

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	竹 下 梢
論文審査担当者	主 査	内科学	金 井 隆 典	
微生物学・免疫学	本 田 賢 也		医学教育学	鈴 木 秀 和
感染症学	岩 田 敏			
学力確認担当者：			審査委員長：本田 賢也	
			試問日：平成28年12月29日	

(論文審査の要旨)

論文題名：A Single Species of *Clostridium* Subcluster XIVa Decreased in Ulcerative Colitis Patients
(潰瘍性大腸炎患者で減少する *Clostridium* subcluster XIVa の検討)

本研究では、潰瘍性大腸炎 (UC) の病態に特定の腸内細菌種が関与しているかを検討した。UC患者由来便サンプルから細菌リボゾームRNAを抽出し、細菌種間の16SリボゾームRNA配列の違いを利用した腸内細菌叢解析を行った。その結果、*Clostridia*に属する *Fusicatenibacter saccharivorans* の菌数がUCの病勢と逆相関することを認めた。さらにこの *F. saccharivorans* 死菌体を経口投与する実験から、インターロイキン-10 (IL-10) 依存性と非依存性の経路で腸炎を抑制することをマウスモデルで明らかにした。

審査ではまず細菌叢解析方法、菌叢比較解析の妥当性、*F. saccharivorans* に着目した理由、UCでの特異性について質問がされた。便サンプルから抽出した細菌リボゾームRNAは、定量PCRの原理を利用したYIF-SCAN®を使用して測定し、主要な細菌種を非常に高い感度で定量的に測定していること、また *F. saccharivorans* はUC活動期に菌数だけでなく相対的割合も減少していることなどから、*F. saccharivorans* とUC活動性には関連性があると考えたと回答した。一方で活動性との厳密な相関を検証するのであれば、活動性スコアと菌数で相関係数を取る必要があるとの指摘があり、今後の検討課題となった。*F. saccharivorans* に着目した理由は、解析した主要な腸内細菌種36種類の中でUCの活動性と相関があり、共同研究機関が2013年に世界で初めて分離培養に成功した細菌であることから *F. saccharivorans* にターゲットを絞って研究を開始したこと、似たような挙動を示す細菌種については研究課題であると回答した。またクローン病でも同様の解析を行ったが、*F. saccharivorans* は活動期に減少を認めるものの寛解期に回復を認めないこと、クローン病患者の大腸粘膜固有層単核球では *F. saccharivorans* によるIL-10産生誘導が低かったことから、UCに絞って研究したと述べた。

マウス実験で死菌を使用しているが、生菌の使用についてと腸炎抑制効果の機序について問われた。*F. saccharivorans* は偏性嫌気性菌で取り扱いが簡便な死菌から開始したところ腸炎抑制効果を認め、薬剤開発において有利な死菌での機序についてまず検討したこと、同時に生菌の影響を明らかにするために *F. saccharivorans* 単独定着マウスを作成し、無菌に比べて盲腸の縮小と大腸で抗菌ペプチドの発現上昇を認めたが、制御性T細胞を含めて免疫細胞の変化は認めず、生菌の腸管への影響は今後の検討課題であると回答した。腸炎抑制効果の機序は、当初 *Clostridia* に属する細菌がIL-10を誘導するという既報からIL-10に着目したが、IL-10ノックアウトマウスでも *F. saccharivorans* による腸炎抑制効果が一部あり、IL-10依存性と非依存性の経路で腸炎が抑制されていることを示した。また細菌側因子としては、死菌を各成分に分離してマウスへ投与して絞りこむことを検討し、生菌では代謝物が関与している可能性を述べた。

以上、本研究には今後検討すべき課題が残されているもののUCの腸内細菌叢解析をもとにこれまで解析がされていなかった *F. saccharivorans* の腸炎抑制効果を示すことが出来たことは、基礎的・臨床的に有意義な研究であると評価された。