

論文内容要旨

論文題目

肥満関連大腸癌における腸内細菌叢の解析

責任講座：内科学第二（消化器内科学）講座

氏 名：東海林 正邦

【内容要旨】（1,200 字以内）

【背景】近年、大腸がんが増加している。この一因として肥満、メタボリックシンドロームの増加があるとされる。大腸がんの発育進展や肥満の病態と腸内細菌叢との関連性が報告されており、腸内細菌叢は肥満からの大腸発がんを繋ぐ因子になりうると考えられる。しかし肥満関連大腸癌における腸内細菌叢の特徴は明らかではない。そこで本研究では肥満の大腸癌患者の腸内細菌叢の特徴を検討した。

【方法】2016年6月から2019年7月までに山形大学医学部附属病院で病理組織学的に大腸癌と診断された連続36人（大腸癌群）と、同時期の東北中央病院の人間ドックで全大腸内視鏡検査を行った対象者で大腸癌がなく、かつ悪性腫瘍の既往がない連続38人（対照群）から糞便を採取した。糞便より抽出したDNAから16S rRNA 遺伝子解析を行い、腸内細菌を同定した。各群の肥満者（Ob）、非肥満者（nOb）の腸内細菌叢の特徴、代謝因子との関連性を検討した。

【結果】対照群に比し大腸癌群では年齢、喫煙者、糖尿病、高脂血症治療者の割合、空腹時血糖（FPG）、HbA1c、空腹時血漿インスリン（FPI）、HOMA-IRが有意に高く、BMI、TC、HDL、LDLが有意に低かった。対照群、大腸癌群共にOb、nOb間では年齢に有意差を認めなかった。菌種構成は対照群と大腸癌群、対照群のObとnOb、大腸癌群のObとnOb、対照群のObと大腸癌群のObでそれぞれ異なる傾向が見られた。 α 多様性は大腸癌群でより高い傾向があった。大腸癌群では3つの門と38の属の割合が有意に高く、9つの属の割合が有意に低かった。この中で、大腸癌群のObでは *Enterococcus* 属の割合がnObに比し有意に低く *Polaribacter* 属、*Capnocytophaga* 属の割合が有意に高かった。また大腸癌群では *Enterococcus* 属はLDLと正の相関を示し、特にObで強い相関を示した。大腸癌群のObでは、*Enterococcus (E) faecalis* の割合が少なく、細菌叢全体に占める *E. faecalis* の割合もObで有意に低かった。*E. faecalis* 以外に大腸癌群のObとnOb間で有意差のある *Enterococcus* 種は認められなかった。大腸癌群のObでの *E. faecalis* の割合の低下は年齢層や病期に関わらず認められた。

【結論】本研究では、肥満関連大腸癌には *Enterococcus*、*Capnocytophaga* が関与し、特に *Enterococcus* の中でも *E. faecalis* が肥満関連大腸癌で減少していることを初めて示した。*E. faecalis* の減少が肥満関連大腸癌の発育進展の原因となっている可能性が考えられた。

令和2年 1月 17日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：東海林 正邦

論文題目： 肥満関連大腸癌における腸内細菌叢の解析

審査委員：主審査委員

本郷 誠治

副審査委員

吉岡 孝志

副審査委員

北中 千史



審査終了日： 令和2年 1月 9日

【 論文 審査 結果 要 旨 】

肥満は大腸癌の危険因子として知られており、肥満と腸内細菌叢との関連や大腸癌に特徴的な腸内細菌叢が報告されている。本研究では、肥満関連大腸癌に腸内細菌叢が関わっているかを明らかにするために、肥満関連大腸癌患者の腸内細菌叢を解析した。

病理組織学的に大腸癌と診断された連続 36 人（大腸癌群）と、同時期の人間ドックで全大腸内視鏡検査を行い、大腸癌がなくかつ悪性腫瘍の既往がない連続 38 人（対照群）の糞便から抽出した DNA を 16S rRNA 解析し、腸内細菌の組成を同定した。各群の肥満者（Ob）、非肥満者（nOb）の腸内細菌叢を比較した。

大腸癌群では対照群に比し年齢、喫煙者、糖尿病、高脂血症治療者の割合、空腹時血糖（FPG）、HbA1c、空腹時血漿インスリン（FPI）、HOMA-IR が有意に高く、BMI、TC、HDL、LDL が有意に低かった。対照群では nOb に比し Ob で男性の割合、FPI、HOMA-IR、TG が有意に高く、HDL が有意に低かった。大腸癌群では Ob と nOb で臨床背景に有意な差はなかった。Ob では、対照群に比し大腸癌群で年齢、糖尿病、高脂血症治療者の割合、FPG が有意に高く、TC、LDL が有意に低かった。菌種構成は対照群と大腸癌群、対照群の Ob と nOb、大腸癌群の Ob と nOb、対照群の Ob と大腸癌群の Ob の間で異なる傾向が見られた。 α 多様性は大腸癌群で高い傾向があった。大腸癌群では 3 つの門と 38 の属の割合が有意に高く、9 つの属の割合が有意に低かった。大腸癌群の Ob と nOb を比較すると、Ob で *Enterococcus* の割合が有意に低く、*Polaribacter*、*Capnocytophaga* の割合が有意に高かった。代謝因子との関連では、大腸癌群で *Enterococcus* は LDL と正の相関を示し、特に Ob で強い相関を示した。大腸癌群の Ob では、*Enterococcus* の中で *Enterococcus faecalis* の割合が少なく、細菌叢全体に占める *E. faecalis* の割合も nOb に比し有意に低かった。

本研究は、大腸癌に関連する 47 属の腸内細菌を同定した点、肥満関連大腸癌で *E. faecalis* が減少している成績から、肥満関連大腸癌の発育進展に *E. faecalis* が関与している可能性を示唆した点に新規性がある。

本審査会では、大腸癌群は対照群に比し年齢の中央値が約 20 歳高いために、年齢の影響を見ている可能性が指摘された。これに回答するために、大腸癌群と対照群各々で年齢の下 1/4 と上 1/4 の群で上記の解析をして、年齢による影響の有無を検討する。また、肥満関連大腸癌で見られる *E. faecalis* の減少が大腸癌の原因なのか、結果なのかを明らかにするために肥満関連大腸癌の初期と進行したがん患者で *E. faecalis* の割合を比較する。以上の成績を追加することで学位論文に値すると判定した。