



Title	B細胞老化による口腔細菌叢の加齢変容機構の解明
Author(s)	水野, 混也
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/98700
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏名(水野 淑也)	
論文題名	B細胞老化による口腔細菌叢の加齢変容機構の解明 (Elucidation of the mechanisms of age-related changes in oral microbiota through B cell senescence)
論文内容の要旨	
<p>近年、加齢に伴う口腔細菌叢の乱れと加齢性疾患発症の関連が示唆されており、口腔細菌叢のバランスを維持することが宿主の健康を維持する上で重要であると考えられている。しかし、加齢に伴い口腔細菌叢が乱れる原因はこれまで明らかとなっていたいなかった。私の所属する研究室では、腸内細菌叢の持続的な刺激により誘導される回腸胚中心B細胞で起こる細胞老化がIgAの産生及び機能の変容を引き起こし、加齢に伴う腸内細菌叢の変化の一因となっていることを報告した。そこで、私は、口腔免疫系においても加齢に伴いB細胞の細胞老化が誘導され、口腔細菌叢の変化の一因となっているのではないかと考え、検討を行った。</p> <p>細胞老化マーカーである<i>p16^{INK4a}</i>遺伝子の発現レポーターマウス (<i>p16-luc</i>マウス) を用いた解析により、頸下リンパ節においても加齢に伴い胚中心B細胞に細胞老化誘導が認められたものの、腸管とは異なり常在細菌非依存的に誘導されていることが示唆された。さらに、同一個体のマウスを用いた経時的な解析により、加齢に伴いIgA分泌量が低下するとともに口腔細菌叢の組成も変化することを見出した。更に、<i>Rag1^{-/-}</i>マウスを用いたB細胞の移植実験により、B細胞の細胞老化がIgA分泌量の低下につながり、IgAによる口腔細菌叢の制御能の低下を引き起こしていることを明らかにした。</p> <p>本研究により、頸下リンパ節における加齢に伴う胚中心B細胞の細胞老化がIgA分泌量の低下を引き起こし、加齢に伴う口腔細菌叢の変化の一因となっていることを明らかにした。これらの知見は、加齢に伴う口腔細菌叢の変容機構の理解とともに、その制御法の開発につながるものと期待される。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

	氏名 (水野 濃也)	
	(職)	氏名
論文審査担当者	主査 教授	原 英二
	副査 教授	立花 誠
	副査 教授	石谷 太
	副査 教授	飯田 哲也

論文審査の結果の要旨

昨今、口腔細菌叢と加齢性疾患との関わりが注目されており、口腔細菌叢の制御方法の開発が喫緊の課題である。また、口腔細菌叢が加齢に伴い変化することは近年報告されているが、その変容メカニズムについては明らかとなっていなかった。

申請者は本研究で、若齢と老齢のSPFマウスと無菌マウスを用いた解析から加齢に伴い顎下リンパ節の胚中心B細胞が口腔細菌非依存的に細胞老化を起こしていることを見出した。さらに同一個体のマウスを用いた解析により、加齢に伴い唾液中のIgA分泌量が低下するとともに、口腔細菌叢も変容することを明らかにした。加えてB細胞移植実験により、これらの口腔における加齢変化が、B細胞の細胞老化が起因となって生じていることを明らかにした。

以上のように本研究はこれまで知られていなかった細胞老化と口腔細菌叢の加齢変化との関連を初めて示した重要な研究であり、博士の学位を授与するに値するものと認める。なお、チェックツール“iThenticate”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えています。