

令和 6 年 9 月 5 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08384

研究課題名（和文）プロバイオティクス摂取が腸管免疫と腸内細菌のトランスジェネレーションへ及ぼす影響

研究課題名（英文）Transgenerational impacts of oral probiotic administration in pregnant mice on offspring gut immune cells and colitis susceptibility

研究代表者

岡田 義清（Okada, Yoshikiyo）

防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・内科学・助教

研究者番号：90531137

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の結果、プロバイオティクス投与の親から得られた仔マウスのみが、対照群に比しCD103陽性樹状細胞数の優位な増加が認められた。制御性T細胞数を検討したところ、仔マウス間において、プロバイオティクス投与の親から得られた仔マウスのみが、対照群に比し制御性T細胞数の優位な増加が認められた。

さらに、得られた仔マウスに潰瘍性大腸炎モデルであるDSS水溶液の投与を行ったところ、プロバイオティクス投与の親から得られた仔マウスのみ有意な炎症スコアの減少が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、親マウスにプロバイオティクスを投与することで増加した免疫細胞は、その仔マウスにトランスジェネレーションされる可能性が示された。これは、妊娠中の発酵食品の摂取が世代を超えて炎症性疾患（IBD）などの予防に効果的である可能性を示唆している。

研究成果の概要（英文）：The study of the impact of environmental factors during pregnancy on fetal development has so far been focused primarily on those negatively affecting human health; however, little is known about the effects of probiotic treatment during pregnancy on inflammatory bowel diseases (IBD). In this study, we investigated whether oral administration of heat-killed probiotics isolated from fermented foods decreased the vulnerability of offspring to IBD. Oral administration of probiotics during gestation induced transgenerational immunomodulatory effects on the gut-associated immune system and resilience to experimental colitis in the offspring. Our results suggest that consumption of fermented foods during pregnancy can be effective in preventing inflammatory diseases such as IBD beyond generation.

研究分野：消化器内科学

キーワード：伝統的発酵食品 細胞 腸内細菌 プロバイオティクス 8インテグリン トランスジェネレーション 炎症性腸疾患 樹状細胞 制御性T

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国では、食生活の欧米化に伴い、味噌、醤油、なれずし、漬物などのプロバイオティクスを含有する可能性がある伝統的発酵食品の摂取量は、減少傾向にあるとされている。その一方で、潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患 (IBD) は、多くの世代において増え続けており、伝統的発酵食品の摂取量との関連性が推察される。

近年、ヒトの胎児期や新生児期におけるさまざまな環境要因が何らかの形で記憶され、成人後の生活習慣病をはじめとする多くの疾患の罹患率に影響を与える可能性 (トランスジェネレーション) が注目され、疫学調査や動物モデルにおいて、それらを裏付けるデータが蓄積しつつある。胎児期や新生児期における環境要因、すなわち親が曝露される環境因子は、内分泌かく乱物質をはじめとする化学物質、極端な低栄養や高脂質などの偏った栄養成分など、ヒトの健康において「負」に働きかける要因が注目されてきた。しかしながら、ヒトの健康へ「正」に働きかける要因と考えられているプロバイオティクス摂取の報告は少ない。

我々は、これまでに日本の伝統的発酵食品である「ふなずし」より独自のプロバイオティクス株を単離していた。このプロバイオティクス株は、ヒト腸管由来のプロバイオティクスに比し、より強力な抗炎症効果を示すことで潰瘍性大腸炎モデルマウスにおける大腸炎を減じることが確認されていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、伝統的発酵食品 (ふなずし) より単離されたふなずし由来プロバイオティクス株投与によって影響を受けると考えられる親の腸管免疫系細胞および腸内マイクロバイオータが、次世代の子供たちへのトランスジェネレーションと実験大腸炎の病態に及ぼす影響を及ぼすか検討し、そのメカニズムを検討する事である。これによって、伝統的発酵食品を摂取する食生活の子供たちに対する遺伝的影響とそのメカニズムが解明され、その結果を基盤として炎症性腸疾患などの予防と治療への応用が可能になると考えられる。

伝統的発酵食品を含む食生活による子供たちへのトランスジェネレーションを解明する事は、誕生前の食生活ともいうべき、胎児期から新生児期における胎盤や母乳を介しての栄養環境を考察する貴重なデータとなる。また、従来の予防医学とは異なり、世代間での疾病予防を考察するデータになる。これらは、我々の未来を託す子孫に対しての科学的遺産となることを意味している。

3. 研究の方法

ふなずし由来プロバイオティクス株をマウスに2週間、経口投与した。投与を継続しながら交配を実施し、仔マウスを得た。出産を確認後、直ちにプロバイオティクスの投与を中止することで、仔マウスへのプロバイオティクスの経口的侵入を防いだ。同様に、土壌より抽出した環境細菌群を投与し、プロバイオティクス投与群との比較を行った。親マウスと仔マウスの腸間膜リンパ節 (MLNs) の樹状細胞の変化と制御性 T 細胞数 (Treg) を検討した。腸内マイクロバイオータにおいては、親マウスおよびそこから得られた仔マウスの腸管内容物より細菌 DNA を抽出し、次世代シーケンサー (NGS) によるメタゲノム解析を実施した。得られたデータは、多様性および多様性を親仔間で比較し、トランスジェネレーションの検討を行った。さらに、仔マウスの一部には DSS 大腸炎 (潰瘍性大腸炎モデル) を誘発させ、その炎症を評価した。

4. 研究成果

(1) ふなずし由来プロバイオティクス株を投与した親マウスでは、対照群に比し CD103 陽性樹状細胞数が優位に増加していた。仔マウスにおいてはふなずし由来プロバイオティクス株投与の親から得られた仔マウスのみが、対照群に比し CD103 陽性樹状細胞数の優位な増加が認められた。さらに、 α インテグリン陽性 CD103 陽性樹状細胞数を検討したところ、ふなずし由来プロバイオティクス株を投与した親マウスでは、 α インテグリン陽性 CD103 陽性樹状細胞数が優位に増加していた。仔マウスにおいても、同様の結果が認められた。制御性 T 細胞数を検討したところ、ふなずし由来プロバイオティクス株を投与した親マウスでは、制御性 T 細胞数が優位に増加していた。仔マウス間においてはふなずし由来プロバイオティクス株投与の親から得られた仔マウスのみが、対照群に比し制御性 T 細胞数の優位な増加が認められた。

(2) 親マウスどうしの腸内細菌の多様性を解析したところ、対照群に比しふなずし由来プロバイオティクス株投与群では有意に増加していたが、仔マウスどうしでは、変化が認められな

かった。多様性においても、同様の傾向が認められた。

(3) さらに、得られた仔マウスに潰瘍性大腸炎モデルである DSS 水溶液の投与を行ったところ、ふなずし由来プロバイオティクス株投与の親から得られた仔マウスのみ有意な炎症スコアの減少が認められた。

(4) 以上より、親マウスに日本の伝統的発酵食品「ふなずし」より単離したプロバイオティクスを投与することで増加した免疫細胞は、その仔マウスにトランスジェネレーションされる可能性が示された。このトランスジェネレーションを介して、DSS 大腸炎(潰瘍性大腸炎モデル)の炎症が抑制される可能性も示された。これらは、妊娠中の発酵食品の摂取が世代を超えて炎症性疾患 (IBD) などの予防に効果的である可能性を示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Okada Yoshikiyo, Sugihara Nao, Nishii Shin, Itoh Suguru, Mizoguchi Akinori, Tanemoto Rina, Horiuchi Kazuki, Tomioka Akira, Nishimura Hiroyuki, Higashiyama Masaaki, Narimatsu Kazuyuki, Kurihara Chie, Tomita Kengo, Miura Soichiro, Tsuzuki Yoshikazu, Hokari Ryota	4. 巻 38
2. 論文標題 Transgenerational impacts of oral probiotic administration in pregnant mice on offspring gut immune cells and colitis susceptibility	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 311 ~ 320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.16058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 岡田義清、西井慎、溝口明範、富岡明、西村弘之、東山正明、高本俊介、富田謙吾、栗原千枝、都築義和、穂苅量太
2. 発表標題 ふなずし由来プロバイオティクス摂取がマウス親仔間の腸内細菌と腸管免疫におよぼす影響
3. 学会等名 第8回 Gut Microbiota研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田義清、穂苅量太
2. 発表標題 ふなずし由来プロバイオティクス摂取がマウス親仔間の腸内細菌とDSS大腸炎におよぼす影響
3. 学会等名 第18回 日本食品免疫学会学術大会(JAFI2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshikiyo Okada, Hirotaka Furuhashi, Nao Sugihara, Kenichi Inaba, Yoshinori Hanawa, Kazuki Horiuchi, Akinori Wada, Akinori Mizoguchi, Shin Nishii, Naoki Shibuya, Hideaki Hozumi, Masaaki Higashiyama, Kengo Tomita, Chikako Watanabe, Shunsuke Komoto, Chie Kurihara, Shigeaki Nagao, Yoshikazu Tsuzuki and Ryota Hokari
2. 発表標題 TRANSGENERATIONAL IMPACTS OF ORAL PROBIOTICS ADMINISTRATION IN PREGNANT MICE ON OFFSPRING TREG DIFFERENTIATION AND GUT MICROBIAL DIVERSITY
3. 学会等名 米国消化器病学会週間(DDW2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田義清、穂苅量太
2. 発表標題 鮎鮨由来プロバイオティクス摂取がマウス親子間の樹状細胞と制御性T細胞におよぼす影響
3. 学会等名 日本食品免疫学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------