

ID No.	2107
研究課題名	糞便を用いた大腸がんの早期診断法の開発
研究代表者	谷内田 真一（国立がん研究センター研究所・特任ユニット長）
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	
本共同研究は国立がん研究センター・中央病院の内視鏡科を受診し、文書による説明同意を受け、大腸内視鏡検査の受検者を対象としている。受験者には25ページ475項目に及ぶ詳細な食事などの「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・シーケンス）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：CE-TOF/MS）を行っている。大腸内視鏡所見にしたがって、健常者、多発腺腫、大腸がん（Stage 0、Stage I/IIとStage III/IV）に分類して、メタゲノム解析から細菌種、細菌由来遺伝子（KO）と、メタボローム解析から代謝産物を群別に比較検討した。 健常者と進行がん（Stage III/IV）を鑑別可能な細菌種、細菌由来遺伝子（KO）、代謝産物のそれぞれで、機械学習（分類器としてLasso回帰とRandom Forestを使用）を行った。さらに細菌種、細菌由来遺伝子（KO）と代謝産物を組み合わせて機械学習を行ったところ、鑑別可能な予測モデルを構築出来た（ROU曲線下面積（AUC）：0.85）。寄与する主な因子は細菌種であった。一方、健常者と超早期大腸がん（Stage 0）を鑑別する予測モデルを同様に構築した（ROU曲線下面積（AUC）：0.78）。進行がんの場合と異なり、細菌由来遺伝子（KO）と代謝産物が寄与する主な因子であった。すなわち「腫瘍発生」と「がんの進展」にかかわる微生物とその代謝産物は全く異なることが強く示唆された。これらの成果は、特許出願（特願2018-18134）の後、論文投稿し採択された（Yachida S et al. Nature Medicine 2019, in press）。今後は、このバイオマーカーの別コホートでの検証とともに、遺伝子改変マウス等を用いて発がんに関与する細菌ならびに代謝産物の発がん機序のメカニズム解明を行う。 加えて、本研究はドイツのグループ（Wirbel J et al. Nature Medicine 2019）とイタリアのグループ（Thomas AM et al. Nature Medicine 2019）と共同研究につながり、進行大腸がんにおけるバイオマーカーを開発し、論文投稿を行った。	