



# NewsLetter

## Vol.7 No.2, 2005

日本消化器免疫学会

2006年3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

### Tumor-infiltrating B cells

日野田裕治(山口大学医学部臨床検査医学)



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)  
〈腫瘍免疫〉座長

腫瘍免疫のセクションでは、吉井らのプロテアーゼ活性化受容体刺激による大腸癌増殖促進機序、松田らの大腸癌の発生・進展とTCR $\gamma\delta$ 陽性細胞との関連、岡田らのヒト腫瘍移植SCIDマウス血清を用いるSEREX法の3つの仕事が報告された。いずれも大変興味深い内容であったが、紙面の都合もあり、ここでは3つ目の岡田らの仕事に関連してtumor-infiltrating B cellsについて触れてみたい。

Tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) といえばSteven A. RosenbergらのTIL療法が有名である。最近では化学療法との併用で顕著な治療効果が得られており、今年のAACRでもRosenbergの講演は大変注目されていた。また、癌組織に浸潤しているT細胞、特にCD8<sup>+</sup>T細胞が多く腫瘍で予後良好因子として報告されてきた。これに対して、癌組織に存在するB細胞についてはあまり検討がなされていない。特に消化器癌に関しては目立った進歩がほとんど認められない。乳癌でいくつかの報告があるので、ここではそれらについて紹介させていただく。

乳癌においてもTILの大部分はT細胞であるが、浸潤性乳癌の約20%に明らかなB細胞浸潤を認めたとする報告がある。浸潤B細胞はクラスターを形成しているが、リンパ組織に見られる濾胞の形態はとっていない。CD4<sup>+</sup>T細胞が周囲に存在し、B細胞に混じてfollicular dendritic cells(FDC)も検出される。T細胞依存性抗原によるB細胞活性化にはCD4<sup>+</sup>T細胞とFDCが必要である。FDCはクラスII陰性でB細胞レセプターが認識する抗原を提示する。これによってCD4<sup>+</sup>T細胞で活性化されたB細胞は選択を受けつつアフィニティ成熟していく。癌組織中のB細胞クラスターにおいても、このようなリンパ組織と同様の抗原刺激によるB細胞の増殖と成熟が起きていることが示唆される。

Nzulaらはこの点を明らかにするために、4例の乳癌組織からマイクロダイセクションによって計8個のB細胞クラスターを採取し、233個のPCRクローンについてV<sub>H</sub>, D<sub>H</sub>, J<sub>H</sub>の塩基配列を調べた。その結果、germ-line(生殖細胞系列)V<sub>H</sub>と比較することによって10個のB細胞クローンが同定された。それぞれのクローンのメンバーを比較すると、とくにCDR領域における体細胞変異の数が異なっており、クラスター内でのB細胞の増殖・成熟が証明された。

癌組織で産生される抗体の抗原特異性についてはほとんど知られていない。岡田らの方法でSCIDマウス血清中に見出される抗体は癌組織由来である可能性が高く、しかもかなりdominantなクローンと考えられる。p53蛋白に反応する抗体は多くの癌患者血清中に検出されるが、その産生部位の1つが腫瘍局所であることも示された。乳癌組織の浸潤B細胞からは癌細胞表面抗原に対する抗体も見出されている。これらの抗体の腫瘍抑制作用は、あったとしても非常に弱く考えざるを得ないが、抗HER2抗体が乳癌患者血清中に検出されてきたように、対応抗原の中に抗体療法の標的分子として有用なものが見つかる可能性がある。

#### 文 献

- 1) Coronella-Wood JA, Hersh EM. Naturally occurring B-cell responses to breast cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2003; 52: 715-738.
- 2) Nzula S, Going JJ, Stott DL. Antigen-driven clonal proliferation, somatic hypermutation, and selection of B lymphocytes infiltrating human ductal breast carcinomas. *Cancer Res* 2003; 63: 3275-3280.

(原稿受付：2005年9月8日)

## 実験腸炎の意義

後藤 秀実 (名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学)



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)  
(実験腸炎③) 座長

実験腸炎③のセッションでは、IBD モデル腸炎として 1 題は TNBS 腸炎、3 題が DSS 腸炎であった。一般に TNBS 腸炎は発生する潰瘍性病変が深いのでクローン病のモデルと言われており、DSS 腸炎は発生する病変が浅いので潰瘍性大腸炎のモデルとも言われている。これらのモデルをその目的に従って使い分けることも実験腸炎としては重要である。

演題 12 (磯崎ら, 京都府立医大) は TNBS 腸炎および潰瘍性大腸炎患者に対するメシル酸ナファモスタットを用いた抗トリプターゼ療法についての演題であった。TNBS 腸炎を用いた実験腸炎では、メシル酸ナファモスタットを投与することにより TNBS によって形成された病変の程度、炎症細胞浸潤、炎症性サイトカインの増加が抑制され、その抑制程度はメサラジンと同程度という結果であった。また、潰瘍性大腸炎患者に投与しても効果が認められたので、抗トリプターゼ療法が潰瘍性大腸炎の新規治療薬になる可能性があるとのことであるが、確かに副作用が少ないことは、潰瘍性大腸炎など長期間の治療を要する場合重要であるが、その効果がメサラジンと同程度では新薬としての期待はやや低い。やはり、副腎皮質ステロイドホルモンか免疫抑制剤などと同程度の効果を有する治療薬を期待したい。

演題 13 (井山ら, 札幌医大) は、DSS 腸炎モデルを用いて分泌型活性酸素消去酵素の効果を検討した演題である。分泌型活性酸素消去酵素は、DSS 腸炎において下痢、下血、体重減少などの症状を抑制したばかりか、組織学的にも著明な改善をもたらした。さらに、DSS 腸炎で増加した炎症性サイトカインをも抑制していた。以前より、ラジカルが急性胃病変や腸炎の発生に関与し、これらを除去することにより病変の発生を抑制することはよく知られているが、ヒトでの臨床的効果については不十分であることが急性胃病変などの実験から報告されている。この分泌型活性酸素消去酵素の遺伝子導入による治療法がヒトでも有効であることを実証するデータが得られることを期待する。

演題 14 (河内ら, 新潟大) は、マウス DSS 腸炎に対する HGF の投与法を検討した演題である。HGF いわゆる肝細胞増殖因子が各種の組織、臓器において再生因子としての機能を有していることは数多く報告され認知されているので、HGF での治療は今後も期待されている。演者らはすでにマウス DSS 腸炎に対して、ラット HGF 遺伝子発現プラスミドの急速大量静注が有効であることを報告されてきたが、今回はこれらの注腸療法の効果について検討された。その結果、HGF 遺伝子発現プラスミドの注腸投与は、肉眼的病変や組織学的所見において有意に抑制効果を示した。また、急速大量静注投与と比較しても、再生促進効果においても差が認められたことは興味深い、抑制のメカニズムなど今後解決する課題も多いと思われた。

演題 15 (井上ら, 大阪医大) は、マウス DSS 結腸癌モデルに対する COX2 選択阻害剤の影響を検討した演題である。大腸癌に対して非ステロイド系抗炎症剤が抑制的に作用することは、以前よりよく知られた事実である。最近はその中でも特に COX2 選択阻害剤に関心が集まり、大腸癌と COX2 選択阻害剤については数多くの報告が認められている。その中でも演題 15 が興味深い点は、DSS を反復投与することにより大腸癌が発生する点である。このような処置によって発生する大腸癌が、ヒトの大腸癌と同じと考えてよいか否かを組織学的所見なども含め検討していただきたい。

今回の 4 題の演題を担当し、十数年前に自分が急性胃粘膜におけるプロスタグランジンを研究していた時代を思い出させられた。確かに実験的な胃炎あるいは腸炎は、種々の治療法を開発する点では有意義である。しかし、それが本当に臨床に応用できたかと問われると大半が臨床に応用できなかったのが事実である。この事実から、実験大腸炎が単なるデータ作りでなく、臨床応用につながる研究であることを忘れずに研究を続けていただきたい。

(原稿受付; 2005 年 9 月 29 日)

## 新たな抗原認識と炎症性腸疾患

棟方 昭博 (弘前大学第一内科)



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)  
(炎症性腸疾患①) 座長

Innate immunity - 自然免疫系の活性化の重要性が再認識されるようになった。かつては non-specific な炎症を司るとされていたマクロファージの新たな役割も論じられるようになった。その突破口になったのは Toll like receptor に関する一連の仕事であろう。Toll like receptor は 1 から 9 までが cloning されており、自然免疫を司る。獲得免疫系は自然免疫系の十分な活性化のもとに作用することができるとされる。Toll like receptor 2 は細菌由来ペプチドグリカンを認識するとされていたが、さらに purify すると Lipoprotein と lipoteichoic acids を認識することが明らかとなった。

Toll like receptor 4 はグラム陰性桿菌の LPS を認識する。潰瘍性大腸炎の病態において、これらの分子の発現に関しては、とくにどの細胞が発現しているのかなどを含めて不明である。今回、Toll like receptor 2 の発現は低く、Toll like receptor 4 の発現は高いという報告がなされた。また病態の改善とともに改善したのは Toll like receptor 4 の方である。グラム陰性桿菌由来の LPS がより重要であろうということか。あるいは Toll like receptor 2 の低発現に問題があるのだろうか? 特に自然免疫系の必然性は Bacteria との間で生み出される恒常性維持にあるといえる。このような視点

から考えると Toll like receptor の役割は興味が尽きない問題であり、この問題は次の演題でとりあげられた虫垂の生理的意義にも通ずると考えられる。虫垂もまた Bacteria と何らかの interaction を有し、恒常性の維持に寄与する臓器であることが示唆される。以前から IBD の病因論において、活性化リンパ球の存在とその抗原については多くの議論があったところである。新たに同定された Toll like receptor で認識される分子もまた抗原と言えるが、依然として不明なままであるのは、T cell receptor (TCR) が認識しているものである。細菌由来のペプチドであろうか？ 一方で脂質の

果たす役割は何であろうか？ Liver X receptor (LXR) は核内 receptor で抗炎症に働く分子を制御し、かつ脂質代謝にも関与していることが報告されている。つい最近そのリガンドは Riccardin C であることが報告されたがその意義はまだ不明である。CD におけるマクロファージの機能異常との関連がとりあげられた点で斬新であり、また、以然からの問題である脂質と炎症における何らかの pathway の発見につながる可能性があり期待するところである。

(原稿受付；2005年9月29日)

## 免疫一般

淀井 淳司 (京都大学ウイルス研究所生体応答学)



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)  
〈免疫一般②〉座長

消化器粘膜免疫においては IgA の果たす防御機構が基本的に重要であり、pIgR/polymeric immunoglobulin receptor の発現の腸管上皮細胞表面での発現の制御は重要な主題である。

日本大学総合科学研究科 茂呂研究室が明治乳業食機能科学研究科と共同しての演題4 [中村吉孝, 他]、日本大学歯学部小宮山研究室・総合科学研究科他からの演題5 [浅野正岳, 他] はそれぞれ pIgR の制御に関する腸内細菌と腸内発酵産物による生理的誘導現象および細胞内分子輸送阻害剤を用いた transcytosis 制御の解析であり、pIgR の実用的、細胞生物学的に興味深い報告である。

演題4 [中村吉孝, 他]

“ヒト pIgR/polymeric immunoglobulin receptor 発現における Bifidobacterium bifidum OLB6378 の影響”

pIgR の発現に対する酪酸 [フラクトオリゴ糖/FOS 腸内発酵産物] と腸内細菌 [ビフィズス菌] の影響は、乳酸菌のストレイン、あるいは、特に破砕菌体が未破砕菌体より顕著である

ことなどから、その発現誘導の機構など、今後の解析に待たれる点が多い。腸管の pIgR の発現が、消化管粘膜の正常・病的状態の指標になる可能性も考えられ、乳酸菌飲料の腸管上皮への生理的機能解析の新しい方向性を示唆している。

演題5 [浅野正岳, 他]

“Ionomycin による pIgR/polymeric immunoglobulin receptor の ER-Golgi 間輸送阻害”

pIgR とその細胞外領域のいわゆる soluble form / soluble receptor である。SC / Secretory Piece の放出促進機構は、PMA, Ca ion などの関与が知られている。今回はカルシウムイオノフォア Ionomycin が SC の ER-Golgi 輸送を抑制することで SC 分泌を抑えることを証明した。この現象が、従来知られた pIgR の細胞膜上での移動 Transcytosis の制御機構につながる可能性が興味深い。また腸管の炎症など病的状態での IgA pIgR 系の防御機構の破綻などに関する展開も期待される。

(原稿受付；2005年10月7日)

## 実験腸炎を用いた炎症制御への新しいアプローチ

三浦総一郎 (防衛医科大学校第二内科)



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)  
〈実験腸炎①〉座長

実験腸炎モデルは炎症性腸疾患の病態解明や治療研究に有用であるが、潰瘍性大腸炎やクローン病の研究のみならず、アレルギー性腸炎や小腸移植の拒絶反応などの基礎研究においても有用であるといえる。本学会では富山医科薬科大和漢薬研究所の門脇先生より、食事アレルギー性下痢誘発モデルを用いて自律神経系の役割を検討した報告がなされた。元来ラットやマウスは腸管の免疫寛容が強く働くためにアレルギーは惹起しにくい。清野教授らのグループは卵白アルブミンを用いて BALB/c マウス大腸にアレルギー性腸炎を発症するモデルを作成した (JCI 2000)。本研究はこのモデルを用いることにより、中枢性の nicotinic なアセチルコリンレセプターを介した刺激がこのアレルギー症状を抑制し、PI3 キナーゼを介した刺激が病態形成に促進的に働くという

成績を得ている。中枢性から末梢へと伝達される enteric nervous system が腸管の炎症を修飾している可能性については最近注目をあつめているところであり、今後さらに種々の中枢性アセチルコリンレセプターアンタゴニストやアゴニストを用いての証明が必要であるが、興味深い結果であり、今後の進展が期待される。

大阪大学大学院外科の宋先生からは、ラット小腸の移植モデルが紹介され、さらに FTY720 が移植にともなう GVHD (graft-versus host reaction) を著明に抑制したという大変興味深い発表があった。FTY720 は冬虫夏草の一種である Isaria sinclairii 由来の天然物の構造変換により日本人の千葉氏らのグループにより得られた化合物で、移植および自己免疫疾患モデルにおいて強力な免疫抑制作用を有することが知

られる。また、FTY720が免疫抑制作用を示す用量では末梢血リンパ球の減少があり、これは循環リンパ球の二次リンパ組織内への隔離 (sequestration) と胸腺から末梢への T 細胞移行阻害に起因しており、リンパ球ホーミングを修飾するという面から大変ユニークで重要な物質といえる。FTY720はリン酸体に変換されたあと SIP (shingosine 1-phosphate) のアゴニストとして作用することが知られ、従って二次リンパ組織からの成熟 T 細胞の移出機構において SIP/SIP1 相互作用は極めて重要であるということを示唆するきっかけとなった。今回発表者らはラットの小腸移植という手技的にも難しい技術を要する実験において FTY720 の投与が有意にレシピエントの生存率を高め、ターゲット器官におけるドナー由来のリンパ球の増加を防ぐという効果を証明している。実際に生体内のどの時期にドナーリンパ球がどのようにホーミングするか、FTY720 がどの時期にどこ場所でリンパ球の sequestration を生じるのか、その他の作用は無いのかなど今後の検討課題は多いと思われるが、移植医療の現場で臨床的に非常に有望視されている物質でもあり、更なる今後の研究の発展が期待される。

本セッションではもう一題慶應義塾大学微生物学の内藤先生より、T 細胞抗原受容体 (TCR)  $\alpha$  鎖欠損マウスの腸炎発

症における  $\gamma\delta$ -IEL の役割に関する発表があった。ご存じのように TCR $\alpha$  ノックアウトマウスはボストンの Mizoguchi 先生らのグループにより初めに報告された腸炎モデルであり、Th2 ドミナントの炎症を引き起こすことより、潰瘍性大腸炎のモデルとしての有用性が認識されている。今回発表者らは、TCR $\alpha$  と TCR $\gamma$  の両者を欠損するマウスを作成し、主に上皮内に存在し特殊な起源を有する  $\gamma\delta$  T 細胞が腸炎の発症に対してどのような影響を持つのかについて解析している。その結果、興味深いことに TCR $\alpha$  と TCR $\gamma$  の両者を欠損するマウスでは TCR $\alpha$  単独で生じる大腸炎にくらべて軽症であり、 $\gamma\delta$  T 細胞がむしろ催炎症性に作用している可能性が考えられた。詳しいメカニズムなどは今後の検討が待たれるが、この情報は治療ターゲットを考える上に極めて重要な情報を提供したと思われる。

今後も新しくユニークな実験腸炎モデルを用いることにより、いままで検討されていなかった腸管免疫の役者たちにスポットライトがあたり、炎症性腸疾患、腸管アレルギーあるいは移植治療などの分野において、臨床応用へ向けての活動が益々盛んになってゆくのではないかと期待される。

(原稿受付; 2005 年 10 月 11 日)

## 食道・胃免疫

吉川 敏一 (京都府立医科大学 生体機能制御学)

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)  
(食道・胃免疫②) 座長



食道・胃免疫と称して 3 題の司会を担当させて頂いた。実際には食道の演題はなく、胃の演題 2 題と消化酵素剤による免疫能への影響をみた演題 1 題であった。まず、はじめにその概要に触れておく。

秋田大学の大場先生はラット水浸拘束胃粘膜障害、あるいはアスピリン胃粘膜傷害モデルを用いて III 型 phosphodiesterase の役割を検討しており、この III 型 phosphodiesterase を阻害することによりこれら胃粘膜傷害を抑制することを報告した。この機序として、微小循環障害の改善や炎症性サイトカインの産生抑制に言及しており、今後、胃粘膜保護における標的治療分子として期待される発表であった。慶応大学の西澤先生は近年注目を浴びている消化管ホルモンであるグレリンに関する発表であった。これまでも精力的に胃粘膜におけるグレリンの役割を検討しているグループであり、今回は *H. pylori* 感染実験モデルを用いての検討も報告しており、興味深いものであった。名古屋大学の山田先生は古くから汎用されている消化酵素剤を用いて高齢者における免疫能に及ぼす臨床検討を報告され、栄養状態の悪い高齢者では NK 活性の低下が著しく、消化酵素剤はこの NK 活性低下を改善させ、栄養状態を改善させるというものであり、消化酵素剤の効果として新たに光を当てるものであった。これら 3 題はいずれも今後の発展に期待を抱かせるものであり、これからの研究成果に期待を寄せるところである。

そもそも、食道や胃の免疫防御機構と言ってもそう一筋縄

でいくような代物ではなく非常に複雑な機構が備わっており、今回の演題に限らず、その解明は個々の標的分子に注目して解析を進めていくのが主流であろう。おそらくこれは各臓器の免疫防御機構の一側面を捉えているに過ぎないにしろ、このようにして得られてきた知見の積み重ねは今後の発展に大きく期待を抱かせるものであるし、我が国のこのような基礎研究は世界をリードできるところまで来ていると思われる。しかしながら、このような基礎研究から得られた知見が医療現場にもたらしている貢献度は驚くほど限られているのが現状であるのもまた事実である。今後の展望としてはいかに臨床現場にこれら基礎検討の結果を反映させていくかを強く意識して研究を進めて頂くことを提言したい。また、一方で、全ヒトゲノム配列が明らかにされ、ゲノム機能解析、さらにはプロテオーム解析へと非常に網羅的、多角的に解析が行えるようになり、研究手法も大きく様変わりしつつあるように思われる。個々の標的分子に絞って解析を行っていたものがよりグローバルに防御機構を捉える可能性が広がりつつあり、このような生命科学分野における革新的な進歩を反映させていくのも重要であろうし、私もそのような観点から研究を進めていきたいと考えている。

最後に本セッションでは実に活発な討議が行われ、大いに会場を盛り上げて頂いた。発表者並びに数多くの会場の参加者に感謝の意を表して本稿を閉じたい。

(原稿受付; 2005 年 10 月 11 日)

## 第 16 回 生理活性ペプチド国際シンポジウム

The 16<sup>th</sup> International Symposium on Regulatory Peptides (REGPEP '06)

会期: 2006 年 8 月 30 日 (水) ~ 9 月 2 日 (土)

会場: 品川 (ホテルパシフィック東京)・箱根 (プリンスホテル)

主催: 菅野 健太郎 教授 (自治医科大学)

<http://www.bilingualgroup.co.jp/regpep2006/>

事務局: (株)バイリンガル・グループ内 〒102-0074 東京都千代田区九段南 3-3-6 / TEL: 03-3263-1261 / FAX: 03-3263-1264