックスメタロプロテアーゼ MMP はそのゼラチナーゼ・コラゲナーゼ活性により炎症時の組織再構築に関わる分子として、様々な病変で発現上昇がみられる。その活性の発現には、プロテアーゼによる活性化機構も重要である。炎症性腸疾患においてはとくに MMP-9 の関与が知られている。石田らは、セリンプロテアーゼであるキマーゼが MMP-9 活性化能を持つことに着目し、その阻害剤を利用してマウス DSS 腸炎モデルへの効果を解析した。その結果、阻害剤 NK3201 が DSS 腸炎に有

効であることが示されている。ヒト病変でのキマーゼの重要性の検証が今後の課題と思われる。また、血小板凝集抑制作用等の抗炎症作用が知られている EG626 のプロドラッグ SHI-219 投与によってもマウス DSS 腸炎の軽減がみられた (村野ら)。これもまた、ヒトのどのような病変・疾患に有効であるのかマウスモデルでのメカニズム解析とヒトにおける炎症メディエータ発現結果に基づいて、その予想される効果を外挿しつつ検討すべきものである。治験をめざす上で、副作用予想の観点からもより詳しいメカニズム研究が望ましい。

後半の 2 つの演題は、極性を示すヒト大腸癌細胞株を用いた *in vitro* study である。尾曲らは 2 本鎖 RNA (dsRNA) は TLR3 を介して NF- κ B 系を活性化し、ICAM-1 の発現を増強することを報告し

た。ICAM-1 がウイルス受容体として機能するというこの他に、上皮細胞での接着分子の発現というこの現象が生体防御あるいは自然免疫という点から生理学的にどのような意味を持つのか、興味を持たれる。また谷田らは IL-8 による刺激が、GPCR を介して膜型メタロプロテアーゼ ADAM10 を活性化し、EGF 受容体のリン酸化をもたらしとともに、EGF リガンドの放出を促すという一連の応答を propose した。最終的には細胞増殖の亢進をもたらしということであるが、IL-8 の炎症における組織修復機構への直接的な関与を示唆する結果で、炎症発癌における役割が証明されればその意義は大変大きいと思われる。

[原稿受付：2008 年 9 月 11 日]

H. pylori 関連胃炎での免疫の果たす役割

後藤 秀実 (名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科)



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)
〈上部消化管 (2)〉座長

今学会においては、私は「上部消化管 (2)」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 演題すべてが *H. pylori* 関連胃炎での免疫に関する発表で、演題 5

と 6 はインターロイキンに関する検討、演題 7 が宿主免疫応答に関する検討であっ

た。以下に各演題について私の考えも含め概説する。

演題5は、*H. pylori*による胃炎に対するIL-17の抗炎症作用について検討した発表であった。演者らが抗IL-17中和抗体を投与することによりTh1系サイトカインであるIFN γ が2.6倍に上昇し、好中球浸潤を示すMPO活性も2.1倍に上昇することから、IL-17はTh1細胞の分化を抑えかつ抗炎症作用を有することを明らかにした点は非常に興味深い。しかし、なぜTh1系のサイトカインであるIL-12には影響がなかったのか？IL-17がTh1細胞の分化を抑えているとするならばIL-12の産生も上昇すべきではないかとも考えられる。また、対照群に対しても非活性の抗体（例えば同じclassのIgG）の投与は行っているのか？IL-17に抗炎症作用があるとすればIL-17の投与により*H. pylori*胃炎は改善するのか？などの問題点も生じてくる。今後上記で述べたような問題を検討していただき、さらに研究を発展させていただきたい。

演題6は、*H. pylori*関連胃炎におけるProtease activated receptor (PAR) を介す

るIL-8産生を検討した発表であった。本発表は胃粘膜生検組織と胃癌由来MKN45細胞を用いて、PARとIL-8の発現を検討し、両者が相関していること、さらにプロテアーゼ阻害剤、PAR中和抗体、siRNAによってPARの発現が抑制されるとIL-8の産生も抑制されることを明らかにされた点では非常に興味深い。しかし活性化する*H. pylori*由来のプロテアーゼが具体的に同定されているのか？PARの活性化からIL-8発現に至る経路としてどのような経路が考えられるのか？これまで*H. pylori*の様々な構成成分、例えばLPSなどがNF- κ Bの活性化を介してIL-8の発現上昇に関与していることは指摘されているが、*H. pylori*由来のプロテアーゼの関与はそれらと比較してどの程度のものか？など、まだまだ検討すべき課題も多い。今後のさらなる研究の発展を期待したい。

演題7は、*H. pylori*感染に対する宿主免疫応答でのTSLPの役割について検討した発表であった。*H. pylori*はヒト胃粘膜上皮細胞株でthymic stromal lymphopoietin (TSLP)とMIP3aの発現を誘導した。そして、その培養上清を用いるとDC

の活性化を誘導し、CD4 $^{+}$ T細胞をTh2細胞に分化させることを明らかにされた点は非常に興味深い。しかし、DCの活性化の誘導とCD4 $^{+}$ T細胞のTh2細胞への分化が、実際に培養上清中のTSLPによる作用であることを確認するため、中和抗体などを用いて確認されているのか？また、TSLPのみでDCの活性化を誘導し、CD4 $^{+}$ T細胞をTh2細胞に分化誘導することは可能なのか？*H. pylori*陽性胃炎では陰性胃炎と比べ胃粘膜のTSLPの発現は更新しているのか？など、まだまだ検討すべき課題も多い。今後のさらなる研究の発展を期待したい。

今回の私が担当した演題についてまとめると、各演題ともすべて素晴らしい内容である。しかし、本文中にも私が考えただけでも各演題において検討すべき課題が多々あり、これらを解決する必要がある。各演者には今後のさらなる研究を期待するとともに、*H. pylori*関連胃炎での免疫の果たす役割と病態を解明していただきたい。

〔原稿受付：2008年9月27日〕

炎症性腸疾患の病変部における免疫調節機構

松本 馨之（兵庫医科大学 内科学 下部消化管科）

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(2)〉座長



炎症性腸疾患の病因病態の解明に関し、現在は遺伝子改変マウスなどを用いて、種々の免疫担当分子やシグナル伝達分子の関与が明らかになりつつある。しかしながら、実際のヒトの炎症性腸疾患において、このような分子の異常がどのように関与しているのかに関する報告は多くない。このセッションでは、実際の炎症性腸疾患患者における病態の研究報告が行われた。

橋本らは「炎症性腸疾患における白血球除去療法とIL-17」に関する発表を行った。従来炎症を巡るキーサイトカインとしてはIFN- γ やTNF- α 等が考えられてきた。ところが近年、IL-17を産生する細胞が病変部における免疫応答の惹起や炎症反応の活性化により重要であることが明らかとなってきた。また、Th2に関連すると考えられてきた潰瘍性大腸炎でも実際にはTh1やその制御に当たるTh17が重要な役割を果たしているようである。橋本らの研究は、炎症性腸疾患の治療法である白血球除去療法の前後において、末梢血単核球がIL-17を

産生する能力を比較検討したものであり、治療後の白血球においては、IL-17産生が低値になることを報告した。この結果は、白血球除去療法の作用機序の中にIL-17抑制を介したTh17の抑制系が存在することを示唆するものであった。しかしながら、炎症性腸疾患のどのような病態の場合にTh17がより重要な役割を果たすのか、どのような病態で白血球除去療法を行うことがより有効なのか、どのような機序によりIL-17産生抑制が惹起されるのかなど、まだ解明すべき点も多い。

塩谷らは「炎症性腸疾患病変粘膜におけるIL-32 α 発現の検討」というタイトルで、炎症性腸疾患患者由来の大腸上皮細胞におけるサイトカインの産生状態を、免疫組織化学的に蛋白レベルで定性的に、real time PCRでmRNAの変動を定量的に検討すると共に、その機序に関してはセルラインを用いて検討し報告した。腸管の上皮細胞は、従来から炎症性サイトカインの産生やIL-7等の免疫応答の調節に重要なサイトカイン

産生を介して腸内の免疫応答や環境維持に重要な役割を持つことが知られている。塩谷らの報告は、さらに上皮細胞がIL-1 β やTNF- α などの炎症性サイトカインによりIL-32 α を誘導されること、その機序としてNF- κ Bなどがあることを示した。クローン病などの炎症性腸疾患ではTNF- α を介したNF- κ Bの活性化が重要であることが知られており、その調節に上皮細胞が関与する可能性を示したものとして興味深い。

細見らは「炎症性腸疾患におけるGhrelinおよびGhrelin receptorの発現についての検討」に関して報告した。グレリンは成長ホルモンに関する分泌促進作用を持つ。一方、近年炎症性腸疾患の治療において、成長ホルモンが有効であるという報告や、種々の細胞や組織の修復因子が有効であるという報告がある。細見らは、免疫組織学的検討により、炎症性腸疾患においては、大腸粘膜内でマクロファージやT細胞がグレリンの産生とグレリンレセプター発現の亢進がみられることを報告した。グレリン

は抗炎症作用を持つことから、クローン病における組織修復や免疫応答の是正に関与していることが示唆された。今後、このような発現が実際のクローン病の治療効果予測や予後予測に役立つのかなど臨床経過に関係した検討も望まれる。

柄川らは、「潰瘍性大腸炎患者における

T細胞アナジの検討」に関する検討を報告した。ユビキチンリガーゼを介したT細胞のアナジの解析を目的として、炎症性腸疾患におけるT細胞におけるGRAILなどの発現が検討された。その結果、寛解期にあって過剰な免疫に抑制がかかっていると思われる状態では、GRAILの発現が充

進していることが報告された。このような結果は、潰瘍性大腸炎の寛解維持機構の一つとしてT細胞のアナジが関与していることを示すものであった。今後、ユビキチンリガーゼ発現長期予後などに関する検討が望まれる。

〔原稿受付：2008年10月6日〕

腫瘍と免疫

樋口 和秀 (大阪医科大学 第二内科)



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)
〈腫瘍〉座長

癌と免疫に関連した2演題の座長を担当した。明海大学歯学部の中田らの報告は、podoplaninに関するものである。Podoplaninは、細胞膜に存在する糖タンパク質で、リンパ管内皮に特異的に発現するマーカーとして知られている。また、癌細胞上のpodoplaninによる血小板凝集活性の発見から約20年経った2007年になり、ようやく血小板上のpodoplaninレセプターの同定がなされた。近年、細網細胞や濾胞樹状細胞のほか、筋上皮細胞などにもpodoplaninの発現がみられる。種々の腫瘍にその発現を認めることから、腫瘍の発育・進展に関与する可能性も考えられている。本発表では、多形性腺腫に対し、podoplaninの局在を検討している。正常唾液腺では、一部の筋上皮細胞の細胞膜および細胞質にpodoplaninの発現を認め、一方、多形性腺腫における

podoplaninの発現は、一部の上皮様、紡錘形の筋上皮細胞に強陽性を示したが、形質細胞様、明細胞様の筋上皮細胞には陰性であった。このように、podoplaninの発現は、腺腫と正常細胞で異なることから、癌化、進展に関わっている可能性が考えられる。今後さらなる検討が期待できる。

一方、癌に対する免疫療法は、手術療法、化学療法、放射線療法とならび、第4の癌治療法として期待されている。現在、一部を除き、ほとんどが研究段階で、一部は臨床試験として行われている。その治療法は、LAK療法(リンフォカイン活性化キラー細胞療法)、TIL療法(腫瘍組織浸潤リンパ球療法)、CAT療法(活性化自己リンパ球移入療法)などがある。これらの免疫療法は、単独というより、他の手術療法、化学療法、放射線療法、温熱療法などと併用す

ることで効果が期待されている。今回、京都府立医科大学の岡山らは、高度進行消化器癌に対する免疫治療の効果について検討している。免疫療法としては、ワクチン療法と細胞性免疫療法を行っている。その結果は、免疫療法を行った群において、生存曲線の延長を認め、各種免疫学的指標(サイトカインの変動、PBMCの亜分類、NK活性、LAK活性など)の改善も認めた。このように、温熱・免疫治療は、ある一定の効果を発揮する可能性はあるが、一方、各種指標が改善しているにもかかわらず臨床効果が得られない場合も多い。この病態に、癌の免疫逃避機構の関与が示唆され、今後免疫療法や、温熱療法の逃避機構への関与についての検討なども望まれる。

〔原稿受付：2008年10月9日〕

顆粒球と消化器免疫

坪内 博仁 (鹿児島大学 消化器疾患・生活習慣病学)
内藤 裕二 (京都府立医科大学 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)
〈ミニシンポジウム〉座長



坪内博仁



内藤裕二

本ミニシンポジウムでは顆粒球と消化器疾患に話題をあて、4名の先生方に講演をお願いした。

根本(東京医科大学)は、腸炎惹起性メモリーT細胞と顆粒球造血系のクロストークに焦点をあてた。いわゆるCD45RB^{high} Transfer腸炎モデルにおいて、著明にCD11b⁺ Gr-1^{high} 顆粒系造血が亢進し、顆粒系造血サイトカインが増加していることを示した。臨床における重症型潰瘍性大腸炎において顆粒球増加が観察されたり、顆粒球除去療法が有効であることに関連する貴重な報告である。

上小鶴(兵庫医科大学)は、顆粒球除去

療法の臨床的有効性予後予測因子の検討の中から、末梢血免疫抑制性T細胞(TR)が有用である可能性を明らかにした。TRが低い症例ではNon-responderとなる可能性が高いことより手術治療も含めて慎重な経過観察が必要であることを示す臨床的にも貴重な報告であった。

橋元(鹿児島大学)は、潰瘍性大腸炎に対する血清プロテオミクス解析から同定した好中球ペプチド(HNP1-3)を紹介した。HNP1-3は潰瘍性大腸炎の診断、活動性評価に有用なバイオマーカーであるだけでなく、大腸粘膜上皮細胞の増殖に関与することとも明らかとなりつつあり、今後の展開が

期待される結果であった。

鈴木(東邦大学)は、顆粒球除去療法(GCAP)前後でのサイトカイン、顆粒球toll-like receptorの発現を比較した。その結果、活動期潰瘍性大腸炎患者では血中インターロイキン-8濃度が上昇し、顆粒球TLR-2発現が低下し、GCAP療法後にそれらが改善することを明らかにした。これらの結果は、潰瘍性大腸炎患者における自然免疫応答異常を示すものとして極めて興味深いものであった。

〔原稿受付：2008年10月14日〕



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)

〈肝(2)〉座長

このセッションにおいては、3 題の演題が討議された。テーマは全く異なるものがあるが、各々興味深い演題であった。

演題 21 は、愛媛大学先端病態制御内科の阿部雅則氏が「栄養障害時の HB ワクチンに対する反応性低下と樹状細胞の役割」という演題を発表した。従来より経験的に低栄養状態においては、免疫応答が低下しているということは明らかであったが、低栄養状態下における HB ワクチンを用いた特異的免疫応答の低下機序を解明した報告である。食事制限により、慢性栄養障害モデルマウスを作製し、HB ワクチンを投与し免疫応答を詳細に検討した。予想通り、慢性栄養障害モデルマウスでは HBs 抗体産生が低下しており、この原因と

して樹状細胞の数の減少と機能低下が深く関与していたとする報告であった。

演題 22 は京都大学の中村肇氏が「チオレドキシン結合蛋白 2 ノックアウトマウスでの非アルコール性脂肪肝炎抑制」という演題を発表した。最近注目を浴びている NASH に関する演題である。NASH は現在のところ two hit hypothesis で進行すると考えられているが、その second hit としての酸化ストレスに関する問題である。抗酸化ストレス蛋白であるチオレドキシンはレドックス制御に重要な働きをしているが、その結合蛋白をノックアウトすることにより、二次的な酸化ストレスの発生が抑制され脂肪肝炎の発症が抑制されることを明らかにした。NASH の病態を理解する上

で重要な示唆を与えるものであった。

演題 23 は北里研究所の戸田京子氏が「肝癌細胞株と血管新生についての検討」という演題を発表した。vitamine K2/IFN の併用で肝細胞株に抗腫瘍効果があることが報告されているが、今回は同様の系で血管新生抑制効果を検討している。この併用により、HepG2 よりの PIVKA-II や VEGF 産生を抑制することにより血管新生を抑制することが示された。

3 演題とも臨床に基づいた演題で、病態の理解や治療法の開発につながる研究であり、さらなる発展を期待したい。

〔原稿受付: 2008 年 10 月 24 日〕

消化器疾患における自然免疫・獲得免疫のクロストーク

日比 紀文 (慶應義塾大学医学部 消化器内科)



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 2〉座長

シンポジウム 2 は“消化器疾患における自然免疫・獲得免疫のクロストーク”のタイトルで行われた。大阪大学の笹川らは肝癌に対する腫瘍免疫における NKT の機能役割について報告した。腫瘍免疫分野では腫瘍特異的抗原のスクリーニングとそれによる CTL 誘導、NK 細胞の活性化、樹状細胞の抗原提示能の賦活化などが研究されており、いかに抗腫瘍免疫を効率的に活性化させるかが課題となっている。筆者らの報告した NKT 細胞は CD1d を発現し、そのリガンドである α -GalCer で活性化を受ける。一般に NKT 細胞は抗腫瘍性にも免疫制御性にも機能する多面性を有するが、本報告は NKT 細胞活性化による樹状細胞—CTL 誘導の効率的誘導の可能性について言及したものである。NKT 細胞を抗腫瘍免疫に用いる治療法はすでに肺癌などでも試されており、免疫賦活化以外にも腫瘍に対する直接作用の可能性も報告されている。ぜひ肝癌でも臨床応用に結びつけてもらいたい。

旭川医科大学の伊藤らのグループはこれまでパネート細胞から分泌されるデフェン

シンの抗菌作用とクローン病におけるその機能異常について報告してきているが、今回の報告はデフェンシンの新たな作用として樹状細胞の遊走能への影響、上皮細胞からのサイトカイン産生能を明らかにしたものである。炎症性腸疾患の病態研究において近年、上皮細胞と免疫細胞のクロストークが注目されてきており、本研究もパネート細胞から分泌されるデフェンシンが上皮細胞や免疫系に対する直接作用を有することを示したもので興味深い。今後のマウスモデルやヒトでの研究成果が期待される。

弘前大学の川口らは上皮細胞内に存在する dsRNA 認識分子である RIG-I の発現および機能解析を行い、炎症性サイトカイン刺激により上皮細胞株の RIG-I 発現が上昇することを示した。さらに演者らは IL-KO マウスやクローン病においても上皮細胞や単核球細胞において RIG-I が上昇していることも明らかにした。今後は RIG-I が腸管免疫に与える影響や病態への関与などの解明が期待される。

京都大学の武田らはプロバイオティクス BB536 の潰瘍性大腸炎の治療効果とその作

用機序について報告した。本グループはこれまで BB536 の潰瘍性大腸炎に対する臨床効果を報告してきたが、今回 BB536 が上皮細胞のタイトジャンクション蛋白の発現を増強するとともに Th-2 サイトカインである IL-4 や IL-13 の産生を抑制することを明らかにした。特に IL-13 は潰瘍性大腸炎の病態に関わる key サイトカインとして注目されており、プロバイオティクスの新たな機序として注目される結果である。

今日の消化器疾患における粘膜免疫・肝免疫・腫瘍免疫の研究において自然免疫機構の解明は最もホットな課題である。さらに自然免疫と獲得免疫は独立したものではなく、相互に作用して個体の免疫機構を維持している。各々を独立に研究するのではなく、両者のクロストークを解明する優れた成果が世界で発表されてきている。その点で“消化器疾患における自然免疫・獲得免疫のクロストーク”というシンポジウムはまさにタイムリーであり、発表施設にはぜひ継続的な研究をお願いしたい次第である。

〔原稿受付: 2009 年 1 月 6 日〕