

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-420	24-241	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Natural killer cell effector function is critical for host defense against alcohol-associated bacterial pneumonia. ナチュラルキラー細胞のエフェクター機能はアルコール関連細菌性肺炎に対する宿主防御のために不可欠である		
<b>執筆者</b>		
Villageliu DN Cunningham KC Smith DR, Knoell DL, Mandolfo M Wyatt TA, Samuelson DR.		
<b>掲載誌</b>		
NPJ Biofilms Microbiomes. 2024; 10(1):79. doi: 10.1038/s41522-024-00558-w.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール関連細菌性肺炎、NK 細胞、インドール、AhR 情報、TGF-β情報		39227647
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> アルコール使用は、粘液促進性排除やマクロファージ食作用、好中球動員などの障害を生じ、細菌性肺炎発症の危険要因である。また、アルコール消費は末梢ナチュラルキラー(NK)細胞数を減少し、NK 細胞の細胞溶解活性を抑制する。しかし、アルコール関連細菌性肺炎に対する宿主防御でのNK細胞の役割はほとんど分かっていない。我々は先に、インドール(Ind)の栄養補充が芳香族炭化水素受容体(AhR)情報に依存して[IndはAhR作動薬]、アルコール負荷(AF)マウスでの肺細菌負荷増加を抑制し、肺NK細胞動員を改善することを示した。本研究は、アルコール関連肺炎に対する肺の宿主防御におけるIndとNK細胞の役割とその相互作用を検討した。</p> <p><b>方法:</b> 雌性 C57BL/6 マウスを使用し、アルコールは Gao-binge 投与変法で負荷した。Indo (20 mg/kg)と CH-223191 (10 mg/kg) [AhR拮抗薬]は AF を通して毎日経口投与した。TGF-β1 と抗 TGF-β1 抗体は 3 日間隔で腹腔内投与した。In vitro の実験にはヒト NK-92 細胞を使用した。NK 細胞の欠乏処置は、抗 NK1.1 単クローン抗体を AF 開始と共に 3 日間隔で腹腔内投与して行った。処置後、血液、肺、脾臓を採取して解析を行った。肺組織は組織化学法で評価した。NK 細胞は脾臓から単離・調製し、細胞遊走(Transwell 遊走試験)と殺菌活性(NK 細胞と <i>K. pneumoniae</i> の共培養)を測定した。肺感染実験では <i>K. pneumoniae</i> を口腔咽頭吸引法でマウスに接種し、48 時間後に肺と脾臓の細菌量を測定した。肺の免疫細胞はフローサイトメリー法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> 感染実験で、AF マウスの肺 <i>K. pneumoniae</i> 量は増加し、Ind 投与はこれを抑制した。また、NK 細胞欠乏マウスの AF では Ind の効果がなかったことから、Ind 効果へのNK細胞の関与が示された。AF は、鍵となる 2 つの情報経路の変化(TGF-β情報の上昇、AhR情報の抑制)を介してNK細胞エフェクター機能[標的細胞を細胞除去する機能]と肺NK細胞動員(遊走能)の機能不全を生じた。AF マウスから分離したNK細胞では <i>K. pneumoniae</i> 殺菌能力が低下していた。AF マウスNK細胞は主としてCXCR3ケモカインに応答して遊走したが、CCL2、CXCL12、CXC3L1への応答遊走は低下し、アルコールでNK細胞のケモカインへの遊走能が変化した。また、AF、TGF-β1投与、AhR阻害で肺の活性化型NK細胞(核局在AhR)の割合と総数が減少した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、アルコールはNK細胞特異的TGF-β情報経路の増強とAhR情報経路の抑制を介して、肺でのNK細胞の動員と細胞溶解活性の減少を導き、そのことでアルコール関連細菌性肺炎に対する感受性を亢進することを示している。</p>		