



NewsLetter

Vol.8 No.2 2006

日本消化器免疫学会

2007年5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消化器内科

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 TEL:03-3353-1211 (内線 62305) FAX:03-3353-6247

The Japanese Society for Mucosal Immunology

腸免疫 3

松本 誉之 (兵庫医科大学 内科学 下部消化管科)

第 43 回日本消化器免疫学会総会 (平成 18 年 8 月 於：弘前 会長：棟方 昭博)
(腸免疫 3) 座長



炎症性腸疾患 (IBD) の臨床において、抗サイトカイン療法や免疫統御療法など、免疫系を修飾する治療が導入され、高い効果を上げるとともに、患者 QOL の改善などに大きな役割を果たしている。しかしながら、これらの新しい治療によっても反応しない不応例や一旦は効果がみられるものの、経過とともに効果が減弱する症例、臨床的には高い効果がみられるが潰瘍が完全には治癒しない症例など、残された問題は少なくない。その原因の一つとして、IBD の病態における治療薬の作用機序や免疫系への作用などの機能的な機序が十分解明されていないことが挙げられる。勿論、動物モデルでは、IBD 類似の臨床症状や病理所見がみられることもあるが、その臨床像や病態は実際のヒトにおける IBD と同一でないのは当然であるが、そのような制約の中でも IBD の治療に役立つ免疫系への作用や炎症への作用の解明が重要である。このセクションでは、実験的 IBD モデルを用いて、その病態形成における免疫担当細胞の解析を行ったり、種々の治療に対する臨床効果発現と背景となる病態の関係を研究し報告したものである。

柄川らは、IBD 自然発症モデルの一つである IL-10 KO マウスを用いて、その病態に T 細胞の免疫破綻が関与している可能性について検討を加えた。その際に T 細胞に免疫関与を誘導する作用を持つとされている GRAIL の発現を解析した。その結果、IL-10 KO マウスでは、このような GRAIL の発現が抑制されており、このことが免疫寛容の破綻を通して炎症の惹起や維持に関与している可能性を示すものであった。今後、GRAIL の発現が実際に粘膜内での自己免疫応答にどのような機能的意義を持っているのかなど、さらに検討が望まれる。

河内らは、これまでの免疫学的な治療が主として免疫抑制作用を主体として開発されてきたが、一定の限界があるのも事実である。そこでここ数年来粘膜再生の面からの治療法の開発が行われており、その中でも比較的進んでいるのが HGF を利用した治療である。HGF による治療に関しては、上皮の再生そのものを活性化することにより有効性を発揮するという考え方だけでなく、腸管へ浸潤する炎症細胞への影響も考えられ、興味深い結果であった。特に本論文では、HGF の多臓器への影響を最小限にするため腸管への局所投与が行われており、今後の臨床応用に際しても参考になるものと思われた。

宋らは、IL-10 KO マウスを使って、すでに発症した腸炎の治療に対する免疫抑制剤の効果を報告している。これまでの FTY-720 という免疫抑制剤と類似した構造を持ち、新しく開発された KRP-203 は、IL-10 KO マウスの系において、二次リンパ組織へのリンパ球の遊走を阻止することにより、肉眼レベルおよび組織学的なレベルで腸炎に対する治療効果を示した。IBD において、特にクローン病では、MAdCAM-1 を介した粘膜指向型リンパ球のホーミングを阻害することによる治療が試みられている。実際 $\alpha 4$ インテグリン抗体は、一定の効果を示し (Primary endpoint を一部満たしておらず、現在再検討されている)、より粘膜への選択性が高い $\alpha 4\beta 7$ インテグリンを対象とした抗体による治験も行われている。本研究は、腸管粘膜免疫系をターゲットとした治療に対して、そのメカニズムの検討に示唆するところが多い。

〔原稿受付；2006年10月2日〕

潰瘍性大腸炎での免疫の果たす役割

後藤 秀実 (名古屋大学大学院 医学系研究科 消化器内科)

第 43 回日本消化器免疫学会総会 (平成 18 年 8 月 於：弘前 会長：棟方 昭博)
〈腸免疫 2〉座長



腸免疫 2 のセッションでは、4 演題とも潰瘍性大腸炎患者から末梢血を採血して種々の物質を測定し (演題 20 は粘膜も採取)、その物質が潰瘍性大腸炎の病態に関与しているか否かあるいは予後因子になりうるか否かを検討した演題であった。

演題 17 は接着作用を有するケモカインの一種として近年注目されているフラクタルカインと潰瘍性大腸炎との関連を検討した演題であり興味深かった。そして結果も健常人に比し、潰瘍性大腸炎患者においてはフラクタルカインが高値であったこと、あるいは CAI が高い時に同様な結果であったことから、フラクタルカインが潰瘍性大腸炎の病態に関与していることは間違いないと思われた。しかし、罹患範囲において有意な差が認められない点、あるいは CRP と関連がないと報告されていることなど、フラクタルカインと炎症との関連が否定される結果もあり、今後さらなる検討が必要である。

演題 18 は末梢血の免疫調節性 T 細胞の CD25^{High}CD4⁺ と CD28⁻CD4⁺ の潰瘍性大腸炎における役割について検討された報告であった。潰瘍性大腸炎患者においては CD25^{High}CD4⁺ が低値で CD28⁻CD4⁺ が高値であること、また顆粒球吸着療法後に CD25^{High}CD4⁺ が増加しているとの結果であった。確かに潰瘍性大腸炎において免疫調節性 T 細胞が果たす役割は大きいと思われるが、顆粒球吸着療法は潰瘍性大腸炎において主流な治療法ではないので、他の薬剤によって治療をされた場合でも同様な結果が得られるか否かを含め、今後さらなる研究が必要と思われた。

演題 19 も他の演題と同様に潰瘍性大腸炎患者の程度に従って血中の IP-10 を測定し、活動時の潰瘍性大腸炎患者においては高値を示し、吸着療法後には IP-10 が下がることから、この IP-10 が潰瘍性大腸炎の病態に関与し、また治療すれば低下することから、IP-10 が治療の標的になるであろうとの報告であったが、この物質が、ステロイド療

法や免疫療法においてどのような変動を示すかをも知りたい。顆粒球吸着療法のみ効果であれば、顆粒球吸着療法自体がまだ潰瘍性大腸炎治療の主流となっていない現在、重要な役割を果たしているとは思われないのでさらなる検討が必要である

演題 20 は最近種々の疾患においてその病態への関与が報告されている Hsp70 が潰瘍性大腸炎において抗炎症的に作用するか否かを手術例を用いて検討した報告であった。特にステロイド治療の抵抗例で Hsp70 が低値であったこと、あるいは rHsp70 刺激による TNF- α が潰瘍性大腸炎患者の活動期において低下し、健常人において増加したという逆の現象が起こったことは興味深い。以上から、Hsp70 の発現の低下が難治性の病態に関与していると結論づけているが、症例がステロイド治療に絞られ、その難治例に関しての検討であるので対象が限られている。さらに、ステロイドが有する種々の作用を考えると、他の治療抵抗例に対しても同様の結果であるか否かを明らかにしていただきたい。今後のさらなる研究を望む。

今回の演題を担当し気づいた点は、すべての演題が各施設の得意な物質を炎症の程度により測定し、その結果からこの物質の役割を結論づけていることである。さらに治療も種々の治療法では検討されず、一つの治療法のみ検討が多かった。このような方法ではこれらの研究が今後も続けられるような長期的な研究になり得るか否かが心配である。確かに、潰瘍性大腸炎の病態には種々の因子が関与していることは間違いがない。各々の発表はその一部を検討し発表されているにすぎない。したがってすべて正しい発表と思われるが本質にせまっているかは疑問である。今後は、これらをまとめて総合的に判断することが必要と思われる。それをしないと病態にせまることができないように思われ、その点がこのセッションを担当させていただいて危惧した点である。

〔原稿受付；2006 年 10 月 6 日〕

腫瘍免疫

伊藤 文生 (聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科)

第 43 回日本消化器免疫学会総会 (平成 18 年 8 月 於：弘前 会長：棟方 昭博)
(腫瘍免疫) 座長



腫瘍免疫のセッションは 2 題のみ発表された。まず、第 6 席で防衛医科大学の奥平先生より“マウス膵癌モデルにおける、PD1/PD1 リガンドの腫瘍免疫に与える影響”の発表があった。マウスの膵癌モデルに抗 PD1 抗体をはじめ、リガンドに対する抗体を投与し、その効果について検討された。また、抗腫瘍効果について、機序について検討するため各種サイトカインの測定を行い投与前後で比較を行った。抗 PD1 抗体およびリガンドに対する抗体はいずれも明らかな抗腫瘍効果を示していた。しかし、その機構は今回の検討では B7DC の免疫抑制シグナルが重要と結論づけられているが、傍証にとどまっている感があった。

次に第 7 席では山形県立河北病院の中澤先生により“マウス肝転移モデルにおける樹状細胞ワクチンの効果の検

討”が発表された。マウス大腸癌細胞 Colon26 の腹腔内投与肝転移モデルにおいて各種樹状細胞を用いたワクチン効果について検討を行った。骨髓細胞由来 DC, 脾細胞由来の DC を作成している。また脾細胞由来のものは CD8 陽性樹状細胞と形質細胞用樹状細胞に分け検討した。また、ワクチンとしてはそれぞれの細胞に Colon26 細胞と共培養したものと細胞融合を行ったものを用いている。それぞれ一定程度にはマウス肝腫瘍の形成を抑制していた。しかし、作成したいずれのワクチンが最もよい結果かは十分に示されず、多種類の樹状細胞の比較をしていただければ更によかったと思われた。

[原稿受付；2006 年 10 月 30 日]

腸免疫 4

岡崎 和一 (関西医科大学 内科学第三講座 消化器肝臓内科)

第 43 回日本消化器免疫学会総会 (平成 18 年 8 月 於：弘前 会長：棟方 昭博)
(腸免疫 4) 座長



このセクションは炎症性腸疾患の病態に関するものである。

まず、24 席の高木氏らは、IBD における酸化ストレスの関与に注目して、急性期炎症で誘導される Heme Oxygenase-1 (HO-1) が抗炎症的に作用することを見出した。今回は、HO-1 阻害剤投与にて DSS 腸炎が増悪するとともに、Th1 型サイトカイン発現が増強したことより、その機序として HO-1 が炎症性 Th1 サイトカインを抑制している可能性を示唆した。今後、HO-1 が IBD 治療への応用が期待される研究であるが、Th2 有意といわれる潰瘍性大腸炎では更に Th2 ヘシフトすることにより病態の悪化も予想されるので、Th2 型腸炎モデルでの検討も含め、今後の発展に期待したい。

25 席の孫氏らは、IBD における肥満細胞の役割を検討する目的で肥満細胞欠損マウス (WBB6F1-W/W^v) を用いた DSS 腸炎を解析した。WBB6F1-W/W^v マウスの DSS 腸炎は野生型マウスの DSS 腸炎に比して軽度であり、今

後、肥満細胞の制御も治療戦略の 1 つになる可能性があることを示唆した。今後、実際に肥満細胞を制御する方法論の開発が望まれる。

26 席の平田氏らは糞線虫感染と IBD の関連性について報告した。すでに海外では潰瘍性大腸炎の治療法として、豚の糞線虫を投与して有効であったコントロール試験が報告されている。日本では沖縄以外で糞線虫症を経験することは極めて稀であり、実際に氏らの IBD 患者では糞線虫患者を認めず、何らかの関連性のある可能性があり、興味深い発表であった。今後の検討を期待したい。

従来、局所の粘膜免疫のバランスは Th1/Th2 バランスで論じられてきたが、最近、全く異なる第三の経路より制御される細胞として IL-17 と関連する Th17 細胞が注目されており、今後、Th1/Th2 バランスに加えこの経路での制御の解析も新しい治療戦略になる可能性があり、この方面での発展が期待される。

[原稿受付；2007 年 2 月 8 日]

第44回 日本消化器免疫学会総会のお知らせ

会期：平成19年7月8日(日)・9日(月)

会場：品川プリンスホテル アネックスタワー (東京都港区高輪 4-10-30 TEL: 03-3440-1111)

会長：石川 博通 (慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学 教授)

第44回 日本消化器免疫学会 総会事務局：慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 TEL: 03-5363-3766 FAX: 03-5360-1508

共催：13th International Congress of Mucosal Immunology
(<http://www2.convention.co.jp/icmi2007/index.html>)

プログラム (予定)

2007年7月8日(日)

シンポジウム1「ウイルス肝炎と免疫」

- 司会：坪内 博仁 先生 (鹿児島大学 消化器疾患・生活習慣病学)
林 紀夫 先生 (大阪大学大学院医学系研究科 分子制御治療学)
- 演者：中本 安成 先生 (金沢大学医学部附属病院 がん制御学消化器内科)
石川 哲也 先生 (愛知医科大学 消化器内科)
広石 和正 先生 (昭和大学医学部 第二内科)
眞芝 寿枝 先生 (愛媛大学医学部附属病院 消化器内科)
竹原 徹郎 先生 (大阪大学大学院医学系研究科 分子制御治療学)

イブニングセミナー (特別講演)「NKT細胞の発達分化と生理的機能」

- 演者：谷口 克 先生 (理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター)
- 司会：清野 宏 先生 (東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 炎症免疫学分野)
- 共催：中外製薬株式会社

2007年7月9日(月)

ランチョンセミナー (教育講演)「糖鎖研究の最前線」

- 演者：成松 久 先生 (産業技術総合研究所 糖鎖工学研究センター)
- 司会：石川 博通 先生 (慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学)
- 共催：JIMRO

JSMI/ICMI Joint Symposium 1 [Development and function of T cells bearing $\gamma\delta$ T cell receptor]

Chairpersons: Dr. Nobutaka Shinohara (Department of Immunology, School of Medicine, Kitasato University)

Dr. Shinji Shimada (Dermatology Interdisciplinary, Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi)

Speakers: Dr. Adrian Hayday (Department of Immunobiology, King's College School of Medicine at Guy's Hospital, UK)

Dr. Wendy Havran (The Scripps Research Institute, Department of Immunology, IMM-8, USA)

Dr. Koichi Ikuta (Institute for Virus Research, Kyoto University)

Dr. Kazuyoshi Kawakami (Microbiology and Immunology, Department of Medical Technology, School of Health Science, Tohoku University)

Dr. Masanobu Nanno (Yakult Central Institute for Microbiological Research)

《日本消化器免疫学会 NewsLetter Vol.8 No.2, 2006》2007年5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 〒162-0052 東京都新宿区戸山 1-1-5 エールプラザ戸山台 105 Tel:03-5291-9002 Fax:03-5291-9003