研究・調査報告書

| 分類番号 | | 報告書番号 | 担当 |
|---|---|---|---|
| B-500 | B-540 | 20-255 | 元高崎健康福祉大学　八田愼一 |

**題名（原題／訳）**

Alcoholic fatty liver disease inhibited the co-expression of Fmo5 and PPARα to activate the NF-κB signaling pathway, thereby reducing liver injury via inducing gut microbiota disturbance.
アルコール性脂肪性肝疾患は Fmo5 と PPARα の共発現を阻害して NF-κB 情報伝達経路を活性化し、腸内細菌叢の混乱による肝障害を促進する

**執筆者**

Kong L, Chen J, Ji X, Qin Q, Yang H, Liu D, Li D, Sun M.

**掲載誌**

J Exp Clin Cancer Res. 2021; 40(1):18. doi: 10.1186/s13046-020-01782-w.

| キーワード | PMID: |
|---|---|
| アルコール性脂肪性肝疾患 AFLD、Fmo5、PPARα、NF-κB、腸内細菌叢 | 33413501 |

**要　旨**

**目的**：アルコール性脂肪性肝疾患（AFLD）は長期の多量飲酒で生じ、可逆的な状態のアルコール性肝疾患であるが、効果的な治療法はまだ確立されていない。腸内細菌叢は多様な微小生態系で、アルコール性脂肪肝と腸内細菌叢の変化との密接な関連が示されている。アルコールによるディスバイオーシス［dysbiosys、腸内菌共生バランス失調］と炎症応答は AFLD の発症で重要である。本研究は、AFLD における腸内細菌叢不均衡で生じる炎症応答の機序について検討を加え、さらに、関連が見出された Fmo5［フラビン含有モノオキシゲナーゼ 5］の AFLD での病理的役割を AFLD モデルマウスおよびモデル細胞で解析した。

**方法**：マイクロアレイデータベース GSE8006（腸管）と GSE40334（肝臓）から発現プロフィールを取得し、AFLD 相関モジュール［遺伝子群］を WGCNA 解析で同定した。遺伝子相互作用は GO 機能解析と KEGG 経路解析で、タンパク質相互作用は PPI ネットワーク分析で解析した。AFLD マウスモデルは、雄性 C57BL/6J マウスに高脂肪食と共にエタノール Lieber-DeCarli 液体飼料を 12 週間投与して作成した。また、Fmo5 欠損（$Fmo5^{-/-}$）マウスを使用して Fmo5 の機能を解析した。マウス細菌叢の AFLD による変化は、マウス盲腸内容物あるいは糞便から DNA を調製して 16S rDNA シークエンスを行い解析した。タンパク質発現はウエスタンブロット法で、血清炎症性サイトカインは ELISA 法で、脂肪滴はオイルレッド染色で、アポトーシスは TUNEL 法で、ROS レベルはフローサイトメトリー法で、NF-κB p65 の核移行は免疫蛍光染色法で解析した。ヒト肝細胞株 L02 細胞（*in vitro*）での PPARαと Fmo5 の共発現は免役沈降法で測定した。

**結果**：AFLD による主要な発現変動遺伝子として Fmo5 が認められ、腸内細菌叢や PPAR 情報伝達経路との密接な関連が示された。また、AFLD の腸内細菌叢機能は PPAR 情報伝達経路と関連していた。AFLD で、腸内細菌叢の細菌門の変化（バクテロイデスの減少とフィルミクテスの増加）が生じた。AFLD モデルの L02 細胞とマウスで、Fmo5 と PPARαの共発現は低下した。Fmo5 と PPARαの発現抑制（$Fmo5^{-/-}$マウスあるいは L02 細胞での RNA 干渉）で、アポトーシスと炎症応答の誘導、肝障害の促進、NF-κB 情報伝達経路の活性化が生じ、*in vivo* および *in vitro* で AFLD が悪化した。Fmo5 と PPARαの発現低下による AFLD の悪化は、NF-κB 阻害剤の処置で消失した。

**結論**：本研究の結果は、AFLD は腸内細菌叢の不均衡を生じ、肝臓での Fmo5 と PPARαの共発現を低下させることを示している。Fmo5 と PPARαの共発現は、NF-κB p65 の核移行を阻害して NF-κB 情報伝達経路を抑制し、AFLD による肝障害、アポトーシス、炎症応答を軽減していることが示唆される。