

氏 名 大塚 武人

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士乙第 443 号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 2 項

学 位 授 与 年 月 日 平成 3 1 年 3 月 8 日

学 位 論 文 題 目 Influence of potassium-competitive acid blocker on the
gut microbiome of Helicobacter pylori-negative healthy
individuals.

(Potassium-competitive acid blocker がヒト腸内細菌叢へ
及ぼす影響)

審 査 委 員 主査 教授 前川 聡

副査 教授 扇田 久和

副査 教授 杉原 洋行

論文内容要旨

| | | | |
|---|---|---------------|-------|
| ※整理番号 | 447 | (ふりがな) 氏 名 | 大塚 武人 |
| 学位論文題目 | Influence of potassium-competitive acid blocker on the gut microbiome of <i>Helicobacter pylori</i> -negative healthy individuals (Potassium-competitive acid blocker がヒト腸内細菌叢へ及ぼす影響) | | |
| <p>目的</p> <p>胃酸は、食物とともに侵入する様々な微生物に対する生体防御機構の一つと考えられている。一方、腸内常細菌は、さまざまなメカニズムを介して <i>Clostridium difficile</i> (CD) などの病原体の生着や増殖を防いでいる。胃酸分泌抑制剤の Proton Pump Inhibitor (PPI) は広く臨床の場で使用されているが、その長期投与により腸内細菌叢の変化から CD 腸炎などの腸管感染症のリスクが増大することが報告されている。さらに、最近、PPI よりもより強力に胃酸分泌を抑制する Potassium-Competitive Acid Blocker (P-CAB) が臨床の場に導入された。この研究では、健常者を対象に PPI と P-CAB の腸内細菌叢に及ぼす影響を前向きに検討した。</p> <p>方法</p> <p><i>H. pylori</i> 陰性の健常者 20 名 (男性 15 名、女性 5 名、平均年齢 24.8 ± 4.2 歳、平均 BMI 22.1 ± 4.7) を対象に、P-CAB 投与群と PPI 投与群に分け、それぞれ P-CAB 20mg、PPI 30mg を 28 日間投与した。投与開始前、投与開始後 28 日目に便より DNA を抽出し、イルミナ社の MiSeq® を用いて細菌 16S rRNA の v3-v4 領域を解析した。分類学的解析には QIIME 1.9.0 及び RDP classifier v2.10.2 with the Greengenes database を用いた。薬剤投与前後の門レベル及び属レベルでの相対的菌量について Student's paired <i>t</i>-tests で評価し、$p < 0.05$ を有意とした。細菌叢変化の機能的解析は PICRUST software 及び Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) database release 70.0 を用いて評価した。</p> <p>結果</p> <p>PPI 群と P-CAB 群の背景に有意差は認めなかった。PPI 群と P-CAB 群の血清 gastrin 値は、投与後 14 日後に有意に上昇し、有意に P-CAB 群の方が高かった。Chao 1 index [operational taxonomic unit (OTU) の数] 及び Shannon index (OTU の均一性) で表される α 多様性は、PPI 群と P-CAB 群において投与前後で差を認めなかった。一方、weighted UniFrac distance を用いて腸内細菌叢の構成の変化を検討したところ、両剤の投与により有意な変化が認められた。PPI および P-CAB 投与前後の門レベルでの検討では、Bacteroidetes 門の有意な増加を認めた。</p> | | | |

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2 千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

属レベルの検討では、*Streptococcus* 属が PPI 投与により 7 倍、P-CAB 投与により 20 倍増加していた。さらに P-CAB 群では *Blautia* 属の有意な減少や、口腔内常在菌である *Rothia* 属や *Actinomyces* 属の増加といった PPI 投与群では認められなかった変化を認めた。これらの腸内細菌叢の機能変化について PICRUSt を用いて解析したところ、lipopolysaccharide (LPS) の生合成などの機能が P-CAB 投与後でのみ亢進していた。

考察

胃酸は、経口摂取された細菌に対する局所的な生体防御機構として重要な役割を担っている。本研究は新規胃酸分泌抑制剤である P-CAB が従来の PPI に比較してより複雑な腸内細菌叢の変化をもたらすことを示した初めての前向き研究である。胃酸分泌抑制に関連する腸内細菌叢変化の解明は、胃酸分泌抑制関連の腸管感染症の理解に不可欠なものである。Freedberg らは、PPI 内服により *Enterococcaceae* や *Streptococcaceae* が増加し、*Clostridiaceae* が減少すると報告しているが、これらは *C. difficile* 腸炎発症との関連が報告されている。PPI 投与では *Bacteroides* と *Streptococcus* の 2 菌種のみの変化が認められたが、P-CAB は、*Streptococcus* の他、*Actinomyces* や *Rothia* などの口腔内常在菌の増加や、*Blautia* などの減少といった多彩な菌種の増減を認めた。さらに *streptococcaceae* の増加量 (PPI 7 倍 vs P-CAB 20 倍) に関しても P-CAB で変化が大きかった。すなわち、P-CAB は PPI と比較して複雑な腸内細菌叢の変化を引き起こすことが明らかとなった。胃酸分泌抑制による腸内細菌叢変化の機序は、胃酸分泌抑制による低酸状態により殺菌作用が低下し、より多くの菌種が腸内へ流入することが考えられる。強力な酸分泌抑制効果をもつ P-CAB は、PPI と同様の傾向を示しながらもより複雑に腸内細菌叢の変化を誘導した。

P-CAB にのみ認めた *Blautia* の減少は、既報の従来 PPI 投与後にはない変化であり、強力な胃酸分泌抑制時に見られる特徴的な変化である。*Blautia* は CD の増殖に対して抑制的に働くことが報告されていることから、胃酸分泌抑制による *Blautia* の減少が CD 感染症発症の機序に関連している可能性が示唆される。

腸内細菌叢変化前後の機能的解析では、PPI 投与では有意に変化した pathway はなかったが、P-CAB 投与ではアミノ酸代謝など様々な pathway の変化が予測された。その中で最も大きく変化した pathway は、LPS の生合成であり、P-CAB 投与が腸管炎症の potential の上昇を招いている可能性が示唆された。

結論

P-CAB の 4 週間投与は腸内細菌叢の構成を変化させ、*Streptococcus* の増加や *Blautia* の減少などの変化を誘導した。さらに、機能解析の予測から腸管内の炎症を誘導する可能性が示唆された。P-CAB は強力な胃酸抑制作用から腸内細菌叢の変化を誘導し、従来 PPI と比較してさらに腸管感染症のリスクを高くする可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

| | | | |
|---|-----|-----|-------|
| 整理番号 | 447 | 氏 名 | 大塚 武人 |
| 論文審査委員 | | | |
| <p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11 ポイント、600 字以内で作成のこと</p> <p>本論文では Potassium-competitive acid blocker (P-CAB) 4 週間投与の腸内細菌叢に対する影響を前向きに Proton pump inhibitor (PPI) と比較検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none">1) P-CAB 投与と PPI 投与にて腸内細菌叢は変化した。2) P-CAB 投与と PPI の投与にて Streptococcus などの口腔内常在菌が増加した。3) P-CAB 投与は PPI 投与に比較してより複雑な腸内細菌叢の変化をきたし、Blautia の減少が P-CAB 投与に特徴的であった。4) P-CAB 投与は腸内細菌叢変化に関する機能解析から Lipopolysaccharide(LPS)の生合成の亢進が推測され、腸管内の炎症を誘導する可能性が示唆された。 <p>本論文は、P-CAB 投与が腸内細菌叢の構成を変化させ腸管内の炎症を誘導する可能性について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 456 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 31 年 1 月 29 日)</p> | | | |