

令和 6 年 4 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02996

研究課題名(和文) 腸内細菌叢をターゲットにした抗腫瘍免疫活性化による膵胆道癌の新規治療戦略

研究課題名(英文) A novel therapeutic strategy for pancreatic and biliary tract cancer by targeting the intestinal microbiota for anti-tumor immune activation

研究代表者

海野 倫明 (UNNO, MICHIAKI)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：70282043

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：腸内細菌叢はホメオスタシス維持に重要な役割を果たし、腸内細菌叢の乱れ(dysbiosis)は宿主の生体免疫機能に影響を与え、生活習慣病や発癌に関与している。膵胆道癌患者の糞便の16SリボソームRNA解析により、膵胆道癌の腸内細菌叢は非癌患者に比べ菌叢多様性の低下を示し、特徴的な菌叢組成を示した。さらに、術前化学療法後に切除を施行した膵癌患者の糞便の菌叢解析を行ったところ、術前治療耐性に関連する菌株が同定された。これらは術前治療の効果を予測するバイオマーカーとして有用である。今後は糞便だけでなく血液や尿サンプルを用いたメタボローム解析により、発癌成因や治療耐性のさらなる解明が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸内細菌は100兆個を超える細菌により形成され、ヒトの生理機能や感染防御に重要な役割を果たしている。固形癌の中で最も予後が悪い膵癌、胆道癌の腸内細菌叢解析を行ったところ、膵癌胆道癌には特有の細菌叢組成を認め、抗がん剤治療の効果と関係する数種類の菌株を同定した。これらの結果は、膵癌胆道癌の発癌予防や新しい薬剤の開発、腸内細菌叢をもとにした個別化治療体系の構築につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Gut microbiota is considerably associated with human health, disease status, and sensitivity to oncological treatments. However, in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and cholangiocarcinoma (CCA), the association of gut microbiota has not been clarified. Here, we aimed to delineate gut microbiota characteristics in patients with PDAC and CCA and prove their implications in chemotherapeutic sensitivity. Fecal samples were obtained and profiling was performed via 16S rRNA. The microbiota of PDAC and CCA patients exhibited a unique, significantly less diverse than controls. Proteobacteria were predominant, whereas Actinobacteria were notably diminished, particularly in PDAC. In the efficacy to chemotherapy in PDAC, the specific bacterial genera and species, were identified as potential biomarkers for chemotherapeutic resistance. In conclusion, PDAC and CCA patients had decreased diversity of gut microbiota and shows a potential biomarker of microbiota for resistance to chemotherapy.

研究分野：消化器外科学

キーワード：膵癌 胆道癌 腸内細菌 術前治療

1. 研究開始当初の背景

膵胆道癌は近年、外科的切除を軸とした集学的治療の進歩により治療成績の向上を認めている。切除可能膵癌においては、術前治療の有効性が証明され標準治療となり、切除可能胆道癌においても、術前治療の有効性を検討する臨床試験が現在進行中である。一方で、細胞傷害性抗がん剤による画一的な術前治療は、一部の対象には治療抵抗性を示し予後不良である。治療抵抗性を示す症例群の層別化及び治療抵抗性克服のための新規治療が、膵胆道癌のさらなる治療成績向上をもたらす。

ヒト腸管内には 100 兆個、1000 種類を超える細菌が存在する。近年の解析技術の進歩により、従来の細菌単離培養では困難であった少数菌の同定や、集団としての細菌群の挙動を網羅的・俯瞰的に捉えることが可能となった。腸内細菌叢と宿主の生理・免疫作用と生活習慣病の関わりが多く指摘され、腸内細菌叢の変化が発癌や腫瘍内微小環境の変化をもたらす、薬剤感受性に影響すると言われている。

2. 研究の目的

膵胆道癌患者の糞便の網羅的 RNA 解析を行い、膵胆道癌に特徴的な腸内細菌叢を明らかにする。また術前化学療法の治療効果を予測しうるバイオマーカーとして、有用な菌株を同定する。

3. 研究の方法

(1) 2020 年から 2022 年の間に当院で手術を施行した膵癌 38 例、胆道癌 16 例の患者と対照群として 100 例の非担癌患者から糞便を採取し、16S リボソーム RNA 解析によって腸内細菌叢解析を行う。

(2) 術前化学療法を施行した後に手術を行った膵癌患者 23 例において、術前治療の効果を認めた群(腫瘍マーカーが 50%以上低下した群:E 群)と治療効果を認めなかった群(腫瘍マーカーが 50%以上低下しなかった群:NE 群)の糞便の 16S リボソーム RNA 解析を行い、術前治療効果を反映するバイオマーカーを検討する。

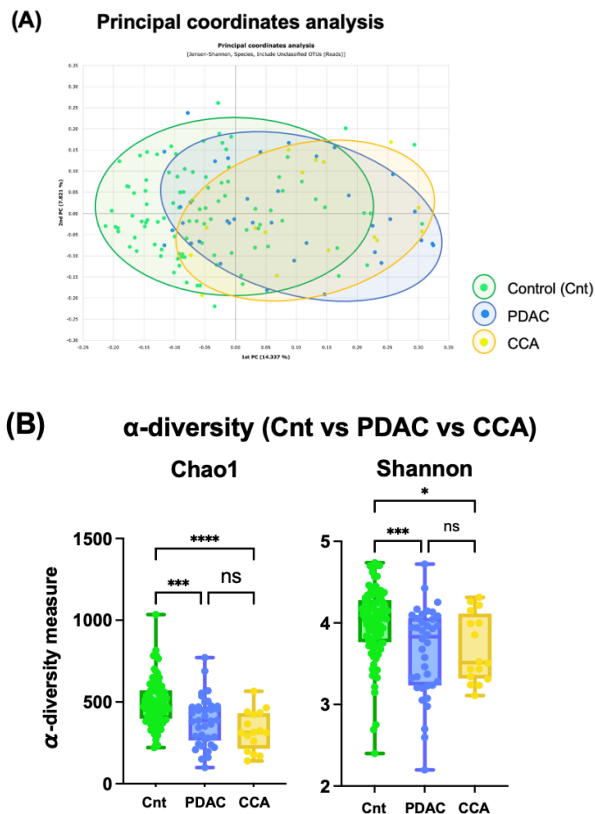
4. 研究成果

対象症例の年齢の中央値は 66 歳 (49-86 歳)、男女比は 22:16 であった。UICC 第 8 版における Stage の内訳は膵癌で I:IIA:IIIB:III 以上がそれぞれ 6:17:14:1、胆道癌で I:II:III が 3:8:5 であった。

膵癌、胆道癌、非癌患者の糞便の 16S rRNA 遺伝子配列決定によるゲノムプロファイリングを行った。Jensen-Shannon divergence を用いた principal coordinate analysis (PCoA)分析により、各群間でクラスタリングパターンを比較検討したところ、腸内細菌叢における多様性の指標である α -diversity は、対照群に比べて膵胆道癌患者は有意に低い結果であった(Chao1:対照群対膵癌群、 $p=0.0002$; 対照群対胆道癌群、 $p<0.0001$; Shannon:それぞれ $p=0.0009$ 、 $p=0.0331$;Figure 1 A,B)。

非癌患者と膵胆道癌の菌叢分布を比較すると膵・胆道癌患者では *proteobacteria* 門の割合が有意に高く、膵癌では *actinobacteria* 門や *bifidobacteriales* 目

Figure 1

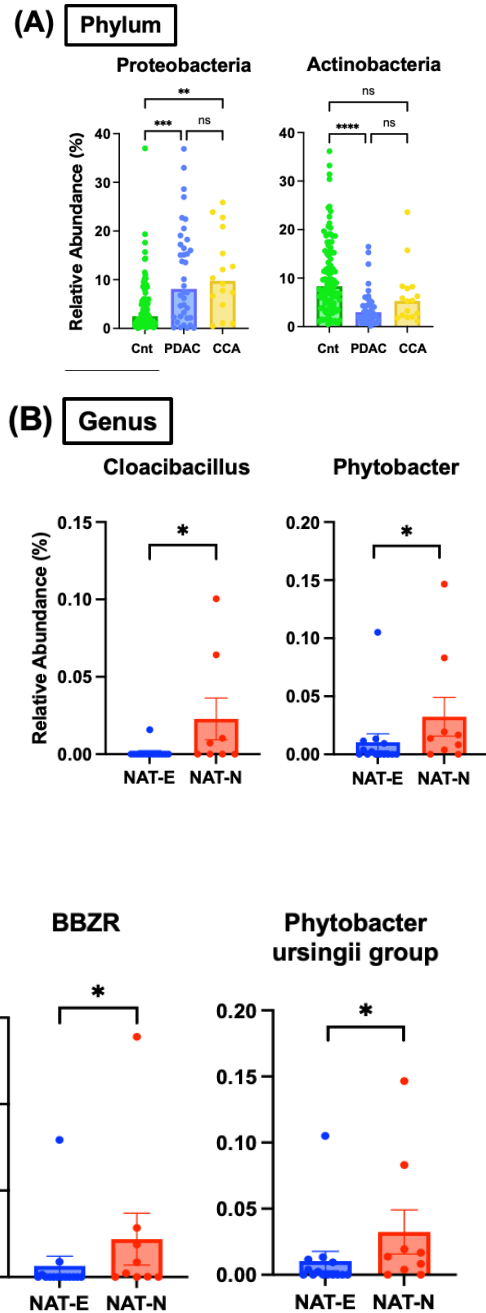


が有意に低かった(Figure 2A)。

術前化学療法後に切除を行った 23 例において、E 群と NE 群の菌叢解析を行うと、PCoA クラスタリングや Chao1 や Shannon のような α 多様性において両群に差を認めなかった。両群の菌叢組成を線形判別分析効果量 (LEfSe) 分析により比較すると、菌叢の門レベルでは両群に有意な差を認めなかったが、術前抵抗性を示すバイオマーカーとして 6 属 14 種レベルの細菌を同定した(Figure 2 B,C)。属レベルでは *Cloacibacillus*、*Phytobacter*、種レベルでは *Bifidobacterium faecale*、*Cedecea lapagei*、*BBZR* および *Phytobacter ursingii* などが示された。

腸内細菌叢の多様性はヒト宿主のホメオスターシスに重要な役割を果たす。外科的切除の適応となるような比較的早期の癌において、腸内細菌叢の多様性の低下が示され、膵胆道癌発癌過程における腸内細菌叢の関与が示唆される。膵胆道癌の腸内細菌に認められた *proteobacteria* や *bifidobacteriales* の菌叢分布の傾向は大腸癌でも同様の報告があり、発癌や腫瘍免疫に関わる菌種である可能性が高く、悪性腫瘍のスクリーニングに有用な可能性がある。さらに術前化学療法耐性を示す菌株を同定することができ、今後有用なバイオマーカーとなる。一方で、腸内環境下において菌株同士は多様な相互作用を示し菌株の同定のみで治療耐性のメカニズムを明らかにすることに限界がある。現在、糞便だけでなく血漿及び尿サンプルを用いた多層メタボローム解析を進行中であり、治療耐性をもたらす代謝産物・代謝シグナルの同定により、治療耐性克服のための新たなターゲットを同定できる可能性がある。

Figure 2



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 Shimura Mitsuhiro, Mizuma Masamichi, Motoi Fuyuhiko, Kusaka Akiko, Aoki Shuichi, Iseki Masahiro, Inoue Koetsu, Douchi Daisuke, Nakayama Shun, Miura Takayuki, Ishida Masaharu, Ohtsuka Hideo, Nakagawa Kei, Morikawa Takanori, Kamei Takashi, Unno Michiaki	4. 巻 23
2. 論文標題 Negative prognostic impact of sarcopenia before and after neoadjuvant chemotherapy for pancreatic cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pancreatology	6. 最初と最後の頁 65～72
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pan.2022.11.010	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 Yamada Suguru, Fujii Tsutomu, Sonohara Fuminori, Kawai Manabu, Shibuya Kazuto, Matsumoto Ippei, Fukuzawa Kengo, Baba Hideo, Aoki Takeshi, Unno Michiaki, Satoi Sohei, Kishi Yoji, Hatano Etsuro, Uemura Kenichiro, Horiguchi Akihiko, Sho Masayuki, Takeda Yutaka, Shimokawa Toshio, Kodera Yasuhiro, Yamaue Hiroki	4. 巻 156
2. 論文標題 Safety of Combined Division vs Separate Division of the Splenic Vein in Patients Undergoing Distal Pancreatectomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JAMA Surgery	6. 最初と最後の頁 418～418
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamasurg.2021.0108	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 Yoshimachi Shingo, Shirakawa Ryutarō, Cao Mingxin, Trinh Duc Anh, Gao Pan, Sakata Natsumi, Miyazaki Kento, Goto Kota, Miura Takayuki, Ariake Kyohei, Maeda Shimpei, Masuda Kunihiro, Ishida Masaharu, Ohtsuka Hideo, Unno Michiaki, Horiuchi Hisanori	4. 巻 112
2. 論文標題 Ral GTPase-activating protein regulates the malignancy of pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3064～3073
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14970	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 Ikeda Mio, Miura Shin, Hamada Shin, Sano Takanori, Matsumoto Ryotaro, Tanaka Yu, Hongo Seiji, Yoshida Naoki, Takikawa Tetsuya, Kikuta Kazuhiro, Kume Kiyoshi, Hata Tatsuo, Unno Michiaki, Omori Yuko, Furukawa Toru, Masamune Atsushi	4. 巻 60
2. 論文標題 Acinar Cell Carcinoma with Morphological Change in One Month	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2799 ~ 2806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.7121-21	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 Tayama Hodaka, Karasawa Hideaki, Yamamura Akihiro, Okamura Yasunobu, Katsuoka Fumiki, Suzuki Hideyuki, Kajiwara Taiki, Kobayashi Minoru, Hatsuzawa Yuuri, Shiihara Masahiro, Bin Li, Gazi Md Yeashin, Sato Mizuki, Kumada Kazuki, Ito Shigehiro, Shimada Muneaki, Furukawa Toru, Kamei Takashi, Ohnuma Shinobu, Unno Michiaki	4. 巻 560
2. 論文標題 The association between ERK inhibitor sensitivity and molecular characteristics in colorectal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 59 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.04.130	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 Mitachi Katsutaka, Ariake Kyohei, Shima Hiroki, Sato Satoko, Miura Takayuki, Maeda Shimpei, Ishida Masaharu, Mizuma Masamichi, Ohtsuka Hideo, Kamei Takashi, Igarashi Kazuhiko, Unno Michiaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Novel candidate factors predicting the effect of S-1 adjuvant chemotherapy of pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-86099-0	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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 海野 倫明
2. 発表標題 膵癌治療Up-to-Date
3. 学会等名 第134回日本消化器病学会北陸支部例会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 海野 倫明
2. 発表標題 肺癌治療の進歩と今後の展開
3. 学会等名 第42回日本分子腫瘍マーカー研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青木 修一, 伊関 雅裕, 堂地 大輔, 三浦 孝之, 有明 恭平, 川口 桂, 益田 邦洋, 石田 晶玄, 大塚 英郎, 水間 正道, 中川 圭, 森川 孝則, 大沼 忍, 石田 孝宣, 亀井 尚, Duda Dan G., 海野 倫明
2. 発表標題 肺癌術前治療の耐性克服に向けた新展開
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 椎原 正尋, 石川 智彦, 大森 優子, 元井 冬彦, 森川 孝則, 中川 圭, 林 洋毅, 水間 正道, 大塚 英郎, 岡村 容伸, 木下 賢吾, 海野 倫明, 古川 徹
2. 発表標題 患者由来IPMNオルガノイドとゲノム解析を用いた増殖形態の解明
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 畠 達夫, 水間 正道, 大沼 忍, 江川 新一, 海野 倫明
2. 発表標題 膵病変の鑑別診断における膵液中のKRAS遺伝子変異の検出と連続膵液細胞診の併用の有用性(英語)
3. 学会等名 第80回日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青木 修一, 小林 実, 梶原 大輝, 有明 恭平, 山村 明寛, 川口 桂, 唐澤 秀明, 大塚 英郎, 水間 正道, 大沼 忍, 海野 倫明
2. 発表標題 抗PIGF療法による癌微小環境の再構築が肝内胆管癌における治療耐性を克服する(英語)
3. 学会等名 第80回日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 椎原 正尋, 樋口 亮太, 岡村 容伸, 木下 賢吾, 山本 雅一, 元井 冬彦, 海野 倫明, 古川 徹
2. 発表標題 肝胆膵がんにおける基礎および臨床研究の進展 膵胆道癌オルガノイドの個別化医療モデルへの活用(英語)
3. 学会等名 第80回日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森川 孝則, 青木 修一, 伊関 雅裕, 三浦 孝之, 堂地 大輔, 有明 恭平, 川口 桂, 益田 邦洋, 石田 晶玄, 水間 正道, 大塚 英郎, 中川 圭, 大沼 忍, 亀井 尚, 海野 倫明
2. 発表標題 膵癌に対するnal-IRI療法の治療効果および安全性の検討(英語)
3. 学会等名 第59回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 海野 倫明, 上野 秀樹, 関 敦子, 猪又 兵衛, 地主 将久, 清水 京子
2. 発表標題 日本人膵癌患者のリアルワールドにおける薬物治療の実態調査研究(英語)
3. 学会等名 第59回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 有明 恭平, 水間 正道, 青木 修一, 伊関 雅裕, 堂地 大輔, 三浦 孝之, 川口 桂, 益田 邦洋, 石田 晶玄, 大塚 英郎, 中川 圭, 森川 孝則, 大沼 忍, 亀井 尚, 海野 倫明
2. 発表標題 切除不能消化器癌に対するconversion surgeryの適応とタイミング 術前治療時代における膵癌微小遠隔転移に対するコンバージョン切除を企図した治療戦略(英語)
3. 学会等名 第59回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 元井 冬彦, 海野 倫明
2. 発表標題 膵がん、胆道がんにおける周術期治療の現状と展望 膵癌周術期治療の現状と課題(英語)
3. 学会等名 第59回日本癌治療学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2021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
研究分担者	古川 徹 (Furukawa Tohru) (30282122)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	
研究分担者	青木 修一 (Aoki Shuichi) (30844451)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	
研究分担者	阿部 高明 (Abe Takaaki) (80292209)	東北大学・医工学研究科・教授 (11301)	

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
---------	---------