

ID No.	2118
研究課題名	新規の大腸癌発癌経路である Serrated pathway における腸内細菌の関与に関する研究
研究代表者	谷内田 真一 (大阪大学・教授)
研究組織 受入教員 研究分担者	柴田 龍弘 (東京大学医科学研究所・教授)
研究報告書	
研究代表者らは、国立がん研究センター・中央病院 内視鏡科ならびに大阪大学医学部附属病院 消化器内科を受診し、文書による説明同意を受け、大腸内視鏡検査を受ける患者を対象として研究を進めてきた。被検者には 25 ページ 475 項目に及ぶ詳細な食事等の「生活習慣などに関するアンケート」と腸管洗浄剤内服後の初回便を直ちに凍結保存し、メタゲノム解析（全ゲノム ショットガン・シークエンス）とメタボローム解析（キャピラリー電気泳動・飛行型質量分析計）を行っている。これまでに上述のような大腸内視鏡所見や臨床情報、生活習慣などに関するアンケートが紐づいた 4,000 例以上の凍結便を収集してきた。 これまでに本事業の支援を受けて、大腸癌の前癌病変である腺腫（Tubular adenoma や Tubulovillous adenoma、Villous adenoma）や粘膜内癌を有する患者の「腸内環境」を上述の解析法で検討し報告してきた（Yachida S, Shibata T et al. Nat Med. 2019）。これらの病期において特徴的な細菌群や代謝物質が同定された。 近年、新たに鋸歯状病変（Serrated adenoma）から発癌する Serrated pathway が注目されている。上述の腺腫（Tubular adenoma など）と比較すると頻度は低いが、これらの鋸歯状病変の癌化率は約 10%であり、通常型腺腫（Tubular adenoma など）と同程度の発癌ポテンシャルを有していると考えられている。このうち Sessile serrated adenoma/polyp（SSA/P）は右側結腸や盲腸に多く認められ、既に <i>BRAF</i> 変異が高率に認められ（Yachida S et al. Am J Surg Pathol. 2009）、臨床像や遺伝子異常の First hit が異なることが明らかになっている。 国立がん研究センター・中央病院と大阪大学医学部附属病院において、これらの SSA/P を有する患者を積極的にリクルートし、凍結便と「生活習慣などに関するアンケート」の収集を行ってきた。これまでに約 40 人の SSA/P を有する患者のサンプルを収集した。このうち SSA/P を有する 33 名と大腸内視鏡検査で特記すべき所見を認めなかった 81 人（性別と年齢をマッチさせた健康人）において凍結便を用いたメタゲノム解析とメタボローム解析を行い、両群を比較検討した。メタゲノム解析の結果、属レベル	

の解析では *Genus A* が SSA/P を有する患者において統計学的有意に ($P=0.0026$) 増加していることが明らかとなった。種レベルでは *Species B* が SSA/P を有する患者において統計学的有意に ($P=5.77\text{E-}05$) 増加していた。KO (KEGG Orthology) レベルにおいても SSA/P を有する患者に特徴的な KO を同定した。メタボローム解析の結果、SSA/P を有する患者に特徴的に増加している複数の Metabolites があり、興味深いことには同じ成分を有する代謝物質であった。これらの代謝物質は動物レベルで腫瘍発生との報告があり、ヒト腫瘍発生との関連が示唆された。

今後は、引き続きサンプル収集と解析を進め、加えて、前癌病変である通常型腺腫 (Tubular adenomaやTubulovillous adenoma、Villous adenoma) を有するメタゲノム解析の既存データと比較し、腸内環境の差異やそれらに関連する食事などの生活習慣を比較し、腫瘍発症メカニズムを腸内環境、特に腸内細菌の観点から解明し、論文投稿の予定である。