

NewsLetter Vol.19 No.3

生活習慣病と関連する消化器疾患の病態解明

石原 俊治 (島根大学医学部 内科学講座第二)



第54回日本消化器免疫学会総会 (2017年9月 於: 東京 会長: 渡辺 守)
〈腫瘍・消化器一般1〉座長

本セッションは、糖尿病、肥満、高脂血症、アルコール依存症などの生活習慣病と関連した消化器疾患の病態解明についての演題であった。

演題04-1: 糖尿病は癌の罹患や伸展の危険因子とされているが、その詳細は明らかにされていない。香芝生喜病院の井上陽介先生らは、O-結合型Nアセチルグルコサミン (O-GlcNAc) 修飾が糖尿病患者や様々な癌細胞内で更新していること、O-GlcNAc 修飾亢進が癌転写因子であるFoxM1の発現調節を介して癌増殖能獲得に関連することに着目し、胃癌におけるGlcNAc修飾の意義を検討した。実験は複数の胃癌細胞株を用いて*in vitro*でおこなわれた。検討した胃癌細胞株では、GlcNAc修飾とFoxM1は高血糖下での発現が亢進しており、逆に低血糖下で発現が低下していた。また、Thiamet G (GlcNAcase抑制剤) 処置によって癌細胞増殖能は有意に増加した。さらに、FoxM1のユビキチン代謝経路に存在するいくつかの重要因子がGlcNAc修飾を受けることが示された。本研究成果は、糖尿病患者に発生した胃癌では、高血糖環境がGlcNAc修飾とFoxM1の発現誘導を介して癌増殖を促進する可能性を示唆するものである。動物モデルを用いた*in vivo*の検討をおこなうことで、本メカニズムのさらなる詳細が明らかにされることを期待したい。

演題04-2: 大阪医大の平田有基先生らは、肥満が様々な癌の危険因子であることに着目し、高脂肪食とコントロール食を摂取させたマウス (C57BL/6) の上部消化管の変化を比較検討した。高脂肪食摂取群では有意に胃体部の粘膜肥厚を認

め、23%の個体で粘膜の白色隆起病変が認められた。組織学的検討では、壁細胞が減少し胃型粘液産生細胞が増加しており、その表現型はSPEM (Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia) という胃前癌病変に酷似していた。分離細胞を用いたsingle cell analysisでは、高脂肪食摂取群の上皮細胞でSPEM特有の遺伝子や幹細胞マーカーの発現が上昇しており、電子顕微鏡では壁細胞のミトコンドリアの構造異常と粘液細胞内の脂肪滴が確認された。さらに、分離培養したマウスの胃粘膜細胞に脂肪酸を添加すると濃度依存的に細胞毒性が観察され、その現象は不飽和脂肪酸の添加で顕著であった。最後に、脂肪酸を多く含む食餌をマウスに与えたところ、不飽和脂肪酸投与群では、約9割に白色隆起病変が認められた。本報告は、高脂肪食に含まれる脂肪酸が胃粘膜の前癌病変発生に関わる可能性を示唆している。発表者らは、噴門部癌と肥満との相関に本メカニズムの関与を想定しているが、癌発生には胃酸、胆汁酸、*H. pylori*感染など多くの因子が絡んでおり、脂肪酸がどのように関連しているのかについて、さらなる研究成果を待ちたい。

演題04-3: 肥満にともなう炎症がインスリン抵抗性を誘導するとカイルミクロン (ILM) は絶食時にも増加し、肥満を呈するNAFLD患者では絶食時に高カイルミクロン血症が認められる。愛媛大学の宇都宮大貴先生らは、肥満を呈さないLean NAFLDにおける絶食時のカイルミクロンプロファイルと炎症について検討をおこなった。肝生検で診断された17名のLean NAFLD症例について、絶食時の血清カイルミクロンプロファイル、リポ蛋

白リパーゼの蛋白量と活性が測定された。また、カイルミクロン合成とトリグリセリド量を評価するために内視鏡で十二指腸生検をおこない、炎症の評価については血中と組織中のTNF α が測定された。Lean NASHでは絶食時の血中カイルミクロン由来トリグリセリド濃度が増加しており、その変化は代謝遅延ではなく腸管での合成亢進によること、合成亢進には炎症とは別の機序が関連していることが明らかとなった。研究には独創性があり、さらにヒトサンプルを用いた検討であることから、興味深く貴重な研究成果といえる。一方で、本研究の臨床的意義やNAFLDの病態解明への関与については今後の研究を期待したい。

演題04-4: アルコール依存症者は易感染性であり、時に腸内細菌叢からbacterial translocationを起こし敗血症に死に至るケースがある。以前、大阪医大の安岡秀高先生らのグループでは、アルコール依存症者ではマクロファージ (Mf) のサブセットであるM2bMfが優位に存在し、易感染性から敗血症に至る原因の一つであることを報告していた。しかし、アルコール依存症者で何故M2bMfが優位に存在するかは不明であった。今回の研究では、Mfを含む種々の免疫担当細胞の感染抵抗性を制御するimmature myeloid cell (IMC) の機能に着目して実験がおこなわれた。健康人およびアルコール依存症者の末梢血由来IMCを分離して、レチノイン酸レセプターの発現が検討された。また、分離したIMC培養上清で、健康人およびアルコール依存症者のMfを刺激して、サイトカイン産生や殺菌能が検討された。さらに、同個体の断酒後のIMCを用いて同様の検討がおこ

なわれた。本研究から、アルコール依存症者由来IMCはM2bMfを誘導して感染抵抗性を低下させること、アルコール依存症への断酒およびレチノイン酸治療が

感染抵抗性を回復させる可能性が示唆された。アルコール依存症者の感染症発症に関するIMCの役割を解明した興味深い結果である。本研究の具体的な臨床応用

についてはさらなる研究成果が必要と思われる。

炎症性腸疾患および炎症発癌の病態における分子メカニズムの解明を目指して

根本 泰宏 (東京医科歯科大学 消化器内科)



第54回日本消化器免疫学会総会 (2017年9月 於：東京 会長：渡辺 守)
〈腫瘍・消化器一般2〉座長

本セッションでは炎症性腸疾患および炎症性発癌の病態解明および新規治療法開発を目指した意欲的な3演題の発表がなされ、マウスからヒト検体まで、オートファジーからプロバイオティクス、抗菌ペプチドまで、幅広くパラエティに富んだ研究成果が報告された。

演題O5-1：炎症性腸疾患の疾患感受性遺伝子としてオートファジー関連遺伝子群が存在する事が知られているが、炎症性腸疾患の病態において実際にオートファジーがどのように関わるのかはあまり解明されていない。今回滋賀医科大学消化器内科のグループは腸管上皮特異的にオートファジー関連遺伝子Atg5を欠損したvillin-Cre x Atg5^{fllox/fllox}マウスを作成し、DSS投与によって大腸炎を誘導し、大腸炎における上皮細胞のオートファジーの役割を検討した。結果、DSS腸炎マウスにおいて腸管上皮細胞におけるオートファジーは亢進しており、villin-Cre x Atg5^{fllox/fllox}マウスではコントロールマウスに比較して腸炎の悪化、炎症性サイトカインの発現上昇を認めた。既報ではオートファジー関連遺伝子

ATG16Lを低発現するマウスは腸管上皮に存在するパネート細胞からの抗菌ペプチドの分泌不全が起こることが報告されている。今回のDSS腸炎の悪化が、やはりパネート細胞の機能不全によるものなのか、あるいは全く別の機序によるものなのか、更なる分子メカニズムの解明が期待される。

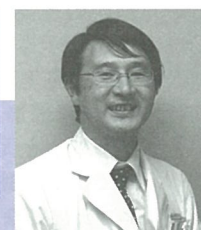
演題O5-2：乳酸菌などのプロバイオティクスには抗腫瘍作用があることが知られている。今回旭川医科大学消化器血液腫瘍制御内科学のチームは*L. casei*の抗腫瘍効果を担う菌体由来成分の同定を試みた。*L. casei*の培養上清を各種カラムにて分離し、抗腫瘍物質フェリクロームを同定した。フェリクロームは大腸癌、胃癌、肝癌細胞株に抗腫瘍効果を示し、また*in vivo*においてもDSS-AOM炎症性大腸腫瘍モデルにおける腫瘍数を抑制した。フェリクロームによる抗腫瘍作用は細胞内における鉄濃度の低下と比例せず、フェリクロームと安定配座を取るタンパク質には細胞増殖や細胞死に関わる分子が複数含まれていたことからこれらの分子がフェリクロームの抗腫瘍効果におけ

る標的分子である可能性が示唆された。プロバイオティクス由来の抗腫瘍物質を用いた新たな治療法の開発に向けて、より詳細な分子メカニズムの解明と、治療薬としての安全性の確認が望まれる。

演題O5-3：主に腸管上皮細胞から分泌される抗菌ペプチドは腸管粘膜免疫恒常性維持のために重要な役割を有する事が知られている。今回滋賀医科大学消化器内科のチームは抗菌ペプチドLL-37の炎症性腸疾患病態における役割の解明をヒト検体を用いて検討した。炎症性腸疾患の疾患活動性のある粘膜では、健常粘膜に比してLL-37mRNAが上昇していた。またPolyICの添加によってヒト筋繊維芽細胞からLL-37mRNAおよび蛋白の誘導およびNF- κ B/AP-1の活性化が見られた。本機構はNF- κ B, c-Junのsi-RNAの添加によって抑制され、LL-37はLPSによって誘導されるIL-6, IL-8の発現を抑制した。今後LL-37のIBD病態における重要性を検討するために*in vivo*モデルなどの検討が望まれる。

肝胆膵疾患の病態における消化器免疫の役割

日浅 陽一 (愛媛大学大学院 消化器・内分泌・代謝内科学)



第54回日本消化器免疫学会総会 (2017年9月 於：東京 会長：渡辺 守)
〈肝胆膵〉座長

1題目は関西医科大学 内科学第三講座の内田一茂先生より「1型自己免疫性膵炎の膵組織・末梢血における好塩基球の検討」について報告された。1型自己免疫性膵炎(AIP)において、M2マクロファージが病態に重要な役割を果たしていることが報告されている。近年アレ

ギー疾患において好塩基球が炎症部位に誘導され、炎症性単球をM2マクロファージに分化させることが知られており、同様の機序が1型AIPにおいてもあるのではないかとこの視点から解析された。その結果、免疫組織染色において1型AIPの膵組織に通常は認めない好塩基球

の浸潤がみられ、TLR2もしくはTLR4を発現していた。さらに1型AIP患者の末梢血好中球をTLR4刺激すると、健常人に比べて有意に活性化することから、TLR4を介した好塩基球の作用が1型AIPにおけるM2マクロファージ分化誘導に関わり、病態に関わっている可能性が考

えられた。なぜ1型AIPで好塩基球が浸潤するのか、それが1型AIPの原因なのか、その意義と治療との関連性について解析が期待される。

2題目は福島県立医科大学 消化器内科学講座の林学先生より「原発性胆汁性胆管炎の予後と血清Cytokeratin-18M30についての検討」について報告された。Cytokeratin-18 (CK-18) と原発性胆汁性胆管炎 (PBC) との関わりについて、PBCにおける血清CK-18M30およびM65と、Scheuer分類および中沼分類によるPBCの組織学的所見を比較検討した。その結果、PBC症例では健常者に比べてCK-18M30、M65ともに高値であり、PBCの治療後にCK-18M30は有意に低下したがCK-18M65は低下しなかった。CK-18M30は中沼分類のStage 1以上、cholangitis activity (CA)、hepatitis activity (HA) が各々2以上で有意に高値であり、病初期からの予後予測に有用と考えられた。同じCK-18でもM30とM65で挙動が異なり、組織所見との関連に差がみられたことをどう説明していくか、また、胆管消失への意義、また病態に関わるとされるSNPsや自己抗体であるセントロメア抗体、gp210との関連についての検討が期待される。

3題目は鹿児島大学 国際離島医療学

の指宿りえ先生より「ヒト好中球ペプチド(HNP)-1は、アルコールによる肝線維化と肝細胞アポトーシスを促進する」ことが報告された。アルコール性肝障害(ALD)では肝組織への好中球浸潤が特徴的であるが、好中球が分泌する好中球ペプチド(HNP)-1に注目して、同蛋白発現量を高発現するモデルマウス(TG)を用いて検討した。マウスにエタノールを飲水で投与したところ、TGでは肝星細胞活性化とKupffer細胞の増加がみられ、肝細胞アポトーシスが亢進した。Fas, caspase-3, 8, BaxなどのmRNAの発現増加がみられた一方で、Bcl2は有意に低値であった。これらの発現変化は*in vitro*の解析でも再現され、miR-34a-5pの発現を濃度依存的に増加させた。ALDにおいて、アポトーシスシグナルとしてFasを介した外因性シグナルとともに、Bax, Bcl2などの内因性シグナルも関与することが示唆されるデータで、miR-34a-5pがそのトリガーとなりうるのか、今後の解析が待たれる。また、ALDにおける好中球浸潤とHNP-1、肝線維化との関連についても、さらなる解明が期待される。

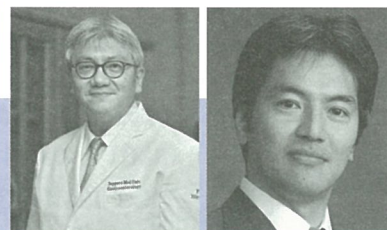
4題目は慶應義塾大学 内科学(消化器)の志波俊輔先生より「アルコール依存患者病態における腸肝循環を介した免

疫応答・免疫寛容の関与」について報告された。最近の肝臓病学において、腸管相関は重要なテーマであり、特に腸内細菌の関与は注目されている。アルコール性肝障害では腸管浮腫をきたし、透過性亢進に伴う腸内細菌およびそれ由来のLPSの門脈を介した肝臓への流入、それに伴う免疫細胞の活性化が想定される。演者らは断酒プログラムで入院した患者を対象に、断酒開始後の糞便、血清を解析してその変化を検討した。その結果、アルコール常用者では断酒前のCD14陽性単球、LPS刺激によるCD14陽性単球のTNF- α 、IL-6など炎症性サイトカイン産生能の低下がみられたが、4週間の断酒によって速やかに回復した。肝線維化進行例では、断酒によるサイトカイン産生能の回復が乏しい傾向がみられた一方で、断酒後の腸内細菌叢は特に変化はみられなかった。アルコール摂取量と肝線維化の進行度は必ずしも一致せず、そのような病態進行のムラに腸管相関やそれによるサイトカイン産生が関わっている可能性がある。ALDの病態には好中球も深く関与すると想定され、各免疫細胞の病態との関連について、今後の検討が期待される。

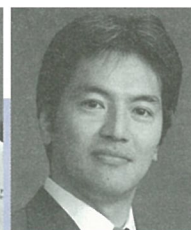
炎症性腸疾患のクリニカルサイエンス

仲瀬 裕志(札幌医科大学医学部 消化器内科学講座)
穂苅 量太(防衛医科大学校 内科学講座)

第54回日本消化器免疫学会総会(2017年9月 於:東京 会長:渡辺 守)
(スポンサードワークショップ2) 座長



仲瀬先生



穂苅先生

第54回日本消化器免疫学会のスポンサードワークショップ2“炎症性腸疾患のクリニカルサイエンス”を札幌医科大学消化器内科学講座の仲瀬裕志と防衛医大の穂苅量太が司会を務めた。本ワークショップでは多くの先生方が参加し、活発な議論が繰り広げられた。

SW2-1: 腸管炎症におけるInterleukin-36の役割

京都府立医科大学春里らは、Interleukin(IL)-36/IL-36受容体を介したシグナルの腸管炎症における役割をマウス腸炎モデルにより検討していた。IL-36がFoxp3の転写調節領域のヒストン脱アセチル化を介してinducible regulatory T cellへの分化誘導を抑制し、Th9細胞への分化を促進することを明らかにしていた。

加えて、IL-36受容体欠損KOマウスを用いて、Oxazolone腸炎を誘導した結果、腸炎抑制効果がみられた。この結果から、Th2免疫反応が有意であるUCの場合は、IL-36の制御が有用であるかもしれない。

SW2-2: Sphingosine-1-phosphate lyase 阻害剤による炎症性腸疾患モデルの治療効果とその作用機序の動態的検討

防衛医科大学の白壁らは、SIP lyase阻害剤の腸炎改善効果について、マウスDSS腸炎モデルを用いて検討した。SIP lyase阻害剤はDSS腸炎を改善させ、今後の新たな治療法の1つになりうることを示唆された。その作用機序はSIP agonistとほぼ同様の機能と考えられたが、腸炎状態におけるSIP lyase阻害剤の作用機序についての検討が待たれる。

SW2-3: 炎症性腸疾患における細胞内分子標的治療の可能性～感受性遺伝子を標的とした新規LRRK2阻害剤の検討

兵庫医科大学の高川らは、LRRK阻害剤の治療効果をマウスモデル並びにクローン病患者由来のDCを用いて検討した。本薬剤はTNF-alphaの産生を抑制し、マウス腸炎モデル改善効果をもたらした。非常に興味深い報告であったが、他のモデルマウス、そして潰瘍性大腸炎患者での検討が望まれた。

SW2-4: 炭酸脱水酵素Iペプチドを標的抗原とした制御性樹状細胞を用いた炎症性腸疾患の治療

愛媛大学の八木らは、以前より彼らが注目しているCarbonic anhydrase I (CAI)を用いた免疫寛容誘導による腸炎治療効

果について報告した。CAI peptide₅₈₋₇₃ 刺激による免疫寛容誘導により、マウス腸炎モデルの抑制効果が確認された。本研究結果から推測できることは、CAI peptide₅₈₋₇₃ は生体内にubiquitousに存在し、腸管内での免疫寛容誘導に関与している可能性があり、IBD患者においてはこのpeptideによる免疫寛容誘導が破綻していることであろう。このpeptideを用いた制御性樹状細胞を刺激した細胞療法の位置付けに期待したい。

SW2-5：寛解期潰瘍性大腸炎における腸内・口腔内細菌叢の構成と予後との関連の検討

慶應義塾大学の太田らは、寛解期UC患者の口腔内細菌と腸内細菌を検討し、予後との関連を報告した。その結果、再

燃群では属レベルで*Streptococcus* 属特に*Streptococcus salivarius* の減少傾向、並びに*Fusobacterium* 属の有意な増加が認められた。口腔内細菌の違いがUC患者の再燃予測因子であることが示唆されていた。興味深い報告である。今回、再燃群と寛解群との間には、年齢差が認められなかったとの報告であった。しかしながら、年齢による唾液分泌の低下は、口腔内細菌の状態に影響をおよぼす可能性は高い。高齢者UCの再燃や発症の要因の1つとして、口腔内細菌に注目すべきかもしれない。

SW2-6：免疫グロブリンAによる腸内細菌叢調節と腸管粘膜防御の再検証

IgAは腸管粘膜の免疫恒常性に重要な役割を果たしている。例えば、common

variable immune deficiencyの患者ではIgAの低下が著明であり、IBD likeの腸管病変を併発することが報告されている。東京医科歯科大学の津川らは、CRISPR/Cas9システムを用いてIgA欠損マウスモデルを作製し、IgAの腸管粘膜における重要性を再検証した。IgAのみが欠損しているマウスでは、回腸に局限した炎症が確認された。なぜIgAの欠損では、回腸に局限した炎症が生じるのか？本研究はクローン病の小腸病変の発症機序解明に繋がる可能性を秘めている。

以上、スポンサードワークショップ2をまとめさせていただいた。IBD病態研究は次世代の治療開発に極めて重要である。これからも若い先生方のQualityの高い研究に期待したい。

第55回 日本消化器免疫学会総会のご案内

会 長：清野 宏（東京大学医科学研究所粘膜ワクチン学分野）

会 期：2018年12月8日（土）午後 ～ 9日（日）

【10日（月）にはJSIとの共同シンポジウムを開催】

会 場：アクロス福岡（福岡市中央区天神1-1-1）

共同開催：国際粘膜免疫学会（SMI）、日本免疫学会（JSI）

第55回総会では、本学会の国際的発展とプレゼンスを示す為に国際粘膜免疫学会（SMI）との共同国際シンポジウムを開催致します。さらに日本免疫学会（JSI）とSMIそしてJSMIの3学会共同シンポジウムを第47回日本免疫学会学術集会初日の10日に開催致します。

運営委員：渡辺 守（東京医科歯科大学）

金井 隆典（慶應義塾大学医学部）

竹田 潔（大阪大学大学院医科学系研究科）

Biran Kelsall（National Institute for Health, USA）（SMI）

大野 博司（理化学研究所）（JSI）

天谷 雅行（慶應義塾大学医学部）（JSI）

トピック：Innate and acquired immunity at epithelial barrier

Novel basic and clinical findings in IBD research

運営事務局：（株）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

Tel：03-3814-7112／Fax：03-3814-6904

E-mail：55jsmi@keiso-comm.com