

論文審査の要旨

報告番号	総研第 699 号	学位申請者	霧島 茉莉
審査委員	主査	西 順一郎	学位
	副査	上野 真一	副査
	副査	堀内 正久	副査
			博士 (医学)
			藏原 弘
			上村 修司

Gallbladder microbiota composition is associated with pancreaticobiliary and gallbladder cancer prognosis

(胆嚢微生物叢と膵胆管・胆嚢がんの予後との関連)

人体の 100 兆個以上の共生微生物は総称して微生物叢と呼ばれる。近年、腸内細菌叢における微生物叢の構成異常が大腸癌や肝癌の発癌促進性や肝炎・肝硬変の炎症と関連すると報告されているが、胆嚢微生物叢や膵胆管・胆嚢癌との関連性についてはいまだ研究データが少ない。そこで学位申請者らは、進行期で発見されやすく予後不良である膵胆管・胆嚢癌と胆嚢微生物叢との関連を検討した。

膵胆管・胆嚢疾患で外科的に切除された症例 244 例を対象とし、胆嚢より回収した胆汁から DNA を抽出し、微生物の 16S ribosomal RNA 遺伝子 V3-V4 領域を特異的プライマーを用いた PCR 法で増幅し、アンプリコンライブラリーをシーケンス解析してデータベースから属レベルで微生物を同定した。これら微生物叢について、疾患の解剖学的部位、組織型、年齢や性別、TNM 分類などの臨床データと合わせて解析した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 胆管癌では *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Leptotrichia* の増加がリンパ節転移と相関しており、膵癌では *Phyllobacterium*, *Sphingomonas* の増加と *Enterobacter*, *Hungatella*, *Mycobacterium* の減少がリンパ節転移と相関していた。
- 2) 膵管内乳頭状粘液性腫瘍に比べて、膵管内乳頭状粘液性腺癌では *Actinomyces* など 7 種類の微生物が増加していた。
- 3) 胆管癌の予後不良因子となる *Enterococcus*, *Hungatella* など 8 種類の微生物 (*Enterococcus* 5.81% 以上でハザード比 1.13, *Hungatella* 0.96% 以上でハザード比 5.42 など)、予後良好因子として *Streptococcus* など 3 種類の微生物 (*Streptococcus* 0.18% 以上でハザード比 0.35) を同定した。膵癌の予後不良因子として *Klebsiella*, *Acinetobacter* など 5 種類の微生物 (*Klebsiella* 0.15% 以上でハザード比 1.82, *Acinetobacter* 0.85% 以上でハザード比 2.88 など)、予後良好因子として *Enterococcus*, *Streptococcus* など 5 種類の微生物 (*Enterococcus* 1.49% 以上でハザード比 0.37 など) を同定した。

本研究は、胆嚢微生物叢と膵胆管がんの予後の関連を検討したものである。その結果、リンパ節転移と相関する微生物叢の変化を明らかにし、予後良好因子・予後不良因子となる微生物叢の変化とその閾値を同定することで、胆嚢微生物叢の評価が胆管・膵病変の予後予測の指標となり得る可能性を示した。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。