

特別講演**メタゲノムおよびメタボローム解析による
ヒト腸内環境由来大腸がん関連因子の特定**

山田拓司

東京工業大学 生命理工学院 准教授

**特別講演****学 歴・学 位**

平成 13 年 3 月	京都工芸繊維大学繊維学部 卒業
昭和 15 年 3 月	京都大学大学院理学研究科生物科学専攻修士課程 修了
昭和 18 年 3 月	京都大学大学院理学研究科生物科学専攻博士課程 研究指導認定退学
平成 18 年 7 月	博士（理）京都大学

職 歴

平成 18 年 3 月	特任助手（京都大学）
平成 19 年 4 月	Postdoctoral fellow（European Molecular Biology Laboratory）
平成 22 年 4 月	Senior Technical Officer（European Molecular Biology Laboratory）
平成 24 年 4 月	講師（東京工業大学）
平成 28 年 4 月	准教授（東京工業大学）

平成 27 年	株式会社メタジェン共同設立（同社取締役副社長 CTO）
令和 元年	株式会社 digzyme 共同設立（同社取締役）
令和 1 年	株式会社メタジェンセラピューティクス共同設立（顧問）

専門分野

バイオインフォマティクス, メタゲノミクス, データ可視化, ヒト腸内細菌

メタゲノムおよびメタボローム解析による ヒト腸内環境由来大腸がん関連因子の特定

山田拓司

東京工業大学生命理工学院 准教授

本邦において大腸がん（CRC）は、がんのなかで胃がんを超え最も罹患者数が多い。多くの散発性大腸がんは大腸ポリープの形成を介して発生し、粘膜内がん（ステージ 0）、進行がんへと進行する。進行がんへと進展する前の早期発見とその内視鏡的除去は、がん治療での優先事項の一つとなっている。近年、大腸がんヒト腸内細菌の関連が報告され、腸内細菌の診断マーカーとしての可能性評価は重要な課題である。

我々のグループでは、大腸がんの進行にともなう腸内環境の変化を定量的に評価するため、大腸内視鏡検査を受けている 616 人の参加者から収集された糞便サンプルについて、ショットガンメタゲノムシーケンスおよび CE-TOFMS ベースのメタボローム研究を実施した。その結果、健常人と比較して、腸内に複数のポリープ状腺腫がある、および粘膜内がんと診断される被験者の腸内環境は、腸内細菌群集および代謝物質が異なるパターンをとっていることが明らかとなった。これは、より進行が進んでいるステージ I/II およびステージ III/IV の進行がんに加えて、早期がんの時点でも腸内環境が異なるパターンをとっていることを示している。特に、細菌が示す 2 つの異なるパターンが明らかとなった。まず、*Fusobacterium nucleatum* を含む CRC 関連細菌は、粘膜内がんから進行がんまで、その進展にともないその相対存在量が上昇していることが明らかとなった。次に、*Atopobium parvulum* と *Actinomyces odontolyticus* は、その存在量が、大腸がん初期のポリープ状腺腫および粘膜内がん（ステージ 0）でのみ上昇していたことが明らかとなった。これらの事実は、大腸がん進展にともなうそれぞれのステージにおいて、異なる特徴的な腸内環境が存在していることを示唆している。また、ショットガンメタゲノム解析による細菌遺伝子機能分析は、アミノ酸代謝および硫化物産生経路が CRC と関連していたことを示していた。特に、*pheC* 遺伝子は粘膜内がん（ステージ 0）で強く上昇していたことが認められた。健常人と各ステージを分類する機械学習モデルにおいて、この遺伝子は健常者とステージ 0 の患者の分類に最も寄与するマーカーの一つとしても同定されている。

これらの結果は、大腸がんのごく初期の段階におけるヒト腸内細菌と代謝物質の臨床応用の可能性を示している。

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

Takuji Yamada

School of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology

Colorectal cancer (CRC) worldwide affects over a quarter of a million people each year. Most sporadic CRCs develop through formation of polypoid adenomas and are preceded by intramucosal carcinoma (Stage 0), which can progress into malignant forms. Detection of early cancers and their endoscopic removal are priorities for cancer control. Human gut microbiome has been associated to CRC development, and its comprehensive characterization is of a great importance to assess its potential as a diagnostic marker. We performed whole shotgun metagenomic sequencing and CE-TOFMS-based metabolomic studies on fecal samples collected from 616 participants undergoing colonoscopy to assess taxonomic and functional characteristics of gut microbiota and metabolites. As a result, microbiome and metabolite shifts were apparent in cases of multiple polypoid adenomas (MP) and Stage 0, in addition to more advanced lesions (Stage I/II and Stage III/IV). Two distinct patterns of microbiome elevations were found ($P < 0.005$). First, CRC-associated species including *+Fusobacterium nucleatum+* were elevated continuously from Stage 0 to more advanced stages. Second, *Atopobium parvulum* and *Actinomyces odontolyticus*, which co-occurred in Stage 0, were elevated only in MP and/or in Stage 0. Metabolome analyses showed elevation of branched-chain amino acids and phenylalanine in Stage 0 and bile acids including deoxycholate in MP and/or Stage 0. Metagenomic functional analyses showed amino acid metabolism and sulfide producing pathways were associated with CRCs. Particularly, cyclohexadienyl dehydratase gene *pheC* was highly elevated in Stage 0 ($P = 0.0000194$, $q = 0.0297$). This gene was also identified as one of the top-scored markers to distinguish Stage 0 cases from healthy controls. Our study indicates possible etiological and diagnostic significance of fecal microbiota and metabolite in the very early stages of CRC (Yachida et al., Nature Medicine 2019).