

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	23-250	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Hepatic pIgR-mediated secretion of IgA limits bacterial translocation and prevents ethanol-induced liver disease in mice. マウスで肝臓の pIgR 仲介性 IgA 分泌は臓器細菌移行を抑制してエタノールによる肝疾患を阻止する		
執筆者		
Hendriks T, Lang S, Rajcic D, Wang Y, McArdle S, Kim K, Mikulski Z, Schnabl B.		
掲載誌		
Gut. 2023; 72(10):1959-1970. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328265.		
キーワード		PMID:
アルコール関連肝疾患 ALD、IgA、pIgR、細菌輸送、免疫防御、炎症		36690432
要旨		
<p>目的:アルコール関連肝疾患(ALD)は、腸内細菌叢ディスバイオシス(DB、dysbiosis) [腸内菌共生バランス失調]や腸管透過性亢進、細菌産生物肝臓曝露と炎症の増加を伴い、これらは疾患進展の一因となっている。病原体の侵入に対する免疫防御発生や細菌の肝臓への輸送阻止で重要なのは腸での IgA の分泌である。一方、我々は IgA 欠損は ALD に影響を与えないことを報告した。腸 IgA レベルは、上皮バリアを透過して腸管腔と肝臓細管へ IgA を輸送する多量体免疫グロブリン受容体(pIgR)に依存している。しかし、ALD での IgA レベル維持における pIgR の役割は良く分かっていない。本研究はこの点について検討を加えた</p> <p>方法:ヒトでの実験はアルコール関連肝炎患者(AAHP)の肝臓(7例)を対象に解析した。動物実験には、pIgR 欠損マウス(pIgR^{-/-})とC57BL/6マウス(WT)を使用した。マウスへのエタノール負荷は、Gao-binge法[NIAAAモデル]とLieber-DeCarli液体飼料投与方法(8週間)で行った。エタノール処置後、マウスから血液と肝臓を採取し、解析を行った。肝臓組織は免疫組織化学法で評価した。肝臓への細菌輸送は、マウス糞便中のIgA被覆大腸菌を測定して評価した。pIgR^{-/-}マウスでの肝pIgR再発現はAAV8を用いた遺伝子導入(AAV8-TBG-m-PIGR)で行った。mRNAはRT-qPCR法で測定した。</p> <p>結果:AAHP肝臓では、肝細胞の細管と頂端極でのpIgRとIgAの共局在の増加を示し、アルコール関連肝炎で肝細胞内のpIgRとIgAの蓄積が生じていた。このことは、肝臓でのpIgRとpIgR仲介性IgA分泌の機能障害を示唆している。エタノール負荷pIgR^{-/-}マウスでは、WTマウスと比べて、肝臓の障害、脂肪症、炎症が増強された。さらに、pIgR^{-/-}マウスは血漿リポポリサッカライドレベルの増加と肝臓細菌の上昇を示し、肝臓への細菌輸送の増加が示唆された。pIgR^{-/-}マウスの非吸収性抗生物質の処置は、エタノールによる肝疾患を阻止した。エタノール負荷前の、pIgR^{-/-}マウスの肝pIgR再発現処置で、腸管IgAレベルは増加し、細菌輸送の減少によってエタノールによる脂肪性肝炎が改善した。</p> <p>結論:本研究の結果は、肝pIgRの機能不全は、腸管でのIgAによる抗細菌防御の障害によってアルコール関連肝疾患を増強することを示し、肝pIgRは腸管IgAレベルへの影響を介して、アルコール関連肝障害、脂肪蓄積、炎症の制御と細菌輸送阻止で不可欠な役割を果たしていることを示唆している。肝pIgRとIgAレベルの増加はアルコール関連肝疾患の治療を改善する有望な標的であると考えられる。</p>		