

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 山本 健太

論 文 題 目

Influence of proton pump inhibitors on microbiota in chronic liver disease patients

(慢性肝疾患患者における Proton pump inhibitor 使用による腸内細菌叢の影響)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

柳野 正人 

名古屋大学教授

委員

小寺 泰弘 


名古屋大学教授

委員

長谷川 好規 

名古屋大学教授

指導教授

藤 成 文 

## 論文審査の結果の要旨

プロトンポンプインヒビター (PPIs) の使用増加とともに肝硬変患者における PPIs 内服の合併症として肝性脳症・特発性細菌性腹膜炎の増加が報告されている。今回、この機序に腸内細菌が関連していると考え、慢性肝疾患患者において Child-Turcotte-Pugh 分類 A もしくは B の患者における細菌叢の違いを検討した。これにより PPIs を内服している群では口腔内常在菌が多く存在し、もともと腸管内にいる腸管内自生菌が相対的に少ないことを示した。これを既報と比較することで肝硬変の進行により生じる細菌叢の変化と PPIs を内服することにより生じる菌叢の変化には共通する菌が存在することを示した。また菌叢が行う代謝が異なることを遺伝学的に推測し、その機序を検討したところ腸管内免疫や胆汁酸合成などの機能に違いがあることを見出した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 表 5 を用いて健常者における PPIs 内服による菌叢の変化の一部は肝硬変の進行による変化と同様の変化が生じていた。しかし実際には健常人で脳症や特発性細菌性腹膜炎を発症することはほぼない。これは肝硬変に至らなくても慢性肝炎の段階でも腸内環境や腸内細菌叢が異なることが報告されており、PPIs 内服による変化のみでなく慢性肝炎とあわさることで脳症などのリスクが高くなっているなどの仮説を議論した。
2. 既報では肝硬変に伴いクロストリジウム属などの菌が増加することが報告もある。本検討では種レベルのクロストリジウム属まで検討したが有意差を認めなかった。これは PPI に関する変化は偏性嫌気性菌であるクロストリジウム属より多様な環境で生存しやすい口腔内常在菌など菌の特性による影響があるのではないかと考えられる。本研究では肝硬変により変化する菌の中でも PPI による影響はクロストリジウムなどより口腔内常在菌などが重要と考えた。
3. 近年、細菌叢に相互作用が存在することが報告されている。本検討でも口腔内常在菌が増加しただけでなく、口腔内常在菌が産生する代謝産物が増加したことを契機に腸管内で生じる代謝や代謝産物が増加した可能性がある。アンモニア産生菌である *Veillonella* などが増加するだけでなく、PICRUS<sup>t</sup> を用いて菌叢が行う代謝を検討すると胆汁酸産生や腸管内免疫に関連する遺伝子の存在量に変化が生じていることを示した。これらの腸管内環境の変化が脳症などのリスクと関連している可能性があると考えられた。

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	山本 健太
試験担当者	主査	柳野 正人	副査 <sub>1</sub>	小寺 泰弘
	副査 <sub>2</sub>	長谷川 好規	指導教授	蔭 武 克 弘
(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. 健常者におけるPPIs内服による菌叢の変化と脳症などのリスクについて</li><li>2. クロストリジウム属の変化について</li><li>3. 腸内環境が変化する機序について</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、消化器内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>				