

NewsLetter Vol.15 No.2

肝胆道疾患と免疫

山本 和秀 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科)

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)
〈シンポジウム 1: 肝胆道疾患と免疫〉座長



シンポジウム 1「肝胆道疾患と免疫」では 8 題の発表があり、その内訳は自己免疫性肝炎 3 題、原発性胆汁性肝硬変 1 題、原発性硬化性胆管炎 2 題、非アルコール性脂肪性肝疾患 2 題であった。

S1-1 の福島医大・阿部和道らは、自己免疫性肝炎 (AIH) のマウスモデルにおいてケモカインやサイトカインが発症に関連しているとの報告から、AIH 患者の末梢血単核球における各種ケモカインやサイトカインを定量的に測定し、臨床像と比較検討した。その結果、各種ケモカインやサイトカインの上昇群と低値群で発症期および寛解期の臨床検査成績には有意な関連は認められなかったが、再燃例では非再燃例に比して CCL20 が有意に高値であることを示した。今回の検討は寛解期にある症例の検討であり、AIH の発症や病態との関係を明らかにすることはできなかった。しかし、再燃例において CCL20 の上昇を認めたことはケモカインやサイトカインの解析から AIH の病態を解明できる可能性が示唆される。今後は、急性期や寛解期の経時的な検討や肝組織中のケモカインやサイトカインの検討を行い、より病態との関連性を検討する必要があると思われる。

S1-2 の岡山大・三宅康広らは AIH 患者血清中に含まれる IgG の中に肝細胞増殖を抑制する抗体が含まれている可能性を想定し、肝癌培養肝細胞株 Huh7 に患者血清由来 IgG を添加した

ところ、細胞増殖抑制効果を認めた。AIH 患者および健常者由来血清 IgG を添加した肝癌細胞株から細胞抽出液を作成し、ウェスタンブロットで検討すると、AIH 患者由来 IgG のみで β -カテニンと cyclin D1 の発現低下が認められた。このことから、AIH 患者血清には肝細胞増殖抑制効果を有する抗体が存在する可能性が示唆された。自己抗体の中に自己の肝細胞と反応し、その自己抗体が増殖抑制効果を有するとの興味深い発表で、その対応抗原の同定および細胞増殖抑制機序の詳細な検討が期待される。

S1-3 の京都大・渡部則彦らは、抑制性共刺激分子 PD-1 を欠損したマウスに新生仔期胸腺摘除 (NTx) を行い Foxp3+制御性 T 細胞除去すると、AIH が発症することを報告してきている。今回 AIH の多彩な病態を示すマウスモデルを検討した。その結果、BALB/c 系統の PD-1 欠損マウスに NTx を行うと血清 IgG 上昇と抗核抗体産生を伴い約 4 週齢で致死にいたる劇症型の AIH を発症するが、C57BL/6 系統のマウスでは約 4 週齢で発症し血清 IgG 上昇と抗核抗体産生を伴い肝線維化をきたす慢性 AIH を発症した。その発症機序として、クローナルに増殖した CD4T 細胞により発症が惹起されること、CD4T 細胞は濾胞ヘルパー T 細胞としての形質を持ち IgG の上昇や抗核抗体産生に関与すること、ステロイドにより肝炎を寛解させることはできるが中

止により再燃すること、脾摘すると発症を抑制すること、等を明らかにした。今後、マウスモデルで確認された病態とヒト AIH の病態との関連、ヒト AIH における脾摘の臨床的意義などについて検討が期待される。

S1-4 の金沢大・原田憲一らは、原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の特徴的病理所見である慢性非化膿性破壊性胆管炎 (CNSDC) について、胆管上皮細胞の解糖系エネルギー代謝の異常と胆管消失との関連性を検討した。PBC の肝組織切片を用いて、pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 4 (PDK4), peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α), estrogen-related receptor α (ERR α) について免疫組織化学的に検討した。その結果 PBC の CNSDC では PGC-1 α , ERR α の核発現を特異的に認め、PDK4 発現も亢進していた。また培養ヒト胆管細胞において PGC-1 α の発現を誘導すると、PDK4 発現の亢進および PDH 活性が低下し、アポトーシスの感受性亢進が認められた。以上より解糖系エネルギー代謝の障害が PBC の胆管病変形成に関与している可能性が示唆された。PBC に特異的な胆管病変の病態の一端を解明している点で興味深い。今後、何故 PBC の胆管細胞にこのような現象が生じるのか、PBC に特異的な現象なのか、またそのトリガーとなる病態の解明が期待される。

【全体のまとめ】

肝臓および胆道は門脈を通じて消化管や脾臓と密接な関連を有している。肝臓は消化管から吸収される細菌抗原や食物抗原に絶えず晒され、これらを

処理して胆道系に排泄している。この特有の免疫寛容のシステムが破綻すると種々の病態や自己免疫疾患を惹起する。本シンポジウムでは最近の進歩が報告されたが、更に詳細な病態機序の

解明が期待される。また肝疾患における脾臓の免疫学的役割が再認識され、今後の解析が期待される。

〔原稿受付；2013年10月28日〕

原発性胆汁性肝硬変研究の新側面

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）
〈肝胆膵1〉座長



原発性胆汁性肝硬変は抗ミトコンドリア抗体という極めて疾患特異性の高い自己抗体により、その診断は自己免疫性肝炎に比し容易である。原因は不明であるが、胆汁酸であるウルソデオキシコール酸（Ursodeoxycholic acid; UDCA）の投与により、生化学所見の改善、さらには予後改善が得られることから、診断された症例のほとんどがこの投与を受けている。しかし、UDCAによる治療は原因を除去するものではなく、臨床的進展を遅延させるのみであり、進行症例、特に黄疸発現症例ではその臨床効果は不良で、重篤症例ではいまだに肝移植が唯一の治療法であるのが現状である。

自己抗体の出現、小葉間胆管に対する免疫応答の存在など、原発性胆汁性肝硬変の発症・進展に自己免疫機序が関わることは明白であるが、残念ながら、その詳細はいまだ明確ではなく、結果的に根本治療の確立は得られていない。

原発性胆汁性肝硬変症例のGWAS解析により、わが国症例では新規疾患

感受性遺伝子としてTNFSF15（TL1A）が同定されている。相葉らは血中TL1Aが健常人と比較し、原発性胆汁性肝硬変では有意に上昇し、さらに肝局所においても上昇していることを明らかにしている。また、TL1A陽性細胞は標的である胆管上皮細胞に加え血管内皮細胞、Kupffer細胞、浸潤単核球にも認められることを観察している。興味あることに血管内皮細胞でTL1A産生誘導因子であることが判明しているLPSはHIBECを用いた検討により、その誘導を示さなかった。しかし、PolyI:C添加ではTL1AmRNA発現は誘導されないものの、培養上清にはTL1Aが認められ、この産生には胆管上皮細胞のTLR3経路の活性化の関与を推察している。自然免疫の関与が示唆される所見であり、発症機序解明の糸口として重要な所見と思われ、今後の発展が期待される。

抗ミトコンドリア抗体以外の自己抗体としてはgp210、Centromere抗体などが原発性胆汁性肝硬変の進展病態の指標となる可能性がわが国から報告さ

れ、注目されている。樋本らはこれら抗体に加え、抗SS-A/Ro-52kd抗体を含めて検討しSSRo-52抗体は病期の進展症例で陽性を示すことを報告した。また、gp210は病期の進行した症例で高頻度、かつ力価が病変の進行度を反映する、抗Centromere抗体は抗ミトコンドリア抗体陰性症例の診断に有用であることも示された。生検によらず、病態進展や予後を含めた推察が可能な血清指標の存在は臨床に極めて有用、かつ重要である。今後他の自己抗体を含めた網羅的検討により、より詳細に病態が把握可能である血清指標の確立が期待されるとともに、これら自己抗体をもとにした、病態の解析の進展の可能性を示す結果であり、更なる研究の推進が望まれる。

原発性胆汁性肝硬変はわが国のGWASの結果も判明し、今後この成果を基にした、成因の解明とその治療が視野に入ってきたといえる。臨床的に認められる自己抗体との関連を含め、研究の更なる進展を大いに期待したい。

〔原稿受付；2013年8月27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

栄養免疫学の展開を

恩地 森一（済生会今治医療福祉センター）

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）
〈肝胆膵2〉座長



肝胆膵2の2-1の演題では高脂肪食で増強されるConAによる肝障害がEPAにより抑制できた知見を報告された。EPA・DHAはアレルギーを抑制することをGershwinらが以前から報告している。実際に臨床症例で有効かを確認してほしい。2-2では、Fynチロシンキナーゼが脂肪肝形成に関与していることを報告された。やはり、ヒトで確認することにより、研究の意義が大きくなると期待される。2-3では自己免疫性肝疾患にIL-17のみならずIL-22が関与していることを明らかにされ、今後の展開に興味を持たれる。

演題の3つのうち2つは栄養免疫に関する演題であった。わが国ではPBCで有名なGershwinはリウマチが本来専門と聞いているが、彼には栄養免疫に関する成書「Nutrition and Immunology, Humana Press」がある。欧米では栄養免疫学に学問体系があり、特に低栄養に関して多くの論文が出ている。日本では成書として渡辺明治先生による「栄養免疫学, 医歯薬出版」が

ある程度である。肝炎ウイルス研究などpathogen-orientedな研究は、日本でウイルス肝炎が多いとともに研究手段が明快であり論文の評価が高いために、研究者が多い。しかし、生活習慣病としてNASHが大きな肝臓学者の標的となっている現在、免疫研究を行ってきた研究者は自己免疫性肝疾患とともに、栄養免疫にも興味をもってほしい。私自身はB型、次いでC型の樹状細胞の研究を行っていましたが、病態栄養学会の理事、さらに消化器病学会では「肥満と消化器疾患」研究の担当理事に任命され、低栄養、次いで肥満（高脂肪食）、NASHにおける樹状細胞機能異常の観察をすることになり、栄養免疫に関与することとなった。従来から栄養免疫学といえば、低栄養における免疫能の低下の機構解明やワクチン開発での低栄養対策などと、栄養素が免疫に如何に関与しているかが研究されてきた。肥満者が増加して糖尿病やNASHが増加している現在、内臓脂肪の形成や非感染性慢性炎症の機構が解析される中

で、免疫学が大きな役目を果たすようになってきている。脂肪細胞から分泌され、免疫にも関与するサイトカインが同定されている。その中でBAFFが脂肪細胞からも産生され、インスリン抵抗性を惹起することを共同研究者の阿部らは報告した（Kawasaki K, et al. Lab Invest 93: 311-21, 2013.）。簗らは、インスリン抵抗性や運動効果の抑制を誘導する、肝細胞が産生するhepatokine（selenoprotein-P, LECT2）を報告し、hepatokineという新しい概念を提唱した。最近では筋細胞が産生するサイトカイン（マイトカイン）が多く報告され、サルコペニアの発症機構への関与が明らかにされつつある。肝細胞が産生するfollistatinは筋細胞肥大に関与する因子として同定された。消化器免疫学に関心のある若い医師に、現在大きな発見が続いている栄養免疫学の分野にも活躍の場を広げてほしいものである。

〔原稿受付：2013年9月9日〕

IgG4関連疾患および腫瘍随伴マクロファージ

齋藤 英胤（慶應義塾大学大学院薬学研究科 薬物治療学）

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）
〈肝胆膵3〉座長



IgG4関連疾患という包括的概念が生まれたのは最近であるが、これには自己免疫性膵炎（AIP）に加え、Mikulicz病、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、肺肝炎症性偽腫瘍、Kuttner病、間質性腎炎、IgG4多臓器リンパ症候群が含まれている。その包括的診断基準には、(1)単一または複数臓器に腫大、腫瘍、肥厚性病変がある、(2)血清IgG4 > 135 mg/dl、(3)組織でIgG4陽性形質細胞

浸潤が認められる（1視野10個以上）（IgG4+/IgG+形質細胞比 > 40%）が挙げられている。しかし、膵臓という臓器は生検する機会が極めて少なく、AIPでは組織診断の基準が不明確なままとなっていた。今回、内田らは膵臓にて手術切除された組織を詳細に検討し、上記(3)の基準がAIPの89%に認められたが、膵臓でも5%に認められたことを報告している。また、IgG4産

生は、foxp3陽性細胞（Treg）の活性化によるIL-10産生亢進により誘導され则认为られているが、内田らの報告では、AIPに加え癌部上流閉塞性膵炎部位でも同様のTregによる誘導現象が生じていることが示唆されている。以上のことから、膵生検によるIgG4関連疾患の診断では、1ヵ所の生検からの診断には注意が必要であり、特に膵癌周囲の組織には注意する必要がある

ことが示された。また、AIPが膵癌の成因に関与しているかどうか、今後の研究に期待される。AIPの診断基準は岡崎和一教授が中心となって進められているところであり、今回の結果を踏まえるとAIPの組織診断に関する議論はまだ続きそうである。

単球-マクロファージ(M ϕ)は、抗原認識-呈示や食食など自然免疫系、自然免疫から獲得免疫系への橋渡しとして極めて重要で多彩な役割を担っている。活性化M ϕ は、M1-M ϕ とM2-M ϕ に分類されるが、M2-M ϕ は炎症や免疫の調節、免疫寛容、組織修復や創傷治癒、血管新生などに関与している。このタイプのM ϕ は3つのsubtypeに分類される。すなわちIL-4やIL-13により活性化されるM2a, immunecplex-

LPSなどで活性化されるM2b, IL-10により活性化されるM2cである。近年腫瘍の進展に正に働くM2bに注目が集まっている。腫瘍に随伴するM ϕ としてはM1が抗腫瘍に、M2bが促進に働く細胞として考えられ、M1の増強、M2bの減弱が腫瘍の制御に重要と考えられる。土本らは、肝細胞癌(HCC)患者の末梢血から単球を回収して解析したところ、CCL1を産生するM2b-M ϕ が優位に存在していたと報告している。ところが、このM ϕ をCpGにて刺激したところ、抗腫瘍活性を持つM1-M ϕ に形質変換することを見出した。このことから、腫瘍に随伴するM ϕ を腫瘍の成長を助長するM ϕ から抗腫瘍活性を持つM ϕ に変換することにより、抗がん治療を促進させられる可能性が示

唆された。CpG刺激は通常、ウイルス感染におけるTLR9の刺激の一つと考えられているので、HCC患者において何らかのウイルス感染が生ずると抗腫瘍活性が上がる可能性を示している。しかし、HCC自体がウイルス感染によるものが多いことより今回の結果を臨床的な面から解釈するのはなかなか難しいかもしれない。昨年雑誌Immunity 2月号にはangiotensin IIが腫瘍に促進的なM ϕ の産生を助長することが報告されている。この研究結果を臨床につなげれば、angiotensin経路の遮断により抗腫瘍活性を上昇させられることが考案できる。腫瘍随伴M ϕ のさらなる理解が将来の抗がん治療に寄与すると考える。

〔原稿受付; 2013年10月29日〕

上皮下筋線維芽細胞と生体肝移植

有村 佳昭 (札幌医科大学 第一内科)

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)
(腫瘍・免疫一般) 座長



第50回日本消化器免疫学会は防衛医科大学校長 三浦総一郎会長のもと市ヶ谷にて成功裏に開催された。私は8月2日一般演題「腫瘍・免疫一般」のセッションを担当させていただいた。驚くべきことに、このセッションは全く関連のない2演題であり、はじめから総括の困難さを気にしておりました…。

滋賀医科大学の高橋先生からは、上皮下筋線維芽細胞におけるエオタキシン-3の発現調節からIBDにおける好酸球浸潤の意義を推察する報告があった。予想通りIBD患者粘膜では、エオタキシン-3 mRNAの発現亢進が認められ、上皮下筋線維芽細胞がそのメジャーなソースであること、IL-4、IL-13によりSTAT6を介して発現が亢進し、SOCS-1により負に制御されることを明快に示した。UCのみならず

CDにおける好酸球浸潤の意義やIL-4、IL-13のエオタキシン-3発現制御の差やその意義などの今後の検討課題が挙げられた。岡山大学の高木先生からは、B型肝硬変肝移植後のワクチン接種が有用であり、とくに夫婦間ドナーの場合にその有用性が高いことが報告された。一般に生体肝移植にはそれに係る費用が実際に平均して700万円程度かかること聞いて、その負担の大きさが実感させられた。それどころか、移植後のHBIGと核酸アナログ併用は確立された治療法ではあるが、やはり医療費は高額であるとのこと。これでは患者にとってはたまったものではあるまい。この研究は、豊富な症例経験から、患者負担軽減を目的にした検討であり、価値が高い研究といえる。多変量解析では、夫婦間ドナーのみに成功例が多いとのことだったが、そもそ

もドナー、レシピエントの選択バイアスが強くかかった偏った集団を対象にしており、統計解析の難しさを痛感させられた。やはり、この手の解析は、nationwideな調査によって明らかにされるべき問題であり、わが国の医療経済学の今後の進展に期待したい。

最後に、今回のセッションの研究は、「上皮下筋線維芽細胞と生体肝移植」という全く無関係ではあるが、興味深い2演題であった。私自身楽しく司会させていただけたことを鑑みると演者および関係者のご努力に感謝し、今後の発展に期待したい。最後に、一般演題「腫瘍・免疫一般」のセッションに対する正確には総括とは言えない雑感を総括とさせていただくことをご容赦願いたい。

〔原稿受付; 2013年9月3日〕