

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09949

研究課題名(和文) アルコール過剰摂取患者の感染感受性に対する断酒治療の効果

研究課題名(英文) Antibacterial effect of alcohol abstinence in alcoholics

研究代表者

朝井 章 (Asai, Akira)

大阪医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30622146

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：アルコール依存症患者では、易感染性であり、健常人では問題になる事のない腸管細菌叢からのBacterial translocationにより、敗血症を起こし死に至る。アルコール依存症患者に認められる感染抵抗性を持たないM2b単球/M_{2b}がその易感染性の原因であると判明しているが、一般的なアルコール依存症に対する治療である断酒を2週間行う事により、そのM2b単球/M_{2b}が消失する。更に断酒患者の単球を利用したヒト化キメラマウスにおいて、消化管からの感染に対する感染抵抗性が改善することが明らかとなった。以上の事から、アルコール依存症患者に対する断酒治療は、感染抵抗性を改善させる効果があると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルコール過剰摂取患者は、免疫不全状態であり様々な感染症から敗血症を起こし死に至る。抗生剤を使用しても耐性菌の出現等により感染が改善しないことも多く、根本的な治療が必要視されている。本研究は、断酒治療による感染抵抗性の改善効果を明らかにすることを目的とした。断酒治療は、腸内細菌叢からのBacterial translocationによる敗血症に対する治療のみならず、アルコール過剰摂取者に起こりうる他の全ての感染症に対する感染抵抗性や、感染に対する予防的効果も見込まれており、結果的には感染による死亡を減らせる可能性がある。以上より断酒治療は、今後のアルコールに対する治療において非常に有用である。

研究成果の概要(英文)：In alcoholics, bacterial translocation from the gut microbiota causes septic death. M2b monocyte/M_{2b} do not have of the bactericidal activity and suppress the other antibacterial effector cells (M1M₁, CTL and neutrophils). These M2b monocytes/ disappeared in peripheral blood of alcoholics after 2 weeks of abstinence. Furthermore, it was revealed that humanized chimeric mice using monocytes from patients with alcoholic abstinence have improved antibacterial activity against the orally infection of Enterococcus faecalis. From these results, it is considered that the treatment of alcohol abstinence in alcoholics has an effect of improving the bacterial resistance against gut microbiota.

研究分野：肝臓

キーワード：アルコール依存症患者 感染抵抗性 マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

アルコール過剰摂取者は、**Alcohol Use Disorders Identification Test** による調査により **15** 点以上と定義され、本邦に約 **300** 万人いると推計されている。アルコール過剰摂取により、肝障害、膵障害、高血圧、心筋症、脳血管障害、中枢・末梢神経障害、免疫機能低下、発癌、胎児性アルコール症候群、肥満等といった全身性の多彩な障害を生じる事が知られているが、それらのアルコール関連身体疾患による死亡者は年間 **3.5** 万人に至り、感染症はその原因の主な一つとして報告されている。特にアルコール過剰摂取患者は易感染性であり、健常人では問題になる事のない腸管細菌叢からの **Bacterial translocation** により、敗血症を起こし死に至る事が判明している。細菌感染症は、抗生剤による治療が一般的であるが、近年では耐性菌が問題となっていることから、抗生剤を使用しない新たな治療法が切望されている。

2. 研究の目的

アルコールを過剰摂取する個体では **M2b** マクロファージ (**M ϕ**) が存在するため、抗菌効果をもつ **M1M ϕ** が導かれず、易感染性となってしまう。一般的にアルコール過剰摂取に対する治療は、まず断酒であるとされているが、その断酒治療により感染抵抗性が回復しうるかどうかについては不明である。以上から本研究の目的は、アルコール過剰摂取患者において、断酒治療を行い易感染性の原因である **M2bM ϕ** からレジデント **M ϕ** を介して **M1M ϕ** を作り出し、最終的に感染抵抗性を導くことにより敗血症による死亡を防ぐ事にある。

3. 研究の方法

実験 アルコール依存症モデルマウスとして **12** 週間アルコール摂取マウスを利用し、様々な期間の断酒治療を行う。そのアルコール断酒マウスの **M ϕ** の **IL-12**、**IL-10**、**CCL17**、**CCL1**、**CXCL13** 産生能、**iNOS** の発現、**E. faecalis** に対する殺菌能を調べることによりその **subtype** を評価する。同マウスに **E. faecalis** を経口感染させ、感染 **3** 日後に同マウスから肝、腎、脾、血液を採取し、各組織内の菌数を数えることによりその感染感受性を評価する。

実験 アルコール依存症患者から断酒治療前と2週間の断酒治療後の単球を回収し、その単球の **IL-12**、**IL-10**、**CCL17**、**CCL1**、**CXCL13** の産生能、**iNOS** の発現、**Enterococcus Faecalis** (**E. faecalis**) に対する殺菌能などを調べ、その単球の **subtype** を検討する。免疫不全マウスに対して、断酒治療前もしくは断酒治療後のアルコール依存症患者由来単球を尾静脈から移植する。移植後に **E. faecalis** を経口感染させ、感染 **3** 日後に同マウスから肝、腎、脾、血液を採取し、各組織内の菌数を数えることにより感染感受性を評価する。

4. 研究成果

実験 により、2週間の断酒にて、アルコール長期摂取過剰マウスの **M2bM ϕ** は消失し、どうマウスでは、レジデント **M ϕ** を介して **M1M ϕ** を導き、感染抵抗性を回復しうることが判明した。実験によって判明した事では、アルコール依存症患者から単離した単球は、**IL-10**、**CCL1** を発現しており、また **E. faecalis** に対する感染抵抗性を持たなかった。しかし、2週間後の断酒を行った同患者の単球は、いずれのサイトカインも産生せず、**M1M ϕ** に変化し感染抵抗性を認めていた。さらに、各単球を免疫不全マウスに移植しヒト化キメラマウスを作成し、同マウスに **E. faecalis** 経口感染を起こしたところ、断酒前のアルコール依存症患者の単球を移植したマウスの肝臓、脾臓、血液からは細菌を認めていたが、断酒 **2** 週間後の同じアルコール依存症患者から単離した

単球を同様に移植したマウスでは、臓器から細菌は認められなかった。

以上の事から、アルコール依存症患者に対する断酒治療は、単球の性質を改善させる事により宿主の感染抵抗性を改善させる効果があると考えられる。本研究は、断酒治療による感染抵抗性の改善効果を明らかにした。この断酒治療は、腸内細菌叢からの **Bacterial translocation** による敗血症に対する治療のみならず、アルコール過剰摂取者に起こりうる他の全ての感染症に対する感染抵抗性や、感染に対する予防的効果も見込まれており、結果的には感染による死亡を減らせる可能性がある。以上のことから本研究により、断酒治療の有効性を明確にすることは、今後のアルコールに対する治療において非常に有用であると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Makiko Kobayashi, Akira Asai, Ichiaki Ito, Sumihiro Suzuki, Kazuhide Higuchi and Fujio Suzuki	4. 巻 187
2. 論文標題 Short-Term Alcohol Abstinence Improves Antibacterial Defenses of Chronic Alcohol- Consuming Mice against Gut BacteriaeAssociated Sepsis Caused by Enterococcus faecalis Oral Infection	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 1998-2007
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） org/10.1016/j.ajpath.2017.05.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 朝井 章、福西 新弥、樋口 和秀
2. 発表標題 アルコール摂取過剰マウスに対する短期間断酒のKupffer細胞への影響.
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Norio Okamoto, Akira Asai, Masahiro Matsui, Hidetaka Yasuoka, Tomohiro Nishikawa, Keisuke Yokohama, Ken Nakamura, Hideko Ohama, Yusuke Tsuchimoto, Shinya Fukunishi, Yasuhiro Tsuda, Kazuhide Higuchi.
2. 発表標題 The Antibacterial Resistance of Both Hepatic Macrophages in Mice with Alcohol Abstinence.
3. 学会等名 AASLD2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 朝井 章、岡本 紀夫、大濱 日出子、土本 雄亮、福西 新弥、樋口 和秀
2. 発表標題 短期間の断酒治療により、アルコール依存症モデルマウスの消化管における感染抵抗性は回復する
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusuke Tsuchimoto, Akira Asai, Hideko Ohama, Shinya Fukunishi, Kazuhide Higuchi.
2. 発表標題 Suppressive role on bacterial resistance of CD10+Pax5+ cells in alcohol use disorder patients.
3. 学会等名 Immunology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akira Asai
2. 発表標題 Antibacterial resistance against MRSA oral infection on alcohol fed mice recovered 7 days after alcohol abstinence
3. 学会等名 DDW2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akira Asai, Hidetaka Yasuoka, Yusuke Tsuchimoto, Shinya Fukunishi, Makiko Kobayashi, Kazuhide Higuchi, Fujio Suzuki
2. 発表標題 Immature myeloid cells (IMCs) increased in the peripheral blood of patients with alcohol use disorder (AUD) suppress the bactericidal activity of monocytes
3. 学会等名 Immunology 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yusuke Tsuchimoto, Akira Asai, Hideko Ohama, Shinya Fukunishi, Kazuhide Higuchi
2. 発表標題 Suppressive role on bacterial resistance of CD10+Pax5+ cells in alcohol use disorder patients
3. 学会等名 Immunology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 朝井 章、岡本 紀夫、大濱 日出子、土本 雄亮、福西 新弥、樋口 和秀
2. 発表標題 短期間の断酒治療により、アルコール依存症モデルマウスの感染抵抗性は回復する
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----