研究・調査報告書

| 分類番号 | | 報告書番号 | 担当 |
|---|---|---|---|
| B-500 | | 21-247 | 元高崎健康福祉大学　八田愼一 |

**題名（原題／訳）**

TLR4 deficiency affects the microbiome and reduces intestinal dysfunctions and inflammation in chronic alcohol-fed mice.
慢性アルコール投与マウスで TLR4 欠損はマイクロバイオームに影響を与え腸機能不全と炎症を抑制する

**執筆者**

Cuesta CM, Pascual M, Pérez-Moraga R, Rodríguez-Navarro I, García-García F, Ureña-Peralta JR, Guerri C.

**掲載誌**

Int J Mol Sci. 2021; 22(23):12830. doi: 10.3390/ijms222312830.

| キーワード | PMID: |
|---|---|
| アルコール、TLR4、腸内細菌叢 microbiota、16S rRNA、炎症 | 34884634 |

**要　旨**

**目的**：慢性的なアルコール乱用は、粘膜と上皮の無傷性の障害を伴った腸管の炎症性応答や腸マイクロバイオーム［腸内細菌叢と遺伝子］のディスバイオシス（DB、dysbiosis）［腸内菌共生バランス失調］を生じる。しかし、エタノール効果における腸内細菌の役割と、これらの微生物が免疫系とどのように相互作用するかは十分に理解されていない。我々は脳とグリア細胞の TLR4 の活性化がエタノールによる炎症反応に関与していることを報告した。本研究は、TLR4 がエタノールによる腸炎症反応を変えるかどうか、TLR4 応答が腸内細菌叢の状態に影響を与えるかどうか検討した。

**方法**：TLR4 欠損（TLR4-KO）マウスと対照（WT）マウスを使用し、エタノール（10%$^{v}/_{v}$）を液体飼料で 3 ヶ月投与し、マウスから調製した糞便の 16S rRNA と脳および結腸の mRNA を解析した。mRNA は RT-qPCR 法で測定した。

**結果**：WT マウスでの慢性アルコール消費は腸内細菌叢の多様性を低下し、DB を生じた。同様に、エタノールは WT マウスの結腸でいくつかの炎症性遺伝子（IL-1β、iNOS、TNF-α）と炎症に関連するマイクロ RNA（miR-155-5p、miR-146a-5p）や炎症関連インテレクチン 1（ITNL1）遺伝子の発現を増加し、腸管透過性に関連するカドヘリン 1（CDH1）［細胞接着関連］と CFTR［上皮細胞塩素イオンチャンネル］の遺伝子発現を減少した。WT マウスへのエタノール投与で見られたこれらの変化は、エタノール投与 TLR4-KO マウスでは見られなかった。TLR4-KO マウスは WT マウスとは異なった腸内細菌叢（*Dubosiella* と *Faecalibaculum* の増加、*Alistipes* の減少）を示し、これらは変化はエタノールによる免疫系の活性化と腸無傷性の障害に対して抑制性であった。

**結論**：本研究の結果は、TLR4 はアルコール消費で生じる DB と炎症応答に関与する腸内細菌叢の重要な調節因子であることを示し、TLR4 欠損で、炎症を低下する腸内細菌叢の表現型が誘導されることを示唆している。