

氏 名（本 籍）	おおさわ もとやす 大澤 元保 （ 愛知県 ）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学位授与番号	乙 第 103 号
学位授与日付	令和 6 年 3 月 14 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Reduced abundance of butyric acid-producing bacteria in the ileal mucosa-associated microbiota of ulcerative colitis patients
審 査 委 員	教授 畠 二郎      教授 佐藤 健治      教授 齊藤 峰輝

### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

潰瘍性大腸炎（以下 UC）は炎症性腸疾患の一つであり、本邦においてもその患者数は増加の一途をたどっている。本疾患の原因の一つとして腸内細菌が注目され、すでに健常人の糞便移植も臨床応用されている。本研究は UC 患者の粘膜関連微生物叢（以下 MAM）に関して検討したものである。大腸内視鏡の際に回腸末端と S 状結腸粘膜から粘液を採取し、サンプルから DNA を回収、16s リボゾーム遺伝子の V3-V4 アンプリコンシーケンス解析を実施、QIIME を用いて細菌の属レベルの同定を行った。これにより得られたデータを健常者と比較、また UC の疾患活動性や病型別に検討した。その結果 UC 患者は回腸、S 状結腸の両者において MAM の  $\alpha$  多様性が低値であった。また  $\beta$  多様性にも有意な差がみられた。病型別の比較では、左側大腸炎型において回腸の *Lachnospiraceae* 科 *Ruminococcus* 属が有意に多く、*Odoribacter* 属は左側大腸炎型ならびに全大腸型で直腸炎型に比較して有意に少なかった。また重症群では軽症群に比較して *Ruminococcaceae*、*Oscillospira*、*Odoribacter* が有意に低値であった。これらの成績の中で、まず抗炎症効果をもたらすとされている *Butyricicoccus*、*Ruminococcus*、*Roseburia* など酪酸産生菌の減少を MAM で確認したことは本疾患における病態の一部を明らかにするものであった。さらに回腸 MAM における *Odoribacter* 属の減少は本疾患の病態生理に重要な役割を果たす可能性が高いことが示唆された。この結果は *Odoribacter splanchnicus* が糞便移植の臨床的有用性と相関が高いことや本バクテリアが短鎖脂肪酸の産生を介して IL-10 産生と Treg 誘導により抗炎症作用を発揮するといったこれまでの知見にも合致する新たな知見であり、今後本症におけるより効率的なマイクロバイオーームをターゲットとする治療法の開発にもつながることなどから、その新規性や臨床的意義において学位論文として十分に価値の高いものと判断された。

### 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

審査会は令和 5 年 12 月 12 日午後 2 時 30 分より大学 M-702 教室において行われ、学位申請者は主論文の背景、方法、結果とその意義、将来展望についてパワーポイントを用いながら説明を行ったが、提示されたスライドは分かりやすく作成されており、プレゼンテーションの構成ならびに内容も論理的かつ明瞭であった。提示された多くのデータの中で、学位申請者は回腸の MAM における *Odoribacter* を代表とする酪酸産

生菌の減少を証明したことが本研究の最も大きな価値であり、この現象が UC における原因ならびに増悪因子とも考えられると述べた。その後審査員より、研究対象のバイアスの可能性、治療薬や前処置の影響、治療との関連、糞便移植とは何か、人種差や食事内容との関連、活性化ビタミン D や酪酸などサプリメントが有用である可能性、さらには本研究の新規性と将来展望などに関して質疑がなされたが、これらの質問に対して学位申請者は丁寧かつ真摯に答弁を行い、概ね妥当な応答が確認され、これは学位申請者の当該研究ならびにそれに関連した細菌学、消化器病学、統計学などの事項について高度な専門性と深い学識を有していることを裏付けるものと思われた。また上記の質疑応答を通じて本研究は将来的に潰瘍性大腸炎の病態解明や治療法の開発に期待の持てる内容であると感じられた。また答弁の内容からも本研究は学位申請者が仮説の段階から主体性を持って研究を遂行し、研究内容に関して十分な知識を有しており、また今後この病態に関して更なる研究を継続する意思もうかがわれた。以上の審査内容をもとに審査委員全員で協議した結果、本研究は学位論文として適格であり、また学位申請者は研究について十分な知識と研究遂行のための能力を有しており、学位申請者は本学大学院の学位授与に相応しいと判断され、合格と判定した。