

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-520	B-540	22-227	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Intestinal epithelial β Klotho is a critical protective factor in alcohol-induced intestinal barrier dysfunction and liver injury. 腸管上皮 β クロトー (Klotho) はアルコールによる腸管バリア機能不全と肝障害での重要な保護因子である			
執筆者			
Hou Z, Ding Q, Li Y, Zhao Z, Yan F, Li Y, Wang X, Xu J, Chen W, Wu G, Ruan X, Zhao L.			
掲載誌			
eBioMedicine. 2022; 82:104181. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104181.			
キーワード			PMID:
アルコール性肝障害、 β Klotho、腸管バリア、TRPV6、FXR1			35908416
要旨			
<p>目的: アルコール関連肝疾患 (ALD) の病理で、腸-肝臓系の重要性が示されている。アルコール (Alc) 消費による腸管バリア障害や腸内細菌叢ディスバイオーシス (DB: dysbiosis、腸内菌共生バランス失調) が報告され、ALD における腸管バリア機能不全の重要性が示唆されている。しかし、ALD での腸管バリア機能の調節機序は良く分かっていない。クロトー遺伝子ファミリータンパク質であるβクロトー (KLB) は、脂肪組織や膵臓、腸などに広く発現していて、糖代謝や脂質代謝を調節している。遺伝子変異が原因となる KLB の発現低下が、過敏性腸症候群患者での透過性亢進と関連していることが報告されている。また、KLB の一塩基多型がヒトの Alc 消費に関連していることが示されている。これらのことから、KLB の発現低下が Alc による腸管上皮機能不全や肝障害に関与している可能性がある。本研究は、ALD での腸管上皮バリアの維持における腸管 KLB の役割と基盤となる機序について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6 マウスと腸特異的 KLB 過剰発現 (KLBOE) マウスを使用した。In vitro の実験には Caco2 細胞を用いた。ALD モデルマウスは、Lieber-DeCarli 液体飼料 (エタノール 5%) で 4 週間飼育して作成した。処置後、マウスから血液、肝臓、腸管を採取し解析を行った。組織タンパク質は免疫蛍光染色法で評価した。腸管透過性は FITC-デキストラン FD4 を使用して測定した。KLB と TRPV6 のプロモーター活性はデュアルルシフェラーゼレポーターアッセイで、遺伝子とタンパク質の会合は ChIP アッセイで、タンパク質間の会合は共免疫沈降法で測定した。mRNA は RT-PCR 法で、タンパク質はウェスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: Alc は、転写因子 HNF4A の阻害を介して、ALD マウスの腸管上皮 KLB を低下させた。一方、マウス腸細胞の KLB 発現増加 (KLBOE マウス) は、Alc による腸管バリア透過性亢進を防御し、このことで、ALD (肝脂肪変性と炎症) を改善した。KLB は TRPV6 mRNA への FXR1 [RNA 結合タンパク質] 結合を競合的に抑制して、腸管上皮細胞の TRPV6 mRNA 安定性とタンパク質量を上昇した。さらに、KLB は TRPV6 およびタイトジャンクション (TJ) タンパク質 (オクルディンと ZO-1) と複合体を形成し、Alc による TJ タンパク質の細胞内取込みと分解、腸管バリア障害を阻止した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、腸管上皮 KLB は Alc による腸管バリア機能不全と、それに続く肝障害を FXR1/TRPV6/TJ タンパク質経路を介して軽減する、重要な保護因子であることを示している。腸管 KLB の活性化は、Alc による腸管バリア障害と肝障害や、他の腸管バリア機能不全に関連した疾患を阻止する新たな戦略になることが示唆される。</p>			