

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	感覚統合科学領域 耳鼻咽喉・頭頸部外科学 野村彩美
(論文題目) Relationship between gut microbiota composition and sensitization to inhaled allergens (腸内細菌叢の構成と吸入性抗原感作との関係)	
(内容の要旨) 背景 近年、先進国においてアレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎、気管支喘息などのアレルギー疾患の患者が急増している。これは衛生仮説や、生活習慣の変化に伴う腸内細菌の乱れ(Dysbiosis)が一因であると考えられている。そこで、 <i>Bifidobacterium</i> や <i>Lactobacillus</i> などの乳酸産生菌や酢酸産生菌を摂取して腸内細菌叢の乱れを改善することで、アレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎、気管支喘息の症状が改善したという報告あり、注目を浴びている。しかし、腸内細菌叢が吸入性抗原の感作にどのように関与しているかを明らかにした報告はほとんどないため、本研究で検討し、報告した。 方法 2016 年に行われた岩木健康増進プロジェクト健診への参加者 1148 名のうち、データが不足した 39 名を除外した 1109 名を解析対象とした。血液学的分析として、スギやハウスダスト(HD1)に対する抗原特異的 IgE を immuno CAP 法を用いて測定し、それぞれ class0 を未感作群、class1 以上を感作群と分類した。便サンプルは 16S rRNA を用いて細菌のリード数を測定し、全体のリード数からそれぞれの細菌の割合を算出した。今回は腸内細菌の系統学的分類に基づく Order (目) のレベルにおいて解析を行った。腸内細菌が抗原感作の有無に与える影響を単変量解析および多変量解析を用いて検討し、感作との関連が考えられた Bacteroidales、Bifidobacteriales、Lactobacillales をそれぞれ中央値で高値群と低値群に分けて、3 種類の腸内細菌から 2 種類を組み合わせた 4 群間で、好酸球数、総 IgE、スギや HD1 の感作率に有意差があるかを Turkey の検定で検討した。いずれも SPSS を用いて $p < 0.05$ を有意差があると判断した。 結果 腸内細菌の割合や吸入性抗原の感作率は年齢層別で変化していたため、年齢による影響を減らすため 20～49 歳と 50 歳以上に分けて検討を行った。単変量解析の結果では、スギまたは HD 感作の有無と Bacteroidales ならびに Lactobacillales が関与する可能性が示唆された。多変量解析では、20～49 歳でスギの感作群は Bacteroidales が有意に高値で、Bifidobacteriales が低い傾向があった。一方、HD の感作群は 20～49 歳では Lactobacillales が有意に低く、50 歳以上では Bacteroidales が高い傾向があった。以上の結果から、Bacteroidales は感作の促進と、Lactobacillales は感作の抑制に関与すると考えられた。さらに、Bacteroidales、Lactobacillales、Bifidobacteriales を低値群と高値群に分け、2 種類を組み合わせで解析をおこなった結果では、好酸球数、総 IgE、スギ抗原感作には有意差はみられなかった。しかし、HD の感作に関しては、20～49 歳で、Bacteroidales が高値かつ Lactobacillales が低値な群は、Bacteroidales が低値かつ Lactobacillales が高値な群に比べて有意に感作率が高かった。また、Bifidobacteriales と Lactobacillales がともに高値な群は、両者ともに低値な群に比べて有意に HD の感	

作率が低かった。50 歳以上では、Bacteroidales が低値かつ Bifidobacteriales が高値な群は Bacteroidales が高値かつ Bifidobacteriales が低値な群に比べて有意に HD の感作率が低かった。

考察

本研究の結果から、Lactobacillales と Bifidobacteriales の共生は、吸入性抗原の感作に抑制的に働き、Bacteroidales は促進的に働く可能性が示唆された。*Lactobacillus* は、IL-12 の産生を介して Th1/Th2 のバランスを改善する作用や、調整性 T 細胞の働きを高めて過剰な免疫応答を抑制する作用があると考えられている。また、*Bifidobacterium* にも Th1/Th2 のバランスを整える働きがあると言われており、今回の結果は、これらの報告と矛盾しない結果であった。

一方、今回の結果からは Bacteroidales が吸入性抗原感作を促進する働きがある可能性が示唆された。これまでに、Bacteroidales が気管支喘息や花粉症、食物アレルギー疾患の患者で高値であったという報告はあるがその作用機序はいまだ解明されていない。今回感作群で高値だった理由としては、Bacteroidales に Th2 への分化を促進する働きがある可能性や、Lactobacillales や Bifidobacteriales の割合が低いために相対的に割合が高くなった可能性も考えられ、今後の課題と思われる。

また、腸内細菌叢の影響がスギよりも HD 感作により強く表れたのは、非常に興味深いことである。アトピー性皮膚炎は幼少期の腸内細菌叢の影響を強く受けているとされており、HD もその原因の一つである。アトピー性皮膚炎患者は食物アレルギーや通年性アレルギー性鼻炎にも罹患しやすいとされ、いわゆるアレルギーマーチにも腸内細菌が関与しているかもしれない。スギ花粉症もまた幼少期から罹患数が増加しているが、成人期でも感作や発症数が増加しており、腸内細菌叢の影響というよりは抗原曝露の増加がスギ花粉症の感作や発症により強い影響を与えていることが示唆された。

今回の研究では、Lactobacillales の方が Bifidobacteriales よりもアレルギー性鼻炎の感作により強い影響を与えていることが示唆された。Bifidobacteriales が主に大腸に存在しているのに対し、Lactobacillales は免疫系が発達している小腸に存在していることが、その一因として挙げられる。しかし、Bifidobacteriales と Lactobacillales がともに高値である群が HD の感作をより抑制していたことから、乳酸産生菌や酢酸産生菌などがバランスよく腸内に共生していることがアレルギーの抑制に対して有効であると考えられた。

過去に *Bifidobacterium* や *Lactobacillus* の摂取でアレルギー性鼻炎や気管支喘息等の症状が改善すると報告されている。今回の研究の結果は Bifidobacteriales や Lactobacillales などがプロバイオティクスとして吸入性抗原の感作の予防に有効であるという疫学的な裏付けになるかもしれない。