

氏名	尾崎隼人
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1254号
学位授与の日付	2021年3月14日
学位論文題名	Clinical response and changes in the fecal microbiota and metabolite levels after fecal microbiota transplantation in patients with inflammatory bowel disease and recurrent <i>Clostridioides difficile</i> infection 「炎症性腸疾患および再発性 <i>Clostridioides difficile</i> 感染症患者における糞便移植後の臨床的改善、便中腸内細菌叢・代謝産物の変化」 Fujita Medical Journal. in press
指導教授	大宮直木
論文審査委員	主査 教授 土井洋平 副査 教授 安岡秀剛 教授 村田貴之

### 論文内容の要旨

#### 【緒言】

再発性*Clostridioides difficile*感染症(rCDI)に対する糞便微生物叢移植(FMT)の有効性は確立されているが、潰瘍性大腸炎(UC)およびクローン病(CD)に対する有効性には議論の余地がある。また、腸内細菌の代謝産物である短鎖脂肪酸(SCFA)は腸管炎症を制御すると報告されている。

#### 【目的】

UC、CD、rCDIに対するFMTの有効性と糞便中腸内細菌叢、SCFA濃度の変化を解析した。

#### 【対象】

既存治療で寛解導入、寛解維持困難な活動期UC、CD患者、および抗菌薬投与で2回以上再発・下痢を繰り返すrCDI患者。

#### 【方法】

ドナーは血液検査、便検査、上部消化管・大腸内視鏡、尿素呼気試験陰性の20歳以上の親族または知人とした。FMTはドナーの新鮮便を生理食塩水で濾過し、内視鏡で投与した。FMTのUC、CD、rCDIに対する有効性は、FMT前とFMT 8週後のMayoスコア、クローン病活動指数、下痢・便中毒素A/Bの陰性化でそれぞれ評価した。便中腸内細菌叢はMiSeqおよびQiime2.0を使用して16S rRNA遺伝子のV1-2領域の配列を決定し、EzBioCloud 16S databaseで系統推定した。腸内細菌叢の機能解析はPICRUStを用いた。

便中SCFA濃度は液体クロマトグラフィー法で測定した。

#### 【結果】

2016年1月～2017年12月にFMTを施行した28例(UC20例、CD 4例、rCDI 4例)の臨床的改善率はUC、CD、rCDIでそれぞれ5/20(25%)、3/4(75%)、4/4(100%)、臨床的寛解率はUCが4/20(20%)、CDが1/4(25%)であった。UC有効例におけるLefSe解析では、FMT前はドナーに比し*Clostridium*クラスター XIVaが少なかったが、FMT後は増加した。ドナー便における*Fusicatenibacter saccharivorans*の豊富さは、UCの臨床的寛解と有意に相関していた( $P = 0.0064$ )。CD患者はFMT前に*Dorea*が少なかったが、FMT後に*Dorea*、*Collinsella*を含む*Clostridium*クラスター XIVaが増加し、機能解析ではFMT後にSCFA発酵が増加し、便中酪酸濃度上昇も伴っていた。rCDI患者はFMT前に*Clostridium*クラスター IV、XIVaが少なかったが、FMT後は増加し、機能解析ではコバラミン、メチオニン、パントテン酸、コエンザイムA、チアミンなどの生合成系が増加し、便中プロピオン酸濃度が上昇していた。

#### 【考察】

FMTの有効率は既報の無作為割付比較試験と同等であった。FMTにより増加した*Clostridium*クラスター IV、XIVaはSCFA代謝に関与し、特に酪酸の制御性T細胞を介する抗炎症作用により有効性を示したと推測された。

#### 【結語】

FMTにより移植された腸内細菌叢やその代謝産物がFMTの有効性に関与している可能性が示唆された。

### 論文審査結果の要旨

再発性*Clostridioides difficile*感染症(rCDI)に対する糞便微生物叢移植(FMT)の有効性は確立されているが、潰瘍性大腸炎(UC)およびクローン病(CD)に対する有効性には議論の余地がある。また、腸内細菌叢の変化と代謝産物である短鎖脂肪酸は腸管炎症の抑制に関連があると報告されている。本論文はrCDI、UC、CDの3疾患に対するFMTの有効性と腸内細菌叢、代謝産物である短鎖脂肪酸の変化を比較した前向き研究である。FMTは3疾患に対して有効性を示し、*Clostridium* クラスター IV、XIVa等の酪酸産生菌の増加を認めた。機能解析においてはCD患者においてFMT後に短鎖脂肪酸発酵が増加し、便中酪酸濃度の上昇も伴っていた。また、UCの臨床的寛解とドナー便に含まれる*Fusicatenibacter saccharivorans*の豊富さが有意に相関していた。これらの増加した腸内細菌によって代謝された短鎖脂肪酸である酪酸は抑制性T細胞を介する抗炎症作用により有効性を示したと推測された。

本研究の成果を受けて当該疾患に対するFMTのランダム化割付け試験が特定臨床研究として開始されている。国内の炎症性腸疾患患者に対するFMTの臨床的有効性を確立するための一連の臨床研究の基盤となった意義深い論文であり、学位論文として相応しいと認定した。