

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18094

研究課題名(和文)食道がん化学療法に影響を与える腸管内microbiomeの網羅的解析

研究課題名(英文)Comprehensive analysis of intestinal microbiomes affecting esophageal cancer chemotherapy

研究代表者

八木 泰佑 (YAGI, Taisuke)

熊本大学・病院・非常勤診療医師

研究者番号：60836253

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：Fusobacterium nucleatum(F. nucleatum)陽性症例では術前化学療法の治療効果が不良であり、F. nucleatumと食道がん細胞株との共培養実験の結果から、F. nucleatumがautophagyを誘導することにより抗がん剤抵抗性に関与していることが明らかとなった。今後の研究において、食道がん進展におけるF. nucleatumの役割がより詳細に解明されれば、がん治療の新たな創薬に繋がる可能性があると考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

F. nucleatumは口腔内に常在するグラム陰性嫌気性桿菌で、歯周病や早産、炎症性腸疾患などの原因として知られている。F. nucleatumと食道がん細胞株との共培養実験の結果から、F. nucleatumがautophagyを誘導することにより抗がん剤抵抗性に関与していることが明らかとなった。F. nucleatumの役割がより詳細に解明されれば、がん治療の新たな創薬に繋がる可能性があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have investigated the significance of Fusobacterium nucleatum in upper gastrointestinal cancer. In recent years, it has been reported that microbiome may affect anticancer drug sensitivity, and our esophageal cancer database also shows that the therapeutic effect of preoperative chemotherapy is poor in Fusobacterium nucleatum-positive cases. It was. Furthermore, the results of co-culture experiments between Fusobacterium nucleatum and esophageal cancer cell lines revealed that Fusobacterium nucleatum is involved in anticancer drug resistance by inducing autophagy. In future research, if the role of Fusobacterium nucleatum in the progression of esophageal cancer is elucidated in more detail, it may lead to new drug discovery for cancer treatment.

研究分野：上部消化管癌

キーワード：Fusobacterium 食道癌 microbiome

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Microbiome は近年、様々な疾患との関連が報告され注目を集めている先端性の高い分野である。Microbiome の多様性は、体の部位、個人間、年齢、食事などによっても変化し、また時間的にも変化し、それが宿主にも作用を及ぼすことも分かっている。つまり microbiome は後天的に変化させることが可能であり、治療介入のターゲットとしてきわめて有望である。

食道がんでは放射線療法や手術の補助、および切除不能症例に対して化学療法が行われる。新規薬剤の追加などによって化学療法による治療成績は向上しているが、その治療効果を全ての患者が享受できるわけではない。例えば、近年良好な治療成績を挙げている免疫チェックポイント阻害剤においても、その治療効果が得られるのは限られた一部の集団であることが明らかとなっており、その治療効果を予測する因子が様々な観点から検討されており、抗 CTLA-4 阻害剤や抗 PD-1 抗体などは腸内細菌叢の多様性があるほどその治療効果が良好であることが明らかとなっている(図 1 B. Routy, Science, 2017)。また、抗がん剤の一種であるシクロホスファミドは、腸内 microbiome が変化(Enterococcus hirae および Bacteroides fragilis)することで、CD8 陽性 T 細胞/制御性 T 細胞比の増大および、癌部への interferon 産生 T 細胞の浸潤が増加し、治療効果が上昇することがマウスモデルで証明されている(Daillère R, Immunity, 2016)。

このように化学療法に microbiome が影響を与えることが示唆されている一方で、現在までに化学療法の治療効果予測につながるバイオマーカーの発見には至っておらず、本研究により治療効果予測につながる microbiome を同定することが出来れば、医療の更なる発展に寄与することとなる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、化学療法の治療効果に影響を及ぼす microbiome を同定することである。これらの microbiome を同定することが出来れば、化学療法における治療効果を予測する有望なバイオマーカーとなることはもちろん、これらをターゲットとして微生物を操作することが可能であれば食道がんにおける化学療法の治療効果を改善させる有望な補助治療の開発につながる、非常に革新的かつ臨床応用可能な研究になると考えられる。

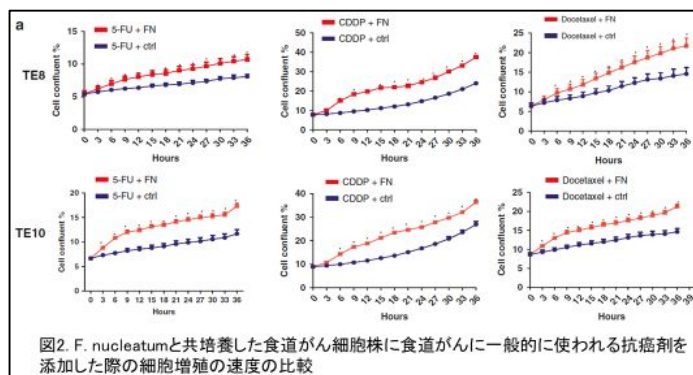
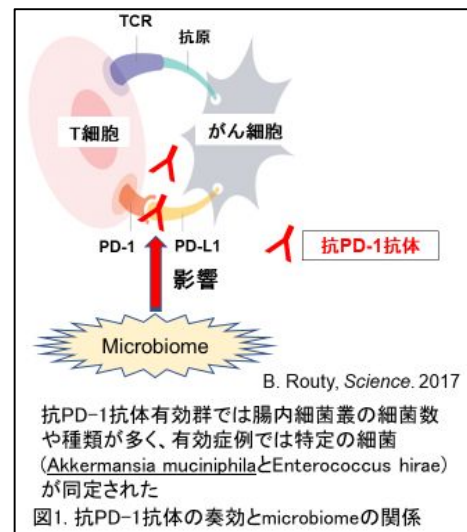
3. 研究の方法

当初は食道癌に対して術前化学療法後に食道切除を行う症例に対して、現在食道がんの術前化学療法に一般的に用いられる 5FU+シスプラチン療法(FP 療法)を施行する患者に対して化学療法の施行前と、手術前に便検体の採取を行い、術前化学療法の奏効例 20 例と、非奏効例 20 例の便試料を 16S リボソーム RNA(rRNA)シークエンスで網羅的に解析する予定であったが、症例の集積が困難であった。

我々は過去の食道切除症例のパラフィン切片、凍結標本およびそれらから抽出した DNA を用いて microbiome の食道上皮での生息・分布に関して、quantitative RT-PCR による評価を行った。Fusobacterium nucleatum(F. nucleatum)の発現量に関して、Quantitative RT-PCR にて定量的に測定し食道がん部では非がん部に比して有意に発現が高いことを報告しており、また、F. nucleatum が高発現の症例では生存転帰は不良であることを報告した。F. nucleatum が食道がんに対してどのような影響を与えるのか、そのメカニズムを明らかとするために、食道がん細胞株と F. nucleatum を共培養し、食道がん細胞株の増殖能、浸潤能、遊走能、化学療法感受性に与える影響を明らかとした。

4. 研究成果

F. nucleatum との食道がん細胞株との共培養実験の結果、F. nucleatum と共培養を行うことで、陽性症例では術前化学療法の治療効果が不良であることが示された。さらに、Fusobacterium nucleatum と食道がん細胞株との共培養実験の結果から、F. nucleatum と共培養した食道がん細胞株の細胞増殖速度が有意に高く、F. nucleatum が食道癌において化学療法抵抗性を付与する可能性が示唆された(図 2 Y



Liu, Br J Cancer, 2021)。また、腫瘍に含まれる F.nucleatum と autophagy に関与するタンパクである ATG7 が有意な正の相関を認めることから、autophagy を誘導することにより抗がん剤抵抗性に関与していることが示唆された(図 3 Y Liu, Br J Cancer, 2021)。

今後の研究において、食道がん進展における F. nucleatum の役割がより詳細に解明されれば、がん治療の新たな創薬に繋がる可能性があると考えている。

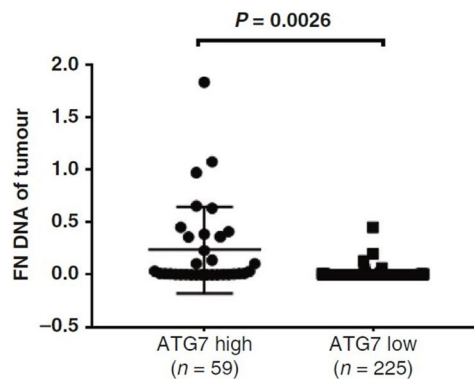


図 3. autophagyに關与するATG7の発現とF. nucleatumのDNA量の關係

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okadome Kazuo, Baba Yoshifumi, Nomoto Daichi, Yagi Taisuke, Kalikawe Rebecca, Harada Kazuto, Hiyoshi Yukiharu, Nagai Yohei, Ishimoto Takatsugu, Iwatsuki Masaaki, Iwagami Shiro, Miyamoto Yuji, Yoshida Naoya, Watanabe Masayuki, Komohara Yoshihiro, Shono Takashi, Sasaki Yutaka, Baba Hideo	4. 巻 122
2. 論文標題 Prognostic and clinical impact of PD-L2 and PD-L1 expression in a cohort of 437 oesophageal cancers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1535 ~ 1543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-020-0811-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nomoto Daichi, Baba Yoshifumi, Okadome Kazuo, Yagi Taisuke, Kalikawe Rebecca, Kiyozumi Yuki, Harada Kazuto, Eto Kojiro, Hiyoshi Yukiharu, Nagai Yohei, Ishimoto Takatsugu, Iwatsuki Masaaki, Iwagami Shiro, Miyamoto Yuji, Yoshida Naoya, Komohara Yoshihiro, Watanabe Masayuki, Baba Hideo	4. 巻 -
2. 論文標題 Prognostic impact of PD-1 on tumor infiltrating lymphocytes in 433 resected esophageal cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Annals of Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.athoracsur.2021.01.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okadome Kazuo, Baba Yoshifumi, Nomoto Daichi, Yagi Taisuke, Kalikawe Rebecca, Harada Kazuto, Hiyoshi Yukiharu, Nagai Yohei, Ishimoto Takatsugu, Iwatsuki Masaaki, Iwagami Shiro, Miyamoto Yuji, Yoshida Naoya, Watanabe Masayuki, Komohara Yoshihiro, Shono Takashi, Sasaki Yutaka, Baba Hideo	4. 巻 122
2. 論文標題 Prognostic and clinical impact of PD-L2 and PD-L1 expression in a cohort of 437 oesophageal cancers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1535 ~ 1543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-020-0811-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yagi Taisuke, Baba Yoshifumi, Ishimoto Takatsugu, Iwatsuki Masaaki, Miyamoto Yuji, Yoshida Naoya, Watanabe Masayuki, Baba Hideo	4. 巻 269
2. 論文標題 PD-L1 Expression, Tumor-infiltrating Lymphocytes, and Clinical Outcome in Patients With Surgically Resected Esophageal Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 471 ~ 478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.00000000000002616	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yagi Taisuke, Baba Yoshifumi, Okadome Kazuo, Kiyozumi Yuki, Hiyoshi Yukiharu, Ishimoto Takatsugu, Iwatsuki Masaaki, Miyamoto Yuji, Yoshida Naoya, Watanabe Masayuki, Komohara Yoshihiro, Baba Hideo	4. 巻 111
2. 論文標題 Tumour-associated macrophages are associated with poor prognosis and programmed death ligand 1 expression in oesophageal cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 38 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2019.01.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Liu Y, Baba Y, Ishimoto T, Iwatsuki M, Hiyoshi Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Wu R, Baba H	4. 巻 54(1)
2. 論文標題 Progress in characterizing the linkage between Fusobacterium nucleatum and gastrointestinal cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 33 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-018-1512-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 八木泰佑、中村健一、畠山慶一、古川健一朗、藤谷啓一、神谷諭、日景允、谷澤豊、坂東悦郎、山口建、寺島雅典
2. 発表標題 胃癌におけるT cell inflamed gene expression signatureを用いたphenotypeの解析
3. 学会等名 第31回日本消化器癌発生学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八木泰佑、馬場祥史、岡留一雄、内原智幸、古閑悠輝、清住雄希、江藤弘二郎、日吉幸晴、岩槻政晃、石本崇胤、岩上志朗、宮本裕士、吉田直矢、馬場秀夫
2. 発表標題 食道癌におけるPD-1陽性腫瘍浸潤リンパ球の意義
3. 学会等名 日本外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木泰佑、馬場祥史、岡留一雄、内原智幸、古閑悠輝、清住雄希、江藤弘二郎、日吉幸晴、岩槻政晃、石本崇胤、岩上志朗、宮本裕士、吉田直矢、馬場秀夫
2. 発表標題 The significance of PD-1 expression in the tumor invasive margin in patients with esophageal cancer
3. 学会等名 日本消化器外科学会
4. 発表年 2019年

〔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
---------	---------