

令和元年6月13日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10464

研究課題名(和文)大腸がん標準治療開発のための国際多施設共同臨床試験

研究課題名(英文) To identify intestinal flora composition involved in the development and progression of colorectal cancer

研究代表者

中嶋 健太郎 (Nakajima, Kentaro)

大分大学・医学部・客員研究員

研究者番号：10625255

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：大腸癌治療成績国際比較に関しては、National Databaseを基にして検討を行い、日米間で、疫学・発生・治療内容・治療成績について二国間の差を明らかにした。またリンパ節摘除数に応じた成績比較についても検討を行い、それぞれ論文投稿中である。大腸癌治療成績前向き国際比較に関しては、日・米・中・韓の大腸癌治療専門施設間での症例登録が進行中である。

腸内細菌叢研究に関しては、日本人患者を対象に周術期腸内細菌叢変化を16SrRNA解析にて評価した。偏性嫌気性菌を中心とした術前の優勢菌は翌日よりグラム陽性球菌へ置換され、術後1ヶ月時点でも腸内細菌叢の構成と多様性が術前の状態には戻らない事が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

すでに得られた研究成果から、日米の治療成績の差はstage migrationのみでは説明できず、術中の郭清操作以外の因子も大きく関与する可能性が示唆された。本研究で収集している大腸癌患者の背景・治療内容・治療結果に関するデータは専門施設から前向き登録で得られるものであり、それぞれの国の臨床的治療状況を忠実に反映した非常に質の良い客観的データといえる。現在、腸内細菌解析が進行中であり、将来的に、発癌のプロモーターとなる細菌叢構成、もしくは細菌の遺伝子の同定、術後の再発リスクを予測できる可能性、再発リスクとなる細菌叢構成の同定につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The international comparison of colorectal cancer treatment outcome was examined based on the National Database, and the differences between Japan and the United States regarding the epidemiology, occurrence, treatment content, and treatment results of colorectal cancer were clarified. We also examined the correlation of long-term outcome of colorectal cancer and stage migration. Research results are being submitted. For prospective international comparison, case registration among specialty centers for colorectal cancer in Japan, the US, China and Korea is in progress.

Regarding intestinal flora research, perioperative intestinal flora changes were evaluated by 16S rRNA analysis in Japanese colorectal cancer patients. Preoperative dominant bacteria, mainly obligate anaerobes, were replaced with gram-positive cocci on the following day after surgery, and the composition and diversity of intestinal flora was not return to the preoperative status even at 1 month after surgery.

研究分野：大腸癌、外科手術

キーワード：大腸癌 長期成績 国際比較

1. 研究開始当初の背景

日本の大腸癌の罹患率は2010年で男性は約7万人、女性は約5万人で増加傾向にある。臓器別に見ると男性で3番目、女性で2番目に多い癌である。世界各国の大腸癌の手術治療成績には差異がある。わが国の大腸癌治療切除後の5年生存率は約80%と、欧米と比較して良好な生存率が報告され、手術手技の違いがその背景にあると報告されている。一方、米国は大腸癌検診受診率が、日本と比べ非常に高く(60%vs26%)、最近10年で、先進国では唯一、大腸癌の罹患率、死亡率とも減少した国である。高度な手術手技を武器に良好な成績を収めているが患者数は増加している日本と、手術手技では及ばないものの政策面、強力な化学療法で罹患率と死亡率を減少させている米国の対比が見て取れる。

米国と経済的に結びつきの強いサウジアラビアであるが、最近生活様式の西洋化;高喫煙率、高脂肪食、運動不足を背景として、大腸癌患者が急増しており、2014年12月にLancet Oncologyに注意を喚起する記事が掲載された。サウジでは患者、病院、国それぞれのレベルで解決すべき問題が山積しており、解決に向けて米国と連携をとり始めたところである。最近の研究により、食事や薬、健康状態、生活環境、そして遺伝的要因がヒト腸内細菌叢の構成に大きく影響を与えること、そして腸内細菌叢は癌や感染症、代謝疾患など様々な疾患に関与していることが明らかとなってきた。腸内細菌叢はまた、それ自身が重要な免疫機構を担っており、術後経過を左右する感染症の発症にも大きく関わると考えられている。現在、菌の同定のために純粋培養法が汎用されているが、実験室で培養可能な菌種は全体の20%程度とされており、残りの80%以上は分離培養が不可能である。これは腸内には嫌気性菌が多く存在するためである。大腸癌では特に嫌気性菌が術後感染症の原因菌として問題となるため、有用な菌同定法の開発は急務であった。2006年以降、シーケンス技術の発展に伴い、細菌学のゲノム配列を直接決定して最近の遺伝子情報を大量に獲得するメタゲノム解析の手法が確立された。

2. 研究の目的

日米サウジの3か国において、ヒト腸内細菌叢の人種差を明らかにすること、食生活による差異を明らかにすること、大腸癌患者に特有の腸内細菌叢構成を明らかにすること、大腸癌術後患者の再発リスクとなる細菌叢構成を明らかにすること、どんな細菌叢構成が術後感染症の発生リスクとなるか検討することである

3. 研究の方法

本研究計画では、メタゲノム解析により以下の項目を検討する

- (1). ヒト常在腸内細菌叢の人種差を明らかにする。
- (2). ヒト常在腸内細菌叢と食生活の関連を明らかにする。
- (3). 大腸癌患者に特有の腸内細菌叢構成を明らかにする。
- (4). 大腸癌術後患者の再発リスクとなる腸内細菌叢構成を明らかにする。
- (5). 術後感染症の発生リスクとなる腸内細菌叢構成を明らかにする。

4. 研究成果

大腸癌治療成績国際比較に関しては、National Databaseを基にして検討を行い、日米間で、疫学・発生・治療内容・治療成績について二国間の差を明らかにした。またリンパ節摘除数に応じた成績比較に関しても検討を行い、それぞれ論文投稿中である。大腸癌治療成績前向き国際比較に関しては、日・米・中・韓の大腸癌治療専門施設間での症例登録が進行中である。

腸内細菌叢研究に関しては、日本人患者を対象に、周術期腸内細菌叢変化を16SrRNA解析にて評価した。偏性嫌気性菌を中心とした術前の優勢菌は翌日よりグラム陽性球菌へ置換され、術後1ヶ月時点でも腸内細菌叢の構成と多様性が術前の状態には戻らない事が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計4件)

(1). 中嶋健太郎

大規模データベースを使用した、大腸癌手術治療成績の日米比較

(2). 中嶋健太郎

大規模データベースを用いた大腸癌手術長期成績の日米比較
日本消化器外科学会 2017 年

(3). 中嶋健太郎

大規模データベースを用いた，大腸癌手術治療長期成績の日米比較
JDDW2017 2017 年

(4). Kentaro Nakajima

Comparison survey of long- term survival in colon cancer patients between USA and Japan- A retrospective cohort study using national databases Asian Pacific Digestive Week (国際学会) Kobe Convention Center, Japan
2016 年 11 月 02 日 ~ 2016 年 11 月 05 日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年 :

国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名 : 猪股 雅史

ローマ字氏名 : Masafumi Inomata

所属研究機関名 : 大分大学

部局名 : 医学部

職名 : 教授

研究者番号 (8 桁) : 60315330

研究分担者氏名 : 衛藤 剛

ローマ字氏名 : Tsuyoshi Etoh

所属研究機関名 : 大分大学

部局名 : 医学部

職名 : 准教授

研究者番号 (8桁): 00404369

研究分担者氏名: 平塚 孝宏

ローマ字氏名: Takahiro Hiratsuka

所属研究機関名: 大分大学

部局名: 医学部

職名: 助教

研究者番号 (8桁): 20600886

研究分担者氏名: 泥谷 直樹

ローマ字氏名: Naoki Hijiya

所属研究機関名: 大分大学

部局名: 医学部

職名: 助教

研究者番号 (8桁): 80305036

(2)研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。