

NewsLetter Vol.21 No.1

腸管の恒常性維持機構研究の新展開

竹田 潔 (大阪大学免疫学フロンティア研究センター／大阪大学大学院医学系研究科)

第56回日本消化器免疫学会総会 (2019年8月 於：京都 会長：岡崎和一)
(消化管1) 座長

O2-1：香山尚子 (大阪大学) らは、腸管粘膜固有層に局在するマクロファージに強く発現する核内因子BATF2に着目し、その機能解析結果を発表した。BATF2欠損マウスの腸管マクロファージはIL-23を高産生し、マウスはTh17細胞依存的な腸管炎症を自然発症した。また、BATF2が、転写因子ATF2/c-JUN依存的なIL23a遺伝子の発現を抑制することを見出した。これらの結果から、BATF2の腸管恒常性維持における重要性を明らかにした。

O2-2：福本真延 (大阪医科大学) らは、過敏性腸症候群の病態におけるIL-1beta, BDNF, 知覚過敏の関連性の解析結果を

表した。彼らは、腸管グリア細胞が、IL-1beta刺激依存性にBDNFの産生を誘導することを明らかにした。これらの結果は、過敏性腸症候群の知覚過敏のメカニズムの一端を明らかにしたものと考えられる。

O2-3：中田晃暢 (大阪市立大学) らは、5-FU誘導性の小腸粘膜障害の誘導におけるIL-1beta, NLRP3 inflammasomeの関与に関する解析結果を発表した。野生型マウスに5-FUを腹腔内投与すると、IL-1beta上昇を伴う小腸粘膜障害が誘導される。この障害は、抗IL-1beta中和抗体投与群やNLRP3欠損マウスでは認められなかった。これらの結果から、NLRP3依存的なIL-1beta産生が、

5-FUによる小腸粘膜障害を導くことが明らかになった。

O2-4：住吉麻美 (関西医科大学) らは、T細胞における低分子量Gタンパク質Arfの機能解析の結果を発表した。彼女らは、Arfファミリー分子の中で、T細胞に発現の高いArf1, Arf6の機能を二重欠損マウス (Lck-Cre:Arf1^{fl/fl} Arf6^{fl/fl}) を用いて解析した。Rag2欠損マウスにナイーブT細胞を移入することにより発症する腸管炎症が、Arf1/Arf6二重欠損細胞の移入では見られなかった。これらの結果は、Arf1/Arf6が、T細胞活性化を通じて腸管炎症などの発症に関わっていることを示している。

炎症性腸疾患に対する新規候補薬剤の効果

藤原 靖弘 (大阪市立大学大学院医学系研究科 消化器内科学)

第56回日本消化器免疫学会総会 (2019年8月 於：京都 会長：岡崎和一)
(消化管2) 座長



O3-1「オートファジー誘導物質による薬剤誘導性腸炎緩和効果の検討」：オートファジーは腸管炎症において重要な役割を担っている。低分子化合物や食品・生薬由来化合物29,400種類からオートファジー誘導化合物をスクリーニングし、得られた候補である生薬由来のサンプル (SO) を用いてDSS腸炎や腸管上皮細胞におよぼす影響を検討した大阪大学消化器外科の安枝明日香先生の発表である。SO投与によりDSS腸炎において体重減少抑制、腸管長短縮の抑制、組織学的炎症の軽減を認めた。SOはCaco2細胞において濃度依存性にオートファジーを誘導した。腸炎モデルにおけるオートファジー誘導に関する作用部位を検討した結果、腸管上皮への作用が示唆され、LC3免疫染色でもSO投与により腸管上皮においてLC3-II発現上昇を認めた。以上より生薬由来のサンプルがオートファジーを介して腸炎抑制に効果を認めることが判明した。発表者も述べたように、SOの上皮細胞以外、特に免疫細胞への作用を含め今後の検討が必要であるが、オートファジーをターゲットとしたIBDの新規薬剤として期待できる。

O3-2「大腸送達型RXRアゴニストによる大腸炎抑制メカニズムの解析」：レチノイドX受容体 (RXR) アゴニストは抗炎症薬として期待されてきたが、肝障害などの副作用が課題であった。今回、慶應義塾大学薬学研究科の松本隆太郎先生らは大腸送達型新規RXRアゴニストNet-3IBを用いてマウス大腸クローン病モデルにおける効果を検討した。Net-3IB含有飼料で飼育した群ではCD45RB^{high}CD4⁺T細胞誘発性大腸炎において、体重減少や大腸壁肥厚の抑制がみられ、大腸粘膜固有層のTh1細胞やマクロファージが著明に減少していた。細胞実験においてNet-3IBは直接Th1細胞の分化増殖を抑制した。RB^{high}CD4⁺T細胞から分化したTh1細胞がIFN γ 産生を介して炎症性マクロファージを活性化し大腸炎を発症させる本動物モデルにおいて、Net-3IBがTh1細胞分化増殖の負の調節により腸炎発症を抑制したことが判明した。Net-3IBの薬物動態や腸管上皮細胞に対する機序に関する議論がなされた。RXRアゴニストのさまざまな副作用の観点からNet-3IBの全身への影響を含めた今後の検討が必要であるが、新規IBD治療候補薬

として研究成果を待ちたい。

O3-3「炎症性腸疾患におけるGalectin-1の糖鎖を介した抗炎症作用の解明」：大阪大学消化器内科の岩谷修子先生はGalectin-1発現を大腸粘膜組織で検討したところ、UC患者では炎症部において非炎症部に比較して有意にGalectin-1の発現が低下していたことを示した。さらに骨髄由来マクロファージ (BMDM) にGalectin-1を添加するとIL-10産生が有意に増加し、Galectin-1添加BMDMを移入するとRag2^{-/-}マウス腸炎の改善を認めた。以上よりUCでは発現低下したGalectin-1による免疫制御機構の破綻がIBD病態に関連することが示唆された。発表者らの教室ではIBD患者における血清IgG糖鎖のガラクトース欠損が見られることや類似の糖鎖構造の欠損マウスマクロファージにGalectin-1を添加するとIL-10産生増加することを発表してきた。糖鎖の機能は未だ十分に明らかにされていないが、糖鎖をターゲットにしたIBD創薬の開発が十分に期待される発表であった。

第56回日本消化器免疫学会総会 (2019年8月 於：京都 会長：岡崎和一)
〈消化管3〉座長

異物に対する免疫応答が生ずるとそれを打ち消すように抑制的に働く免疫応答が存在する。これらの2面的な反応が順調に統合・機能することにより損傷組織の修復が完了することになる。本セッションでは、この抑制性免疫反応を担う細胞群に関する研究が発表・討議された。

Immunoglobulin-like receptors は、外部からの刺激に反応し様々なリガンドを認識して免疫反応を positive, negative に制御する装置である。マウスの paired IR (PIR)-A 及び-B は、IR family の中でも B 細胞、肥満細胞、マクロファージ、樹状細胞などに A, B ペアで発現する代表的な受容体である。PIR-A は活性化シグナルに働き、PIR-B は免疫反応を抑制する働きを持っている。MHC class I 分子は PIR の生理的リガンドであり、PIR は MHC class I の認識機構の中で重要な働きを果たす受容体といえる。

PIR-B は抑制性の受容体であるが、PIR-B 欠損マウスでは自己免疫疾患の発症は認められていない。しかし近年、Fas 変異 *lpr* マウス (lupus モデルマウス) に PIR-B 欠損を重ねることにより自己抗体の出現、糸球体腎炎の惹起が報告された。PIR-B は TLR-9 の介在する B1 細胞における自然免疫型自己抗体産生を抑制するが、これにはチロシンキナーゼ活性の抑制が関与することが示唆されている。同様の機構は、腫瘍細胞に発現している inhibitory leukocyte immunoglobulin-like receptors (LILRBs) に認められ、腫瘍細胞が免疫から逃避する機構として注目され、詳細なメカニズムの解明からチロシンキナーゼなど創薬の標的として研究されている。

松井らは、DSS 腸炎など炎症の場において炎症性サイトカインの作用により PIR-A/B 陽性樹状細胞が出現し、この細胞が IL-27 を産生することにより局所の炎症を抑制すると報告した。今後さらに腸炎における PIR-B についての機能解析が期待される。

自然リンパ球 (innate lymphoid cell; ILC) は、抗原受容体を持たないリンパ球であり、バリア機構の維持や感染初期応答など粘膜免疫において重要な働きをしている。ILC は機能面から 1~3 型に分類され、1 型 ILC (ILC1) は IFN γ を、ILC2 は IL-5, IL-13 を、ILC3 は IL-17A, IL-22 を産生する。これら ILC の分化に必要な転写因子に特別なものはなく、いずれも T 細胞系列の細胞に発現しているものと同じである。

抗原の初感作でアレルギー応答が起きる現象は、Th2 細胞以外にエフェクターサイトカインの産生細胞が存在することを示唆する。気管支喘息のエフェクター細胞である好酸球の分化や粘膜局所への遊走には IL-5, IL-13 が必要で、ILC2 が重要な働きを持つ。すなわち ILC は迅速な免疫応答を起こし、ヘルパー T 細胞の分化を方向づけ、液性免疫の誘導を介してさらなる応答を惹起することが示唆されている。

ILC3 の一種は、リンパ節、パイエル板、腸管孤立リンパ組織の形成、T 細胞非依存的な IgA 産生に重要な働きを果たし、腸管粘膜固有層における GM-CSF の主要産生細胞である。局所 GM-CSF により誘導されたマクロファージは Treg 細胞の維持に重要で、GM-CSF 欠損マウスでは経口免疫寛容が破綻する。ILC3 は MHC class II 分子を発現し、

CD4⁺T 細胞の免疫不応答性を誘導すると報告されている。

堀内らは、腸管リンパ節切除により腸管に出現する ILC を検討し、インドメタシン腸炎モデルにおいては炎症により ILC2, ILC3 が出現し、腸管リンパ節に移動する可能性を報告している。今後、腸管リンパ節における ILC2, ILC3 の機能的解析が期待される。

活性化誘導シチジンデミナーゼ (activation-induced cytidine deaminase; AID) は、DNA のシチジン基からアミノ酸を取り除く脱アミノ酵素であり、クラススイッチ組み換えや体細胞超変異などのプロセスを経て、免疫グロブリンの多様性とアイソタイプの高親和性レパートアを形成している。近年、AID はメチル化シチジンに対しても働き、修復機構と絡んでメチル化 DNA の除去に加担することが明らかとなっており、これによりゲノムのみならずエピジェネティックな記憶をも再編成することが示唆されている。こうした作用は、ゲノムの安定性を脅かすことになるため、AID の発現や活性は極めて厳しく制御されており、この転写機構の破綻は癌など疾患の発生につながるものと

なる。岡田らは、AID ノックアウトマウスを用いて DSS 腸炎モデルにおいて腸管クリプトの再生上皮に異性に AID が発現していることを見出した。さらに AID 依存的に発現する遺伝子を網羅的に検討し報告している。今後、その中から組織修復に働く重要な遺伝子が見出されることが期待される。

炎症性腸疾患研究の最先端

土屋 輝一郎 (東京医科歯科大学医学部附属病院 消化器内科)

第56回日本消化器免疫学会総会 (2019年8月 於：京都 会長：岡崎和一)
〈消化管4〉座長

一般演題5「消化管4」は炎症性腸疾患に関する研究の最新知見が報告され、4 演題の座長を担当した。O5-1 は愛媛大学の丹下和洋先生らの演題で、ヒト炭酸脱水酵素 I (CAI) を標的抗原とした経口免疫寛容療法による炎症性腸疾患発症の抑制に関する報告であった。これまでに、炎症性腸疾患モデルマウスを用いて CAI が腸炎における主要抗原であることを明らかにしており、マウスでは制御性樹状細胞による細胞療法と CAI ペプチドを用いた経口免疫寛容療法が腸炎に有効であることを示してきた。ただし、これまで用いていた CAI はマウス由来であったため、今回は臨床応用を見据えてヒト CAI (HCAI) における腸炎抑制効果を検討している。HCAI タンパクを作成した後に、腸炎モデルマウスに HCAI を経口投与したところ、4 週間後において体重減少や大腸の短縮を認めず、組織学的にも炎症細胞浸潤の低下や杯細胞の維持を認める

など腸炎の改善を確認している。HCAI による経口免疫寛容療法が新しい炎症性腸疾患の治療法となる可能性が示唆された。経口免疫寛容はアレルギーなどでも注目されている治療方法であり、炎症性腸疾患においても確立されれば、安全で負担の少ない治療法として発展していくことが期待される。

O5-2 は大阪医科大学の柿本一城先生らの演題で、ヒト iPS 細胞由来の腸管上皮細胞を用いた炎症性腸疾患モデル作製に関する報告であった。人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) は体細胞由来でありながらも自己増殖と全ての細胞に分化する能力を持つ細胞である。2011 年に既にヒト iPS 細胞から三次元培養法を用いてクリプト構造を形成する腸管上皮細胞を分化誘導する技術は報告されているが、一般的には確立されていない。そこで本研究ではヒト iPS 細胞から腸管上皮細胞に分化誘導し、炎症性腸疾患に対す

る創薬研究や再生医療開発に耐えうる品質であるかを評価するとともに、炎症刺激を加えて炎症性腸疾患モデルの構築を試みている。その結果、ヒト iPS 細胞から既報よりも効率のよい分化誘導に成功しており、サイトカインレセプターや Toll-like receptor の発現も確認している。炎症刺激により腸管上皮細胞の炎症応答も確認できたことから、炎症性腸疾患モデルを確立したと結論している。高効率の分化誘導法の確立は大量の腸管上皮細胞の供給も期待でき、再生医療開発に有用である。ヒト細胞での炎症性腸疾患モデルの確立は炎症抑制効果や再生効果に対する創薬研究にも有用であり、新規治療薬開発の新しいツールとして確立することが望まれる。

O5-3 は京都大学の山田聡先生らの演題で、MEFV 遺伝子の SNP がクローン病臨床経過に及ぼす影響についての報告であった。近年、家族性地中海熱の原因遺伝子である



MEFV遺伝子の一塩基多型 (SNP) は家族性地中海熱以外にも他の慢性炎症性疾患における原因や重症化に関与することが報告され注目されている遺伝子である。炎症性腸疾患であるCrohn病 (CD) は狭窄や瘻孔など多彩な腸管合併症を認めるが、その原因は不明である。本研究ではMEFV遺伝子SNPがCDの臨床経過に対する影響を検討している。CD患者69人と健康人22人を解析したところ、MEFV遺伝子のSNP保有率はそれぞれ65.2%と59.1%で差を認めていない。しかし、CD患者の中でE148QのSNP保有者は狭窄合併例が優位に多かった。その患者由来の単核球では炎症刺激に対する反応が大きく、筋繊維芽細胞のコラーゲン産生の亢進を認めたことから、このSNPが

CD患者の狭窄形成の原因である可能性が示唆された。今後さらなる検討にてCD狭窄病変の原因が明らかとされれば、その一部でも地中海熱の治療薬であるコルヒチンが有効であることが期待できる。

O5-4は東京医科歯科大学の川井麻央先生らの演題で、患者由来腸上皮オルガノイドを用いたイソフラボン類による腸上皮機能調節機構に関する報告であった。潰瘍性大腸炎の原因は遺伝的素因や免疫制御の破綻、腸内細菌叢の異常などの環境的素因によるが、環境的素因として食事由来因子が近年注目されている。既報では大豆に多く含まれるイソフラボンの摂取が潰瘍性大腸炎の発症リスクになるとされているが、その因果関係は不明である。本研究ではイソフラ

ボン類であるダイゼインとゲニステインの腸管上皮細胞への影響を解析している。ヒト腸管上皮オルガノイドに添加するとダイゼインでは大きな変化を認めないが、ゲニステインではオルガノイドの膨張を認め、水分分泌を亢進させることが示唆された。さらにゲニステインのみオルガノイドの増殖低下を認めたことからゲニステインは水分分泌亢進による下痢症状と増殖低下による粘膜再生機能低下に関与する可能性を意味している。さらなる解析にて、潰瘍性大腸炎発症メカニズムと食事との関連性が明らかになり、発症予防につながることを期待される。

消化管微生物叢と免疫制御機構の解析

飯島 英樹 (大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学)



第56回日本消化器免疫学会総会 (2019年8月 於：京都 会長：岡崎和一)
(消化管5) 座長

一般演題6「消化管5」のセッションでは、消化管微生物叢の制御機構に関する基礎研究3演題が発表された。

O6-1: Ly6 / Plaur domain containing 8 (Lypd8) は、発表者のグループから大腸上皮細胞から産生され大腸の内粘液層を構成し、腸内細菌の大腸組織への侵入を抑制することが報告されている分子である。本発表は、Lypd8の機能を*Citrobacter rodentium*の感染モデルやLypd8遺伝子欠損マウスなどを用いて、さらに詳細に解析した研究であり、*C. rodentium*はIntiminを介して上皮に接着するが、Lypd8はintiminと会合することによりintiminとそのreceptorであるtranslocated intimin receptor (Tir) の結合を阻害し、*C. rodentium*の腸管上皮への接着を阻害することが示された。さらに、Lypd8欠損マウスを用いて*C. rodentium*による腸管上皮への接着や大腸炎の増悪が解除されることが示された。Lypd8が腸内細菌に対する粘膜バリアとして機能するメカニズムを明らかにした素晴らしい研究であり、腸内細菌を介したヒト疾患に対する治療標的としても期待されるものである。

O6-2: 腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸は、制御性T細胞を誘導するなど腸管粘膜免疫

機構の制御に重要な機能を持つ。本研究は、短鎖脂肪酸を下部消化管に誘導できる短鎖脂肪酸付加セルロースを用いてIgAと腸内細菌の相互作用を明らかにしたものである。短鎖酢酸付加セルロースをマウスに投与すると、IgA産生細胞の増加、IgAの細菌結合率の上昇を認め、特に酢酸により誘導されたIgAはEnterobacterialesなどの潜在的有害細菌に結合する特異的な抗体であることが示された。その機序として、酢酸が腸管上皮細胞のCCL20発現を誘導し、その受容体を発現した樹状細胞の細菌抗原取り込みやIgA結合細菌の移行性を変化させることが示された。腸内細菌を修飾する方法として糞便移植などのアプローチが試みられているが、特定の細菌の制御は困難であり、長期的で大幅な腸内細菌の変化が得られず十分な成果をあげているとは言えない。本研究では、細菌特異的IgAの誘導により腸内細菌叢の制御が期待しうることが示され、特定の細菌に特異性を持ったIgA誘導のさらなるメカニズムの解明を期待したい。

O6-3: 腸内細菌研究は炎症性腸疾患をはじめとした多方面から精力的に行われているが、腸内ウイルス叢については十分な検討がなされていない。特に、腸内細菌に感

染するバクテリオファージは腸内細菌の変化および疾患への影響をもたらすことが報告され、非常に注目されているところである。本研究では、100名を超える日本人の糞便の腸内細菌及びウイルスDNAを次世代シーケンサーを用いて解析したもので、健康者間でもウイルスDNAに多様性があり、特徴的な宿主細菌とウイルスの感染関係が報告された。本研究のように、腸内細菌のみならず、真菌、ウイルスなど腸内微生物叢を構成する共生微生物群の共存関係を明らかにすることが必要となってきた。またそれらが産生する代謝物なども含めた解析を行い、生体の免疫系との関係を包括的に理解することが生体の恒常性および疾患メカニズムを明らかにする上で重要と考えられる。

本セッションでは、消化管微生物叢の理解に関連する重要事項をテーマとした世界に先駆けた最新の研究成果が発表されたが、疾患病態との関係は未解明な部分が多く残されており、基礎・臨床研究者が共同し、疾患メカニズムの解明、新規治療法の開発につながるような益々の本領域研究の発展が期待される。

原発性胆汁性胆管炎の最新の知見

原田 憲一 (金沢大学医薬保健研究域医学系 人体病理学)



第56回日本消化器免疫学会総会 (2019年8月 於：京都 会長：岡崎和一)
(肝胆膵1) 座長

一般演題7「肝胆膵1」のご発表は、すべて原発性胆汁性胆管炎 (PBC) に関する演題であった。そのうちの2演題はPBCの病態形成における遺伝的素因との関連性を示唆する内容であり、近年のGWAS解析から得られた遺伝子疾患感受性データへと繋がる内容であった。残りの1演題はPBC肝組織を用いたシングルセル解析によるデータが紹介され、最新の解析技術を駆使した、今後

の更なる解析が期待される内容であった。

O7-1: 関西医科大学 田中先生のご発表は、PBCで発生する自己抗原に対する免疫寛容の破綻を、ミトコンドリア抗体 (AMA) と環境由来外来化学物質との交差反応性から証明された演題である。すなわち、AMAの主要な自己対応抗原エピトープはPDC-E2のinner lipoyl domainであるが、PBC患者血清は2-octynoic acid (2-OA), 6,8-bis (acetylthio)

octanoic-acid (SAC) を含む構造物質 (xenobiotics) をも認識することが明らかとなっている。本研究では、PBC患者のplasmablast由来モノクローナル抗体からリコンビナントPDC-E2, 2-OA, SACと反応するクローンを解析し、PDC-E2とxenobioticsのいずれにも反応する抗体はPDC-E2のみと反応する抗体に比べてIGHV可変領域の変異数が有意に少ないことから、Germlineに近い変異の

少ないPDC-E2抗体がxenobioticsにも交差反応する事を証明した。環境由来のxenobioticsが胆管細胞PDC-E2との交差反応抗原の分子であり、またPBCの発症に遺伝素因と環境因子の双方が分子相同性に起因する病態形成に関与する事を示唆した演題であった。

O7-2：九州大学 下田先生のご発表は、PBCの胆管病変の発生機序を培養系で模倣し、本邦PBC患者のGWASデータを加味することにより、PBC病態の分子機序を解明された内容である。すなわち、PBC患者の胆管細胞および免疫細胞を用いて、両細胞の混合培養（接触あり）する系、また自然免疫リガンド刺激後胆管細胞に免疫細胞と混合培養する系を作製し、発現遺伝子の網羅的解析を行い、またIFN- γ 刺激による胆管

細胞からの発現変動遺伝子の中からGWASカタログからリストアップされた疾患感受性遺伝子を選択し、これらの分子について培養細胞を用いた機能解析および患者肝組織を用いた組織内発現を検討している。その結果、自然免疫リガンド刺激後胆管細胞と接触した免疫細胞からはIFN- γ が有意に産生亢進すること、IFN- γ 刺激で胆管細胞から産生される遺伝子のうちSTAT1とSOCS1がGWASカタログから抽出されたこと、またIFN- γ 刺激で誘導される胆管細胞からのCXCL10産生がSTAT1発現抑制で抑制、SOCS1発現抑制で亢進されること、PBC肝組織での障害胆管におけるSTAT1発現亢進とSOCS1発現低下があることを明らかにした。これらの結果より、PBC障害胆管ではSOCS1発現減弱およびSTAT1発現亢進の炎

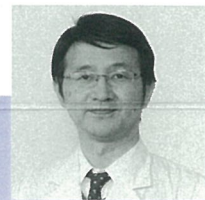
症環境が発生しており、それは遺伝学的素因に起因していることを示唆した演題であった。

O7-3：金沢大学 高橋先生のご発表は、PBC肝組織を用いてシングルセル解析を行い、正常肝とのリファレンス遺伝子発現データをもとに18種の肝固有の細胞集団を分離、同定された。また、PBCで成熟型樹状細胞の集団は、免疫チェックポイントおよびケモカインともに向炎症性の環境に関連していることを示した。PBC肝を構成する個々の細胞の遺伝子発現パターンから病態形成に関連する細胞種を検討することにより、PBCの病態、治療反応性、疾患感受性との関連性を示唆した演題内容であった。

免疫の視点から捉えた肝疾患の病態、治療

日浅 陽一（愛媛大学大学院 消化器・内分泌・代謝内科学）

第56回日本消化器免疫学会総会（2019年8月 於：京都 会長：岡崎和一）
〈肝胆臓2〉座長



一般演題8「肝胆臓2」では免疫の視点から捉えた、アルコール性肝障害（O8-1）、自己免疫性肝炎（O8-2）の病態についての研究、そしてB型肝炎（O8-3）についての治療について発表があった。

O8-1：アルコール長期過剰摂取マウスの易感染性に対する断酒治療の効果：アルコール性肝障害の患者ではしばしば易感染性の病状を呈する。演者らはその病態についてアルコール依存症モデルマウスを用いて検討し、アルコール依存状態においてM1マクロファージが消失してM2bマクロファージが優位に存在することを明らかにしている。しかし、その後、断酒治療を施したときにマクロファージの各分画がどのような影響を受けるのかについては不明であった。演者らの検討の結果、アルコール依存症モデルマウス（Alc-マウス）ではE. faecalisの経口投与により全て死亡したが、アルコール長期摂取後に1週間断酒させた断酒マウス（AA-マウス）ではE. faecalisを投与しても全例生存した。Alc-マウスのクッパー細胞はIL-12の産生を認めず、IL-10とCCL1の産生を認め、殺菌能を有さなかった。その一方で、AA-マウスのクッパー細胞はIL-12の産生を認め、IL-10とCCL1の産生を認めず、殺菌能の回復がみられた。Alc-マウスのクッパー細胞はM2bマクロファージの性質を持ち、AA-マウスのクッパー細胞はM1マクロファージの性質をもっていることが考えられ、そのことからアルコール依存状態であっても、断酒によりマクロファージの分画に変化が生じ、その結果、易感染性が改善していくことが示唆された。エタノールを用いた*in vitro*、*in vivo*の実験は、その細胞毒性からしばしば困難を伴う。発表後の質疑応答では、実験方法の具体的な議論があった他、マクロファージの分画が変化する機序について、また*in vivo*のモデルマウスがどの程度の飲酒量のヒトに相当するのかなど、様々なディスカッションがあった。臨床上、アルコール性肝障害は減酒薬の登場により、再び注目が集まっている領域である。今後、

断酒の有用性と、病態への影響についての詳細な解析が期待される。

O8-2：自己免疫性肝炎の病態におけるIL-33/ST2の重要性：自己免疫性肝炎（AIH）は肝疾患における典型的な自己免疫疾患で、ステロイドが著効する。同疾患において、自己免疫反応が肝炎の主因と考えられているが、どのような免疫のアンバランスが生じて、AIHを引き起こしているかについては、まだ詳細はわかっていない。演者らはIL-33とそのレセプターであるST2に注目し、AIHの病態との関連について、臨床検体を用いて検討した。AIHとおおよそ同じく自己免疫性肝疾患と考えられている原発性胆汁性胆管炎（PBC）、健常者の血清と肝組織を用いて検討した結果、AIH患者血清中のIL-33とsST2の濃度はPBCおよび健常者と比べて有意に高値であった。またその濃度は急性発症するAIHで慢性発症例よりも高く、また肝組織の肝炎活動性と正の相関を示した。プレドニゾン治療後の検討ではAIH患者における血清IL-33およびsST2レベルは有意に減少し、血清IL-33レベルはAIH再燃のリスクと関連していた。以上の結果から、AIH患者のIL-33とsST2レベルは、肝炎活動性および再燃のバイオマーカーとなるとともに、同サイトカインを中心とした免疫反応はAIHの病態に深く関わっていることが示唆された。発表後の質疑では、同じく自己免疫性疾患であるPBCとの間に差ができた原因は何か、それはどのような病態を反映しているのか、また血清sST2レベルが肝予備能の指標と負の相関があったことについての病態的意義などについての質問があった。いずれにせよ、血清IL-33とsST2レベルは自己免疫性肝炎において、肝炎活動性を知るバイオマーカーとなり得ること、とりわけ血清IL-33がAIH再燃のリスク因子となりうることはその臨床的意義は大きいと思われ、今後のvalidaitonが期待される。

O8-3：無治療HBVキャリアに対する経鼻治療ワクチン（NASVAC）の有用性の検討：B型慢性肝炎はその多くの患者さんにお

いて、ウイルスキャリアであるが、肝機能が落ち着いてAST、ALTが正常化し、肝炎活動性も乏しい非活動性キャリアの患者さんが多数を占めている。B型肝炎治療として、確実に抗ウイルス効果を発揮できる核酸アナログ製剤があるが、非活動性キャリアには治療適応がなく、経過観察のみでフォローされている現況である。しかし、そのような非活動性キャリアも発癌のリスクは否定できず、HBs抗原/抗体のセロコンバージョンを来しうるような新たな治療法の開発が望まれる。演者らはその候補薬として、HBs抗原にHBc抗原を加えた免疫治療薬であるNASVACに注目した。同治療ワクチンは経鼻投与可能な製剤であり、演者らはそれに増粘剤であるCVP、日本製の経鼻投与デバイスを用いて国内初の臨床試験を行っている。その中間報告ではあるが、約半数において、HBs抗体が陽転化し、HBs抗原は20%程度低下している。また一部の症例ではHBs抗原/抗体のセロコンバージョンがみられた。一方、AST、ALTの上昇などの肝機能増悪はほとんどみられず、腎機能を含めた有害事象はみられていない。同治療は高い忍容性を有し、かつHBVに対する特異的な免疫反応を誘導できる治療法として期待され、最終報告の結果が待たれる。発表後は、HBc抗原を加えて投与することの有用性や、具体的な治療プロトコル、また今後の展開についてなどの質疑がなされた。核酸アナログ製剤を含めた現在のB型肝炎の治療法は、長期目標であるHBs抗原陰性化の達成はなかなか難しい。同治療法はB型肝炎患者さんの多くを占める非活動性キャリアにおいてもHBVに対する免疫反応を誘導しうる治療として、大いに臨床的に期待できると考えられる。

肝疾患の免疫は、ウイルス性肝炎、自己免疫性肝疾患のみならず、アルコールや脂肪性肝障害などの代謝性疾患においても、その病態に深く関わっている。本セッションの議論をきっかけにさらに各肝疾患において、免疫の重要性が認識され、病態解明と治療法の開発が進むことに期待したい。