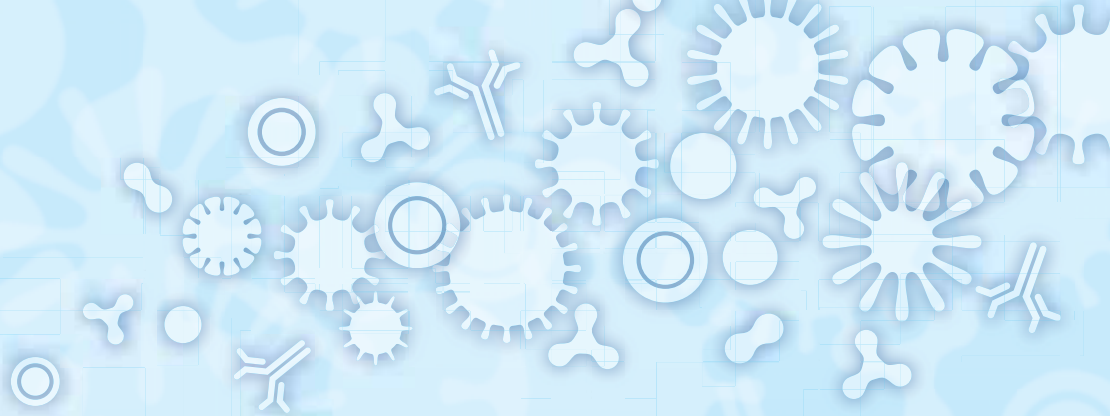




第51回

日本消化器免疫学会総会

The 51st Annual Meeting of the Japanese Society for Mucosal Immunology

プログラム・抄録集

会期 2014年 7月10日(木)・11日(金)

会場 京都大学医学部 芝蘭会館

会長 千葉 勉
京都大学大学院医学研究科 消化器内科学



第51回 日本消化器免疫学会総会

The 51st Annual Meeting of the Japanese Society for Mucosal Immunology

プログラム・抄録集

会期 2014年 7月10日(木)・11日(金)

会場 京都大学医学部 芝蘭会館

会長 千葉 勉
京都大学大学院医学研究科 消化器内科学

第 51 回 日本消化器免疫学会総会 事務局
京都大学大学院医学研究科消化器内科学
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
TEL : 075-751-4302 FAX : 075-751-4303
E-Mail : jsmi51@kuhp.kyoto-u.ac.jp

ご 挨拶



第51回日本消化器免疫学会総会

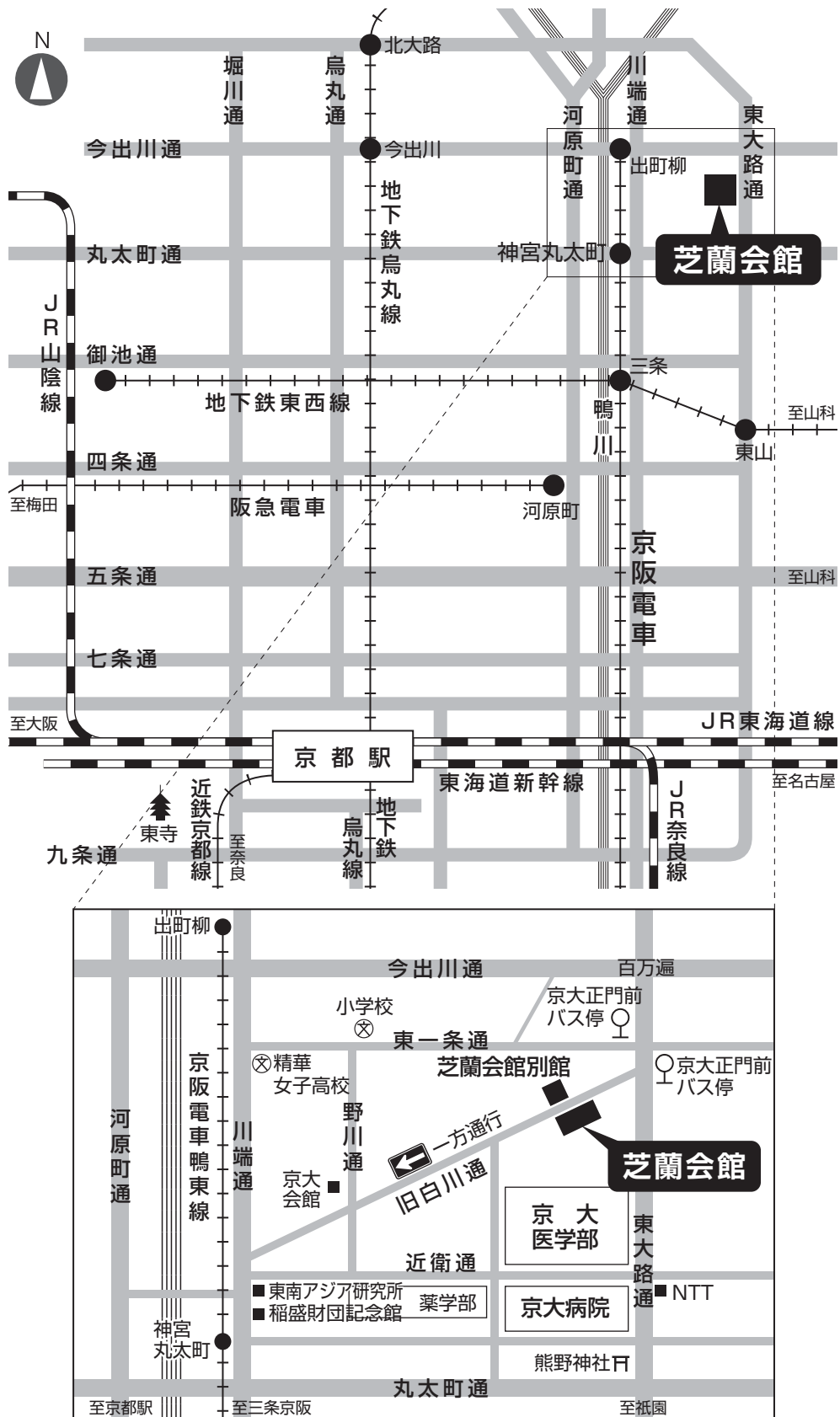
会長 千葉 勉 京都大学大学院医学研究科
消化器内科学

このたび、第51回日本消化器免疫学会総会の当番会長を担当させていただくことになりました。

免疫は疾患の発症とその予防、ひいては生命の健康な営みのすべてに極めて重要な役割をはたしています。近年、消化器臓器が従来からの栄養の吸収・代謝のみならず、免疫組織として非常に重要な役割をはたしていることがわかってきました。特に腸管免疫の領域では、腸内細菌と自然免疫、獲得免疫との相互のコミュニケーションが、肥満、糖尿病、高血圧、動脈硬化などの様々な全身疾患に深く関与していることがわかってきています。とりわけ、消化器疾患では炎症性腸疾患、自己免疫性肝疾患、近年注目されているIgG4関連疾患などの病因・病態についても「生体臓器全体の免疫反応」としてとらえることができるようになってきました。今回の学会では、こうした視点で活発な議論が展開できればと願っています。

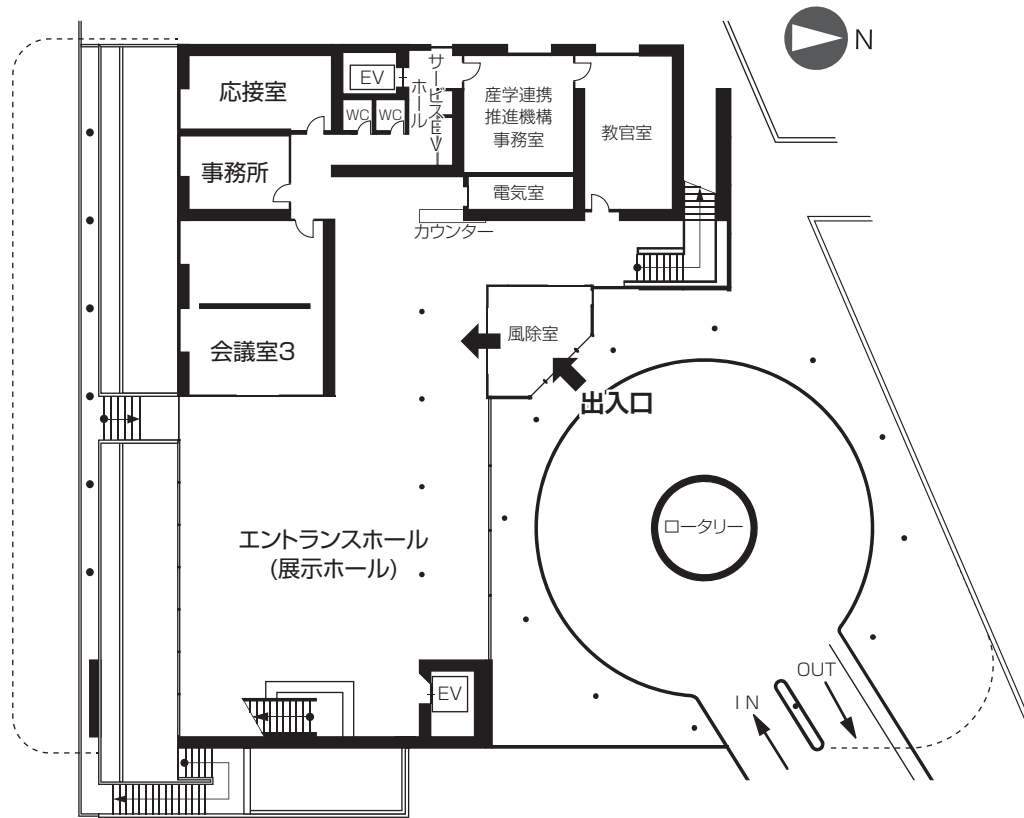
今回、特別講演として、制御性T細胞(Treg)の概念の確立に中心的役割をはたしてこられた坂口志文教授に、Tregの発見の経緯とその概念がどのように確立されていったのかについてご講演いただきます。またスポンサー教育セミナーでは、濱崎洋子先生に、免疫学と京都大学月田研の伝統を引き継いだcell biologyの観点から、胸腺についての最新の知見をお話いただきます。是非とも、皆様方の奮ってのご参加を心からお待ち申し上げます。

交通アクセス図

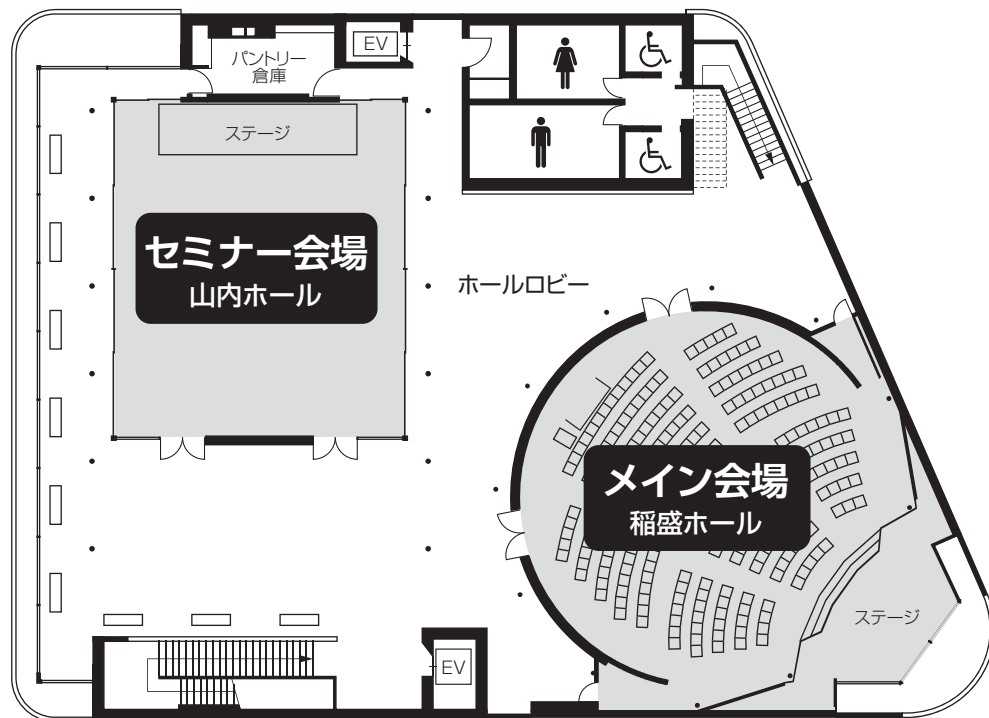


会場案内図

1F



2F



お知らせとお願い

参加者の皆様へ

1) 参加受付

日 時	7月10日(木) 8:00～19:00 7月11日(金) 9:00～14:55
場 所	京都大学医学部芝蘭会館 1F
参加費	参加費 8,000円(当日受付のみ) 研修医(卒後3年以内は) 無料

- 2) 会期中は、参加証を必ずご着用ください。セキュリティの関係上、参加証をご着用でない方のご入場をお断りさせていただく場合がございます。
- 3) 会員の方は抄録集をご持参ください。抄録集をお忘れの方や購入ご希望の方は、当日1部3,000円で頒布いたします。
- 4) 会場での呼び出しは原則として行いません。
- 5) 会場 芝蘭会館は全館禁煙となっております。
- 6) 会場内では、携帯電話の電源スイッチを切るか、マナーモードへ切り替えてください。
- 7) 会場内での撮影・録画・録音はご遠慮ください。
- 8) メイン会場、稲盛ホールでは飲食禁止となっております。飲食物の持ち込みはご遠慮ください。
- 9) 1日目、2日目のランチョンセミナーでは、お弁当をご用意しております。2日目のモーニングセミナーでは、コーヒーをご用意しております。(いずれも数に限りがございます。)

10) 各種委員会

理 事 会	7月10日(木) 8:00～9:00	芝蘭会館別館 2F 研修室1
評議員会・総会	7月10日(木) 11:05～11:35	芝蘭会館本館 2F 稲盛ホール

2014年 7月 10日 木

	稲盛ホール	山内ホール	芝蘭会館 別館
8:00			8:00～9:00 理事会
9:00	9:00～9:05 開会の辞 9:05～11:00 シンポジウム 1 IgG4 関連疾患 ー診断、治療どこまで解明されたのか? オーガナイザー：岡崎 和一 大平 弘正		
10:00			
11:00	11:05～11:35 評議員会・総会		
12:00		11:50～12:50 ランチョンセミナー 1 IBD 腸管の粘膜免疫 演者：溝口 充志 司会：仲瀬 裕志 共催：エーザイ株式会社・Abbvie 合同会社	
13:00	13:00～14:00 特別講演 制御性T細胞による免疫応答制御 演者：坂口 志文 座長：千葉 勉		
14:00	14:00～15:10 一般演題 肝胆膵 1 座長：渡部 則彦 肝胆膵 2 座長：日浅 陽一		
15:00	15:10～16:00 スポンサー教育セミナー 中枢性免疫寛容を担う胸腺上皮細胞の 発生とその維持 演者：瀧崎 洋子 座長：渡辺 守		
16:00	16:00～16:20 コーヒーブレイク 共催：杏林製薬株式会社		
17:00	16:20～17:50 ワークショップ Gut microbiology と消化器疾患 ー腸内細菌の是正が 消化器疾患のすべてを制御できるのか? オーガナイザー：金井 隆典 中島 淳		
18:00		18:00～19:00 イブニングセミナー 潰瘍性大腸炎：基礎と臨床からのアプローチ 演者：金井 隆典、花井 洋行 座長：光山 慶一 共催：アステラス製薬株式会社	
19:00			

2014年 7月 11日金

	稲盛ホール	山内ホール
9:00		9:00～9:45 モーニングセミナー バイオ時代の潰瘍性大腸炎における GMA の意義に関する諸検討 演者：渡辺 憲治 司会：中村 志郎 共催：株式会社 JIMRO
10:00	10:00～12:00 シンポジウム 2 IBD の根治的治療を目指して ー基礎から臨床へ、臨床から基礎へー オーガナイザー：松本 主之 飯島 英樹	
11:00		
12:00		12:10～13:00 ランチョンセミナー 2 炎症性腸疾患における 治療ターゲットとその変遷 演者：猿田 雅之 司会：穂刈 量太 共催：田辺三菱製薬株式会社
13:00	13:10～14:40 一般演題 消化管 1 座長：久松 理一 消化管 2 座長：沼田 政嗣 消化管 3 座長：松浦 稔	
14:00	14:40～14:55 表彰式・閉会の辞	
15:00		

プログラム

第1日目 7月10日(金)

開会の辞 9:00～9:05

会長：千葉 勉(京都大学大学院医学研究科 消化器内科学)

会場：稲盛ホール

シンポジウム1 9:05～11:00

会場：稲盛ホール

オーガナイザー：岡崎 和一(関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科))

大平 弘正(福島県立医科大学 消化器・リウマチ・膠原病内科学講座)

[IgG4関連疾患 ― 診断、治療どこまで解明されたのか?]

S1-01 IgG4関連腎臓病の最前線

○川野 充弘(かわの みつひろ)

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科

S1-02 1型自己免疫性膵炎における制御性B細胞の役割

○内田 一茂(うちだ かずしげ)、住本 貴美、西尾 彰功、岡崎 和一

関西医科大学 内科学第三講座

S1-03 1型自己免疫性膵炎にみられるマクロファージ・樹状細胞の免疫表現型と分布の検討

○能登原 憲司(のとはら けんじ)

公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 病理診断科

S1-04 自己免疫性膵炎患者のIgGの病源性

○塩川 雅広(しおかわ まさひろ)、上田 樹、西川 義浩、山内 雄揮、栗山 勝利、佐久間 洋二郎、

大田 悠司、丸野 貴久、澤井 勇悟、辻 喜久、宇座 徳光、児玉 裕三、千葉 勉

京都大学医学部消化器内科

S1-05 本邦におけるIgG4関連硬化性胆管炎に対する治療の現状

○田中 篤(たなか あつし)¹⁾、田妻 進²⁾、岡崎 和一³⁾、坪内 博仁⁴⁾、乾 和郎⁵⁾、滝川 一¹⁾

1) 帝京大学 医学部 内科、2) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻病態薬物治療学講座(総合診療医学)、3) 関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科)、4) 鹿児島市立病院、

5) 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院 消化器内科

S1-06 IgG4関連硬化性胆管炎 - 胆道と膵臓の潜在的可塑性からの考察 -

○原田 憲一(はらだ けんいち)¹⁾、中沼 安二²⁾

1) 金沢大学医薬保健研究域医学系 形態機能病理学、2) 静岡県立静岡がんセンター 病理診断科

S1-07 Neutrophil extracellular traps による Plasmacytoid dendritic cell の活性化と IgG4 関連疾患

○新井 康之(あらい やすゆき)¹⁾、渡邊 智裕²⁾、山下 浩平¹⁾、高折 晃史¹⁾、千葉 勉²⁾

1) 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学、2) 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学

S1-08 自己免疫性膵炎における再燃因子の検討

○杉本 充(すぎもと みつる)¹⁾²⁾、高木 忠之²⁾、大平 弘正²⁾

1) 大原総合病院 胃腸科、2) 福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科学講座

司会：仲瀬 裕志（京都大学医学部附属病院 内視鏡部）

〔 IBD 腸管の粘膜免疫 〕

溝口 充志 久留米大学医学部 免疫学講座

共催：エーザイ株式会社・Abbive 合同会社

座長：千葉 勉（京都大学大学院医学研究科 消化器内科学）

〔 制御性T細胞による免疫応答制御 〕

坂口 志文 大阪大学免疫学フロンティア研究センター実験免疫学分野 教授

〔 肝胆膵1 〕

座長：渡部 則彦（国家公務員共済組合連合会 枚方公済病院 消化器内科）

1-1 アルコール含有飼料摂取モデルマウスにおける感染感受性と単球の subtype の違い

○大濱 日出子（おおはま ひでこ）¹⁾、朝井 章¹⁾²⁾、中村 憲¹⁾、横濱 桂介¹⁾、土本 雄亮¹⁾、
福西 新弥¹⁾、津田 泰宏¹⁾、樋口 和秀¹⁾

1)大阪医科大学 第二内科、2)大阪医科大学 中央検査部

1-2 非アルコール性脂肪性肝疾患における Apoptosis Inhibitor of Macrophage (AIM) の臨床的意義

○小田 耕平（おだ こうへい）¹⁾、宇都 浩文¹⁾、馬渡 誠一¹⁾、大西 容雅¹⁾、坂江 遥¹⁾、梶 恵理子¹⁾、
室町 香織¹⁾、大重 彰彦¹⁾、玉井 努¹⁾、森内 昭博¹⁾²⁾、角田 圭雄³⁾、岡上 武⁴⁾、
坪内 博仁²⁾⁵⁾、井戸 章雄¹⁾²⁾

1)鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学、

2)鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 HGF 組織修復・再生医療学、

3)京都府立医科大学大学院 消化器内科学、4)大阪府済生会吹田医療福祉センター、5)鹿児島市立病院

1-3 C型慢性肝疾患患者における自己免疫現象とインスリン抵抗性との関連について

○樋本 尚志（ひもと たかし）¹⁾、野村 貴子²⁾、谷 丈二²⁾、三好 久昭²⁾、森下 朝洋²⁾、米山 弘人²⁾、
正木 勉²⁾

1)香川県立保健医療大学 保健医療学部 臨床検査学科、2)香川大学医学部 消化器・神経内科

1-4 高脂肪食マウスの Concanavalin A 誘発性肝障害に対するドコサヘキサエン酸の有効性の検討

○戸田 京子（とだ きょうこ）¹⁾、常松 令²⁾、清水 清香²⁾、熊谷 直樹²⁾、森永 正二郎³⁾、
渡辺 憲明²⁾、土本 寛二²⁾

1)北里大学北里研究所病院 BRC バイオメディカル・ラボ、2)北里大学北里研究所病院 内科、

3)北里大学北里研究所病院 病理診断科

〔 肝胆膵 2 〕

座長：日浅 陽一（愛媛大学大学院 消化器・内分泌・代謝内科学）

2-1 自己免疫性肝炎における新規自己抗体

○三宅 康広（みやけ やすひろ）、松下 浩志、高木 章乃夫、山本 和秀
岡山大学病院 消化器内科

2-2 自己免疫性肝炎（AIH）マウスモデルにおける 肝炎劇症化誘導サイトカイン・ケモカインの同定

○池田 亜希（いけだ あき）¹⁾、青木 信裕¹⁾²⁾、木戸 政博¹⁾²⁾、渡部 則彦¹⁾²⁾、千葉 勉¹⁾
1) 京都大学医学部消化器内科、2) 枚方公済病院消化器内科

2-3 炎症性腸疾患に自己免疫性膵炎の合併が疑われた2例

○川岸 加奈（かわぎし かな）、横山 薫、長谷川 力也、大岡 正平、佐田 美和、小林 清典、
小泉 和三郎
北里大学東病院 消化器内科

2-4 自己免疫性膵炎と特発性血小板減少性紫斑病の関係

○塩川 雅広（しおかわ まさひろ）、上田 樹、西川 義浩、山内 雄揮、栗山 勝利、佐久間 洋二郎、
大田 悠司、丸野 貴久、澤井 勇悟、辻 喜久、宇座 徳光、児玉 裕三、千葉 勉
京都大学医学部消化器内科

スポンサー教育セミナー 15:10～16:00

会場：稲盛ホール

座長：渡辺 守（東京医科歯科大学 消化器内科）

〔 中枢性免疫寛容を担う胸腺上皮細胞の発生とその維持 〕

濱崎 洋子 京都大学大学院医学研究科 感染免疫学講座 免疫細胞生物学 准教授

共催：杏林製薬株式会社

ワークショップ 16:20～17:50

会場：稲盛ホール

オーガナイザー：金井 隆典（慶應義塾大学医学部 内科学（消化器））
中島 淳（横浜市立大学 肝胆膵消化器病学教室）

〔 Gut microbiology と消化器疾患 — 腸内細菌の是正が消化器疾患のすべてを制御できるのか？ — 〕

W-1 乳酸菌由来長鎖ポリリン酸による抗炎症効果および線維化改善効果のメカニズム解析

○藤谷 幹浩（ふじや みきひろ）、嘉島 伸、高後 裕
旭川医科大学 内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野

W-2 腸内細菌を制御する α ディフェンシンから疾病を眺める

○綾部 時芳（あやべ ときよし）、櫻木 直也、中村 公則
北海道大学 先端生命科学研究院 細胞生物科学分野

W-3 活動期潰瘍性大腸炎に対する Bifidobacterium longum 536 の寛解導入効果 ～多施設共同二重盲検二群間比較試験

○玉置 敬之(たまき ひろゆき)¹⁾、松浦 稔²⁾、柴峠 光成¹⁾
1)高松赤十字病院、2)京都大学大学院医学研究科 消化器内科学

W-4 食餌鉄は腸内細菌叢の変化を介して腸炎の増悪に関与する

○豊永 貴彦(とよなが たかひこ)、岡崎 和一
関西医科大学 消化器肝臓内科

W-5 腸肝相関からみた肝臓免疫寛容誘導機序の解明

○谷木 信仁(たにき のぶひと)¹⁾、中本 伸宏¹⁾、褚 柏松¹⁾、山口 晃弘¹⁾、若山 遊子¹⁾、
網谷 猛¹⁾、林 篤史¹⁾、松岡 克義¹⁾、久松 理一¹⁾、海老沼 浩利¹⁾、齋藤 英胤²⁾、
金井 隆典¹⁾
1)慶應義塾大学医学部 消化器内科、2)慶應義塾大学薬学部 薬物治療学

W-6 パルミチン酸単独投与が引き起こす肝臓における自然免疫応答の検討

○小川 祐二(おがわ ゆうじ)、本多 靖、結束 貴臣、留野 渉、今城 健人、馬渡 弘典、
斉藤 聡、中島 淳
横浜市立大学付属病院 肝胆膵消化器病学

W-7 水溶性食物繊維による腸内環境是正を介した非アルコール性脂肪肝炎の制御機構の解明

○堅田 和弘(かただ かずひろ)¹⁾、内藤 裕二¹⁾、高木 智久¹⁾、水島 かつら¹⁾、東村 泰希¹⁾、
鎌田 和浩¹⁾、内山 和彦¹⁾、半田 修¹⁾、市川 寛²⁾、吉川 敏一³⁾、伊藤 義人¹⁾
1)京都府立医科大学 消化器内科学、2)同志社大学 生命医科学部 医生命システム学科、
3)京都府立医科大学

イブニングセミナー 18:00～19:00

会場：山内ホール

座長：光山 慶一(久留米大学医学部 内科学講座消化器内科部門 炎症性腸疾患センター)

〔潰瘍性大腸炎：基礎と臨床からのアプローチ〕

潰瘍性大腸炎における多彩な T 細胞異常とその制御の意義について

金井 隆典 慶應義塾大学医学部 消化器内科

潰瘍性大腸炎の新しい治療戦略 ―粘膜治癒をめざして―

花井 洋行 浜松南病院 消化器病・IBD センター

共催：アステラス製薬株式会社

特 別 講 演
スポンサー教育セミナー
抄 録

制御性 T 細胞による免疫応答制御

坂口 志文 (さかぐち しもん)

大阪大学免疫学フロンティア研究センター実験免疫学分野 教授

正常個体中に存在する制御性 T 細胞は、免疫自己寛容の維持、免疫応答の抑制的制御に枢要である。転写因子 Foxp3 は、制御性 T 細胞に特異的に発現しており、制御性 T 細胞の発生、機能発現を制御するマスター制御遺伝子である。Foxp3⁺CD25⁺CD4⁺ 制御性 T 細胞の量的・質的異常は、様々な自己免疫疾患／炎症性疾患の直接的原因となる。例えば、典型的な場合として、小児の免疫不全疾患である IPEX (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) 症候群では、Foxp3 の遺伝子異常による制御性 T 細胞の発生・機能異常の結果として、高頻度に I 型糖尿病、甲状腺炎、炎症性腸疾患のみならず、重篤なアレルギー (皮膚炎、食物アレルギー) を発症する。正常 T 細胞に Foxp3 を発現させると、機能、表現型の点で内在性制御性 T 細胞と同等の制御性 T 細胞に転換できる。しかしながら、Foxp3 の発現のみでは、制御性 T 細胞の遺伝子発現プロファイルあるいは機能的安定性を付与できない。制御性 T 細胞を標的とする免疫応答制御の臨床応用に向けては、Foxp3 遺伝子のみならず制御性 T 細胞特異的遺伝子の epigenetic 制御が重要である。本講演では、制御性 T 細胞研究の歴史、その免疫抑制機能の分子的基础、および制御性 T 細胞機能、細胞系譜の維持機構について、ヒト制御性 T 細胞への展開を含めて議論する。

略 歴

1976年3月	京都大学医学部卒業
1983年9月	Johns Hopkins 大学客員研究員
1987年7月	Stanford 大学客員研究員
1989年7月	Scripps 研究所免疫学部助教授
1999年2月	京都大学再生医科学研究所生体機能調節学 分野教授
2007年10月	京都大学再生医科学研究所所長
2011年4月	現職

受 賞：紫綬褒章、文部科学大臣表彰科学技術賞、
日本学士院賞 など多数

シンポジウム 抄 録

S1-01 IgG4関連腎臓病の最前線

○川野 充弘(かわの みつひろ)

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科

腎臓は、IgG4関連疾患において高頻度に傷害される臓器の一つである。病変の主座は間質にあり、尿細管間質性腎炎の病理所見を呈する。しかし、他の尿細管間質性腎炎とは大きく異なり、多くの症例で病変は腫瘤状に分布し、その結果として病変部と非病変部の境界が非常に明瞭であるという特徴がある。この特徴的な病変分布は、造影CTを用いることにより多発性造影不良域として検出される。このような画像所見は、他の尿細管間質性腎炎では一般に認められない。

臨床的には、IgG4関連腎臓病は、高齢男性に好発し、発症早期には腎機能、検尿異常は認めず、造影CTによる画像所見のみでつかまる時期がある。したがって、腎機能が正常な時期に診断される症例は、1型自己免疫性膵炎やIgG4関連涙腺・唾液腺炎の患者で、他臓器病変を検索中に画像診断で偶然に発見された例がほとんどである。一方で、進行した症例では、腎機能低下によるクレアチニン値の上昇が診断の契機となる。我々は41例の検討を行ったところ、血液検査では、高IgG血症、低補体血症、高IgE血症を高頻度に合併することが明らかとなった。腎病

理所見では、形質細胞浸潤の豊富な間質性腎炎所見に加えて、storiform fibrosis もしくは bird's eye pattern と呼ばれる特徴的な線維化を伴うことが多い。蛍光抗体法では、傷害部位の尿細管基底膜にIgG, IgG4, C3, C1qが顆粒状に沈着することがある。また、多彩な糸球体病変の合併も報告されているが、特に抗ホスホリパーゼA2受容体抗体陰性の膜性腎症の合併が多数集積され、注目されている。

本講演では、画像診断、剖検例の検討を含めたマクロの視点から、IgG4関連腎臓病が他の尿細管間質性腎炎といかに異なるかを概説し、ステロイドに対する反応性の知見についても紹介する。

S1-02 1型自己免疫性膵炎における制御性B細胞の役割

○内田 一茂(うちだ かずしげ)、住本 貴美、西尾 彰功、岡崎 和一

関西医科大学 内科学第三講座

【目的】1型自己免疫性膵炎(AIP)は、IgG4関連疾患の膵病変と考えられているがその病態生理については未だ不明な点が多い。我々は、1型AIPの発症にはナイーブ制御性T細胞の減少が、IgG4の産生にはICOS陽性制御性T細胞が出すIL-10が重要な役割を果たしていることを報告してきた。一方近年、様々な自己免疫疾患に制御性B細胞(Breg)が関与していることが報告されている。Bregのサブセットとしては、 $CD19^+CD24^{high}CD38^{high}$ と $CD19^+CD24^{high}CD27^+$ が報告されているが、1型AIPにおけるBregの関与については未だ報告がない。今回我々は、1型AIPにおける $CD19^+CD24^{high}CD38^{high}$ Bregと $CD19^+CD24^{high}CD27^+$ Bregの役割について検討した。

【方法】対象は、当科通院中で国際コンセンサス診断基準により診断された1型AIP患者21例(女性7例、男性14例;平均年齢67歳)、慢性膵炎患者14例(女性8例、男性6例;平均年齢66歳)、膵癌患者20例(女性7例、男性13例;平均年齢71歳)、健常人25例(女性7例、男性18例;平均年齢66歳)とした。

方法は、各群の末梢血中の $CD19^+CD24^{high}CD38^{high}$ Breg

と $CD19^+CD24^{high}CD27^+$ Bregについてフローサイトメトリーを用いて解析を行った。

【結果】1型AIP患者の $CD19^+CD24^{high}CD38^{high}$ Breg(6.44% ± 3.19%)は、慢性膵炎患者(4.58% ± 2.16%)、膵癌患者(3.79% ± 1.97%)、健常人(4.84% ± 2.20%)と比較し、いずれも有意(P < 0.05)に増加していた。 $CD19^+CD24^{high}CD27^+$ Bregは、各疾患群間(健常人(13.3% ± 5.47%)、慢性膵炎(12.5% ± 5.96%)、膵癌(12.7% ± 6.57%))で有意差は認めなかったが1型AIP患者では減少していた(8.95% ± 4.00%)。一方、IL-10産生B細胞は1型AIP患者と健常人に有意差はなく、1型AIP患者で増加している $CD19^+CD24^{high}CD38^{high}$ Bregの比率と血清IgG4値にも相関は認めなかった。

【結語】 $CD19^+CD24^{high}CD38^{high}$ Bregは、疾患の活動を抑制するために反応性に増加していると考えられた。一方 $CD19^+CD24^{high}CD27^+$ Bregの減少が、1型AIPの病態に関与している可能性があることが示唆された。

ワークショップ 抄 録

W-1

乳酸菌由来長鎖ポリリン酸による抗炎症効果および線維化改善効果のメカニズム解析

○藤谷 幹浩(ふじや みきひろ)、嘉島 伸、高後 裕

旭川医科大学 内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野

【目的】クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患では慢性炎症に起因する腸管障害に加え、腸線維化による腸閉塞などの重篤な合併症をきたすことが少なくない。しかし、腸線維化に対する有効な治療薬はほとんどなく、頻回の内視鏡的拡張術や外科手術を余儀なくされる。我々は、新規麦芽乳酸菌 SBL88 の培養上清から腸管保護活性物質であるポリリン酸を同定し、腸バリア機能の改善や腸炎モデルに対する抗炎症効果や線維化改善効果を明らかにしてきた。本研究では、この菌由来ポリリン酸の作用機序について明らかにすることを目的とした。

【方法】①3%DSS の自由飲水を5日間、引き続いて蒸留水の自由飲水を20日間行い、慢性腸炎モデルマウスを作製した。このマウスに5日間ポリリン酸を注腸投与してマウスの腸管長、組織学的変化、炎症および線維化関連メディエーターの発現を検討した。②腸上皮由来細胞株 Caco2/bbe 細胞および、Phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA) で処理した単球由来 THP-1 細胞に長鎖ポリリン酸および PBS を加え、その後 LPS で処理し、細胞内の炎症および線維化関連メディエーターの mRNA 発現を

RT-PCR にて検討した。また、線維芽細胞由来 CCD-18 細胞を長鎖ポリリン酸および PBS にて前処理し、その後 TGF β 1 を加えてコラーゲン IV および CTGF の発現を western blotting にて検討した。

【成績】①ポリリン酸投与により DSS 慢性腸炎による腸管短縮および組織学的な炎症および線維化が改善し、炎症性サイトカイン IL-1 β 、TNF、IFN γ および線維化促進分子 TGF β 1、SMAD4、CTGF の発現が有意に低下した。②ポリリン酸は LPS で刺激された Caco2/bbe 細胞の IL-1 β および TGF β 1 発現を抑制した。また、LPS で刺激された THP-1 細胞の TNF β 発現も抑制した。しかし、ポリリン酸は CCD-18 細胞におけるコラーゲン IV および CTGF 発現に影響しなかった。

【結論】乳酸菌由来ポリリン酸は慢性腸炎モデルの腸管障害および線維化を改善した。その機序として、腸管上皮細胞における IL-1 β 、TGF β 1 の発現抑制、およびマクロファージにおける TNF α 発現抑制が関与していると考えられた。ポリリン酸は炎症性腸疾患における腸管障害や線維化に対する新規治療薬として臨床応用が期待される。

W-2

腸内細菌を制御する α ディフェンシンから疾病を眺める

○綾部 時芳(あやべ ときよし)、櫻木 直也、中村 公則

北海道大学 先端生命科学研究院 細胞生物科学分野

腸は病原体をすばやく排除する自然免疫がはたらき、同時に、腸内細菌叢を構成する常在菌と共生することで恒常性を維持している。近年、腸内細菌叢の異常“dysbiosis”と炎症性腸疾患や肥満など様々な疾病との関与が報告されているが、未だ核心的なメカニズムはブラックボックスのままである。小腸陰窩基底部に位置するパネト細胞 (Paneth cell) は、抗菌ペプチド α ディフェンシン (α -defensin) を産生・分泌する。われわれは、マウスの α -defensin である cryptdin (Crp) は病原菌を強く殺菌するが、常在菌にはほとんど殺菌活性を示さず、その選択性によって腸内細菌叢を制御している可能性を示し (Masuda K et al., J Innate Immun 2011)、dysbiosis における α -defensin の関与と重要性を提唱してきた。しかし従来、分泌された α -defensin を定量できなかったため、dysbiosis との関係、延いては疾病への関与は未だに不明である。

われわれは、Crp sandwich ELISA を樹立して α -defensin 定量をはじめて可能とし (Nakamura K et al., Anal Biochem 2013)、腸炎モデルマウス糞便中の Crp を定量して異常を確認した。パネト細胞は小胞体ストレスやオー

トファジーに関連するクローン病感受性遺伝子発現の場であり、Crp 異常との関係が示唆された。また、急性移植片対宿主病 (GVHD) モデルマウスでは、パネト細胞が傷害されて α -defensin が欠損するために dysbiosis を生じることを明らかにし、新たな GVHD 治療法の可能性を報告した (Eriguchi Y et al., Blood 2012)。今回、メタゲノム解析を行って GVHD の本態が重篤な菌交代現象であることを示した。さらに、高脂肪飼料とコントロール飼料を与えたマウスについて、経時的に体重、体脂肪率、糞便中 Crp 量を比較解析したところ、高脂肪食摂取による肥満群で Crp 分泌量が減少していた。以上より、 α -defensin と dysbiosis、疾病との関係が示唆された。寄生体である腸内細菌叢、経口摂取する食品、宿主のパネト細胞が担う自然免疫の3者によって形成される“腸内環境”という視点から、 α -defensin と消化器疾患をはじめとする様々な疾病との関係を検討することの大きな意義が示された。

一般演題 抄録

1-1

アルコール含有飼料摂取モデルマウスにおける感染感受性と単球の subtype の違い

○大濱 日出子(おおはま ひでこ)¹⁾、朝井 章¹⁾²⁾、中村 憲¹⁾、横濱 桂介¹⁾、土本 雄亮¹⁾、福西 新弥¹⁾、津田 泰宏¹⁾、樋口 和秀¹⁾

1)大阪医科大学 第二内科、2)大阪医科大学 中央検査部

【目的】アルコール(EtOH)を乱用する患者は、感染性胃腸炎を始め感染症を起こし死に至る事も多い。感染症は抗生剤治療が一般的であるが、近年 MRSA 等の多剤耐性菌が問題となり抗生剤以外の新たな治療が切望されている。細菌感染では単球/Mφや好中球等の自然免疫が重要で、特に MRSA 感染ではMφの subtype が感染制御において重要な事を我々は以前に報告した。Mφは殺菌能を持つM1Mφと、殺菌能を持たず、M1Mφへの分化誘導を抑制するM2Mφがあり、M2MφはM2aMφ、M2bMφ、M2cMφの3つ subtype が報告されている。今回我々はEtOH飼料摂取マウスにおける感染感受性の違い及び単球/Mφの性質の違いについて検討した。

【方法】6-10週齢の雄のBALB/cマウスに5%EtOH含有Lieber-De Carli食を自由経口摂取させ、消化管減菌及びLansoprazolを投与し、摂取7日後に様々な濃度(10^5 - 10^8 CFU/マウス)のMRSAを経口感染させ生存日数を検討した(各群n=10)。コントロール群として通常飼料摂取マウスを使用した。同様に処置したマウスに対し、摂取7日後に 10^7 CFU/マウスのMRSAを経口感染させ、感染1、2、4日後に腸間膜、肝臓、血液、脾臓、腎臓を摘出し(各群n=5)、各々の臓器中のMRSA数をコロニー計算法で検討し

た。EtOH含有飼料を7日間摂取させたマウスの末梢血から単離した単球を48時間培養し、培養上清中のIL-12、IL-10、CCL17、CCL1、CXCL13をELISAで測定した。

【結果】EtOH飼料摂取マウスは 10^5 CFU/マウスのMRSA感染でも通常飼料摂取マウスと同様全て生存していた。EtOH飼料摂取マウスのLD₅₀は 10^7 CFU/マウスだった。EtOH飼料摂取マウスに 10^8 CFU/マウスのMRSAを感染させると全て死亡したが、通常飼料摂取マウスでは1匹も死亡しなかった。EtOH飼料摂取マウスでは組織中のMRSA数が感染2日後に腸間膜で 2.4×10^3 - 2.0×10^4 個/tissue、肝臓で 9×10 - 1.0×10^3 個/tissueだった。血液、腎臓では感染2日後でMRSAを認めなかったが、4日後に各々 5.4×10^2 - 1.2×10^4 個/mL、 3×10 - $1. \times 10^4$ 個/tissue認めた。EtOH飼料摂取マウスから単離した単球はIL-10を 600 ± 50 pg/mL、CCL1を 210 ± 30 pg/mL産生したが、IL-12、CCL17、CXCL13は産生していなかった。

【結語】EtOH飼料摂取マウスにMRSAを感染させるとtranslocationを起こし、腸間膜、肝臓から血液にMRSAが拡がり敗血症で死亡した。そのマウスの末梢血中の単球はM2b単球であり、この事がMRSAの感染感受性に関わっている可能性があると考えられた。

1-2

非アルコール性脂肪性肝疾患における Apoptosis Inhibitor of Macrophage (AIM) の臨床的意義

○小田 耕平(おだ こうへい)¹⁾、宇都 浩文¹⁾、馬渡 誠一¹⁾、大西 容雅¹⁾、坂江 遥¹⁾、梶 恵理子¹⁾、室町 香織¹⁾、大重 彰彦¹⁾、玉井 努¹⁾²⁾、森内 昭博¹⁾²⁾、角田 圭雄³⁾、岡上 武⁴⁾、坪内 博仁²⁾⁵⁾、井戸 章雄¹⁾²⁾

1)鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学、2)鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 HGF 組織修復・再生医療学、3)京都府立医科大学大学院 消化器内科学、4)大阪府済生会吹田医療福祉センター、5)鹿児島市立病院

【目的】Apoptosis Inhibitor of Macrophage (AIM)は主にマクロファージから分泌される蛋白で、肥満マウスでは脂肪細胞の脂肪滴融解を介して遊離脂肪酸を増加させ、内臓脂肪の慢性炎症とインスリン抵抗性を惹起する。また、AIMはマウスの血清IgM値や自己抗体産生と密接に関連することが報告されている。本研究では非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)におけるAIMの臨床的意義を検討したので報告する。

【方法】肝生検でNAFLDと診断した85例(NAFL 17例、NASH 68例)を対象とし、自己免疫性肝疾患群(AIH 52例、PBC 21例)、健常者群(16例)と比較検討した。血清AIM濃度はhAIM測定用ELISAキット(TransGenicInc.)を用いて測定した。

【成績】血清AIM値は健常者群(平均1,500 [ng/mL])と比較して、NAFLD群(2,629)、AIH群(3,877)、PBC群(3,635)では有意に高値であり、NASH群(2,820)はNAFL群(1,868)より有意に高値であった。また、NAFLD群において、血清AIM値は、インスリン抵抗性

指数HOMA-Rや肝線維化マーカー(血小板、ヒアルロン酸、IV型コラーゲン7S)と有意に相関し、病理組織学的に評価した肝線維化の進展とともに増加した。さらに、血清AIM値は血清IgM値や抗核抗体力価とも有意に関連したが、CK18断片やNASスコアとの明らかな関連はなかった。一方、AIH群やPBC群では血清AIM値は血小板数と逆相関したが、IgM値とは関連しなかった。

【結語】肝疾患の原因に関わらず血清AIM値は肝線維化と関連すると考えられた。一方、AIHやPBCとは異なり、NAFLDにおいてはAIMがIgMや抗核抗体と関連したことから、肥満などのメタボリック症候群の病態において、AIMは免疫的機序を介してNAFLDの病態形成に関与する候補分子と考えられ、AIMの制御がNAFLDの新しい治療法の創出に貢献できる可能性がある。

歴代世話人・会長一覧

役員一覧

歴代世話人・会長一覧

「消化器と免疫研究会」 世話人代表：土屋 雅春

第1回	1978年2月4日	東京・経団連会館	第11回	1983年2月12日	東京・経団連会館
第2回	1978年8月19日	東京・経団連会館	第12回	1983年8月6日	東京・経団連会館
第3回	1979年2月24日	東京・経団連会館	第13回	1984年2月18日	東京・経団連会館
第4回	1979年8月25日	東京・経団連会館	第14回	1984年8月18日	東京・経団連会館
第5回	1980年1月26日	東京・経団連会館	第15回	1985年2月23日	東京・経団連会館
第6回	1980年8月16日	東京・経団連会館	第16回	1985年8月24日	東京・経団連会館
第7回	1981年1月31日	東京・経団連会館	第17回	1986年2月22日	東京・経団連会館
第8回	1981年8月22日	東京・経団連会館	第18回	1986年8月23日	東京・経団連会館
第9回	1982年2月27日	東京・経団連会館	第19回	1987年2月21日	東京・経団連会館
第10回	1982年8月28日	東京・経団連会館	第20回	1987年8月22日	東京・経団連会館

消化器と免疫研究会 10周年記念行事

〔1987年11月13日：箱根宮ノ下富士屋ホテル、14日：中外富士御殿場研究所〕

第21回	1988年2月20日	東京・経団連会館	第23回	1989年2月18日	東京・経団連会館
第22回	1988年8月27日	東京・経団連会館	第24回	1989年8月26日	東京・経団連会館

第6回 国際消化器免疫学会議

〔1990年7月22～27日：京王プラザホテル〕

第25回	1991年2月9日	東京・経団連会館	第27回	1992年2月22日	東京・経団連会館
第26回	1991年8月24日	東京・京王プラザホテル	第28回	1993年2月20日	東京・経団連会館

TOKYO INTERNATIONAL SYMPOSIUM —MUCOSAL IMMUNOLOGY 1993—

〔1993年8月25～27日：パレスホテル、経団連会館〕

第29回	1994年2月26日	東京・経団連会館	第31回	1995年3月4日	東京・日本海運倶楽部
第30回	1994年8月20日	東京・日本海運倶楽部	第32回	1996年2月10日	東京・経団連会館

第51回 日本消化器免疫学会総会 プログラム・抄録集

会 長：千葉 勉

事務局：京都大学大学院医学研究科消化器内科学
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
TEL：075-751-4302 FAX：075-751-4303
E-Mail：jsmi51@kuhp.kyoto-u.ac.jp

出 版：(株)セカンド
 学会サポート 株式会社セカンド
<http://www.secand.jp/>

〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル 1F
TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025