

NewsLetter Vol.15 No.1

様々な消化器疾患における腸内細菌の重要性

仲瀬 裕志 (京都大学大学院医学研究科 消化器内科学)

第 50 回日本消化器免疫学会総会 (2013 年 8 月 於: 東京 会長: 三浦 総一郎)
〈ワークショップ: プロバイオティクス・腸内細菌と消化器免疫〉座長



W-5 慶應大学 林らは、Probiotics の 1 つである *Clostridium butyricum* (CB) に着目し、その炎症抑制効果を検討した。無菌、SPF マウスに CB を投与した結果、デキストラン硫酸腸炎 (DSS) は改善傾向を示し、CB はマクロファージからの IL-10 の産生を強力に誘導した。非常に興味深い結果である。さて、どの段階で CB はマクロファージを M2 タイプにシフトさせるのか? CB の M1 タイプのマクロファージに対する影響はどのようなのであろうか? 一般に、腸内細菌叢は様々な細菌が存在している。CB の占める割合により、抗炎症効果がどのように変化していくのか? 今後の研究結果を待ちたい。

W-6 名古屋大学 石黒らの発表は、腸内細菌の代謝産物の 1 つである酢酸の作用に注目したものである。以前より彼らが注目している酢酸は tubulin α のアセチル化を介し、転写因子、NFAT の核内移行を妨げ T 細胞のサイトカイン産生を抑制する。今回、彼らは上皮細胞における酢酸の炎症抑制作用について、細胞株を用いて研究を行っている。ヒト大腸癌細胞株 Caco2 を flagellin で刺激後、酢酸の細胞内転写因子に与える影響について検討した。

その結果、酢酸は AP-1 の活性化を特異的に抑制することが明らかとなった。本研究では、IL-8 以外の炎症性サイトカイン産生の抑制、また抗炎症性サイトカインの産生に関する検討がなされてはいなかった。この点についての検討が望まれる。

W-7 大阪市立大学 谷川らは粘膜防御剤であるレバミピド (Reb) のインドメサシン (IM) 誘発小腸障害抑制効果ならびに小腸腸内細菌叢に及ぼす影響を検討していた。Reb の投与は IM 誘発小腸障害を有意に抑制した。また、T-RFLP 解析により、Reb 投与は *Lactobacillales* の割合を増加させ、*Bacteroides* の占める割合を減少させたとの報告であった。Reb は健常マウスの小腸組織における α -defensin 5 の mRNA およびタンパクの発現レベルを有意に増強していた。いずれのデータも非常に興味深いものであった。では、Reb が α -defensin の発現を増強させるのか? また Reb の *Lactobacillales* の割合を増加は直接作用なのか? これらを解明することにより、Reb の投与は小腸粘膜障害のみならず、大腸の炎症にも効果をもたらす可能性もでてくる。一方で、小腸粘膜障害の機序としては Peyer's Patch での免疫応答が重要

視されている。したがって、Reb 経口投与の Peyer's Patch への免疫応答のメカニズムを調べることも重要ではないであろうか?

W-8 滋賀医大の藤本らは、腸内細菌の 1 つである抗炎症効果を有する *Faecalibacterium (F) prausnitzii* と腸炎の増悪に関与するとされている *Bilophila (B) wadsworthia* に注目し、クローン病患者便中のこれらの細菌について検討を行った。その結果、クローン病患者の便中 *F prausnitzii* は健常人と比較して有意に低下していた。*B wadsworthia* の検出は健常人と差が認められなかった。また、*F prausnitzii* の量が高い群で、クローン病の臨床症状およびマーカーの改善傾向が認められた。結論として *F prausnitzii* の存在量がクローン病の病勢の悪化と関連するとのことであった。*F prausnitzii* はクローン病疾患活動性に特異的に関連する細菌なのであろうか? 潰瘍性大腸炎ではどうなのか? この細菌が腸管免疫にどのような影響を与えるのか? 今後のさらなる検討結果を待ちたい。

W-9: 横浜市立大学 今城らのグループは、以前より脂肪肝における炎症の惹起には、LPS の共受容体である CD14 発現が、肝クッパー細胞で発現

亢進することによる腸管由来 LPS への過剰応答が関与することを報告してきた。今回、彼らは NASH 患者の診断における血清 CD14 測定の意味について基礎的検討を行った。まず、彼らはマクロファージ細胞株である RAW をレプチン刺激することにより、STAT3 経

路依存性に CD14 が発現亢進することを確認している。ヒト NASH では血中レプチン値、肝組織 CD14、および TNF- α 発現が亢進しており、また、血清 CD14 と肝組織 CD14 の発現は有意な相関を示した。非常に示唆に富む研究結果といえる。腸管由来の LPS が

NASH の炎症誘導に関連しているということは、probiotics の投与による腸内細菌叢のコントロールが NASH の治療法の 1 つになるかもしれない。今後の研究経過に期待したい。

〔原稿受付；2013 年 10 月 22 日〕

大腸疾患に対する新たな病態解明と治療の展望

樋口 和秀 (大阪医科大学 第二内科)

第 50 回日本消化器免疫学会総会 (2013 年 8 月 於：東京 会長：三浦 総一郎)
〈消化管 1〉座長



消化管 1 のセッションでは、IBD の病態解明と大腸がん治療での MSC 移植での問題点についての演題が発表された。

水野ら (慶応義塾大学消化器内科) の発表は、IBD (クローン病、潰瘍性大腸炎) の腸粘膜固有層の単球を分離し、Lineage marker(-) CD45(+) という ILC を含む細胞群の動向を検討している。CD127(+) CD56(-) 細胞の存在比率は、各患者群で有意差を認めなかったが、一方で、CD127(-) CD56(+) 細胞は、CD 患者が UC 患者に比較して有意に増加していたが、非炎症部と炎症部では有意な差を認めなかった。CD 患者の非炎症部の CD127(+) CD56(-) 細胞には炎症部と同様に IFN- γ ・TNF- α 産生能を有する細胞が存在していた。CD127(+) CD56(-) 細胞・CD127(-) CD56(+) 細胞の両群において、CD 患者は UC 患者に比して T-bet 発現の亢進を認めたとしている。以上の成績より、CD127(+) CD56(-) 細胞や CD127(-) CD56(+) 細胞は、IBD 患者の恒常性維持において、gate keeper のような役割を果たしている可能性を示唆し、その働きは CD 患者と UC 患者で異なると考察している。

腸管の恒常性を維持している細胞の発見や、IBD 患者の腸管において炎症を生じる key player となっている新規細胞群の発見を目指した研究であり、非常に興味深い。

一色ら (札幌医科大学) の発表は、大腸癌細胞株および MSC を免疫不全ラット皮下に共移植し、腫瘍生着あるいは増殖と血管新生に与える影響およびこれらの機序について検討したものである。皮下移植腫瘍は COLO320 では MSC 依存性に腫瘍は増大したが、HT-29 は非依存性の増加を認めた。この 2 つの腫瘍を比較したところ、COLO320 では腫瘍内微小血管密度が高く MSC 生着数も有意に多く、MSC の一部は血管周皮細胞へ直接分化し血管新生に寄与していた。また、宿主由来細胞を腫瘍内へ遊走させ、血管新生を促していた。COLO320 と MSC の共培養では細胞接触を介して COLO320 の増殖が促進された。COLO320 単独移植と MSC 共移植腫瘍をマイクロアレイ解析で比較したところ、CXCL12 の遺伝子が増強しており、走化性アッセイ法でも CXCR4 陽性である MSC は CXCL12 に対し最も走化性を示した。以上の成

績より、MSC 依存性の大腸癌細胞増殖機序として、大腸癌細胞の AID, TET により CXCL12 CpG island の脱メチル化が起き、CXCL12 の分泌により MSC が腫瘍内に保持され、MSC は直接的な COLO320 増殖促進と腫瘍内の血管新生の促進により腫瘍の増大を促進するポジティブフィードバック機序の存在を想定している。MSC の移植はいろいろな疾患の治療に応用されているが、大腸がんの増殖などについてはさらなる検討が必要であろう。

高橋ら (岡山大学消化器・肝臓内科学) の発表は、DSS 大腸炎モデルを用いて、Spred-2 の IBD の病態への関与を検討したものである。腸管のバリア機構の傷害は IBD の病態に深く関与しており、速やかで適切な粘膜治癒は IBD 患者における長期予後を改善する重要な因子である。EGF などの増殖因子のシグナル伝達の関わる Ras/ERK 系は、障害を受けた腸管上皮の修復に重要な役割を演じている。Ras/ERK 経路には数多くの抑制系が知られており、その一つとして細胞膜に局在する Spred (Sprouty-related EVH1 domain protein) が報告されている。Spred-2

は、腸管を含めた全身臓器に発現しているとされている。今回の DSS 腸炎モデルで、Spred-2 をノックアウトしたマウスでの検討では、WT マウスに比較して腸炎が軽度であった。8 日目、13 日目の組織像・炎症性サイトカイン組織内濃度は同程度であったが、20 日目の組織像では炎症は軽微となっており、腸管上皮の良好な再生を認めている。

WT マウスに比較して、Spred-2 KO マウス群の BrdU 陽性細胞の比率が有意に高く、また、Caco-2 細胞に対する Spred-2 の抑制は、創傷治癒能の更新につながったとしている。以上の成績より、Ras/ERK 系の抑制因子である Spred-2 が、傷害を受けた大腸の粘膜治癒の抑制に関与している可能性を示唆し、今後の粘膜治癒を考える上での一

つの因子になりうることを示した。

以上大腸炎・大腸癌に関する 3 演題であるが、いずれも難治性の疾患で今後増加する傾向にある疾患についての発表である。消化管の免疫反応がベースにあり、それを避けては通れない。これらの発表は、それらを踏まえて行われており、今後の発展が期待される。

〔原稿受付；2013 年 12 月 12 日〕

新たな治療標的分子の探索研究の息吹

内藤 裕二（京都府立医科大学 消化器内科学）

第 50 回日本消化器免疫学会総会（2013 年 8 月 於：東京 会長：三浦 総一郎）
〈消化管 2〉座長



動物実験モデルを用いた基礎研究は mucosal immunology 分野にとって極めて重要である。生物学的製剤の成功は臨床における大きなブレイクスルーをもたらしたが、まだまだ IBD 疾患は難治・再発性疾患であり、新たな治療標的分子、治療薬の開発は必要である。

堀ら（ヤクルト本社）は、腸管上皮細胞間に局在する NK 様細胞（si-NK）の形態、機能について脾臓由来の NK 細胞（sp-NK）と比較している。本研究の重要な点は、sp-NK 細胞にない機能として、si-NK 細胞が Defensin 遺伝子を発現して腸内細菌叢のバランスの制御を行っていることを明らかにしたこ

とである。腸内の細菌叢を粘膜細胞が積極的に制御していることは、極めて興味深くそれらの制御因子を含めて今後の研究の発展が期待される分野である。

宇留島ら（大阪大学）は、シソエキスのマウス DSS 腸炎への抗炎症効果ならびに治癒促進効果を報告した。シソエキスにはルテオリン、アピゲニンなどのフラボノイド配糖体やロスマリン酸などの機能性成分が含まれており、抗アレルギー作用が以前から知られていた。本発表では、TNF- α に対する産生抑制作用についての成績が示され、今後の詳細なメカニズム解明、ヒト試験

が期待された。

藤原ら（大阪医大）は、DPPIV 阻害剤のラットインドメタシン小腸傷害に対する効果を報告している。消化管ホルモンであるインクレチン（GLP-1）は DPPIV によって速やかに不活化されるため、DPPIV 阻害剤が数多く臨床応用されている。特筆すべきは、小腸局所における DPPIV 活性を阻害することによって腸管局所の GLP-1 濃度が増加し、バラクライン的に GLP-2 受容体を介してこれらの作用が発揮されている可能性を示した点である。今後の展開が期待されるところである。

〔原稿受付；2013 年 9 月 10 日〕

炎症性腸疾患治療の効果予測マーカーと併用療法の有用性

藤谷 幹浩 (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50回日本消化器免疫学会総会 (2013年8月 於：東京 会長：三浦 総一郎
(消化管3) 座長



炎症性腸疾患の治療法として、従来からの5-ASAやステロイド投与に加えて、白血球除去療法、免疫調節薬、抗TNF- α 治療が臨床応用され、その治療効果が明らかにされている。しかし、それぞれの治療法を事前に予測することは困難な場合が多く、個々の症例の病型や重症度、臨床経過を総合的に、経験的に判断して治療法が選択されているのが現状である。また、治療導入当初は効果あっても、その後の経過によって有効性が低下したり無効となってしまうことも多く、その対応についても確立された方法はない

小野らは、白血球除去療法を行った潰瘍性大腸炎患者33例を対象として、炎症関連メディエーターのひとつであるRANTES (CCL5) 濃度を測定し、効果予測マーカーとしての有用性を検討した。その結果、治療前のRANTES濃度は有効群のRANTES濃度は20.7 $\pm$ 13.6 ng/mlであり、無効群の13.1 $\pm$ 6.7 ng/mlに比べ有意に高値であったこと、さらに有効群では治療後の濃度が有意に低下していたことが明らかになった。RANTES濃度はCAIと相関がなく、あらたな効果予測マーカーとなる可能性が示唆された。RANTESはT

細胞や好酸球、好塩基球などの免疫担当細胞の動員に関与していることから、白血球除去療法の効果を直接的に反映しているものと推測される。

一方、内山らは免疫調節薬であるAzathioprineの血中濃度に影響する遺伝子多型についてcDNA arrayにて網羅的に解析し、さらにIBD患者の血液をサンプルとしエクスプレス・ジェノタイピング法を用いて、アレルごとの遺伝子発現解析を行った。その結果、SLC38A9の遺伝子多型がAzathioprineの血中濃度と有意に相関することが明らかになった。SLC38A9は、アミノ酸/ポリアミントランスポーターファミリーに属する分子であり、Na依存性にアミノ酸を輸送する働きがあると考えられている。このトランスポーターがAzathioprine代謝物を排出する働きがあるか否かについては不明であり、今後のメカニズム解析が待たれる。

小林らは、潰瘍性大腸炎患者に対するinfiximabの治療効果および顆粒球除去療法の併用効果について検討した。23例の解析結果、全例でinfiximabにより寛解導入が得られたものの、その後の寛解維持については9例の効果減弱例が認められた。効果減弱例の患者

背景に特徴的なものはなかったが、顆粒球除去療法を併用した5例のうち4例に有効性を認め、2例では寛解が維持されたことから、infiximab効果減弱例では顆粒球除去療法の併用がひとつのオプションとなることが示唆された。また、この併用療法がinfiximab治療に対して何らかの相乗効果を持つ可能性もある。

本セッションでは、実際に治療を受けた患者さんのサンプルを材料として解析された3つの研究成果が報告され、その結果は直接臨床の現場にフィードバックされることが期待される。また、血中RANTES濃度やSLC38A9の遺伝子多型は効果予測マーカーとしての有用性に加えて、病態解明への糸口となる可能性があり、今後の研究の進展が期待される。Infiximabの効果減弱に顆粒球除去療法の併用が有効であることから、生物学的製剤の二次無効をレスキューする治療法になりうると同時に、Infiximabの二次無効のメカニズムについての新知見が得られる可能性もあり興味深い。

[原稿受付：2013年11月14日]

第51回 日本消化器免疫学会総会

会期：2014年7月10日(木)・11日(金)

会場：京都大学医学部 芝蘭会館 (〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 京都大学医学部構内)

会長：千葉 勉 (京都大学大学院医学研究科 消化器内科学)

URL: <http://jsmi51.umin.jp/>

第51回日本消化器免疫学会総会事務局：京都大学大学院医学研究科消化器内科学
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
TEL: 075-751-4302 FAX: 075-751-4303
E-Mail: jsmi51@kuhp.kyoto-u.ac.jp