

## 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 奥村 俊彦

論 文 題 目

Temporal dynamics of the plasma microbiome in recipients at early post-liver transplantation: a retrospective study

(肝移植患者の術後早期における血漿マイクロバイオームの経時的動態  
(後方視的研究))

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

木 村 宏 

名古屋大学教授

委員

八 木 哲 也 

名古屋大学教授

委員

安 藤 雄 一 

名古屋大学教授

指導教授

高 橋 義 行 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2





今回、肝移植レシピエントの血漿から DNA を抽出して次世代シーケンス (NGS) 解析を行い、移植後の経過における血漿中微生物叢の変化や、急性細胞性拒絶 (ACR) の有無による血漿中微生物叢の相違を検討した。その結果、肝移植後に相対優占度が有意に変動する微生物があること、ACR 群と非 ACR 群で *Enterobacteriaceae* の相対優占度に有意に差があることがわかり、*Enterobacteriaceae* は ACR 発症予測バイオマーカーとなる可能性が示唆された。また、血液培養陽性時の検体を用いて NGS の包括的な診断手法としての有用性を検討し、NGS は感染症診断において臨床応用できると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 血漿中微生物叢は年齢、原疾患、肝移植手術、免疫抑制剤、抗微生物薬といった様々な因子の影響を受けていると考えられるが、手術からの期間と抗微生物薬は有意に血漿中微生物叢に影響していることが今回示された。ただし、本研究では検体採取前 1 週間以内の抗微生物薬の使用の有無で分けているが、特にスペクトラムの広い抗菌薬は年単位で腸内細菌叢に影響するという報告もあり、血漿中微生物叢に対する抗微生物薬の影響が長期に残る可能性は否定できない。また、治療開始前の検体があれば治療の影響についてさらに検討できたと考えられるが、本研究は後方視的研究であり検体を収集できなかった。
2. ACR 群と非 ACR 群では成人症例の年齢に有意差があり、原疾患や治療内容も様々な集団であるが、主な ACR 発症リスクと考えられている血液型不適合移植や原発性胆汁性胆管炎には有意差がなかった。それらの差がない中で多様な背景を持つ集団において 2 群間で特定の微生物に有意に差がみられることは、ACR が重要な因子であることを示唆する。
3. 現時点でコストや迅速性などの点で NGS は血液培養と比べて優位性はない。また、死菌を検出してしまい臨床的な解釈が困難である可能性もある。しかし、重症例かつ血液培養で菌を検出できない症例などに絞って NGS 解析を行うことで血液培養を補完し、診断率を上昇させることが期待できる。将来的には、検体を多く集めることで検体あたりのコストが下がりシーケンスまでの時間も短縮されるため、実用化に向けては多施設で検体を集めることが必要と思われる。実際に米国では商業的に NGS による感染症診断を請け負っている会社が存在する。

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	奥村俊彦
試験担当者	主査	木村 宏		副査 <sub>1</sub> 八木 哲也 
	副査 <sub>2</sub>	安藤 雄一		指導教授 高橋 義行 
(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"><li>1. 血漿中微生物叢に影響を与える因子について</li><li>2. ACR群と非ACR群の患者背景の違いについて</li><li>3. 感染症診断におけるNGSの臨床応用について</li></ol> <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、小児科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>				