

細胞老化の誘導を介して大腸がんの発症を促進させ得る腸内細菌を同定

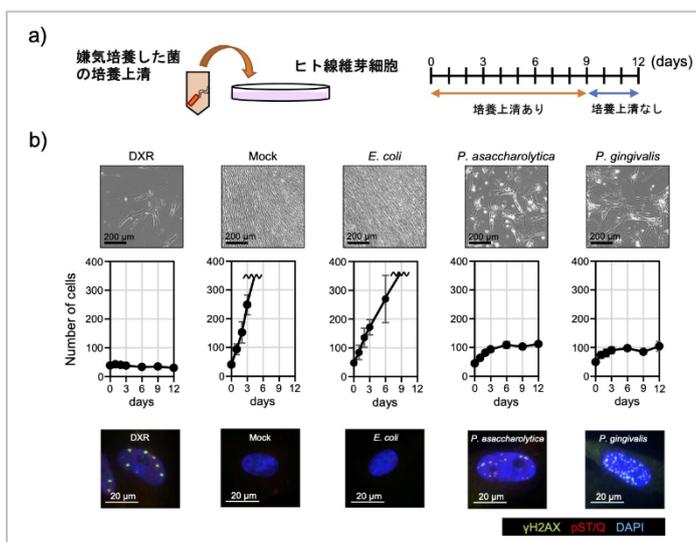
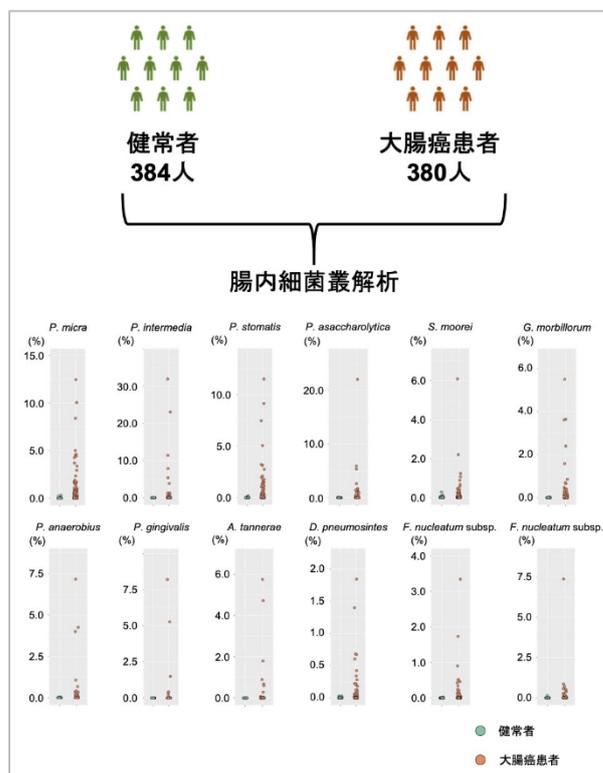
近年、癌を含む様々な疾患に腸内細菌が関与していることがわかってきています。大腸癌は、食物繊維を多く摂取することで発症リスクが低下することが示唆されており、その病態に腸内細菌が関与している可能性がある疾患の一つです。

原英二教授（IFReC 老化生物学／阪大微生物病研究 所兼任）の研究グループでは、大腸癌の発症を促進する作用のある腸内細菌を同定することを目的に、大腸癌患者と健常者の腸内細菌叢の大規模比較解析を行いました。

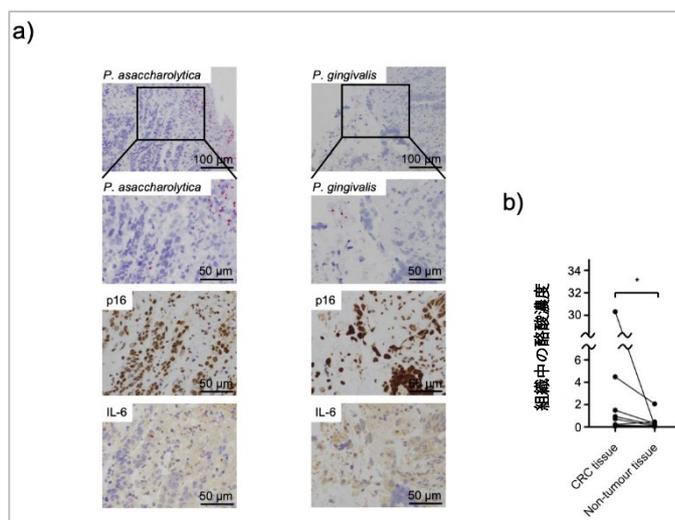
その結果、健常者にはほとんど存在せず、大腸癌患者で異常増殖している 12 菌種を同定しました。これらはすべて口腔内病原菌と呼ばれる偏性嫌気性菌で、別の集団においても同様の解析結果を得ることができ、大腸癌との強い関連性が示唆されました。（図 1）

そこでこの 12 菌種に着目し、これらの中に大腸癌の発症を促進する作用がある菌が存在するかどうかを調べることにしました。まず、発癌ストレスに対する防御機構である細胞老化を誘導するかどうかをスクリーニングする実験を行いました。細胞周期を不可逆的に停止させる細胞老化は、それ自体は癌抑制機構として働きますが、細胞老化を起こした老化細胞が組織中に過度に蓄積することは、逆に発癌を促進することがわかっています。従って、細胞老化を誘導する菌は宿主細胞に発癌ストレスを与える菌であり、またその菌は生体内で老化細胞の蓄積を促進し大腸癌の発症を促進している可能性があると考えられます。

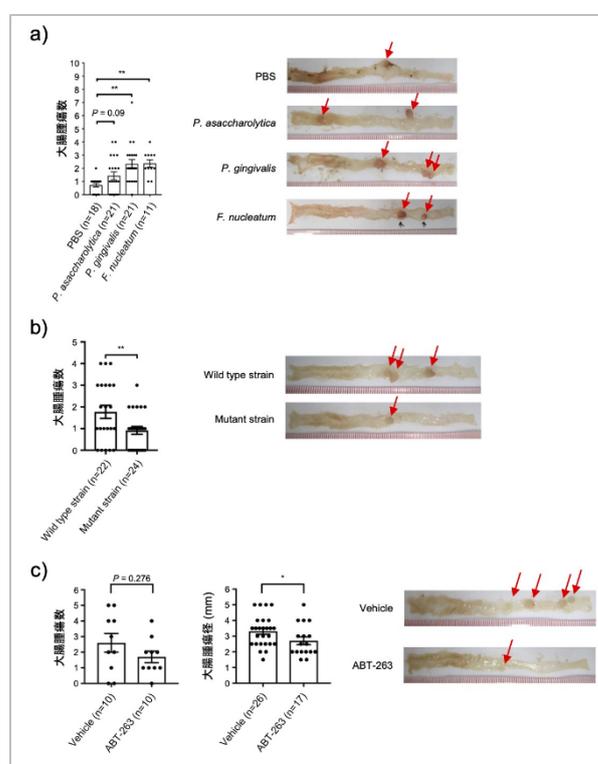
それぞれの菌の培養上清をヒト線維芽細胞および腸管上皮細胞に投与したところ、*P. asaccharolytica* および *P. gingivalis* の培養上清がこれらの細胞に細胞老化を誘導することがわかりました。さらに、成分分析等により培養上清に含まれる短鎖脂肪酸、特に酪酸が細胞老化誘導の主な原因物質であることがわかりました（図 2）。



次にヒトの大腸癌組織を解析したところ、2つの菌は大腸癌組織に付着・浸潤し、その周囲に細胞老化マーカーを発現する細胞が存在することがわかりました。また大腸癌組織では非癌部の組織と比較して酪酸濃度が高いこともわかりました。従って、この2つの菌が実際にヒトの体内で酪酸を分泌することで細胞老化を誘導している可能性が示唆されました。(図3)



最後に、この2つの菌と大腸癌の直接的な因果関係を検証するため、大腸癌モデルマウスである *Apc*^{Δ14/+}マウスに菌を投与し大腸癌の発症が促進されるかどうか調べました。その結果、*P. gingivalis* を投与したマウスでは大腸腫瘍数が有意に増加し、また *P. asaccharolytica* を投与したマウスでも有意差はありませんでしたが腫瘍数が増加する傾向が認められました。この大腸癌発症促進作用は酪酸非産生変異株 *P. gingivalis* では認められませんでした。さらに、*P. gingivalis* を投与しているマウスに老化細胞除去作用のあるセノリティックドラッグ **ABT-263** を併せて投与した結果、組織中の老化細胞の数が減少し、大腸腫瘍数の減少傾向および大腸腫瘍径の有意な縮小を認めました。以上より、2つの菌が酪酸分泌により大腸癌の発症を促進することがわかり、大腸癌の腫瘍進展に老化細胞の蓄積が関与している可能性が示唆されました。(図4)



一般的に酪酸は、腸内細菌が食物繊維を分解・代謝することで産生され、腸管保護的に働くと考えられています。*P. asaccharolytica*, *P. gingivalis* はアミノ酸を基質に酪酸を産生することが知られていますが、本研究では、逆に酪酸がこれらの菌の大腸癌発症促進作用の鍵であることがわかりました。今後、腸内細菌についての研究がさらに発展し、本研究の成果が腸内細菌叢を制御することによる効果的な大腸癌予防法の確立に繋がることを期待されます。

Journal: Nature Communications (Sep. 28, 2021 online)

Title: Gut bacteria identified in colorectal cancer patients promote tumourigenesis via butyrate secretion.

Authors: Shintaro Okumura, Yusuke Konishi, Megumi Narukawa, Yuki Sugiura, Shin Yoshimoto, Yuriko Arai, Shintaro Sato, Yasuo Yoshid, Shunya Tsuji, Ken Uemura, Masahiro Wakita, et al.