

論文内容要旨

報告番号	甲栄第 301 号	氏名	相澤 心太
題目	Effects of the loss of maternal gut microbiota before pregnancy on gut microbiota, food allergy susceptibility, and epigenetic modification on subsequent generations. (妊娠期前の母親における腸内細菌叢の喪失が以降の世代の腸内細菌叢、食物アレルギー発症、エピゲノム修飾に与える影響について)		
<p>妊娠期の母親を取り巻く環境は子供の出生後の健康に影響することが分かっている。この影響には生体のエピゲノム修飾、中でもDNAメチル化の変化が関与すると考えられている。腸内細菌叢は短鎖脂肪酸などを介して宿主のエピゲノム修飾に影響する重要な環境因子である。その影響は宿主の免疫細胞におけるエピゲノム修飾の変化に寄与し、制御性T細胞のマスター転写因子であるForkhead box protein 3 (Foxp3)のDNAメチル化の変化は宿主の食物アレルギー発症に関連する。しかし、妊娠期前の母親の腸内細菌叢の変化が、子供やその後の世代の食物アレルギー発症やエピゲノム修飾の変化に与える影響は不明な点が多い。そこで妊娠期前の抗菌薬の使用による菌叢の喪失が仔(F1)や孫(F2)に与える、腸内細菌叢、食物アレルギー発症、エピゲノム修飾への影響について検討した。モデルマウスとして妊娠期母体環境によるDNAメチル化変化が準安定的な遺伝子領域であるintracisternal A-particle (IAP)を有するagouti viable yellow miceと、アレルギー感受性の高いBALB/cマウスの戻し交配により作成したマウスを用いた。妊娠前の抗菌薬投与を行い、その仔であるF1マウス、また同一雌性F1マウスの交配による孫マウスをF2マウスとして、腸内細菌叢、食物アレルギー感受性、DNAメチル化の変化について評価した。母親への抗菌薬投与はF1マウスの腸内細菌叢を大きく変化させ、主に酪酸産生に関連する代謝経路を有する腸内細菌群の有意な減少が見られた。しかし、F2では各群の菌叢の差異は減少した。抗菌薬投与を行った母親から生まれたF1マウスは酪酸産生菌の減少に並行して盲腸内容物中の酪酸濃度が減少した。しかし、食物アレルギー発症、抗原特異的IgE濃度はF1、F2マウスの各群で差異を示さなかった。腸管粘膜固有層リンパ球における全体的なDNAメチル化度合いには差異が見られず、Foxp3遺伝子やIAP領域のDNAメチル化には各群で差異を示したが、モデルマウスの安定性や評価方法から領域特異的な変化である可能性が高かった。抗菌薬投与を行った母親から生まれたF1マウスではアレルギー試験前の糞便排泄量の増加が見られた。腸管内のセロトニン代謝やコルチコトロピン受容体の発現変化から環境ストレスへの反応性の変化が示唆された。以上の結果より、妊娠期前の腸内細菌叢の喪失はF1マウスに対する影響が大きく、食物アレルギー発症やDNAメチル化への影響は少ないということが明らかになった。</p>			