

(7)

氏名(生年月日)	石 ^{イシ} 原 ^{ハラ} 丈 ^{タケ} 之 ^シ
本 籍	
学位の種類	医学博士
学位授与の番号	乙第716号
学位授与の日付	昭和60年4月19日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	マウスのアナフィラキシー・ショックの発現におよぼす腸内細菌叢の影響 —強制的に腸内細菌叢を形成させたマウスについて—
論文審査委員	(主査) 教授 吉岡 守正 (副査) 教授 滝沢 敬夫, 教授 串田つゆ香

論文内容の要旨

研究目的

腸内細菌叢が宿主の老化、発がん、免疫および感染などと密接に関連していることが知られているが、これらの研究に、無菌動物は有用な手段を提供している。無菌動物は外界からの抗原刺激が極端に少ないため、免疫学的に未発達な動物であるが、汚染による腸内細菌が存在することによって、抗体産生や遅延型アレルギー反応が促進されると考えられている。

本研究は、即時型アレルギーである全身性アナフィラキシーに腸内細菌叢が修飾因子としてどのように作用しているかを、マウスにおけるショック発現を指標として検討することを目的としている。

研究方法

1. 通常環境下において、アナフィラキシーショックの発現率が高いNC系と、低いC3H/He系の両性マウスを用いた。両系統の無菌(Gf)マウスに一定の腸内細菌を強制的に定着させた人工菌叢形成(未知菌叢Af'dおよび既知菌叢Gb)マウスを作製し、Gfマウス、およびGfマウスを普通化した(Cv'd-Gf)マウスとともに実験に用いた。人工菌叢形成マウスについては定着した菌叢の検索を行なった。

2. ショックの発現実験には、卵白アルブミンを抗原とし、マウスに2回(5および6週齢時)背部皮下注射を行ない、7週齢時に感作と同様にして惹起注射し、生死を観察した。

結果および考察

1. NC系マウスの糞便から分離した5菌種(大腸

菌、レンサ球菌、ブドウ球菌、乳酸桿菌、およびバクテロイデス)を投与したGbマウスでは両系統マウスとも菌の定着がみられた。そして、NC系マウスばかりでなく、感受性の低いC3H/He系雌マウスのショック発現が促進され、Gfマウスよりも高い死亡率を示した。

2. C3H/He系マウスの糞便菌叢を投与したAf'dマウスでは両系とも同様に菌叢を形成したが、C3H/He系、NC系雄マウスではショックの発現がGfマウスよりも抑制された。

3. 無菌飼育から通常環境に移し、自然に腸内菌叢を形成させたCv'd-Gfマウスは、両系とも固有の菌叢を形成し、ショック感受性はC3H/He系では低く、NC系では高かった。

4. 以上のことから、腸内菌叢の菌種と菌量は生体のショックに対する感受性を増強または、減弱させる因子となることを示すものとする。

5. Gf, Af'd, Gb, およびCv'd-Gfのいずれの状態においても、雌マウスの方が雄マウスよりも高いショック死亡率を示した。このことは、使用した両系統マウスのショック発現には性差があり、その関与の強さは腸内菌叢の影響より大であるとする。

6. 菌叢および性差のショック感受性修飾機序については、いまのところ明かでない。

結論

アナフィラキシー・ショック誘導に対して、本来感受性の高い、および低い2系統のマウスの腸内菌叢を、

無菌マウスに定着させることによって、いずれの系統のショックの感受性も、菌叢の由来系統の本来の感受性に相似した。本知見は、アレルギー疾患において腸

内常在菌が関与することを示唆するとともに、腸内菌叢の調節によって生体のアレルギー反応を制御する可能性を示している。

論文審査の要旨

本論文は全身性アナフィラキシー感受性の異なる2系統のマウスの腸内菌叢を、無菌マウスの腸内にそれぞれ定着させることによって、受容側の系統の本来の感受性と関係なく、菌叢由来系統の感受性に相似したことから、アレルギー発現の強さに腸内常在菌が関与することを示唆している。学術上価値あるものと認める。

主論文公表誌

マウスにおけるアナフィラキシー・ショック発現におよぼす腸内細菌叢の影響
—強制的に腸内菌叢を形成させたマウスについて—
東京女子医科大学雑誌 第55巻 第1号
27~35頁 (昭和60年1月25日発行)

副論文公表誌

- 1) マウスにおけるアナフィラキシー・ショック発現におよぼす正常細菌叢の影響—無菌マウスと普通化したもと無菌マウスの比較—
東女医大誌 55 (1) 23~26 (1985)
- 2) The ileal loop test on mice which were orally immunized with IF30 (IF30分画で経口免疫したマウスの腸管結紮実験)
Advances in Reserch on Cholera and Related Diarrheas 7~11 (1983)
- 3) Effectiveness of immunization with single and multicomponent vaccines prepared from a common antigen (OEP), protease

and elastase toxoids of *Pseudomonas aeruginosa* on protection against hemorrhagic pneumonia in mink due to *P. aeruginosa* (緑膿菌によるミンクの出る血性肺炎防御におけるプロテアーゼおよびエラスターゼ・トキシドとOEPの単独および混合ワクチンの免疫効果)

- Japan J Exp Med 48 (2) 111~133 (1978)
- 4) Common protective antigen between *Pseudomonas aeruginosa* and *Vibrio cholerae* (緑膿菌とコレラ菌の共通防御抗原)
Japan J Exp Med 49 (5) 383~390 (1979)
- 5) Protection against hemorrhagic pneumonia of mink by *Pseudomonas aeruginosa* multicomponent vaccine (緑膿菌の混合ワクチンによるミンクの出血性肺炎に対する防御)
Japan J Exp Med 49 (3) 199~207 (1979)