



Title	Differences in gut microbiome between autosomal dominant polycystic kidney disease with and without intracranial aneurysms
Author(s)	福田, 竜丸
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105291
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	福田 竜丸
論文題名 Title	Differences in gut microbiome between autosomal dominant polycystic kidney disease with and without intracranial aneurysms (常染色体顕性多発性嚢胞腎患者における脳動脈瘤の有無による腸内細菌叢の違い)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕 常染色体顕性多発性嚢胞腎（ADPKD）は腎嚢胞形成を特徴とする遺伝性疾患であり、一般集団と比べて4倍以上高率に脳動脈瘤（intracranial aneurysm：IA）を合併することが知られている。IAのリスク因子としてIAの家族歴や高血圧症、腎機能障害、腎容積の増大などが報告されているものの、環境因子による影響は明らかでなく、IA発症を予防する手段も確立されていない。一方、近年、腸内細菌叢とIA発症・破裂との関連が一般集団を対象とした研究で示されつつあり、腸内細菌叢が全身性炎症や血管壁の脆弱性に影響する可能性が指摘されている。しかし、ADPKDという遺伝的背景を有する集団において、腸内細菌叢とIA発症の関連についての研究はこれまで報告がない。本研究では、ADPKD患者を対象に、16S rRNA解析により腸内細菌叢とIA発症の関係を検証し、遺伝的素因を持つ患者においても腸内細菌叢がIA発症に関与するか明らかにすることを目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 大阪大学医学部附属病院の脳神経外科、腎臓内科に通院中のADPKD患者のうち、2021年10月から2023年12月の間に同意が取得可能であった20歳以上の患者を対象とし、便検体の回収を行った。これらの患者のうち、くも膜下出血の既往がある、もしくは未破裂脳動脈瘤を保有している群(IA群)と2017年以降に頭部MRAで脳動脈瘤を否定されている群(non-IA群)の2群間で比較を行った。収集した便検体は16S rRNA解析を行い、取得したFASTQデータをQIIME 2パイプラインで処理した。さらに細菌の多様性解析を行い、Silva138データベースを元に細菌名を決定しLEfSe解析で2群間に有意な差のある菌を抽出した。 全体で60例（IA群:26例、non-IA群:34例）の患者が解析対象となった。患者背景としてIA群で脳動脈瘤の家族歴(p=0.0032)、高血圧症(p=0.0044)が有意に多かった。IA群には39個の動脈瘤が認められ、平均径は3.82 mmで、部位は中大脳動脈瘤が最多であった。またくも膜下出血の既往があるのは4例であった。IA群とnon-IA群でα多様性に有意差は認めなかったが、β多様性で有意差を認めた(Weighted UniFrac; p=0.033, Unweighted UniFrac; p=0.012)。Genus levelまで細菌を分類しLEfSe解析を施行すると、IA群では <i>Eubacterium siraeum group</i> , <i>Oscillibacter</i> , <i>Fournierella</i> , <i>Negativibacillus</i> , <i>Colidextribacter</i> , <i>Adlercreutzia</i> が有意に多く、non-IA群では、 <i>Bifidobacterium</i> , <i>Megamonas</i> , <i>Acidaminococcus</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Merdibacter</i> が有意に多く存在した。	
〔総括(Conclusion)〕 本研究では、ADPKD患者における腸内細菌叢とIA発症との関連を初めて示した。遺伝的素因が強い疾患であっても、腸内細菌叢という環境因子がIAの有無と関連しており、これは従来の「遺伝背景のみでは説明しきれないIA発症機序」の存在を示唆する。IA群では、炎症関連性が示唆された細菌が増加しており、non-IA群では抗炎症作用をもつ細菌群が多かったことから、腸内細菌叢を介した全身性炎症の制御が血管壁の脆弱性やIA形成に影響する可能性がある。ADPKDでは血管内皮細胞のNF-κB活性亢進など、炎症・免疫異常が既に知られているが、本研究結果は腸内細菌叢がその炎症経路を修飾し得ることを支持する。将来的には、プロバイオティクスや食事介入など、腸内細菌叢を標的とした非侵襲的治療がIA発症予防につながる可能性があり、一般集団への応用も期待される。ただし、本研究はサンプルサイズが小さく、食事・代謝産物・遺伝子解析を含まない点が限界であり、メタゲノム解析や前向き介入研究が今後必要と考えられる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 福田 竜丸			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	署名
	副 査	大阪大学教授	署名
	副 査	大阪大学教授	署名

論文審査の結果の要旨

常染色体顕性多発性嚢胞腎（ADPKD）は、腎臓に嚢胞を多数形成する遺伝性疾患であり、脳動脈瘤（IA）を合併しやすい。ADPKD患者におけるIAの有病率は一般集団に比べて高いが、これまでIAの発症に関与する環境因子については明らかにされていなかった。本研究では、環境因子である腸内細菌叢がADPKDにおけるIAの形成に関与する可能性を検討することを目的とした。

大阪大学においてADPKD患者60名を登録、糞便サンプルを16S rRNAシーケンスで解析し、腸内細菌叢の多様性および構成をIAの有無により群間比較した。β多様性には統計的に有意な群間差が認められ、LEfSe解析によりIA群では*Eubacterium siraeum group*などの菌が、非IA群では*Bifidobacterium*などの菌が多く存在していることが明らかとなった。

これらの結果は、ADPKDという遺伝的背景を有する集団においても、環境因子である腸内細菌がIAの発症と関連している可能性を示している。本研究は、ADPKDにおけるIA発症の新たなリスク因子として腸内細菌叢を提示した初の報告であり、将来的なIAの予防につながる可能性を示しており、学位の授与に値すると考える。