

授与番号	甲第 1878 号
------	-----------

論文内容の要旨

Altered gut microbiota in Parkinson's disease patients with motor complications
(運動合併症を有するパーキンソン病患者における腸内細菌叢の変化)
(高橋海, 西脇寛, 平山正昭, 坪井義夫, 柏原健一, 伊藤美佳子, 田口啓太, 鈴木啓生,
高橋健太, 岩岡和博, 山原可奈子, 大野欽司, 前田哲也)
(Parkinsonism Related Disorders 95 巻 令和4年2月掲載)

I. 研究目的

近年, パーキンソン病 (PD) 患者の腸管叢における α -シヌクレインの異常蓄積には腸内細菌叢が関与していることが示唆されている. 国をまたいだメタ解析では PD が腸内環境異常と関連していることを明らかにした. しかし, 運動合併症を示す進行 PD 患者において, 腸内細菌叢が変化するかどうかは不明なままであり検討した報告はこれまでにない.

本研究は進行期パーキンソン病における運動合併症と腸内細菌叢の変化について検討した.

II. 研究対象ならび方法

PD 患者の腸内細菌叢の 16S リボソーム RNA 遺伝子配列解析を行い, ウェアリングオフやジスキネジアなどの運動合併症を有する PD 患者とそうでない PD 患者との統計解析を行った.

Ⅲ. 研究結果

1. 全 223 名の PD 患者を登録した.
2. ウェアリングオフ患者では Lachnospiraceae Blautia の相対存在量の減少 ($p < 0.0001$)、Lactobacillaceae Lactobacillus の相対存在量の増加 ($p < 0.0001$) が見られた.
3. ジスキネジア患者ではもはや腸内細菌叢に有意な変化は見られなかった.
4. 交絡因子を 2 つのモデルで調整した後 ANCOVA を行ったところ、年齢 ($p < 0.0001$)、罹病期間 ($p = 0.01$)、ウェアリングオフ ($p = 0.0004$) が Lachnospiraceae Blautia の相対存在量減少の独立リスク因子となった.
5. ウェアリングオフ ($p = 0.009$) が Lachnospiraceae Lactobacillus の相対存在量増加の唯一の独立リスク因子であることが明らかとなった.

Ⅳ. 結 語

本研究では、運動合併症を有する PD 患者の腸内細菌叢では、Lachnospiraceae Blautia と Lactobacillaceae Lactobacillus の相対存在量がそれぞれ有意に減少および増加した。このことは、腸内細菌叢の変化が進行した PD 患者の運動器合併症の発症に関連することを示した。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 板橋 亮 (内科学講座神経内科・老年科学分野)

副査 教授 松本 主之 (内科学講座消化器内科消化管分野)

副査 講師 大浦 一雅 (内科学講座神経内科・老年科学分野)

近年、パーキンソン病 (PD) 患者の腸管叢における α -シヌクレインの異常蓄積には腸内細菌叢が関与していることが示唆されている。しかし、運動合併症を示す進行 PD 患者において、腸内細菌叢が変化するかどうかは不明なままである。本研究は進行期パーキンソン病における運動合併症と腸内細菌叢の変化について検討した。223 例の PD 患者の腸内細菌叢の 16S リボソーム RNA 遺伝子配列解析を行い、ウェアリングオフやジスキネジアなどの運動合併症を有する PD 患者と有さない PD 患者の間で統計解析を行った。COMT 阻害薬内服有無を含めた交絡因子を調整した結果、Lachnospereaceae Blautia は、ウェアリングオフ ($p < 0.0001$) およびジスキネジア ($p = 0.0408$) を有する PD 患者で有意に減少していた。多変量解析では、Lachnospereaceae Blautia 減少と年齢 ($p = 0.006$)、L-ドーパ投与量 ($p = 0.032$)、ウェアリングオフ ($p = 0.002$) との間に独立した関係が認められた。本研究では、運動器合併症を有する PD 患者では Lachnospereaceae Blautia の存在量が減少していることが分かった。これは、運動合併症の発症機序の一つとして腸内環境異常を示す初めての報告となった。これは腸内環境異常が PD の発症だけでなく、運動合併症の発症にも関与していることを示唆するものであった。以上、学位に値する論文と考えられた。

試験・試問の結果の要旨

統計解析、Lachnospereaceae Blautia 減少の PD 病態への関与、今後の臨床応用等について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えた。また、学位論文の作成にあたって、倫理的配慮も適正であり、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

参考論文

- 1) m. 4296G>A 遺伝子へによる成人ミトコンドリア脳症の一例 (高橋海, 他 5 名と共著) 臨床神経学 59 巻 10 号 2019 年
- 2) パーキンソン病における骨粗鬆症の発症病態に関する骨代謝関連検査を用いた臨床的検討 (鈴木啓生, 他 8 名と共著). 岩手医誌 2020 年 72 巻 5 号
- 3) Impaired metabolism of kynureine and its metabolites in CSF of parkinson's disease (岩岡和博, 他 7 名と共著). Neuroscience Letters 2020; 714:134576