

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2476 号

Bacteroidetes Species are Correlated with Disease Activity in Ulcerative Colitis

Bacteroidetes 菌種は潰瘍性大腸炎の病勢と相関する

野村 慧 (のむら けい)

博士 (医学)

論文内容の要旨

我々は潰瘍性大腸炎 (UC : Ulcerative Colitis) 患者が健常者と比較し、存在比率が有意に低い Bacteroidetes 菌種を報告してきた。本研究では健常者と UC の腸内細菌叢の Bacteroidetes 菌種を比較し、UC の臨床的病勢評価との関連について検討した。健常者の便 34 検体と活動性を有する UC 患者 {Lichtiger' s clinical activity index (CAI)  $\geq$  5, Mayo endoscopic subscore (MES)  $\geq$  1} の便 52 検体に対して、DNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いて、HSP60 領域の Bacteroidetes 門の種レベルの網羅的解析を行った。また、UC 患者の内視鏡評価 {総和 MES (各腸部位 7 か所の MES の合計), UC Endoscopic Index of Severity (UCEIS)}, CAI, 病理評価 {Robarts Histopathology Index (RHI)} それぞれの病勢評価に関連する菌種を探索した。さらに、Bacteroidetes 菌種と粘膜免疫との関連について確認するため、大腸内視鏡による粘膜生検検体に対して、免疫関連遺伝子マルチプレックス発現解析 (OncoPrint™ IRR) を行った。UC が健常者と比較し、*Alistipes putredinis* ( $p < 0.001$ ) 他 5 種の存在比率が有意に低いことを示した。総和 MES, UCEIS, CAI, RHI それぞれに対し、8 種, 7 種, 7 種, 4 種の Bacteroidetes 菌種が負の相関を示した。さらに、病勢評価 4 つ中 3 つと相関した 5 種 (*Alistipes putredinis* 他 4 種) の合計存在比率が、総和 MES と高い相関を示した ( $R = -0.71$ ,  $p = 0.000000002$ )。また、UC の粘膜炎症を惹起する T 細胞の活性化に影響する TNFSF9 を含む 5 つの遺伝子の発現量が、今回明らかとなった UC 病勢と関連して減少する 12 種の Bacteroidetes 菌種の存在比率と有意に相関した。以上の結果から、UC の病勢が悪化するほど Bacteroidetes 菌種が失われたことが示され、Bacteroidetes 菌種が UC の病勢評価のバイオマーカーとなり得ることが示唆された。