

1

炎症性腸疾患の病態

仲瀬裕志
札幌医科大学 消化器内科学講座 教授

1950年以降、日本では炎症性腸疾患は増加してきている。現在までの研究結果から、疾患感受性遺伝子と環境因子、腸内細菌によって生じる免疫異常が、炎症性腸疾患の病態を形成するものと考えられる。炎症性腸疾患患者の病態は徐々に解明されつつあり、その病態に基づいた治療開発が行われてきた。抗TNF α 抗体治療の出現は、炎症性腸疾患治療におけるパラダイムシフトをもたらした。現在、生物学的製剤に加えてJanus kinase阻害剤などの低分子化合物がIBD治療で使用可能となっている。さまざまな治療法の出現により、IBDの治療概念、疾患概念、および治療目標を含む側面が変化したのは間違いない。一方で、このような治療に対しても抵抗性の患者がいまだに存在する。炎症性腸疾患の病態は極めて複雑ではあるが、我々はその病態を理解し、治療開発に取り組まねばならない。

はじめに

炎症性腸疾患 (IBD) の発症機序は、いまだに解明されていない。現時点では、宿主と微生物との相互作用の中で、遺伝的要因と環境的要因の組み合わせによってIBDが発症すると考えられている。腸管バリア機能の低下に伴い、腸内細菌やその構成成分、ならびに食餌抗原が粘膜下層へ移動する。その結果、粘膜免疫担当細胞の活性化と、それに伴う炎症性サイトカインの産生増強によりIBDが発症すると考えられている。

本稿では、IBD病態における遺伝子・微生物叢・免疫系に焦点を当てて解説する。

遺伝的素因とIBDの病態

早期発症IBD患者の研究が進歩し、IBD病態に直接

関与するさまざまな遺伝子が同定された。これらの遺伝子は、循環T細胞 (*ADA*, *CD40*, *TAP1/2*, *NBS1*, *BLM*, *DNMT3B*), またはTヘルパー (Th)-17 (*STAT3*), メモリー (*SPI10*), 調節性T細胞 (*STAT5B*) などの特定のサブセットのレベルの低下と相関している¹⁾。しかしながら、小児期発症型IBDは全IBD症例の10~25%に過ぎず、全IBD症例が同定された遺伝的異常と関連しているわけではない²⁾。したがって、IBDは複雑な多因子疾患であることが示唆される。IBDが遺伝子的な要素を持ちつつも、その発症には環境因子の影響が大きいことが示唆されている。

IBD遺伝子に関連する情報のほとんどは、ゲノムワイド関連研究 (GWAS) を通して得られてきた。最も注目すべき点は、201遺伝子座のうち約137遺伝子座 (68%) がCDとUCの両方に関連しているということである。つまり、両疾患の発症には共通の炎症性シグナルが関連している^{1,3,4)}。

注目すべきは、IL-23受容体 (IL23R) 遺伝子座である。この受容体のアミノ酸置換を伴う変異が生じると、STAT経路が活性化しない。その結果、Th1とTh17の免疫反応が抑制される。したがって、このシグナル経路はIBD発症に関しては、極めて重要である。IL23を制御する治療法は、IBD治療の標的となっている⁵⁾ (図1)。Toll様受容体 (TLR) やヌクレオチド結合オリゴマー化ドメイン (NOD) 様受容体 (NLR) シグナリングなどの、宿主-微生物相互作用に影響を与える遺伝子変異体や遺伝子ネットワーク候補が同定されてきている⁶⁾。

腸内細菌叢とIBDの病態

腸内細菌叢は、食物繊維やビタミンや必須代謝物の合成を介し、腸内環境の機能を補完することにより、宿主との相互関係を共同で進化させた複雑な微生物生態系である。腸内細菌叢と宿主との相互作用は、宿主の恒常性に貢献する宿主の免疫システムの成熟と機能を維持する上で重要である⁷⁾。腸管は、栄養素の消化・吸収に関連する機能とは別に、相互に共存する微生物に対して耐性を持ち、病原体 (病原性を持つ可能性のある微生物) を制御し、微生物の過剰増殖や上皮性腸管バリアへの侵入を防止している。加えて、腸内細菌叢は、寛容性に向かって、宿主の免疫システムを調節している。この均衡が崩れると、炎症が生じる。したがって、腸内細菌叢の異常 (dysbiosis) は、慢性腸管炎症を引き起こす。IBDは、遺伝的に影響を受けやすい宿主の遺伝子に病原性形質を持つ常在微生物に対する免疫応答の異常によって引き起こされると考えられている (図1)。

IBD患者で、最も頻繁に観察される腸内細菌叢の変化は、Firmicutesの減少、およびProteobacteriaとBacteroidetesの増加である。短鎖脂肪酸産生細菌 (例、*Faecalibacterium prausnitzii*) の減少も、活動性IBD患者で認められている。短鎖脂肪酸の減少は、Tregの分化・増殖、さらに上皮細胞の増殖にも影響を及ぼすことが報告されている。プロテオバクテリア門、特に腸上皮に付着する能力を有する大腸菌 (ガンマプロテオバクテリア綱) の増加は、腸の透過性に影響を及ぼし、微生物叢の多様性および組成を変化させ、炎症性サイトカインを誘

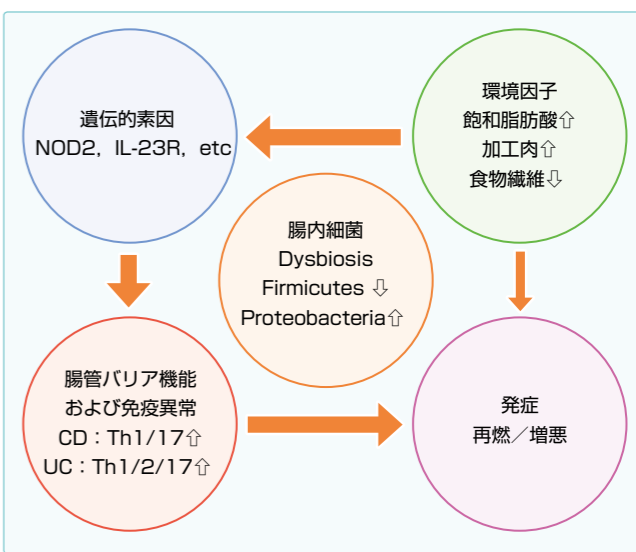


図1 炎症性腸疾患の発症機序

導する。また、デスルフォビプリオ菌のような硫酸還元細菌の数もIBDで増加しており、この細菌は硫酸水素塩を生成し、腸粘膜バリア機能に障害を与え、炎症を増悪させると考えられている。

環境因子とIBDの病態

近代工業化が進む発展途上国においてIBD患者が増加傾向にあることは、環境因子がIBD発症に重要な役割を果たすことを示唆している。特に食事に関しては、飽和脂肪酸と加工肉を多く含む食事が多いと、IBDのリスクが高まる⁸⁻¹⁰⁾。逆に、高繊維食の摂取によりそのリスクが減少することが報告されている¹¹⁾。腸内細菌によって食物繊維が抗炎症作用を有する短鎖脂肪酸に代謝されることは、腸管内での恒常性維持における食物繊維の重要性を示唆している (図1)。また、薬物、特に抗生物質の使用は、IBD発症リスクの増加と関連している¹²⁾。生後間もない時期から人の腸管免疫機能は形成され、その形成には腸内細菌叢が強く関与していることから、幼少期に抗生物質使用した場合に生じる腸内微生物叢の変化がIBD発症に関与していると推測されている。

腸管粘膜バリア機能からみたIBDの病態

腸管上皮バリアの完全性の欠陥は、IBDでは頻繁に観