

学位論文審査の結果の要旨	
氏名	杉田 浩児
審査委員署名	主査 打虫 毅 副査 寿嶋 淳 副査 山崎 真天 副査 大森 啓太郎 副査 大松 勉 * 審査委員が5名を超える場合は、記入欄を追加して作成してください。
題目	犬における糞便移植療法の有効性とメカニズムに関する研究 Study on Clinical Efficacy and Mechanisms of Fecal Microbiota Transplantation in Dogs
審査結果の要旨 (1,000字程度)	
<p>糞便移植療法 (FMT) は、糞便微生物叢移植とも呼ばれ、健康なドナーから採取した糞便微生物叢をレシピエントの消化管に移植する治療法である。3つの章から構成される本論文では、犬の消化器疾患および皮膚疾患に対する FMT の臨床的有効性、安全性およびメカニズムについて解析した。</p> <p>第1章では、健康犬ドナーから採取した糞便微生物叢を経口的に投与する経口 FMT の手法を確立し、消化器疾患である <i>Clostridium difficile</i> 関連下痢症の犬に対する単回経口 FMT の治療効果を評価した。<i>C. difficile</i> 関連下痢症に伴う臨床症状は、経口 FMT 実施後数日で改善し、<i>C. difficile</i> 抗原および毒素 A&B 遺伝子・蛋白も陰性となった。さらに、経口 FMT に伴う有害事象も認められなかった。</p> <p>第2章では、消化器疾患として、炎症性腸疾患の一つに分類される非反応性腸症 (NRE) の犬の臨床症状および糞便微生物叢に対する FMT の効果について解析した。健康犬ドナーから得られた糞便微生物叢を、NRE 発症犬の盲腸および結腸に移植する内視鏡下 FMT を1回実施した。その結果、NRE に伴う臨床症状および腸内ディスバイオーシス (糞便微生物叢の異常) が劇的に改善し、FMT 後の再発も認められなかった。また、FMT に伴う有害事象も認められなかった。</p> <p>第3章では、消化管外の疾患として、皮膚疾患であるアトピー性皮膚炎 (AD) の犬の糞便微生物叢を解析し、AD の犬に対する単回経口 FMT の効果を解析した。AD の犬では、年齢、犬種、性別を一致させた健康犬に比べ、腸内ディスバイオーシスに陥っていることを明らかにした。次に AD の犬に対して単回経口 FMT を実施したところ、AD の犬の皮膚病変および</p>	

痒みが緩和し、腸内ディスバイオーシスが改善した。さらに FMT 後、AD の犬が獲得した糞便微生物叢と臨床症状の改善率に正の相関が検出された。一方、経口 FMT との因果関係は不明であったものの、AD の犬の一部で軽度の軟便が認められた。しかしながら、重大な有害事象は認められなかった。

本論文の研究結果から、腸内ディスバイオーシスが病態形成に重要な役割を果たす犬の消化器疾患および皮膚疾患に対して、FMT が有効かつ安全性の高い治療選択肢となることが明らかとなった。また、そのメカニズムとして、健常犬由来糞便微生物叢による各疾患の腸内ディスバイオーシス改善効果が考えられた。これらの成果は臨床的有用性、今後の研究の発展性の観点から極めて意義の高いものと評価された。

以上について、審査委員全員一致で本論文が東京農工大学大学院農学府共同獣医学専攻の学位論文として十分に価値があると認めた。

学位論文の基礎となる学術論文

題 目 : Successful outcome after a single endoscopic fecal microbiota transplantation in a Shiba dog with non-responsive enteropathy during the treatment with chlorambucil

著 者 名 : Sugita, K., Shima, A., Takahashi, K., Matsuda, Y., Miyajima, M., Hirokawa, M., Kondo, H., Kimura, J., Ishihara, G. and Ohmori, K.

学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science

巻・号・頁・発行年 : 83(6) : 984-989, 2021

題 目 : Oral faecal microbiota transplantation for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhoea in a dog: a case report

著 者 名 : Sugita, K., Yanuma, N., Ohno, H., Takahashi, K., Kawano, K., Morita, H. and Ohmori, K.

学術雑誌名 : BMC Veterinary Research

巻・号・頁・発行年 : 15(1) : 11, 2019

既発表学術論文

題 目 : Expression of genes encoding inflammasome sensor subunits in the duodenal and colonic mucosae of dogs with chronic enteropathy

著 者 名 : Hirokawa, M., Takahashi, K., Miyajima, M., Furukawa, R., Sugita, K., Kondo, H. and Ohmori, K.

学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science

巻・号・頁・発行年 : 83(7) : 1161-1166, 2021

題 目 : Presence of the house dust mite allergen in the gastrointestinal tract of dogs with chronic enteropathy: a potential inducer of interleukin-1 β

著 者 名 : Takahashi, K., Yanuma, N., Hirokawa, M., Miyajima, M., Ogawa, M., Osada, H., Sugita, K., Kondo, H. and Ohmori, K.

学術雑誌名 : Veterinary Immunology and Immunopathology

巻・号・頁・発行年 : 230 : 110150, 2020

題 目 : Effects of a selective casein kinase 1 δ and ϵ inhibitor on Fc ϵ R1 expression and IgE-mediated immediate-type cutaneous reactions in dogs

著者名 : Ohno, H., Takahashi, K., Yanuma, N., Ogawa, M., Hasegawa, A., Sugita, K., Kawano, K., Sasaki, K., Shirai, J., Nagaoka, K. and Ohmori, K.

学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science

巻・号・頁・発行年 : 81(11) : 1680-1684, 2019

Summary of Graduation / Doctoral Thesis Assessment Results

Koji Sugita

Fecal microbiota transplantation (FMT) is a treatment performed by introducing fecal microbiota obtained from a healthy individual into the gastrointestinal (GI) tract of a diseased individual. FMT is considered to be effective for diseases in which intestinal dysbiosis plays a crucial role in the pathogenesis. Since clinical data of FMT are limited in dogs, it remains unclear what diseases can be a target for FMT. Therefore, the purpose of this thesis was to investigate clinical efficacy, safety, and mechanisms of FMT in dogs with GI and non-GI diseases. In chapter 1, the therapeutic efficacy and safety of a single oral FMT were evaluated for canine *Clostridium difficile*-associated diarrhea as a GI disease. In chapter 2, the clinical efficacy of a single endoscopic FMT and changes in the fecal microbiota were investigated in canine non-responsive enteropathy (NRE) as another GI disease. In chapter 3, the effects of a single oral FMT on clinical signs and the fecal microbiota were analyzed in dogs with AD as a non-GI disease. The results in this thesis demonstrated that FMT was an effective and safe treatment option for canine *C. difficile*-associated diarrhea, NRE, and AD. Furthermore, as a mechanism, the fecal microbiota from healthy dogs was found to improve intestinal dysbiosis in dogs with each disease.

All members of the Board of the Thesis Assessment Committee of TUAT unanimously approved this Doctoral Thesis (Doctor of Philosophy), for its numerous findings covered, contents and structure, and the number of published articles.