



# NewsLetter

## Vol. 5 No. 2, 2003

日本消化器免疫学会

2004年2月15日 発行

日本消化器免疫学会事務局：慶應義塾大学医学部包括先進医療センター  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 TEL:03-3353-1211 (内線 62305) FAX:03-3357-6156

The Japanese Society for Mucosal Immunology

### 次世代 IBD 治療戦略を目指した基礎研究の展開

清野 宏 (東京大学医科学研究所 炎症免疫学分野)

第 40 回日本消化器免疫学会総会 (平成 15 年 8 月 於：東京 会長：茂呂 周)  
〈腸免疫Ⅲ〉座長



免疫誘導制御機構を構成する様々な分子の生物学的役割を個体レベルで解明するために各種遺伝子改変マウスが開発された。特異性・多様性・柔軟性が同居する免疫機構において、特定の分子が生体で担う特異的免疫機能について個体レベルで解析できるようになった。これにより高次複雑系とも言われる免疫機能の個体レベルでの詳細な解明に貢献するだけでなく、免疫応答機能や免疫恒常性維持機能の破綻から生じる各種病態形成過程の理解を深めることになった。その代表的な例が炎症性腸疾患 (IBD) であり、IBD 様病態形成モデルとしての各種遺伝子改変マウス解析から得られた新情報は莫大であり、患者検体から得られた貴重な事実との比較・検討を積み重ねることにより、TNF・TNFR と IL-6・IL-6R に代表される炎症性サイトカインをターゲットにした新しい治療戦略の構築にまで進んできている。IBD 病態形

成の解明とそれに基づく新しい治療法の開発という一連の流れは基礎医学的・生命科学研究と臨床医学的研究が連動・連携し病気の克服を目指している素晴らしい例であろう。

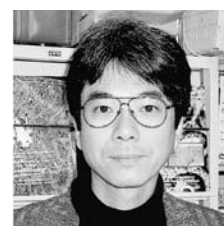
本セッションでは IBD 実験動物モデルとして知られている DSS 腸炎を共通モデルとして、「病態形成における上皮細胞アポトーシス制御」、「細胞遊走に欠かせないケモカインをターゲットにした治療戦略」、「プロバイオティクス・プレバイオティクスのコンセプトを応用した治療戦略」に関連する演題が発表・討論された。これらのテーマは IBD を考えたときには、これからの更なる詳細な解明が期待されている領域であり、今後は現在のサイトカインをターゲットにした治療戦略の次を担う、次世代治療戦略として発展していくことを期待したい。

(原稿受付；2003年9月17日)

### IBD 治療における新たな標的分子

安藤 朗 (滋賀医科大学 消化器内科)

第 40 回日本消化器免疫学会総会 (平成 15 年 8 月 於：東京 会長：茂呂 周)  
〈腸免疫Ⅱ〉座長



日本大学歯学部病理学教室 茂呂 周教授が主宰された第 40 回日本消化器免疫学会において、「腸免疫Ⅱ」の司会を担当させていただいた。今回の学会では、茂呂教授が専門とされる分泌型免疫グロブリンや分泌成分の発現制御に関するさまざまな研究の進歩が示された。これらの分子機構と炎症性腸疾患の病態との関連をさらに追及する必要があるのではないかと改めて考えさせられた。特に、Oslo 大学の Johansen 先生が腸上皮細胞の分泌成分発現調節機構に関する最新の知見を示されたが、14～15年ほど前 Oslo の Brandtzaeg 教

授や Alabama の Mestecky 教授らが J. Immunol. に次々と発表された分泌成分発現制御機構に関する論文を目にしたときの感動が懐かしく思い起こされた。

この「腸免疫Ⅱ」のセッションでは、炎症性腸疾患の病態および治療に関する興味ある 3 つの発表があった。京都府立医科大学の古蔵先生らは、ヘムオキシゲナーゼ (HO)-1 の腸管における発現と DSS 腸炎における発現増強の意義について示された。HO は、ヘムの分解をつかさどる律速酵素であり、ヘムをビリベルジンに分解すると共にフリー鉄と一

酸化炭素 (CO) を誘導する。3つの HO サブクラスの存在が知られており、HO-1は、ヘミン、サイトカイン、酸化ストレスなどのさまざまなストレス刺激により誘導される。HO-2は構成的に発現されており、HO-3の酵素活性は非常に弱いとされる。酸化ストレスによる HO-1 誘導に引き続き CO が産生され、この CO が血管拡張と血流増加を誘導することにより組織障害を防ぐ。演者らは、DSS 腸炎病変粘膜において HO-1 が誘導され、HO-1 阻害剤 ZnPP の投与により腸炎が悪化することを見出した。ZnPP は病変粘膜における Th1 サイトカインの発現を増強し、Th2 サイトカインの発現は抑制した。即ち、DSS 腸炎において誘導される HO-1 は、腸炎の発症進展に対して抑制的に作用していたと考えられ、その効果の一部は、Th1 サイトカインの発現抑制と Th2 サイトカインの誘導により担われている可能性が示唆される結果であった。今後、炎症性腸疾患患者の病変粘膜における HO-1 発現の検討や HO-1 を誘導するような薬剤の探求が新たな治療法の開発につながる可能性が示されたと考えられる。

大阪大学の水島先生らは、抗菌剤ロキシシロマイシンが IL-10 KO マウス腸炎を軽減することを示された。さまざまな免疫関連遺伝子のノックアウトマウスに自然発症的に慢性腸炎が生じるが、これらの腸炎は無菌環境下では発症しない。

すなわち、腸内細菌に対する免疫応答の異常が、その発症において重要な役割を担っていると考えられる。実際、クローン病に抗菌剤のメトロニダゾールやシプロロキサンを有効であることは周知であり、実際の臨床においても腸内細菌のコントロールは重要な治療法の1つである。ロキシシロマイシン (ルリッド錠) は広く慢性呼吸器疾患などに投与されている抗菌剤であり、すぐにでもヒトの炎症性腸疾患に対する効果の検討が可能であろう。

さらに、水島先生らは、FTY720 という新たな免疫抑制剤の効果 IL-10 KO マウスで示された。FTY720 は、高濃度で T 細胞のアポトーシスを誘導するが、実際、それよりもかなりの低濃度で免疫抑制効果を発揮する。FTY720 は T 細胞や B 細胞の活性化に影響せず、リンパ球、特に T 細胞の trafficking を制御して末梢血や脾臓におけるリンパ球の減少と末梢リンパ節、腸間膜リンパ節、パイエル板へのこれらの細胞の集積、すなわちリンパ球の全身的リンパ装置における再分布を誘導し効果を発揮する。実際、IL-10 KO マウスでは、2~4 週の投与によって粘膜固有層のリンパ球、特に CD4 T 細胞の減少と IFN- $\gamma$  の発現低下と腸炎の進展抑制効果が認められた。今後、ヒトの炎症性腸疾患に対するトリアルに期待が高まる薬剤の1つと考えられた。

(原稿受付; 2003年9月18日)

## Helicobacter pylori 感染と Th1/Th2 バランス

荒川 哲男 (大阪市立大学大学院 消化器器官制御内科学)



第40回日本消化器免疫学会総会 (平成15年8月 於:東京 会長:茂呂 周) <胃免疫> 座長

消化管でも、腸はパイエル板や mucosa associated lymphoid tissue (MALT) を配する免疫臓器であるが、胃は健全な状態ではこのような免疫機構を持たない。それは、胃酸という強力な殺菌物質を擁しているからかもしれない。しかし、胃酸による難を逃れ、胃に住み着く細菌がいたとしたら、胃にも免疫機構が発育せざるを得ない。免疫は当然、生体防御のために働く。しかし、これが量的・期間的に過剰になると自己をも破壊し病的な状態になる。

Helicobacter pylori 感染が、胃粘膜において急性胃炎を惹起した後、その多くは持続感染し慢性胃炎が生じることはよく知られている。すなわち、慢性胃炎は H. pylori 感染症とほぼ一致する。しかし、ここから萎縮性胃炎や腸上皮化生の発現など、発癌のリスクが高まる状態に移行するものはその一部である。また、消化性潰瘍や胃癌、MALT リンパ腫などは、H. pylori 感染と関連性は認められるものの、感染者のごく一部に認められるにすぎない。これらはいずれも炎症の増強が関与するが、この場合、H. pylori 菌株の多様性ととも、環境因子、宿主側の多様性を考慮しなければ説明がつかない。ところで、癌やアレルギー疾患、自己免疫疾患、

炎症性腸疾患などで、免疫反応としての Th1/Th2 バランスの不均衡が病態に重要な役割を果たしている。これは、H. pylori 感染による病態の多様性を説明しうる宿主因子として、1つの重要な因子である。

このセッションでは、H. pylori の長期持続感染による炎症の増強やリンパ濾包形成には Th2 反応が重要であることが示された。これらの変化は、胃癌や MALT リンパ腫形成の前段階であり、このような宿主側の反応性の差異が、最終段階での病変形成の差異につながっていく可能性が示唆された。この面での研究の発展は、発癌の高リスク群の抽出に有用で、地球規模で約 30 億人の H. pylori 感染者の中から、胃癌 (あるいは MALT リンパ腫) 発生予防を目的とした除菌対象者の絞り込みの一助になりうる点で意義深い。また、Th1/Th2 バランスの制御が、H. pylori 感染者からの胃癌や MALT リンパ腫形成を予防する手段になりうることは、薬剤アレルギーや副作用による除菌非対象者や除菌不成功例に対する有用性が示唆される。

(原稿受付; 2003年9月20日)

## 臨床応用をめざして

小宮山 一雄 (日本大学歯学部 病理学)



第40回日本消化器免疫学会総会 (平成15年8月 於:東京 会長:茂呂 周)  
(免疫一般I) 座長

このセッションでは、口腔の局所粘膜免疫に関連する話題と AIDS 患者の IgA 抗体について報告がなされた。

### 唾液腺と免疫

消化管の入り口である口腔の生体防御の主要な役割を担う組織として、唾液腺が挙げられる。唾液腺は既に知られるように、口腔粘膜表面へ分泌型 IgA を供給する重要な組織であるが、分泌型 IgA 以外にもラクトフェリンやリゾーチームなど抗菌物質や EGF などの細胞増殖因子を様々なタンパクを分泌している。近年の研究方法の発達により、唾液から検出できる生理活性物質の数は増加しつつある、しかし、これらの物質の口腔組織、細胞に与える影響についてはほとんどわかっていない。近年注目を集める粘膜ワクチン開発と合わせて、各種病原細菌をはじめとする病原微生物の侵入門戸として、口腔の役割は大きいと考える。この口腔における粘膜免疫の研究を総合的に進め、感染防御の実践に結びつける段階を迎えていると考える。

第1席は、唾液中に認められ、システインプロテアーゼ阻害作用を有し、歯周病病原菌に対する抗菌活性を示すシスタチンの、歯肉線維芽細胞および CD4 陽性 T 細胞に対する影響を検討したものである。演者らは、シスタチンは線維芽細胞から IL-6 を、CD4 陽性 T 細胞から IFN $\gamma$  の産生を誘導することを明らかにした。今後これらの生体防御因子と組織粘膜の複雑な相互作用が更に解明されることを期待する。

第2席は、唾液腺の再生医療を目指した基礎的研究である。唾液の欠乏は、摂食障害や、構音障害をはじめ、齶蝕や歯周病の増加など口腔に様々な障害をもたらす。唾液腺の障

害は、糖尿病、唾液腺の自己免疫病、老化などにより進行することがわかっている。消失した腺組織を再生医療により回復させるという目標は、一見遠い将来のようであるが、今日の再生医学研究の進歩により、口腔領域においても歯の再生とともに注目を集めつつある。研究は、他の臓器でも使われている Hoechst3334 を用いて、side population cell を同定したもので、今後の展開が期待される。

### AIDS と粘膜免疫

第3席は、AIDS 患者において、HIV の合成ペプチドを用いて血清 IgA および IgG 抗体価を測定したものである。演者は、早期から HIV と IgA の関係に注目し、臨床研究を続けている。AIDS 発症者のポリマー型の血清 IgA が高値を示すことに着目し、ウイルス侵入門戸として粘膜免疫の重要性を述べている。今後、粘膜局所での産生メカニズムの解明を含め更なる検討を期待したい。

その昔、名倉教授の肝における IgA transport の論文を読み、アラバマ大学へ留学し、粘膜免疫機構という言葉を知った 1980 代の中頃からすると、研究方法の進歩とともに、益々、研究のすそ野が拡がり多くの良質な論文が日々産生されている。しかし、粘膜免疫の研究が進めば進むほどに、メカニズムの複雑さに途方に暮れることがある。今後は、成果をもとに臨床応用へと結びつける実際的な研究が、基礎研究と共に求められる時代になったと感じる次第である。

(原稿受付; 2003 年 10 月 14 日)

## アポトーシスと免疫

岡崎 和一 (関西医科大学 第三内科)



第40回日本消化器免疫学会総会 (平成15年8月 於:東京 会長:茂呂 周)  
(アポトーシスと免疫) 座長

アポトーシスの3演題を司会した。新潟大学の埴氏らはマウス白血病ウイルス mulv の感染により AIDS を発症した MAIDS マウスにシェーグレン症候群類似の外分泌腺炎が合併することを以前より報告していた。MAIDS マウスの腺病変では Th2 細胞が Th1 細胞より多いものの、病変の成立にはむしろ Th1 細胞が関わっていることが示唆されている。Th1 細胞に特異的なケモカインである IP-10 抗体を投与すると腺病変の改善を認めた。TUNEL 陽性細胞を検討する

と腺腺房細胞より CD4 陽性 IFN- $\gamma$  産生細胞がよりアポトーシスに陥っており Th1 型免疫の関与が確認された。本モデルは最近注目されている自己免疫性腺炎に類似の病変とも考えられ、今後リンパ球移入などでも病変が惹起されるか興味深い。

明海大学の落合氏、日本大学松戸歯学部の栗田氏はいずれも嫌気性細菌の代謝産物である酪酸による細胞のアポトーシス誘導についての発表であった。前者は歯肉の線維芽細胞に



アポトーシスを誘導し、口腔嫌気性菌による歯周病の発症機序に関与する可能性について論じた。また、後者は酪酸がT細胞のアポトーシスも誘導することを証明した。おそらくミトコンドリア内でのROS産生やセラミドを介してJNK, Caspaseファミリーを活性化する機序の存在することが示唆

された。腸管内のT細胞も同様な機序でアポトーシスが誘導される可能性があり、これらの変化が消化管免疫の異常をもたらす可能性があり興味を持たれる。今後の発展に期待したい。

(原稿受付；2003年12月1日)

## 第41回日本消化器免疫学会総会のご案内

会期：平成16年7月15日(木)・16日(金)  
会場：大津プリンスホテル 「淡海」(大津市におの浜4-7-7 TEL: 077-521-1111)  
会長：馬場 忠雄 (滋賀医科大学)

### ● 特別講演

“Bone marrow to gut traffic—not just lymphoid cells!”

Prof. Nicholas A. Wright

Warden, Barts and the London, Queen Mary's School of Medicine and Dentistry, London, UK

### ● トピックス

“ヘリコバクターピロリ感染と胃免疫反応”

千葉 勉 教授

京都大学大学院医学研究科消化器病態学

### ● シンポジウム

#### 1 「炎症性腸疾患と分子標的治療の現況と課題」

司会：藤山 佳秀 (滋賀医科大学内科学講座教授)

吉川 敏一 (京都府立医科大学大学院医学研究科生体機能制御学教授)

#### 2 「治療に向けた最近の腫瘍免疫学」

司会：今井 浩三 (札幌医科大学第一内科教授)

小笠原一誠 (滋賀医科大学病理学第二講座教授)

#### 3 「肝免疫の新しい展開」

司会：恩地 森一 (愛媛大学医学部第三内科教授)

銭谷 幹男 (東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科助教授)

演題の締め切りは、平成16年4月23日(金)です。

第41回日本消化器免疫学会  
総会事務局  
滋賀医科大学 消化器・血液内科  
〒520-2192 大津市瀬田月輪町  
TEL: 077-548-2217  
FAX: 077-548-2219  
担当：安藤 朗