

論文審査の要旨

報告番号	甲 第 3069 号	氏名	松井 庄平
論文審査担当者	主査 教授	真鍋 厚史	
	副査 教授	高見 正道	
	副査 准教授	中村 史朗	
(論文審査の要旨)			
<p>学位申請論文「Food anaphylaxis induces oral dysbiosis and IL-33-mediated exacerbation in the intestine (食物アレルギーは口腔ディスバイオーシスを誘導し、腸管内でIL-33を介した症状の増悪を引き起こす。)」について、上記の主査1名、副査2名が個別に審査を行った。</p> <p>食物アレルギーの発症において、ディスバイオーシス(常在細菌叢の病的な構成変化)は増悪因子の1つとされている。食物アレルギーによる腸内環境の変化を引き起こすメカニズムや、口腔内細菌叢とアレルギーの関連は不明である。そこで本研究では、食物アレルギーモデルマウスを作製し、その細菌叢の変化、腸管における免疫応答を評価している。結果として、アレルギーマウスでは、腸管のシトロバクテリ菌の増加、腸管上皮細胞でのIL-33発現の上昇、シトロバクテリ菌経口投与によるアレルギーの悪化および腸管でのTh2細胞の増加とTh17細胞の減少が認められた。また、アレルギーマウスの口腔では、唾液中のIgA濃度ならびにIgA結合細菌の増加が認められた。これらより、アレルギーによる腸内ディスバイオーシスがIgA量を増加させ、唾液中のIgAが口腔内で常在細菌と結合し、口腔内にディスバイオーシスが波及していくことが考えられた、とのことであった。</p> <p>本論文を審査するにあたり、副査の高見委員および中村委員より多くの質問がなされた。以下要約抜粋を示す。</p> <p>高見委員の質問とそれらに対する回答：</p> <p>1. なぜシトロバクテリ菌が食物アレルギーの環境下で出現したと考えるか？ ヘルパーT細胞において、Th1、Th2、Th17細胞などは互いの機能や分化に関わることが知られている。生体内では、Th17応答で集積した好中球の作用により、外来の病原細菌は排除されるが、食物アレルギー状態においてはTh2応答が亢進し、相対的にTh17応答が抑制され、好中球の集積が進まず、シトロバクテリの排除が進みにくくなり、同菌が出現したものと考えられる。</p> <p>2. 細菌の同定にMALDI-TOF-MSを用いた理由は？ 今回解析に使用したMALDI-TOF-MSの利点は、サンプル中の生きた菌のみの同定を行うことができる点である。国内外で広く用いられ、精度が高く信頼性のある方法であり、生菌の腸管に与える影響をより明確にできると考え、この手法を用いた。</p>			

中村委員の質問とそれらに対する回答：

1. アレルギーモデルの確立の成功率はどれくらいか？他の論文で記載は？

他の論文での明確な記載はないが、今回われわれが作製した食物アレルギーモデルマウス確立の成功率はほぼ 100%である。過去の報告を基に作製した食物アレルギーモデルマウスでは、抗原特異的な食物アレルギーの感作が見られないマウスもあったが、抗原である OVA の腹腔内投与量を段階的に増量させて、現在のプロトコルを確立した。

2. インターロイキンのなかで今回 IL-33 に着目した理由は何か？

食物アレルギーでは、腸管上皮細胞から IL-33 が放出され、腸管粘膜固有層において Th2 応答を促進することが報告されている。腸内細菌は腸管上皮細胞と接触することが多く、腸管上皮細胞に対し何らかの形で影響を及ぼしている可能性が高いと考え、今回単離したマウスの腸内細菌と、IL-33 との関連性に着目した。

両副査は、上記を含めた質問に対する回答が、いずれも満足のいくものであることを確認した。

主査 真鍋委員の質問とそれらに対する回答：

1. 食物アレルギーにおいて、IgA が口腔内細菌叢の変化にどのような影響を及ぼしたと考えられるか。

本研究では、食物アレルギーマウスの唾液中の IgA が増加し、口腔内で IgA 結合細菌の割合も増加していることが確認された。過去に、IgA と結合することにより細菌の増殖が抑制されることが報告されている。これらより、IgA 結合細菌の増加により、口腔内細菌叢の構成が変化したことが考えられた。

2. ディスバイオーシスは今後の歯科医療に、どのような点で意味があると考えるか述べてよ。

口腔ディスバイオーシスによる免疫応答の誘導および全身疾患の発症のより詳細なメカニズム解明は、まだ不十分である。今後、解析を進め、結果を得ることで、口腔内細菌叢の改善が、全身疾患の発症の抑制につながることの知見が得られると考える。今後の歯科医療においては有病者患者の増加が予想される。本研究の結果を発展させることで、口腔の管理が全身疾患の治療や予防にも活用できる可能性が示された。

以上、主査真鍋委員は、全委員からの質問に対する回答の妥当性を確認したことによって博士（歯学）学位授与がふさわしいと判断した。