

膵臓がんや予後と関連する口腔内細菌・腸内細菌種を発見 ～膵臓がんの早期発見等のための新たな腫瘍マーカーの可能性～

Nagata N, Nishijima S, Kojima Y *et al* : Metagenomic Identification of Microbial Signatures Predicting Pancreatic Cancer From a Multinational Study. *Gastroenterology* : S0016-5085 (22) 00732-6, Online ahead of print.

河合 隆, 永田尚義
東京医科大学病院内視鏡センター

Point

- 日本人の膵臓がん(膵がん)患者に特徴的な口腔内・腸内細菌種を同定し、これらががん予測にも有用であることを示した。
- 膵がんのリスク因子である膵管内乳頭粘液性腫瘍(intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN)や慢性膵炎に関連する腸内細菌種が、膵がん関連菌種と類似していることを発見した。
- 膵がん関連腸内細菌種を用いると、膵がんとその他の病気(糖尿病, 炎症性腸疾患, 大腸がん)を区別できること, また膵がんで増加する菌種は胃酸分泌抑制薬のproton-pump inhibitor (PPI)使用で増加する菌種と類似していることを明らかにした。
- 腸内細菌種が膵がんの予後や抗がん薬の効果の予測に有用であることを明らかにした。

Keyword

口腔内細菌・腸内細菌種, 膵臓がん, 腫瘍マーカー, 予後と効果

* 目的

最新のショットガンメタゲノム解析技術を用いて口腔内や腸内の微生物遺伝子を網羅的に検出することを試み、日本人における膵がん予測に口腔内細菌種と腸内細菌種が有用かを検証し、ドイツ人とスペイン人でもその結果が利用できるかを検証した。さ

らに、口腔内および腸内細菌叢を「膵がん発見のマーカー」としてだけでなく、「膵がんの化学療法の治療効果予測」にも利用できるかどうかを検証した。最後に、菌種の新たな制御法を探索するため、膵がん特異的菌種を宿主とするバクテリオファージを同定した。

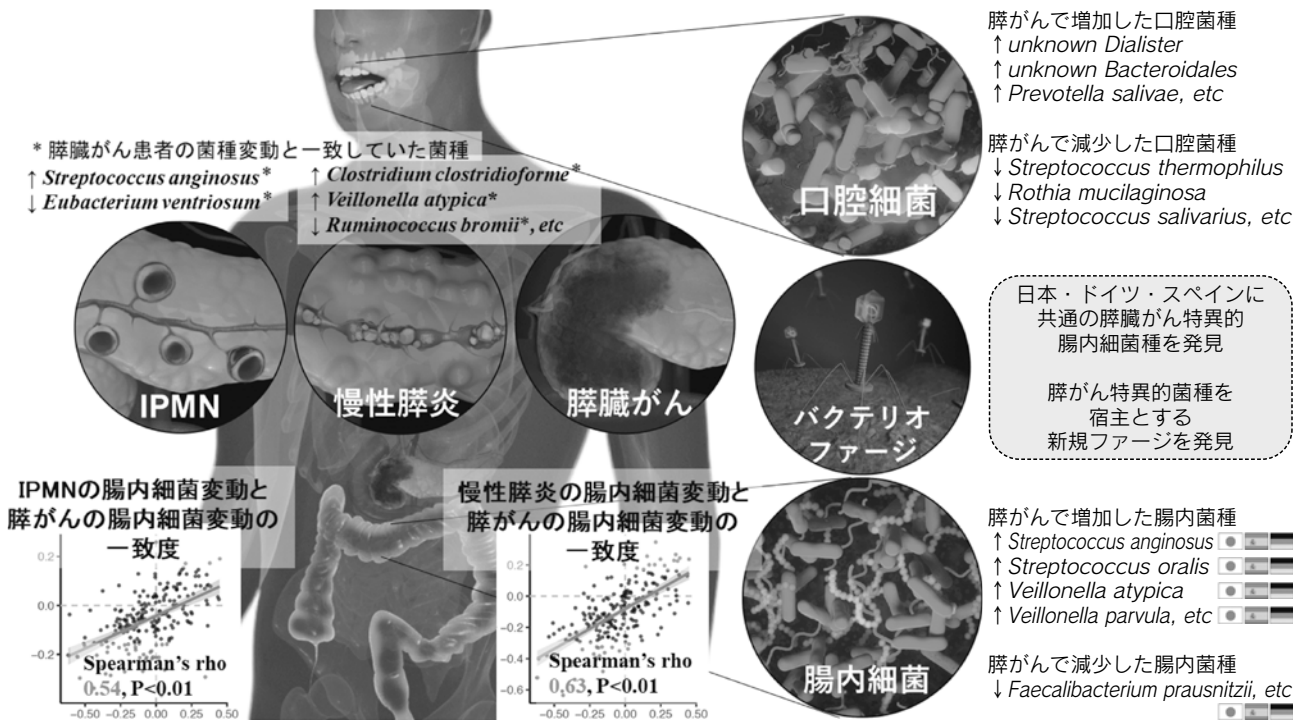


図1 膵臓がん関連口腔内細菌種と腸内細菌種を発見

(紹介論文より引用)

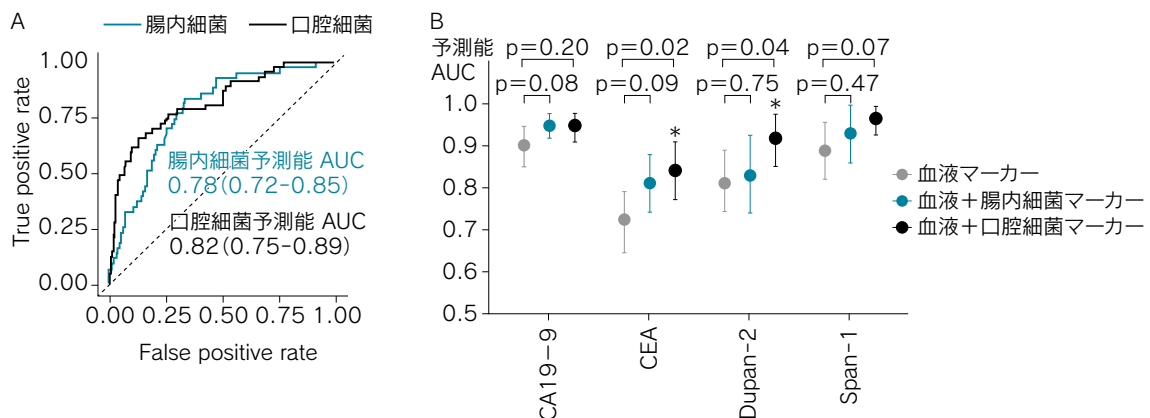


図2 膵臓がん予測に口腔内細菌種と腸内細菌種が有用であることを発見

(紹介論文より引用)

* 方法

①日本人の膵臓がん患者と、年齢、性別、患者背景因子を1:5でマッチしたコントロール症例において、唾液と糞便をショットガンメタゲノムシーケンスで解析した。ドイツ人とスペイン人の口腔・腸内マイクロバイオームも同様の手法で調べ、日本人の結果と比較した。さらに、機械学習

法のアルゴリズム一つであるランダムフォレスト分類法を用いて口腔内・腸内細菌叢から膵臓がん予測モデル構築した。

②膵臓がんが認めた特徴的な腸内細菌叢が、膵臓がんの特異的かを明らかにするために、膵臓がんリスク患者群のものと類似または異なるかを検証した。

③抗がん薬投与前の口腔内細菌種と腸内細菌種と膵臓がんの予後との関連を調べ、マイクロバイオーム

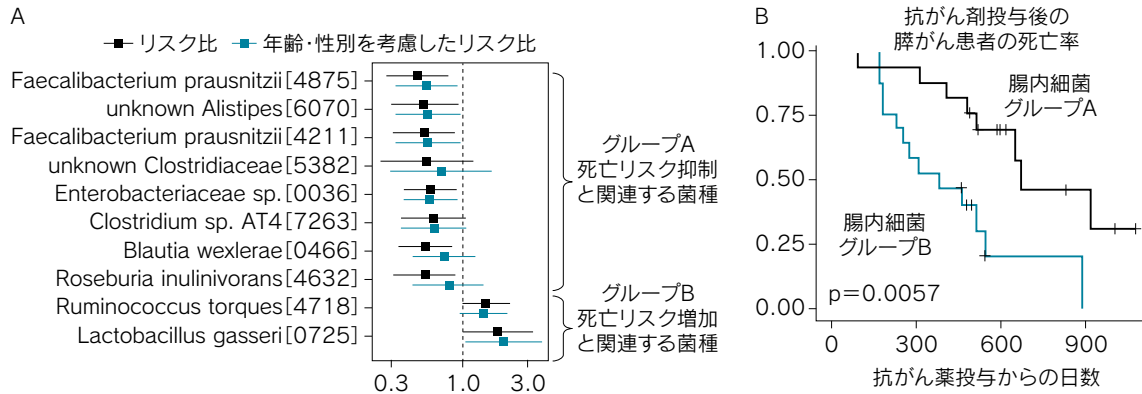


図3 膵がん患者の抗がん薬投与後の予後に腸内細菌種が関連することを発見

(紹介論文より引用)

が抗がん薬治療後の効果に影響するかを調べた。

* 結果

- ①日本人の口腔細菌 517 種と腸内細菌 1,151 種を同定し、コントロール症例と比較することで膵がん患者に特徴的な口腔細菌 18 種と腸内細菌 30 種を発見した。さらに、日本人から同定した膵がん関連腸内細菌種の一部が、ドイツ人やスペイン人の膵がん関連菌種と一致することを発見した。
- ②IPMN や慢性膵炎の腸内細菌叢は膵がん患者のものと同様であることが判明した。また、慢性膵炎患者 (相関係数 0.63) の腸内細菌叢のほうが IPMN 患者 (相関係数 0.54) のものよりも膵がん患者の腸内細菌叢と類似していた (図1)。ほかの病気についても同様の解析をおこない、膵がん患者に特徴的な腸内細菌叢は、糖尿病、炎症性腸疾患、大腸がんの腸内細菌叢とは異なっており区別できるものの、胃酸分泌抑制薬である PPI 使用者の腸内細菌叢とは類似していることを見出した。
- ③特定の口腔や腸内細菌を数菌種用いるだけで高い確率で膵がんを予測できることが判明した (図2A)。さらに、従来の血液マーカー (例: CA19-9) と口腔や腸内細菌種を併用すると、血液マーカー単独よりも膵がんの予測精度が高まることを見出した (図2B)。

- ④膵がんの死亡リスクに基づいて腸内細菌叢をグループ分けしたところ、死亡リスクが低いグループ A に豊富にみられる菌種の多くは酪酸や酢酸など短鎖脂肪酸を産生する菌と判明した (図3A)。実際、グループ A の菌種を有する患者は、グループ B を有する患者と比較し有意に抗がん薬治療後の生存率が長いことを見出した (図3B)。

* 考察

マイクロバイオームはがん診断のバイオマーカーとして利用できる可能性が大腸がんでは知られていたが、膵がんは知見がなかった。今回、唾液と糞便のマイクロバイオームマーカーが膵がんを予測に有用なことを見出し、今後スクリーニングとして利用できる可能性がある。また、今回、わが国とヨーロッパの共通腸内細菌種を世界ではじめて発見したが、こらら菌種が膵がんの発生やがん進行の原因となるかは明らかにできていない。今後それらの細菌を介した発がん機構の解明が望まれる。また、それら細菌が実際に発がんや進行の原因である場合は、それらをターゲットとするファージセラピーにより膵がんを予防または治療できる可能性があり、本研究はその基盤データを提供したことになる。短鎖脂肪酸には免疫の恒常性を保つはたらきがあることが分かっており、グループ A の菌種の存在が宿主の免

疫応答を調整することで予後良好な結果になっている可能性が示唆された。

* 今後の可能性

本研究の成果から、マイクロバイームをマーカーとして膵がんの早期発見や抗がん薬の治療効果予測に利用できる可能性が明らかとなり、膵がんや予後のハイリスク患者の絞り込みから膵がん診療に

おける個別化医療の実現が期待できる。また、従来の血液腫瘍マーカーと唾液や糞便マーカーと組み合わせることで、より早期の膵がん発見が可能となり、治療率向上と予後改善が期待される。さらに、膵がんの特異的な腸内細菌に感染するバクテリオファージの同定は、がんの発生や進行を抑制することをめざしたファージセラピーの研究開発を促進させられる。