

## **Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer**

Shinichi Yachida, Sayaka Mizutani, Hirotsugu Shiroma, Satoshi Shiba, Takeshi Nakajima, Taku Sakamoto, Hikaru Watanabe, Keigo Masuda, Yuichiro Nishimoto, Masaru Kubo, Shinji Fukuda, Tatsuhiko Shibata, and Takuji Yamada  
Nature Medicine | VOL 25 | JUNE 2019 | 968–976 |

### **[要旨]**

#### **背景；**

大腸癌の罹患率は胃癌を越え、本邦で最多の癌となった。罹患率が上昇した原因として、食事など生活習慣の欧米化が考えられているが、そのメカニズムは完全には明らかになっていない。

人間一人の全細胞数は約 37 兆個といわれているが、人間一人あたりの腸内細菌数はおよそ 40 兆個と言われ、重量は約 1 から 1.5kg とされている。これらの腸内細菌叢（腸内フローラ）の乱れが炎症性腸疾患など様々な大腸疾患と関連することが、近年明らかになってきている。2012 年に、口腔内で歯周病の原因菌として知られる *Fusobacterium nucleatum* が、大腸癌患者の便中に特徴的に多数存在することが報告され、これまでに幾度か検証されている。

大腸癌の発生は、大腸ポリープ（腺腫）、粘膜内癌を経て進行がんへと進展する adenoma carcinoma sequence が主に提唱されており、これまで、進行した大腸癌において関連する細菌はいくつか特定されてきたが、早期癌の段階やで、大腸ポリープ（腺腫）や粘膜内がんと関連する細菌や代謝物質は明らかになっていない。

#### 目的；

大腸癌の進行段階で増減する腸内細菌や代謝物質を同定し、大腸癌の発癌に関連する腸内細菌を同定する。

#### 対象と方法；

国立がん研究センター中央病院 内視鏡科を受診し、大腸内視鏡検査を受けた健常者 251 例、大腸多発ポリープ（腺腫） 67 例、大腸粘膜内癌 73 例、早期大腸癌 111 例、進行大腸癌患者 114 例、計 616 例を対象とした。食事等の「生活習慣などに関するアンケート」調査、凍結便、大腸内視鏡検査所見などの臨床情報を収集した。東京工業大学や慶應義塾大学先端生命科学研究所と共同で、凍結便からメタゲノム解析とメタボローム解析を行い、大腸癌のステージごとに腸内環境の特徴を調べた。

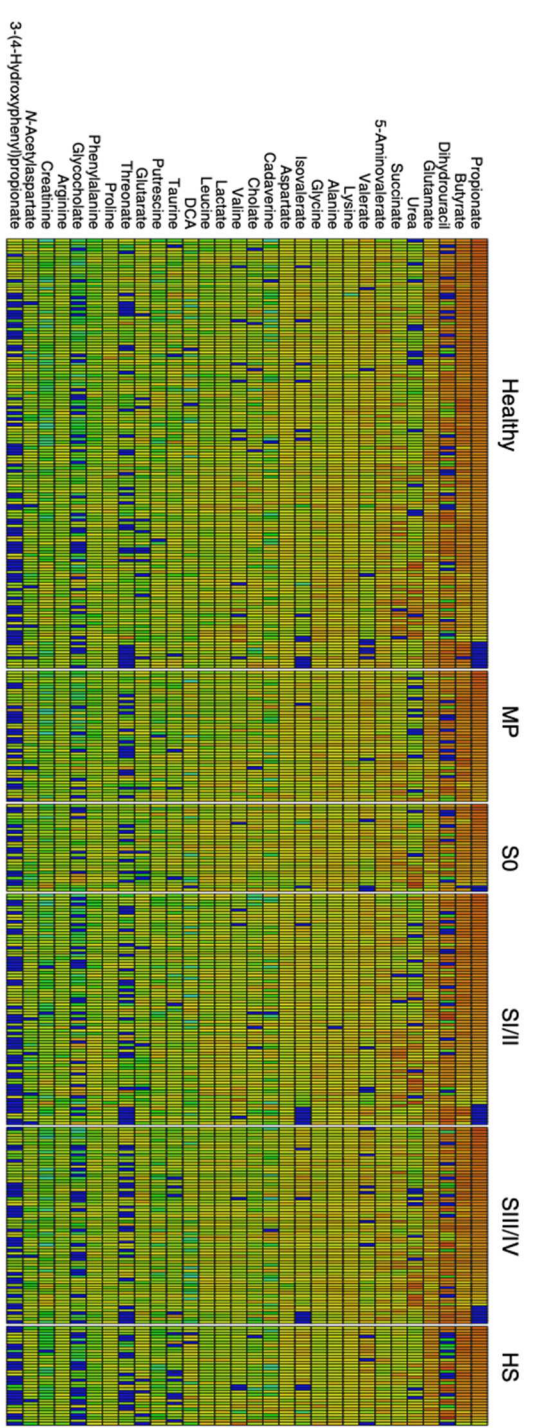
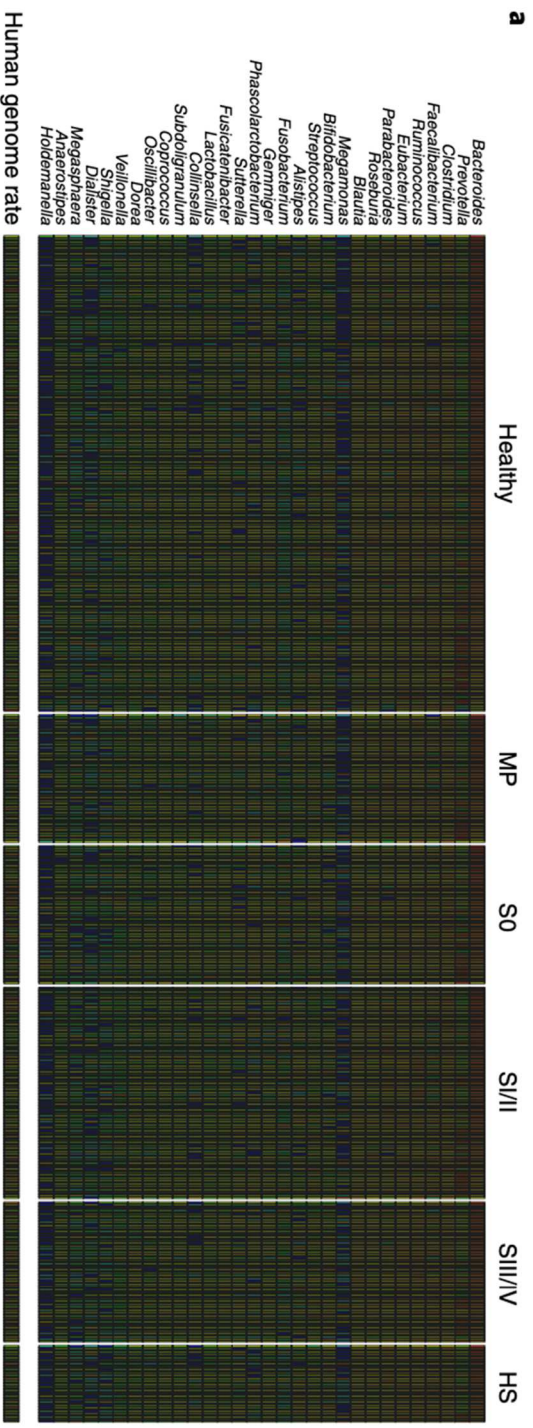
## 結果；

*Fusobacterium nucleatum* や *Peptostreptococcus stomatis* 等が、粘膜内癌の病期から増加し、大腸癌の進行とともに増加していくことが明らかとなった。また、大腸多発ポリープ（腺腫）や粘膜内癌の病期でのみ上昇している細菌として、*Atopobium parvulum* や *Actinomyces odontolyticus* が特定され、これらの細菌が大腸癌の発症初期に関連する可能性が示唆された。*Bifidobacterium* 属（ビフィズス菌）の細菌群は、粘膜内癌の病期では減少していた。また酪酸産生菌として知られる *Lachnospira multipara* や *Eubacterium eligens* は、粘膜内癌から進行大腸癌に至るまで減少していた。

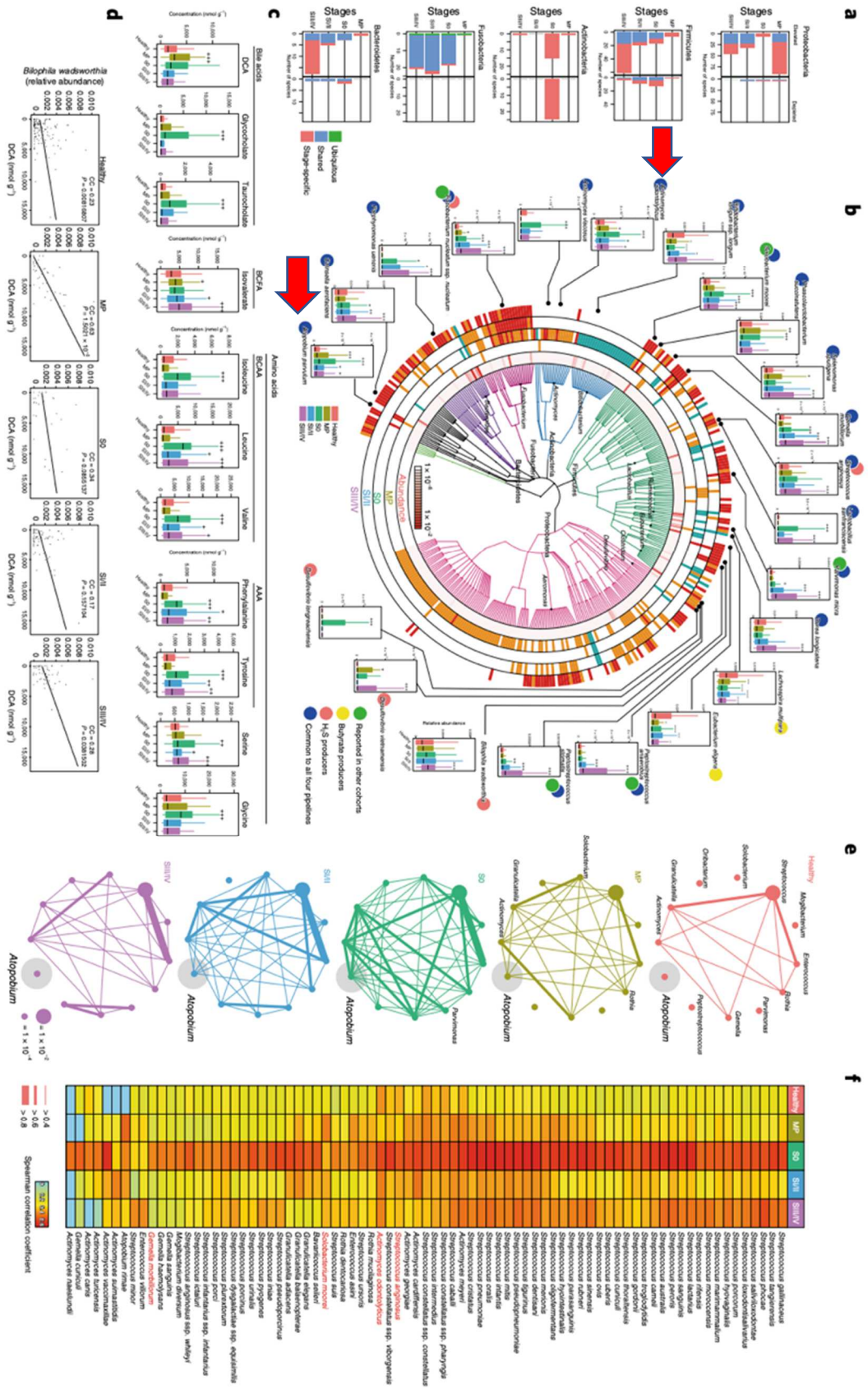
メタボローム解析により、腸内細菌などによる代謝物質を大腸癌のステージごとに解析した結果、大腸多発ポリープ（腺腫）を有する患者には、デオキシコール酸（胆汁酸）が腸管内に増加していた。また、粘膜内癌を有する患者は健常者と比較し、イソロイシン、ロイシン、バリン、フェニルアラニン、チロシン、グリシンが便中に増加していました。一方、分枝鎖脂肪酸であるイソ吉草酸は進行大腸癌で増加していた。

**[Take home message]**

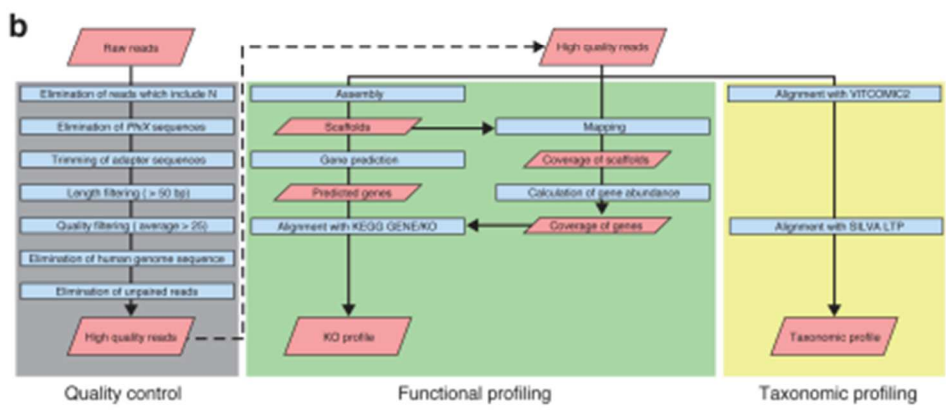
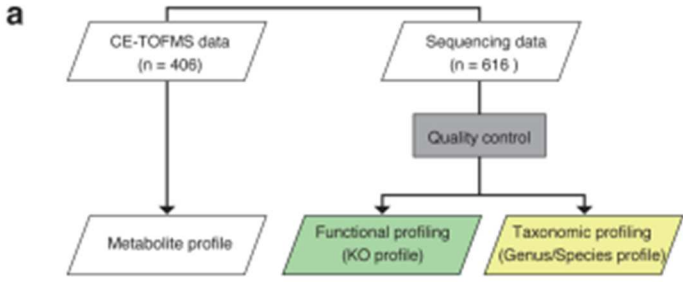
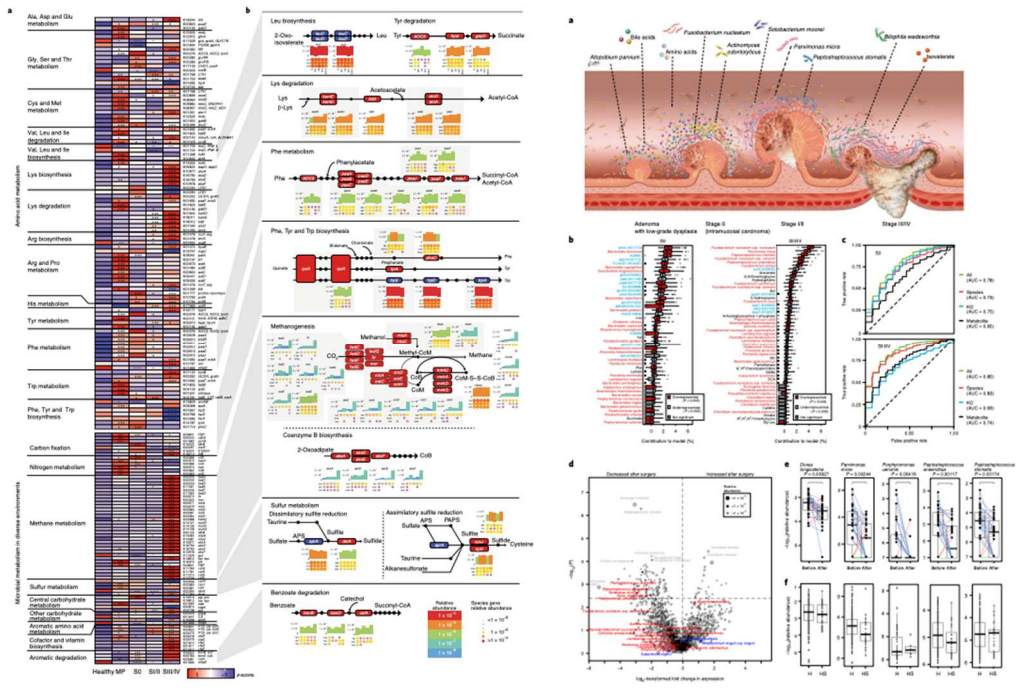
・今後、Microbiome-Based Precision Medicine と呼ばれるような、大腸癌の予防や治療選択に、個々人の腸内細菌叢の違いが影響してくる可能性がある。







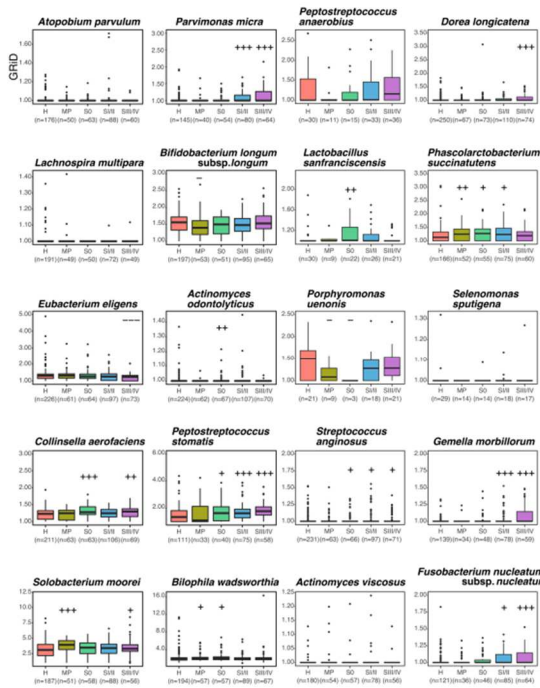
**Figure 1.** Bacterial community composition and metabolite profiles across stages. **a** Relative abundance of major bacterial phyla. **b** Phylogenetic tree of the bacterial community. **c** Concentration of amino acids. **d** Relationship between DCA and *Biophila wadsworthii* relative abundance. **e** Network diagrams of bacterial interactions. **f** Heatmap of Spearman correlation coefficients between species.



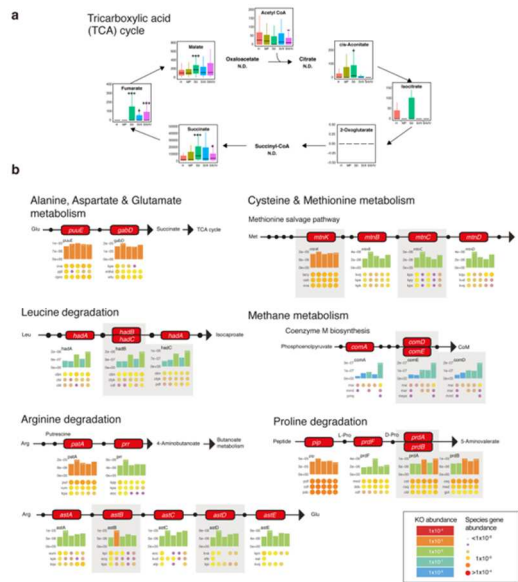




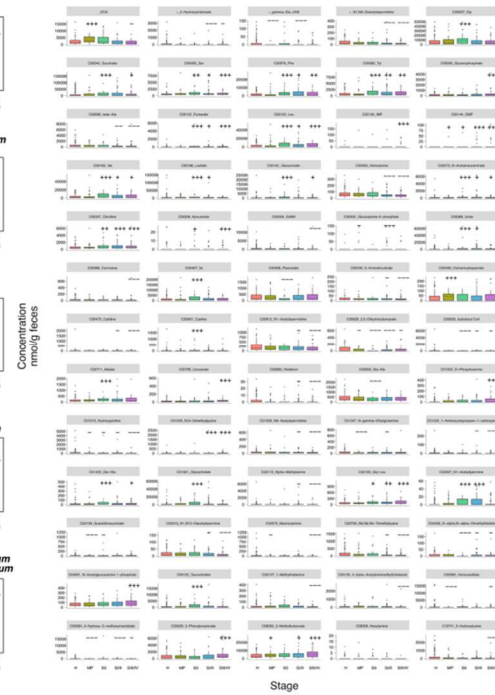




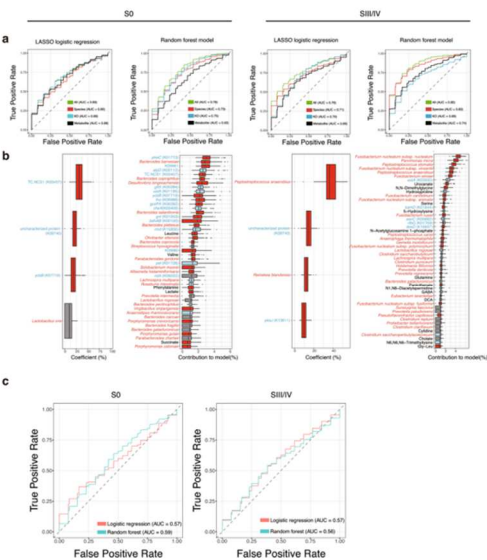
Extended Data Fig. 6 | see next page for caption.



Extended Data Fig. 8 | see next page for caption.



Extended Data Fig. 9 | see next page for caption.



Extended Data Fig. 9 | see next page for caption.

