

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10607

研究課題名(和文) 食道癌および胃癌の腸内細菌叢から解析した患者免疫能における探索的基礎研究

研究課題名(英文) Exploratory basic research on patient immune activity analyzed from gut microbiota of esophageal cancer and gastric cancer

研究代表者

角田 卓也 (Tsunoda, Takuya)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：30275359

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)：がん患者の口腔内や便からの腸内細菌叢を測定し、腸内細菌(Microbiota)と疾患との関連を検討することで、疾患の特徴や治療効果などの関連を解析する目的で、大規模データベースを管理するシステム(昭和大学Uバンク)を構築した。健康成人の便からのMicrobiotaとがん患者のそれをPC(Principal Component)解析すると、パターンが異なる傾向が見られ、特に食道がん患者で術後早期に再発する患者はMicrobiotaの多様性が少ないことが分かった。現在、共同研究者と症例を増やして解析中である。このように、Microbiotaを解析することで新規の知見が得られる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最近、国や地域によって腸内細菌(Microbiota)の違いがあることが明らかになってきており、わが国独自の腸内細菌のデータベースの構築が重要である。そこで、我々はがん患者の腸内細菌叢を測定し疾患との関連を検討することで、疾患の特徴や治療効果などの関連を解析する目的で大規模データベースを管理するシステム(昭和大学Uバンク)を構築した。がん患者には特異なPC解析パターンを示す患者が存在することが明らかになり、臨床情報とも解析中である。昭和大学Uバンクによる大規模データベースは臨床情報とも関連しバイオマーカーのみならず創薬研究にも貢献すると考える。

研究成果の概要(英文)：By analyzing the intestinal microbes from the oral cavity and feces of cancer patients and examining the relationship between intestinal microbes (Microbiota) and disease, the purpose of this study is to analyze the relationship between disease characteristics and therapeutic effects. A system for managing a large-scale database (Showa University U Bank) has been constructed. Principal Component (PC) analysis of Microbiota from stools of healthy adults and that of cancer patients (esophageal cancer, gastric cancer) shows that their pattern seems to be different somehow. In particular, it was found that the microbiota diversity was low among patients with esophageal cancer who recurred early after surgery. At present, we are increasing the number of cases with collaborators and conducting analysis. Thus, new findings may be obtained by analyzing Microbiota.

研究分野：腫瘍内科

キーワード：胃がん 食道がん 腸内細菌 バイオマーカー 患者免疫能

1. 研究開始当初の背景

がん治療において患者免疫能は治療成績を左右する重要な因子の一つである。最近、腫瘍免疫学の画期的な発展により、患者がもつ免疫能を利用したがん治療法も、確固としたエビデンスが積み重なり、実臨床の現場でも免疫腫瘍学として一分野を確立しつつあるといっても過言ではない。

2. 研究の目的

本研究の究極の目的は、腸内細菌叢ががん患者の免疫能の指標となりうるかを探索することである。

次世代シーケンサーの出現で爆発的に解析が進んだ腸内細菌叢と、がん患者が持つ抗腫瘍免疫能との関連を解析することで上記の仮説を証明することである。すなわち、がん治療にパラダイムシフトを惹起している免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子である腫瘍組織のリンパ球浸潤をがん患者の免疫能の指標として捉え、腸内細菌叢との関連を解析し、Predictive marker となりうるかを探索することである。

このことが解明されれば、より非侵襲的な実臨床に即した手法で免疫チェックポイント阻害剤の効果予測ができるのみならず、腸内細菌叢を変化させることで、より効果的ながん治療を施行できる。

本研究により、宿主の免疫能バランスとがん組織内微小環境との関係を明らかにできれば、がん免疫能を利用したがん治療に適応かどうかを判断できる可能性がある。すなわち、本研究の究極目的は、がん患者におけるあらたな免疫能の指標として腸内細菌叢がなりうるかどうかを基礎的、探査的に検討し、解析することである。具体的には、16S rRNA 領域を保有し、次世代シーケンサーで解析可能な細菌を、種々のがん患者生体材料で解析し、それと臨床像との関連を探索的に検討することである。まず、がん患者生体材料として A) 口腔洗浄液、B) 血液、C) 腫瘍/腫瘍近傍正常組織、D) 小腸粘膜、E) 糞便を考えている。このことによりこれまで主として解析されてきた糞便での腸内細菌叢と他の生体での関係を明らかにする。

3. 研究の方法

がん患者生体材料として、口腔洗浄液、血液、腫瘍/腫瘍近傍正常組織、小腸粘膜、糞便から採取し 16SrRNA で検出できる細菌叢と手術時摘出された腫瘍組織に浸潤している T 細胞、マクロファージ、樹状細胞など免疫担当細胞と臨床情報との相関を解析する。膨大なデータとなるため統計学的解析が重要となる。そのため統計学の専門化(和歌山県立医大臨床研究センター下川教授)との共同研究体制を構築した。我々のグループの強みである、既にトラックレコードがある腫瘍組織の免疫解析を担うグループ(大阪市立大外科田中講師)と多くの症例数を有する臨床症例グループ(昭和大学大塚講師、滋賀医科大外科谷教授)が有機的に繋がり、成果が得られる確立の高い研究となると確信している。

4. 研究成果

がん患者の口腔内や便からの腸内細菌叢を測定し、腸内細菌 (Microbiota) と疾患との関連を検討することで、疾患の特徴や治療効果などとの関連を解析する。共同研究施設と厳密なプロトコルを作成し、各共同研究施設の倫理委員会の承認後、サンプルを集積中である。さらに、大規模データベースを管理するシステム(昭和大学 U バンク)の構築が完了した。これにより、データの統計学的解析が可能となった。現在、精力的に解析中であるが、健康成人の便からの Microbiota とがん患者(食道がん、胃がん)のそれを PC 解析すると、パターンが異なる傾向が見られた。現在、共同研究者と新規プロトコルを作成し、症例を増やして解析中である。このように、Microbiota を解析することで新規の知見が得られる可能性がある。特に、最近国や地域によって Microbiota の違いがあることが明らかになってきており、わが国独自の Microbiota のデータベースの構築が重要である。また、がん患者には特異な PC 解析パターンを示す患者が存在することが明らかになり、臨床情報とも解析中である。昭和大学 U バンクによる大規模データベースは臨床情報とも関連していることが重要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 0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 Sato Etsuko, Sasaki Yasutsuna, Ohkuma Ryotaro, Takahashi Takehiro, Kubota Yutaro, Ishida Hiroo, Hamada Kazuyuki, Kiuchi Yuji, Tsunoda Takuya	4. 巻 109
2. 論文標題 Lack of correlation between the costs of anticancer drugs and clinical benefits in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3896 ~ 3901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13831	査読の有無 無
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 Giraudet A-L, Cassier AP, Iwao-Fukukawa C, Garin G, Badel J-N, Kryza D, Chabaud K, Gilles-Afchain L, Clapisson G, Desuzinges C, Sarrut D, Halty A, Italiano A, Mori M, Tsunoda T, Katagiri T, Nakamura Y, Alberti L, Cropet C, Baconnier S, Berge-Montamat S, Pérol D, Blay J-Y	4. 巻 18
2. 論文標題 A first-in-human study investigating biodistribution, safety and recommended dose of a new radiolabeled MAb targeting FZD10 in metastatic synovial sarcoma patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-018-4544-x	査読の有無 無
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 Takeda Kazuyoshi, Kitaura Kazutaka, Suzuki Ryuji, Owada Yuki, Muto Satoshi, Okabe Naoyuki, Hasegawa Takeo, Osugi Jun, Hoshino Mika, Tsunoda Takuya, Okumura Ko, Suzuki Hiroyuki	4. 巻 67
2. 論文標題 Quantitative T-cell repertoire analysis of peripheral blood mononuclear cells from lung cancer patients following long-term cancer peptide vaccination	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 949 ~ 964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-018-2152-x	査読の有無 無
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 Hasegawa Kosei, Ikeda Yuji, Kunugi Yuko, Kurosaki Akira, Imai Yuichi, Kohyama Shunsuke, Nagao Shoji, Kozawa Eito, Yoshida Koji, Tsunoda Takuya, Nakamura Yusuke, Fujiwara Keiichi	4. 巻 41
2. 論文標題 Phase I Study of Multiple Epitope Peptide Vaccination in Patients With Recurrent or Persistent Cervical Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 201 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CJI.0000000000000214	査読の有無 無
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 Takuya Tsunoda, Kazunori Shimada, Naoki Uchida, Shinichi Kobayashi, Yasutsuna Sasaki	4. 巻 2
2. 論文標題 Dynamic relationships among tumor, immune response, and microbiota	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Trends in Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 58 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24294/ti.v1i2.79	査読の有無 無
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 島田和典、角田卓也	4. 巻 1
2. 論文標題 腸内細菌叢大規模データバンクの創薬応用	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 in silico創薬におけるスクリーニングの高速化・高精度化技術	6. 最初と最後の頁 400-405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 角田卓也
2. 発表標題 昭和大学 8 病院から世界に発信する腸内細菌叢バンク (U-Bank) の設立に向けて
3. 学会等名 昭和大学烏山病院院内学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 角田卓也
2. 発表標題 昭和大学Uバンクの設立にむけて オール昭和から発信する腸内細菌叢と疾患の大規模データバンクの構築
3. 学会等名 第336回昭和大学学士会例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 角田卓也
2. 発表標題 腸内細菌とがん免疫療法（昭和大学Uバンク）
3. 学会等名 第50回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 島田和典、角田卓也、他	4. 発行年 2018年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 540
3. 書名 in silico創薬におけるスクリーニングの高速化・高精度化技術	

〔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	田中 浩明 (Tanaka Hiroaki) (90382168)	大阪市立大学・大学院医学研究科・講師 (24402)	
研究分担者	谷 眞至 (Tani Masaji) (60236677)	滋賀医科大学・医学部・教授 (14202)	
研究分担者	大塚 耕司 (Otuka Kouji) (30349063)	昭和大学・医学部・講師 (32622)	

6. 研究組織（つづき）

	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	下川 敏雄 (Simokawa Toshio) (00402090)	和歌山県立医科大学・医学部・教授 (24701)	