

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	大腸がん外科的治療における腸内環境の変化の解析
Title(English)	
著者(和文)	城間博紹
Author(English)	Hirotsugu Shiroma
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第12269号, 授与年月日:2022年6月30日, 学位の種別:課程博士, 審査員:山田 拓司,伊藤 武彦,北尾 彰朗,本郷 裕一,平沢 敬
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12269号, Conferred date:2022/6/30, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員 (2000字程度)

報告番号	乙 第 号	学位申請者	城間 博紹	
論文審査員	氏 名	職 名	氏 名	職 名
	主査 山田 拓司	准教授	平沢 敬	准教授
	伊藤 武彦	教授		
	北尾 彰朗	教授		
	本郷 裕一	教授		

本論文は「大腸がん外科的治療における腸内環境の変化の解析」と題し、外科的治療後の大腸がんの発症に関与している腸内細菌や代謝産物を特定することを目的とし、85 人の大腸がん患者の外科的治療前と治療から約 1 年後の便を取得後、その便に含まれている腸内細菌や代謝産物を統計学的に比較した結果についてまとめたものであり、以下の八章より構成されている。

第一章「序論」では、ヒト腸内細菌のメタゲノム解析、大腸がんと腸内細菌の関係性、術後の大腸がんと腸内環境の関係性を背景に、ヒト腸内細菌のメタゲノム解析手法が確立したことにより、大腸がんの発症・進行における腸内細菌の関係性が明らかになりつつあることについて述べている。また、外科的治療後の患者は、大腸がんを発症するリスクが高い点についても述べている。これらの背景を踏まえ、腸内細菌や代謝産物に対する外科的治療の影響を明らかにすることや、外科的治療後の患者における大腸がんの発症リスクを推定する手法を確立することを目指したことについても述べている。

第二章「解析に用いたデータの取得」では、被験者から便を取得する方法、便に含まれている DNA をシーケンシングすることで得られるメタゲノムリードの取得方法、便に含まれている代謝産物の定量方法について述べている。また、外科的治療から約 5 年間の内視鏡検査の結果、大腸がんの前がん病変である多発性腺腫や大腸がんを発症したかどうかを基準に患者の外科的治療後の大腸がんのリスクを定量化した結果についても述べている。

第三章「ヒト腸内細菌のメタゲノム解析」では、メタゲノムリードを用いて腸内細菌の系統組成や遺伝子組成を算出する手法について述べている。

第四章「外科的治療前後における腸内環境の全体像比較」では、腸内細菌の系統組成やそれらの遺伝子組成、代謝産物の組成が外科的治療前後で変化したのかどうかを統計学的に比較した手法や結果について述べている。その結果、外科的治療は、大腸がんを切除するだけでなく腸内環境を大きく変化させる可能性が示唆されたことを述べている。

第五章「外科的治療前後における腸内環境を構成する特徴量の変動比較」では、外科的治療前後で変化する腸内細菌やそれらの遺伝子、代謝産物を統計学的な手法で特定した手法や結果について述べている。大腸がんの進行に従ってその量が多くなる腸内細菌や代謝産物は外科的治療後に減少したことが確認された。これらの変化は、外科的治療により大腸がんの進行に起因する腸内環境が改善されたことを反映している可能性が示唆された。一方で、大腸がんの発症との関連性が示唆されているデオキシコール酸と、コール酸からデオキシコール酸に変換する腸内細菌の遺伝子とその生成菌は外科的治療後に増加したことが確認された。以上の結果から、外科的治療後の患者は腸内細菌に由来する大腸がんのリスクが高い可能性が示唆されたことを述べている。

第六章「大腸の再建法と関連する腸内環境の特徴量」では、デオキシコール酸等の胆汁酸が外科的治療前後で変化したメカニズムを解明するために、大腸がん患者を再建法毎に層別化し、それぞれの患者(右側大腸がん患者、左側大腸がん患者)において外科的治療前後で変化した胆汁酸代謝と関連する腸内細菌や代謝産物を統計学的な手法で特定した手法や結果について述べている。右側大腸がん患者では、胆汁酸の再吸収を担う回腸末端の一部を切除したことにより多くの胆汁酸が再吸収されずに大腸内に流入したため、定量できた全ての胆汁酸が外科的治療後に増加したことが示唆された。左側大腸がん患者においてコール酸が外科的治療後に増加したメカニズムを明らかにすることはできなかったが、コール酸の量が多くなったため、デオキシコール酸生成菌の活性が高くなった結果、デオキシコール酸の量が増加した可能性が示唆されたことを述べている。

第七章「外科的治療後の大腸がんのリスク推定手法の確立」では、機械学習法を基盤とした判別器を構築し、それを用いて腸内環境の組成データから外科的治療後の大腸がんのリスクを推定する手法を評価した結果について述べている。大腸がんの前がん病変である多発性腺腫の患者と健常者、早期の大腸がんである Stage 0 の大腸がんの患者と健常者を分類する判別器に対して外科的治療後の大腸がんのリスクが高い患者と低い患者の腸内環境の組成データを適用し、大腸がんのリスクが低い患者と比較して高い患者で判別器から出力された確率が高いことが確認された。そのため、これらの判別器を用いることで外科的治療後の患者の腸内環境に由来する大腸がんのリスクを評価できる可能性が示唆されたことを述べている。

第八章「総括」では、上記の七章の内容をまとめ、本研究によって得られた結果を検証するための研究に関する展望について述べている。以上を要するに、本論文は外科的治療前後で変化する腸内細菌や代謝産物を特定し、腸内細菌が生成し、大腸がんの発症との関連性が示唆されているデオキシコール酸が外科的治療後に増加したことや、その変化のメカニズムの一端を明らかにしたものであり、理学的貢献するところが大きい。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大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。