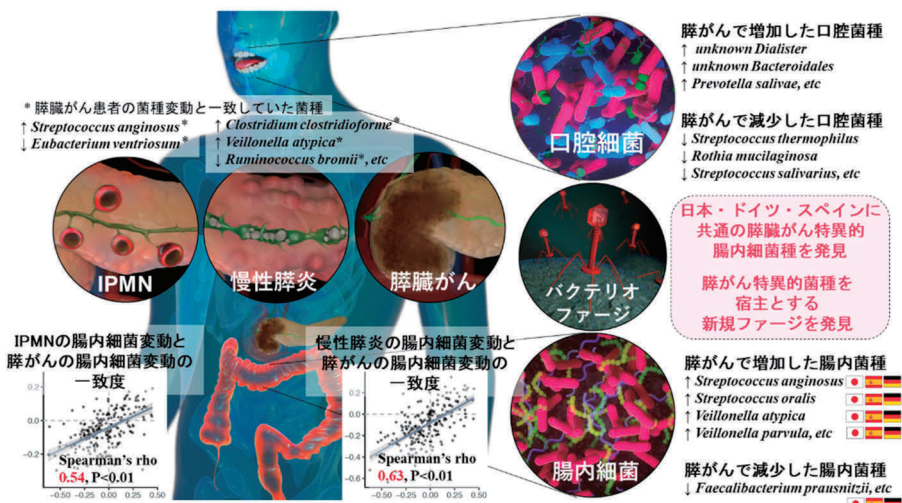


**【目的】** マイクロバイオームが膵がんの新たな診断のバイオマーカーとして利用できる可能性を検証する。また、世界で利用できるバイオマーカー同定のために、ヨーロッパ（ドイツ人とスペイン人）の口腔・腸内マイクロバイオームも調べ、日本人の結果と比較する。また、近年、動物実験から特定の腸内細菌種の存在が抗がん剤の効果を決定することが分かっているが、ヒトでは十分な研究が行われていない。そこで、膵がん患者において、マイクロバイオームが抗がん剤効果の予測のバイオマーカーになり得るかも検証する。

**【方法】** 日本、スペイン、ドイツの多国間研究を実施した。糞便と唾液のマイクロバイオームと詳細なメタデータを前向き登録・統合し Japanese 4D (Disease Drug Diet Daily life) マイクロバイオームプロジェクトに参加した被験者のうち、未治療の膵がんを有する日本人患者 47 人と日本人の非膵がんコントロール 235 人を選出した。被験者のほとんどが高齢者であったため、絶食後、午前中に唾液サンプルを採取した。以前の研究において、大腸内視鏡検査のための腸管洗浄剤は腸内細菌叢に多大な影響を及ぼすことが示されていたため、糞便サンプルの採取は腸管洗浄後 1 ヶ月以内のサンプル採取は避けるようにした。唾液と糞便サンプルは、ショットガンメタゲノムシーケンシングを行った。日本人コホートの腸および口腔メタゲノムデータからバクテリオファージゲノムを同定した。

**【結果】** 日本人の膵がん患者に特徴的な口腔内・腸内細菌種を同定し、がん予測に有用であることを示した。さらに、日本人から同定した膵がんの特徴的であった腸内細菌種が、ドイツ人やスペイン人の膵がんの腸内細菌と一致することを見出した。次に、膵がんの特徴的な細菌叢が「がんの早期発見」のためのバイオマーカーとして利用できるかを検証した。口腔と腸内細菌叢の膨大な情報から機械学習法を用いて膵がんの予測能を調べたところ、特定の口腔や腸内細菌を数菌種用いると高い確率で膵がんを予測できることが判明した。さらに、従来の血液マーカー（例、CA19-9、CEA など）と口腔や腸内細菌種を併用すると、血液マーカー単独よりも膵がんの予測精度が高まることを発見した。腸内細菌叢を「膵がん発見のマーカー」としてだけでなく、「膵がん診断後の治療効果予測」にも利用できるのではないかと考え、治療前に採取した糞便の腸内細菌と抗がん剤治療後の死亡率との関連を前向きコホート研究で調べた。死亡リスクが低いグループ A に豊富に見られる菌種の多くは酪酸や酢酸など短鎖脂肪酸を産生する菌と判明した。実際、グループ A の菌種を有する患者は、グループ B を有する患者と比較し有意に抗がん剤治療後の生存率が長いことを見出した。短鎖脂肪酸には免疫の恒常性を保つ働きがあることが分かっており、グループ A の菌種の存在が宿主の免疫応答を調整することで予後良好な結果になっている可能性が示唆された。最後に、膵がん患者で 3 カ国に共通して増加していた 4 種を宿主とする新規バクテリオファージ 58 種を発見した。

日本とヨーロッパで膵がんの特徴的な共通の腸内細菌種を発見



Nagata N, et al. Gastroenterology. 2022;163:222-238. より一部改変