







学位論文審査の結果の要旨

| | | | |
|---|---------|------|--|
| 審査区分 課・論 | 第 614 号 | 氏名 | 園 田 光 |
| 審 査 委 員 会 委 員 | | 主査氏名 | 猪股雅史  |
| | | 副査氏名 | 井原健二  |
| | | 副査氏名 | 平松和史  |
| <p>論文題目 Oral administration of antibiotics results in fecal occult bleeding due to metabolic disorders and defective proliferation of the gut epithelial cell in mice (マウスにおいて、抗生物質の経口投与は代謝障害と腸管上皮細胞の増殖障害を引き起こす事によって便潜血を誘導する)</p> <p>論文掲載雑誌名 Genes to Cells</p> <p>論文要旨</p> <p>抗生物質の投与はヒトの腸内細菌叢の構成異常(dysbiosis)を引き起こすことで腸内環境を破綻し、腸炎を誘導させる現象が知られているが、抗生物質の腸管病原性の詳細な機序は明らかにされていない。本研究は、マウスモデルを用い、抗生物質の経口投与が、腸内環境や代謝にどのような影響を及ぼすかを解析した。</p> <p>マウスの抗生剤誘発便潜血陽性モデルを 2 種類の抗生剤、ABPC および VCM 投与で作成し、色調と重量変化のあった盲腸の内容物の代謝産物の同定と抗生剤投与後の変化をガスクロマトグラフィータンデム質量分析計を用いて解析した。乳酸と炭水化物(リボン酸、アラビトール、ソルボース、2-デオキシグルコース)を増加させる一方で、酪酸を含む SCFA(短鎖脂肪酸)およびグルタミン酸(Glu)を減少させることが明らかになった。また酪酸は結腸上皮細胞に分泌型白血球プロテイナーゼインヒビター(SLPI)およびラクトフェリンの mRNA 発現を誘導した。次に、酪酸を投与したところ、有意な便潜血減少にはつながらなかったが、グルタミン酸およびその前駆物質の投与では便潜血陽性マウスの減少を認めた。また抗生剤投与にて消化管に組織学的炎症性変化は認められず、mRNA レベルで IL-6 と IL-12 のわずかな上昇を認めた。抗生剤投与は Ki67 および TUNEL 染色にて、Ki67 陽性細胞を減少させ結腸上皮のアポトーシス細胞を増加した。グルタミン酸の前駆物質とグルタミン酸投与は Ki67 陽性細胞減少を抑制しなかったがアポトーシス細胞増加を抑制した。</p> <p>本研究によって、抗生物質の経口投与による便潜血は、盲腸内の dysbiosis によって細菌による代謝が障害され、腸管上皮のエネルギー源が不足し、上皮の増殖とアポトーシスのバランスの崩壊が原因であることが示唆された。またグルタミン酸の投与は便潜血を改善するため、抗生物質起因性腸炎の予防や治療への臨床応用が期待できる。</p> | | | |

最終試験
の結果の要旨
~~学力の確認~~

| | | | |
|--|-------|---|------|
| 審査区分 ① 課・論 | 第614号 | 氏名 | 園田 光 |
| 審査委員会委員 | 主査氏名 | 猪股 雅史  | |
| | 副査氏名 | 井原 健二  | |
| | 副査氏名 | 平松 和史  | |
| <p>学位申請者は本論文の公开发表を行い、各審査委員から、研究の目的、方法、結果、考察について、以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本研究は人のどのような病態を想定し行ったのか。 2. 代謝物を測定する際の盲腸の内容物とは、便と考えてよいか。 3. 臨床における抗生剤誘発腸炎の発生頻度や抗生剤の種類による違いを述べよ。 4. これまで確立されている抗生剤誘発腸炎の治療法について述べよ。 5. 便潜血の有無で出血を判定しているが、下血や下痢などの臨床症状の有無について述べよ。 6. 便潜血陽性の原因として、小腸の炎症所見を示す肉眼的および組織学的変化はあるのか。 7. 盲腸の腫大の病態において、粘膜内出血や線維化などの組織学的変化はないのか。 8. ABPC+VCM 投与群で増加している <i>Moraxellaceae</i> とはどのような菌群か。また、この菌群が代謝物に与えている影響は明らかになっているか。 9. ABPC+VCM 投与群で <i>Enterobacteriaceae</i> が増加しているが、これらの菌は病態にどのような影響を及ぼしていると考えられるか。 10. 便潜血の定性的評価は定量的に解析できなかったのか。 11. 組織学的な構造を保った腸管から出血を認めた状況を組織学的にどのように説明できるか。 12. 経口投与した酪酸とグルタミン酸は生理的には小腸で吸収されるのではないか。ならば注腸投与の方が経口に比べ効果が期待できるのではないか。 13. 酪酸やグルタミン酸、グルタミン以外の代謝物を投与する検討を行ったか。 14. 腸内細菌の解析は、抗生剤投与からの採取時期によってどのように変化すると考えられるか。 15. 便中の菌変化のなかで、どの菌の変化が本病態に最も影響を与えていると考えられるか。 16. 抗生剤誘発腸炎の臨床に今回の研究成果をどのように応用していきたいか。 <p>これらの質疑に対して、申請者はおおむね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p> | | | |

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。