

NewsLetter Vol.17 No.1

原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis) : 名称の変更と新たな挑戦

中沼 安二 (静岡がんセンター 病理診断科)



第52回日本消化器免疫学会総会 (2015年7月 於:東京 会長: 銭谷幹男)
〈シンポジウム1: PBC (原発性胆汁性肝硬変)—臨床, 病理と免疫学との接点を求めて—〉 座長

今般, ヨーロッパ肝臓学会, アメリカ肝臓学会, アジア太平洋肝臓学会, アメリカ消化器病学会の承認を得て, 原発性胆汁性肝硬変が原発性胆汁性胆管炎に疾患名称の変更が行われた。従来より, 原発性胆汁性肝硬変の多くの患者が無症候性で, 肝硬変には至っていないのに, 疾患名に肝硬変があり, 医学関係のみならず, 患者サイドの方からも名称への疑問と名称の変更が求められていた。また, PBCの本質が胆管炎であるが, これが疾患名に反映されていない不満もあった。今回, “肝硬変 cirrhosis” が “胆管炎 cholangitis” に変更になり, またPBCの略称がそのまま用いられ, PBCを巡る長年の問題が解決されたことは誠に喜ばしいと言える。しかし, biliary cholangitis 胆汁性胆管炎に関して, 重複あるいは余剰な言葉であることが指定されるが, これに代わる単語あるいは名称がなかったのかもしれない。

今回のPBC—臨床, 病理と免疫学との接点を求めて—のシンポジウムでは, 貴重で重要な発表がなされ, 多くの議論が行われた。

UDCA治療がPBCで確立され, PBCの予後を改善することが知られている。近年, 無症候性のPBCや組織学的に早期の症例の割合が増加している。これら症例の予後判定が重要である。これら症例の中で, ALPが低値を示す症例があり, その治療, 特にUDCA治療の対象になっているかどうかの検討

が, PBC班会議の疫学調査資料をもとに行われた。その結果, 診断時無症候性・ALPが基準値上限の1.5倍以内であれば, ALPが上昇するまで治療が行われなくても予後が良好である可能性が示唆された。PBC患者を予後を中心に層別化することは, 臨床医学で重要であると思われる。

従来から, 多くのmiRNAのパネルを解析し, これがPBCの予後推定などのバイオマーカーに使う試みがなされている。胆管上皮内面には, 重炭酸の層があり, 胆汁中の毒性物質, 特に疎水性胆汁酸からの胆管上皮傷害に対して防御作用を行っているとの報告があり注目されている。一方, PBCでは, 胆管上皮でのCl⁻/重炭酸のanion-exchanger (AE2) の発現低下が知られ, この低下がPPBCの胆管傷害の発生に深く関連することが注目されており, その原因の1つとして, AE2の発現を低下させるmiR-506の発現亢進が報告されている。今回, 中川らは, D4+細胞で5種のmiRNAの低下があり, 特にmiR-425の低下がTCR signaling pathwayを介したサイトカイン産生に関連することを明らかにした。PBCでのmiRNAの変動が, PBCの病態形成に深く関連している可能性があり, 今後の研究が注目される。

PBCの傷害胆管上皮では, 細胞老化現象がみられ, 胆管消失や再生不良に関連するのみならず, 老化細胞より分泌される senescence associated secre-

tory phenotype (SASP) が, 胆管病変の発生に関連することが知られている。この現象は, PBCのみならず, 原発性硬化性胆管炎や胆道閉鎖症の傷害胆管でも発生し, 病態形成に深く関連するとされている。この細胞老化の発生機序として, 金沢大学の佐々木らは以前より, オートファジーの異常の関与を指摘している。PBCの傷害胆管では, 小胞体ストレスが発生しており, これがオートファジーの異常や細胞老化の発生に関連することを明らかにした。

PBCの疾患感受性遺伝子に関しては, 従来から多くの報告がみられ, ゲノムワイド関連解析GWASを用いた検討から, 日本人と欧米人との違いが指摘されている。中村らは, 日本人に関連した13領域の疾患感受性遺伝子を報告している。特に, TNFSF15の遺伝子産物TL1Aを介したTリンパ球のTh1, Th17分化経路, POU2AF1を介したBリンパ球の分化・成熟経路, それにPRKCBの遺伝子産物であるProtein-Kinase C β を介したNF κ Bシグナル経路の重要性が知られている。今後, 疾患感受性遺伝子と病理形態との関連性の解明が待たれる。

PBCの胆管病変の発生には, 自然免疫と獲得免疫の相互関連の重要性が以前より指摘されている。下田らは, 大腸菌に由来する自然免疫リガンド刺激により, 胆管上皮が活性化し, 種々のサイトカインやケモカインを分泌し,

胆管病変の発生に重要であることを報告した。従来、PBCの傷害胆管上皮は、受け身の被害者の観点からの解析が多く見られたが、最近の研究でPBC

の傷害胆管は、むしろ積極的に胆管病変の形成に参加していることが報告されている。今後は、胆管上皮の保護作用を行っている重炭酸イオンのバリア

と自然免疫との関連性、さらに胆管上皮の活性化の研究も、PBCの胆管傷害の発生に重要と考えられる。

〔原稿受付；2015年10月19日〕

炎症性腸疾患重症化機構における遺伝背景と腸内環境

土肥 多恵子 (国立国際医療研究センター研究所 肝炎・免疫研究センター 消化器疾患研究部)

第52回日本消化器免疫学会総会 (2015年7月 於：東京 会長：銭谷幹男)
〈シンポジウム2：炎症性腸疾患 ―腸内環境と免疫の基礎と臨床―〉座長

シンポジウム2で担当させていただいた4演題はいずれも炎症性腸疾患の様々な重症化機構を探索し、そのアプリケーションを目指した研究発表であった。演題1「マクロファージの形質分化制御における亜鉛シグナルの関与」(京都府立医科大学)では、クローン病患者で見られる血中亜鉛濃度の低下を、亜鉛キレーターを投与したTNBS腸炎マウスモデルで再現し、Th17細胞の増加やマクロファージのIRF5の核内移行およびIL-23p019発現を介して炎症の増悪に寄与していることを示した。演題3「炎症性腸疾患マウスモデルにおけるdrug delivery systemを利用したアンチセンス治療効果の検討」(久留米大学)ではbeta-1,3-glucanの一種である

Schizophyllanを用いたアンチセンスデリバリーシステムを利用し、マウスDSS腸炎モデルのTNF- α 中和療法に適用して成功させた。演題5「炎症性腸疾患における尿酸排泄トランスポーターABCG2の機能の差が重症度を与える影響の検討」(防衛医科大学校)は、尿酸の持つ抗酸化作用が炎症重症度に関与する可能性に着目し、遺伝子多型に伴うトランスポーター機能の違いと炎症性腸疾患の重症度との関連を示唆する結果を示した。演題7「潰瘍性大腸炎寛解維持に対するProbiotics投与と腸内細菌変動の検討」(東邦大学医療センター佐倉病院)では潰瘍性大腸炎患者を対象に、1年間のprobiotics投与中の再発をモニターし、腸内細菌叢の解析を行

った。その結果、特定の腸内細菌叢クラスターと、Probiotics投与による寛解維持との関連が見られ、腸内細菌叢の是正が寛解維持に有効である可能性が示された。このように、炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎の発症・重症化・再燃には多因子からなる遺伝背景に加えて、栄養シグナルや腸内細菌叢などの後天的因子が多数加わっており、疾患entityとしてのheterogeneityが治療有効性データのインパクトをややそいでいる原因ではないかと感じられた。ゲノム解析と多方面からの腸内環境因子情報の統合解析を行い、そうした研究結果に基づいて個別医療を開発することが、進むべき方向性の一つではないだろうか。

〔原稿受付；2015年9月16日〕

腸内環境からみた炎症性腸疾患の新たな制御戦略

穂刈 量太 (防衛医科大学校 内科学講座)

第52回日本消化器免疫学会総会 (2015年7月 於：東京 会長：銭谷幹男)
〈シンポジウム2：炎症性腸疾患 ―腸内環境と免疫の基礎と臨床―〉座長

第52回日本消化器免疫学会は銭谷幹男会長のもと東京にて成功裏に開催された。私はシンポジウム2で4演題を担当させていただいた。演題は病態のみならず治療に関わる演題もあり、興味深く聞かせていただいた。

大阪大学の川井先生からは、漢方薬である青黛のマウス実験腸炎における基礎的検討が報告された。青黛はすでに既存の治療に抵抗性の潰瘍性大腸炎において有効例が報告されており、そ

の感触が只者ではないことが専門家間においても話題になっている薬物である。一方で入手が比較的容易であることから、患者さんの自主的購入・服用による問題点も指摘されている。ところが臨床の効果が期待される反面で薬効機序に関してはほとんど明らかにされていない。今回、その機序に制御性T細胞の誘導が関与していると報告された。将来の適切な使用法を予想する上でも有用な情報であり、さらに

検討を続けていただきたい。北里大学の豊永先生からはリポカリン2の機能につきマウス実験腸炎における基礎的検討が報告された。炎症性腸疾患における腸内環境との接点において自然免疫は中心的役割を発揮するが、腸管マクロファージでは細菌を取り込み細胞内で処理する過程においてリポカリン2が重要な役割を果たすことが明確に示された。腸内細菌の変化からみた炎症性腸疾患の病態解明にさらに有用な



情報を与える演題であった。国立国際医療研究センターの河村先生からは潰瘍性大腸炎炎症局所の免疫細胞におけるエピゲノム解析を従来の方法に比較して極めて少ない細胞を用いて網羅的に解析する条件を確立したと報告した。クロマチン免疫沈降と次世代シーケンサーを組み合わせ、パイオインフォマティクス解析により粘膜固有層のCD33陽性細胞でH3K4me3とH3K27me3両方の修飾をプロモーター部に有する遺伝子が著増することが明

らかにされた。栄養シグナルや腸内細菌変化などの後天的要素が起こすエピゲノム異常に特徴的な方向性を示すデータとして興味深い。大船中央病院の吉田先生らはFecal microbiota transplantationの潰瘍性大腸炎への効果につき、最近報告された2件のRCTについてメタ解析を行った。合計113例の解析で効果に差は見られなかった。一方で試験間の異質性が高いことが示唆された。将来的な可能性を残すものの、現時点ではprotocolの確定など課

題も多いということを明確にしたという点で示唆に富む報告であった。

最後に、今回のシンポジウムの演題は、腸内環境を意識した炎症性腸疾患の多様性に向き合った興味深い4演題であり、楽しく司会させていただいた。演者および関係者のご尽力に感謝し今後の発展に期待することで私の総括としたい。

〔原稿受付；2016年2月14日〕

腸内細菌研究の新たな展開

安藤 朗 (滋賀医科大学 消化器内科)



第52回日本消化器免疫学会総会(2015年7月 於：東京 会長：銭谷幹男)
〈ワークショップ：腸内細菌と消化器免疫—さまざまな病態への腸内細菌の関与を探る—〉座長

“Death sits in the bowels”, “Bad digestion is the root of all evil”とは古代ギリシャのヒポクラテスの言葉である。この言葉が示すように腸と健康のかかわりは古代から認識されてきた。一方、ロシアのノーベル賞学者メチニコフは、長寿者が多いブルガリア旅行中の見聞からヨーグルト(乳酸菌)が長寿に有用であると唱え、現在のプロバイティクスにつながる概念を20世紀初頭に提唱した。最近の研究によると、ヒトの消化管には約1,000種、100兆個の細菌が存在し、腸内細菌の持つ総遺伝子数はヒトの持つ遺伝子の100倍以上にのぼることが明らかになっている。このような背景から腸内細菌叢全体を一つの臓器としてとらえる考え方が広まり、レーデルバルクは我々のからだをヒト(真核生物)と細菌(原核生物)からなる超生命体(superorganism)と呼んだ。近年の解析技術の進歩から、これまで予想されていなかった腸内細菌と疾患の関連や腸内細菌の新たな機能が次々と明らかにされている。今回のワークショップ“腸内細菌と消化器免疫—さまざまな病態への腸内細菌

の関与—”を担当させていただいたが、本稿では、新たな臓器としての腸内細菌に関する新たな知見が報告された。

京都府立医科大学の鎌田先生は、過敏性腸症候群(IBS)において腸内細菌叢の変化が報告されている事象をふまえ、CRH脳室内投与の腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した。このモデルはストレス誘発性消化管運動機能不全のモデルとされており、IBSにおける腸内細菌叢の変化がストレスにより惹起されるものかどうか検討できる。その結果、CRHの脳室内投与は乳酸桿菌の低下とクロストリデウムの増加を誘導したことから、ストレス付加が腸内細菌叢の変化につながることを証明した。脳室内へのカテーテル留置など非常に高度の技術が要求される手法を用いてIBSの病態の一部が解明された。

防衛医科大学の好川先生らは、NSAIDs起因性の小腸潰瘍症の増悪にストレスと腸内細菌の変化が関与することを明らかにした。心理的ストレスとしてRepeated Water Avoidance Stressを8日間行い、インドメサシン皮下投

与によりマウスに小腸潰瘍を惹起した。T-RFLP法を用いた検討から心理的ストレスが腸内細菌叢の変化を誘導することが証明された。

大阪医科大学の大濱先生らは、アルコール多飲モデルマウスを用いて、アルコール多飲が腸内常在菌の粘膜からの侵入を招くことを明らかにした。アルコール多飲は、F4/80陽性、IL-12陰性、IL-10陽性、CCL1陽性の機能の変化を誘導し、腸球菌の感染を惹起した。一方、断酒によりこの細胞の機能は回復し感染が防御された。アルコール多飲は粘膜障害のみならず、特定の免疫担当細胞の機能不全から易感染状態を誘導しているものと考えられた。

慶應義塾大学の中本先生らは、肝臓における免疫寛容の誘導に、疾患特異的腸内細菌およびTLRを介した自然免疫機構の関与を明らかにした。ConAを用いた肝臓免疫寛容誘導モデルにおいて、ConA投与3~4日目に制御性T細胞の誘導にかかわるクロストリデウムが増加し免疫寛容を誘導していると推察された。

〔原稿受付；2015年9月28日〕

腸内細菌と消化管免疫

金井 隆典 (慶應義塾大学医学部 消化器内科)



第52回日本消化器免疫学会総会 (2015年7月 於：東京 会長：銭谷幹男)
〈ワークショップ：腸内細菌と消化器免疫 ―さまざまな病態への腸内細菌の関与を探る―〉座長

旭川医科大学の藤谷先生は乳酸菌由来の長鎖ポリリン酸の炎症性腸疾患新規治療薬開発の一連のお仕事の中で、今回は腸管上皮細胞株、単球細胞株を用いた検討と腸炎動物モデルを用いた検討を行った。長鎖ポリリン酸がLPS刺激による腸管上皮細胞株Caco2細胞からのIL-1 β , TGF- β 1の産生を抑制し、単球細胞株THP-1細胞のTNF- α の産生を抑制することを明らかにした。さらに、DSS慢性腸炎モデル、TNBS腸炎モデル、IL-10欠損マウス由来T細胞移入モデルの炎症を長鎖ポリリン酸が抑制することを示した。藤谷先生の発表はアカデミア発の創薬を目指した非臨床試験として仕事であり、臨床医

の研究としてお手本になる好例と言える。

滋賀医科大学の藤井先生は、教室の伝統である腸管局所の特定分子の発現を健常人と炎症性腸疾患との比較を行い、その後、機能に迫るというストラテジーのお仕事である。今回は、いま注目の短鎖脂肪酸、特にプロピオン酸、酢酸の受容体であるGPR43の腸管での発現解析で、きれいに炎症性腸疾患でも発現上昇を示している。また、腸管上皮細胞株Caco2細胞で、GPR43の発現はIL-1 β 刺激によって上昇し、TNF- α で減少するデータを示している。臨床的に、抗TNF- α 抗体と短鎖脂肪酸産生プロバイオティクスの併用の可能性

を示唆した興味深い内容であった。

順天堂大学の石川先生はいま話題の糞便腸内細菌移植(FMT)を潰瘍性大腸炎患者に応用した臨床研究を発表された。ユニークな点は、同グループがすでに開発した潰瘍性大腸炎に対する抗菌治療との併用が有効である可能性を示唆し、かつ、Bacteriodes群が抗菌剤治療後に減少し、FMT後に回復すること、さらには、併用療法が有効であった症例は単独FMTに比べ、劇的に腸内細菌の構成の変動と再構築を認めた。今後、FMT単独治療との比較が検討されることを期待された。

[原稿受付：2016年3月8日]

腸内フローラ研究の進展と新たな治療標的

内藤 裕二 (京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学)



第52回日本消化器免疫学会総会 (2015年7月 於：東京 会長：銭谷幹男)
〈腫瘍・免疫〉座長

腸内フローラが話題である。本学会は粘膜免疫を研究されている多くの研究者により構成されているが、腸内フローラ研究の世界的進展とともに、この分野の研究の重要性が増している。特定の腸内フローラによりTreg細胞やTh17細胞が誘導される機構は極めて興味深く、脳変性疾患と考えられていた多発性硬化症の腸内フローラのアンバランスも報告され、消化器免疫学会はより学際的な研究も必要になりつつあるようである。杏林大学の久松らは、マクロファージの機能解析を以前から進めているが、今回、IL-10産生型の炎症抑制性マクロファージの分化制御

機構を報告した。解糖系阻害剤を使用し、メタボローム解析、DNAマイクロアレイ解析を駆使し、解糖系と炎症抑制性マクロファージの分化を明らかにした点で大変興味深い成績であった。鹿児島大学の田ノ上らは、肝硬変患者の単球由来樹状細胞の機能解析を行い、その分化能、抗原提示能は健常人を同等であることを明らかにした。この点は肝癌予防に向けた樹状細胞ワクチンを応用する上で極めて重要な知見であり、今後、肝癌予防に向けた免疫療法が広く普及することを期待したい。大阪医科大学の依藤らは、結腸癌動物モデルを用いてDPP4阻害剤の影

響を報告した。DPP4阻害剤を投与することによりDPP4の基質となる物質が生体内で増加する可能性があり、GLP-2やSDF-1などの増加による大腸癌への悪影響が心配されていた。彼らは糖尿病モデルマウスに誘導された結腸癌がDPP4阻害剤sitagliptinによりIL-6 mRNA発現が抑制され、腫瘍の発生も抑制されることを明らかにした。大変重要な知見であり、腸管免疫におけるDPP4、インクレチンの役割の詳細が明らかにされることを期待したい。

[原稿受付：2016年2月12日]