

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2666 号

Effects of alteration in the postnatal gut microbiota of fetal growth restriction rat model

胎児発育不全が生後の腸内細菌叢形成に及ぼす影響

荒井 美輝 (あらい よしてる)

博士 (医学)

論文内容の要旨

現在、わが国の低出生体重児の割合は 9.4% (2019 年) と先進国の中でも高い水準で推移している。低出生体重児になる原因の一つとして、妊娠母体の低栄養や高齢出産に伴う胎児発育不全 (fetal growth restriction: FGR) が考えられる。FGR を伴って出生した児は、将来の生活習慣病発症リスクとなることが明らかになりつつある。他方、ヒトの腸内細菌叢の乱れが肥満や糖尿病をはじめとする、種々の疾患と関係していることが報告されている。しかし、これまで FGR と腸内細菌叢との関係を検討した報告は少ない。ヒトでは成人期までの検討が容易でないため、妊娠母体蛋白制限による FGR モデルラットにおける腸内細菌叢解析と短鎖脂肪酸測定を行い、対照群と比較した。妊娠 Sprague-Dawley ラットに、出産までの間 7% に蛋白制限した餌を摂取させ、FGR モデルを作成した。対照群には 21% 蛋白量の通常餌を与えた。出生した仔ラットの 2 週齢から 11 週齢までの便を採取し、各検体から DNA を抽出し、16S rRNA 遺伝子を対象としたアンプリコンシーケンスによって腸内細菌叢を解析した。同様に作成した別個体の FGR モデルを用いて、2 週齢の虫垂内容物を採取して短鎖脂肪酸を測定した。FGR 群の平均出生時体重 \pm SD (5.25 ± 0.32 g, $n=13$) は、対照群 (6.64 ± 0.36 g, $n=10$) より有意 ($p < 0.05$) に低値であった。腸内細菌叢解析は各群雄 4 匹ずつを対象とし、2 週齢でのみ有意 ($p < 0.05$, $q < 0.1$) な違いが認められた。2 週齢の FGR 群において、病原性細菌である *Enterococcus* や *Enterobacteriaceae* が増加し、腸粘膜の粘液層形成に関与する *Akkermansia* が減少する傾向があった。また、*Blautia* や *Clostridium*, *Eubacterium* などの酢酸および酪酸を産生する菌の占有率に群間で差がみられ、虫垂内容物における短鎖脂肪酸測定では、FGR 群は対照群と比較して酢酸が有意 ($p < 0.05$) に減少し、酪酸は増加した。母体蛋白制限による FGR モデルラットにおいて、生後早期の腸内細菌叢および短鎖脂肪酸が対照群と異なることを明らかにした。FGR は成人期における慢性疾患のリスクであり、本研究で示した腸内細菌叢の変化との直接的な関連について更に検討する必要がある。