

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	佐々木 拓幸
論文審査担当者	主 査	産婦人科学	田 中	守
微生物学・免疫学	本 田	賢 也	産婦人科学	青 木 大 輔
小児科学	長谷川	奉 延		
学力確認担当者：			審査委員長：本田 賢也	
			試問日：平成31年	1月25日
(論文審査の要旨)				
論文題名：Distinctive subpopulations of the intestinal microbiota are present in women with unexplained chronic anovulation (排卵周期が乱れている女性の腸内細菌叢には特有の傾向が認められる)				
<p>本研究では、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の患者において特徴的な腸内細菌叢が存在するという先行研究のもと、排卵障害と腸内細菌の関わりについて、次世代シーケンサーを用いて特発性の排卵障害を呈する患者と健常者間における腸内細菌叢の症例対照研究を行い、特徴的な細菌の亜集団を抽出した。先の研究においてはPCOSで高頻度に合併するインスリン抵抗性や肥満、高アンドロゲン血症といった症候に関する腸内細菌叢の影響を排除できないことが問題点であったため、本研究では既知の腸内細菌叢に影響を与える因子を極力排除した対照群と比較検討を行った。その結果、PCOSと類似する腸内細菌叢の特徴が認められ、生殖内分泌への腸内細菌の関与が示唆された。</p> <p>審査では、腸内細菌叢が性周期で変化するのではないかと問われた。今回は検体採取が卵胞期初期に統一されていること、膣内細菌叢は月経周期の影響を受けないという先行研究から大きな変化はないと考えたと回答されたが、さらに経時的にサンプル採取を行う方が理想的であると指摘された。また、直腸スワブによる検体採取法が適切かと問われた。便と直腸スワブの細菌叢は異なる可能性はあるものの、類似しているとの報告もあり、かつ再現性が高いという先行研究と、診察時に採取できるという利点から採用したと回答された。続いて、今回の対照群は明らかな内分泌学的異常がないにも関わらず排卵障害を呈する患者ということであるが、どのような排卵障害のメカニズムを想定するかと問われた。今回の対照群はPCOSの診断基準を満たさない特発性の排卵障害の群であったが、あくまでホルモン基礎値が正常範囲であるだけで、実際にはホルモンのパルス状分泌の異常や、卵胞発育過程において必要十分なホルモン分泌がされていない病態が考慮されると回答された。コントロール群の患者背景について問われた。卵管性不妊や男性因子による不妊患者を対象としたと回答された。続いて腸内細菌と排卵障害の因果関係を示すためにどのような研究が必要と考えられるか問われた。これについては長期的な乳酸菌摂取や食生活への介入と腸内細菌叢の変化・排卵障害への影響を検証する必要があると回答された。他方、因果関係の証明のためには動物実験が適しており、ノトバイオトマウスでの排卵障害の再現、さらにそれが健常な細菌叢に変わると排卵障害が改善されるかなどの検証が必要であると指摘された。又、本研究の対照群のサンプル数が少ないことについて問われた。本研究は稀な特発性排卵障害を対象としたため研究期間内に集められる症例に限りがあり、因果関係の証明はできないが、今後研究計画を立てる上で有意義なデータになりうると回答された。</p> <p>以上のように、本研究はさらに検討すべき課題を残しているものの、排卵障害を認める患者群の腸内細菌叢が、健常者と異なる可能性を示した点で、有意義な研究であると評価された。</p>				