

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-540	20-217	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
IL-33/ST2 pathway regulates neutrophil migration and predicts outcome in patients with severe alcoholic hepatitis. IL-33/ST2 経路は好中球の遊走を調節し重篤なアルコール性肝炎患者の予後に関係している			
執筆者			
Artru F, Bou Saleh M, Maggiotto F, Lassailly G, Ningarhari M, Demaret J, Ntandja-Wandji LC, Pais de Barros JP, Labreuche J, Drumez E, Helou DG, Dharancy S, Gantier E, Périanin A, Chollet-Martin S, Bataller R, Mathurin P, Dubuquoy L, Louvet A.			
掲載誌			
J Hepatol. 2020; 72(6):1052-1061. doi: 10.1016/j.jhep.2019.12.017.			
キーワード			PMID:
アルコール性肝炎、多形核好中球、IL-33/ST2 経路、CXCR2			31953139
要旨			
<p>目的: 重篤なアルコール性肝炎 (SAH) で死亡に至る一番の危険性は細菌感染であり、SAH での感染制御のための薬物開発が必要とされる。アルコール関連肝障害 (ALD) での感染危険性の上昇には、自然および獲得免疫系が関与する多様な機序が関連している。AH 患者の免疫機能の障害に、多形核好中球 (PMN) の変化が関係していることが推測されている。PMN の機能の 1 つに感染部位への遊走があり、非代償性アルコール肝硬変ではその障害が示されている。一方、ウイルス性肝炎や脂肪肝、急性肝炎に関連した肝障害の病理や線維形成での IL-33/ST2 経路の役割が示唆されている。また、IL-33/ST2 経路が、PMN のケモカイン受容体 CXCR2 の発現上昇を介して、好中球の感染部位への流入を増加し、敗血症を抑制することが示されている。しかし、IL-33/ST2 経路が ALD で果たしている役割は不明である。本研究は、IL-33/ST2 経路が ALD や SAH で見られる PMN の免疫機能障害で果たしている役割について検討した。</p> <p>方法: 研究は、SAH と非代償性肝硬変 (dC) 患者、対照健常者 (HC) を対象にして、血清と血液 PMN を採取して、解析を行った。患者の感染状態は、胸部 X 線、臨床検査値を基に評価した。患者の生存率は、2 ヶ月の追跡期間後に算出した。血清 IL-33 と sST2 [ST2 の可溶型で IL-33 のデコイ受容体として作用し、IL-33 情報伝達を阻害する] は ELISA 法で、PMN の GRK2 [CXCR2 の抑制性調節因子] 発現は免疫組織化学法で測定した。PMN の CXCR2 発現、アポトーシス (アネキシン V 発現を指標)、好中球遊走機能 (細胞遊走アッセイキットを利用)、好中球食作用 (FITC-オプソニン化大腸菌を使用) の測定/評価はフローサイトメトリー法で行った。内毒素血症は 3-ヒドロキシミリスチン酸を HPLC-MS/MS 法で測定して評価した。</p> <p>結果: dC や HC と比べて、SAH の sST2 が増加し、ALD での IL-33 経路の障害が示された。sST2 レベルの変化は、SAH のステロイド治療への反応性、2 ヶ月後生存率、感染確率と関連していた。内毒素血症は sST2 と弱い関連性を示した。GRK2 は SAH と cD で過剰に発現し、この過剰発現は PMN (<i>in vitro</i>) の IL-33 の処置で減少した。SAH PMN の CXCR2 レベルは、dC や HC と比べて低かった。また、SAH と cD の PMN の IL-33 処置で、CXCR2 発現は部分的に回復した。IL-8 で刺激した PMN の遊走機能は SAH と cD で低下し、IL-33 処置はこの低下を部分的に回復した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、SAH では IL-33/ST2 経路が障害されていることを示している。この障害には PMN 表面での CXCR2 発現の減少と遊走能力の低下が関連し、それらは、IL-33 で是正することができる。IL-33 は SAH とその感染性合併症の治療で有効であることが示唆される。</p>			