

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	23-261	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Gut-microbiota prompt activation of natural killer cell on alcoholic liver disease. アルコール性肝疾患で腸内細菌叢はナチュラルキラー細胞の活性化を促す		
執筆者		
Eom JA, Jeong JJ, Han SH, Kwon GH, Lee KJ, Gupta H, Sharma SP, Won SM, Oh KK, Yoon SJ, Joung HC, Kim KH, Kim DJ, Suk KT.		
掲載誌		
Gut Microbes. 2023; 15(2):2281014. doi: 10.1080/19490976.2023.2281014.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝疾患 ALD、免疫、NK 細胞、腸内細菌叢、腸-肝系		37988132
要旨		
<p>目的: 慢性的なアルコール(Alc)消費で生じる Alc 性肝疾患(ALD)には、肝細胞での脂肪蓄積による脂肪肝や免疫細胞の浸潤を伴う Alc 性肝炎などが含まれる。ALD の発症や進展の機序の理解はまだ不十分であるが、慢性炎症が ALD 進展の要因であり、免疫細胞が、損傷した肝臓の修復や炎症、免疫応答のような炎症過程で重要な役割を果たしていることが指摘されている。肝臓には、腸内細菌叢(GM)に関連したナチュラルキラー(NK)細胞や NKT 細胞、クッパー細胞のような自然免疫細胞が豊富に存在する。これらの免疫細胞では Alc 消費で機能不全が生じる。しかし、ALD での免疫細胞と GM との関連については不明な点が多い。本研究の目的は、ALD 患者の NK 細胞に対するプロバイオティクス菌種[GM バランスを改善して人体に好影響を与える微生物](<i>Phocaeicola dorei</i>, <i>L. helveticus</i>)の効果を検討することである。</p> <p>方法: 実験は健常対照者(42 名)および以下の患者を対象に解析を行った: Alc 性脂肪肝(29 名)、Alc 性肝炎(AH, 61 名)、Alc 性肝硬変(ALC, 84 名)。対象者血液から末梢血単核細胞(PBMC)を単離して FACS フローサイトメトリー法で免疫細胞を解析した。また、糞便試料のメタゲノムシーケンシングを行い、GM を解析した。動物実験には C57BL/6J マウスを使用し、NIAAA モデルでエタノール負荷を行い、さらにエタノール負荷+プロバイオティクス投与(3 日/週)を行った。処置後、マウスから肝臓を採取し、肝単核細胞(MNC)と NK 細胞を分離して解析を行った。mRNA は qRT-PCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: NK 細胞数は AH 患者で増加し、ALC 患者で減少した。NK 細胞活性化受容体の NKp46 発現は、AH 患者で低下し、ALC 患者で上昇した。細胞傷害性 CD56^{dim}CD16⁺ NK 細胞は ALC 患者で著しく減少した。エタノール負荷マウスへの <i>P. dorei</i> と <i>L. helveticus</i> の経口投与で、エタノール負荷で生じた肝臓炎症(CXCL2, CCL3, CCR5 の発現)と腸管バリア障害(オクルディンと Zo-1 の発現)が改善され、NK 細胞活性が増加し、NKp46 発現の減少が回復した。さらに、プロバイオティクス菌種の投与で、免疫応答とリンパ球活性化に関連した遺伝子発現が増加し、炎症性応答関連遺伝子発現は低下した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、<i>P. dorei</i> と <i>L. helveticus</i> の投与は、ALD での腸管バリア不均衡と腸および肝臓の炎症を減弱させ、NK 細胞活性の増加を介して ALD を改善することを示している。これらは、GM は免疫細胞を制御して ALD を改善することを示唆している。</p>		