

メタゲノム・メタボローム解析により大腸がん発症関連細菌を特定 便から大腸がんを早期に診断する新技術

大阪大学と東京工業大学、東京大学、慶應義塾大学の研究グループは、多発ポリープ（腺腫）や大腸がんの患者さんを対象に、凍結便を収集しメタゲノム解析やメタボローム解析を行った。その結果、多発ポリープ（腺腫）や非常に早期の大腸がん（粘膜内がん）患者さんの便中に特徴的な細菌や代謝物質を同定した。本研究成果は、米国科学誌「Nature Medicine」に、6月7日に公開された。

大腸がんは、大腸ポリープ（腺腫）、粘膜内がんを経て進行がんへと進展する（多段階発がん）（図1）。これまで、進行した大腸がんにおいて関連する細菌はいくつか特定されたが、進行がんになる前のステージで、大腸ポリープ（腺腫）や粘膜内がんに関連する細菌や代謝物質は知られていなかった。

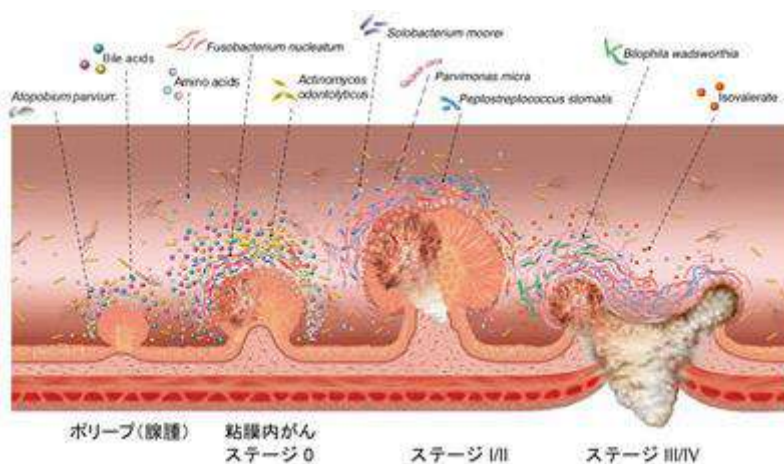


図1：がんの多段階発がんと腸内環境の変動

ポリープ（腺腫）から粘膜内がん、比較的早期のがん（Stage I/II）、進行がん（Stage III/IV）へと進むにつれて、増殖する細菌や代謝産物（Bile acids：胆汁酸、Amino acids：アミノ酸、Isovalerate：イソ吉草酸など）はダイナミックに変動する。本研究では、大腸がんの初期（腺腫・粘膜内がん）に関連する細菌や代謝物質が新たに特定された。

研究グループは、大腸内視鏡検査（大腸カメラ）を受けた 616 名の受検者を研究対象とし、食事等の「生活習慣などに関するアンケート」調査、凍結便、大腸内視鏡検査所見などの臨床情報を収集した。凍結便からメタゲノム解析とメタボローム解析を行い、がんのステージごとに腸内環境の特徴を調べた。

その結果、がんのステージによって便中に増減している腸内細菌が大きく異なることが分かった（図 1）。特に大腸がんの多段階発がん過程において、大腸がんに関連する細菌について大きく二つのパターンに分けられた。

第一は、粘膜内がんの病期から増加し、病気の進行とともに上昇する細菌です。多くは *Fusobacterium nucleatum* や *Peptostreptococcus stomatis*（ペプトストレプトコッカス・ストマトィス）など、既に進行大腸がんの上昇していることが報告されている細菌です。

第二は、多発ポリープ（腺腫）や粘膜内がんの病期でのみ上昇している細菌として、*Atopobium parvulum*（アトポビウム・パルブルム）や *Actinomyces odontolyticus*（アクチノマイセス・オドントリティカス）が特定され（図 2）、これらの細菌が大腸がんの発症初期に関連することが強く示唆されました。

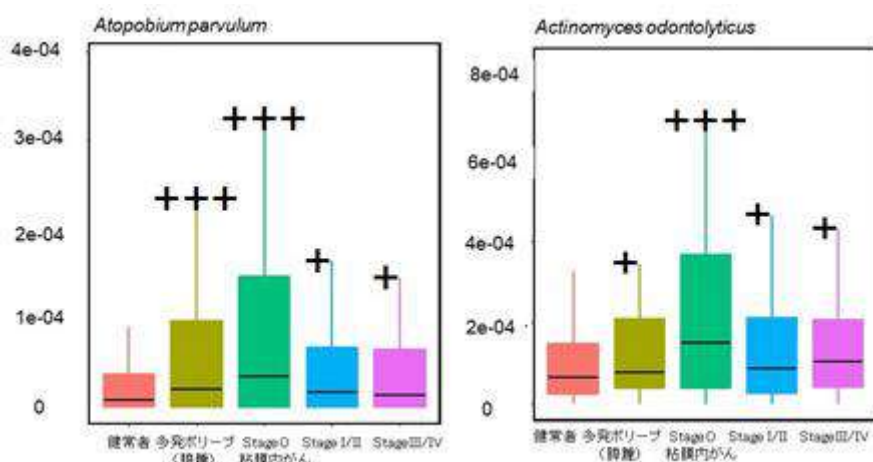


図2：発がんの早期（腺腫や粘膜内がん）に増加し、がんの進行とともに減少する細菌（代表例）

健常者と比較した場合の有意差検定 + : P<0.05、++ : P<0.01、+++ : P<0.005（縦軸は便中の細菌相対量を示す）

Bifidobacterium 属（ビフィズス菌）の細菌群は、粘膜内がんの病期で減少していた。また酪酸（注5）産生菌として知られる Lachnospira multipara（ラクノスピラ・マルチパラ）や Eubacterium eligens（ユウバクテリウム・エリゲンス）は、粘膜内がんの病期から進行大腸がんに至るまで減少していた。

さらにメタボローム解析により、多発ポリープ（腺腫）を有する患者さんには、デオキシコール酸という胆汁酸が腸管内に多いことが明らかとなった。また粘膜内がんを有する患者さんは、健常者と比較して、アミノ酸であるイソロイシン、ロイシン、バリン、フェニルアラニン、チロシン、グリシンが便中に増加していた。一方、分枝鎖脂肪酸であるイソ吉草酸は進行大腸がんが増えていた（図3）。

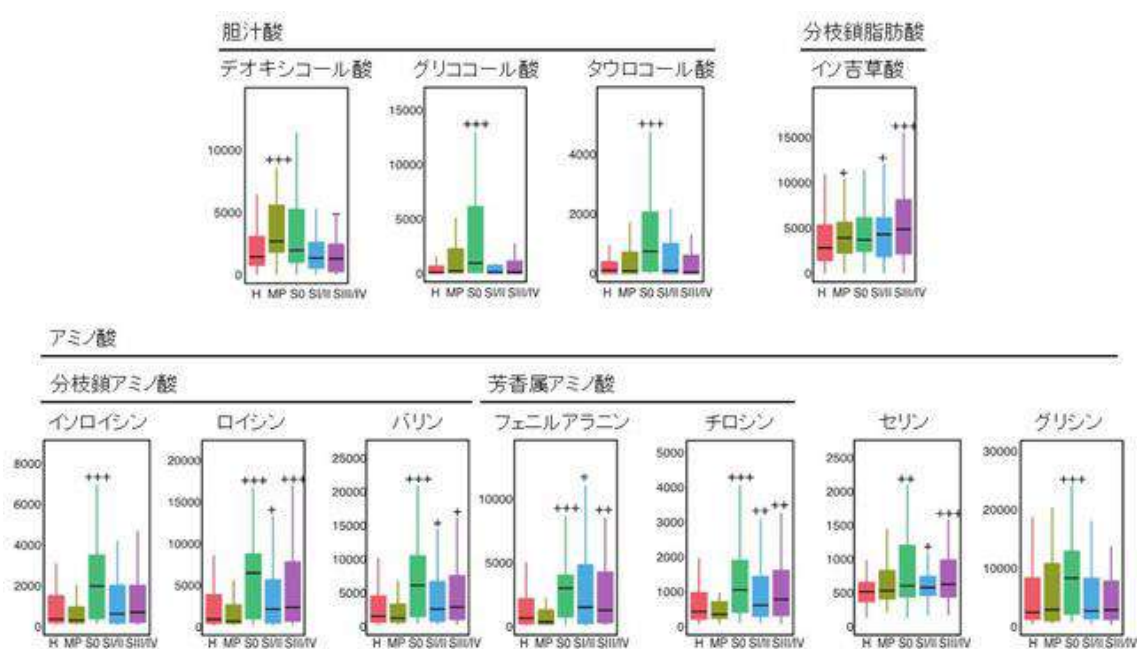


図 3 : 大腸がんの多段階発がん代謝物質 (代表例)

アミノ酸のうち分枝鎖アミノ酸 (イソロイシン、ロイシンとバリンの 3 種類) と芳香属アミノ酸であるフェニルアラニンとチロシンは、粘膜内がん (S0) の病期で特に増加しているのが特徴的である。胆汁酸のうち二次胆汁酸であるデオキシコール酸は多発ポリープ (MP)、一次胆汁酸であるグリココール酸やタウロコール酸は粘膜内がん (S0) の病期で増加している。一方、分枝鎖脂肪酸であるイソ吉草酸は進行大腸がんが増加している。(縦軸は便中の代謝物質量の nmol/g を示す)

<略字>H : 健常者、MP : 多発ポリープ (腺腫)、S0 : 粘膜内がん、SI/II : Stage I と Stage II、SIII/IV : Stage III と Stage IV

(日文全文 https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2019/0607/index.html)

文 JST 客観日本編集部