研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-500		21-262	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Central role of intestinal epithelial glucocorticoid receptor in alcohol- and corticosterone-induced gut permeability and systemic response.
アルコールやコルチコステロンによる腸透過性亢進と全身応答におけ腸管上皮グルココルチコイド受容体の中心的役割

執筆者

Shukla PK, Meena AS, Pierre JF, Rao R.

掲載誌

FASEB J. 2022; 36(1):e22061. doi: 10.1096/fj.202101424R.

キーワード	PMID:
内毒素血症 endotomemia、グルココルチコイド受容体、腸管透過性、炎症	34861075

要　旨

目的：アルコール中毒患者やアルコール関連肝疾患（ALD）患者での血液コルチゾールレベルの上昇や、ALD モデル動物で血液コルチコステロン（CS）の増加が報告されており、また、CS がアルコール関連組織障害を悪化（腸管透過性の亢進、内毒素血症、肝障害）することが示されている。しかし、その機序は不明である。本研究は、アルコールによる腸バリア機能不全と全身応答の CS 仲介性亢進におけるグルココルチコイド受容体（GR）の役割について検討した。

方法：肝細胞特異的 GR 欠損（$GR^{\Delta HC}$）および腸上皮特異的 GR 欠損（$GR^{\Delta IEC}$）マウスを作成して使用した。エタノール（EtOH）は Lieber-DeCarli 液体飼料（1-6% EtOH）で 4 週間投与した。CS は 25 mg/kg/日を皮下投与した。投与後、腸管透過性を FITC-イヌリンを使用して管腔内容物の蛍光強度から測定した。また、遠位結腸、肝臓、脳を採取して解析を行った。結腸組織は免疫蛍光組織化学法で解析した。腸内細菌叢（microbiome）は腸内洗浄液の 16S rRNA をシーケンス法とメタゲノム解析で評価した。mRNA は qRT-PCR 法で測定した。

結果：CS は $GR^{\Delta HC}$マウス結腸の EtOH による上皮タイトジャンクションの障害、粘膜透過性亢進、炎症応答を増強し、これらの EtOH と CS の効果は $GR^{\Delta IEC}$マウスでは見られなかった。EtOH 投与した $GR^{\Delta HC}$マウスと $GR^{\Delta IEC}$マウスの腸内細菌叢の構成は類似していた。しかし、EtOH 投与マウスの CS 処置で $GR^{\Delta HC}$マウスと $GR^{\Delta IEC}$マウスで、腸内細菌叢構成の変化の様式は異なっていた。$GR^{\Delta HC}$マウスでは EtOH と CS は、腸内細菌と大腸菌を相乗的に増加したが、この変化は $GR^{\Delta IEC}$マウスでは認められなかった。$GR^{\Delta HC}$マウスでは、CS で EtOH による内毒素血症と全身炎症が増強されたが、これらの効果は $GR^{\Delta IEC}$マウスで見られなかった。興味深いことに、EtOH による肝障害と CS によるその亢進が $GR^{\Delta HC}$マウスでは見られたが、$GR^{\Delta IEC}$マウスではその効果はなかった。また、$GR^{\Delta IEC}$マウスでは EtOH および CS で誘導される視床下部の炎症応答に対して抵抗性を示した。

結論：本研究の結果は、腸管上皮 GR は、アルコールおよび CS による腸バリア機能不全、腸内菌共生バランス失調（dysbiosis）、内毒血症、全身炎症、肝障害、神経炎症で中心的な役割を果たしていることを示している。腸管上皮 GR はアルコールによる組織障害の新たな治療標的になるものと考えられる。