

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2045 号

Rifaximin prevents ethanol-induced liver injury in obese KK-Ay mice through modulation of small intestinal microbiota signature

(リファキシミンによる小腸細菌叢の変化を介したアルコール性肝障害抑制効果：肥満 KK-Ay マウスを用いた検討)

北川 隆太 (きたがわ りゅうた)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

肥満マウスのエタノール (EtOH) 慢性摂取・胃管投与肝障害モデルに難吸収性抗菌薬リファキシミン (RFX) を投与し、肝病態への影響を評価した。8 週令雌性 KK-A<sup>y</sup> マウスに EtOH 5% Liber-Decali 食を 10 日間与え、11 日目に 4 g/kg BW の EtOH を経胃投与した (EtOH 群)。デキストリン置換したものを対照群とした。一部のマウスは EtOH 慢性投与中に RFX (0.1 g/L) を投与した。肝組織中の 4-HNE を免疫染色で評価し、TNF $\alpha$ 、IL6、IFN $\gamma$ 、CCL2 (C-C motif chemokine 2)、toll-like receptor (TLR) 2、TLR4、cluster of differentiation (CD)-14 および H0 (heme oxygenase)1 の mRNA を RT-PCR で評価した。Western blot で肝組織中の CYP (cytochrome P450) 2E1 を定量した。胃管投与前の小腸内残渣に対して 16S rRNA シークエンス解析で質的評価を、好気・嫌気培養 24 時間後のコロニー数で量的評価を行った。胃管投与 6 時間後に EtOH 群は著明な肝細胞脂肪変性を呈し、血清 ALT 値が 229 $\pm$ 14 IU/L に上昇したが、RFX 投与で脂肪変性は抑制され、ALT 値も 95 $\pm$ 10 IU/L と有意に低下した。EtOH 群では 4-HNE (4-hydroxy-2-nonenal)、TNF $\alpha$ 、IL6、IFN $\gamma$ 、CCL2、TLR2、CD-14 および H01 が対照群より有意に上昇し、RFX 投与で有意に低下した。一方、TLR4 は EtOH 群で対照群より有意に上昇したが、RFX 投与では変化しなかった。小腸内細菌数は EtOH 群で対照群より有意に増加したが、RFX 投与で菌量は変化しなかった。一方、細菌叢は対照群で 51 $\pm$ 11% を占めた *Lactobacillales* 目が EtOH 群で 3 $\pm$ 1% と激減し、代わりに対照群で 12 $\pm$ 10% の *Erysipelotrichales* 目が EtOH 群で 68 $\pm$ 6% と著増した。RFX 投与により *Erysipelotrichales* 目の割合は 1% 未満に減少し、*Bacteroidales* 目の割合が EtOH 群の 9 $\pm$ 2% から 50 $\pm$ 16% に増加した。RFX は EtOH による小腸内細菌全体の菌量には影響しない一方で、細菌叢の構成を劇的に変化させ、細胞内ストレスの抑制を介してアルコール性肝障害の進展を抑制した。小腸細菌叢の改変がアルコール性肝炎発症の重要なプロセスであり、RFX による肝障害抑制の標的である可能性が示された。