

2019 年 6 月 4 日

分野: 生命科学・医学系

キーワード: 大腸がん、多段階発がん、メタゲノム解析、メタボローム解析

メタゲノム・メタボローム解析により**大腸がん発症関連細菌を特定** ～便から大腸がんを**早期に診断**する新技術～

【研究成果のポイント】

- ◆ 大腸がんの発がんに関連する細菌を発見
- ◆ 健常者、多発ポリープ(腺腫)、粘膜内がん※¹、早期がん、進行がんを対象(616 例)に、便を用いてメタゲノム解析※²とメタボローム解析※³を行うことにより、健常者と比較してがんの進行段階で増減している細菌や代謝物質を同定
- ◆ 大腸がんの早期診断や予防、大腸がんになる前に治療を行う(先制医療※⁴)への応用に期待

❖ 概要

大阪大学 大学院医学系研究科の谷内田真一教授(がんゲノム情報学、前国立がん研究センター研究所・ユニット長)と東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系の山田拓司准教授、東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター ゲノム医科学分野(国立がん研究センター研究所 兼任)の柴田龍弘教授、慶應義塾大学先端生命科学研究所の福田真嗣特任教授らの研究グループは、多発ポリープ(腺腫)や大腸がんの患者さんを対象に、凍結便を収集しメタゲノム解析やメタボローム解析を行いました。その結果、多発ポリープ(腺腫)や**非常に早期の大腸がん(粘膜内がん)患者さんの便中に特徴的な細菌や代謝物質を同定**しました。

これまで進行大腸がんの患者さんの便を用いたメタゲノム解析により、これらの進行大腸がん

に特徴的な細菌は特定されていましたが、前がん病変である腺腫や粘膜内がん、すなわち大腸がんの発症のごく初期に関連する細菌については解明されていませんでした。

今回、谷内田教授らの研究グループは、メタゲノム解析により健常者と比較して、前がん病変や粘膜内がんを有する患者さんの便に特徴的な細菌を特定したことに加えて、メタボローム解析を行うことにより病期(病気の進行具合)に伴う腸内代謝物質の変動も検討し、**大腸がん発症に関連する腸内環境を明らかにしました**。これにより、**大腸がんを発症しやすい腸内環境が明らかとなり、大腸がんの予防につながる食事等の生活習慣や腸内環境を改善することにより大腸がんを予防する先制医療が期待**されます。

本研究成果は、米国科学誌「Nature Medicine」に、6 月 7 日(金)0 時(日本時間)に公開されます。

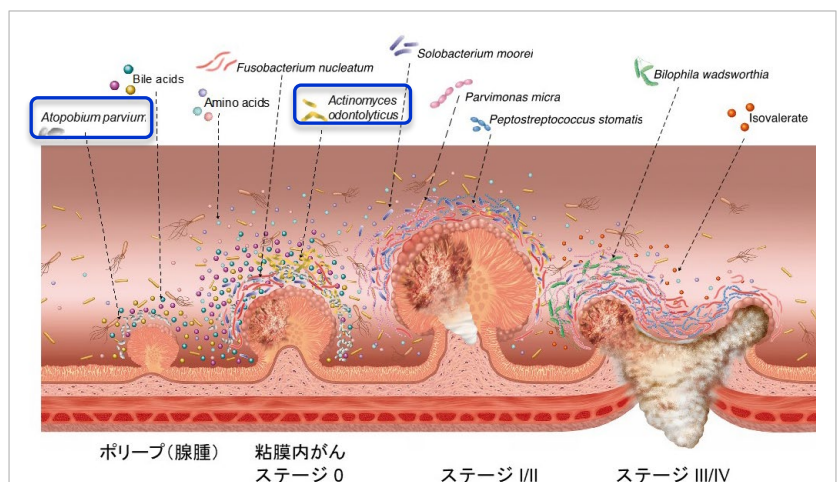


図 1: がんの多段階発がんと腸内環境の変動

ポリープ(腺腫)から粘膜内がん、比較的早期のがん(Stage I/II)、進行がん(Stage III/IV)へと進むにつれて、増殖する細菌や代謝産物(Bile acids: 胆汁酸、Amino acids: アミノ酸、Isovalerate: イソ吉草酸など)はダイナミックに変動する。本研究では、大腸がんの初期(腺腫・粘膜内がん)に関連する細菌や代謝物質が新たに特定された。

Press Release

❖ 研究の背景

大腸がんは胃がんを抜き、日本では一番多いがんとなりました。食事など生活習慣の欧米化がその原因と考えられていますが、そのメカニズムは明らかではありません。

ヒト一人の細胞数は約 37 兆個で、ヒト一人あたりの腸内細菌数はおよそ 40 兆個と言われ、重さにして約 1~1.5 kg とされています。これらの腸内細菌叢の乱れが炎症性腸疾患など様々な疾患と関係することが、最近になって分かってきました。2012 年に、口腔内で歯周病の原因菌として知られる *Fusobacterium nucleatum* (フソバクテリウム・ヌクレアタム) が、大腸がんの患者さんの便中に特徴的に多数存在することが報告され、これまでに検証されています。

大腸がんは、大腸ポリープ(腺腫)、粘膜内がんを経て進行がんへと進展します(多段階発がん)(図 1)。これまで、進行した大腸がんにおいて関連する細菌はいくつか特定されてきましたが、進行がんになる前のステージで、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知られていませんでした。

❖ 本研究の成果

研究グループでは、国立がん研究センター中央病院 内視鏡科(斎藤豊 科長)を受診し、大腸内視鏡検査(大腸カメラ)を受けた 616 名の受検者を研究対象としました。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ました。東京工業大学(山田拓司准教授)や慶應義塾大学先端生命科学研究所(福田真嗣特任教授)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、がんのステージごとに腸内環境の特徴を調べました。

その結果、がんのステージによって便中に増減している腸内細菌が大きく異なることが分かりました(図 1)。特に大腸がんの多段階発がん過程において、大腸がんに関連する細菌について大きく二つのパターンに分けることができました。

第一は、粘膜内がんの病期から増加し、病気の進行とともに上昇する細菌です。多くは *Fusobacterium nucleatum* や *Peptostreptococcus stomatis* (ペプトストレプトコッカス・ストマトリス) など、既に進行大腸がんでは上昇していることが報告されている細菌です。

第二は、多発ポリープ(腺腫)や粘膜内がんの病期でのみ上昇している細菌として、*Atopobium parvulum* (アトポビウム・パルブルム) や *Actinomyces odontolyticus* (アクチノマイセス・オドントリティカス) が特定され(図 2)、これらの細菌が大腸がんの発症初期に関連することが強く示唆されました。

Bifidobacterium 属(ビフィズス菌)の細菌群は、粘膜内がんの病期で減少していました。また酪酸^{※5} 産生菌として知られる *Lachnospira multipara* (ラクノスピラ・マルチパラ) や *Eubacterium eligens* (ユウバクテリウム・エリゲンス) は、粘膜内がんの病期から進行大腸がんに至るまで減少していました。

さらに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がんのステージごとに解析しました。その結果、多発ポリープ(腺腫)を有する患者さんには、デオキシコール酸という胆汁酸が腸管内に多いことが明らかとなりました。また粘膜内がんを有する患者さんは、健常者と比較して、アミノ酸であるイソロイシン、ロイシン、バリン、フェニルアラニ

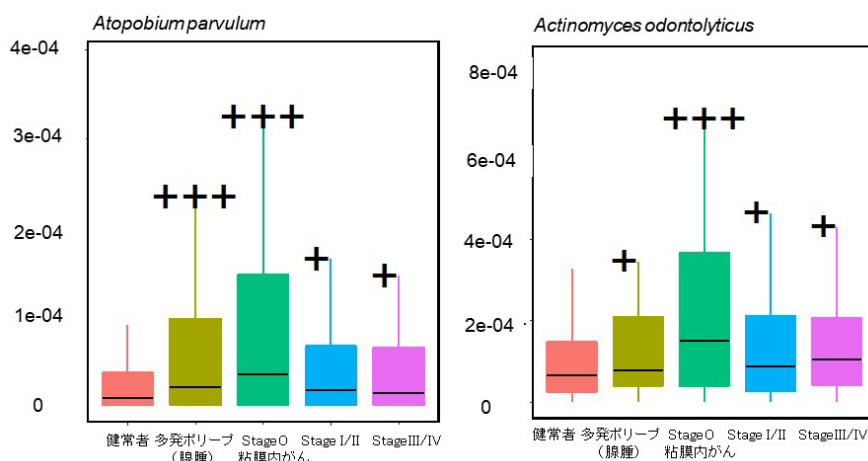


図 2: 発がんの早期(腺腫や粘膜内がん)に増加し、がんの進行とともに減少する細菌(代表例)

健常者と比較した場合の有意差検定 +: $P < 0.05$, ++: $P < 0.01$, +++: $P < 0.005$ (縦軸は便中の細菌相対量を示す)

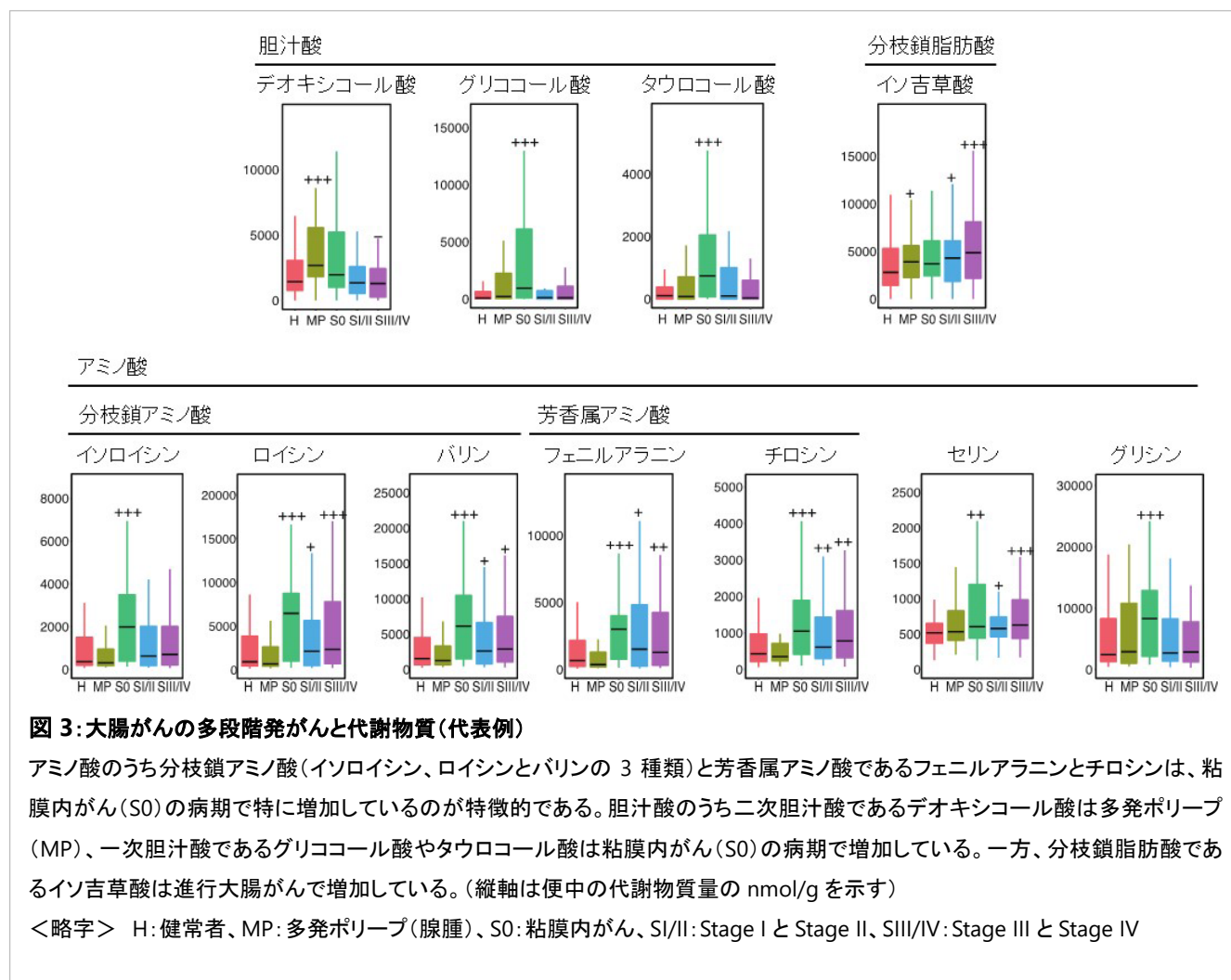
Press Release

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^{※6}は進行大腸がんで増加していました(図3)。

これらの大量のメタゲノム解析とメタボローム解析のデータを組み合わせ、腸内細菌、腸内細菌由来遺伝子と腸内代謝物質から、粘膜内がんの患者さんを便で診断するための機械学習モデルを作成しました。このモデルでは、フェニルアラニンの合成に関与する遺伝子や *Desulfovibrio longreachensis*(デスルホビブリオ・ロングリーチェンシス)、*Solobacterium moorei*(サロバクテリウム・ムーレイ)などの細菌、ロイシン、バリン、フェニルアラニンなどのアミノ酸が寄与していました(特許出願中)。

また、進行大腸がんの患者さんを便で診断するための機械学習モデルも作成しました。こちらのモデルでは、主に細菌(*Parvimonas micra*(パルビモナス・ミクラ)、*Peptostreptococcus stomatis*、*Fusobacterium nucleatum* や *Peptostreptococcus anaerobius*(ペプトストレプトコッカス・アナエロビウス))が寄与していることが分かりました。

このように同じ大腸がんにおいても、病気の進行度に伴い、腸内細菌や腸内代謝物質は大きく異なることが明らかになりました。加えて、メタゲノム解析とメタボローム解析を用いて「日本人健常者の腸内環境」も解明されました。



❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究成果により、個々人の腸内細菌叢の違いにまで踏み込んでがん予防や治療選択を行う「Microbiome-Based Precision Medicine」時代の幕開けになると考えています。また、食事などの生活習慣との関係を詳細に検討することにより、科学的根拠を踏まえた新たながん予防・治療、それに付随する産業(食品等)など、新たな需要の掘り起こしと成長分野を生み出す潜在性があります。



Press Release

❖ 用語説明

※1 粘膜内がん

大腸がんは大腸の粘膜から発生し、発生して初期の段階では粘膜内にとどまっているが、大きくなるにしたがって次第に粘膜下層、筋層、漿膜下層へと達する。早期大腸がんは、がんの浸潤が粘膜下層までにとどまっているがんで、粘膜内がんと粘膜下層がんに分けられる。粘膜内がんは粘膜にとどまっているごく早期のがんで転移の報告はない。粘膜内がんの場合、大きな手術の必要はなく大腸内視鏡(大腸カメラ)での治療が可能である。

※2 メタゲノム解析

環境(例えば腸管内の便)中の細菌群集から DNA を丸ごと抽出し、ゲノム配列を次世代シーケンサーで徹底的に解読し(全ゲノム ショットガンシーケンス解析と呼ぶ)、情報解析専門家が系統組成解析(どのような種類の細菌がいるか?)と機能解析(遺伝子配列からどのような機能を有する細菌がいるか?)を行う技術。

※3 メタボローム解析

糖やアミノ酸など体内にある代謝物質(メタボライト)数百種類以上の含有量を、質量分析計を用いて一度に丸ごと分析する成分分析技術。

※4 先制医療

個人のゲノム(遺伝情報)、タンパク質、代謝物質等のバイオマーカーを用いて、将来起こりやすい病気を発症前に診断・予測し、介入するという予防医療。

※5 酪酸

腸内細菌による発酵代謝によって腸管内で産生される主要な最終代謝物質である短鎖脂肪酸の一つ。短鎖脂肪酸は大腸の粘膜細胞の主要なエネルギー源であり、粘液の分泌を促進し腸管粘膜のバリア機能に関与。食物繊維が多い食事を摂ると酪酸が増加し、大腸炎を抑制することが近年、報告された。

※6 イソ吉草酸

イソバレリアン酸とも呼ばれる。ごく低濃度では魚、貝、牛乳などの香気成分として香料に用いられるが、臭気を感知できる濃度は非常に低く、悪臭防止法で特定悪臭物質の規制対象となっている。

【研究者のコメント】<谷内田教授>

メタゲノム研究は米国には HMP(Human Microbiome Project)、欧州には MetaHIT(Metagenomics of Human Intestinal Tract)という国を挙げた巨大プロジェクトがあり、本邦は後塵を拝してきました。がんは「ヒトゲノム(遺伝子)」の病気であるとともに「微生物」の病気であることが解明されつつあります。「がんゲノム医療」が注目されていますが、ヒトゲノムだけでなく、ヒトに住む微生物のゲノムを調べることにより、新たながん予防や治療法の開発が期待されます。



Press Release

❖ 特記事項

本研究成果は、2019年6月7日(金)0時(日本時間)に米国科学誌「*Nature Medicine*」(オンライン)に掲載されます。

【タイトル】 “Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer”

【著者名】 Shinichi Yachida^{1,2}, Sayaka Mizutani¹³, Hirotsugu Shiroma³, Satoshi Shiba¹, Takeshi Nakajima⁴, Taku Sakamoto⁴, Hikaru Watanabe³, Keigo Masuda³, Yuichiro Nishimoto³, Masaru Kubo³, Fumie Hosoda¹, Hirofumi Rokutan¹, Minoru Matsumoto⁴, Hiroyuki Takamaru⁴, Masayoshi Yamada⁴, Takahisa Matsuda⁴, Motoki Iwasaki⁵, Taiki Yamaji⁵, Tatsuo Yachida⁶, Tomoyoshi Soga⁷, Ken Kurokawa⁸, Atsushi Toyoda⁹, Yoshitoshi Ogura¹⁰, Tetsuya Hayashi¹⁰, Masanori Hatakeyama¹¹, Hitoshi Nakagama¹², Yutaka Saito⁴, Shinji Fukuda^{7, 13-15}, Tatsuhiro Shibata^{1,16}, Takuji Yamada^{3,15*} († 同等貢献、*責任著者)

- 【所属】
1. 大阪大学 大学院医学系研究科 がんゲノム情報学
 2. 国立がん研究センター 研究所 がんゲノミクス研究分野
 3. 東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系
 4. 国立がん研究センター 中央病院 内視鏡科
 5. 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 疫学研究部
 6. 香川大学 医学部 消化器・神経内科学
 7. 慶應義塾大学先端生命科学研究所
 8. 国立遺伝学研究所 ゲノム進化研究室
 9. 国立遺伝学研究所 比較ゲノム解析研究室
 10. 九州大学 大学院医学研究院 細菌学分野
 11. 東京大学 大学院医学系研究科 医学部 病因・病理学専攻 微生物学講座
 12. 国立がん研究センター(理事長)
 13. 神奈川県立産業技術総合研究所 腸内細菌叢プロジェクト
 14. 筑波大学 トランスポーター医学研究センター
 15. 科学技術振興機構 さきがけ
 16. 東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター ゲノム医科学分野

＜各施設研究担当代表者＞

- 大阪大学 大学院医学系研究科 がんゲノム情報学 教授 谷内田真一
- 国立がん研究センター 研究所 がんゲノミクス研究分野 分野長 柴田龍弘
- 東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系 准教授 山田拓司
- 国立がん研究センター 中央病院 内視鏡科 科長 斎藤豊
- 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 疫学研究部 部長 岩崎基
- 香川大学 医学部 総合内科 助教 谷内田達夫
- 慶應義塾大学先端生命科学研究所 特任教授 福田真嗣
- 国立遺伝学研究所 ゲノム進化研究室 教授 黒川顕
- 国立遺伝学研究所 比較ゲノム解析研究室 特任教授 豊田敦
- 九州大学 大学院医学研究院 細菌学分野 教授 林哲也
- 東京大学 大学院医学系研究科 医学部 病因・病理学専攻 微生物学講座 教授 畠山昌則
- 国立がん研究センター 理事長 中釜斉
- 東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター ゲノム医科学分野 教授 柴田龍弘



Press Release

加えて、本研究グループはイタリアの Nicola Segata らの研究グループならびにドイツの Georg Zeller らの研究グループと共同研究を行い、多国間で共通する進行大腸がんの特徴的な細菌群を同定しました。その成果により、便から大腸がんを予測する診断法を開発し、米国科学誌「*Nature Medicine*」の 2019 年 4 月号に発表しました。

イタリアの Nicola Segata らの研究グループとの成果は、2019 年 4 月 1 日に米国科学誌「*Nature Medicine*」に掲載されました。

【タイトル】 “Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross-cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation”

【著者名】 Andrew Maltez Thomas^{1,2,#}, Paolo Manghi^{1,#}, Francesco Asnicar¹, Edoardo Pasolli¹, Federica Armanini¹, Moreno Zolfo¹, Francesco Beghini¹, Serena Manara¹, Nicolai Karcher¹, Chiara Pozzi³, Sara Gandini³, Davide Serrano³, Sonia Tarallo⁴, Antonio Francavilla⁴, Gaetano Gallo^{5,6}, Mario Trompetto⁶, Giulio Ferrero⁷, Sayaka Mizutani^{8,9}, Hirotsugu Shiroma⁸, Satoshi Shiba¹⁰, Tatsuhiro Shibata^{10,11}, Shinichi Yachida^{10,12}, Takuji Yamada^{8,13}, Jakob Wirbel¹⁴, Petra Schrotz-King¹⁵, Cornelia M. Ulrich¹⁶, Hermann Brenner^{15,17,18}, Manimozhiyan Arumugam^{19,20}, Peer Bork^{14,21,22,23}, Georg Zeller¹⁴, Francesca Cordero⁷, Emmanuel Dias-Neto^{24,25}, João Carlos Setubal^{2,26}, Adrian Tett¹, Barbara Pardini^{4,27}, Maria Rescigno²⁸, Levi Waldron^{29,30,*}, Alessio Naccarati^{4,31,*}, Nicola Segata^{1,*^} (#同等貢献、*シニアオーサー、^責任著者)

- 【所属】
1. Department CIBIO, University of Trento, Trento, Italy
 2. Biochemistry Department, Chemistry Institute, University of São Paulo, São Paulo, Brazil
 3. IEO, European Institute of Oncology IRCCS, Milan, Italy
 4. Italian Institute for Genomic Medicine (IIGM), Turin, Italy
 5. Department of Surgical and Medical Sciences, University of Catanzaro, Catanzaro, Italy
 6. Department of Colorectal Surgery, Clinica S. Rita, Vercelli, Italy
 7. Department of Computer Science, University of Turin, Turin, Italy
 8. 東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系
 9. 日本学術振興会 特別研究員
 10. 国立がん研究センター 研究所 がんゲノミクス研究分野
 11. 東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター ゲノム医科学分野
 12. 大阪大学 大学院医学系研究科 がんゲノム情報学
 13. 科学技術振興機構 さきがけ
 14. Structural and Computational Biology Unit, European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg, Germany
 15. Division of Preventive Oncology, National Center for Tumor Diseases (NCT) and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany
 16. Huntsman Cancer Institute and Department of Population Health Sciences, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA
 17. Division of Clinical Epidemiology and Aging Research, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany
 18. German Cancer Consortium (DKTK), German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany
 19. Novo Nordisk Foundation for Basic Metabolic Research, Faculty of Health and Medicine, University of Copenhagen, Denmark
 20. Faculty of Healthy Sciences, University of Southern Denmark, Odense, Denmark
 21. Molecular Medicine Partnership Unit (MMPU), Heidelberg, Germany



Press Release

22. Max Delbrück Centre for Molecular Medicine, Berlin, Germany
23. Department of Bioinformatics, Biocenter, University of Würzburg, Würzburg, Germany
24. Medical Genomics Laboratory, CIPE/A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil
25. Laboratory of Neurosciences (LIM-27), Institute of Psychiatry, University of São Paulo, São Paulo, Brazil
26. Biocomplexity Institute of Virginia Tech, Blacksburg VA 24061, USA
27. Department of Medical Sciences, University of Turin, Turin, Italy
28. Mucosal immunology and microbiota Unit, Humanitas Research Hospital, Milan, Italy
29. Graduate School of Public Health and Health Policy, City University of New York, New York, USA
30. Institute for Implementation Science in Population Health, City University of New York, New York, USA
31. Department of Molecular Biology of Cancer, Institute of Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

ドイツの Georg Zeller らの研究グループとの成果は、2019 年 4 月 1 日に米国科学誌「*Nature Medicine*」に掲載されました。

【タイトル】 “Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer”

【著者名】 Jakob Wirbel^{1*}, Paul Theodor Pyl^{2,3*}, Ece Kartal^{1,4}, Konrad Zych¹, Alireza Kashani², Alessio Milanese¹, Jonas S Fleck¹, Anita Y Voigt^{1,5}, Albert Palleja², Ruby P Ponnudurai¹, Shinichi Sunagawa^{1,6}, Luis Pedro Coelho¹, Petra Schrotz-King⁷, Emily Vogtmann⁸, Nina Habermann⁹, Emma Niméus^{3,10}, Andrew M Thomas^{11,12}, Paolo Manghi¹¹, Sara Gandini¹³, Davide Serrano¹³, Sayaka Mizutani^{14,15}, Hirotsugu Shiroma¹⁴, Satoshi Shiba¹⁶, Tatsuhiro Shibata^{16,17}, Shinichi Yachida^{16,18}, Takuji Yamada^{14,19}, Levi Waldron^{20,21}, Alessio Naccarati^{22,23}, Nicola Segata¹¹, Rashmi Sinha⁸, Cornelia M. Ulrich²⁴, Hermann Brenner^{7,25,26}, Manimozhiyan Arumugam^{2,27}+, Peer Bork^{1,4,28,29}+, Georg Zeller¹+ (*同等貢献、+責任著者)

- 【所属】
1. Structural and Computational Biology Unit, European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Heidelberg, Germany
 2. Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, Faculty of Health and Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark
 3. Division of Surgery, Oncology and Pathology, Department of Clinical Sciences Lund, Faculty of Medicine, Lund University, Sweden
 4. Molecular Medicine Partnership Unit (MMPU), Heidelberg, Germany
 5. The Jackson Laboratory for Genomic Medicine, Farmington, Connecticut, USA
 6. Department of Biology, ETH Zürich, Zürich, Switzerland
 7. Division of Preventive Oncology, National Center for Tumor Diseases (NCT) and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany
 8. Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA
 9. Genome Biology Unit, European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Heidelberg, Germany
 10. Division of Surgery, Department of Clinical Sciences Lund, Faculty of Medicine, Skane University Hospital, Lund, Sweden
 11. Centre for Integrative Biology, University of Trento, Trento, Italy



国立大学法人 大阪大学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-1

TEL: 06-6877-5111 (代)

www.osaka-u.ac.jp

Press Release

12. Biochemistry Department, Chemistry Institute, University of São Paulo, São Paulo, Brazil
13. IEO, European Institute of Oncology IRCCS, Milan, Italy
14. 東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系
15. 日本学術振興会 特別研究員
16. 国立がん研究センター 研究所 がんゲノミクス研究分野
17. 東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター ゲノム医科学分野
18. 大阪大学 大学院医学系研究科 がんゲノム情報学
19. 科学技術振興機構 さきがけ
20. Graduate School of Public Health and Health Policy, City University of New York, New York, USA
21. Institute for Implementation Science in Population Health, City University of New York, New York, USA
22. Italian Institute for Genomic Medicine (IIGM), Turin, Italy
23. Department of Molecular Biology of Cancer, Institute of Experimental Medicine, Prague, Czech Republic
24. Huntsman Cancer Institute and Department of Population Health Sciences, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA
25. Division of Clinical Epidemiology and Aging Research, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany
26. German Cancer Consortium (DKTK), German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany
27. Faculty of Healthy Sciences, University of Southern Denmark, Odense, Denmark
28. Max Delbrück Centre for Molecular Medicine, Berlin, Germany
29. Department of Bioinformatics, Biocenter, University of Würzburg, Würzburg, Germany

なお、上記の研究は、日本医療研究開発機構(AMED)「医と食をつなげる新規メカニズムの解明と病態制御法の開発」、「地球規模保健課題開発推進のための研究事業 日米医学協力計画」、国立がん研究センター 研究開発費(25-A-4、28-A-4、29-A-6)、AMED-CREST「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」、JST 戦略的創造研究推進事業「さきがけ」、日本学術振興会科研費、文部科学省科学研究費助成事業「新学術領域研究『学術研究支援基盤形成』」先進ゲノム解析研究推進プラットフォーム(先進ゲノム支援: PAGS)、東京大学医科学研究所共同研究拠点事業、大阪大学先導的学際研究機構生命医科学融合フロンティア研究部門、公益財団法人武田科学振興財団特定研究助成、公益財団法人鈴木謙三記念医科学応用研究財団調査研究の一環として行われ、ライフサイエンス統合データベースセンター 五斗 進教授の協力を得て行われました。

