

NewsLetter Vol.16

非自己免疫性肝疾患の免疫病態と治療について

渡部 則彦 (国家公務員共済組合連合会 枚方公済病院 消化器内科)



第 51 回日本消化器免疫学会総会 (2014 年 7 月 於: 京都 会長: 千葉 勉)
(肝胆膵 1) 座長

一般演題 (肝胆膵 1) では, 非自己免疫性肝疾患での免疫病態と治療に関する 4 題の演題につき, 発表と質疑応答が行われた。

第 1 席は, 大阪医科大学, 大濱日出子先生らによる演題 [アルコール含有飼料摂取モデルマウスにおける感染感受性と単球の subtype の違い] で, アルコール乱用患者において時にみられる感染性胃腸炎などの感染症から致死となる病態を, マウスモデルを用いて免疫学的に解析した報告であった。アルコール含有試料を与えた後でのみ致死となる量の MRSA の経口摂取において, 腹水中のマクロファージのサイトカイン産生能を解析すると, M2 マクロファージ優位であり, 発表者らは, その免疫抑制が感染から敗血症に至りやすい病態に関与している可能性について言及した。発表者らはヒト末梢血検体を用いて, アルコール性肝疾患患者の血中に M2b 単球の増加を見いだしており, その臨床的意義を考える上で興味深い知見であった。

第 2 席は, 鹿児島大学, 小田耕平先生らによる演題 [非アルコール性脂肪性肝疾患における Apoptosis Inhibitor

of Macrophage (AIM) の臨床的意義] で, NAFLD を含む慢性肝疾患患者血清中の AIM を ELISA にて測定し, その病態での意義について解析した報告であった。AIM は主にマクロファージから分泌され, マウスでは内臓脂肪の慢性炎症とインスリン抵抗性を惹起することが示されているが, 発表者らは, ヒトでは NAFLD のみならず, AIH, PBC など自己免疫性肝疾患でも血清 AIM が上昇していることを報告し, 肝線維化との関連が考えられた。興味深いことに, NAFLD では, さらに病態形成にいたる免疫機序への AIM の関与が示唆されると発表者らは言及し, 今後の研究のさらなる発展が期待された。

第 3 席は, 香川県立保健医療大学, 樋本尚志先生らによる [C 型慢性肝疾患患者における自己免疫現象とインスリン抵抗性との関連について] の演題名での発表であった。抗核抗体陽性, IgG 高値であるか否かで C 型慢性肝疾患患者を比較すると, 抗核抗体陽性, IgG 高値の自己免疫現象合併患者において, インスリン抵抗性をあらわす HOMA-IR 値と血清 BAFF 値が共に上

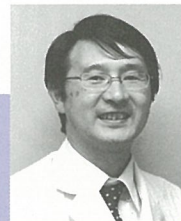
昇しており, 正の相関がみられるとの報告で, 発表者らはインスリン抵抗性によって惹起された, adipocyte による BAFF 産生が, C 型慢性肝疾患での自己免疫現象発症に関与している可能性に言及した。

第 4 席は, 北里大学, 戸田京子先生らによる [高脂肪食マウスの Concanavalin A (Con A) 誘発性肝障害に対するドコサヘキサエン酸の有効性の検討] の演題名での動物モデルを用いた解析に関する発表であった。発表者らは, すでに高脂肪食により作製した肥満, 脂肪肝マウスにおいて, Con A 誘導肝障害に EPA が抑制的に働くことを見いだしており, 今回の発表では, 同モデルを用いて, EPA と同じ ω -3 不飽和脂肪酸である EPA・ドコサヘキサエン酸 (DHA) の効果が, EPA と比較して検証されていた。EPA・DHA 投与で, 脂肪肝抑制と Con A 誘導肝障害における炎症抑制が認められるのみならず, EPA 単独より, PPAR- α 増加がもたらされ, 脂肪肝改善効果がより期待できるとし, 実臨床を考える上で興味深い知見であった。

[原稿受付; 2015 年 9 月 1 日]

自己免疫機序による肝胆膵疾患の話題

日浅 陽一 (愛媛大学大学院 消化器・内分泌・代謝内科学)



第 51 回日本消化器免疫学会総会 (2014 年 7 月 於: 京都 会長: 千葉 勉)
(肝胆膵 2) 座長

肝胆膵疾患の演題として自己免疫性肝炎 (AIH) に関する演題 2 題と、自己免疫性膵炎 (AIP) に関する演題 2 題についての発表があった。

岡山大学消化器内科の三宅康広氏より自己免疫性肝炎患者の血清中に存在する新規自己抗体のスクリーニングについての検討が報告された。AIH 63 名と健常者 62 名の血清を用いて検討された。AIH 患者の血清を Dynabeads Protein G を用いて精製した IgG を肝癌細胞株である Huh7 細胞培地に添加したところ一部の症例において有意な細胞増殖抑制効果がみられた。これらの症例の精製 IgG と Huh7 の膜たんぱく質を共免疫沈降して液体クロマトグラフ質量分析計で解析したところ 60S ribosomal protein L29 (RPL29) が同定された。Recombinant RPL29 を用いて ELISA 法で血清抗 RPL29 抗体値を測定したところ、AIH 患者では健常者よりも明らかに高値であり ($p < 0.0001$)、AIH の新規自己抗体である可能性が考えられた。今後、RPL29 抗体の出現、抗体力価との病態の関連、治療抵抗性および予後との関係などについて、出現機序の解明とともに解析が望まれる。

同じく AIH、とりわけ急性肝炎あるいは劇症化する AIH について、そのマウスモデルを作成し、肝炎劇症化に至る機序として CXCR3 リガンドの CXCL9 の発現が重要であることを、京都大学医学部消化器内科の池田亜希氏が発表した。自己免疫的機序で生じる劇症肝炎において、CXCR3 陽性 T

細胞が CD8 陽性 T 細胞優位に増加し、肝組織では CXCR3 リガンドである CXCL9 の発現が増加しマクロファージで発現していた。その発現誘導に TNF α が関与した。また血中 IL-18 濃度が上昇し、CD4、CD8 陽性 T 細胞、樹状細胞に高発現する IL-18R の抗体投与により肝炎の劇症が阻害され、TNF α 、IL-18、T 細胞の CXCR3、肝マクロファージの CXCL9 が肝炎の劇症化に関与していることが示唆されている。発表後、自己免疫性肝炎は一般的に慢性肝炎であるが、ヒトにおける AIH とマウスモデルとの相違点などについて質問があり、TNF α の発現の程度の差、年齢との関連などが議論された。

後半 2 題は AIP に関する話題である。

炎症性腸疾患と AIP との関連について、北里大学消化器内科の川岸加奈氏が両者を合併した 2 例の経験を紹介した。1 例目は 18 歳、男性で右下腹部痛および著明な下痢といった消化管症状に膵酵素の上昇を伴った症例である。消化管はクローン病小腸大腸型であり、IgG4 は正常範囲内であったが抗核抗体陽性であった。クローン病に対して顆粒球単球除去療法を施行、膵炎に対して Camostat mesilate の内服治療をして、クローン病の症状改善とともに血清膵酵素も正常化した。2 例目は 22 歳女性で潰瘍性大腸炎全大腸型にて 5-ASA 製剤内服中の患者。内科治療抵抗性で治療経過中に膵酵素の上昇と心窩部痛がみられた。本症例も抗核抗体陽

性であったが IgG4 は正常範囲内であった。発表後、2 例ともに 2 型 AIP の合併が疑われることから炎症性腸疾患の AIP 合併例として 2 型が多いのか、病像の特徴について議論があった。

AIP の 2 題目は自己免疫性膵炎と特発性血小板減少症 (ITP) の関連について、京都大学消化器内科の塩川雅広氏より発表があった。AIP と ITP については合併例の症例報告が散見されるものの多数例での検討はみられていない。そこで AIP 108 例を用いて検討したところ、3.3 年間のフォローアップ期間で 4 例の ITP の合併がみられた。AIP 症例における ITP の標準化罹患率は 316 と有意に高かった。また合併する ITP は全例ステロイド治療により軽快し、経過観察期間中に再発はみられなかった。また過去の報告と同じく ITP を合併する AIP 症例はびまん性膵病変を呈する症例が多くみられた。IgG4 と ITP との関連については興味を持たれるところであるが、それを含めた病像の詳細と関連性については多数の症例での検討が必要であると考えられた。

自己免疫的機序で発症する肝疾患、膵疾患、そして消化管疾患は、病態として必ずしもオーバーラップせず、しかし、ともに合併する症例が存在することから、それらの症例の細かな解析、多数例での合併、非合併例での比較検討が病像の解析に必要であり、まだまだ未解決の問題が多い領域であることを再認識させられる議論となった。

[原稿受付; 2015 年 8 月 11 日]

IBDの病態理解とより良い治療に向けて

松浦 稔(京都大学大学院医学研究科 消化器内科学)



第51回日本消化器免疫学会総会(2014年7月 於:京都 会長:千葉 勉)
(消化管3)座長

消化管3のセッションではIBDに関連する基礎および臨床からの4演題について座長を担当させていただきました。

まず愛媛大学の八木先生が、IBDモデルマウスの1つであるCD4⁺CD25⁻T細胞移入モデルを使って、炭酸脱水素酵素Iを用いた経口免疫寛容療法についてのデータを示されました。近年、粘膜免疫学の進歩に伴い新しい知見が蓄積され、粘膜ワクチンなどに代表されるように経口免疫寛容現象を応用した革新的な医薬品や治療法の研究開発が行われています。また本発表で腸炎抑制機序の1つとして示されました制御性T細胞の誘導についても、腸内細菌が作る酪酸がその分化誘導に重要なFoxp3遺伝子の発現を高めること、さらに酪酸により分化誘導された制御性T細胞が大腸炎を抑制することが近年報告されています。今後、IBDの領域においても、免疫寛容現象を利用した新しい治療法の開発がさらに発展することが期待されます。

慶應義塾大学の三枝先生は、naïve T細胞から直接分化するclassical Th1(cTh1)細胞がRORγt陽性細胞共存下に腸炎発症に関与することを示されま

した。これまでに報告された臨床および基礎的な研究の結果、IBDの病態形成にはTh1細胞、Th17細胞が重要であることが明らかとなってきましたが、その一方Th17細胞→alternative Th1(aTh1)細胞への分化経路の発見などTh1細胞の分化における可塑性とその病態への関与について盛んに議論されています。本発表では、慢性大腸炎の発生過程でTh17細胞より分化するTh1(aTh1)細胞のみならず、Th17細胞を経由せずnaïve T細胞から直接分化するcTh1細胞も腸炎惹起性を有すること、そしてその誘導メカニズムとしてRORγt陽性細胞の存在が重要であることが報告され、今後、IBDの病態生理に関してより詳細な解明につながることを期待されます。

またIBDの臨床的課題に関する演題として、大阪市立大学の松本先生が免疫調節薬や抗TNF抗体製剤を投与中のIBD患者におけるインフルエンザワクチン2回接種の有効性について検討されました。今回の検討では2回接種を行うことによって抗体保有率が有意に上昇することは確認されず、一方、ワクチン1回接種でも良好な免疫応答を得られた例が多いことを報告されま

した。近年、IBD治療に免疫調節薬や生物学的製剤が広く用いられるようになり、このような症例におけるワクチン接種の可否やその免疫応答への影響について懸念されていますが、未だ不明な点が多く十分なコンセンサスが得られている状況ではありません。今後、免疫制御療法中のIBD患者におけるワクチン接種に関して、さらなる症例の蓄積と検討が行われ、一定のコンセンサスが得られることを期待します。

最後に、北里大学東病院の長谷川先生からはadalimumab(ADA)を投与されているクローン病患者を対象として、Infliximab治療歴別のADA治療成績を示されました。現在、本邦では従来から使用されているInfliximab, adalimumabに加え、最近ではBiosimilarも使用できるようになりました。しかしながら、これらの薬剤の使い分けや適応選択については未だ確立されたものがなく、生物学的製剤の治療効果を最大限に発揮するための臨床的な検討が今後必要になると思われます。

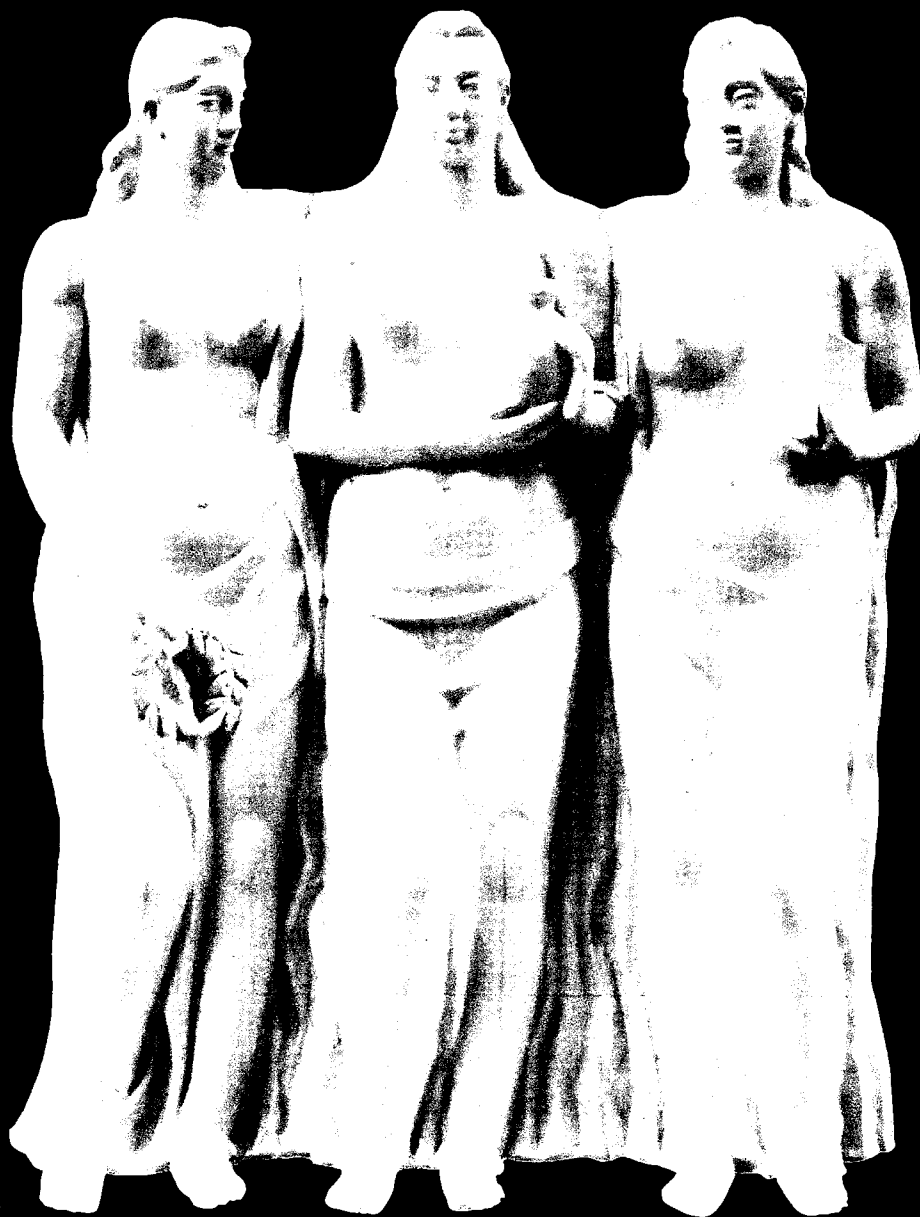
[原稿受付:2015年9月6日]



The 53rd Annual Meeting of the Japanese Society for Mucosal Immunology

第53回 日本消化器免疫学会総会

マイクロバイオータから観た消化器免疫 ～智・仁・勇で挑む～



智・仁・勇の三女神像は大阪市立大学医学部のシンボルです。
作者：山畑阿利一

2016年
7月14日(木)～15日(金)

会場 **ホテルニューオーグスタ大阪** 大阪市中央区城見 1-4-1

会長 **藤川 啓男** 大阪市立大学医学部長・大学院医学研究科長・消化器内科学教授

実行委員長 **藤原 靖弘** 大阪市立大学大学院医学研究科 消化器内科学

<http://www.keiso-comm.com/53jsmi/index.html>

運営事務局 ㈱勁草書房コミュニケーション事業部内 〒112-0005 東京都文京区水道2-1-1 電話 03-3814-7112 Fax 03-3814-6904 E-mail 53jsmi@keiso-comm.com