

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-139	B-820	23-244	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Low-dose ethanol consumption inhibits neutrophil extracellular traps formation to alleviate rheumatoid arthritis. 低用量のエタノール消費は好中球細胞外トラップ形成を抑制して関節リウマチを軽減する			
<b>執筆者</b>			
Jin L, Zhang Z, Pan P, Zhao Y, Zhou M, Liu L, Zhai Y, Wang H, Xu L, Mei D, Zhang H, Yang Y, Hua J, Zhang X, Zhang .			
<b>掲載誌</b>			
Commun Biol. 2023; 6(1):1088. doi: 10.1038/s42003-023-05473-y.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
関節リウマチ、エタノール、腸内細菌叢、酢酸、免疫、好中球細胞外トラップ			37884797
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 関節リウマチ (RA) は、びらん性骨関節炎を伴う慢性的な全身性自己免疫疾患である。エタノール (EtOH) 消費が RA などの自己免疫疾患で、患者の病的状態を緩和することが報告されているが、その作用機序は不明である。腸内細菌叢 (GM) はさまざまな代謝物を生成し、それらは血液循環へ入り、免疫系に多大な影響を与える。腸内細菌叢の制御が RA の予防や治療の新たな戦略として報告されている。低用量の EtOH は GM で短鎖脂肪酸 (SCFA) に代謝され、その中で酢酸が 6 割を占めている。SCFA は、好中球 (Neu) に代表される自然免疫細胞の G タンパク質共役受容体 43 (GPR43) などの受容体に結合して免疫調節で重要な働きをしている。しかし、Neu や RA に対する SCFA の効果はほとんど検討されていない。本研究はこの点について検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b> ヒト組織の実験には RA 患者と変形性関節症患者から調製した膝関節滑膜組織、ならびに RA 患者と健常対照者の血液から調製した Neu を使用し、動物実験には DBA/1 マウスを使用した。マウス RA モデルは、コラーゲンで免疫感作したコラーゲン誘導関節炎 (CIA) を作成して使用した。マウスの EtOH 負荷は、10% EtOH 含有飲料水を免疫感作期間中投与した。Neu はフローサイトメリー法で、腸内細菌叢は 16S rRNA シーケンス法で、SCFA は GC-MS 分析で解析した。</p> <p><b>結果:</b> 低用量 EtOH 負荷でマウスの CIA が軽減された: 関節滑膜の炎症低下、骨びらんと炎症性細胞浸潤の減少、関節炎炎症サイトカインと Neu の発現減少。さらに、EtOH 処置は CIA マウス関節で Neu の浸潤と Neu 細胞外トラップ (NET) の形成を阻害した。EtOH による NET 形成の抑制は、小胞体ストレス (ERS) 応答センサータンパク質 IRE1 依存性 ERS の抑制によることが示唆された。EtOH 負荷 CIA マウスの腸内細菌叢では <i>Muribaculaceae</i> が優勢で、細菌叢代謝物の酢酸レベルが増加した。Neu の <i>in vitro</i> 実験で、酢酸処置は GPR43 を活性化し、ERS を低下し、NET の形成を阻害した。CIA マウスへの (外因性) 酢酸投与は、関節の Neu と血清のミエロペルオキシダーゼ-DNA 複合体 [NET のマーカー] の減少を伴って、関節炎重篤性を低下した。さらに、CIA マウスへの酢酸投与で、腸内細菌叢混乱が回復して炎症が軽減され、腸内細菌叢代謝物酢酸の Neu に対する <i>in vivo</i> での効果が免疫調節で重要であることが示された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、EtOH 調節性腸内細菌叢代謝物である酢酸の RA における重要な役割を示し、自己免疫関節炎の調節における腸管-関節軸の代謝的および細胞的機序を明らかにした。EtOH 負荷でマウスの腸内細菌叢はより多くの酢酸を産生するように変化して、酢酸は Neu 活性に影響し、IRE1 依存性 ERS を低下し、NET 形成を阻害し、そのことで、マウスの CIA 進展で防御的役割を果たしている。これらは、EtOH に関連した有害効果がない、EtOH による関節防御の恩恵を誘導する新たな方策を提供するものである。</p>			