

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 松本 祐一

〔題名〕

Exploration of predictive factors based on oral and intestinal bacterial flora for treating patients with urothelial carcinoma

(尿路上皮癌患者の治療における口腔内および腸内細菌叢に基づく予測因子の探索)

〔要旨〕

本研究は、尿路上皮癌（urothelial carcinoma, UC）患者における口腔および腸内細菌叢の変化と、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）治療効果との関連を明らかにすることを目的とした。対象は健康成人 20 名と UC 患者 38 名で、そのうち 27 名が ICI 治療を受けた。全例から唾液および糞便サンプルを採取し、16S rRNA シーケンスにより細菌叢構成を解析した。

解析の結果、UC 患者では健康対照に比べ、*Veillonellaceae* および *Prevotellaceae* が口腔・腸内の双方で有意に増加していた。一方、これらの細菌の割合が低い患者では、全生存期間（OS）および無増悪生存期間（PFS）が延長する傾向を示し、特に腸内 *Veillonellaceae* 低値群では PFS の有意な延長が認められた。また、*Veillonellaceae* および *Prevotellaceae* が高い患者では好中球リンパ球比（NLR）が上昇しており、全身炎症との関連が示唆された。

NLR は腫瘍微小環境の免疫抑制を反映する予後不良因子として知られており、本研究結果は「特定の微生物叢 → NLR 上昇 → ICI 効果減弱」という機序の存在を支持するものと考えられる。特に、口腔細菌叢における *Prevotellaceae* 増加も生存不良と関連しており、非侵襲的な口腔サンプリングが予後予測や治療選択の指標となり得ることを示している。

本研究は、UC 患者において口腔・腸内細菌叢が ICI 治療成績に影響する重要な因子であることを初めて包括的に示した。*Veillonellaceae* および *Prevotellaceae* は、治療効果や予後を予測する潜在的バイオマーカーとなり得る。また、細菌叢の調整（食事、プロバイオティクスなど）が将来的に ICI 治療効果を高める可能性があり、個別化医療への応用が期待される。

作成要領

1. 要旨は、800 字以内で、1 枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和 8 年 2 月 26 日

報告番号	医 博 甲 第 1759 号	氏 名	松本 祐一
論文審査担当者	主査教授	朝霧 成寿	
	副査教授	白石 光司	
	副査教授	木下 和博	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Exploration of predictive factors based on oral and intestinal bacterial flora for treating patients with urothelial carcinoma (尿路上皮癌患者の治療における口腔内および腸内細菌叢に基づく予測因子の探索)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Exploration of predictive factors based on oral and intestinal bacterial flora for treating patients with urothelial carcinoma (尿路上皮癌患者の治療における口腔内および腸内細菌叢に基づく予測因子の探索)			
(著者 : Yuichi Matsumoto, Yukihiro Hitaka, Hiroshi Hirata, Yoshiaki Yamamoto, Keita Kobayashi, Naohito Isoyama, Toshio Matsubara, Kenji Watanabe, Yoichi Mizukami, Shin Nakagawa, Katsuaki Mishima, Koji Harada, Koji Shiraishi)			
PLOS One 18;20(6):e0324814. doi: 10.1371/journal.pone.0324814. (2025 年 6 月掲載)			
(論文審査の要旨)			
本研究は、進行性尿路上皮癌 (UC) 患者における口腔および腸内マイクロバイームと、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) 治療効果および予後との関連を検討した探索的研究である。UC は依然として予後不良な疾患であり、ICI 治療効果を予測する新規バイオマーカーの確立が求められている。本研究では、治療前に採取した唾液および便検体を用いて 16S rRNA 解析を実施し、細菌叢構成と生存期間、ならびに炎症指標との関連を評価した。 その結果、UC 患者では <i>Veillonellaceae</i> および <i>Prevotellaceae</i> が有意に増加していた。特に腸内 <i>Veillonellaceae</i> 低値群は無増悪生存期間 (PFS) の有意な延長と関連し、さらにこれらの菌群は中性粒球リンパ球比 (NLR) と相関を示した。α 多様性には有意差を認めず、特定菌群の量的変化が予後に影響する可能性が示唆された。以上より、本研究は dysbiosis が全身性炎症を介して ICI 治療効果に影響を及ぼす可能性を示し、口腔マイクロバイームが非侵襲的予測バイオマーカーとなり得ることを提案した点に新規性がある。 一方で、症例数が限定的で多変量解析が十分でない点などの課題も残るが、本研究は UC におけるマイクロバイームと免疫応答の関連を包括的に示した意義ある報告であり、今後の発展的研究の基盤となる成果と評価される可能性があると考えられ、学位論文として十分に価値あるものと認められた。			