



2024年8月23日

分野：生命科学・医学系

キーワード：腸内細菌、大腸がん、家族性大腸腺腫症

## ポリープの大腸がん化に腸内細菌が関係していた

—家族性大腸腺腫症(FAP)から知る大腸がん発生のメカニズム—

【記者発表：8月28日（水）14時～@オンライン】

### 【研究成果のポイント】

- ◆ 家族性大腸腺腫症※<sup>1</sup>(略 FAP:遺伝性疾患で大腸にポリープが 100 個以上できる病気)患者の腸内細菌を解析することで、ポリープ(前がん病変)が大腸がんになる際の変化を発見(図 1)
- ◆ 大腸がんは、腸内細菌の種類に大きな変動があったときに発生していた。
- ◆ 「徹底的ポリープ摘除術※<sup>2</sup>」を経時的に行うことで、FAP 患者の腸内環境の特定・解析が可能に
- ◆ この変化は、FAP 患者以外の一般の方においてもポリープから大腸がんに至る過程を反映していると考えられることから、腸内細菌改善による大腸がん予防に応用できる可能性

### ❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科の谷内田真一 教授と東京工業大学生命理工学院の山田拓司 准教授、京都府立医科大学の石川秀樹 特任教授、国立がん研究センター中央病院の斎藤 豊 内視鏡科長らの研究グループは、家族性大腸腺腫症(FAP)に特徴的な腸内環境を明らかにし、ポリープから大腸がんに至る腸内細菌変動を明らかにしました。

FAP はまれな遺伝性疾患で、大腸にポリープが 100 個以上でき、いずれはポリープががん化する病気です。標準的な治療法は 20 歳代で大腸(亜)全摘術※<sup>3</sup>を行うことですが、手術後は頻回な水様便、脱水など併発症があります。研究グループは、大腸(亜)全摘術に代わる治療法として、定期的(4~12ヶ月ごと)に内視鏡を用いてポリープを徹底的に切除する「徹底的ポリープ摘除術」を開発し、臨床試験を行ってきました(図 2)。

他方、これまで FAP の腸内環境は明らかになっていませんでした。FAP のポリープはがん化することが多いため、経時的に腸内環境を観察することができれば、「ポリープからがん」になる過程を「短いタイムスパン」でとらえることが出来ます。

今回、研究グループは、徹底的ポリープ摘除術を受けた FAP 患者さんを対象に、経時的に腸内環境を観察しました。その結果、腸内細菌の種類に大きな変動がある時に発がんすることを解明しました。この変化は、FAP 患者に限らず一般の人でも同様に当てはまるものであると考えられることから、腸内細菌叢を

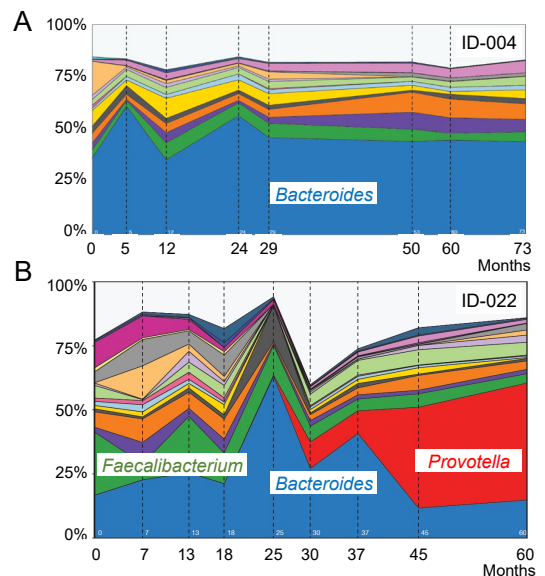


図 1

FAP 患者さんの腸内細菌叢の経時的な変化  
A. 大腸がんが発症しなかった患者  
B. 大腸がんが発症した患者  
(細菌の属レベルで分類)



## Press Release

経時的に観察することで大腸がん予防が期待されます。

本研究成果は、英国科学誌「Gut」に、8月1日(木)に公開されました。

### ❖ 研究の背景

大腸ポリープは多くの方が持っている病気です。大腸ポリープは長い年月(約10~20年)を経て大腸がんになることが知られています(大腸多段階発がんモデル<sup>※4</sup>)。したがって、ポリープが大腸がんになる腸内環境をとらえるためには長い年月が必要でした。

FAPのポリープは短期間でがん化することが多いため、経時的に腸内環境を観察することで「ポリープからがん」になる過程を「短いタイムスパン」でとらえることが出来ます。

また、大腸がんの発がんには環境要因も作用します。たとえば、双子のFAP患者さんでは、ポリープの数や発がん時期は異なります。これは環境因子(食生活、タバコ、アルコールなど)による影響と考えられています。FAPの大腸がんと一般的なポリープから大腸がんができる遺伝子異常は同じですので、FAP患者の環境因子(腸内細菌など)を調べることで、大腸がんになりやすい腸内環境の理解が深まります。



図2

FAP患者さんに対する徹底的大腸ポリープ摘除術

### ❖ 研究の内容

研究グループは、希少な遺伝性疾患FAPのうち大腸(亜)全摘術を受けていないFAP患者さんに研究の協力をお願いしました。これらの患者さんは国立がん研究センター中央病院や医療法人いちょう会石川消化器内科で「徹底的ポリープ摘除術」を定期的(4~12ヶ月)に行っています。

まずFAP患者さんの腸内細菌叢を健常者の腸内細菌叢と比較しました。興味深いことに健常者では大腸内にはほとんど存在しない大腸菌(*Escherichia coli*)がFAP患者さんにおいて非常に増えていることが明らかとなりました(図3)。

FAP患者さんには定期的な「徹底的ポリープ摘除術」ごとに採便を依頼し(多い患者さんで10回)、定期的に腸内細菌叢の変化を観察しました。多くのFAP患者さんでは腸内細菌叢の変動はあまりみられません。一方でポリープの組織学的悪性度(大腸腺腫が大腸がんになること)が変化するFAP患者さんでは、腸内細菌叢の変動が大きいことが明らかとなりました(図1)。

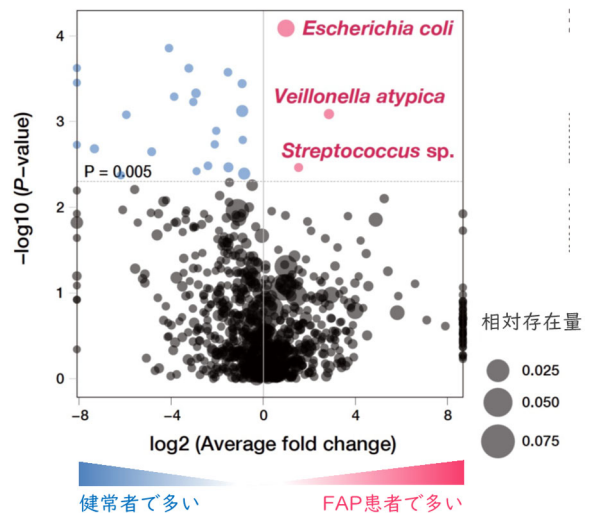


図3

FAP患者さんと健常者の腸内細菌種の比較  
(種レベルで比較)

### ❖ 本研究成果が社会に与える影響

FAPはまれな遺伝性の病気です。しかし、FAP患者さんの前がん病変(ポリープ)から大腸がんになるメカニズムは一般的なポリープと同じです。FAPという疾患を研究することで「ポリープからがん」になる過程を「短いタイムスパン」でとらえることができ、大腸がんの発症機構の解明が大きく進みます。解明が



## Press Release

進めば、大腸がんの原因となる細菌を特定し、それを制圧することで大腸がんの予防が期待できます。

### ❖ 特記事項

本研究成果は、2024年8月1日(木)に英国科学誌「Gut」(オンライン)に掲載されました。

タイトル: “Dynamics of the gut microbiome in FAP patients undergoing intensive endoscopic reduction of polyp burden”

著者名: Sayaka Mizutani<sup>1</sup>, Ayako Tamaki<sup>1</sup>, Satoshi Shiba<sup>2</sup>, Felix Salim<sup>1</sup>, Masayoshi Yamada<sup>3</sup>, Hiroyuki Takamaru<sup>3</sup>, Takeshi Nakajima<sup>3</sup>, Naohisa Yoshida<sup>4</sup>, Shoko Ikuta<sup>5</sup>, Tatsuo Yachida<sup>6</sup>, Tatsuhiro Shibata<sup>2</sup>, Tomoyoshi Soga<sup>7</sup>, Yutaka Saito<sup>3</sup>, Shinji Fukuda<sup>7</sup>, Hideki Ishikawa<sup>8\*</sup>, Takuji Yamada<sup>1\*</sup>, Shinichi Yachida<sup>5\*</sup> (\*責任著者)

所属:

1. 東京工業大学 生命理工学院
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. 国立がん研究センター中央病院 内視鏡科
4. 京都府立医科大学大学院 医学研究科 消化器内科学
5. 大阪大学大学院医学系研究科ゲノム生物学講座がんゲノム情報学
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. 京都府立医科大学 分子標的予防医学

DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-332381>

本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)革新的がん医療実用化研究事業等の一環として行われ、株式会社ピーシーエルジャパン大阪ラボ名誉所長石黒信吾先生の協力を得て行われました。

### ❖ 用語説明

#### ※1 家族性大腸腺腫症

大腸にポリープが100個以上できる病気。年齢とともにポリープ数は増加するだけでなく、やがてがん化する。典型例では10歳代で大腸にポリープができて始め、徐々に増え、放っておくと40歳代までには約半数の患者さん、60歳代にはほぼ100%大腸がんになると推測されている。このため大腸ポリープが大腸がんになる前に、大腸を切除する(大腸(垂)全摘術)などの治療が行われる。FAPは、APC遺伝子という遺伝子が生まれつきうまく働かない変異があることが多い病気であり、1991年に中村祐輔先生(研究当時:ユタ大学、財団法人癌研究会)らが発見した。日本では17,400人に1人の頻度とされている。

#### ※2 徹底的ポリープ摘除術

大腸(垂)全摘術はFAPの標準治療であるにもかかわらず、手術後の生活に影響するため、若年層のFAP患者が手術を延期したり、手術を拒否したりすることがある。そこで、研究グループではFAPにきわめて多発する大腸ポリープの積極的な内視鏡的摘除の臨床試験を行ってきた。16歳以上で、100個のポリープがあったFAP患者さんを対象とし5mm以上のポリープが摘除する治療である。

#### ※3 大腸(垂)全摘術

大腸を摘出する手術。大腸が一部でも残っていれば「垂全摘」になる。

#### ※4 大腸多段階発がんモデル



## Press Release

大腸がんが前がん病変から悪性度の高いがんへ進展していく過程で、複数の遺伝子変異が段階的に蓄積していくモデルで、多くの大腸がんはこの過程を経る。1990年に Bert Vogelstein 教授らにより提唱された。このモデルの最初の遺伝子異常は上述の FAP と同じ APC 遺伝子の異常である。

### 【谷内田真一教授のコメント】

本研究成果は病気で苦勞している FAP 患者さんやご家族のご協力によって成し遂げることができました。心より感謝申し上げます。FAP 患者さんのご協力は、世界中の大腸がんの予防に寄与すると考えています。一方、FAP はこのような深刻な疾患であるにもかかわらず難病指定・特定疾患の認定を受けていません。引き続き日本政府(厚生労働省)に対して認定を求める働きかけを続けていきたいと考えています。

### ❖ 参考 URL

谷内田真一教授

研究者総覧 URL <https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/53eb285b6d44a82a.html?k=谷内田真一>

### ❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

谷内田真一(やちだしんいち)

大阪大学 大学院医学系研究科 ゲノム生物学講座 がんゲノム情報学 教授

TEL: 06-6879-3360 FAX: 06-6879-3369

E-mail: syachida@cgi.med.osaka-u.ac.jp

山田拓司(やまだたくじ)

東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系 准教授

TEL: 03-5734-3629

Email: takuji@bio.titech.ac.jp

斎藤豊(さいとうゆたか)

国立がん研究センター中央病院 内視鏡科 科長

TEL: 03-3542-2511(代表)

Email: ytsaito@ncc.go.jp

<報道に関すること>

大阪大学大学院医学系研究科 広報室

TEL: 06-6879-3387

Email: medpr@office.med.osaka-u.ac.jp

東京工業大学 総務部 広報課

TEL: 03-5734-2975

Email: media@jim.titech.ac.jp

国立がん研究センター 企画戦略局 広報企画室

TEL: 03-3542-2511(代表)

Email: ncc-admin@ncc.go.jp