



# NewsLetter

## Vol. 6 No. 2, 2004

日本消化器免疫学会

2005年2月10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

### 第42回日本消化器免疫学会総会のご案内

会期：平成17年8月4日(木)・5日(金)

会場：京王プラザホテル (東京都新宿区西新宿 2-2-1 TEL: 03-3344-0111)

会長：日比 紀文 (慶應義塾大学医学部消化器内科)

第42回日本消化器免疫学会 総会事務局：慶應義塾大学医学部消化器内科

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 TEL:03-3353-1211(内線 62320) FAX:03-3357-2778

担当：井上 詠

### 治療に向けた最近の腫瘍免疫学

小笠原 一誠 (滋賀医科大学 病理学第二講座)

第41回日本消化器免疫学会総会 (平成16年7月 於：大津 会長：馬場忠雄)  
(シンポジウムII 治療に向けた最近の腫瘍免疫学) 座長



癌の免疫療法は、ワクチン療法と抗体療法に分けられる。近年、癌関連抗原ペプチドが同定されてから、癌を特異的に攻撃する細胞傷害性T細胞(CTL)の活性化が可能になり、癌に対するワクチン療法に期待が寄せられるようになった。ワクチン療法としては、癌関連抗原ペプチドを皮下に直接投与方法と樹状細胞に癌関連抗原ペプチドを発現させて投与方法(樹状細胞療法)の2種類がある。活性化された樹状細胞は取り込んだ抗原を効率良くCTLに抗原提示して抗原特異的CTLを活性するので、樹状細胞療法が広く行われるようになってきている。しかしながら、いずれのワクチン療法も抗腫瘍効果を示すものの、現時点では満足のいくものではない。これは、ペプチドの直接投与方法の場合には、ペプチドと同時に投与方法のアジュバントの効力が不十分で生体内で樹状細胞を活性化できないためと考えられる。一方、樹状細胞療法の場合には、現在行われている方法では投与方法の樹状細胞の活性化が不十分のためと考えられる。これらの点に関しては、さらなる基礎的研究が必要であろう。

一方、抗体療法に関しては、ヒト型抗体の作成が可能になり、ヒトに投与方法してもヒト型抗体に対する阻害抗体ができづらく、ヒト型抗体は臨床的に効果を示すことが明らかになりつつある。例えば、癌細胞上の抗原や癌の栄養血管増生を阻害するヒト型抗体による癌治療の試みは一定の成果を得ている。抗体療法の場合には、標的となる癌細胞上の抗原の発現がMHC非依存性であるので、ワクチン療法のように特定

のMHCを有する患者にしか使用できないとの制限はない。また、抗原の有無を組織検索により簡単に調べることができるなどの利点があり、今後の発展が期待される。

本シンポジウムでは基調講演とワクチン療法に関する2演題が発表された。本シンポジウムは札幌医科大学の今井教授とともに座長を勤めさせていただき、総括を私が担当した。基調講演は今井教授に御講演していただいた。現在進行しつつある免疫療法に関する概説の後、主として抗体療法の現状についてお話された。現在、Human epidermal growth factor receptor-2(HER2/neu/ErbB-2)に対するヒト型抗体(trastuzumab)やB細胞の表面マーカーとして使用されているCD20に対する抗体(rituximab)は、乳癌やB細胞リンパ腫の治療に抗癌剤と併用されて一定の効果が確認されている。さらに、epidermal growth factor receptor(EGFR)に対する抗体(cetuximab)とirinotecanの大腸癌患者への投与方法は、irinotecan単独投与方法より有意な延命効果を示した。同様に、癌の栄養血管の増生を抑制する抗vascular endothelial cell growth factor(VEGF)抗体(bevacizumab)も抗癌剤(irinotecan+5-FU+leucovorin)と併用で大腸癌患者に治療効果を示している。

続いて、御自身の研究室での抗体療法の基礎的研究について言及された。すなわち、マウスHER2に対する抗体の中にHER2陽性癌細胞にapoptosisを誘導する抗体が発見された。trastuzumabなどの従来の抗HER2抗体はERKの活

性を抑制して細胞増殖を抑制するが、この抗体は ERK 活性化の抑制の他に JNK や p38 の活性化を増強して apoptosis も誘導することが明らかとなった。この抗体の投与により、SCID マウスに移植した HER2 陽性ヒト胃癌細胞はほぼ完

全に縮小・消去された。この抗体がヒト化されて臨床に応用されることにより、癌治療の選択肢が増えることを切に願っている。

(原稿受付；2004年8月26日)

## 炎症と再生，そしてこれらを繋ぐもの

伊藤 裕章 (大阪大学大学院医学系研究科 分子病態内科学)



第41回日本消化器免疫学会総会 (平成16年7月 於：大津 会長：馬場忠雄)  
〈腸粘膜④〉座長

炎症さえ抑えれば再生はついてくるのか、逆に再生さえ促進してやれば炎症は勝手におさまるのか、それともこれらはそれぞれ別個に対処してやらなければいけないものなのか。炎症性腸疾患治療の標的を考える上でこれらは重要な課題である。適切な標的を選んで炎症を押さえれば再生まで期待できることは infliximab が証明しつつある。一方でまだ実用段階ではないが HGF, GM-CSF や骨髄移植の有効性は後者の可能性を示唆する。炎症と再生，そしてこれらを繋ぐものは何なのか。竹林ら (防衛医科大学校) は炎症を drive するリンパ球の migration と腸内細菌との関わりを検討した。マウス脾臓 T リンパ球を蛍光標識してレシピエント・マウスに移入し回腸末端部を生体顕微鏡で観察したところ、Germ Free レシピエント・マウスでは SPF より T リンパ球の rolling や血管への接着が減少していた。免疫染色で Germ Free では SPF より MAdCAM-1 陽性血管が減少していたことから、腸内細菌の存在は血管での MAdCAM-1 発現を増強し T リンパ球 migration を亢進させる可能性を示した。腸内細菌が腸炎発症に不可欠の因子であることは知られているが、これ

が接着分子の発現を調節しているという発見は治療戦略を考える上で大きな意義がある。一方松本ら (東京医科歯科大学) は、男性→女性骨髄移植レシピエントの生検組織検体を Y-FISH を用いて詳細に検討した。その結果ドナー骨髄由来腸管上皮細胞は杯細胞、神経内分泌細胞、Paneth 細胞の各 lineage に分化し、やがて通常の腸管上皮の turn over と共に脱落していくらしいことをつきとめた。このようなヒト骨髄由来腸管上皮細胞の分化・増殖機構を明らかにし意のままに操れるようになれば、再生治療に新しい道が開かれるに違いない。さらに安藤ら (滋賀医科大学) はヒト大腸筋繊維芽細胞を単離し各種サイトカイン刺激による造血コロニー刺激因子の産生を検討した。その結果 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-17 により、あるものは単独で、あるものは相乗的に産生が増強されることを発見した。この研究はサイトカインを介して炎症から再生へのバトンタッチが行われる機構を明らかにする端緒となることが期待され、非常に興味深い。静かに水を湛える美しい湖の畔で行われたこれらの研究発表が世界を大きく揺り動かすかもしれない。(原稿受付；2004年9月1日)

## 肝免疫

青柳 豊 (新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子細胞医学専攻 細胞機能講座 消化器内科学分野)



第41回日本消化器免疫学会総会 (平成16年7月 於：大津 会長：馬場忠雄)  
〈肝免疫②〉座長

【演題25】敗血症ラットモデルを用いた肝障害の実験的研究：エンドトキシンによる肝障害の増悪化と nafamostat mesilate (Futhan) の阻止効果の TLR-4 発現からみた基礎的解析

岡山大学医歯学総合大学院消化器・腫瘍外科学分野の宮宗秀明らは敗血症ラットを用いた肝障害実験で、エンドトキシンによる肝障害の増悪を nafamostat mesilate (Futhan) で阻止することを明らかにした。特に、Toll like receptor (TLR)-4 発現からの検討を行った。Wister rat に LPS (5 $\times$ 10<sup>2</sup>  $\mu$ g/kg) を門脈内投与する敗血症ラットモデルを作成し、LPS を投与 30 分前に Futhan (2.5 mg/kg) を追加投与する群と、PBS 対照群を設定した。LPS 投与後経時的に採血し、AST/ALT, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , HGF を測定するとともに肝組織の TLR-4, CD14 の RT-PCR ならびに免疫組織学的解析を施行した。Futhan 投与群はコントロール群に比し AST/ALT は有意に低値であり、LPS 投与後 1h/2h/6h における TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , HGF 値はそれぞれ Futhan 投与群において有意に低値であったが、IL-6 値は両群間に差がなかった。Futhan 投与後 30 分において TLR-4/CD14 mRNA は低値の傾向にあり、LPS 投与後 30 分における免疫組織学

的検討でも TLR-4/CD14 の染色性は著明に低下していた。本研究は、Futhan が単球上の TLR-4/CD14 mRNA の発現を transcriptional に制御することにより LPS 駆動性炎症性サイトカイン産生を抑制し肝障害の増悪を制御する可能性を示したものであるが、今後の課題として、これらの制御過程における Futhan の作用メカニズム、例えば PAR (protease activated receptor) などの関与の解明があげられた。

【演題26】マウス急性肝障害モデルにおける予防的 HGF 遺伝子治療の検討

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野の埴孝泰らはマウス急性肝障害モデルにおける予防的 HGF 遺伝子治療の検討を行った。方法として 8 週齢の B6 マウス尾静脈から rat HGF plasmid vector あるいは control vector を急速静注し、2 日後に CCl<sub>4</sub> を腹腔内投与し、急性肝障害を惹起させた。その後血中 GPT 濃度ならびに血中 HGF 濃度を測定した。CCl<sub>4</sub> 投与 12, 48, 72, 120 時間後に屠殺し組織学的に肝アポトーシス (TUNEL 法) および肝細胞再生 (BrdU 染色) の評価を行った。HGF 治療群ではコントロール群に

比し血中 GPT 濃度は有意に減少し CCl4 投与 72 時間後に正常化した。HGF 遺伝子治療群の血中 HGF 濃度は CCl4 投与 12 時間後で有意に増加し、肝組織でも肝障害の軽減、TUNEL 陽性細胞数の減少、BrdU 陽性細胞数の増加を認めた。本研究は HGF 遺伝子導入により、Bcl-XL を介した抗

アポトーシス作用を利用し CCl4 肝障害を軽減させることが示された。更に、HGF の付加的な作用として炎症性サイトカインなどの抑制により急性肝障害を軽減させる可能性が示唆されたが、更なる検討が必要と考えられた。

(原稿受付; 2004 年 9 月 7 日)

## 免疫寛容の破綻と IBD

棟方 昭博 (弘前大学 第一内科)



第 41 回日本消化器免疫学会総会 (平成 16 年 7 月 於: 大津 会長: 馬場忠雄)  
〈腸免疫 ②〉座長

今回のセッションでは新たなアプローチとして遺伝子の配列の違いによる疾患感受性遺伝子の解析, cDNA micro-array を用いた網羅的解析, 更には疫学的根拠に基づいた虫垂切除の役割などに目が向けられ, 新たな知見が得られている。いずれの演題にも関連する問題として, 免疫寛容の破綻が, 炎症性腸疾患の病態においてどの程度関与しているのかということがあげられる。例えば, IL-18 は, クロウン病の病態が Th1 型の免疫反応によることからすれば重要な分子である。しかし Th1 反応はなぜ生じるのか。IL-18 はクロウン病の病態において抗原提示のために必要であろう。しかし, それが原因か結果かが問題である。この点において, IL-18 の SNP とその機能との関連が最大の関心事であり, 具体的には蛋白質発現において差があるのか, 異質な蛋白質が産生されるのか, 民族間の差はあるのか, 更には抗原提示反応や, IFN- $\gamma$  など他のサイトカインとのネットワークを含めた関係はどうかなど興味尽きない。一方で, 疫学的解析から, 虫垂切除による UC 発症の予防効果が示唆されている。喫煙ももう 1 つの疫学上の pit fall であるが, このような疫学からの approach と病態との関連付けに関しては, 難渋することも多い。しかし, 虫垂の機能そのものを見直すことができれば, その価値は非常に高いと思われる。もとより腸管の LPMC において

は memory T 細胞の比率が 90% であるが, これは, LPMC が effector site であるからであり, 一方 MLN, 虫垂などは induction site であるから memory T 細胞の比率は低いと考えられている。memory T 細胞は UC の虫垂において 72% と control の 50% に比べて有意に高値であったとする報告があり, UC 虫垂では何らかの抗原提示が盛んに行われているために高値であるとも解釈できるし, 機序としての免疫寛容の破綻が示唆される。cDNA micro-array を用いて再生に関わる遺伝子解析が試みられているのも斬新であった。既にいくつかの候補が選定されており, TIMP-1 など重要な分子が同定されている。個人的には, Erk1/2 や p38MAPK を介したシグナリングと TGF- $\beta$  との関連において興味を持つが, 機能面での解析が待たれるところである。免疫寛容が非常に重要な役割を持つのであれば, 免疫寛容の破綻により炎症が惹起されることが想定される。最近では, クロウン病に対する CPA の効果が報告されている。その炎症を抑えようとする治療法がよいのか, あるいは免疫寛容を増強するという方向がよいのか, ということが問題である。つまり, 免疫寛容を惹起するには何が必要かというアプローチがもっとなされてもよいと思われるし, このような視点に立つことも重要ではないかと感じた。(原稿受付; 2004 年 9 月 30 日)

## 分子免疫学の進歩と消化器免疫

銭谷 幹男 (東京慈恵会医科大学 消化器・肝臓内科)



第 41 回日本消化器免疫学会総会 (平成 16 年 7 月 於: 大津 会長: 馬場忠雄)  
〈シンポジウム III 肝免疫の新しい展開〉座長

シンポジウムの前半 3 題では自己免疫機序が病態の発症・進展に関与することが推定されている原発性胆汁性肝硬変と B 型肝炎の免疫機構に関する検討成績が述べられた。

喜多らは原発性胆汁性肝硬変で高率に陽性を示し, 疾患特異性の高い自己抗体である抗ミトコンドリア抗体の対応抗原であるピルビン酸脱水素酵素の E2 コンポーネント特異的 HLA-A2 拘束性の CD8 陽性 T 細胞クローンを樹立したことを報告した。このクローンは肝内に末梢血に比し 10 倍高濃度で存在することや, DC を用いることにより効率よく誘導可能である事実も示された。原発性胆汁性肝硬変における免疫応答, ことに特異的抗体である抗ミトコンドリア抗体に関連する免疫応答の重要性を強く示唆する結果であり, この解明により原発性胆汁性肝硬変の免疫調節による治療の可能性も期待できる夢のある発表であった。

B 型肝炎ウイルスは C 型肝炎ウイルスとは異なり, 現時

点では抗ウイルス薬による駆逐は困難である。また, B 型肝炎ウイルスそれ自身は肝細胞障害性を有さず, 肝細胞破壊はもっぱら感染宿主の免疫応答により惹起されていると考えられている。石川らは HBs 抗原ペプチド特異的 CTL のエピトープを検討し, エピトープ改変により治療用ペプチド構築の可能性を示した。新たな免疫を生かした治療戦略であるとともに, 免疫学的肝細胞障害の解明にも繋がる研究として今後の発展が期待される。

樹状細胞の肝免疫における働きを長年に亘り研究している愛媛大グループの長谷部らは HBV トランスジェニックマウスの肝内樹上細胞を分離し, その機能を解析した。肝内樹状細胞が HBs 抗原に対する T 細胞増殖能およびサイトカイン産生能の低下に関与していることを明らかにした。従来困難であった肝内に存在する樹状細胞機能を直接検討した意義ある検討であり, 臨床例への応用への期待, 樹状細胞機能を用

いた新たな免疫療法へも繋がる研究であるとともに、肝樹状細胞を中心とした免疫学の重要性とその研究の意義を示す価値ある研究で将来が楽しみである。

いずれの報告も分子免疫学を応用し、現在の臨床免疫学の進歩を明確に反映させた意義ある研究であるとともに、今後の発展への期待が大きいものであった。

最近、分子免疫学の発展による免疫機構解析の進歩は急速で、いわゆる臨床免疫とは段差が生じてきていることも事実である。多様性を有す症例での解析は困難であり、臨床レベルでの解析では一定の傾向を得ることが難しいことも少なくない。しかし、消化器医が免疫学を中心にその成果を語り合う本学会はあくまでも臨床症例に立脚した研究推進が重要である。臨床的に認められるささやかな変化をきっかけとし、最新の分子医学を駆使したセンスあふれる研究が今後も持続することが本学会の将来を含めて大切である。ことに消化器

学は消化管、肝臓、脾臓など免疫組織としての働きが重要な臓器を含む分野であり、臓器特異性を、免疫反応の場を勘案し、かつ分子免疫をうまく利用した解析が大いに期待できる場である。肝臓においては、慢性感染モデルとして捉えられる肝炎ウイルス感染という病態が存在する。また、消化管においては粘膜下リンパ組織という特異なリンパ組織が存在する。病態と消化器免疫の関連を消化器臓器という場を踏まえ、いかにセンスよく解析するかが重要である。若手研究者は分子医学の膨大な情報量を吸収することに気を奪われがちではあるが、センスを生かすためには、思考を練る余裕のある文献検索も重要である。アイデアに基づき、ゆっくりと過去の文献を紐解き、考案を吟味し、より良いアプローチを練り、その戦略として分子医学をうまく応用することを心がけたいものである。(原稿受付; 2004年10月1日)

## 情報の通り道

茂呂 周 (日本大学歯学部 病理学)



第41回日本消化器免疫学会総会 (平成16年7月 於: 大津 会長: 馬場忠雄)  
〈免疫一般①〉座長

分泌型 IgA の効果的な誘導法として、抗原の小腸内投与が盛んに行われてきた。また、最近では抗原の鼻腔内投与が注目され、極めて良好な結果が報告されている。ラット鼻腔の後方部には腸の Peyer patch に相当するリンパ装置が存在する。一方、ヒトでは口峽部に口蓋扁桃、咽頭扁桃および舌扁桃から成るワルダイエルの咽頭輪があるが、鼻腔後方部にリンパ装置は認められていない。系統発生的に、両棲類では咽頭部にリンパ球の浸潤を認め、爬虫類・鳥類でさらに発達し、哺乳類では口蓋扁桃が出現するが、舌扁桃はサル以上の哺乳類にのみ存在する。

GULT や MALT に対してラットの鼻腔後方部のリンパ装置を NALT と命名したのは Spit らであり、ヒトの鼻咽頭リンパ組織も NALT といわれている。Brandtzaeg (1984), Pappo ら (1988) はこの部の上皮内に M 細胞や Langerhans 細胞が存在することを明らかにしている。したがって、NALT は抗原情報の取り込みに重要な役割を演じている。今回、川崎医科大学の藤村らのグループはアデノイド組織を器官培養し、M 細胞により取り込まれる蛍光ラテックス粒子の大きさや濃度について研究報告した。その結果、ラテックス粒子の径が小さく、濃度が濃いものほど取り込み量が充進したことを明らかにした。さらに、粒子を poly-L-lysine や chitosan などコーティングすると取り込み量が充進することを報告した。鼻粘膜上皮は 1~3 μm の粒子を取り込むとされているが、本研究の結果は抗原の取り込みルート、さらには抗原投与のルートとしてアデノイド組織が有用であることを示唆している。

LPS レセプターとしての CD14, CD11b/CD18, CD11c/CD18 および Toll-like receptor (TLR) などが知られている。一方、polymeric immunoglobulin receptor (pIgR) は Joining chain を含む polymeric immunoglobulin (pIg) の

レセプターであり、pIg の細胞内輸送および分泌に必須の成分である。さらに、pIgR の遺伝子発現は炎症性サイトカイン (IL-1, IFN-γ, TNF-α など)、IL-4 および LPS などの刺激によって増加する。

日本大学の岩瀬らは恒常的に pIgR を発現しているヒト大腸癌由来細胞株、HT-29 を *Salmonella minnesota* LPS で刺激すると pIgR の遺伝子発現が増強されることから、TLR、MD2 蛋白と LPS の関係について検討した。その結果、HT-29 細胞における pIgR の発現は MD2 蛋白の添加によって、LPS 単独刺激時より増加し、この発現増加には TLR4、MD2 蛋白が関与していることを示唆した。

粘膜下組織に局在する形質細胞から放出された Joining chain を含む pIgR は粘膜上皮細胞の基底側細胞膜上に分布する pIgR と結合し、輸送小胞内で sIgA の形で細胞内を輸送される。さらに、腺腔側の細胞膜に輸送小胞が癒合した後、pIgR の第 5 ドメインの遠心端で、未知の蛋白分解酵素によって切断され、sIgA として腺腔内に分泌される。しかし、どのような蛋白分解酵素が、pIgR のどの部分を切断するかについては全く不明である。

日本大学の浅野らはこの切断部位を検討するため、HT-29 細胞に T7 RNA polymerase を組み込んだ recombinant vaccinia virus を感染させ、T7 プロモーター下流に wild type および mutant (exon 5 の遠心端を欠如) の pIgR を組み込んだベクターをトランスフェクトして pIgR の切断部位を検討している。その結果、切断部位が exon 5 の遠心部にあること、leupeptin により切断が阻害されること、PMA により切断が増強されることを明らかにしている。このシステムは蛋白の細胞内輸送の研究をはじめ多くの研究に応用可能であると考えられる。

(原稿受付; 2004年10月6日)