

NewsLetter Vol.12 No.2

腫瘍免疫と臨床応用について

有村 佳昭 (札幌医科大学 内科学第一講座)



第47回日本消化器免疫学会総会 (平成22年7月 於：大津 会長：藤山 佳秀) 〈腫瘍〉座長

第47回日本消化器免疫学会は滋賀医科大学 藤山佳秀教授会長のもと大津にて成功裏に開催された。私は、7月8日一般演題「腫瘍」のセッションを担当させていただいた。たとえ偶然としても口腔、胃、胆道、膵、大腸癌と多岐にわたる消化器領域と全く異なる内容の検討であった計5演題をまとめて解説することは困難であり、個別にコメントすることをご容赦いただきたい。

金沢大学の木村先生からは、胆道癌における最近話題のIgG4陽性形質細胞浸潤の意義についての報告があった。IgG4陽性細胞の浸潤量の評価そのものの基準が未だあいまいであり、統一を図ったうえでの検討が必須ではある。しかし、IgG4陽性細胞浸潤が目立つ症例では、FOXP3陽性Tregの浸潤が多く、宿主の免疫監視機構から腫瘍のエスケープに寄与している可能性を示した。アレルゲン特異免疫療法でのレアギンのIgG4へのクラススイッチを考えた場合、担瘤宿主が少量の腫瘍抗原に絶えず曝露された続けた結果と考ええると興味深く、腫瘍免疫におけるIgG4陽性形質細胞の意義をさらに追及し、例えばIgG4のバイオマーカーとしての臨床応用の可能性

があろう。

明海大学歯学部宮崎先生からは、子宮頸癌ワクチンで最近注目されているハイリスク型HPVと歯周病と口腔癌進展についての報告があった。オーラルフローラのみならず、ウイルスの関与が示唆され、外界と直接交通する口腔内を清潔かつ健康に保つことが、歯周病ひいては癌を含めた万病を予防する第一歩であることを示唆しているように思う。

札幌医大の中垣先生からは、骨髄間葉系幹細胞(MSC)と大腸癌の関連についての検討が報告された。異種移植という非病理的、非生理的条件では、MSCは血管新生に関わる腫瘍間質(周皮細胞)を提供することが示され、学問としては興味深い。しかし、今後MSCのヒトへの臨床応用に向けた前臨床試験として、より生理的条件下でのMSCの発癌に対する作用を直接解明する必要がある。

名古屋市立大学の尾関先生からは、IL-8のEGFを介する細胞増殖を標的とした癌治療戦略が報告された。会場での議論のごとく、このtrickyともいえるシグナル伝達の発癌における意義や位置づけなくして、その臨床応用は難しく、基礎研究から臨床

研究への応用の難しさを改めて痛感させられた。

最後に札幌医大の細川先生から、膵癌に対する癌抗原ペプチドの第一相臨床試験のpromisingな成績の発表があった。特筆すべきは、この試験が、metastaticな膵癌を対象にしている点と腫瘍特異抗原(Cancer-testis antigen)でなく、血管新生にかかわるVEGFR2を抗原ペプチドのターゲットにしている点であり、両者を勘案するとその効果には目を見張るものがある。多数例での検討結果と宿主の免疫反応とペプチドの有効性の関連およびその機序解析が待たれる。

今回のセッションには、奇しくも基礎研究から臨床研究へ橋渡しの各段階の研究が出揃っているようにも思える。しかし、未だヒトを意識した前臨床試験が少ない、あるいは、その意識はあっても純粋な学問的興味から臨床応用へよくデザインされた研究とはお世辞にもいえない段階の研究が多い。前臨床試験の充実が今後さらに重要性を増すのは自明であり、腫瘍領域のみならず消化器免疫全般において、臨床応用を目指したさらなる発展を期待したい。

〔原稿受付：2010年8月25日〕

肝

坂本 直哉 (東京医科歯科大学 分子肝炎制御学講座)



第47回日本消化器免疫学会総会 (平成22年7月 於：大津 会長：藤山 佳秀) 〈肝〉座長

本セッションでは肝免疫の基礎・臨床に関する4演題の発表があり、盛んな質疑が交わされた。

B lymphocyte activating factor (BAFF)

はTNFファミリーに属する分子で、B細胞の分化や生存に関与している。第26席の樋本氏は、C型慢性肝炎症例を自己免疫現象を伴う例・伴わない例に分類し血清

BAFF値測定を行った。その結果自己免疫現象を伴うC型肝炎群では伴わない患者群および健康者と較べ有意にBAFF値が高値であった。これらの結果から血清BAFF値

はC型肝炎における主要な肝外病変である自己免疫現象に深く関与している可能性があると結論付けている。BAFFはAIHやPBCなどの自己免疫性肝疾患患者で上昇することが既に報告されており、B細胞の関与する病態に関わっていることが示唆されている。今後はBAFFが臨床的あるいは病態生理学的にどのような意義があるのか、研究の展開が期待される。

第27席の中本氏は、肝における慢性感染症、肝移植等の際にみられる肝免疫応答の特殊性、つまり免疫寛容のメカニズムを解析するため、マウス肝組織内のNKT細胞、plasmacytoid DC (pDC) および myeloid DC (mDC) を分離しその表面マーカー、活性化能、抗原提示能を解析し、mDCに抑制性の機能が存在することを見いだした。肝免疫寛容のメカニズムに関しては抑制性T細胞 (Treg) やPD-1などの関与が報告されているが、DCに着眼した点は興味深い。肝のDCは他の臓器のDCと比べその

成熟過程に差があるのか、このような細胞は肝で選択され分化するのか、リンパ節や骨髄などから動員されるのか？などが今後解明すべき点と思われた。

第28席高橋氏は国際AIHグループにより改訂された自己免疫性肝炎新スコアリングシステムと旧システムのAIH診断における差異を219例のAIH症例データを用いて診断能の比較を行った。AIHの国際スコアリングシステムは2008年に改訂が行われ、診断項目の大幅な簡略化がなされた。従来より運用が簡素になった反面旧スコアリングシステムとの食い違い例とその判断に関して日本の症例では現在まで十分に検討されていなかった。今回の結果によるとAIHの確診、疑診例は90%が一致したのに対し、非典型例、特にIgG、抗核抗体低値例などでは非診断と判定される例が多く、臨床像から総合的に判断することが必要であった。

肝細胞壊死に伴う炎症反応の惹起、ある

いは酸化的ストレスなど種々の刺激によって、Kupffer細胞が活性化され、各種のサイトカインが放出されるが、この主たる供給源はKupffer細胞である。このうち肝星細胞の活性化、増殖に重要であることがすでに知られているのが、TGF- β とPDGFである。第29席福西氏は、Zuckerラットに、長時間、二糖類の豊富な飼料を摂取させると、肝の脂肪変成に加えて、炎症細胞浸潤を伴うことなくTNF α 、TGF- β などの発言誘導を介して線維化をきたすことを示し、NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) の肝線維化進展過程において炎症を介さない機構が存在することを示した。TGF- β 1には肝星細胞の活性化作用、筋線維芽細胞での細胞外マトリックス産生促進作用、筋線維芽細胞でのPDGF受容体発現を亢進させる。炎症のない状況で、星細胞が活性化し線維化が進展する機構は今後明らかにすべきと考えられた。

〔原稿受付：2010年8月3日〕

Bench to Bed の接近を図る

銭谷 幹男 (東京慈恵会医科大学大学院医学研究科 器官病態・治療学 消化器内科)

第47回日本消化器免疫学会総会 (平成22年7月 於：大津 会長：藤山 佳寿)
(シンポジウム2：肝胆脾疾患の免疫病態の新たな展開) 座長



シンポジウム2では肝・胆・脾における免疫病態について、各臓器別に発表が行われた。司会の不手際で、全体討論を行うことがかなわなかったことをお詫びする。しかし、各演題については、有意義な討論がなされた。

坂本らはC型肝炎に対するInterferon治療感受性にIL-6誘導性SOCSが関与することをC型慢性肝炎症例から分離したGenotype2bウイルスゲノムを用いて作成したキメラウイルスを用いて示した。C型肝炎ウイルスの慢性感染状態性率と、治療抵抗性機序の一つとして重要な細胞内機構を示したものであるが、わが国で感染率が高く、かつ治療抵抗性が強いGenotype1bでも同様であるかについての検討が次の課題であり、これら知見を基にした新たな治療方策が待たれる。

高木らは、わが国でも増加傾向にあるC型肝炎硬変に対する肝移植後のHCV特異的免疫応答をELISPOT法で検討した。肝移植後は拒絶反応予防のため投与される免疫抑制薬の影響によりHCV再感染、再活性化が大きな問題となっている。この研究で

はHCV特異的T細胞応答は肝炎の炎症反応が低下した状態でむしろ強力であることが示された。移植後のインターフェロンをはじめとする抗ウイルス治療と免疫抑制薬との相互関係と、より有効な治療法を確立するうえで勘案すべき結果であり、今後の更なる臨床的発展が期待された。

東谷らは樹状細胞に発現し調節性T細胞誘導に関与することが示されているトリプトファン代謝酵素(IDO)についてC型慢性肝炎症例で検討を行い、患者単球由来樹状細胞に誘導されたIDOが調節性T細胞誘導に関与していることを明らかにした。この現象は単球由来DCのみの現象なのか、DC一般に認められる変化なのか、肝という免疫臓器の内部ではどのような調節機構で病態との関わりは如何など、次の研究に繋がる発表であった。

金沢大の佐々木は従来から検討を進めている細胞老化の研究をさらに進め、PBCでは老化胆管細胞がケモカインを介し、胆管病変の免疫病態形成に関わる事実を示した。老化自体が新たな免疫応答を惹起する事実は興味深く、高齢化が進むわが国にお

いては、こうした研究の更なる発展が重要である。

帝京大学の田中からは、PBCにおけるGWAS解析の国際比較を示した。欧米症例とわが国症例では今回の解析では遺伝素因が異なることが示されたが、病態はほぼ同一であり、その相違は何を規定するかなど、多くの課題がさらに出現する状況である。GWASの方法論、症例選択、症例数などについてもGWASの方法論の進歩にあわせより詳細な検討が今後重要である。

京都大学の渡部らは抑制性共刺激分子PD-1遺伝子欠損マウスに由来する自己免疫疾患モデル作成方法として用いられている新生仔胸腺除去を施行し、Treg除去を加えることにより肝臓の広範壊死が惹起されることを報告した。興味あることに、本モデルではCD4陽性T細胞の活性化と肝への浸潤が発症トリガーとして重要であり、従来から報告されているTh1、Th2型免疫応答依存とは言えないという事実も明らかになった。自己免疫性肝炎の発症・進展機序の解明に寄与する新たなモデルとしてその更なる解析が大いに期待される内容

であった。

以上シンポジウム2の司会部分について概説したが、一時距離が伸びたように感じられたBench to Bedがまた、近づき始めた感触を得ることができる発表がなされた

印象を深くした。基礎免疫研究で得られた事実が臨床に還元され、病態解明ひいては治療方策の確立に繋がることは医学の重要な使命である。今回のシンポジウムはその一端を、発表者の努力により拝見すること

ができた。各発表者、共同研究者の今後の更なる発展とBedへのアプローチを強く期待したい。

〔原稿受付：2010年9月30日〕

肝胆膵疾患の免疫病態の新たな展開

岡崎 和一（関西医科大学 内科学第三講座(消化器肝臓内科)）

第47回日本消化器免疫学会総会（平成22年7月 於：大津 会長：藤山 佳秀）
〈シンポジウム2：肝胆膵疾患の免疫病態の新たな展開〉座長



自己免疫性膵炎を中心とした膵炎と免疫に関する3演題と肝細胞がんに対する抗体療法について司会をした。最近、AIPの国際的分類として1型AIP (LPSP) と2型AIP (IDCP) の2つの重型の存在することが提案された。前者には胆管、唾液腺などの外分泌臓器に膵病変に類似する病変がしばしば認められることより、IgG4関連疾患との概念も提唱され、全身性疾患の膵病変である可能性が指摘されている。2型例はアジアには極めて稀であり、その臨床像も不明なため、診断法も確立されておらず、現状では病理組織でないと確定できない。内田らは、IgG4関連疾患である1型AIPの発症機序に胸腺由来のナイーブ制御性T細胞 (naïve-Treg) の減少が関連する可能性のある一方で、IgG4産生亢進には末梢で誘導される誘導性メモリー制御性T細胞

(inducible-Treg) の増加によるIL-10分泌亢進の関与する可能性を報告した。さらに山西らは、1型AIPにおける血中BAFF濃度を測定し、高値とともにステロイド治療により低下したことから、他の膵疾患との鑑別やステロイド効果の判定に有用であることを報告した。1型AIPでは病変局所におけるTh2型免疫反応が有意であることが報告されており、病態形成に関与する可能性があり、今後の検討が期待される。佐伯らは、急性膵炎のモデルであるセルレイン膵炎マウスの病態における自然免疫と獲得免疫に重要なマクロファージの中核関与について検討した。膵臓には、樹状細胞やマクロファージなどの自然免疫に関わる細胞が存在し、炎症時には膵内マクロファージの増加・活性化とともに、膵外から遊走する炎症性マクロファージが膵炎発症と増悪

に関わることを明らかにし、膵酵素による自己融解だけでなく免疫の重要性が示された。現在、発症機序の不明な重症膵炎の病態解明への発展が期待される研究である。

佐々木らは、in vivo, in vitroにおけるIFN投与により肝がん細胞の線維芽細胞増殖因子受容体1 (FGFR-1) の発現が亢進する一方、正常細胞では変化のないことに着目して、FGFR-1に対する抗体療法を開発し、その有用性について報告した。今後、探索医療における臨床応用への可能性が期待される。

いずれの発表も、各病態における免疫の関連性と、それらの解明が新規治療法の開発につながることを期待される有意義なものであった。今後の発展を期待したい。

〔原稿受付：2010年12月13日〕

炎症性腸疾患治療の分子標的を探る

光山 慶一（久留米大学医学部 内科学講座 消化器内科部門）

第47回日本消化器免疫学会総会（平成22年7月 於：大津 会長：藤山 佳秀）
〈シンポジウム1：炎症性腸疾患治療の分子標的を探る〉座長



後半の6演題は、主としてヒトIBDに関する報告であった。

滋賀医科大学の児堀綾子氏は、IBD患者の腸粘膜でのIL-33発現を検討し、IL-33が活動期UCのみで特異的に増加していることを報告した。これまでにUCのみで増加するサイトカインは報告されておらず、今後、UCのバイオマーカーとしての臨床応用が期待される。

京都府立医科大学の内山和彦氏は、UC患者の腸上皮細胞や浸潤白血球ではSERPINB1の発現亢進がみられ、腸粘膜障害の進展に関与している可能性を示した。

兵庫医科大学の菊山梨紗氏は、UC患者の末梢血でのTregの動態を検討し、UCの寛解後や術後にTregが増加することから、末梢血TregがUCの制御に関与している可能性を報告した。

兵庫医科大学の横山陽子氏は、CD患者の末梢血でのTregの動態を検討し、Infliximab投与によりTregへの分化が促進されることを報告した。Infliximabの新たな作用機序を示唆する知見として興味深い。

京都大学の本澤有介氏は、CD患者の腸管や血中では線維化に関与する分子HSP47の増加がみられ、CDの抗線維化療

法の分子標的となる可能性を報告した。腸管の線維化はCDの予後を左右する重要な因子であり、今後のHSP47の臨床応用が期待される。

最後に、慶應義塾大学の久松理一氏は、腸管マクロファージからみたCDのサイトカインネットワーク異常に関する一連の研究結果を報告し、腸管マクロファージやそこから産生される炎症性サイトカイン、さらに抑制性マクロファージへの分化誘導がCDの治療戦略として有望であることを示した。

〔原稿受付：2010年10月19日〕

免疫疾患学会連合 2011

【第 39 回日本臨床免疫学会総会, 第 23 回日本神経免疫学会学術集会 合同開催】

会 期	2011 年 9 月 15 日(木) ～ 9 月 17 日(土)	
会 場	京王プラザホテル 〔〒 160-8330 東京都新宿区西新宿 2-2-1 TEL: 03-3344-0111 (代表)〕	
会 長	第 39 回 日本臨床免疫学会総会 田中 良哉 (産業医科大学医学部第一内科学講座 教授) 第 23 回 日本神経免疫学会学術集会 高 昌星 (信州大学医学部保健学科生体情報検査学講座 教授)	
テーマ	「免疫疾患への新たな挑戦」	
ホームページ	第 39 回日本臨床免疫学会総会 http://www.congre.co.jp/jsoci39/ 第 23 回日本神経免疫学会学術集会 http://www.congre.co.jp/jsn2011/	
事務局	第 39 回 日本臨床免疫学会総会 産業医科大学医学部第一内科学講座内 〒 807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1 TEL: 093-691-7397 FAX: 093-691-9334 第 23 回 日本神経免疫学会学術集会 信州大学医学部保健学科生体情報検査学講座内 〒 390-8621 長野県松本市旭 3-1-1 TEL: 0263-37-3431 FAX: 0263-37-2370	
運営事務局	株式会社 コングレ 九州支社 〒 810-0001 福岡市中央区天神 1-9-17-5F TEL: 092-716-7116 FAX: 092-716-7143 E-mail : 第 39 回日本臨床免疫学会総会 jsoci39@congre.co.jp 第 23 回日本神経免疫学会学術集会 jsn2011@congre.co.jp	
演題募集について	演題を募集いたします。詳細につきましては各学会ホームページをご覧ください。 なお、お申込みはオンラインでの登録となります。 〔演題募集期間 2011 年 3 月 31 日(木) ～ 5 月 31 日(火)〕	
プログラム (予定)	シンポジウム	※日本消化器免疫学会, 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 日本生殖免疫学会, 日本がん免疫学会共催 6学会合同特別シンポジウム 「免疫疾患のトピックスと将来展望」 シンポジウム 1 「免疫疾患の治療の進歩」 シンポジウム 2 「免疫疾患の病態解明と診断の進歩」 分子標的薬のエビデンス・レビュー
	ワークショップ	ワークショップ 1 「新しい標的分子と疾患制御」 ワークショップ 2 「遺伝子多型・遺伝子異常」 ワークショップ 3 「自己抗体」 ワークショップ 4 「疾患モデルを用いた病態解明」 ワークショップ 5 「再生医学と免疫疾患」 ワークショップ 6 「T 細胞サブセット (Treg 等)」 ワークショップ 7 「感染症, 免疫不全・免疫異常症」 ワークショップ 8 「抗サイトカイン療法」 ワークショップ 9 「免疫疾患の臨床」 MWSワークショップ 「Midwinter workshop」
	教 育 講 演	〔1 日目〕 ランチタイム教育講演 1, 2 イブニング教育講演 1, 2 〔2 日目〕 モーニング教育講演 1 ランチタイム教育講演 3, 4 〔3 日目〕 モーニング教育講演 2 ランチタイム教育講演 5, 6