



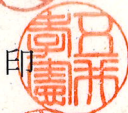

Isolation of mucosa-associated microbiota
dysbiosis in the ascending colon in hepatitis C
virus post-sustained virologic response cirrhotic
patients

メタデータ	言語: en 出版者: 公開日: 2024-07-01 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 翠, 洋平, Midori, Yohei メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/0002000300

学位論文審査の結果の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏名	みどり ようへい 翠 洋平
学位論文題目	Isolation of mucosa-associated microbiota dysbiosis in the ascending colon in hepatitis C virus post-sustained virologic response cirrhotic patients (C型肝炎SVR後肝硬変患者の上行結腸における粘膜関連細菌叢異常の同定)		
審査委員	主査 定 清 直 副査 五 井 孝 憲 副査 中 本 安 成		
<p>C型肝炎患者における持続的ウイルス学的著効 (sustained virologic response : SVR) の達成は、全死因死亡率の低下に寄与している。しかし、SVR後にも肝線維化や門脈圧亢進症が進展する症例が存在し、その機序やリスク因子は十分に解明されていない。腸内細菌叢の異常は腸肝軸を介して慢性肝疾患の病態進展に影響することが知られている。そして、消化管粘液層に存在する消化管粘膜関連細菌叢 (mucosa-associated microbiota : MAM) は糞便とは異なる細菌叢で構成され、消化管免疫や腸管バリア機能に大きく影響する可能性が報告されている。申請者はC型肝炎SVR後患者において、肝病態の進行に関与するMAMの異常を同定するため、腸管局所のMAMの細菌叢構成と機能異常を解析した。</p> <p>C型肝炎SVR後患者23名と肝疾患のない対照者25名を対象とし、回腸末端、上行結腸、S状結腸の粘膜表面を無菌ブラシで擦過しMAMを採取した。MAMおよび糞便検体からDNAを抽出し、16S rRNA遺伝子の塩基配列を解析した。データをMicrobiome Taxonomic Profilingに変換し、β多様性解析、PICRUSt機能性解析、LEfSe属レベル菌種解析を行った。さらに回腸末端粘膜組織と肝組織において胆汁酸代謝や肝線維化に関連する分子発現をリアルタイムPCR法で評価した。</p> <p>β多様性解析では、上行結腸MAMにおいてSVR後の慢性肝炎(CH)群と肝硬変(LC)群間に有意差を認めた。臨床パラメータ毎の比較では、肝線維化の程度と上行結腸MAMのβ多様性が関連していた。機能性解析では、LC群のMAMにおいて腸管バリアと胆汁酸産生に関連する機能が低下していた。さらにLC群の回腸末端生検組織では胆汁酸をリガンドとするファルネソイドX受容体の下流シグナル分子であるFGF19の発現低下、肝生検組織ではIL-8、TGF-βの発現上昇を認めた。菌種解析では上行結腸MAMにおいて、属レベルで6種の短鎖脂肪酸(short-chain fatty acid : SCFA)産生細菌属 - <i>Blautia</i>, <i>Alistipes</i>, <i>Roseburia</i>, <i>Agathobaculum</i>, <i>Dorea</i>, <i>Pseudoflavoni-fractor</i> - が抽出され、これらはいずれもSVR後LC群で減少していた。</p> <p>以上の結果より、C型肝炎SVR後肝硬変患者では上行結腸の粘膜関連SCFA産生菌属の減少が腸管バリア機能や胆汁酸産生低下に影響し、肝線維化に関与する可能性が示された。本論文は消化管粘膜関連細菌叢が肝炎ウイルス排除後の肝病態の進展に関与するとともに、腸肝連関の解明や新たな治療選択に繋がる可能性を示唆したものであり、学位論文として十分な価値があると判断した。 (令和6年6月10日)</p>			

最終試験の結果の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏 名	みどり ようへい 翠 洋平
学位論文題目	Isolation of mucosa-associated microbiota dysbiosis in the ascending colon in hepatitis C virus post-sustained virologic response cirrhotic patients (C型肝炎SVR後肝硬変患者の上行結腸における粘膜関連細菌叢異常の同定)		
審査委員	主査 副査 副査	定 清 直 五 井 孝 亮 中 本 守 成	  
<p>上記の者に対し、<u>口頭</u>により、学位論文を中心とした関連分野について試問 筆 答</p> <p>を行った結果 <u>合格</u>と判定した。 不合格</p>			
(令和6年6月10日)			