

腸内細菌叢の一つであるフソバクテリウムが  
食道がんの進展・予後に関与していた！

(概要説明)

人体には数多くの腸内細菌叢(細菌フローラ)が生息し健康の維持に大きく関与しています。フソバクテリウム(*Fusobacterium nucleatum*)は腸内にも存在しますが、主に口腔内に生息する細菌です。歯周病の原因菌のひとつですが、腸内細菌の中では目立つ存在ではありませんでした。今回、熊本大学大学院生命科学研究部消化器外科学分野の馬場秀夫教授らの研究グループは、フソバクテリウムの食道がん進展への影響を評価するために、300例以上のがん組織中のフソバクテリウムの量を調査しました。その結果、23%の症例でフソバクテリウムの存在が確認され、食道がんの予後が不良であることを明らかにしました。本成果により、フソバクテリウムが食道がんの進展に関与しており、食道がん治療のターゲットになりうる可能性が示唆されました。本研究成果は、10月21日に、アメリカの科学誌「Clinical Cancer Research」に掲載されました。

(説明)

1. 研究の背景と目的

人体には菌種にして数百種、数にして100兆個以上の腸内細菌が生息しており、体の恒常性を保つ重要な役割を果たしています。近年、腸内細菌叢(腸内フローラ)は、がん、肥満、炎症性腸疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患など様々な疾患との関連が報告され、注目を集めています。がんの発症に関しては、胃がんにおけるヘリコバクター・ピロリ感染がよく知られています。フソバクテリウムは主に上部消化管、特に口腔内に生息する細菌で、歯周病の原因菌として認識されていますが、人の健康に対する影響においては腸内細菌の中ではあまり目立つ存在ではありませんでした。近年、大腸がんの組織からこのフソバクテリウム(*Fusobacterium nucleatum*)が高頻度に検出され、大腸がんの進展に影響を与える可能性があることが報告されました。そこで、我々は、より口腔に近い“食道”のがんにおいてもフソバクテリウムが重要な役割を果たしているのではないかと考え本研究に取り組みました。

2. 研究の内容

熊本大学医学部附属病院で手術を行った325人の食道がん患者を対象としました。切除された食道がんのがん組織と正常組織(非がん組織)からDNAを抽出し、遺伝子の量を調べる「リアルタイムPCR法」を用いて組織内のフソバクテリウムを検出したところ、がん組織からは正常組織よりも有意に多くのフソバクテリウムのDNA

が検出されました(図1)。また、がん組織内からフソバクテリウムが検出された患者は325人中74人(約23%)存在することがわかりました。食道がん組織からフソバクテリウムが検出された患者と検出されなかった患者を二つのグループに分けて手術後の生存期間を比較したところ、フソバクテリウムが検出された患者のグループはそうでないグループに比べ有意に生存期間が短いことがわかりました。

フソバクテリウム陽性と陰性の食道がんから抽出したRNAを用いて、フソバクテリウム陽性食道がん患者で変動している遺伝子の解析を実施したところ、フソバクテリウム陽性食道がん患者では炎症性サイトカイン(炎症を促すタンパク質)に関連する一連の遺伝子群が変動していることがわかりました。これらのデータを詳細に解析したところ、サイトカインの中でもCCL20やCXCL7といったケモカイン(白血球の運送に関するタンパク質)の遺伝子の量が増加していることがわかりました。

今回の研究によって、口腔内常在菌であるフソバクテリウム(*Fusobacterium nucleatum*)がケモカインを介して、食道がんの発育・進展に関与している可能性が示唆されました。腸内細菌叢はプロバイオティクス(Probiotics; 人体に有益な腸内細菌叢ならびにこれらを含む食品・製品)やプレバイオティクス(Prebiotics; 腸内細菌叢のバランスを改善する作用がある物質)により後天的に変化させることができます。今後の研究において、食道がん進展におけるフソバクテリウムの役割がより詳細に解明できれば、がん治療の新たな創薬に繋がる可能性があります。

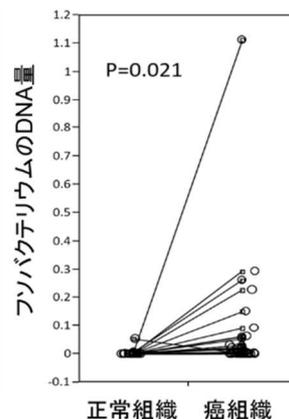


図1. 癌組織と正常組織でのフソバクテリウムのDNA量の比較

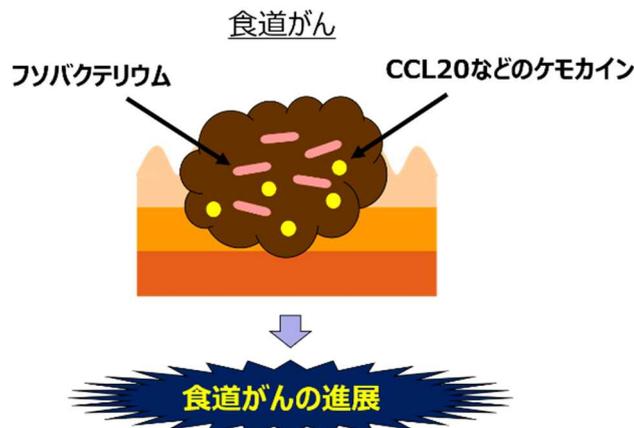


図2. フソバクテリウムがケモカインの発現を介して、食道がんの進展に関与している

本研究成果はSGHがん研究助成の支援を受けて行われました。

**【論文名】**

Human microbiome *Fusobacterium nucleatum* in esophageal cancer tissue is associated with prognosis

**【著者名・所属】**

Kensuke Yamamura,<sup>1</sup> Yoshifumi Baba,<sup>1</sup> Shigeki Nakagawa,<sup>1</sup> Kosuke Mima,<sup>1</sup> Keisuke Miyake,<sup>1</sup> Kenichi Nakamura,<sup>1</sup> Hiroshi Sawayama,<sup>1</sup> Koichi Kinoshita,<sup>1</sup> Takatsugu Ishimoto,<sup>1</sup> Masaaki Iwatsuki,<sup>1</sup> Yasuo Sakamoto,<sup>1</sup> Yoichi Yamashita,<sup>1</sup> Naoya Yoshida,<sup>1</sup> Masayuki Watanabe,<sup>2</sup> Hideo Baba<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, 1-1-1 Honjo, Chuo-ku, Kumamoto 860-8556, Japan

<sup>2</sup>Department of Gastroenterological Surgery, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, 3-8-31 Ariake, Koto-ku, Tokyo 135-8550, Japan

**【掲載雑誌】**

Clinical Cancer Research

**【お問い合わせ先】**

熊本大学大学院生命科学研究部  
消化器外科学

担当：教授 馬場 秀夫

電話：096-373-5213

e-mail：[hdobaba@kumamoto-u.ac.jp](mailto:hdobaba@kumamoto-u.ac.jp)