

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)

#### 論文審査結果の要旨

本論文は、アルコール性肝障害の誘因として小腸細菌叢の変化に着目し、肥満モデルマウス (KK-A<sup>y</sup>マウス) によるアルコール性肝障害モデルに対するリファキシミン (RFX) の治療効果について検証したものである。エタノール (EtOH) 投与により上昇した炎症性サイトカインが RFX 投与で抑制される事で EtOH による酸化ストレスの上昇が低減され、アルコール性脂肪性肝炎の進展が抑制された。EtOH 投与により小腸内細菌は対照群と比較して過増殖を示したが、RFX は菌量には影響しなかった。一方、慢性的な EtOH 摂取は小腸細菌叢の過半数をグラム陽性菌である *Erysipelotrichales* 目に誘導したのに対して、RFX 投与は *Erysipelotrichales* 目を劇的に減少させ、*Bacteroidales* 目が半数を占める状態に変化させた。グラム陽性菌の菌体成分の受容体である toll-like receptor (TLR) 2 の mRNA レベルでの発現は EtOH 投与で増加し、RFX 投与で抑制された。本研究は EtOH 投与が小腸細菌叢を大きく改変することを示すと共に、RFX 投与が EtOH で増加した菌種を減少させ、小腸細菌叢の変化を介して細胞内ストレスを低減し、アルコール性肝障害の進展抑制に至ったことを明らかにしたという点で評価できる。また、小腸細菌叢の改変という新たな治療の可能性を示し、臨床的にも意義ある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。