HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	潰瘍性大腸炎患者に特徴的な便中代謝物質プロファイル［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	青山, 慶哉
Description	配架番号：2932
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16541号
Issue Date	2025-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95838
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	AOYAMA_Keiya_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏名　青　山　慶　哉

主査　教　授　本　間　明　宏
審査担当者　副査　教　授　平　野　　聡
副査　准教授　外　丸　詩　野

学 位 論 文 題 名
潰瘍性大腸炎患者に特徴的な便中代謝物質プロファイル
(Distinctive Fecal Metabolite Profiles in Patients with Ulcerative Colitis)

潰瘍性大腸炎（UC）の発症と重症化に寄与するメカニズムを解明することは緊急課題である。炎症性腸疾患（IBD）の発症には腸内細菌叢を介した代謝機能の変化が関連していることが明らかにされているが、UC での検討は十分ではなく、UC 患者と non-UC 患者の便中代謝物質と腸内細菌叢を調査し、包括的に行った研究は日本人に対しては行われていない。そこで本研究では、日本人を対象として、年齢、性別をマッチさせた UC 患者と non-UC 患者の間で、便中代謝物質、腸内細菌叢、および摂取栄養素を包括的に比較した。

UC 群と non-UC 群と比較して 40 種の便中代謝物質において有意差を認め、炎症に関係するいくつかの物質の濃度が UC 群と有意に異なっていた。また、UC 群の腸内細菌叢の多様性は低下していることを明らかにした。今後は本研究にて UC 患者の便で減少していた物質の補充や減少していた細菌属を豊富に含む糞便を移植するといった動物実験を行い、新たな治療戦略を検証する方向性が示された。

審査にあたり、まず副査の平野教授から IBD の中でも UC の患者が増加傾向にあることについて質問があり、申請者は第一に UC が広く認知されてきていることから以前は診断されていなかった潜在的な UC 患者が病院を受診し、UC と診断されるようになったことが挙げられる。次に食の欧米化による食習慣の変化や腸内細菌叢の変化、アレルギーの増加などの免疫学的要素も原因と考えられていると回答した。今回の研究の対象者について、なぜ重症度が軽症から中等症と設定したのか、重症度で研究の結果は異なってくるのではないか、対象となる UC 患者の病勢はどのようなものだったのかという質問に対して申請者は、UC の重症症例では腸内細菌叢や便中代謝物質が変化することが既報で報告されており、本研究は UC の病態による便中代謝物質の変化を調べる目的であるため、対象となる UC 患者の重症度は軽症から中等症という設定にした。また、本研究の対象となった UC 患者は全例が寛解・軽症例であったと回答した。UC 治療薬のみでなく、腸内細菌叢に影響を及ぼすとされている PPI や血糖降下薬の有無でも検討を行った方が良いのではという質問があり、申請

者は今回の研究は症例対照研究であり、PPI や血糖降下薬を内服している患者は UC 群と non-UC 群に跨っているため、その薬剤の有無で検討を行うと UC 群対 non-UC 群という研究デザインが崩れてしまうため今回は検討しなかった。今後は対象を増やして、PPI や血糖降下薬の有無での解析も検討すると回答した。今回の研究は便中代謝物質と腸内細菌叢を包括的に解析して、結果を実臨床への応用を目指すといったものであるが、便中代謝物質が原因で腸内細菌叢が変化しているのか、その逆なのか、そして治療法としてどのような新規治療が考えうるかという質問があり、申請者は便中代謝物質の補充が腸内細菌叢を変化させる、またその逆についても報告があることから、便中代謝物質と腸内細菌叢は相互関係にあると考える。新規治療については、日本では保険適応にはなっていないが、海外では糞便移植での治療はすでにエビデンスが確立された治療であるが、その逆の代謝物質の補充は治療としては確立されていないため、今回の研究で明らかになった結果を基に不足している便中代謝物質の補充療法を目指して追加の動物実験を行う予定であると回答した。

副査の外丸准教授からこれまでも UC 患者の腸内細菌叢解析に関する既報はいくつかあるが、本研究と既報との違いと新規に明らかになったことについて質問があり、申請者は、本研究は UC 群と non-UC 群において性・年齢をマッチさせただけでなく、UC 群は全例が軽症であることから、炎症による修飾が少なく、UC の病態により迫ることができることと、1 施設で行った研究のため対象患者の地域や食習慣がある程度均一化されていることが limitation でもあるが、逆にストレングスである。また新たに明らかになったことについては、既報と共通した便中代謝物質の違いや特定の細菌属の変化も認めたが、既報と異なる結果を多数認めたことであると回答した。今回の結果は北海道札幌市周辺に特有な特徴に過ぎない可能性もあるかという質問があり、申請者はその可能性もあり、今後は追加実験として動物実験を行い、今回の結果が実臨床に応用し得るものなのかを調査する予定であると回答した。申請者の研究における役割について質問があり、申請者は本研究の立案、検体確認、各種解析の調整、結果の解析、論文作成と回答した。副査の平野教授からいくつか細菌属が UC 群と non-UC 群では異なるということであるが、腸内細菌叢全体では違いはあったのかという質問があり、申請者はα多様性の指標となる Shannon index が UC 群で低下しているため、UC 群と健常者では腸内細菌の種類や均一性に違いを認めたと回答した。

最後に主査の本間教授から摂取栄養素の測定については摂取した食品から栄養素を計算する換算式があるのではという質問があり、申請者は摂取栄養素を計測するための方法や換算式については学位論文に追記すると回答した。治療薬毎の解析結果とそれについての考察、UC 患者の便中代謝物質についての既報と本研究結果を比較し、異なる点についての考察を学位論文に追記すべきではという質問があり、申請者は検討し学位論文を修正すると回答し、適切に修正されていることを確認した。

審査員一同は、学位論文、質疑を通し、研究の成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。