

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-510	B-540	23-247	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Promoting intestinal antimicrobial defense and microbiome symbiosis contributes to IL-22-mediated protection against alcoholic hepatitis in mice. マウスで小腸の抗細菌防御と細菌叢共生の促進はアルコール性肝炎に対する IL-22 仲介性防御に寄与する			
執筆者			
Yue R, Wei X, Hao L, Dong H, Guo W, Sun X, Zhao J, Zhou Z, Zhong W.			
掲載誌			
Front Immunol. 2023; 14:1289356. doi: 10.3389/fimmu.2023.1289356.			
キーワード			PMID:
アルコール関連肝疾患 ALD、細菌叢、抗菌ペプチド、IL-22、STAT3			37908362
要旨			
<p>目的: アルコール関連肝疾患 (ALD) には、肝脂肪症、肝炎、線維化、肝硬変など、一連の肝障害が含まれる。過剰なアルコール (Alc) 摂取は、腸内細菌叢由来病原体関連分子パターン (PAMP) [自然免疫活性化因子で、肝臓で炎症性情報伝達を誘導して肝炎の発症に関与する] の肝臓への移行を生じ、それらと疾患進展との連関が示唆されている。このことから、Alc による腸内菌共生バランス失調の機序を検討することが疾患の阻止と治療で必要とされる。腸抗菌性ペプチド (AMP) は腸管上皮細胞 (IEC) で産生され、細菌などによる感染から宿主を防御する。ALD などの肝障害モデルで、IL-22 の肝保護効果が報告されている。しかし、Alc 性肝炎での IL-22 の腸での役割は検討されていない。本研究は、Alc による腸管 AMP 産生、腸内細菌叢バランス、上皮バリア、PAMP 肝移行の変化に対する IL-22 の効果について検討を加えた。</p> <p>方法: C57BL/6J マウス (WT) と腸管上皮細胞特異的 STAT3 欠損マウスを使用した。マウスの Alc 負荷は、Lieber-DeCarli 液体飼料 (4.00–4.42% エタノール) で 8 週間投与した。IL-22 処置は、エタノール負荷 6-8 週目に隔日で腹腔内投与 (1 mg/kg) した。マウスから回腸と肝臓を採取して解析を行った。In vitro の実験にはマウス小腸から調製した培養オルガノイドを用いた。腸管細菌は 16S rRNA シークエンス法で、mRNA は RT-PCR 法で評価した。IL-22 は ELISA 法と免疫蛍光組織化学法で測定した。</p> <p>結果: Alc 負荷で、マウス腸管 IL-22 レベルは減少した。Alc 負荷マウスへの IL-22 処置で肝障害が軽減された。小腸で、Alc で減少した Reg3γ (再生腓島由来蛋白質) [PAMP の肝臓への移行を抑制する] と α-ディフェンシン [抗菌ペプチド] は、IL-22 処置で回復した。また、IL-22 処置は Alc 負荷マウスの腸バリア無傷性を改善し、内毒素血症を抑制した。Alc 負荷は <i>Akkermansia</i> (アッカーマンシア) [ムチン分解菌で免疫の誘導に関与] を減少させたが、IL-22 投与でこの共生細菌が増加した。Alc 負荷の有無に関わらず、IL-22 処置は迅速で著しい、腸 AMP の誘導と STAT3 活性化を生じた。STAT3 欠損マウスから調製した培養小腸オルガノイドで、STAT3 が IL-22 仲介性 AMP 発現に必要とされることが示された。さらに、IL-22 は、STAT3 を介したナトリウム水素交換輸送体 3 [IEC の分化マーカー] の直接的な制御で示されるように、腸管上皮細胞の分化に関与していた。</p> <p>結論: 本研究は IL-22 は肝臓だけではなく、腸管にとって有益であることを示唆した。IL-22 の腸管での効果には AMP 発現、腸内細菌叢共生バランス、上皮細胞バリア機能の調節が含まれ、Alc で生じる腸管由来の病原性細菌の移行や肝臓炎症の改善で重要である。本研究は、IL-22 処置は Alc による PAMP 移行や肝臓炎症の抑制で効果的であることを示している。</p>			