

学位論文審査結果の要旨

氏名	山西 祐輝
審査委員	主査 大八木 保政 副査 日浅 陽一 副査 渡邊 英昭 副査 田中 守 副査 ミヤケ 深雪

論文名 LCIG療法中のパーキンソン病患者におけるレボドパ動態への腸内細菌の影響

審査結果の要旨

I 学位論文の要旨

【目的】

近年、*Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*)によるレボドパ代謝がパーキンソン病の薬効に影響する可能性が報告されている。レボドパ/カルビドパ経腸溶液 (Levodopa-carbidopa intestinal gel: LCIG) 療法は、進行期パーキンソン病に対して胃瘻を通して空腸へ留置したチューブからポンプで持続的にレボドパを投与するデバイス療法である。LCIG使用中は腸内細菌の増殖が予想され、レボドパ動態に影響する可能性がある。本研究では、LCIG療法中のパーキンソン病患者において、レボドパ動態に対する腸内細菌の影響を解析した。

【対象と方法】

愛媛大学病院臨床薬理神経内科でLCIG治療を受けているパーキンソン病患者6名(50~79歳)を対象とした。LCIGのチューブ交換時にチューブ先端から検体を採取し、細菌培養検査で細菌を同定した。*E. faecalis*についてはPCRでも同定し、レボドパを代謝・分解するチロシンデカルボキシラーゼ(TDC)もPCR解析した。また、これらの細菌のレボドパ代謝能力をin vitroで解析した。各症例のチューブ交換前の血中のレボドパ濃度を測定した。本研究は、愛媛大学病院の倫理委員会で承認されている。(承認番号:2006009)

【結果と考察】

培養では *E. faecalis* は 3 名で検出され、PCR では 4 名で *E. faecalis* 陽性、うち 2 名で TDC 陽性だった。*E. faecalis* 陽性者の検体ではレボドパからドパミンへ代謝されたが、*E. faecalis* 陰性者では代謝されなかった。また、carbidopa はレボドパの代謝に影響しなかった。しかし、レボドパの平均血中濃度と *E. faecalis* および TDC の存在は関連がなかった。パーキンソン病患者では腸管運動低下により小腸内細菌異常増殖症の有病率が高いとされている。LCIG 療法のチューブ留置が細菌増加を促進しレボドパ血中濃度が低下する可能性を考えたが、結果的には影響がなかった。その理由として、LCIG 療法ではレボドパの腸管内存在時間が短いため *E. faecalis* などによるレボドパ代謝が進まなかったことが考えられた。

【結論】

パーキンソン病患者に対する LCIG 療法において、*E. faecalis* によるレボドパ代謝はレボドパ血中濃度への影響は限定的と考えられた。

II 公開審査会における質疑応答に関するまとめ

公開審査会は、令和 4 年 1 月 21 日に開催された。申請者が研究内容を英語で明確に発表した後、審査員から本研究に関する以下のような質問がなされた。

1. *E. faecalis* は常在菌であり、創傷部位にもコロニイズすることが知られているが、チューブ脱着経路周辺に創傷の有無などは確認できたか。
2. *E. faecalis* 以外にも TDC を産生する *Lactobacillus* が培養で細菌検査で同定されているが、それらの影響は排除して良いのか。
3. 解析前の前培養は増殖速度の違いによる細菌の組成変化の可能性はあるが、それについてどのように考えるのか。
4. 細菌の性状は、栄養環境、pH、好気・嫌気などの培養条件により影響を受けると考えられるが、他の培養条件下での TDC の発現は検討したか。
5. *E. faecalis* および TDC の発現を PCR で解析する際、検体由来の DNA が細菌由来とは限らないため、16S ribosomal RNA などでの normalize する必要があるのではないか。
6. 各症例の個体差・個人差やアミノ酸トランスポーターの要因、COMT 阻害薬を服用している影響はどう考えるのか。
7. 経口薬と LCIG のレボドパ投与量はどのくらい違うのか。症例数が少ないのではないか。
8. パーキンソン病では腸管運動機能が低下することで腸内細菌叢に影響すると考えられるが、LCIG を導入していないコントロールと比較できないか。
9. 腸内細菌叢の解析は消化器内視鏡検査で腸壁ブラッシングをして採取した検体を、網羅的に解析する方が良いのではないか。
10. 腸内細菌叢の dysbiosis を改善するためプロバイオティクスその他、食材によるプレバイオティクスやシンバイオティクスによる治療介入は考慮できるか。
11. 腸内細菌のほとんどは培養が不可能と言われているため、細菌叢の解析には、培養による同定ではなく次世代シーケンサーなどでの遺伝子発現解析が適切なのではないか。

申請者はそれらの質疑に対し、的確に回答した。審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。