

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	佐々木 拓幸
主 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)				
(内容の要旨)				
<p>近年、次世代シーケンサーの登場により腸内細菌叢の正確な把握が可能となった結果、腸内細菌叢は食物の消化吸収のみならず、腸内細菌叢の構成自体や細胞外毒素、腸内発酵により産生される代謝物質が腸管上皮細胞や免疫細胞、神経細胞や内分泌細胞に作用することで、腸内環境を含む生体機能全体に影響を与えることが明らかとなっている。それによってこれまで遺伝的背景や生活・食習慣などによって引き起こされていると考えられていた多くの疾患が、実は内的外的要因とリンクしたマイクロバイオームの変容 (Dysbiosis) によって起こるという概念が認識され始めている。生殖内分泌の領域では、排卵障害を来す多嚢胞性卵巣症候群 (Polycystic ovary syndrome: PCOS) の患者には特徴的な腸内細菌叢があるという海外の報告がわずかに認められるのみである。また、海外のPCOSの患者においては、男性化徴候、インスリン抵抗性、肥満などがほぼ必発の併存症であるが、これらと腸内細菌叢の関連は広く知られているため、排卵障害との直接的な関連は不明である。一方、日本人女性は海外のPCOSの診断基準を満たさず、肥満やインスリン抵抗性を認めない排卵障害の患者が散見される。そこで、こういった患者を対象に腸内細菌叢を調べることで排卵障害との関連を模索することを目的とした。排卵障害とDysbiosisの関連を調べるために、内分泌学的異常が認められない原因不明の月経不順 (排卵周期の乱れ) を認める患者群と正常月経周期のcontrol群の腸内細菌叢を比較検討した。</p> <p>各群において、食生活調査と直腸スワブによって採取した腸内細菌叢のメタゲノム16SrRNA解析を行い、比較検証した。情報解析は菌種の組成解析、主成分分析、LEfSe解析によって行った。コントロール群24名、対象群9名の患者背景に有意差はなく、食生活はほぼ同レベルの対象群であった。門レベルでの細菌の構成比に有意差は認められなかったが、属レベルでは22種の菌で統計学的有意差が認められた。細菌叢構造の主成分分析 (UniFrac解析) では両群の間で腸内細菌叢を構成する菌種には差は認められなかったが、組成比が異なる傾向であった。LEfSe解析によって2群間の差異を特徴付ける統計学的・生物学的有意差を認める菌が28種類リストアップされ、これらの中には既報でPCOSと関連があるとされている菌種が認められた。</p> <p>これらの結果より、排卵障害の原因と推定される菌の候補が明らかとなり、腸内細菌叢の構成の違いと排卵障害との因果関係はまだ不明であるものの、腸内細菌叢が生殖能に影響を与える可能性が示唆された。排卵障害とDysbiosisの因果関係およびDysbiosisの原因究明について更なる検証を行うことで、腸内細菌叢を視点とした診断および治療 (食生活やProbioticsなどによる腸内環境の改善) が開発されることを期待する。</p>				