

NewsLetter Vol.13 No.1

炎症性腸疾患治療を目指した病態解明を

渡辺 守 (東京医科歯科大学 消化器内科)

仲瀬 裕志 (京都大学 消化器内科 内視鏡部)

第48回日本消化器免疫学会総会 (平成23年7月 於：金沢 会長：中沼 安二)
〈シンポジウム1：炎症性腸疾患の免疫病態 — Bench & Bedside —〉座長



渡辺 守 先生

仲瀬裕志 先生

第48回日本消化器免疫学会は金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学 中沼安二教授 会長のもと金沢で開催された。7月21日のシンポジウム1：炎症性腸疾患の免疫病態—Bench & Bedside—の座長を東京医科歯科大学消化器内科 渡辺 守教授と京都大学内視鏡部 仲瀬裕志講師で担当させていただいた。

今回は、シンポジウムの題名の如く炎症性腸疾患の臨床につながる研究の発表を採択した。

慶應大学の久松氏は、粘膜内に存在するCXCR4陽性IgG産生型形質細胞が潰瘍性大腸炎の病態形成に重要な役割を果たしていることを報告した。CXCR4とCXCL12とのinteractionは免疫疾患、癌の病態に関与することが報告されている。小生らのグループも以前CXCR4陽性T細胞が潰瘍性大腸炎の病態に関与することを報告してきた。実験腸炎モデルにおいてもCXCR4拮抗剤は腸炎の改善をもたらすことから、CXCR4-CXCL12 axisが腸炎の病態に関与していることは間違いがないと推測される。久松らの報告は今後潰瘍性大腸炎新規治療に向けての研究につながるものと思われる。

兵庫医科大学の横山氏は、潰瘍性大腸炎の末梢血中のTregの変動とTh17/Tregとの関連についての検討を発表された。横山氏らの考えのように、基礎的研究結果から臨床的biomarkerを探索することは極めて重要なことであり、非常に興味を持たれる。しかしながら、欧米のデータでは、潰瘍性大腸炎の腸管粘膜内ではTh17細胞はクローン病に比して少ないことが報告されている。また我々の施設でも粘膜内のIL-17の発現はクローン病>>潰瘍性大腸炎との結果を得ている(データ未発表)。したがって、末梢血Th17細胞がどこまで潰瘍性大腸炎の病態に関連しているのかについては、今後さらなるデータを集積すべきであろう。

京都大学の宇座氏は炎症性腸疾患におけ

るCXCL16の役割についての報告を行った。CXCL16は抗原提示細胞に比較的特異的に発現するケモカインであり、膜型と分泌型が存在する。CXCL16は細菌の取り込みと、CXCR6発現T細胞の遊走に関与するとされている。ヒトIBD患者活動期において血清中CXCL16は高値を示しており、特にクローン病での相関が認められていた。また、演者らはCXCL16KOマウスを用いて検討した結果、腸炎の抑制効果が確認された。さらに、CXCL16抗体にて実験腸炎の抑制効果が証明されたことから、CXCL16が治療標的となる可能性が示唆された。

京都府立医科大学の高木氏は、以前よりHeme Oxygenase-1 (HO-1) 発現が炎症性腸疾患に対して抗炎症作用、粘膜保護作用を発揮することに着目してきた。HO-1は転写因子Bach1により負の発現制御を受けていることが報告されている。そこで、演者らはBach-1の欠損マウス(相対的にHO-1発現の高いマウス)を用いて実験腸炎を誘導し、HO-1高状態が腸管炎症に及ぼす影響を検討した。TNBSによる惹起性腸炎はBach-1欠損マウスで抑制されることが明らかとなった。加えて、HO-1の発現亢進は主としてマクロファージで確認され、抑制性のマクロファージの性質を有していた。このことから、Bach-1の制御が新たな新規標的分子になるとの報告であった。

鹿児島大学の橋元氏らは、Human Neutrophil Peptide (HNP)-1と炎症性腸疾患との関連についての報告であった。HNP-1の投与によるDSS腸炎が悪化はIL-1 β を介するとのことであった。上記3演題ともIBDとの病態にマクロファージが重要な役割を果たすことに着目して研究が行われていた。自然免疫系において、マクロファージは炎症性、抑制性の2つの面を持つきわめて重要な役割を果たす細胞である。今後マクロファージがIBD治療において標的細胞となることは間違いがないであろう。

東京医科歯科大学の根本氏は、腸炎惹起性memory T細胞の再循環機構についての発表であった。腸管に存在するmemory CD4陽性細胞が全身血流へ再循環するという非常にユニークな研究成果であった。このことは、骨髄移植で骨髄を入れ替えたとしても腸管にこのmemory T細胞が残存していれば、腸炎が再発してしまう可能性や、潰瘍性大腸炎で大腸を全摘出してもmemory CD4陽性細胞が全身のどこかに残存していれば、術後でも残存腸管でUC関連疾患(十二指腸炎、小腸炎)を引き起こす可能性を示唆するものかもしれない。今後、如何にしてこの腸炎惹起性メモリーT細胞特異的に制御するかが臨床上重要であると考えられた。

弘前大学の櫻庭氏はシクロスポリン(CsA)による腸粘膜TGF- β 発現調節におけるメカニズムについての研究発表であった。SCIDマウスにCsAを投与してもTGF- β の腸管局所での発現が認められないことから、CsAが制御性T細胞に作用し、腸管上皮のアポトーシス制御と粘膜障害抑制効果を発揮していることが示唆された。同じカルシニューリン製剤であるタクロリムスではどうなのだろうか? タクロリムスも以前よりTGF- β の誘導を促進することが報告されている。この現象はカルシニューリン製剤に特徴的なことかもしれない。CsAの作用が活性化T細胞の抑制にとどまらないことを報告した点では非常に興味深い。

札幌医科大学の永石氏らはMesenchymal stem cells (MSC) 由来のGut trophic factorの腸炎における役割を検討した。近年、MSCは、再生医療で注目されている。永石氏らは、MSCの馴化培地(MSC-CM)の中に含有される物質が腸管上皮再生にどのような影響があるのかを検討した。その結果、MSC培地を添加すると、IEC-6の細胞増殖や遊走能が促進されたことや、リンパ球混合培養では末梢におけるアロ反応性T

細胞が抑制されることが証明された。これらの結果から、MSCは直接腸上皮再生に関与するのみならず、様々な物質を産生することにより腸炎の改善効果を促進させるということが示唆された。したがって、個々の患者のMSCを直接採取またはiPS細胞から誘導することができれば、1人1人の患者に適したMSC-CMを作製し、炎症性腸疾患患者に対する治療応用へも夢ではないかもしれない。

名古屋大学の石黒氏らはNBD-Cl (=4-Chloro-7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole)を用いた新しい腸炎モデルについての発表であった。NBD-ClをTNBSなどと同じようにマウスに注腸した結果、(1)下痢・下血・体重減少など腸炎症状が認められ、(2)新鮮大腸標本で腸炎を認める部位にNBD-タンパク複合体を示す蛍光を認めることができるとの報告であった。今後、この新しいモデルマウスを用いた様々な研究成果を期待したい。

最後に、我々臨床医は、常に炎症性腸疾患患者と接している。そして、多くの解決すべき臨床的問題にぶち当たる。この問題点を解決するためには、臨床医の目を持って研究を続けるべきである。難治性疾患といわれる炎症性腸疾患を克服するために、若い先生方には今後も臨床と基礎をつなげる研究 (Bedside & Bench) を目指していたきたいと強く感じた。

〔原稿受付：2011年9月7日〕

消化器疾患の免疫療法

竹原 徹郎 (大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学)



第48回日本消化器免疫学会総会 (平成23年7月 於：金沢 会長：中沼 安二)
〈シンポジウム2：消化器疾患の免疫療法〉座長

「消化器疾患の免疫療法」と題して、広く消化器疾患の免疫療法に関するセッションを担当させていただいた。消化器疾患は消化管、肝臓、胆嚢と領域が広く、また病態も炎症から癌まで広範である。さらに基礎から臨床まで盛り込むとあって、2時間の枠では到底カバーできない領域であるが、各演者の先生方にはそれぞれの最新の成果をご発表いただき、会場からも活発な討論が行われた。基礎的な成果を臨床に還元するということとはどのような領域においても重要なことであるが、この領域は近年、橋渡し研究として臨床的な応用が盛んな領域となっており今後の展開が期待されている。

私は8題の演題中前半の4題を担当した。

京都大学の青木先生からは、新規に開発された自己免疫性肝炎 (AIH) マウスモデルについての詳細な発症機構についての発表があった。演者らのグループは抑制性共刺激分子PD-1欠損マウスにCD25⁺CD4⁺制御性T細胞除去目的に新生仔期胸腺摘除を施行することにより、ヒトAIHに類似した劇症の肝障害が出現することを報告している。このモデルではCD8⁺T細胞が肝炎発症のエフェクターとして働いているが、その肝臓への浸潤にはCD4⁺T細胞が必須であることが明らかにされていた。今回、このモデルでの肝炎発症には脾臓でのBcl6⁺ICOS⁺IL-21⁺IL-21R⁺の濾胞ヘルパーT細胞の分化誘導が重要であり、これによりB

細胞活性化を介したIgG上昇と抗核抗体産生がおり、CCR6-CCL20系を介した脾臓から肝臓への細胞移行が起こり、肝炎が発症することが示された。今後、ヒトの病態でこの免疫学的な機序が証明されれば、AIHに対する新たな免疫治療法の開発につながると考えられ進展が期待される。

慶應大学の中本先生から急性肝障害マウスモデルにおけるCCR9/CCL25経路の重要性が指摘され、それが新たな治療標的になるという報告がなされた。演者らのグループはマウスConA肝炎モデルにおけるCCR9+マクロファージの重要性を指摘していたが、今回、ConA肝炎、Jo2肝障害、α-GarCer肝障害のいずれにおいてもCCR9ノックアウトマウスでその表現型が軽減することが示された。CCL25中和抗体の投与によりConA肝炎の軽減が見られ、CCR9+マクロファージによるTNF-α産生の低下が認められた。ヒト急性肝炎・劇症肝炎症例の末梢血中にもTNF-α産生能を有するCCR9+CD14⁺CD16⁺単球が有意に増加しており、マウスのみならずヒトにおいてもCCR9/CCL25経路が肝炎急性期の病態に関与している可能性が示唆された。肝障害におけるCCR9+陽性マクロファージの基盤の重要性を指摘した成果であり重要な報告であった。

愛媛大学の山西先生からは盲腸細菌抗原が制御性樹状細胞の機能を修飾するという報告がなされた。マウス骨髄細胞をIL-10、

TGF-β1, GM-CSFで8日間培養し、LPSと盲腸細菌抗原で24時間刺激することにより制御性樹状細胞が作成された。SCIDマウスのCD4⁺CD25⁻T細胞移入腸炎モデルに制御性樹状細胞あるいは通常の成熟樹状細胞を腹腔内投与したところ、制御性樹状細胞投与群で腸炎の軽減が見られた。炎症性腸疾患の新しい治療法として、制御性樹状細胞の可能性を示唆する報告であった。

兵庫医科大学の福永先生からは白血球除去療法の改良のための、温熱刺激顆粒球・単球吸着療法の基礎的な検討について報告がなされた。顆粒球・単球除去療法は免疫吸着微小ビーズを充填したカラムを用いる急性期炎症性腸疾患患者の有効な治療法である。演者らはHSP70に注目し、43℃温熱刺激負荷がこの治療法に与える影響をラット単球モデルを用いて検討した。今後の進展が期待される発表であった。

私が担当した4題はいずれも基礎的な研究成果であったが、肝炎をあつかった2題は免疫学的な検討が詳細になされており、今後ヒトの病態を解析する際の重要なポイントを示唆したすぐれた発表であった。炎症性腸疾患をあつかった2題は、1題は免疫治療、もう1題は白血球除去療法の改良を目指したものであるが、今後難治性の炎症性腸疾患の治療法の進展を望まれる中でいずれも重要な発表であった。

〔原稿受付：2011年9月27日〕

新たな免疫治療へのロードマップ

中本 安成 (福井大学医学部 第二内科)



第48回日本消化器免疫学会総会 (平成23年7月 於：金沢 会長：中沼 安二)
〈シンポジウム2：消化器疾患の免疫療法〉座長

消化器疾患の免疫療法に関するシンポジウム2において、B型肝炎に関する1演題とがんペプチドワクチンに関する3演題に

ついて司会を担当した。総じて、消化器領域において遅れをとっていた免疫学研究に関する経験と技術が蓄積されて、臨床家と

しての興味は新たな治療開発へのロードマップを意識するものとなってきたという感があつた。

東北大学の近藤泰輝氏は、B型慢性肝炎の病態におけるウイルス複製能とストレス関連タンパクHSP60に注目し、作用機序として制御性Tリンパ球のIL-10産生を誘導して生体の抗ウイルス免疫(CTL)を減弱させていることを示唆した。さらに、核酸アナログ製剤(ETV)を投与した症例において、制御性Tリンパ球が低下し抗ウイルス免疫が亢進した病態を検証して、ETV-IFN sequential療法の有効性を評価した。難解なB型慢性肝炎の免疫病態についての解明に向けた糸口を示す成績と考えられた。

金沢大学の水腰英四郎氏は、肝細胞癌に対するペプチドワクチンの開発をめざしている。肝細胞癌における細胞障害性Tリンパ球(CTL)の標的となる抗原エピトープの探索を独自に進めており、7種類のがん

抗原について8種類のエピトープを同定した。なかでも、がん抗原hTERT, AFPに関する臨床研究を始動しており、治療効果PRを認めた症例の呈示もあった。今後、新たなペプチドワクチンによるがん免疫誘導能、治療効果が症例において実証されるものと期待された。

札幌医科大学の細川雅代氏は、進行肝癌に対するペプチドワクチンをS-1による化学療法と併用する安全性臨床試験の成績を報告した。ペプチドワクチンは、VEGFR 1/2などを標的としたものであり、dose escalation法を用いて0.5, 1.0, 2.0 mgが投与された。その結果、安全に投与できることが確認されただけでなく、施行した9症例中5例にCTL反応が誘導され、治療効果としてもPR 2例, SD 4例を認めた

ことは意義深い。ペプチドワクチン自体の効果だけではなく、その作用を最大限に発揮するために標準治療との併用を示唆しており即戦力的な治療効果が展望された。

東京大学医科学研究所の長山人三氏は、進行肝癌に対するゲムシタビン併用VEGFR1ペプチド療法に伴う消化管出血のsevere adverse event (SAE)について報告した。出血の原因としてはいずれも腫瘍の進展によるものと確認され、治験審査委員会への報告など一連の対応についての詳細な説明があった。消化器疾患に限らず免疫治療の多くは開発段階にあるために、SAEへの対応が適切にできているかどうかの治療法確立に向けたキーとなることを強く示唆した。

〔原稿受付; 2011年9月2日〕

「出口を意識した前臨床試験」と「興味深い新知見」

有村 佳昭 (札幌医科大学 内科学第一講座)

第48回日本消化器免疫学会総会 (平成23年7月 於: 金沢 会長: 中沼 安二)
〈消化管1〉座長



第48回日本消化器免疫学会は金沢大学中沼安二教授会長のもと金沢にて成功裏に開催された。私は7月21日一般演題「消化管1」のセクションを担当させていただいた。このセクションは主に腫瘍免疫に関わる3演題であり、今回、本セクションは、大阪大学の竹田 潔教授に基礎医学的コメントを頂く新しい形式で行われた。

明海大学歯学部宮崎先生からは、昨年引き続き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と口腔癌発癌に関する報告があった。口腔内感染細菌の代謝産物のうちとくに酪酸により*in vitro*でE6, E7タンパクが誘導されることを示した。酪酸のもつHDAC阻害作用がHPV感染細胞におけるウイルス由来遺伝子発現に関わり、E6, E7タンパク発現に実際にどの程度関与するものかなどを含めて、今後の詳細な検討を期待したい。

大阪市立大学の谷川先生からは、TLR-9KOマウスにおける*H. pylori*感染実験の

報告があった。KOマウスでは野生型マウスに比べHP胃炎の誘発の初期過程により強いTh1反応をきたすことが報告された。TLRファミリーが、生体防御の最前線で感染微生物に対するアラームであるならば、そのアラームの機能の低下したKOマウスでより強い炎症が惹起されるのはむしろ理にかなっている。本研究成果は、*H. pylori*感染の悪化の結果をみているのではとのコメントがあったように、その解釈が難しい。例えば、TLR-9アゴニスト(CpG ODN)などで、本経路を選択的に活性化することが、胃炎ひいては胃癌の予防・治療に結びつくといった本研究の裏が取れば、われわれ臨床家にも理解しやすく、興味深い研究課題になるように思う。HP胃炎におけるTLR-9シグナルの意義に関しての続報に期待したい。

名古屋市立大学の塚本先生からは、胃癌におけるBMP-2とBMP-4の発現と胃型・腸型形質との関連に関する検討が報告され

た。要約するとBMP-2, BMP-4は未分化型、および胃型形質を有する分化型胃癌において高発現するとの結果であった。これらが上皮間葉転換(EMT)に関わる分子であるという点からは興味深い。こうした免疫組織学的な検討によりBMP-2やBMP-4発現が、胃癌の予後あるいは治療選択に結びつくバイオマーカーや直接の治療標的になりえるのか否かが、臨床的には恐らく最も重要なポイントと思われ、今後この点に関する検討を期待したい。

最後に、少々辛口のコメンタリーをご容赦いただければ、今回のセクションの研究は、ヒトへの応用などその出口を意識した前臨床試験ではなかったことが残念であった。基礎研究といえども「出口を意識した前臨床試験」と「興味深い新知見」を意識することが、今後ますます重要になると思われる、一般演題「消化管1」のセクションに対する私の総括とさせていただきます。

〔原稿受付; 2011年9月30日〕

消化管 2

金井 隆典 (慶応義塾大学医学部 内科(消化器))

第48回日本消化器免疫学会総会 (平成23年7月 於: 金沢 会長: 中沼 安二)
〈消化管2〉座長



一般演題「消化管2」では3つの下部消化管の演題があった。

最初の滋賀医大の今枝らの演題では、新たなサイトカインIL-37がヒト大腸上皮細胞に発現し、潰瘍性大腸炎、クローン病で発現の亢進が認められていた。IL-37は

IL-1ファミリーの新たなサイトカインであり、抑制系のサイトカインの可能性が示唆されているが、炎症性腸疾患ではまったく報告がなかった。このあたり、競争の激しい領域ではあるが、滋賀から再び(今話題の炎症性腸疾患におけるIL-17Aの関与

は滋賀から始まった)ニューサイエンスが展開される予感が漂い多いに期待される。

二番目の演題では、ヤクルト中央研究所の内藤らによって、いま話題の腸内細菌、特に消化管粘膜付着する腸内細菌の検討が発表された。彼らはこれまで糞便で検討さ

れてきた腸内細菌を消化管粘膜とより正確に相関すると予想される付着菌を解析するというアプローチをとった。さらに、分泌型IgAとの関連も示唆しており今後の展開が期待される。

最後の演題では、国立国際医療研究セン

ターの岡田らによる絶食-再摂食による上皮細胞再生と腸内細菌とを関連させたユニークなアプローチである。上皮細胞再生にはおそらく腸内細菌の存在、それもある特定の腸内細菌の増加と関連するであろうことが予想され、これも非常に興味深い研

究内容であった。

いずれも、高いレベルの研究であり、学会場では活発な討論が展開された。

〔原稿受付：2011年12月16日〕

新たな標的分子の探索が進む炎症性腸疾患

内藤 裕二（京都府立医科大学 消化器内科学）

第48回日本消化器免疫学会総会（平成23年7月 於：金沢 会長：中沼 安二）
〈消化管3〉座長



炎症性腸疾患ではリンパ系細胞が抗原刺激に過剰に反応し、その結果炎症局所にaberrant homingをきたし、持続的な炎症と組織破壊を引き起こしてくると思われている（aberrant lymphocyte migration）。八月朔日（防衛医科大学校）からは従来からリンパ系細胞のhomingにおける分子機構の解明に取り組んでおり、今回初めて、脂質メディエーターのひとつであるリゾフォスファチジン酸産生酵素であるautaxin（ATX）の関与を明らかにした。ATXはhigh-endothelial venule-like vesselにおける高発現を実験腸炎モデル、ヒト生検組織で確認し、ATX阻害剤bithionolが実験腸炎を抑制することを報告した。炎症性腸疾患に対する新たな治療標的分子として今後の展開が期待される内容であった。大腸上皮下筋線維芽細胞は多彩なケミカルメディエーターを産生することが知られており、特に粘膜上皮細胞との直接的、間接的相互応答が炎症性腸疾患との病態で注目されてきた。青松ら（滋賀医科大学）のグループは筋線維芽細胞研究におけるわが国のリーダーであり、今回新たにChitinase 3-like 1（CHI3L1）の同細胞における発現を報告し

ている。筋線維芽細胞におけるCHI3L1発現はIL-1 β 刺激により転写依存性に亢進し、UCやCDの活動期粘膜でも発現亢進が認められた。さらに、便中CHI3L1濃度は腸管炎症のよい活動性マーカーとなることを示した。CHI3L1が筋線維芽細胞に誘導されることの本来の生理的意義は明らかでないものの、今後の展開が期待される。

さて、プロバイオティクス研究が盛んである。安藤ら（旭川医科大学）は、麦芽乳酸菌（*Lactobacillus brevis*）SBC8803死菌を用いてDSS慢性大腸炎モデルに対する有効性を報告した。SBC8803死菌は腸管粘膜上皮細胞にHeat shock protein（HSP）を誘導することが知られており、腸管バリア機能の増強作用が大腸炎抑制に関与している可能性が示唆された。HSPタンパク質は腸管粘膜バリア維持における重要な標的分子と考えられ、HSP誘導とToll-like受容体との関連、HSP誘導と抗炎症作用の関連など今後の研究の進展に期待したい。HSPと同様に上皮細胞間に存在するギャップ結合の腸管バリアとの研究も新たな展開がある。山口ら（新潟大学）は、胃潰瘍治療薬であるマレイン酸イルソグラジンのギャップ結合強化

作用に着目し、注腸投与しDSS腸炎抑制効果を報告している。炎症抑制メカニズムの一つとして粘膜上皮のPAS陽性粘液産生の増加が関与することも示した。DSS腸炎モデルにおいては、DSSによりmucosalバリアの破綻が初期炎症として重要であることから、蛍光標識デキストランなどを用いたバリア機能評価などが重要な示唆を与える可能性もあるのではと愚考した。

さて、2011年のノーベル医学生理学賞が自然免疫、獲得免疫の発見者（Bruce A. Beutler, Jules A. Hoffmann, Ralph M. Steinman教授）に贈られたが、腸内細菌と腸管粘膜上皮細胞の相互応答に関する研究は今後ますます盛んになることが予想される。炎症性腸疾患だけでなく広く消化管炎症を調節、制御することの意味を、局所における炎症だけでなく、全身への免疫応答、代謝応答、ホルモン応答、神経応答として学問領域を確立する必要があるのではないかと考えている。まさに「消化管は全身の新たな司令塔」ではないかと強く考える。

〔原稿受付：2011年10月7日〕

第49回 日本消化器免疫学会総会

会 期：2012年7月5日（木）・6日（金）

会 場：城山観光ホテル（〒890-8586 鹿児島県鹿児島市新照院町41-1 / TEL: 099-224-2211）

会 長：坪内 博仁（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学 教授）

URL：<http://jsmi49.umin.jp/>

主催事務局

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学
担当：沼田 政嗣
〒890-8544 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1
TEL: 099-275-5326 FAX: 099-264-3504
E-mail: 2012jsmi@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp

運営事務局

株式会社インターグループ九州支社
担当：上野 展子
〒810-0001 福岡市中央区天神2-8-38
協和ビル7F
TEL: 092-712-9530 FAX: 092-712-9533
E-mail: jsmi2012@intergroup.co.jp