

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「プロトンポンプ阻害薬が消化管細菌叢に及ぼす影響」

学位申請者 津田 歩美

本論文は、プロトンポンプ阻害薬（PPI）が胃や大腸の細菌叢にどのような影響を与えるかを解明するため、PPI 服用者 18 名、非服用者 27 名の唾液、胃液、糞便を採取し、これらに含まれる細菌叢につき次世代シーケンサー等の手法を用いて解析した研究である。

酸逆流関連疾患の増加、NSAIDs 潰瘍予防等のため、PPI は頻用される薬剤である。PPI により強酸性下にある胃内環境が弱酸性～中性となるために、本来、胃内で殺菌されるはずの菌が生存可能となり、胃内細菌叢は大きく変化する。また、これら胃内細菌は小腸、大腸へと絶えず流入するため、腸内細菌叢も間接的に影響されると考えられる。本研究においては、被験者より唾液、胃液、糞便を採取し、PPI 投与の有無により細菌叢の比較を行った。胃液や糞便単独で PPI の影響をみた先行研究はあるが、同一者で唾液、胃液、糞便を採取し、個人内および群間比較を行った研究は存在せず、細菌叢への影響を口側から肛側に向けて動的に解析することを試みた意欲的な研究といえる。同一個体では、唾液と胃液から得られた細菌叢は酷似しているが、培養法では pH が高いと細菌数は多い、即ち、pH が高いと生息できる細菌が増えるという結果となった一方、糞便での菌種数は唾液、胃液と同程度であったが内容は大きく異なるという結果となった。さらに、PPI 投与により、少なくとも 2 菌種が有意な変化を示していた。このうち、PPI により有意に減少した *Faecalibacterium preusnitzii* については、イヌへの PPI 投与実験でも同様の結果がえられていることに加え炎症性腸疾患との関連も指摘されており、今後の臨床応用に結びつく可能性もある有意義な結果と考えられた。

本論文に対して、各審査委員から次のような質疑がなされた。

- 1) 生活習慣の影響、とくに口中洗浄液の使用、納豆やヨーグルト、漬け物、キムチなど発酵食品の摂取、飲酒などの嗜好品についての問診がなされたか？
- 2) PPI 投与により大腸細菌叢の変化が起きた原因にはどんなことが考えられるか。
- 3) PPI は胃の壁細胞以外のターゲットを持たないのか。
- 4) PPI 投与が唾液の pH に影響を与えた原因はなんであると考えるか。
- 5) 胃液の定量培養の方法とその解釈、限界について
- 6) PPI 服用者の中にも胃液 pH が低い個体がいるし、PPI 非服用者の中にも胃液 pH が高い個体がいた理由および PPI の使用量について。
- 7) 16S rRNA 解析で胃液から検出された細菌は、大部分が死菌だったのではないか。生菌のみを解析する技術を使うことが有用ではないか。
- 8) PPI 服用者の糞便では *Faecalibacterium prausnitzii* が有意に少なかったが、これが起こるメカニズムは何か。PPI の直接的な影響と考えられるのか。
- 9) *Helicobacter pylori* 感染陽性者と陰性者で各種腸内細菌叢に違いはなかったのか？
- 10) PPI 投与前後で細菌叢への影響を検討した報告があるのか？

これらの質問に対し、申請者は文献からの知識を踏まえ、的確かつ詳細に回答し、当該分野の知識

が十分に備わっていると考えられた。また、本研究の限界を踏まえた上でその将来性を示した点は高く評価できる。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 津田 歩美 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	博士（医学）	松嶋 成志	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（理学）	今西 規	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	西崎 泰弘	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	高木 敦司	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	藤本 修平	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）