

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-100	B-900	17-224	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Diminished neutrophil extracellular trap (NET) formation is a novel innate immune deficiency induced by acute ethanol exposure in polymicrobial sepsis, which can be rescued by CXCL1. 好中球細胞外トラップ形成の減少が多菌性敗血症での急性エタノール曝露で生じる自然免疫不全の機序でありCXCL1によって改善される			
執筆者			
Jin L, Batra S, Jeyaseelan S.			
掲載誌			
PLoS Pathog. 2017; 13(9):e1006637. doi: 10.1371/journal.ppat.1006637. eCollection 2017 Sep.			
キーワード			PMID:
アルコール、多菌性敗血症、CXCL1、NETosis、好中球、免疫			28922428
要旨			
<p>目的:多菌性敗血症は、病原性微生物に対する過剰な宿主免疫応答の結果として生じる。動物およびヒトの研究は、アルコール摂取は敗血症による死亡の重要な危険因子であることを示している。アルコールは、貪食、抗原提示、および、単核球やマクロファージ、樹状細胞による抗菌性分子の産生を調節している。アルコール乱用者での敗血症で顕著なのは、感染病巣での顆粒球動員の低下と全身での顆粒球減少である。CXCL1、CXCL2、CXCL5などの多様なケモカインは好中球の動員とその適切な機能にとって重要であり、また、好中球細胞外トラップ(NET)による殺菌を誘導する。しかし、急性アルコールによる免疫応答抑制の機序や、ケモカインによる免疫抑制の改善などは不明である。本研究は、敗血症モデルマウスで、これらの点について検討した。</p> <p>方法:C57BL/6J系マウスとCXCL1欠損マウスおよび健常人末梢血から精製した好中球を使用した。エタノール(6 g/kg)はマウスに経口投与し、好中球 <i>in vitro</i> の実験では25または20 mMを添加した。敗血症モデルは、盲腸結紮穿孔刺(CLP)で作成した。細菌負荷は、マウス組織からの上清をトリプシン寒天培地プレートで培養し、コロニー形成単位(CFU)数を計測して評価した。NETの形成(NETosis)は、CLP後のマウス腹腔内細胞(好中球)あるいは大腸菌感染マウス骨髄由来好中球を培養し、SYTOX green染色と免疫組織化学、および電子顕微鏡で解析した。ROSはFluorescent ROS Detection kit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:急性アルコール投与は、CLP後のマウスの死亡数を増加し、細菌増殖を亢進した。アルコール曝露は、マウスとヒトの好中球で重要な殺菌機能であるROS産生、NET形成、大腸菌(<i>E. coli</i>、グラム陽性菌)と黄色ブドウ球菌(<i>S. aureus</i>、グラム陰性菌)に応答したNET仲介性殺菌を障害した。CXCL1欠損マウスは、対照マウスと比べて、CLP後の急性アルコール曝露(CLP-AAB)による生存率で早期の低下がみられた。CLP-AABマウスへの組換えCXCL1処置で、マウス生存率の増加、細菌排除の増強、好中球動員の改善、NETosisの亢進がみられた。また、組換えCXCL1は、<i>E. coli</i>あるいは<i>S. aureus</i>、感染後エタノール処置した好中球での殺菌作用を増強した。</p> <p>結論:本研究は、多菌性敗血症に対する免疫応答の急性アルコールによる調節不全で作動している新たな機序:アルコール中毒は、多菌性敗血症への応答での好中球動員やNETosis、ROS産生を障害し、結果として殺菌作用を低下させることを示した。また、CXCL1はアルコールで生じる免疫不全を改善する重要な介在物質であると考えられる。</p>			