

NewsLetter Vol.18 No.2

炎症性腸疾患の新規治療開発を目指した腸管免疫制御機構の解明

西田 淳史 (滋賀医科大学 消化器内科)



第53回日本消化器免疫学会総会 (2016年7月 於：大阪 会長：荒川 哲男)
〈消化管2〉座長

O3-1 ゲノムワイド関連解析に代表される遺伝子解析の研究によって、炎症性腸疾患の感受性遺伝子が同定されているが、その機能については不明なものも多い。東京医科歯科大学大島氏らはクローン病の感受性遺伝子TNFAIP3のオートファジーとの関連を検討し、TNFAIP3のオートファジー制御機能をあらたに見出している。まず、T細胞におけるTNFAIP3の機能解析を行うために、T細胞特異的TNFAIP3KOマウスを作成し、T細胞におけるTNFAIP3の機能解析を行い、T細胞のオートファジー誘導にはTNFAIP3が必要であることを示している。次にその機序については、mTORシグナルの関与を検討し、TNFAIP3がmTORのユビキチン化を解して負に制御し、それに続くオートファジーシグナルを賦活化していることが示されている。クローン病とオートファジーの関連を明らかにしており、今後クローン病の診断、治療開発へ進展することを期待したい。

O3-2 愛媛大学の八木氏は、炭酸脱水素酵素I (CAI) を用いた炎症性腸疾患に対する免疫療法の新規治療法の開発を目指した基礎検討を報告した。同氏は、CAIに対する免疫寛容を、より効率的かつ特異的に誘導するため

に、T細胞エピトープ候補を網羅的に解析し、CAIペプチドを作成し、*in vitro*の系を用いて制御性樹状細胞の誘導に成功した。次に作成したCAIペプチドの効果を*in vivo*で検討している。CAIペプチドによって誘導した制御性樹状細胞を、T細胞移入マウスモデルに投与すると、対照群と比較すると腸炎が抑制されることが確認された。ヒト炎症性腸疾患の新規治療法として臨床応用を目指して更なる進展を期待したい。

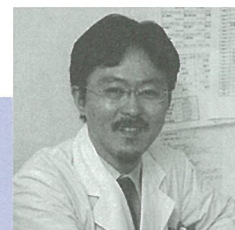
O3-3 難治性潰瘍性大腸炎に対して用いられるタクロリムス (Tac) の作用機序としてT細胞における免疫抑制機能が知られている。弘前大学の佐竹氏は、Tacの腸管上皮細胞への直接作用を検討し、Tacの新たな作用機序を*in vivo*および*in vitro*の実験系を用いて検討している。DSS腸炎マウスモデルを用いた検討では、Tac投与によって細胞のアポトーシスが抑制され、粘膜障害が抑制されていることが示されている。次にその機序の検討として、腸管上皮細胞を単離し、TGF- β シグナル関連蛋白の検索からTGF- β II型受容体の発現増強と、それを介した細胞内シグナル蛋白Smad2/3の活性化がTac投与によって誘導されていることを確認している。この機序はcaco2細胞を

用いた検討でも確認されている。このことから、Tacは、腸管上皮細胞を介した腸炎抑制効果を有していることが示されており、Tacの難治性潰瘍性大腸炎治療として有効性を有することの新たな根拠として興味深い成果と考えられる。

O3-4 京都府立医科大学田中氏は、新規の分子Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine (SPARC) の腸炎抑制効果およびその作用機序についてnaïve T細胞輸注マウスモデルを用いて検討している。SPARC欠損マウスをドナーとした群では、野生型マウスをドナーとした群に比較して、腸炎の炎症が強くなり、さらにIL-17の腸管での発現が増加していることが確認された。さらに、SPARCがTh17との関連が示唆されることから、SPARC欠損naïve T細胞のTh17への誘導を試みたところ、Th17への分化誘導が抑制される結果が得られている。このことから、SPARCは腸管においては、Th17の分化誘導に寄与している可能性が考えられると結論している。今後さらにSPARCの機能の解析を進め、炎症性腸疾患の新たな治療のターゲットとなり得るか検討をしてもらいたい。

消化管病変の免疫応答制御に向けた新たな戦略

永石 宇司 (東京医科歯科大学 消化器内科)



第53回日本消化器免疫学会総会 (2016年7月 於：大阪 会長：荒川 哲男)
〈消化管3〉座長

学会2日目に行われた一般演題4「消化管3」では消化管病変の病態制御に関する興味深い基礎研究3題が発表され、いずれも会場内からは制限時間を超過せんばかりの活発な質疑応答、意見交換が交わされた。

演題O4-1では浜松医科大学内科学第一の大石愼司先生が、腹腔内マクロファージの分化誘導とその免疫学的機能について発表された。マクロファージには炎症性 (M1) および非炎症性 (M2) の2つの分化形態があり、腹腔や腸管などに分布して組織の恒常性維持に関与している。寄生虫感染によるM2の誘導や体外で分化誘導したM2の腹腔内投与がクローン病などの炎症性腸疾患 (IBD) やその動物モデルを抑制することが報告されており、腹腔内マクロファージは消化管の免疫応答に関与していると推測されるが、その機能の詳細は明らかでない。今回、大石先生、杉本先生らはマウス腹腔内マクロファージをIFN- γ あるいはIL-4/IL-13による刺激を行った結果、骨髄由来細胞と同様に腹腔マクロファージからのM1およびM2の分化誘導に成功し、それぞれの分化マーカーやサイトカインの発現、またそれぞれ炎症性、抗炎症性作用を確認した。さらにこれらの細胞とCD4⁺ T細胞との共培養によって、T細胞の増殖あるいは抑制効果が実証された。この研究成果の大きな功績のひとつは、腹腔マクロファージが骨髄細胞などと同様にM2への分化能を維持している可能性を見出したことにある。ここから実現性を帯びた臨床応用も期待でき、難渋するIBD新規治療法開発に光明が投げられたといえる。

演題O4-2では大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学の山口利朗先生が、NSAID起因性小腸粘膜傷害におけるCCR7の機能について発表された。臨床でしばしば直面するNSAID起因性小腸粘膜傷害には腸管免疫応答の関与が推測されつつもその機序が明らかでないことを受け、山口先生、飯島先生、竹原先生らはこの病態におけるケモカインレセプターCCR7の機能に着目した。リンパ球や樹状細胞の遊走を制御するCCR7の欠損マウスでは小腸潰瘍の自然発症は認めないものの、インドメタシンの投与によって小腸潰瘍を誘発すると野生型マウスに比較して潰瘍形成が重篤であった。小腸の粘膜固有層における単核細胞数はインドメタシン投与の有無によらず両者に差が見られない一方、興味深いことに腸間膜リンパ節内の単核細胞数は野生型に比べCCR7欠損マウスで減少しており、その傾向はインドメタシン投与によっても不変であった。また腸間膜リンパ節内のCD11c⁺細胞数は両者に差がないものの、CD11c⁺ CD103⁺細胞数はCCR7欠損マウスで減少しており、腸間膜リンパ節、小腸粘膜固有層いずれも制御性T細胞数やIL-10発現において両者で差が見られなかった。CCR7によって制御されるCD11c⁺ CD103⁺細胞はNSAID起因性小腸粘膜傷害をはじめとした消化管疾患を抑制する効果が期待される。しかしその機序は制御性T細胞やIL-10の産生といった代表的な免疫寛容機構を介するのではなく、未だ知られていない調節機構によってCCR7を取り巻くネットワークが腸管粘膜の恒常性維持に貢献している

可能性を暗示しており、その詳細が浮き彫りになるのは遠くないと予感させられた。

演題O4-3では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の田中一之先生が、麦芽乳酸菌由来物質による腸管バリア機能増強作用の機序について発表された。プロバイオティクスは宿主の恒常性維持に有益であることから、IBD治療の選択肢としても注目されている。これに関連して田中先生、藤谷先生らは、独自に同定された麦芽乳酸菌由来ポリリン酸の研究を展開され、このポリリン酸が腸管上皮細胞上のintegrin β 1に結合することによってバリア機能が増強されることをこれまで明らかにしている。今回の発表は、その機能の詳細な分子メカニズムの解析結果の報告である。ポリリン酸が腸管上皮細胞の細胞膜に発現するintegrin β 1に認識されると細胞内へのエンドサイトーシスが誘導されるが、この現象はエンドサイトーシス関連分子の1つcaveolin-1との特異的な会合によることが生化学的に証明された。その事実として、ポリリン酸存在下で腸管上皮細胞株Caco2/bbe細胞を培養するとMAPキナーゼp38のリン酸化や細胞保護蛋白Hsp27の発現が誘導され、最終的に上皮細胞のバリア機能が増強されるが、こうした一連の現象は全てcaveolin-1発現のノックダウンによって抑制された。さらには、このintegrin β 1/caveolin-1依存的なポリリン酸のエンドサイトーシスによって発現が変動する154の遺伝子の中から、バリア機能増強作用に関連しうるTNFAIP3がそのメカニズムの鍵となる

候補として抽出された。プロバイオティクスに関する一貫した研究から見出された新規の宿主-細菌相互作用は、臨床的価値の裏付けに留まらずマイクロバイオームあるいは免疫学的観点からもインパクトのある知見といえる。

その機序には話題のTNFAIP3が関連することが炙り出された今後、さらなる展開が大いに注目される。

本セッションでの発表は、いずれも消化管病変の免疫応答を標的とした新規治療法開発の足掛かりとなる重要な

研究内容であり、将来的な臨床応用を見据えた姿勢がとても印象的であった。それぞれの研究の今後の展開、成果が期待される。

DSS腸炎モデルに対する治療効果

有村 佳昭 (小樽市立病院 消化器内科)



第53回日本消化器免疫学会総会 (2016年7月 於：大阪 会長：荒川 哲男)
〈消化管4〉座長

第53回日本消化器免疫学会総会 (荒川哲男会長) において (一般演題5) 消化管4のセッションを担当させていただいたことに、まずは御礼申し上げます。私の担当が学会最後のセッションでしたので、終日の疲れや会場の雰囲気気が気になっていましたが、実際には、質問、コメントも多く活発に議論がなされたことに安堵するとともに、ご協力いただいた会員の皆様に深く感謝申し上げます。

さて、本セッションの口演は3題でありすべてDSS腸炎モデルに対する治療効果に関する内容であった。総じて、コントロール群の設定の工夫が必要であることと、本セッションに限ったことではないがDSS腸炎に対する治療機序を解析する際に、腸炎の原因と結果が混同されていることが以前より気になっていたもので、これらを中心に解説することでその責を果たしたい。

最初の演題は、滋賀医科大学の大野将司先生から、高吸収クルクミン製剤が、大腸上皮におけるNF-κBを抑制し、炎症性サイトカイン産生低下と固有層のTregの増加がその機序であることを示したものであった。クルクミン

の作用が大腸上皮からの受動的な拡散により、局所で作用するというdrug delivery systemを考慮するならば、製剤の吸収性および投与経路とその治療効果の相関を追求すべきというもっともな議論がなされた。

次席は、大阪医科大学の柿本一城先生から、スタチン封入PLGAナノ粒子抱合脂肪幹細胞の治療効果について報告された。スタチンの抗炎症作用、幹細胞分化促進作用などと脂肪幹細胞の多彩な作用の相加・相乗効果を狙った治療である。そのコンセプトと脂肪幹細胞治療の最適化につながる点からは評価できるが、スタチンをPLGA封入することによる利点を実際には明らかにできなく、臨床応用を目指すには、さらなる詳細な検討が望まれた。

最後の演題は、滋賀医科大学の神田曉博先生から*E. durans* (TN-3) によるプロバイオティクスのDSS誘発腸炎の予防効果に関する報告であった。TN-3投与により腸内細菌叢の多様性が増加し、腸管酪酸濃度の上昇と抑制性T細胞の誘導がその機序として重要との内容であった。今回は死菌での検討であったが、生菌との治療効果の差はど

うなのか？クローン病の吻合部内視鏡再発に本菌が関与すると指摘したGUT 2016;65:954-962の報告もあり、今後ヒト材料を用いた検討も視野に入れる必要が指摘された。以上が学会会場での議論のまとめである。

クルクミンの演題では、吸収度の異なる製剤を異なる投与経路で比較するコントロール実験が必要であり、脂肪幹細胞の研究では、スタチンと脂肪幹細胞を別々に投与した群とスタチン抱合幹細胞との比較があるとPLGA封入することによる利点に迫ることができそうである。プロバイオティクスの実験では、すでに指摘したように生菌との比較やヒト材料での検討を行いつつ、死菌での有効成分の同定などへ研究の進展が期待される。また、再現性が高く安定した腸炎を誘導できるDSS腸炎モデルに対する治療効果をモニターする際に、統一された方法を確立し、単に腸炎が改善した『結果』をみただけの所見と、腸炎を改善する真の『原因』を厳密に区別して検討することを目指し努力が必要であることを指摘して本稿の筆を置きたい。



The 54th Annual Meeting of the Japan Society for Mucosal Immunology

第54回日本消化器免疫学会総会

The 45th Annual Meeting of the Japan Society for Clinical Immunology

合同開催

第45回日本臨床免疫学会総会

Human Immunologyが拓く 消化器免疫学のNew Horizon

会期

2017年9月28日(木)・29日(金)

第45回日本臨床免疫学会総会は
9月28～30日の3日間

会場

京王プラザホテル 〒160-8330 東京都新宿区西新宿2-2-1

会長

渡辺 守(東京医科歯科大学消化器病態学)

総会事務局

東京医科歯科大学 消化器病態学内
〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 TEL : 03-5803-5877 (直通)

運営準備室

日本コンベンションサービス株式会社内
〒100-0013 東京都千代田区霞が関 1-4-2 大同生命霞が関ビル14階
TEL : 03-3508-1214 FAX : 03-3508-1302 E-mail : 54jsmi@convention.co.jp