

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「ヘリコバクター・ピロリ除菌療法における腸内細菌叢と血漿グレリンの変化の
関連について」

学位申請者 柳 秀高

本論文は、ヘリコバクター・ピロリ除菌後に生じる体重増加に着目し、肥満に対する腸内細菌叢の関与を明らかにする目的で、20 人のヘリコバクター・ピロリ感染胃炎患者において、除菌療法前後の腸内細菌と肥満や摂食行動に係る血液生化学検査、とくに血漿グレリンとレプチンレベルの変化を解析したものであった。腸内細菌叢は、糞便の 16SrRNA を次世代シーケンサーにて、また血漿グレリンやレプチンは ELISA 法にて測定された。除菌後の体重増加について腸内細菌の観点から行った研究は無く、極めて新規性が高い。また同除菌療法は日本全国で広く多く行われて居り、使用薬剤が同一であることから、結果の持つ社会的意義はとても大きいと言える。

結果では、除菌前後で腸内細菌叢に差異は認められなかったが、門レベルでの腸内細菌叢構成成分が変化し、除菌後に Bacteroidetes/Firmicutes 比の有意な増加を認めた。さらに、肥満関連マーカーある血漿グレリン・レプチンは、除菌後 3 か月で活性化グレリンの有意な低下とレプチンの有意な上昇を認め、これらの変化により食欲亢進や体重増加が発生する可能性が示された。

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. グレリン採血の条件と活性型グレリン、総グレリンと構造的差異。
2. グレリンは BMI と逆相関するが、本研究での BMI の変化との関係。
3. Bacteroides/Firmicutes 比とグレリンが相関すると主張しているが、Firmicutes はほとんど変化していないので、Bacteroides のみと相関関係をみたらどうなのか。
4. グレリンを分泌する胃内分泌細胞は胃のどのあたりに多いのか。萎縮の影響を受けるのか。
5. 血中グレリン濃度は *H. pylori* 感染に伴いどのように変化するのか。
6. 除菌直後の定義と除菌後の計測を 3 か月に設定した根拠。
7. *H. pylori* 陽性者と陰性者で基本的な腸内細菌叢の違いはあるのか？
8. 同じ抗菌薬投与を行っているにも関わらず、B/F 比の上昇と低下の差が発生するのは何故か？。
9. B/F 比が上昇+グレリン上昇例、B/F 比低下+グレリン例が存在する理由。
10. 他国からの報告と B/F 比に大きな違いがある理由。
11. 結果は腸内細菌叢の動き、グレリンの動きともにやせのパターンであるが、1 年後の体重増加にはどのような機序が推定されるのか。
12. 観察期間内において被検者の体重は有意に実際に増加している訳では無く、増加、不変、やや低下と様々であった。この 3 群で比較するのが正しい研究デザインでは無かったのか？

これらの質問に対して申請者は、自身の研究から得られた知見と文献的な考察、さらには本人のこれまでの臨床経験等の知識を駆使し、本研究の限界を踏まえつつ、的確かつ誠実な答弁を行った。

また本質疑応答を通じて、申請者の関連医学領域に関する幅広い知識と考察力が備わっていることが十分に伺え、今後の研究の発展にも大きな期待が寄せられた。

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 柳 秀高 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）	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）	加川 建弘	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	鈴木 孝良	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）