慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Aryl hydrocarbon receptorを介した原発性硬化性胆管炎の新規病態解明と治療開発
Sub Title	Development of novel treatment targeting aryl hydrocarbon receptor for primary sclerosing cholangitis
Author	谷木, 信仁(Taniki, Nobuhito)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2024
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	[1]PSCモデルマウスであるDDCによる薬剤誘発性胆管炎マウス、胆汁うっ滞性胆管炎を呈するMDR2 KOマウスにおいて、青黛投与により胆管障害が軽減することを見出した。AhR KOマウスを用いた検討では青黛の効果はAhR依存的であることが示された。また、AhR ligandであるIndigoおよびI3Cの投与でも胆管障害が同様に軽減することを見出した。さらに、タモキシフェン投与により腸管および胆管上皮特異的にAhRを欠損するマウスであるvillin cre ERT2/AhR floxマウスでの検討では、AhR ligandの胆管障害抑制効果はキャンセルされなかった。 [2]PSCモデルマウス肝臓内免疫細胞の解析では、ヒトPSC患者に特徴的である肝臓内IL-1b産生性マクロファージ・Th17細胞・IFNg産生性gδ陽性T細胞の浸潤がAhR ligand投与により抑制されることを見出した。また、腸炎モデルマウスにおける青黛の効果はIL22産生性ILC3細胞および制御性T細胞(Treg)などが関与するが、PSCモデルマウスにおけるAhR ligandの胆管障害抑制効果はILC3の欠如するRORgT KOマウスやTregの欠如するRAG2 KOマウスにおいても同様に誘導され、腸炎モデルとは異なった病態制御機構の存在が示唆された。 [3]PSCモデルマウスにおいて、腸管除菌にてAhR ligandの胆管炎抑制効果はキャンセルされ、AhRリガンド投与により胆汁酸合成経路におけるAlternative pathwayの合成酵素の活性化および代謝産物の増加が認められ、AhRligandの胆管障害抑制効果に腸内細菌および胆汁酸の関与が示唆された。 これら予備検討の結果から、AhRリガンドが新たな機構によるPSC病勢抑制効果を有する可能性が見出され、さらなる検討を進めている。先行研究で同定されたPSC疾患特異的腸内細菌Kpの死菌による刺激ではPSC患者末梢血単球のIL-1b産生が誘導されるが、本研究でAhR ligandのKp死菌刺激による単球IL-1b産生能抑制効果を検証する。 [1] In PSC model mice, including drug-induced cholangitis mice treated with DDC and MDR2 KO mice displaying cholestatic cholangitis, administration of Qing Dai was found to ameliorate bile duct injuries. Studies using AhR KO mice demonstrated that the effects of Qing Dai are AhR-dependent. Similarly, administration of the AhR ligands Indigo and I3C also resulted in comparable alleviation of bile duct injuries. Furthermore, in villin cre ERT2/AhR flox mice, which lack AhR specifically in the intestinal and bile duct epithelia due to tamoxifen administration, the bile duct protective effects of AhR ligands were not abrogated. [2] Analysis of intrahepatic immune cells in PSC model mice revealed that administration of AhR ligands suppressed the infiltration of liver IL-1β-producing macrophages, Th17 cells, and IFNγ-producing γδ positive T cells, which are characteristic of human PSC patients. While the effects of Qing Dai in colitis model mice involve IL-22 producing ILC3 cells and regulatory T cells (Tregs), the bile duct protective effects of AhR ligands in PSC model mice were induced even in the absence of ILC3 in RORγt KO mice and Tregs in RAG2 KO mice, suggesting a different pathogenic control mechanism from that in colitis models. [3] In PSC model mice, the bile duct protective effects of AhR ligands were negated by intestinal sterilization, and administration of AhR ligands was observed to activate enzymes of the alternative bile acid synthesis pathway and increase their metabolic products, suggesting the involvement of intestinal bacteria and bile acids in the protective effects of AhR ligands against bile duct injuries. These preliminary investigations suggest that AhR ligands may possess a novel mechanism for suppressing PSC progression, prompting further research. While stimulation with killed Klebsiella pneumoniae (Kp), a gut bacterium specifically associated with PSC, induces IL-1β production in peripheral blood monocytes of PSC patients, this study aims to examine the inhibitory effects of AhR ligands on monocyte IL-1β production capability following stimulation with heat killed Kp.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230266

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2024年12月18日

2023年度　学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師（有期・医学部）	補助額	500千円（特Ｂ）
	氏名	谷木 信仁	氏名（英語）	Nobuhito Taniki		

研究課題（日本語）

Aryl hydrocarbon receptorを介した原発性硬化性胆管炎の新規病態解明と治療開発

研究課題（英訳）

Development of Novel Treatment Targeting Aryl Hydrocarbon Receptor for Primary Sclerosing Cholangitis

１．研究成果実績の概要

[1]PSC モデルマウスであるDDC による薬剤誘発性胆管炎マウス、胆汁うっ滞性胆管炎を呈するMDR2 KO マウスにおいて、青黛投与により胆管障害が軽減することを見出した。AhR KO マウスを用いた検討では青黛の効果はAhR 依存的であることが示された。また、AhR ligand であるIndigo およびI3C の投与でも胆管障害が同様に軽減することを見出した。さらに、タモキシフェン投与により腸管および胆管上皮特異的にAhR　を欠損するマウスであるvillin cre ERT2/AhR flox マウスでの検討では、AhR ligand の胆管障害抑制効果はキャンセルされなかった。
[2]PSC モデルマウス肝臓内免疫細胞の解析では、ヒトPSC 患者に特徴的である肝臓内IL-1b 産生性マクロファージ・Th17 細胞・IFNg産生性 gδ 陽性 T 細胞の浸潤が AhR ligand 投与により抑制されることを見出した。また、腸炎モデルマウスにおける青黛の効果はIL22 産生性ILC3 細胞および制御性T 細胞(Treg)などが関与するが、PSC モデルマウスにおけるAhR ligand の胆管障害抑制効果はILC3 の欠如する RORgT KO マウスやTreg の欠如するRAG2 KO マウスにおいても同様に誘導され、腸炎モデルとは異なった病態制御機構の存在が示唆された。
[3]PSC モデルマウスにおいて、腸管除菌にてAhR ligand の胆管炎抑制効果はキャンセルされ、AhR リガンド投与により胆汁酸合成経路におけるAlternative　pathway　の合成酵素の活性化および代謝産物の増加が認められ、AhR ligand の胆管障害抑制効果に腸内細菌および胆汁酸の関与が示唆された。
これら予備検討の結果から、AhR リガンドが新たな機構によるPSC 病勢抑制効果を有する可能性が見出され、さらなる検討を進めている。先行研究で同定されたPSC 疾患特異的腸内細菌Kp の死菌による刺激ではPSC 患者末梢血単球のIL-1b 産生が誘導されるが、本研究でAhR ligand のKp 死菌刺激による単球IL-1b 産生能抑制効果を検証する。

２．研究成果実績の概要（英訳）

[1] In PSC model mice, including drug-induced cholangitis mice treated with DDC and MDR2 KO mice displaying cholestatic cholangitis, administration of Qing Dai was found to ameliorate bile duct injuries. Studies using AhR KO mice demonstrated that the effects of Qing Dai are AhR-dependent. Similarly, administration of the AhR ligands Indigo and I3C also resulted in comparable alleviation of bile duct injuries. Furthermore, in villin cre ERT2/AhR flox mice, which lack AhR specifically in the intestinal and bile duct epithelia due to tamoxifen administration, the bile duct protective effects of AhR ligands were not abrogated.
[2] Analysis of intrahepatic immune cells in PSC model mice revealed that administration of AhR ligands suppressed the infiltration of liver IL-1β-producing macrophages, Th17 cells, and IFNγ-producing $\gamma\delta$ positive T cells, which are characteristic of human PSC patients. While the effects of Qing Dai in colitis model mice involve IL-22 producing ILC3 cells and regulatory T cells (Tregs), the bile duct protective effects of AhR ligands in PSC model mice were induced even in the absence of ILC3 in RORγt KO mice and Tregs in RAG2 KO mice, suggesting a different pathogenic control mechanism from that in colitis models.
[3] In PSC model mice, the bile duct protective effects of AhR ligands were negated by intestinal sterilization, and administration of AhR ligands was observed to activate enzymes of the alternative bile acid synthesis pathway and increase their metabolic products, suggesting the involvement of intestinal bacteria and bile acids in the protective effects of AhR ligands against bile duct injuries. These preliminary investigations suggest that AhR ligands may possess a novel mechanism for suppressing PSC progression, prompting further research. While stimulation with killed Klebsiella pneumoniae (Kp), a gut bacterium specifically associated with PSC, induces IL-1β production in peripheral blood monocytes of PSC patients, this study aims to examine the inhibitory effects of AhR ligands on monocyte IL-1β production capability following stimulation with heat killed Kp.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名（著者・講演者）	発表課題名（著書名・演題）	発表学術誌名（著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月（著書発行年月・講演年月）
Ichikawa M, Nakamoto N, Taniki N, Kanai T et al.	Bacteriophage therapy against pathological Klebsiella pneumoniae ameliorates the course of primary sclerosing cholangitis.	Nat Commun	05 June 2023