

甲 第 号

菱矢 直邦 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	伊藤 利洋
論文審査担当者	委員	准教授	王寺 幸輝
	委員(指導教員)	教授	矢野 寿一

主論文

Association between the gut microbiome and organic acid profiles in a Japanese population with HIV infection.

日本人 HIV 感染者集団における腸内細菌叢と有機酸プロファイルの関連性

Naokuni Hishiya, Kenji Uno, Akiyo Nakano, Mitsuru Konishi, Seiya Higashi, Shuhei Eguchi, Tadashi Ariyoshi, Asami Matsumoto, Kentaro Oka, Motomichi Takahashi, Yuki Suzuki, Saori Horiuchi, Nobuyasu Hirai, Yoshihiko Ogawa, Taku Ogawa, Ryuichi Nakano, Keiichi Mikasa, Kei Kasahara, Hisakazu Yano

J Infect Chemother. 2024 Jan;30(1):58-66

論文審査の要旨

HIV 感染者は心血管疾患などの合併症が多い事が指摘されているが、腸管粘膜損傷による常在菌叢の体内への侵入や HIV 持続感染による慢性炎症が原因と考えられている。申請者は、日本人 HIV 感染者における腸内細菌叢の変化、ならびに腸の恒常性維持に必須である便中短鎖脂肪酸との関連性について解析した。

奈良医大感染症内科に通院中の HIV 陽性患者 49 名を対象とし、便サンプルより腸内細菌叢解析および便中有機脂肪酸解析を行った。同時に CD4 数等の臨床情報を検討した。結果、CD4 数が 350 未満の場合に腸内細菌叢の多様性が低下し、短鎖脂肪酸産生菌が減少していることが明らかとなった。CD4 低値は腸内細菌叢変化をきたし、便中短鎖脂肪酸の減少を引き起こし、血管内皮障害や制御性 T 細胞を含む全身性炎症と関連している可能性が示唆された。

公聴会においては、CD4 数 350 をカットオフにした理由、BMI との関係、欧米での先行研究と本研究の類似性と違い、 α および β 多様性における指標による結果の差異などの質問を受けたが、それぞれ適切に回答された。

本研究は、本邦で初めて HIV 感染者の腸内細菌叢解析と短鎖脂肪酸との関連性について検討したものであり、HIV 感染における血管内皮障害・メタボリックシンドローム・腸管免疫を含む全身性炎症の病態解明につながる研究である。本研究は微生物学の発展に寄与するものと考え、審査委員全員が学位授与に値すると判断している。

参 考 論 文

1. Factors associated with viral clearance periods from patients with COVID-19: A retrospective observational cohort study
Hirai N, Nishioka Y, Sekine T, Nishihara Y, Okuda N, Nishimura T, Fujikura H, Imakita N, Fukumori T, Ogawa T, Hishiya N, Suzuki Y, Nakano R, Yano H, Sato M, Maeda K, Imamura T, Kasahara K. *J Infect Chemother*. 2021 Jun;27(6):864-868.
2. Prevalence of *Helicobacter pylori* among residents and their environments in the Nara prefecture, Japan
Horiuchi S, Nakano R, Nakano A, Hishiya N, Uno K, Suzuki Y, Kakuta N, Kakuta R, Tsubaki K, Jojima N, Yano H. *J Infect Public Health*. 2021 Feb;14(2):271-275.
3. Clinical characteristics and molecular epidemiology of invasive *Streptococcus agalactiae* infections between 2007 and 2016 in Nara, Japan
Hirai N, Kasahara K, Nakano R, Ogawa Y, Suzuki Y, Ogawa M, Hishiya N, Nakano A, Ichimura S, Yano H, Yoshikawa M. *PLoS One*. 2020 Oct 19;15(10):e0240590.
4. Necessity to screen and treat latent tuberculosis before ruxolitinib treatment- Ruxolitinib-associated disseminated tuberculosis: A case report and literature review
Hirai N, Kasahara K, Yoshihara S, Nishimura T, Omori K, Ogawa Y, Ogawa T, Hishiya N, Suzuki Y, Yano H, Yoshikawa M, Mikasa K. *IDCases*. 2020 Jun

26;21:e00892.

5. Spinal epidural abscess caused by non-typhoidal Salmonella: A case report and literature review
Hirai N, Kasahara K, Yoshihara S, Nishimura T, Ogawa Y, Ogawa T, Hishiya N, Suzuki Y, Yano H, Yoshikawa M. J Infect Chemother. 2020 Oct;26(10):1073-1077.
6. Filifactor alocis brain abscess identified by 16S ribosomal RNA gene sequencing: A case report
Hishiya N, Uno K, Amano M, Asada K, Masui K, Ishida Y, Suzuki Y, Hirai N, Nakano A, Nakano R, Kasahara K, Yano H, Mikasa K. J Infect Chemother. 2020 Feb;26(2):305-307.
7. Case of endobronchial metastasis from breast cancer accompanied with Cunninghamella bertholletiae tracheobronchial mycetoma
Uno K, Hishiya N, Matsuda M, Kai Y, Amano M, Nakamura A, Tohjyo T, Kawaguchi T, Nakano R, Yano H, Kasahara K, Mikasa K. J Infect Chemother. 2019 Dec;25(12):1065-1069.
8. Development of a loop-mediated isothermal amplification assay for rapid Helicobacter pylori detection
Horiuchi S, Nakano R, Nakano A, Hishiya N, Uno K, Suzuki Y, Tanouchi A, Kakuta N, Masui T, Jojima N, Yano H. J Microbiol Methods. 2019 Aug;163:105653.

9. Molecular diagnosis and characterization of a culture-negative mycotic aneurysm due to ST54 Haemophilus influenzae type b with PBP 3 alterations
Hirai N, Kasahara K, Fujikura H, Yoshihara S, Ogawa T, Ogawa Y, Hishiya N, Suzuki Y, Nakano R, Yano H, Yoshikawa M, Mikasa K. *J Infect Chemother*. 2018 Jul;24(7):570-572.

10. Development of Delayed Hemolytic Anemia After Treatment with Oral Artemether-Lumefantrine in Two Patients with Severe Falciparum Malaria
Tsuchido Y, Nakamura-Uchiyama F, Toyoda K, Iwagami M, Tochitani K, Shinohara K, Hishiya N, Ogawa T, Uno K, Kasahara K, O uji Y, Kano S, Mikasa K, Shimizu T, Yoshikawa M, Maruyama H. *Am J Trop Med Hyg*. 2017 May;96(5):1185-1189.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに微生物学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和6年3月5日

学位審査委員長

免疫学

教授 伊藤 利洋

学位審査委員

生体防御・修復医学

准教授 王寺 幸輝

学位審査委員(指導教員)

微生物学

教授 矢野 寿一