研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-520	B-540	20-272	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Essential role of IFN-γ in regulating gut antimicrobial peptides and microbiota to protect against alcohol-induced bacterial translocation and hepatic inflammation in mice.
マウスでアルコールによる細菌移行と肝臓炎症を防御する腸管抗細菌ペプチドとマイクロバイオータの調節における IFN-γ の重要な役割

執筆者

Yue R, Wei X, Zhao J, Zhou Z, Zhong W.

掲載誌

Front Physiol. 2021; 11:629141. doi: 10.3389/fphys.2020.629141.

キーワード	PMID:
アルコール、IFN-γ、STAT、抗細菌ペプチド、microbiota、PAMP 移行	33536944

要　旨

目的：アルコール性肝疾患（ALD）の発症で、腸管－肝臓系の混乱が重要な役割を果たしている。アルコール（Alc）で腸管バリアの破壊と腸管細菌増殖や dysbiosis［腸内菌共生バランス失調］が生じ、これらは、微生物生産物 PAMP の肝臓への移行を増加して Alc 関連障害をもたらす。しかし、ALD の発症で、Alc が生じる細菌移行の機序は良く分かっていない。我々は、腸管上皮細胞（IEC）の抗細菌防御の障害が ALD の病理で重要であることを示した。抗細菌ペプチド（AMP）には Reg3 やα-ディフェンシン（α-def）がある。また、IFN-γ が AMP の遊離に関与し、IFN-γ下流情報の STAT タンパク質は宿主抗菌応答で重要であることが示されている。これらのことから、本研究は、IEC 抗細菌能力の Alc による阻害での IFN-γ－STAT 情報の役割について検討した。

方法：C57BL/6J マウス、IEC 特異的 STAT1 欠損マウス、IEC 特異的 STAT3 欠損マウスを使用した。慢性 Alc 投与は、Lieber-DeCarli 液体飼料で 8 週間行った。*In vitro* の実験はマウスから小腸オルガノイド［3 次元的に試験管内で作成した臓器］を調製して行った。細菌叢の解析は、盲腸内容物 16S rRNA を測定して行った。エンドトキシンレベル、IFN-γ、IL-18 は ELISA 法で、組織タンパク質は免疫組織化学法で、mRNA は RT-PCR 法で、タンパク質は免疫ブロット法で測定した。

結果：慢性 Alc 曝露で、腸管 IFN-γ レベルは低下し、リン酸化（p-）STAT1 と p-STAT3 タンパク質レベルが減少した。IFN-γ の投与で腸管 STAT1 や STAT3 の活性化、Reg3 とα-def の発現増加、腸管 microbiota［細菌、微生物の集団≒細菌叢］の調整が生じ、そして、Alc による腸管 ZO-1 の混乱や末梢エンドトキシン上昇、肝臓炎症の回復が生じた。急性 IFN-γ 処置は時間依存性に AMP 発現とα-def 活性化を生じた。IEC 特異的 STAT3 欠損は、IFN-γ による Reg3 とα-def 発現を阻害し、MMP7［タンパク質分解酵素］の不活性化を介してα-def の活性化を抑制した。一方、IEC 特異的 STAT1 欠損は IFN-γ によるα-def と Na^+/H^+交換輸送体 3（NHE3）［IEC 機能マーカー］の発現を阻害した。また、Alc 曝露は IL-18［IFN-γ 誘導物質］を減少した。Alc 投与マウスへの IL-18 処置は、IFN-γ レベルを回復し、腸管と肝臓の臓器障害を軽減した。

結論：本研究の結果は、IFN-γ は STAT1 と STAT3 の調節による AMP の調節で重要であり、IFN-γ－STAT 情報の障害で Alc による腸管 microbiota の機能不全と dysbiosis が生じることを示している。IFN-γ は、ALD 治療で臨床的効力が期待される宿主防衛増強サイトカインである。