



Title	Non-Ischemic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction is Associated with Altered Intestinal Microbiota.
Author(s)	Katsimichas, Themistoklis
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/70654
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

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) KATSIMICHAS THEMISTOKLIS		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 堀田 泰史
	副 査	大阪大学教授 高久 仁
	副 査	大阪大学教授 竹原 敏子

論文審査の結果の要旨

本論文は、冠動脈疾患と関連しない心筋症などの非虚血性の心不全患者における腸内細菌叢の変化を、メタゲノム解析を用いて検討したものである。近年、腸内細菌叢は、腸内環境のみならず、さまざまな代謝物質や免疫機構を介し全身に影響を与え、循環器領域では冠動脈病変形成への影響が報告されている。しかし、心筋症などの非虚血性心不全患者への影響は不明であった。著者らは、非虚血性心不全患者が、健常者または、冠動脈疾患を有する非心不全患者と比して、 β -diversityで評価される腸内細菌叢の多様的な変化を有することを明らかにし、主要な代謝関連発現の差異は認めないが、代謝経路全体として多様な変化が生じている可能性を示した。

本論文における各々の結果は、厳密な統計学的手法により科学的に検証されており、未だ十分には明らかとなっていない多様性を示す心不全の病態形成解明に寄与する重要な知見であり、学位の授与に値すると考えられる。

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	KATSIMICHAS THEMISTOKLIS
論文題名 Title	Non-Ischemic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction is Associated with Altered Intestinal Microbiota. (収縮機能が低下した非虚血性心不全における腸内細菌構成の変化)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>Research suggests that heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) is a state of systemic inflammation that may be triggered by microbial products passing into the bloodstream through a compromised intestinal barrier. However, whether the intestinal microbiota exhibit dysbiosis in HFrEF patients is largely unknown. We examined whether non-ischemic HFrEF is associated with structural and/or functional alterations of intestinal microbiota.</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>Twenty eight non-ischemic HFrEF patients and 19 healthy controls were assessed by 16S rRNA amplicon sequencing of bacterial DNA extracted from stool samples. After processing of sequencing data, bacteria were taxonomically classified, alpha diversity indices and beta diversity metrics and distances were employed to examine microbial ecology, and relative abundances of common core genera were compared between groups. Furthermore, appropriate computational methods predicted gene carriage for bacterial metabolic pathways and inferred microbial interaction networks on multiple taxonomic levels. Bacterial communities of both groups were dominated by the Firmicutes and Bacteroidetes phyla. The most abundant genus in both groups was <i>Bacteroides</i>. Whereas alpha diversity was not different between groups, ordination of samples for beta diversity revealed a partial separation of the groups across components of variation, verified by analysis of similarities (ANOSIM) and permutational multivariate analysis of variance (PERMANOVA). A comparison of common core genera showed that <i>Streptococcus</i> and <i>Veillonella</i> were enriched in patients, while <i>SMB53</i> was depleted. Gene families in amino acid, carbohydrate, vitamin, and xenobiotic metabolism showed significant differences between groups and ordination of relative counts of metabolic genes revealed a partial separation of the groups, verified again by ANOSIM and PERMANOVA. Furthermore, network analysis revealed a higher degree of correlations between bacteria and a sparser network in patients. Finally, multivariate analysis of microbiotic data and clinical metadata did not show any significant correlations between biotic and environmental variables.</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>Non-ischemic HFrEF patients exhibit multidimensional differences in intestinal microbial communities compared to healthy subjects.</p>	