

論文内容要旨

報告番号	甲 栄 第 277 号	氏名	吉本 亜由美
題 目	<p>Effect of prenatal administration of low dose antibiotics on gut microbiota and body fat composition of newborn mice (胎生期の低用量抗菌薬摂取が、子の腸内細菌叢や体脂肪組成に及ぼす影響)</p>		
<p>子どもの健康には、遺伝的素因と環境的素因が関与している。特に胎生期の母親の環境は、胎児の出生後の健康との関連が深い。例えば、胎生期の母親が低栄養状態であると、生まれてくる子どもが将来的に肥満や糖尿病にかかるリスクが上昇することが報告されている。胎生期の喫煙は、出生時低体重や発育障害など身体的悪影響を及ぼすリスクが高まる。また、胎生期の薬物の一種であるコカインの摂取は、子どもの低酸素症及び成長阻害をもたらすと報告されている。このように胎生期の環境が成長後の子どもに影響することは、「成人病胎児期発症起源説 (Barker 説)」で指摘されている。</p> <p>腸内細菌は健康と病気に深く関与することが広く知られている。腸内細菌は様々な生理活性物質を産生したり、免疫を刺激するなど生体に欠かせない重要な役割をもつ。周産期の抗菌薬使用や帝王切開による早期の腸内細菌叢の変化は、子の体重増加のリスクを高めることが報告されている。また、離乳期に低用量抗菌薬をマウスに投与することで、体脂肪量が増加し腸内細菌叢が変化したことが報告されている。以上より、出生直後や離乳期といった早期の腸内細菌叢の変化は、宿主の細菌叢や体組成に影響を及ぼすことが明確となった。</p> <p>しかし、妊娠期の抗菌薬曝露が生まれてくる子の健康状態に及ぼす影響については不明である。本研究では妊娠期のマウスに低用量抗菌薬を摂取させ、出生後の子マウスへの影響について検討した。</p> <p>妊娠マウスは、Control 群と Antibiotics 群にグループ分けをした。Antibiotics 群は、Penicillin V、Chlorotetracycline、Vancomycin の 3 種類の抗菌薬を混合し、1 µg/g BW/日の摂取量となるよう計算し投与した。抗菌薬投与は交配 1 週間前から開始し、子マウス出生後に中止した。子マウスは離乳まで母親と同ゲージで飼育し、離乳以降は通常食と通常飲水で飼育した。飼育期間中は毎週体重を測定し、8 週齢時に雄マウスの糞便を採取した。12 週齢時に雄マウスの体組成を CT を用いて解析した。13 週齢時に解剖を行い、肝臓、血液、盲腸内容物、糞便を採集した。</p> <p>母親マウスの体重、摂食量、飲水量について 2 群間に有意な差はみられなかった。糞便中細菌叢について、細菌量の違いはみられなかったが、Firmicutes 門菌の組成が変化した。</p> <p>子マウスの体重について、2 群間で有意な差はみられなかった。8 週齢時の糞便中細菌量解析において、Antibiotics 群の Firmicutes 門菌とそれに属する Clostridia4 属菌及び Clostridia14a 属菌が Control 群に比べて有意に増加した。Denaturing Gradient Gel Electrophoresis(DGGE)の解析結果より Eubacteria に関して個体間のバラつきがみられた。これは個体によって細菌叢が異なることを示すが、Antibiotics 群のプロットは極めて近似した結果となった。また、2 群間の個体差に有意差が認められた。CT により体脂肪率を測定したところ、Antibiotics 群で高値を示した。8 週齢時に細菌叢の違いがみられたことから、菌種・菌量と体脂肪率の関連を調べるために相関解析を行った結果、体脂肪率と 8 週齢時の Clostridia 属菌との間に有意な正の相関が認められた。腸内細菌の産生物質である短鎖脂肪酸の定量解析を行ったところ、2 群間で有意な差は認められなかった。</p> <p>以上より、妊娠期の母親マウスに低用量抗菌薬を投与すると、子マウスの Firmicutes 門菌量、Clostridium 属菌量が増加し、体脂肪率が高値を示した。ゆえに、胎生期の低用量抗菌薬摂取は、出生後の子の細菌叢や体組成に影響を及ぼすと考えられる。</p>			

報告番号	甲 栄 第 277 号	氏名	吉本 亜由美
審査委員	主査 竹谷 豊 副査 二川 健 副査 湯本 浩通		
題目	Effect of prenatal administration of low dose antibiotics on gut microbiota and body fat composition of newborn mice (胎生期の低用量抗菌薬摂取が、子の腸内細菌叢や体脂肪組成に及ぼす影響)		
著者	Ayumi Yoshimoto, Takashi Uebanso, Mutsumi Nakahashi, Takaaki Shimohata, Kazuaki Mawatari, Akira Takahashi		
	平成 30 年 3 月 発行 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 第 62 巻第 2 号 155 ページ~160 ページに発表済		
要旨	<p>子どもの健康には、遺伝的素因と環境的素因が関与している。環境因子の中でも、胎生期の負の環境負荷が、出生後の子の疾病リスクを上昇させることが報告されている。本研究では胎生期の母体の腸内環境に着目した。</p> <p>腸内細菌は、様々な生理活性物質を産生したり免疫を刺激するなど、生体に欠かせない重要な役割をもつ。周産期から離乳期にかけての抗菌薬使用は、子どもの腸内細菌叢を変化させ、体重増加のリスクを高めることが報告されている。すなわち、周産期、出生後早期の腸内細菌叢の変化は、宿主の細菌叢や体組成への影響が大きいと考えられている。しかし、妊娠期のみの抗菌薬曝露が生まれてくる子の健康状態に及ぼす影響については不明な点が多い。そこで本研究では妊娠期のマウスに低用量抗菌薬を投与し、出生後の仔マウスへの影響について検討した。</p> <p>母親マウスは、Control 群と Antibiotics 群に分け、Antibiotics 群は、Penicillin V、Chlorotetracycline、Vancomycin の 3 種類の抗菌薬を 1 µg/g BW/日の摂取量となるよう、交配 1 週間前から出産まで投与した。仔マウスは離乳まで母親と同ゲージで飼育し、離乳以降は通常食で 13 週齢まで飼育した。飼育期間中は毎週体重を測定し、8 週齢時に糞便を採取、12 週齢時に体組成を測定した。13 週齢時に解剖を行い、肝臓、血液、盲腸内容物、糞便を採集した。</p> <p>飼育期間中の母親マウスの体重、摂食量、飲水量について 2 群間に有意な差はみられなかったものの、糞便中の <i>Firmicutes</i> 門菌の組成が変化した。飼育期間中の仔マウスの体重変化は、雌雄ともに 2 群間で有意な差はみられなかった。しかしながら、雄マウスの体脂肪率は Antibiotics 群において Control 群と比較して有意に高値を示した。仔の細菌叢を Denaturing Gradient Gel Electrophoresis 解析で検討した結果、8 週齢時の糞便中細菌叢組成が Control 群と Antibiotics 群で異なっていた。各種細菌グループの存在量を RT-PCR により検討した結果、<i>Firmicutes</i> 門菌とそれに属する <i>Clostridia4</i> 属菌及び <i>Clostridia14a</i> 属菌が Antibiotics 群において有意に高値を示した。変化した細菌グループと体脂肪率の相関解析を行った結果、体脂肪率と <i>Clostridia4</i> 及び <i>14a</i> 属菌との間に有意な正の相関が認められた。</p> <p>以上より、妊娠期の母親マウスへの低用量抗菌薬投与が、仔マウスの細菌叢と体組成に影響を及ぼすことが明らかとなった。本研究は、胎生期の環境因子と出生後の健康状態との関連性を一部解明したものであり、母子保健の向上に有用な知見が得られたことから、博士(栄養学)に値するものと判定した。</p>		