

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-500	B540	21-265	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Aryl hydrocarbon receptor deficiency in intestinal epithelial cells aggravates alcohol-related liver disease. 腸管上皮細胞の芳香族炭化水素受容体の欠損はアルコール関連肝疾患を悪化させる			
執筆者			
Qian M, Liu J, Zhao D, Cai P, Pan C, Jia W, Gao Y, Zhang Y, Zhang N, Zhang Y, Zhang Q, Wu D, Shan C, Zhang M, Schnabl B, Yang S, Shen X, Wang L.			
掲載誌			
Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2022;13(1):233-256. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.08.014.			
キーワード			PMID:
アルコール関連肝疾患 ALD、芳香族炭化水素受容体、 <i>Helicobacter</i> 属			34454169
要旨			
<p>目的:アルコール関連肝疾患(ALD)は、肝臓関連の疾患罹患率や死亡率の第一の原因である。ALD 病理の機序は不明であり、機序を理解して ALD の新たな治療法を探索することが必要とされる。芳香族炭化水素受容体(AHR、Aryl hydrocarbon receptor)は生体異物、食物代謝物、微生物由来物質などの刺激に応答して環境の変化に対する細胞組織の適応を調節しているリガンド活性化型転写因子である。AHR は上皮細胞や免疫細胞に発現し、自然免疫の調節で重要な役割を果たしていることが報告されているが、腸管上皮細胞(IEC)での AHR の機能は検討されていない。慢性アルコール消費による腸管上皮バリア障害と腸生態学変化の ALD への関与が示唆されている。本研究は IEC AHR の腸-肝臓系を介した ALD 進展への影響について検討した。</p> <p>方法:IEC 特異的 <i>Ahr</i> 欠損(<i>Ahr^{ΔIEC}</i>)マウスを作成して使用した(対照 <i>Ahr^{fl/fl}</i>)。マウスのエタノール投与は Gao-binge 法で行った。AHR 作動薬(I3C、FICZ)はエタノール投与と共に経口投与した。投与終了後、肝臓、腸間膜リンパ節、腸、盲腸を採取して解析を行った。ヒト検体での実験は、アルコール依存症患者あるいは ALD 患者からの糞便と十二指腸組織を使用した。<i>In vitro</i> の実験には AML12 細胞を使用した。細菌 DNA は 16S rRNA 遺伝子シーケンス法で分析した。マウス盲腸内容物の包括的メタボローム解析は、UHPLC-四重極飛行時間型質量分析計を使用して行った。mRNA は RT-qPCR 法で、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:<i>Ahr</i> 欠損マウスは、対照マウスと比べて、エタノール負荷で重篤な肝障害を生じた。IEC での <i>Ahr</i> 欠損は腸管代謝物組成を変化し、腸での <i>Helicobacter (H.) hepaticus</i> と <i>H. ganmani</i> の増殖が促進され、これらの細菌の腸間膜リンパ節と肝臓への移行が増加した。変化した代謝物の中で、エタノール投与 <i>Ahr</i> 欠損マウスの盲腸でイソ酪酸が増加していた。さらに、<i>H. hepaticus</i> とイソ酪酸のマウスへの投与(<i>in vivo</i>)、あるいは AML12 細胞の処置(<i>in vitro</i>)でエタノールによる肝障害が悪化した。AHR 作動薬の経口投与は、肝 AHR 機能には影響せず、腸管 AHR を活性化して ALD の進展からマウスを防御した。また、アルコール依存症患者では腸 AHR 発現が低く、<i>H. hepaticus</i> レベルが高かった。</p> <p>結論:本研究の結果は、IEC AHR は <i>H. hepaticus</i> とイソ酪酸レベルへの影響を介して ALD の肝脂質蓄積や炎症を調節する役割を果たしていることを示唆している。さらに、AHR 作動薬の経口投与による IEC AHR 機能の回復は、ALD 治療の新たな戦略となることを示している。</p>			