

令和 3 年 6 月 30 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17471

研究課題名(和文)非B非C肝発癌に対する腸内細菌を用いた予防効果の検討

研究課題名(英文)Preventive effect of intestinal bacteria on non-B non-C liver carcinogenesis.

研究代表者

結束 貴臣 (KESOKU, Takaomi)

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号：30738620

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：計画通りに肝臓癌モデル作成やフェカリバクテリウムの投与ができており、仮説に見合った研究結果が得られているため、2020年度、肝腫瘍内の背景肝や大腸上皮の遺伝子、蛋白、免疫細胞の解析を行い、フェカリバクテリウムによる制御性T細胞の増加が腸管透過性に寄与していることを発見した。また、腸管透過性を介して肝腫瘍の増大が起きているかどうかDSS腸炎モデルを用いて、裏とり実験を行い、DSS処理下では、肝腫瘍が増大しており、腸管透過性の亢進が肝腫瘍増大に寄与していると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
フェカリバクテリウムが、非B非C肝がん発癌の予防をできる可能性があり、腸内細菌を用いた治療開発が望まれる。

研究成果の概要(英文)：Because we have been able to create liver cancer models and administer Fecalibacterium as planned, and have obtained research results that meet our hypothesis. In FY2020, we analyzed genes, proteins, and immune cells in the background liver and colonic epithelium within liver tumors and found that the increase in regulatory T cells by Fecalibacterium contributes to intestinal permeability. We found that the increase of regulatory T cells by Focalibacterium contributes to intestinal permeability. In addition, we conducted a corroborative experiment using the DSS enteritis model to determine whether liver tumor growth was mediated by intestinal permeability, and found that liver tumors increased under DSS treatment. It is thought that the increase in intestinal permeability contributes to the increase in liver tumors.

研究分野：非アルコール性脂肪肝疾患

キーワード：肝がん フェカリバクテリウム 予防 腸管バリア

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis:NASH)は脂肪肝を主体とした肝の炎症性疾患であり、肝硬変や肝細胞癌を伴う進行性の疾患であるが、その病態進展機序は未だ不明である。我々はこれまでに、肥満における肝臓での腸内細菌由来エンドトキシン(ET)過剰応答によるNASH進展機序を解明し報告している(Imajo K et al. Cell Metab 2012)。また、さらなる検討により線維化進展NASH患者では腸管透過性が亢進し、血中ETが増加することを確認するとともに次世代シーケンサーを用いた糞便菌叢解析により *Fecalibacterium* 属(FB)が有意に減少することを発見した。NASH病態進展にはFB低下に伴い腸管透過性の亢進を介して血中ETの増加することが一つの鍵であると考えられたため、FB生菌を用いてNASHモデルマウスに対する効果を検討したおとこ ET、腸管透過性の改善とともにNASH病態改善を認めた。

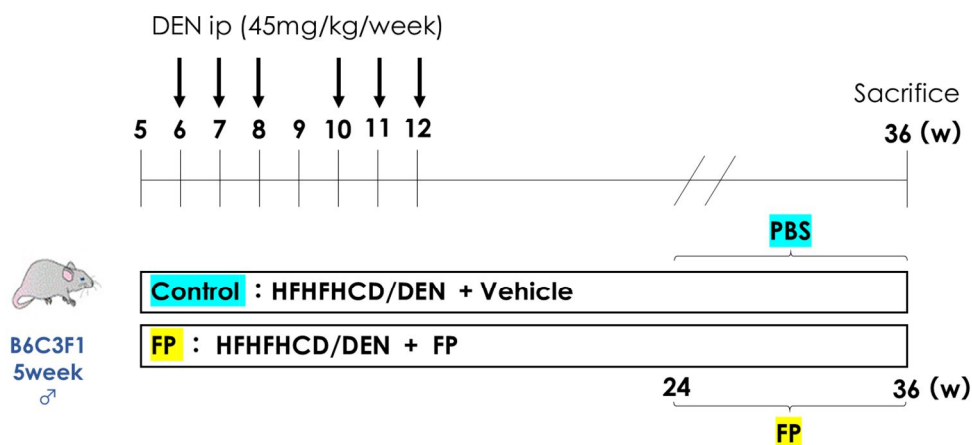
2. 研究の目的

FBが腸管透過性を介してNASH病態に及ぼすメカニズムを検討すること。

3. 研究の方法

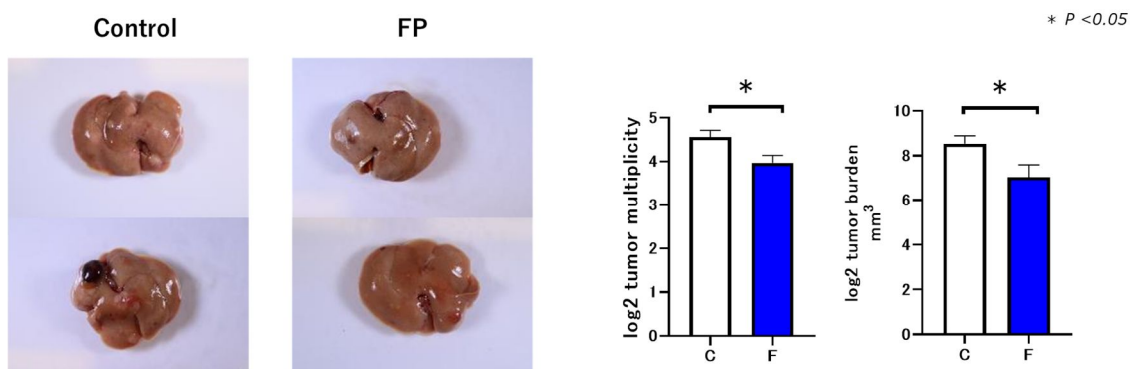
2019年度の実績として、高脂肪高果糖高コレステロール食負荷非アルコール性脂肪肝炎の発癌モデルモデルを安定的に作成することに成功した。またフェカリバクテリウムの経口ゾンデ投与を解剖前2か月間施行した。

4. 研究成果

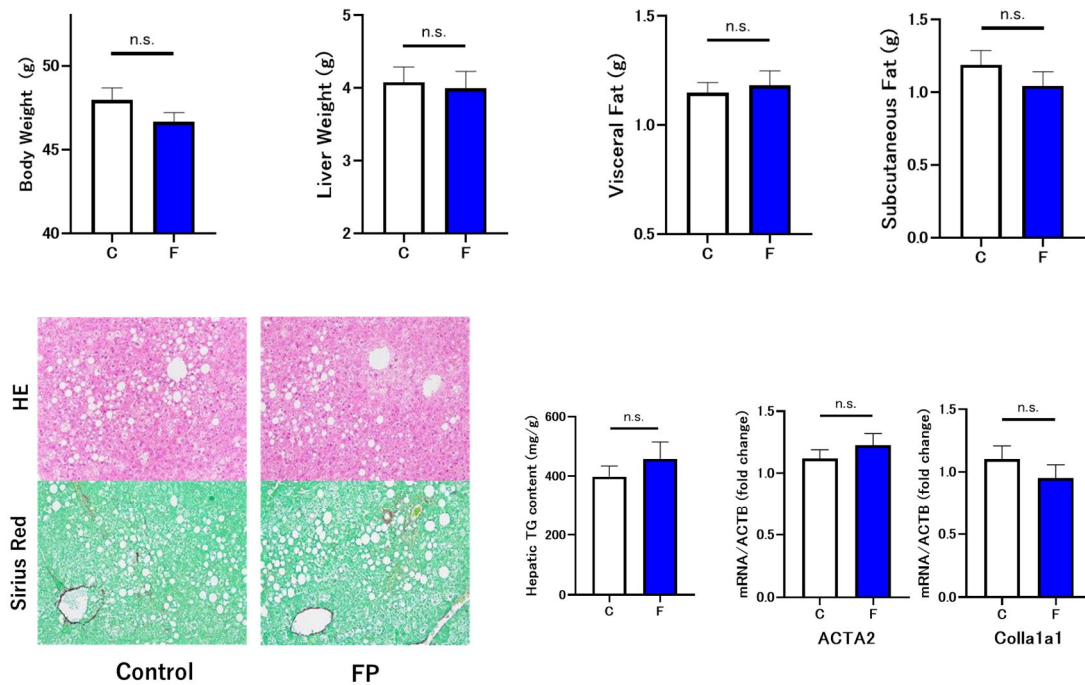


- Daily oral administration of FP or Vehicle from 24 to 36 weeks of age.
- Tumors larger than 0.5 mm in diameter that could be seen on the liver surface were counted.
- The intestinal permeability was evaluated using FITC-D of 4,000kDa.

その結果、フェカリバクテリウム投与群では、腸管透過性の低下に加えて、肝臓内の腫瘍の大きさや個数、体積が有意に低下していた。



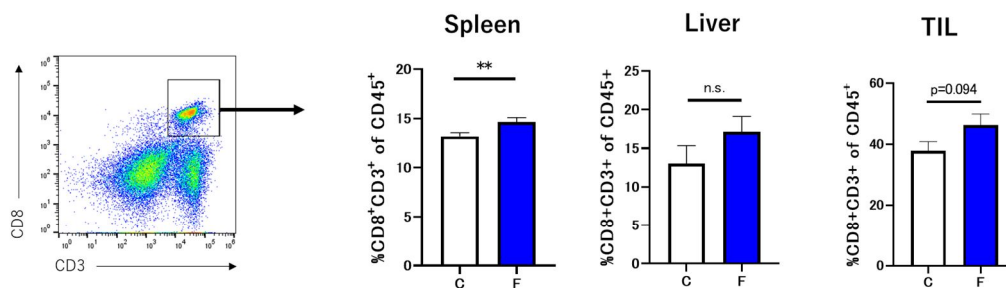
体重の減少を認めない他、肝臓の病理所見では、背景肝の変化は認められなかった。



本研究結果から、フェカリバクテリウムは腸管透過性の改善、肝腫瘍縮小予防効果を認めた。

計画通りに肝臓癌モデル作成やフェカリバクテリウムの投与ができており、仮説に見合った研究結果が得られているため。

肝腫瘍内の背景肝や大腸上皮の遺伝子、蛋白、免疫細胞の解析を行った。腫瘍による背景肝の脂肪化や線維化は変わらなかった。大腸上皮のタイトジャンクション遺伝子である、CLDN4,8, 15 が有意にカイン前しており、腫瘍内 CD8 の増加を認めた。



- FP suppresses progression of NASH-related HCC
- It improves intestinal permeability and ameliorates liver damage due to inflammation and other factors
- It enhances systemic and antitumor immunity

腸管透過性を介して肝腫瘍の増大が起きているかどうか DSS 腸炎モデルを用いて、裏とり実験を計画したところ、DSS 処理をした群では、フェカリバクテリウムによる腫瘍増殖がキャンセルされていた。

小林貴、結束貴臣、中島淳 : Treatment with Faecalibacterium prausnitzii suppresses the progression of NASH-related HCC. 日本消化器学術週間 2020 年 ワークショップ 14-6

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------