

自己免疫性肝疾患における免疫制御と自然免疫
(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)

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード: 作成者: 中沼, 安二 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/19722

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

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）

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係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 β 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。