

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-180	B-720	21-210	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Acute alcohol intoxication modulates monocyte subsets and their functions in a time-dependent manner in healthy volunteers. 健常被験者でアルコール急性中毒は単球サブセットとその機能を時間依存性に調節する			
<b>執筆者</b>			
Janicova A, Haag F, Xu B, Garza AP, Dunay IR, Neunaber C, Nowak AJ, Cavalli P, Marzi I, Sturm R, Relja B.			
<b>掲載誌</b>			
Front Immunol. 2021; 12:652488. doi: 10.3389/fimmu.2021.652488.			
<b>キーワード</b>			PMID:
アルコール、単球、自然免疫、インフラマソーム、CD14、IL-1β、TLR4			34084163
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> アルコール(Alc) 摂取は、用量や時間に依存して、自然免疫応答に対して二相性の効果を発揮することが報告されている。これまでの研究で、Alc 摂取初期では炎症促進性応答が示され、後期では抗炎症性状態となることが示唆されている。また、急性および慢性 Alc 乱用による単球の活性化調節は異なっている。単球には、その発現レベルに従って 3 種類のサブセットが分類されている。CD14<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup>[古典的、低炎症性]は骨髄から血液へ遊離され、CD14<sup>bright</sup>CD16<sup>+</sup>の中間体[炎症促進性]の前駆体として働き、さらに CD14<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>[非古典的、抗炎症性]へ分化し、それぞれ免疫系で役割を果たしている。さまざまな病理的状态で、これらの単球サブセットの移行が示されているが、Alc 急性中毒における、その分布や機能については不明である。単球の表現型や機能での変化は、炎症の開始や解消に関与していることから、本研究は、健常被験者(HV)の Alc 急性中毒における単球の表現型と機能を検討した。</p> <p><b>方法:</b> 22 名の健常被験者(18~50 歳)は、摂取 4 時間後に血中 Alc レベルが 1%に達するまで Alc 飲料を消費した。実験開始後、0、2(T2)、4(T4)、6(T6)、24(T24)、48(T48)時間で採血し、CD14<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup>、CD14<sup>bright</sup>CD16<sup>+</sup>、CD14<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>単球サブセットとその TLR4 発現をフローサイトメトリー法で解析した。CD14<sup>+</sup>単球のカスパーゼ-1 を介したインフラマソームの活性化は、LPS 刺激下で測定した。末梢 IL-1β と LPS 刺激での単離 CD14<sup>+</sup>単球の接着能は、プレートを使用して A549 細胞との接着から評価した。</p> <p><b>結果:</b> CD14<sup>+</sup>単球の割合は Alc 中毒後で変化しなかったが、一方、CD14<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup>単球サブセットは T2 と T24 で、CD14<sup>bright</sup>CD16<sup>+</sup>は T2、T4、T6 で、CD14<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>は T4、T6 で増加した。TLR4 発現 CD14<sup>+</sup>単球の相対的割合と TLR4 表面発現の密度は T2 で増加し、T48 で減少した。TLR4<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>単球は T2 で全てのサブセットで増加した。TLR4 発現は、CD14<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup>では T48 で、CD14<sup>bright</sup>CD16<sup>+</sup>では T24 と T48 で低下し、CD14<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>では T2 で増加した。LPS 刺激下の IL-1β 遊離は、TLR4 発現と相関して T48 で低下した。Alc は、LPS 刺激下で T2 と T48 の間でインフラマソームの活性化を抑制した。CD14<sup>+</sup>単球の接着能は T2 から低下し、T4、T6、T48 で有意な減少を示した。LPS 刺激後では、接着の低下が T4 と T6 で観察された。</p> <p><b>結論:</b> Alc 急性毒性は、Alc 摂取早期の時点で、単球を炎症促進性表現型へ転化する。摂取後期で、単球は TLR4 発現や IL-1β 遊離の減少と並行して、抗炎症性表現型へ分化する。本研究の結果は、Alc の急性毒性は、時間依存性の様式で免疫抑制効果を発揮することを示唆している。</p>			