



# NewsLetter

## Vol. 7 No. 1, 2005

日本消化器免疫学会

2005年10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

### 12<sup>th</sup> International Congress of Mucosal Immunology 印象記

日比 紀文 (慶應義塾大学医学部内科)

2005年6月25～30日、米国ボストン Boston Marriot Copley Place において第12回国際粘膜免疫学会 (International Congress of Mucosal Immunology, ICMI) が、ハーバード大学医学部の Dr. Richard S. Blumberg ならびにマウントサイナイ大学医学部の Dr. Lloyd Mayer を co-chair として開催された。例年この時期のボストンは、心地よくすがすがしい初夏の季節を感じさせるはずなのだが、今年は現地としては異例の汗ばむ程の強い日差しが照りつけており、学会会場内も外の気候に負けない程の熱い議論がそこかしこで繰り広げられていた。総演題数は500を超え、遠方にも関わらず日本からの演題も40席以上発表されていた。

これまでと同様、今学会においても日本消化器免疫学会がスポンサーシップとなり二つのシンポジウムが開かれた。一つは炎症性腸疾患の臨床をテーマとした“New therapeutic approaches in IBD”で、ハーバード大学医学部 Daniel K. Podolsky 教授と日比が座長を務め、Podolsky 教授による Keynote lecture; Therapeutic adventures in IBD: explorations of mechanism of mucosal immune response と4演題 (Ogata et al: Remission-induction and steroid-sparing efficacy by oral tacrolimus (FK506) therapy against refractory ulcerative colitis, Cong et al: IL-17 producing CD4+ T cells reactive to enteric bacterial antigens induce colitis, Shimomura et al: B cell expansion induced by BAFF but not LT pathway contributes to suppression of lethal acute colitis, Fuss et al: Administration of anti-IL-12 mAb to Crohn's disease patients results in down-modulation of p40 expression and decreased IL-12/IL-23 derived cytokines)

が発表された。二つ目は粘膜免疫の基礎分野から“Recent advances in mucosal immunity”と題して、Blumberg 教授と東京大学医学部の清野宏教授の座長で行われた。Keynote lecture は東京医科歯科大学医学部の渡辺守教授による“Intestinal epithelial cell-derived IL-7: A mastermind in mucosal immunology”で、さらに4演題 (Kanai et al: Regulatory T cells in intestinal mucosa, Snapper et al: WASP and Colitis and the development of regulatory T cells, Yang et al: Dendritic cells from the mesenteric lymph nodes of OVA fed animals stimulate naive T cells in vitro to express latency-associated peptide, Cong et al: IL-23 and IL-10 differentially regulate antigen-specific CD4+ regulatory T cells that inhibit Th1 colitis) が発表され、活発な討論がなされた。さらには、故土屋雅春慶應義塾大学医学部名誉教授を冠した“Tsuchiya Memorial Lecture”が第11回の学会に引き続き開かれ、今回は慶應義塾大学医学部の石川博通教授により“Cryptopathes”の講演が行われた。この Memorial Lecture は日本消化器免疫学会が全面的にバックアップして“Tsuchiya Memorial Fund”を Society for Mucosal Immunology (SMI) 内に設立し、今後もこの基金により継続して行われる予定である。

さて、第13回の ICMI であるが、SMI の organizing committee において次期 President である清野教授のご尽力で2007年東京において開催される運びとなり、当番会長を日比が仰せつかった。関係各位、諸先生方のご協力をこの場を借りてお願い申し上げます。次第である。

## 炎症性腸疾患の免疫病態解明と治療の進歩

松本 誉之（兵庫医科大学内科学下部消化管科）



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 I〉座長

分子生物学の進歩などを背景として、炎症性腸疾患の病態における免疫異常の研究は大きな進歩を遂げている。実地臨床における炎症性腸疾患の治療は、従来の 5-ASA 製剤やステロイド・免疫抑制剤などを中心として行われていたが、この数年白血球除去療法や抗サイトカイン療法など新しい考えに基づく治療が導入され効果を上げている。各治療法の臨床的効果などに関する検討は進んでいるが、その効果発現メカニズムや有効性の予測などを目指した基礎的研究はまだ十分とは言い難い。今回の 4 題は、上記のような点へのアプローチの試みと思われる。

白血球除去療法の作用機序については、活性化白血球の除去などが考えられているが、まだ十分解明されていない。しかしながら、単なる血球除去以外に炎症を抑制するメディエーターや免疫担当細胞への影響が考えられる。宮田氏らは、白血球除去療法の供血側と返血側の T 細胞サブセットやサイトカイン活性を検討した結果、CD4 陽性細胞の選択的な減少や返血側でのサイトカイン活性が高い症例で有効率が大きく、その機序としてカラム内で Pseudoinflammation が起こることが重要と推論している。Pseudoinflammation については、概念としては提案されるが実際に、カラムを出たリンパ球がどのような活性状の変化をしているのか、あるいはサイトカイン産生能にどのような影響があるのかなどまだコンセンサスを得られていない部分もあり、今後さらに検討が必要な分野と思われる。また、紅露氏らの発表は、LCAP 治療への反応性がきっかけとなって、潰瘍性大腸炎とクローン病の鑑別が再度行われた症例であった。今後このような白血球除去療法時における、炎症沈静化機構の解明が、本症の治療選択の有力な指標になりうると期待された。

炎症性腸疾患の病変の場であり、特に潰瘍性大腸炎ではそのターゲットとなる上皮細胞の腸管免疫系での機能については興味深いものがある。IL-7 などのサイトカイン産生を介して、T 細胞の発育などに影響するという方向もある。また、腸管上皮細胞は、Paneth cell metaplasiaなどを介して腸管の自然免疫系の一因として重要な働きをしていると考えられている。その中で青柳氏は、腸管上皮細胞における腸内細菌 LPS のレセプターで NFκB を介して炎症性サイトカインと関連したシグナルに重要な TLR4 と PPARγ の遺伝子多形を検討した結果、UC において選択的な PPARγ の変異した系が見られることを報告した。このような遺伝子変異の上皮細胞機能への役割とそれによる炎症性サイトカイン発現の変化など、今後の研究が期待される分野である。

UC の治療ではステロイドが一定の意義を認められているが、長期経過に伴い、効果が減弱したり無効になる症例が存在する。藤嶋氏は、UC 患者におけるステロイド感受性とグルココルチコイドレセプター（GR）の発現について検討した結果、蘆田らの報告と同様 GRβ の発現が多いことを報告し、その調節に CD19<sup>+</sup> 細胞の関与が考えられることを報告した。このような B 細胞系の異常は UC に比較的重要なものと考えられる。これまで、GR の発現について B 細胞系からの検討は少なく今後の発展が期待される。

今後さらにこのような研究を進め、治療薬に対する免疫応答機序が解明された結果、患者ごとの治療反応性の予測が可能なオーダーメイド医療の時代が早く来ることを切望している。

（原稿受付；2004 年 10 月 7 日）

## 炎症性腸疾患の分子標的

吉川 敏一（京都府立医科大学学生体機能制御学）



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）  
〈シンポジウム I 炎症性腸疾患と分子標的治療の現況と課題〉座長

今回、日本消化器免疫学会総会にてシンポジウム「炎症性腸疾患と分子標的治療の現況と課題」を担当させていただいた。どれも演者の炎症性腸疾患にかける思いが満ち溢れた優れた演題であり、この分野における将来展望に希望がもてるものであった。ここで個々の演題の総括をしてみたい。

京都府立医大の高木らはガス状メディエーターである一酸化炭素（CO）、一酸化窒素（NO）に着目し腸炎におけるその役割を論じており非常にユニークな発表であった。今後これをいかに治療に結びつけるかが課題であろう。

慶応大学の諸星らはすでに臨床に用いられているエラスターゼ阻害薬を用いて、腸炎治療への応用を検討しており、その優位性を確認している。半減期の非常に短い薬剤ではあるので、その投与方法に一考の余地があるとは思われるもの

の、非常に将来を期待させるものであった。

京都大学の玉置らは Thioredoxin (TRX) が酸化ストレスを軽減し MIF を抑制することで腸炎改善を図っていることを明らかにし、新規治療標的分子としての可能性を探っている。

東京医科歯科大学の金井らは消化管免疫の第一人者のグループであり、その手法を駆使することにより T 細胞活性化・抑制における調節シグナルを標的として検討を加えており非常に興味深い。

久留米大学の光山らは新規 JNK 阻害剤の腸炎における有効性を証明し、新規治療への期待を十分に匂わせるものであった。

弘前大学の石黒らは非常に精力的な仕事でステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎をにおける MIF 関わりを論じ、さらには転

写因子の関与を検討していた。

また、兵庫医大の福永らは豊富な臨床経験を背景に LCAP あるいは GCAP における血小板動態を検討するといった非常に興味深い発表であった。

以上が各演題の要旨になるが、今後これらの検討がさらに発展し炎症性腸疾患の病態解明、新規治療といった形で結実するのを期待したい。

(原稿受付；2005年2月23日)

## 腫瘍免疫の進歩

岡崎 和一 (関西医科大学内科学第三講座(消化器内科))



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)  
(腫瘍免疫) 座長

腫瘍免疫のセッション3演題の座長を担当した。腫瘍免疫には抗原特異的なものと非特異的なものがある。前者に関しては近年抗原提示細胞としての性状が徐々に明らかにされている樹状細胞が目ざされ、実際に癌に対する免疫療法として臨床応用が試みられている。また、後者では bystander 効果、NK細胞やサイトカインなどが関与し、これらの活性を増強することが臨床応用への手がかりになりうると思われる。33、34席は前者が、35席は後者の範疇に入る基礎的検討である。

腫瘍は T1a 以上ものでは比較的早期から門脈系や神経系に浸潤することが多く、消化器癌の中では最も予後不良な癌である。33席の都築氏らは腫瘍免疫の観点から膵腫瘍内における単球の浸潤動態を明らかにするために、マウス膵癌モデルを用いて DC の血管内皮との interaction に関して生体顕微鏡を用いて検討している。大変興味深いことに、膵腫瘍内では CD4、CD8、CD11b、CD11c 陽性細胞が周囲組織より明らかに少なく、膵癌細胞の immune escape 機序の可能性が示唆された。

34席の岡氏らは、IPMT の産生するムチンの性状に注目し、膜結合型ムチンである MUC1 陽性例が最も予後が悪い

ことを報告した。さらに、分泌型ムチンの性状と腫瘍の悪性度についても検討し、胃型ムチンである MUC5AC は良性で腫瘍増殖能の低いこと、また MUC2 陽性細胞数の比率の高い群では悪性度や増殖能が高いことを報告した。膵 IPMT は現在 IPMN と世界的にも用語が統一して現在 PanIN の概念とともに膵腫瘍では最も注目されている疾患である。分枝型 IPMN については、腫瘍の悪性度が充分捉えられないことより、適切な治療方針の指針が未だ確立されていないため、今後、ムチンの性状を術前に解析できれば臨床現場における応用が期待できると思われた。

35席の宮城氏は ConA 投与によりマウス肝内の NKT 細胞と細胞内サイトカイン profile を検討すると NK 活性の増強や IFN $\gamma$  陽性細胞数が増強した。さらに大腸癌の肝転移モデルをマウスに作成し、ConA 投与にて抗腫瘍効果を認めた。この効果は抗 asialoGM1 抗体で抑制され、また IFN $\gamma$  ノックアウトマウスでは殆ど認められないことより、ConA 投与による抗腫瘍効果は NK 細胞と IFN $\gamma$  に依存することが示唆された。実際に臨床応用するためには更に詳細な機序の解明と副作用の少ない ConA 投与方法などの検討が望まれる。

(原稿受付；2005年3月7日)

## 臨床免疫の研究について思うこと

恩地 森一 (愛媛大学第3内科)



第42回日本消化器免疫学会総会(平成17年8月 於：東京 会長：日比紀文)  
(肝免疫II) 座長

28題の NF $\kappa$ B 抑制を介した genipin による急性肝障害の改善機構、29題ドナー由来 NKT 細胞による肝移植免疫寛容の誘導と 30題 NASH のモデル作成ともに現在の肝免疫のトピックスを扱った興味ある研究内容であった。28題は和漢薬である因陳高湯の主成分である genipin の抗炎症作用機構を知る上で重要である。これを用いて、今後ヒトでどのような病態で有効であるか診断できるよう科学的な分析を期待したい。29題は移植前ドナー輸血の作用機構の1つを明確にした研究でもある。自然免疫担当細胞である NKT 細胞研究の新たな面を紹介いただいたことにも大きな意義がある。30題は NASH の動物モデルの開発を意図していた。今回の成果を礎に理想的なモデルの開発を期待したい。3題ともに素晴らしい演題であるので、今後の治療法の開発も視野に入れて研究を進めてほしい。

臨床免疫の研究は基礎免疫の研究に後押しされる形で進む

ことが多い。私も30年来臨床免疫の研究を行ってきたが、常に基礎免疫の進歩を気にしてきた。しかし、免疫学の進歩は早い。進歩を知るのみで大変である。自分の30年を振り返って、臨床免疫研究の在り方に言及してみたい。研究を始めた最初の10年は欧米の論文を読み、一日も早く肝免疫に応用することを手段とした。次の10年は分子生物学の進歩と肝炎ウイルスの発見により研究の進歩が早く大きかった。特に肝炎ウイルスが直接免疫機構に及ぼす研究に注目した。またサイトカインとその可溶性レセプターの臨床応用を手がけた時代でもあった。IL-2はB型慢性肝炎にIFNに相当する効果はあったが、IFNを凌げなかった。可溶性IL-2レセプターには免疫抑制作用があることをin vitroで明らかにしたが、in vivoでの効果を証明することは困難であった。血中に存在するサイトカインや可溶性レセプターは病態を知る上では重要であるが、実際の臨床応用をすることはインター

フェロン  $\alpha$ ,  $\beta$  以外は困難であることを思い知らされた。その後多くのサイトカインや可溶性レセプターが発見されているが、臨床応用が成功したものは例外的である。疾患の免疫病態を知ることは重要ではあるが、実際には臨床に役立たないことが多かったこともあり、この時期には一種の虚しさを

感じていた。最近 18 年は樹状細胞を中心にした研究を行っている。将来、虚しさを感じないように、臨床に実際に役立つこと、特に治療法の開発を視野に入れて研究している。

(原稿受付；2005 年 8 月 30 日)

## 自己免疫性肝疾患における免疫制御と自然免疫

中沼 安二 (金沢大学医学系研究科形態機能病理学)



第 42 回日本消化器免疫学会総会 (平成 17 年 8 月 於：東京 会長：日比紀文)  
〈シンポジウム II：慢性肝疾患の病態にせまる免疫学的アプローチ〉座長

近年、自己免疫性疾患の発生に、末梢免疫寛容の破綻が重要であることが注目されている。病変局所での免疫学的なバランス (促進的 vs 抑制的) 異常が末梢免疫寛容の破綻に深く関係しており、このバランスの調節や維持に制御性 T 細胞 (Treg) の関与が注目されている。Treg の異常ならびに末梢免疫寛容の破綻が自己免疫性肝疾患の病態形成にも深く関係していると思われる。

本シンポジウムの第 4 席で、愛知医科大学の奥村らは、自己免疫性肝炎 (AIH) での制御性 T 細胞 (Treg) の解析を行っている。奥村らは、AIH と健常人を対象に検討し、Treg を磁気ビーズを用いて分画化し、Treg の解析を行った。AIH では Treg の促進的マーカーとして知られている Foxp3 と CTLA-4 の RNA 量は減少し、Treg の機能を抑制する TNF-R-SF18 の RNA 量が増強していたことから、AIH における Treg 機能のバランス異常が明らかにしている。また、Treg のサイトカイン産生量を検討し、AIH 患者では IL10 の産生低下のみられることを明らかにした。これらの成績を基に、奥村らは AIH の病態に Treg の機能異常が関与していると結論している。Treg は末梢組織での免疫寛容状態の維持に重要な役割を果たしていることから、今後は AIH 肝組織での検討が期待される。

原発性胆汁性肝硬変 (PBC) は、進行性の胆管破壊を特徴とする疾患であり、具体的なプロセスとして胆管上皮のアポトーシスが重要と考えられる。また、近年、PBC の病態形成に自然免疫の関与が注目されている。第 5 席で金沢大学の原田らは、障害胆管で Fas の発現と Bcl-2 の発現低下がみられることに注目し、自然免疫とアポトーシス関連分子の動態を、PBC の培養胆管上皮細胞を用いて検討した。まず、PBC および正常肝の胆管上皮に Toll 様受容体が存在し、

これが微生物成分である PAMPs に反応することから、胆管上皮に自然免疫の存在を確認している。正常肝由来の胆管上皮は PAMPs 刺激により Bcl-2 を発現するが、PBC の胆管上皮は PAMPs 刺激で Bcl-2 の誘導が減弱していることを明らかにした。このことが、PBC の障害胆管での Bcl-2 の発現低下、さらにはアポトーシスの発生に関与する可能性を指摘している。しかし、かれらの実験系では、アポトーシス関連分子の発現の変化が証明されるが、実際には胆管上皮アポトーシスの発生はなく、今後の検討課題と思われる。

肝疾患の病態形成や疾患の成立には、免疫学的機序の関与、これに関連した分子、遺伝子の発現とその調節異常が重要である。これらの免疫学的機序の解析には、新鮮肝標本を用いることが必要である。第 6 席に発表した長崎医療センターの中村らのグループは、生検肝組織の凍結バンクを構築し、肝疾患の免疫学的異常の解析に多方面から挑戦している。今回の発表では、PBC の病変局所での炎症関連の遺伝子発現をマイクロアレイにより解析し、PBC では、HLA class II, IP-10, STAT1 $\beta$  などの interferon (IFN) で誘導される遺伝子群の発現増加を明らかにした。LCM を用いた病変局所の解析から、PBC の門脈域および肝実質において、type 1 IFN シグナル系と TLR3 の増加がみられることを明らかにした。そして、PBC では発症早期から INF シグナル系が活性化しており、特に TLR3 を介した type 1 INF シグナル伝達経路の活性化が PBC の病態に深く関係していることを明らかにした。TLR3 は、PAMPs に反応することが知られており、PBC の胆管病変の発生に自然免疫、微生物因子の関与が注目される研究成果と思われる。

(原稿受付；2005 年 9 月 6 日)

## 第 43 回 日本消化器免疫学会総会のご案内

会期：平成 18 年 8 月 3 日 (木)・4 日 (金)

会場：ホテルニューキャッスル (青森県弘前市鞆師町 24-1 TEL: 0172-36-1211)

会長：棟方 昭博 (弘前大学医学部内科学第 1 講座)

第 43 回 日本消化器免疫学会 総会事務局：弘前大学医学部内科学第 1 講座

〒036-8562 青森県弘前市在府町 5 TEL: 0172-39-5053 FAX: 0172-37-5946

《日本消化器免疫学会 NewsLetter Vol.7 No.1, 2005》2005 年 10 月 10 日発行 発行：日本消化器免疫学会  
編集：日比紀文 (理事長)、今井浩三、恩地森一、清野宏、小林邦彦、戸田剛太郎、中沼安二、名倉宏、馬場忠雄、棟方昭博、茂呂周、山本格、吉川敏一、淀井淳司、渡辺守 (以上、理事)  
制作：株式会社 マイライフ社 〒160-0004 東京都新宿区四谷 4-3 前川ビル 5F Tel:03-3350-1760 Fax:03-3350-1761