

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 西脇 寛

論 文 題 目

Meta-Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease

(パーキンソン病患者の腸内細菌叢のメタ解析)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

尾崎 吉夫



名古屋大学教授

委員

山中 宏二



名古屋大学教授

委員

和氣 弘明



名古屋大学教授

指導教授

島村 徹平



論文審査の結果の要旨

本研究では 223 人のパーキンソン病患者と 137 人のコントロールの腸内細菌叢を 16S rRNA-seq 解析を用いて調べ、本研究のデータと以前に行われた 4 つのデータを統合するメタ解析を行った。国の違いを越えてパーキンソン病で変化する腸内細菌の同定を行った。本研究では細菌叢データを統合するメタ解析手法、および細菌叢が関係する代謝経路を推定するための KOSEA を開発した。開発手法により、パーキンソン病患者の腸内細菌叢では国の違いを越えて、ムチン層分解菌である *Akkermansia* が増加し SCFA 産生菌である *Faecalibacterium* と *Roseburia* が減少することを明らかにした。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究では、2020 年 3 月時点で PD 患者の腸内細菌を 16S rRNA-seq で解析した研究の中で public database からデータがダウンロード可能なものをメタ解析の対象とした。この条件を満たす初めての研究は 2015 年 3 月であり、それ以後条件を満たす研究は 3 報が報告されている。PD 患者の腸内細菌叢解析全体では 12 報の研究報告がある。2020 年 3 月時点で PD 患者の腸内細菌解析を行えば、結果にかかわらず論文化可能な状況であるため出版バイアスはメタ解析を行った時点ではないと考えられる。

2. PD の発症と *Akkermansia*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* の増加減少との関係を直接的に調べる方法は、マウスへの *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, *Roseburia* の投与・非投与群の比較実験などが考えられる。今回は、直接的な証明にはなりづらいがレム睡眠行動障害の患者の腸内細菌解析を行った別の研究結果を用いて考察する。レム睡眠行動障害の腸内細菌叢メタ解析では PD と同様に *Akkermansia* の増加を認めしたが、*Faecalibacterium* と *Roseburia* は変化がなかった。以上のことより *Akkermansia* の増加は PD の発症・進行と関係している可能性が示唆された。一方、*Faecalibacterium*, *Roseburia* の減少は発症とは関係しておらず進行と関係している可能性が示唆された。

3. 菌の相対存在比率が十分低い方が effect size の大きいものは本研究では検出することができない。よって相対存在比率が低く PD と関連する菌は検出できていない可能性がある。本研究では除外する菌の基準として、相対存在比率が 1E-4 以上のサンプルが全サンプルのうちで 10%未満のものとした。これは、今回のメタ解析を行う上で統計的に意味のある解析ができる限界と考えられる。これ以上に相対存在比率の低い菌を解析する場合には、coverage を増やして解析する必要がある。今回の研究では与えられた条件化では限界まで解析を行ったと考えられる。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	西脇 寛
試験担当者	主査	尾崎 弘夫	副査 ₁	山中 宏二
	副査 ₂	和氣 弘明	指導教授	鳥村 徹平
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. メタ解析を行うにあたり出版バイアスを考慮する必要があるか。 2. PDの重症度と菌数の関係において、<i>Akkermansia</i>は重症度とともに増加し<i>Faecalibacterium</i>, <i>Roseburia</i>は重症度とともに減少する。これらの菌はPDの進行とは関係があるが発症とは関係しているのか。 3. 本研究では、菌の相対存在比率が低いものを除外した後にメタ解析を行っている。相対存在比率が低い菌でeffect sizeの大きい菌を検出できないのではないか。 <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、システム生物学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				