

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-520	B-540	24-266	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
NLRP3 activation maintains intestinal epithelial barrier and reduces liver injury in alcoholic liver disease mice. アルコール肝疾患マウスで NLRP3 の活性化は腸管上皮バリアを維持し肝障害を抑制する			
執筆者			
Li SQ, Wang YR, Xie ZL, Wang Y, Feng ZH, Xu JH, Yuan B, Zhang YT, Yang G, Wang JL, Yuan Y.			
掲載誌			
Clin Transl Med. 2024; 14(12):e70099. doi: 10.1002/ctm2.70099.			
キーワード			PMID:
アルコール性肝疾患 ALD、腸管上皮バリア、NLRP3 インフラマソーム			39605303
要旨			
<p>目的:アルコール性肝疾患(ALD)患者の細菌感染は通常、高い死亡率をもたらし、感染には <i>Vibrio vulnificus</i> や <i>Enterococcus faecalis</i> のような細菌が関与している。食物性感染の主要進入部位としての腸管は細菌感染で重要な役割を果たしている。慢性アルコール消費と細菌感染は腸管透過性を障害し、微生物抗原や微生物、代謝物の肝臓や全身循環への進入を生じ、内毒素血症や菌血症を導く。一方、上皮細胞無傷性の維持で NLRP3 インフラマソームの関与が報告されている。しかし、細菌感染への ALD 患者の素因の機序や ALD での腸管上皮バリアにおける NLRP3 インフラマソームの役割は分かっていない。本研究はこの点について検討を加えた。</p> <p>方法:C57BL/6(WT)マウス、<i>Nlrp3</i> 欠損(<i>Nlrp3</i>^{-/-})マウス、<i>Gsdmd</i> 欠損(<i>Gsdmd</i>^{-/-})マウスを使用した。マウスのエタノール投与は Gao-binge 法で行った(ALD マウスモデル)。処置後、マウスから血液、回腸、肝臓を採取し、組織化学法、免疫(蛍光)組織化学法、ウェスタンブロット法で解析を行った。回腸腸内細菌叢は 16S rRNA シーケンス法で、腸管透過性は FITC-dextran を使用して評価した。マウスの <i>V. vulnificus</i> 感染実験はエタノール負荷と同時に細菌を経口投与して行った。</p> <p>結果:ALD マウス回腸で ZO-1、クローデイン-1、E-カドヘリンの発現が減少したが、NLRP3 や活性化型カスパーゼ-1、活性化型ガスダーミン-D(GSDMD)、IL-1βの発現は増加した。エタノールを負荷した <i>Nlrp3</i>^{-/-}マウスと <i>Gsdmd</i>^{-/-}マウスで、WT マウスと比べて腸管細菌量の増加と回腸 E-カドヘリン発現の減少が見られ、より重篤な回腸炎、肝臓障害、脂肪症が生じ、血清 FITC-dextran の増加(血管透過性亢進)と D-乳酸、ZO-1 レベルの増加が示された。特に <i>Nlrp3</i>^{-/-}マウスはデフェリバクター属(<i>Deferribacterota</i>)と腸内細菌科群(<i>Enterobacteriaceae</i>)の増加を示した。さらに <i>V. vulnificus</i> を感染させたエタノール非負荷マウスでは NLRP3、カスパーゼ c-1、GSDMD の活性化が生じたが、これらは変化は感染エタノール負荷 ALD マウスでは見られず、GSDMD 仲介ピロトーシスやカスパーゼ-3 仲介性アポトーシスの活性化も認められなかった。また、感染 ALD マウスで腸管透過性と食物性感染の増加が誘導された。</p> <p>結論:本研究は ALD マウス回腸の NLRP3 活性化は炎症に関連した腸内細菌叢を安定化し、腸管上皮細胞バリアを保持して炎症と肝障害を抑制することを示した。ALD マウスでの免疫防御の抑制が細菌性病原体に対する感受性に関与していることが示唆される。NLRP3 作動薬は早期 ALD や細菌感染 ALD 患者の処置で治療的価値を有すると思われる。</p>			