

氏 名	KHASNOBISH Anushka		
授与した学位	博 士		
専攻分野の名称	学 術		
学位授与番号	博甲第	6 5 1 9	号
学位授与の日付	2 0 2 1 年 9 月 2 4 日		
学位授与の要件	環境生命科学研究科 農生命科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	Characterization of salivary microbiome of Japanese IgA nephropathy patients in comparison with chronic tonsillitis and ulcerative colitis (日本人 IgA 腎症患者の唾液マイクロバイオームの特徴と慢性扁桃腺炎患者・潰瘍性大腸炎患者との比較)		
論文審査委員	教授 西野 直樹	教授 森田 英利	准教授 荒川 健佑
<b>学位論文内容の要旨</b>			
<p>With an incidence rate of 39-45 IgA nephropathy (IgAN) cases per million population per year and 50% of these cases progressing to end-stage renal disease, Japan ranks second in the world for IgAN prevalence. Being an idiopathic disease, IgAN is poorly understood and the development of diagnostic methods independent of renal biopsy had been slow. Genome wide association studies have identified several risk loci in IgAN pathogenesis to be associated with the regulation of mucosal immunity. The salivary microbiome is a key player in the maintenance of immune homeostasis and is also a rich source of biomarkers for various systemic diseases. Patients with IgAN are noted to be more likely to incur inflammatory bowel diseases like ulcerative colitis. Researchers have also established that chronic inflammation of tonsils triggered IgAN recurrence. In this study, we aimed to investigate the salivary microbiome of IgAN patients in the Japanese cohort. We also aimed to compare the salivary microbiome of IgAN patients with that of related mucosal diseases and healthy controls.</p> <p>The first study aimed to compare the salivary microbiome profile of 43 IgAN patients with that of 50 healthy controls (HC) in a Japanese cohort. Alpha diversity parameters for richness and diversity (Observed Operational Taxonomic Units, Chao1, Shannon) were significantly lower in than HC samples (<math>p &lt; 0.05</math>, Wilcoxon test). Using LEfSe followed by AUC-RF, we were able to identify a group of 7 genera (<i>Staphylococcus</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Neisseria</i>, <i>Peptostreptococcus</i>, <i>Corynebacterium</i>, <i>Stomatobaculum</i>, and <i>Veillonella</i>) to differentiate IgAN from HC, with an area under the curve of 0.90. Additionally, there was a significant difference between IgAN and HC samples grouped by gender in terms of the microbiome structure and composition. To our best knowledge, this is the first report of the salivary microbiome profile of Japanese IgAN patients.</p> <p>The second study aimed to explore the salivary microbiome profile of 43 IgAN patients in comparison with that of 20 chronic tonsillitis (CT) patients, 22 ulcerative colitis (UC) patients, and 50 healthy controls (HC). We noted a significant difference in microbial diversity and richness between IgAN patients and HC and CT patients, respectively. Combining the genera selected by the random forest algorithm, we were able to distinguish the IgAN from the HC with the area under the curve (AUC) of 0.90, from the UC patients with the AUC of 0.88, and the CT patients with AUC of 0.70. Additionally, genus <i>Neisseria</i> was common among the selected genera that contributed to distinguishing the IgAN patients from HC, CT, and UC patients. The salivary microbiome is a potential source of biomarkers for the development of an effective and non-invasive diagnostic tools for IgAN diagnosis.</p>			

## 論文審査結果の要旨

日本では人口100万人あたり年間で39～45人のIgA腎症（IgAN）患者があり、それは世界第2位の発症率である。本研究では、日本人コホートにおいてIgA腎症患者43名と健常対照者（HC）50名の唾液マイクロバイオームを比較した。その結果、IgAN患者ではHC群と比較して $\alpha$ 多様性パラメータが有意に低かった。Linear discriminant analysis effect size（LEfSe）ツールとR-based Area Under Curve-Random Forest（AUC-RF）パッケージを用いてIgAN群とHC群を区別する7つの属（*Staphylococcus*, *Prevotella*, *Neisseria*, *Peptostreptococcus*, *Corynebacterium*, *Stomatobaculum*, *Veillonella*）を抽出した。IgANとHCのサンプルを性別で比較した場合、マイクロバイオームの構造と組成に有意な差がみられた。また、IgAN患者の唾液マイクロバイオームプロファイルを20名慢性扁桃腺炎（CT）患者、22名の潰瘍性大腸炎（UC）患者、50名のHCと比較した。その結果、IgAN患者とHC、CT群の間では細菌叢の多様性にそれぞれ有意な差が認められた。Random Forest アルゴリズムによって選択された属を組み合わせることで、IgAN群とHC群はarea under the curve（AUC：曲線下面積）0.90で、UC群はAUC 0.88で、CT群はAUC 0.70であり、それぞれを区別することができた。さらにIgAN群とHC、CT、UC群と区別できた属には*Neisseria*属が多く含まれていた。日本人IgAN患者の唾液マイクロバイオームプロファイルに関する報告は今回が初めてであり、唾液マイクロバイオームは、IgAN診断のための効果的かつ非侵襲的な診断ツールを開発するためのバイオマーカーとなる可能性があることを見出した。

これらの成果は、動物応用微生物学における基礎的な知見として有用であり、高く評価できる。以上のことから、本学位論文は博士（農学）の学位を授与するにふさわしいものと判断できる。