



Title	Prolonged gut microbial alterations in post-transplant survivors of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation
Author(s)	日野, 彬央
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/95978
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	日野 彬央
論文題名 Title	Prolonged gut microbial alterations in post-transplant survivors of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (同種造血幹細胞移植後の生存者における腸内細菌の長期的変化)
論文内容の要旨 【目的(Purpose)】 ヒトの腸管は、腸内細菌叢と総称される40兆個の細菌の生息地である。腸内細菌叢は免疫、生理機能、栄養を調節することにより人間の生命維持に不可欠な役割を果たしており、腸内細菌叢の異常は、発癌、自己免疫疾患、感染など様々な疾患と関連があることが報告されている。同種造血幹細胞移植は腸内細菌叢の多様性を低下させ、EnterococcusやStreptococcusなどの単一の細菌による支配をもたらす。この多様性の低下は、急性移植片対宿主病(aGVHD)を始めとした移植後早期合併症を増加させることが報告されている。移植前後における腸内細菌の変化を調査した研究によると、移植後に観察される微生物多様性の減少は移植後1年まで持続した。しかし、腸内細菌叢の長期変化が退院後の生活習慣の改善によりどの程度持続するかは明らかになっていない。さらに、慢性移植片対宿主病(cGVHD)や二次がん等の移植後晩期合併症と腸内細菌叢の関連性も不明である。そこで我々は、同種造血幹細胞移植後長期生存者の腸内細菌叢を解析した。 【方法ならびに成績(Methods/Results)】 我々は、同種造血幹細胞移植後1~21.7年(中央値6.4年)生存した59例の患者の腸内細菌叢を分析した。本研究に参加した全ての患者は、検体採取時に入院しておらず、移植後1年経過後に食事制限を解除されていた。また、健常対照者として性別と年齢を一致させたボランティアドナーの糞便サンプル59個を分析した。採取された糞便サンプルより細菌DNAを抽出し、16S rRNA遺伝子(V1-V2可変領域)の塩基配列を決定した。腸内細菌叢の比較は、それぞれShannon indexとweighted unique fraction distancesを用いたαおよびβ多様性で評価した。また、Linear discriminant analysis effect size (Lefse)により、群間の違いと相関を示す細菌の同定を行った。 長期生存者における腸内細菌叢のα多様性は健常対照者と比較して有意に低く($p < 0.001$)、β多様性は有意に異なっていた($p < 0.001$)。この腸内細菌叢の構造の違いは、酪酸産生菌であるCoprococcusとFaecalibacteriumの存在量の減少によって引き起こされていた。腸内細菌叢の多様性の低下は、移植後3年未満、3-10年、10年以上のいずれの期間においても確認され、腸内細菌叢の変化が多様性と構造の改善を伴わずに、移植後10年以上持続することを示していた。さらに、プロバイオティクス、抗生物質、プロトンポンプ阻害剤の使用は、長期生存者の腸内細菌叢に影響を与えなかった。 我々は、GVHDと長期生存者の腸内細菌叢の関係についても解析を行った。Grade3 aGVHDの既往を持つ患者はGrade1-2の既往を持つ患者の腸内細菌叢と比較してβ多様性の違い($p = 0.028$)が認められ、高いVeillonellaの存在比を示した。aGVHDは移植後早期の合併症であるにもかかわらず、腸内細菌叢に長期的な構造の変化をもたらしていた。晩期合併症の一つであるcGVHDと腸内細菌叢との関係性について、non-cGVHD、limited cGVHD、extensive cGVHDの3つの群間で腸内細菌叢を比較したところ、limited cGVHD群では腸管の炎症に抑制的に働くFaecalibacteriumの存在量が増加している事が明らかになった。 本研究では、大腸癌、食道癌、舌癌、移植後リンパ増殖性障害を発症した患者を含む7人の患者に二次がんを観察した。検体の採取は二次がん治療後中央値6.2年の時点で行われた。二次がんを発症した患者の腸内細菌叢は二次がんを発症しなかった群と比較して腸内細菌叢のβ多様性に有意な違いを認めた($p < 0.05$)。二次がんを発症した患者ではBacteroidesの存在量が低下しており、二次がんを発症しなかった患者と異なる腸内細菌叢組成を長期にわたって維持していることが示された。 【総括(Conclusion)】 移植後の長期生存者の腸内細菌叢は、酪酸産生菌の減少を伴う構造変化を10年以上にわたって維持していた。この変化した腸内細菌叢は、抗生物質に影響されない安定性を獲得しており、プロバイオティクスなどの従来の治療法では、腸内細菌叢の多様性を改善することが出来なかった。このような長期にわたる腸内細菌叢の変化が、移植後晩期合併症の発症や増悪に関連していると推測している。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)			日野 彬央	
論文審査担当者	(職)		氏 名	
	主 査	大阪大学教授	得山	通 毅
	副 査	大阪大学教授	竹 田	潔
	副 査	大阪大学教授	藤 井	孝

論文審査の結果の要旨

同種造血幹細胞移植によって引き起こされる腸内細菌叢の多様性の低下は、急性移植片対宿主病(aGVHD)を始めとした移植後早期合併症を増加させることが報告されている。しかし、腸内細菌叢の長期変化が退院後の生活習慣の改善によりどの程度持続するかは明らかになっていない。

本論文では、同種移植後の長期生存者の腸内細菌叢に着目し移植後晩期合併症と腸内細菌叢の関連性を解析した。長期生存者における腸内細菌叢は健常対照者と比較して多様性の低下と構造の変化を認めており、この腸内細菌叢の構造の違いは、酪酸産生菌である*Coprococcus*と*Faecalibacterium*の存在量の減少によって引き起こされていた。また、移植後晩期合併症である、慢性移植片対宿主病や、二次がんを発症した患者では腸内細菌叢の菌叢構造に変化を伴うことが明らかになった。

本研究結果は、長期にわたる腸内細菌叢の変化が移植後晩期合併症の発症や増悪に関連している可能性を示唆しており、今後の移植後晩期合併症治療に寄与する可能性がある事から学位の授与に値すると考えられる。