

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 次世代がん医療創生研究事業

(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution

研究開発課題名： (日本語) 腸内細菌を指標とした大腸がんの早期診断方法の開発

(英語) Development of a method for early detection of colorectal cancer using gut microbiota

研究開発担当者 (日本語) 公益財団法人がん研究会 がん研究所 がん生物部 部長 原 英二

所属 役職 氏名： (英語) Eiji Hara, Chief, Division of Cancer Biology, The Cancer Institute,  
Japanese Foundation for Cancer Research

実施期間： 平成28年 5月 25日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 腸内細菌を指標とした大腸がんのスクリーニング方法及び発症リスク予測  
方法の確立

開発課題名： (英語) Establishment of methods for screening and risk prediction for colorectal cancer

研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人がん研究会 がん研究所 がん生物部 部長 原 英二

所属 役職 氏名： (英語) Eiji Hara, Chief, Division of Cancer Biology, The Cancer Institute,  
Japanese Foundation for Cancer Research

分担研究 (日本語) 腸内細菌を利用した大腸がんの早期診断法及び発症リスク評価方法の開発

開発課題名： (英語) Establishment of methods for early detection and risk evaluation for colorectal cancer

研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人がん研究会 がん研有明病院 消化器外科 医長 長山 聡

所属 役職 氏名： (英語) Satoshi Nagayama, Head, Department of Gastroenterology,  
Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research

分担研究 (日本語) 大腸がんの発症を促進する腸内細菌の特定  
開発課題名: (英語) Identification of gut bacteria that predispose to cancer

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学 微生物病研究所  
遺伝子生物学分 助教 河本 新平

所属 役職 氏名: (英語) Shimpei Kawamoto, Assistant Professor, Research Institute for Microbial Diseases,  
Osaka University

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

原 (がん研究会 がん研究所) と長山 (がん研究会 がん研有明病院) のグループは大腸がん患者 512 名分及び健常者の 967 名分の検便サンプルに含まれる腸内細菌叢の違いを次世代シーケンサーを用いた bacteria 16s rRNA 遺伝子配列のメタシーケンス解析による比較検討解析で探索した。その結果、健常者と大腸がん患者を高い精度で区別できる腸内細菌の組み合わせ (セット) が存在することを見出した。また、計算に用いる係数を最適化することでこれらの腸内細菌セットを指標とした大腸がんのスクリーニング方法の開発につながる可能性が高いことが示唆された。更に興味深いことに男女別々に解析することで診断の精度が更に向上することが明らかになった。この原因として、腸内細菌叢の中には性別によって変動する腸内細菌群が存在しているためであることが明らかとなった。

一方、河本らのグループ (大阪大学 微生物病研究所) は上記の腸内細菌セットには、未同定の菌がかなり含まれていることから、未同定の菌については大腸がん患者の便サンプルより様々な培養条件 (酸素濃度、温度、栄養、胆汁酸濃度等) を駆使して単離培養を行うためのシステムの構築を行った。構築したシステムを用いることで効率よく目的とする腸内細菌の単離培養出来るものと期待される。また、大腸がんだけでなく正常な大腸由来の培養細胞を上記で絞り込んだ大腸がん患者で増加している腸内細菌と共培養するためのシステムの構築も行った。対象となる腸内細菌は全て嫌気性菌であるため、酸素濃度をゼロに保った嫌気培養チャンバーの中で培養細胞と共培養する必要があるため、共培養を行う時間や培地の組成など、培養条件の検討を行い、実験条件の最適化を行った。今後は更に大腸オルガノイドを用いても検討を行う。

In order to develop a method for early detection of colorectal cancer, we have compared the fecal microbial profile between colorectal cancer patients and healthy adults. Using meta-sequencing analysis of bacterial 16s rRNA gene prepared from stool samples of 512 colorectal cancer patients and 967 healthy adults, we discovered that there is a statistically significant difference in fecal microbiota between colorectal cancer patients and healthy adults. Notably, statistical optimization of the combination of fecal bacteria significantly improved the diagnostic efficiency and predictable value of colorectal cancer. Interestingly moreover, the diagnostic efficiency is further improved if we examined men and women separately. We found that some of this difference can be attributed to sexual difference in gut microbiota.

Among these fecal bacteria, quite a few bacteria are uncultured bacterial strains. Thus, we need to isolate and culture these uncultured bacteria. Toward this end, we have set up the system to be able to isolate and culture these uncultured bacteria by using various different culture conditions, such as different media, oxygen concentration, temperature, nutrition, bile acid concentration, and so on. We also tried to establish the system to evaluate fecal bacteria which have the potential to promote colorectal cancer development. Using these systems, we will try to isolate and evaluate fecal bacteria involved in colorectal tumorigenesis.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Loo, T.M., Kamachi, F., Watanabe, Y., Yoshimoto, S., Kanda, H., Arai, Y., Nakajima-Takagi, Y., Iwama, A., Koga, T., Sugimoto, Y., Ozawa, T., Nakamura, M., Kumagai, M., Watashi, K., Taketo, M.M., Aoki, T., Narumiya, S., Oshima, M., Arita, M., Hara, E. & Ohtani, N. Gut Microbiota Promotes Obesity-Associated Liver Cancer through PGE2-Mediated Suppression of Antitumor Immunity. *Cancer Discov.*, doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0932. (2017)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 腸内細菌による発がん制御, 口頭, 原 英二, 日本臨床栄養学会シンポジウム, 2016/10/9, 国内
2. Obesity and cancer :a gut microbial connection, 口頭, 原 英二, 日本癌学会シンポジウム, 2016/10/8, 国内
3. Cellular senescence and liver cancer :a gut microbial connection, 口頭, 原 英二, FASEB Conference (Liver Biology), 2016/10/9, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 腸内細菌を利用した大腸がんの早期診断方法の開発について, 原 英二, ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトの市民向け成果発表会、2017/3/4, 国内

(4) 特許出願

なし