

公益財団法人 東京医科大学がん研究事業団 がん研究助成金研究報告書

2021年6月22日

公益財団法人

がん研究事業団理事長 殿

研究者 (職名)	氏名	所属施設					
	岩田 英里 ㊞ (助教)	施設名 東京医科大学病院 内視鏡センター	所在地 東京都新宿区 西新宿6-7-1	電話 (03)3342-6111 内線 63809			
研究課題	口腔内と腸内マイクロバイオーーム解析による抗がん剤治療効果・副作用予測と個別化						
研究目的	<p>がん患者の生存期間やQOLを保つためには抗がん剤治療の継続・完遂が重要であるが、治療効果に個人差があること、副作用が原因で治療が中断することなどの問題がある。特に口内炎や下痢は頻発する副作用であり、摂食困難・脱水・栄養障害を引き起こし、患者のQOLを著しく低下させるため、副作用を予測できる非侵襲的なバイオマーカーの開発が期待される。また特定の腸内細菌の存在が抗がん剤の抗腫瘍免疫の誘導に密接に関与していることが判明しており、これを同定することで抗がん剤による治療効果や患者の予後を予測することも期待される。</p> <p>【研究目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗がん剤による口内炎や下痢の副作用を予測する微生物バイオマーカーを同定する ・抗がん剤の治療効果と関連する微生物バイオマーカーを同定する ・抗がん剤治療を行わないがん患者の予後と関連する微生物バイオマーカーを同定する 						
研究方法	<p>【計画1】がん診断に有用な微生物バイオマーカーを同定する研究：コントロール（既存の「非がんコホートデータ」）、ケース（多施設共同研究によりサンプル・臨床情報収集を行う）において微生物叢メタゲノム解析を行い、がん関連微生物種の同定を目指す。【計画2】抗がん剤副作用・治療効果予測に有用な微生物マーカーを同定する研究：計画1で、がん患者の微生物叢プロファイルを行った後、抗がん剤投与患者を対象に前向き追跡調査（膵がん80例、大腸がん150例）を行う。抗がん剤使用期間中の口内炎や下痢発症をアウトカムとし「口内炎関連口腔内微生物種の同定」「下痢関連腸内微生物種の同定」を目指す。更に、初回抗がん剤治療の有効性も評価し、有効症例と無効症例の微生物種の特徴を明らかにする。また、レジメンの違いで「治療効果・副作用と関連する微生物種」が異なるかも検討する。【計画3】がん患者の予後と関連する微生物バイオマーカーを同定する研究：がん患者の中には、がん治療をせずbest supportive careのみを行う患者もいるため「無治療がん患者の予後と関連する微生物種の同定」を目指す。がん治療を行わないがん末期患者を対象に前向き追跡調査（膵がん20例、大腸がん50例）を行う。アウトカムは死亡と死亡までの期間である。がん種による違い、年齢、性別、BMI、臨床データによる結果の違いも検討する。</p>						

研 究 成 果	<p>計画1 がん診断に有用な微生物バイオマーカーを同定する研究</p> <ul style="list-style-type: none"> ・膵癌と非癌症例の糞便・唾液の網羅的微生物層解析から膵癌と関連するマーカー微生物遺伝子を同定した（世界初）。 ・唾液と糞便サンプルを用いた膵癌予測は、日本では共に0.83と0.73と高く、今後予後予測モデルに寄与した菌種を用いた膵癌スクリーニング法構築と臨床的応用を目指す。 ・このモデルは、菌種、菌の産生する遺伝子機能、菌の解析手法を変更しても安定していた。さらに、日本のコホート（JP）とスペインコホート（ES）で共通の膵癌関連微生物マーカーを発見した（世界初）。スペインコホートは唾液サンプルの予測能が日本より低く、糞便サンプルで共通の腸内細菌マーカー遺伝子を発見した。この知見は、膵癌の発症に世界共通の菌種が関連している可能性を示唆しており、現在、動物実験での証明を行っている。
	<p>また、同様に大腸癌症例とコントロール症例のプロファイルも終了し、大腸癌に特徴的な菌種変化を見いだしている。具体的には、大腸癌症例で増加する菌は、Ruminococcus属、Bacteroides属、Clostridium属、Alistipes属であり、減少する菌は Ruminococcus属であった。これら菌種から大腸癌の予測モデルが構築できる可能性がある。糞便中の微生物ゲノム解析は非侵襲的な診断であり、大腸癌のスクリーニング検査としても期待できる。</p>
	<p>計画2,3 癌患者コホートの前向き追跡による予後と関連する腸内・口腔内細菌種の同定</p>
	<p>特定のBacteriaを有する患者は、有意に死亡リスクが高く、予後不良関連菌と判明した（世界初）。一方、Feacarbacterium属やClostridia属は予後良好菌種と判明した。これら菌種はbutyrateを産生する菌として有名である。Butyrateは、免疫活性と関連しており、菌が産生する物質として最近注目されているものである。膵癌患者の予後良好微生物マーカーに免疫活性菌が関連したことは妥当性がある。これら菌を用いた予後予測の仕組みを他のコホートでもvalidationし、今後構築していきたい。</p>
	<p>癌患者で予後と関連する微生物マーカーが得られており、癌患者だけでなく、非癌患者コホートの予後と関連する微生物マーカーの同定を行い、癌患者の微生物マーカー結果のvalidationを行いたい。すでに、糞便サンプルがある2,000例の下記コホートが有り、糖尿病患者コホート、循環器疾患患者コホート、健常者コホートから共通の予後マーカーの同定を行いたい。</p>
	<p>全体のコホートにおける予後マーカーや、各疾患コホートの予後マーカーの同定は、世界的に見ても検証がなく、糞便を採取し長期コホートできている本データベースだからこそできる研究である。予後マーカーの同定は、健康長寿を考える上でも重要な情報となり、研究成果から基礎研究や企業との共同研究に発展できると考えている。</p>
今 後 の 予 定	

様式第3号

公益財団法人 東京医科大学がん研究事業団 がん研究助成金収支決算報告書

令和 3 年 6 月 28 日

公益財団法人

がん研究事業団理事長 殿

研究者所属施設名 東京医科大学 消化器内視鏡学

氏名 岩田 英里 ㊞

収 支 決 算 書

(単位 円)

交付を受けた助成金額		金 2,000,000 円		
	費 目	明 細	単 価 及 金 額	計 額
支 出 内 訳	設備、備品費	解析ソフト	415,800	1,212,200
		SAS年間ライセンス	268,400	
		デスクトップ PC	448,800	
アドビソフト		79,200		
消 耗 品 費		DVDコピー	98,802	787,594
		外付けSSD	177,100	
		受託解析料	500,000	
		論文掲載料	10,000	
		振込手数料	1,692	
計				1,999,794
過 △ 不 足 額	206			
備 考				

支 出 費 内 訳

区 分	金 額	根 拠
設備、備品費	415,800	解析ソフト
	108,900	SAS年間ライセンス
	159,500	SAS年間ライセンス
	448,800	PC(データ解析用)
	79,200	ソフト(アドビ)Acrobat Pro 2020 TLP
消 耗 品 費	98,802	DVDコピー
	177,100	外付けSSD
	440	振込手数料(解析ソフト)
	110	振込手数料(SAS年間ライセンス)
	500,000	受託解析料
	440	振込手数料(受託解析)
	10,000	論文掲載料
	152	振込手数料(論文掲載料)
	110	振込手数料(SAS年間ライセンス)
	440	振込手数料(PC、アドビソフト)

※注意：旅費（出張費、宿泊費、交通費）は研究経費に入りません。