

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)

#### 論文審査結果の要旨

本論文は、胎生期の低栄養環境が生後の腸内細菌叢形成に変化を及ぼすことを明らかにした臨床的に意義ある論文である。ヒトでは成人期までの観察が容易でないため、ラットモデルを用いた研究デザインで実施された。腸内細菌叢は様々な母子環境の影響を受けるが、本論文の検討は妊娠母体の低蛋白栄養以外の背景を同一条件にして行われた。平均出生時体重 (5.25g) は対照群 (6.64g) に比べ有意 ( $p < 0.05$ ) に低値であり、胎児発育不全モデルとして妥当である。腸内細菌叢解析では、生後早期の離乳前において対照群と細菌叢が有意 ( $p < 0.05$ ,  $q < 0.1$ ) に異なる点が示された。*Enterococcus* および *Enterobacteriaceae* などの病原性細菌が増加していることや、*Clostridium* や *Eubacterium* などの短鎖脂肪酸を産生する菌の占有率の変化は特筆すべきことであった。腸粘膜のムチン層形成に関与している *Akkermansia* が、母体蛋白制限による胎児発育不全によって減少していることも特徴的な結果であった。また、虫垂における腸内細菌の代謝産物である短鎖脂肪酸の濃度にも相違がみられた。母体蛋白制限による胎児発育不全によって2週齢の仔ラットの虫垂における酢酸が有意 ( $p < 0.05$ ) に減少し、酪酸が増加している結果は、過去の報告を踏まえると宿主にとって好ましくない変化であると考察された。胎児発育不全が将来の生活習慣病など慢性疾患のリスクとなることは広く認知されてきており、その病態に腸内細菌叢の変化が関与していることが本研究結果から示唆される。腸内細菌叢の生後早期の変化を良い方向に導き、正常化することによって、児の疾病予防に繋げることが期待される。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。