

報告番号	甲 栄 第 301 号	氏名	相澤 心太
審査委員	主査 酒井 徹 副査 竹谷 豊 副査 赤川 貢		
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)		
著者	Shinta Aizawa, Takashi Uebanso, Takaaki Shimohata, Kazuaki Mawatari, Akira Takahashi		
	令和 5年 3月 17日 <i>Bioscience of Microbiota, Food and Health</i> に受理済		
要旨	<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おり、生体の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、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。 </p> <p> 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マウスと、アレルギー感受性の高いBALB/cマウスの戻し交配によりマウスを作成した。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。 </p> <p> 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、それに並行して盲腸内容物中の酪酸濃度が減少した。しかし、F2では各群の菌叢の差異は減少し、短鎖脂肪酸濃度に差異は見られなかった。また、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、IAP領域や制御性T細胞マスター転写因子である forkhead box protein 3 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、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。 </p> <p> 本研究では、妊娠期前の抗菌薬投与に関する仔への影響と安全性を示しており、将来的に妊娠期の母体環境と子の健康に関して重要な基礎研究であると考えられたため、博士(栄養学)に値するものと判定した。 </p>		