

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	成人 T 細胞白血病リンパ腫と腸内細菌叢の関連解析
Title(English)	Analysis of the association between adult T-cell leukemia/lymphoma and gut microbiome
著者(和文)	千葉のどか
Author(English)	Nodoka Chiba
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京科学大学, 報告番号:甲第239号, 授与年月日:2025年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:山田 拓司,北尾 彰朗,伊藤 武彦,白木 伸明,平沢 敬
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Institute of Science Tokyo, Report number:甲第239号, Conferred date:2025/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	生命理工学 生命理工学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： Academic Degree Requested	博士 Doctor of	(理学)
学生氏名： Student's Name	千葉 のどか		審査員主査： Chief Examiner	山田 拓司	

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

【研究背景】

本研究は、成人T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) と腸内細菌叢の関連を解析し、ATL の進行に関与する因子を明らかにすることを目的とした。ATL は、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染により引き起こされる悪性腫瘍であり、日本国内では年間約 1,000 人が発症する。ATL の発症後は免疫機能の深刻な低下や臓器へのがん細胞の浸潤がみられ、化学療法を経ても予後が極めて不良である。ATL は、HTLV-1 感染者のうち約 5% が発症に至るが、発症のメカニズムは完全には解明されていない。ATL の発症に至る際は、HTLV-1 感染細胞のクローン増殖がみられるほか、感染細胞への変異の蓄積が発症の引き金になる可能性が指摘されている。

がんの発症や悪化を促す因子の一つとして、近年の研究では腸内細菌叢が注目されている。腸内細菌叢は種々の代謝物質を産生するが、血液がんを含む様々ながんはその代謝物質を介して疾患に影響を与える可能性が報告されている。そこで本研究では、ATL における腸内細菌叢の影響を評価した。

【研究方法】

本研究では、ATL 患者および HTLV-1 感染者の腸内細菌叢を解析し、ATL の発症・進行に関与する腸内細菌や代謝産物を同定することを試みた。ATL の病態を表す ATL モデルマウスを用いた実験や、HTLV-1 感染者群および ATL 患者群の便検体からのメタゲノム解析を行ったほか、細菌由来の代謝物質のがん細胞 (ATL 細胞) への影響の評価実験を行った。

まず、ATL モデルマウスと ATL でない同種マウスを比較することで腸内細菌叢と ATL の病態の関連を評価した。次に、ATL 発症リスクが高まったハイリスクキャリアを含む HTLV-1 感染者および ATL 患者の便検体から腸内細菌の 16S rRNA シーケンスデータおよびメタゲノムデータを取得し、系統組成解析と機能組成解析を行った。ATL 患者は全部で 28 人、HTLV-1 感染者は 37 人、健常者は 28 人であった。

【結果と考察】

ATL モデルマウスを用いた実験の結果、HTLV-1 感染による腸内細菌叢の変化が確認され、特定の細菌群が ATL モデルマウスにおいて存在量が増減していた。このことから ATL の発症や進行に腸内細菌叢が関与する可能性が示唆された。

続いてヒトにおける ATL と関連する腸内細菌を特定するために行った系統組成解析の結果、ATL 患者およびハイリスクキャリアでは *Klebsiella* を始めとする 7 つの細菌が対照と比べて有意に増加していた。これらの細菌は ATL に関連性がある可能性があることから ATL 関連候補細菌として詳細な解析を行った。その結果、ATL 関連候補細菌のうち、*Klebsiella* と *Eubacterium_G* は、ATL の進行や腫瘍の成長を反映する血中バイオマーカーである sIL-2Ra の値との正の相関がみられた。したがって、ATL 関連候補細菌のうち、*Klebsiella* と *Eubacterium_G* は ATL の病態を反映してその存在量が増加している可能性が考えられる。

さらに ATL 関連候補細菌の機能や ATL 患者の腸内細菌叢全体の機能を調べるためにメタゲノム解析を行った。その結果、ATL 患者腸内ではホモプロトカテック酸の分解経路が増強していることが示唆された。この代謝経路ではコハク酸セミアルデヒド (SSA) が産生されることから、健常者と比べて ATL 患者の腸内に多く SSA が存在すると推定された。また、系統組成解析で ATL との関連が疑われた ATL 候補細菌のうち、*Klebsiella* はホモプロトカテック酸分解経路を主に担っていることが先行研究から示唆された。したがって、ATL 患者において *Klebsiella* の増殖に伴う SSA の産生が促進されている可能性が示唆された。

最後に、SSA が ATL に与える影響を評価するために ATL 患者由来の ATL 細胞株を SSA の存在下で培養し、増殖速度を測定した。SSA の濃度を様々に変化させ増殖速度の変化を観察した結果、SSA が培地中で 200 μ M のときに ATL 細胞は最も増殖が促進され、コントロールと比較しても有意な増殖が確認された。ATL 細胞の増殖は ATL の進行を反映している可能性がある。

以上の結果から、ATL 患者および HTLV-1 感染者には腸内細菌叢に変化が見られ、特に *Klebsiella* は SSA を介して ATL の悪化に関与している可能性が示唆された。

【まとめと展望】

本研究は、ATL における腸内細菌叢の関連性を解明する目的で行われた。その結果、腸内細菌叢が代謝物質を介して ATL の進行に関与する可能性が示唆された。ATL モデル動物および患者において本研究成果の検証を行うことでさらなる知見が得られることが期待される。また、本研究の成果は ATL の進行における腸内細菌叢の関与およびそのメカニズムの解明に貢献した。本研究を機に ATL 発症の新たな診断マーカーや治療標的の開発に寄与することが期待される。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東京科学大学リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Science Tokyo Research Repository Website (T2R2).

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	生命理工学 生命理工学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： Academic Degree Requested	博士 Doctor of	(理学)
学生氏名： Student's Name	千葉 のどか		審査員主査： Chief Examiner	山田 拓司	

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

[Background and Purpose]

Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) occurs in only about 5% of HTLV-1 carriers, but the full extent of the pathogenesis and the host-side factors that trigger it remain unknown. Recently, the gut microbiota has been reported to influence the progression of several diseases, including blood cancers, via its metabolites. The gut microbiota varies in type and proportion between individuals and also fluctuates within an individual due to a variety of factors. Therefore, we performed the following analyses to elucidate the impact of gut microbiota variation on the onset and progression of ATL.

[Methods]

Stool samples were collected from ATL patients (n=28) and asymptomatic HTLV-1 carriers (n=37) attending Miyazaki University Hospital and Imamura General Hospital. As controls, stool samples were collected from healthy controls (n=28). Sequencing data of bacterial 16S rRNA genes and shotgun metagenomic sequencing data of whole genome regions were obtained from stool samples to analyze the taxonomic and functional profile of the gut microbiota. Validation experiments were also performed using ATL cell lines.

[Results]

The gut microbiota of ATL patients was significantly enriched in the pathway producing succinic semialdehyde (SSA) ($P=0.000682$). This pathway was found to be mainly carried by *Klebsiella* ($P=0.0326$), which was significantly more abundant in ATL patients and in carrier groups at higher risk of developing ATL. Therefore, when SSA was added to the ATL cell lines, a significant increase in cell proliferative capacity was observed. These results suggest that metabolites of *Klebsiella* and other intestinal microflora may promote the progression of ATL by stimulating ATL cell proliferation.

[Discussion]

This study has at least raised the possibility that the gut microbiota may be involved in part of the mechanism of ATL onset and progression. Based on the results of this study, it is hoped that the full understanding of the mechanisms of ATL onset and progression will be accelerated.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東京科学大学リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Science Tokyo Research Repository Website (T2R2).