

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08686

研究課題名（和文）西洋型食生活に関連する腸内フローラによる発癌リスクとそのメカニズム解明

研究課題名（英文）Elucidation the mechanism between western diet and carcinogenesis via gut microbiome

研究代表者

有馬 浩太（Arima, Kota）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・特定研究員

研究者番号：10792616

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）：2020年に世界で初めて細菌による遺伝子変異原性が確認されたコリバクチン産生菌のうち、特にヒト大腸の中で圧倒的多数であるコリバクチン産生大腸菌（pks+ *E. coli*）に注目した。米国で長期間追跡された2つの大規模コホート研究で発生した大腸癌組織を用いてpks+ *E. coli*を測定して検出し、西洋型食生活スコアによる大腸癌発生率を3,766,179人年のfollow up期間を用いて評価すると、西洋型食生活高摂取者は低摂取者と比較して、pks+ *E. coli*陰性大腸癌罹患率は1.1倍であった一方で、pks+ *E. coli*陽性大腸癌罹患率は3.45倍と有意に関連の強さの違いを認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

赤身肉や高脂肪食を中心とした食事である西洋型食生活が特定の細菌・毒素を介して明らかに大腸がんの発癌リスクを高めることが示唆された。医療費および薬剤費が年々膨大となる本邦において、予防医療は今後益々重要になる研究分野の一つである。食生活による大腸癌発癌リスク著増を示す当研究は、国民に対して食生活において警鐘を鳴らす一報となり、また癌研究においては腸内細菌叢と大腸癌発癌におけるメカニズム解明の一助となると思われる。

研究成果の概要（英文）：We hypothesized that the association of western-style diet (rich in red and processed meat) with colorectal cancer incidence might be stronger for tumors containing higher amounts of pks+ *E. coli*.

The association of the western diet score with colorectal cancer incidence was stronger for tumors containing higher levels of pks+ *E. coli*. Multivariable-adjusted hazard ratios for the highest tertile of the western diet score were 3.45 for pks+ *E. coli*-high tumors, 1.22 for pks+ *E. coli*-low tumors, and 1.10 for pks+ *E. coli*-negative tumors. We have found that the association of western diet with colorectal cancer incidence is stronger for tumors containing higher amounts of pks+ *E. coli*. Our findings provide evidence supporting the role of the gut microbiota in mediating the pathogenic link between diet and colorectal cancer. This study also underscores the importance of diet as a modifiable factor that may contribute to cancer prevention.

研究分野：消化器外科

キーワード：腸内細菌叢 コリバクチン産生大腸菌 大腸癌 西洋型食生活

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒト腸内細菌叢の総重量は肝臓に匹敵し、免疫や代謝など様々な影響を及ぼすことから1つの臓器とも例えられる。ヒト寄生細菌の9割は大腸内に生息しており、直接細菌と接することから悪性腫瘍の中でも大腸癌と強く関連することが示唆されている。また腸内細菌叢は食事やライフスタイルとも密接に関連しており、交絡因子が多数存在することから、詳細な解析には食生活や嗜好品などを含む包括的なデータベースが必要となる。

2. 研究の目的

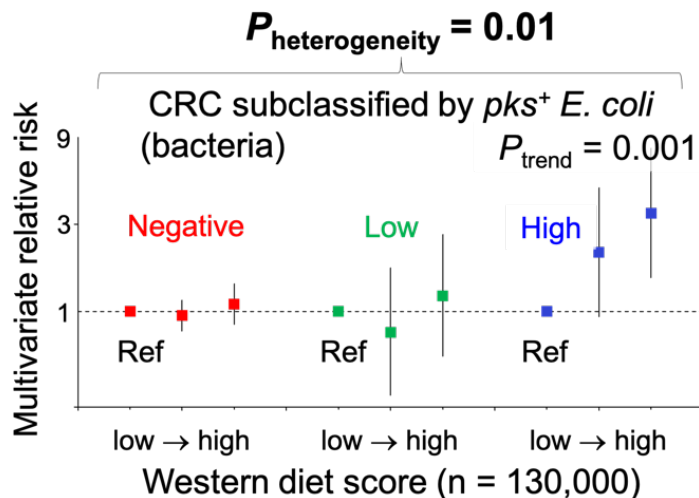
本研究の目的は、大腸癌の危険因子として知られる西洋型食生活が腸内細菌叢を介して大腸癌発癌および進展に与える影響について大規模コホート研究を用いて検証し、そのメカニズムを明らかにすることである。腸内細菌叢を用いた大腸癌発症リスクの細分化を行うことにより、これまでの手術や抗がん剤・放射線治療とは全く異なるアプローチによる患者個人個人ごとの新規治療および予防戦略を探索する Translational research として大きな意義を持つと考えられる。

3. 研究の方法

Harvard University が有する2つの長期間大規模コホート研究を用いた大腸癌サンプルを用いて、毒素産生菌 X に注目し、サンプル中の毒素産生菌 X を検出する。次に分子病理疫学的手法を用いて臨床病理学的因子との比較解析や予後解析、発症リスク解析を行う。特に西洋型食生活や炎症誘発性食生活との観点に注目する。さらにこれらのメカニズム解析を大腸癌モデルマウス等の *in vivo* 手法を用いて表現系解析を目指す。

4. 研究成果

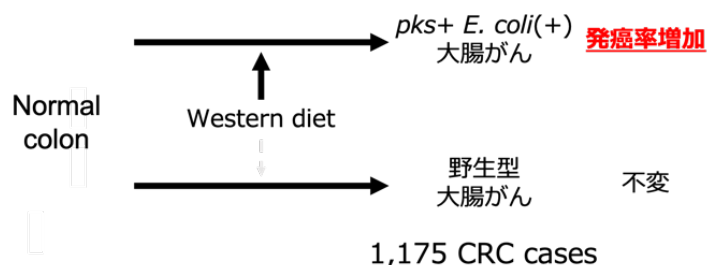
研究対象とする細菌としては、まず世界で初めて細菌による遺伝子変異原性が確認 (Pleguezuelos-Manzano et al. *Nature* 2020、Dziubanska-Kusibab et al. *Nature Med* 2020) されたコリバクチン産生菌に注目した。その中でもコリバクチン産生酵素をコードする *pks* island を有する細菌の中で、特にヒト大腸の中で圧倒的多数であるコリバクチン産生大腸菌 (*pks+* *E. coli*) に注目した。*pks+* *E. coli* の検出には qPCR 法を用いた。研究協力者の荻野先生協力のもと、Harvard Medical School で長期間追跡された Nurses' Health Study と Health Professional Follow-up Study の2つの大規模コホート研究で発生した大腸癌組織を用いて *pks+* *E. coli* を測定し、1,175 例中 111 例が陽性であった。西洋型食生活スコアによる



大腸癌発生率を 3,766,179 人年の follow up 期間を用いて評価すると、西洋型食生活高摂取者は低摂取者と比較して、*pks+* *E. coli* 陰性大腸癌罹患率は 1.1 倍であった一方で、*pks+* *E. coli* 陽性大腸癌罹患率は 3.45 倍 ($P_{\text{trend}} = 0.001$ 、 $P_{\text{heterogeneity}} = 0.014$) と有意に関連の強さの違いを認めた。これらの研究成果を米科学誌に報告した (Arima et al. *Gastroenterology* 2022)。

また *pks+* *E. coli* 陽性大腸癌症例と臨床病理学的因子との関連を検討すると、AJCC disease stage が上昇するにつれて陽性率が低下した ($P_{\text{trend}} = 0.008$)。また前癌状態であるポリープ中の *pks+* *E. coli* 陽性率は Stage I 症例よりも高い 23% となっており、*pks+* *E. coli* (が産生する毒素) が腫瘍進展よりも発癌に強く関連している可能性が示唆された。腫瘍位置との関連はなく、予後解析では AJCC disease stage と反比例していたこともあって *pks+* *E. coli* 陽性症例の予後は統計学的優位差は認めないもの

Western dietは*pks+* *E. coli*を有する癌の発癌リスクを増加させる



の良好な傾向にあった。

大規模コホート研究より得られた知見を元に、そのメカニズム解明を引き続き主に *in vivo* を用いて行なっていく。薬剤性大腸腫瘍自然発症モデルマウスへ高脂肪食を摂取、かつ *pks+* *E. coli* を生着させ、*pks+* *E. coli* 感染の有無による腫瘍の癌化の頻度を確認する。表現系を評価したのち、形成した腫瘍に対して RNA sequencing を行い、トランスクリプトーム解析を行う。また通常の *in vivo* 実験に加え、オルガノイドを用いた表現系の検討も行なっていく。マウス大腸（正常粘膜または腫瘍組織）およびヒト大腸組織（正常粘膜または腫瘍組織）から採取した樹立したオルガノイドを用いて、*pks+* *E. coli* を *in vitro* で感染させ、ヒト組織およびマウス組織による網羅的解析において同定した signal を刺激し、癌化および腫瘍増大が確認できるか、またその中でもどの分子が最も重要なのかを解析・評価を行う。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Arima K, Zhong R, Ugai T, Zhao M, Haruki K, Akimoto N, ...Chan AT, Nowak JA, Giannakis M, Ogino S	4. 巻 163
2. 論文標題 Western-Style Diet, pks Island-Carrying Escherichia coli, and Colorectal Cancer: Analyses From Two Large Prospective Cohort Studies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 862 ~ 874
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1053/j.gastro.2022.06.054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 2. Takashima Y, Kawamura H, Okadome K, Ugai S, Haruki K, Arima K, Mima K, Akimoto N, Nowak JA, Giannakis M, Garrett WS, Sears CL, Song M, Ugai T, Ogino S.	4. 巻 30
2. 論文標題 Enrichment of Bacteroides fragilis and enterotoxigenic Bacteroides fragilis in CpG island methylator phenotype-high colorectal carcinoma.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Clin Microbiol Infect.	6. 最初と最後の頁 630-636
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cmi.2024.01.013	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 該当する

1. 著者名 3. Hu X, Yasuda T, Yasuda-Yosihara N, Yonemura A, Umemoto T, Nakachi Y, Yamashita K, Semba T, Arima K, Uchihara T, Nishimura A, Bu L, Fu L, Wei F, Zhang J, Tong Y, Wang H, Iwamoto K, Fukuda T, Nakagawa H, Taniguchi K, Miyamoto Y, Baba H, Ishimoto T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Downregulation of 15-PGDH enhances MASH-HCC development via fatty acid-induced T-cell exhaustion.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JHEP Rep.	6. 最初と最後の頁 100892
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jhepr.2023.100892.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 有馬 浩太、Rong Zhong、鶴飼 知嵩、Jonathan A. Nowak、馬場 秀夫、荻野 周史
2. 発表標題 食生活によるコリバクチン産生大腸菌陽性大腸癌発症リスクの検討
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

〔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	石本 崇胤 (Ishimoto Takatsugu) (00594889)	熊本大学・病院・特任教授 (17401)	

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