

## 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・頭頸部外科学分野 耳鼻咽喉科学講座 氏名：山口 大夢
<p>(論文題目)</p> <p>Effect of gut microbial composition and diversity on major inhaled allergen sensitization and onset of allergic rhinitis  (腸内細菌叢構成や多様性が主な吸入性抗原感作ならびにアレルギー性鼻炎の発症に与える影響)</p>	
<p>(内容の要約)</p> <p>腸内細菌叢における多様性の低下は、腸内細菌叢の乱れ (Dysbiosis) に繋がり、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患をはじめとする様々な疾患を引き起こすと言われている。今回我々は、2016年の岩木健康増進プロジェクト健診により得られたデータを用いて、主要な吸入性抗原感作やアレルギー性鼻炎発症と腸内細菌叢構成・多様性との関連について検討を行った。</p> <p>2016年のプロジェクト健診参加者を対象とした。immunoCAP法により主要な四項目の吸入性抗原である、スギ花粉、HD1、イネ科・マルチ、雑草・マルチ抗原特異的IgEを測定し、問診表を用いて鼻炎症状の有無を調査した。さらに、便サンプルから細菌のDNAを抽出し次世代シーケンサーによる腸内細菌叢の網羅的解析(16SrRNA解析)を行った。全解析対象者は1092名(男性426名、女性666名)で、いずれかの抗原に感作していたのは572名、すべての抗原に感作していたのは55名、全て未感作であったのは520名であった。いずれかの抗原感作群において鼻症状を発症していたのは352名、未発症であったのが220名であった。各々の群において、腸内細菌叢における<math>\alpha</math>多様性(個体内での均等性)や<math>\beta</math>多様性(個体間での種類性)といった多様性指数について調査した。<math>\alpha</math>多様性指数は種の豊富さ(richness)と均等性(evenness)の要素の重みづけによって、Simpson、Chao1、Shannon、observed speciesが代表的なものとして知られており、今回はそれらを調査した。<math>\beta</math>多様性については、主座標分析(PCoA)を行い次元圧縮により二次元的に各検体の類似性を視覚化し、ANOSIM検定を用いて統計学的に検討を行った。さらに代表的な各細菌グループ(門および目レベル)の占有率についても、SPSS(version.25)を用いて二標本t検定、二項ロジスティック回帰分析を行い調査した。腸内細菌叢における多様性については統計ソフトR(4.0.3)を用いて解析を行った。<math>P&lt;0.05</math>を有意差ありとした。</p> <p>加齢と共に抗原感作率が低下し、腸内細菌叢構成や多様性においても50歳前後で有意に異なっていることが明らかとなったため、年齢層が20-49歳と50歳以上の二群に分けて検討を行った。未感作群と比較して抗原感作群において、いくつかの<math>\alpha</math>多様性指数がどちらの年齢群においても有意に低下していた。また<math>\beta</math>多様性についても、20-49歳の群で、四項目全ての抗原感作群と未感作群で、50歳以上の群ではいずれかおよび全ての抗原感作群と未感作群の間で有意な差異が認められ、これらの2群間では細菌叢の構成が異なることが示唆された。この結果から、腸内細菌叢における多様性低下が主な吸入性抗原感作に影響を及ぼしていることが示唆された。</p> <p>細菌叢構成については、門レベルにおいて未感作群でFirmicutesが高値で、Bacteroidetesが低値であった。Firmicutesは酪酸や酢酸の産生と関係しており、Bacteroidetesの優勢占拠(F/B比低下)は全体の酢酸の産生を減少させ腸管バリアに影響を与えることで腸透過性を亢進させるとされている。これらの細菌による産生物は腸の</p>	

健康と免疫調整において重要な役割を果たすと考えられている。さらに下位のレベルである目レベルでは、**Bacteroidales** の占有率が未感作群で有意に低値であり、多変量解析でも有意差を認めた。また、**Lactobacillales** がいずれの年齢群においても未感作群で高値であり、20-49歳の群においては**Clostridiales**が高値である傾向が認められた。これらの細菌は短鎖脂肪酸として知られており、制御性T細胞を誘導し腸管壁の炎症を防ぐことでアレルギー症状を抑制することが知られている。これらのことから、**Bacteroidales** が感作に促進的に影響し、一方で乳酸菌や酪酸産生菌に属する細菌が抗原感作に抑制的に関係している可能性が示唆された。しかしながら抗原感作群において鼻症状の有無で分けた検討では、細菌叢構成および多様性においていずれも明らかな有意差は認めなかった。これらの結果から腸内細菌叢構成や多様性はアレルギー性鼻炎の感作すなわち **induction phase** には影響を与えるが、発症すなわち **effector phase** との関連は乏しいと思われた。