

「腸内細菌叢異常と肝発癌」

飯田 宗穂

金沢大学医薬保健研究域医学系

腸内細菌叢が人体の健康と疾病の発症・増悪に役割を持つことが近年の研究で明らかになってきました。腸内細菌叢を標的にして介入することが、疾患の治療になる可能性が生まれ、創薬企業の注目を集めています。今日は、技術シーズとしてよりも研究シーズとして、腸内細菌叢研究の手法をお伝えします。特に肝臓疾患に焦点を当て、腸内細菌叢が疾患に関わるメカニズムの解明について見ていきます。

肝細胞癌発癌に腸内細菌叢が密接に関与していることが報告され、新たな発癌予防の標的として注目されています。本研究は、C型慢性肝炎由来の肝細胞癌患者便に含まれる発癌促進性腸内細菌叢を探索することを目的として開始されました。

ヒトを対象とした腸内細菌叢研究は、腸内細菌叢メタゲノム解析による被験者（患者）の腸内細菌叢の網羅的把握が柱になります。本研究ではC型慢性肝炎由来肝細胞癌患者(HCC)15名、非担癌C型慢性肝炎患者(CLD)13名、健常者(HD)16名の便中のDNAをイルミナ社 Miseq を用いて全ゲノムショットガンシーケンシングを行い、便中の腸内細菌叢の網羅的解析を行いました。結果、慢性肝疾患の被験者の腸内細菌叢は、健常者と大きく異なることが判明します。

次にこの異常な構成の腸内細菌叢が、肝臓発癌に因果関係を持つのか（原因か結果か）を明らかにする必要があります。原因であればそこに治療・創薬の可能性が産まれるからです。因果関係の証明は、被験者に対して介入を行う臨床試験ができれば最も信頼性が高いです。しかし被験者に行う介入には安全面でハードルが高く、できることは限られています。よって動物実験をヒトのモデルとして用い、因果関係を証明することが必須となってきます。本研究ではマウスを用いて、前述の肝癌患者や健常者の便をマウスに移植することで腸内細菌叢をヒトに類似させ肝発癌実験を行いました。結果、慢性肝疾患や肝癌の腸内細菌叢を移植されたマウスでは、健常者と比較して肝発癌が増加したのです。

このようにヒトとマウスの両面から腸内細菌叢の役割を解明していく流れを2例のプロジェクトを例に取りお話ししたいと思います。