Linking Gut Microbiota to Colorectal Cancer

Hans Raskov1, Jakob Burcharth2, Hans-Christian Pommergaard3

1. Speciallægecentret ved Diakonissestiftelsen, Frederiksberg, Denmark;

2. Department of Surgery, Zealand University Hospital, University of Copenhagen, Denmark;

3. Department of Surgical Gastroenterology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark.

 Corresponding author: Hans Raskov, MD., Lundevangsvej 23, DK-2900 Hellerup, Denmark Phone: +45 2441 4031 Email: [raskov@mail.dk](mailto:raskov@mail.dk)

理由

* 論文の読み方と要約の仕方の学習
* 自分の研究の背景や前提知識の学習

概要

* 前臨床と臨床データから大腸がんの発がんと菌叢に強い相関があることを示した
* dysbiosis(腸内菌叢共生バランスの失調)との発がんの関係は菌の活性によるもの
* 大腸がんの発生や促進と菌の活性との関係は主に３つに分けられた

→菌の活性が直接関係する

→菌の代謝物が関係する

→菌による炎症や炎症経路が関係する

* 最近の大腸がんと菌叢のテーマ

→クオラムセンシング

→バイオフィルム形成

→側面性

→菌叢とプロバイオティクスの化学療法への影響

導入

大腸がん(CRC)は一般的に確立した分子経路における長年の変異の蓄積による遺伝子疾患として知られている。散発性CRCは染色体不安定経路(CIS)によって促進し、一方リンチ症(HNPCC)や家族性腺腫性ポリポーシス(FAP)におけるCRCはそれぞれマイクロサテライト不安定経路(MIS)や大腸ポリポーシス遺伝子における生殖細胞変異によって促進され、その両方はより若年における浸潤がんにつながる。最近ではMISと非MIS腫瘍を示す鋸歯経路という新たな経路が定義された。

CRC発がんの分子生物経路は詳細に描かれており、その大半は線種・癌腫配列における変異とエピジェネティクス変化の蓄積を示した(腫瘍抑制遺伝子のLOFや発癌遺伝子のGOFが主)。ただし、病原菌が感染するための経路(クオラムセンシング、侵入、バイオフィルム形成)は細胞増殖の制御仕組みを脱線させることができ、前臨床と臨床研究からCRC発がんと腸内菌叢の強い関係を示した。菌叢における変化が直接または間接的に発がんの仕方に影響を与えられる。それは菌の活性が異形成、クローン拡張、腫瘍成長や浸潤がんを促進する遺伝子やエピジェネティクス変化に影響を与えるためである。

腸内菌叢の共生バランスと宿主-菌叢相互作用はヒトの健康に重要である。バランスの失調や腸壁の慢性、潜在的低級炎症はCRC、炎症性腸疾患(IBD)、過敏性腸症候群(IBS)のような胃腸疾患の促進に供与またはきっかけになることがある。また、失調はアテローム硬化症、肥満、2型糖尿病、代謝症候群、精神的混乱のような腸外の全身的疾患にも関与するとされる。

近年では菌叢がCRCの探索的研究の構成に取り組まれており、失調とそれに関連する免疫応答がCRCの発がんを促進し、予測にも関連することが明確である。菌叢は長期的にも安定であるが、老齢化、肥満、西洋の食生活、運動不足、疾患や抗生物質などの様々な要因によって菌叢の多様性の低下や炎症を起こしやすい状態になりやすくなる。

菌叢の操作(プロバイトティクス、プレバイオティクス、抗生物質など用いて)が腫瘍発生の進行を変化させ、特に去勢や阻止することが可能であるため運び屋菌の候補や発がん性代謝物、腔内減少や炎症経路は集中的に研究される対象となる。

16S rRNAや全ゲノムショットガンシーケンシングのメタゲノム研究がCRCと関連される細菌の多様性の低下と特定な好発がん性細菌(Fusobacteria、*Porphyromonas*など)のより高い確率を示した。

本論文ではCRCと腸内菌叢を関連付ける研究とその意味合いについてレビューする。また、最新の腸内菌叢とCRCの側面性との関係や化学療法への影響についての発見を紹介する。

大腸がん

　CRCは西欧米、北米、オーストラリアやニュージーランドの一般的な悪性腫瘍であり、人口の5-7%が患っている。人口スクリーニング、手術や腫瘍学における進歩にも関わらず、CRCは未だに癌による死亡理由のトップの1つである。生活や食生活の西洋化によって、東洋の国々にもCRCの件数が上昇しており、CRCの全国負荷は60%増加し、2030年では毎年220万の新たな件数及び110万の死亡数が予測される。米国における5年間の生存率は上がったが(ここ40年間において、50%から65%に)、CRCは今でもヘルスケア経済に重い負担をかけている。2013年では118万の米国民がCRCを患い、その普及率が上昇している。

最近原発腫瘍の側面性と右側面性CRC患者の無増悪や全体的な生存の減少への影響が注目を引いている。CRYSTALとFIRE-3研究がbevacuzimabまたはcetuximabと従来な化学療法を受ける764人の転移性CRC(mCRC)のKRAS野生型患者を視察した。右側面性の原発腫瘍の患者の無増悪生存と全体的生存が左側面性原発腫瘍の患者に比べ著しく減少した。

その発見が右や左の側面性原発腫瘍、RAS野生型のmCRC患者1137人(どの患者もbevacuzimabまたはcetuximabと従来な化学療法)の予測研究(CALGB/SWOG 80405)によって確認された。左側面性原発腫瘍のCRC患者の全体的生存の中央値が33.4ヶ月で、それに対して右側面性原発腫瘍のCRC患者の中央値が19.4ヶ月である。それらの研究の予測的解析からの全体的な結論は右側面性CRC患者が、RAS型に関わらず、上皮増殖要因受容体(EGFR)の抗体の恩恵を受けなかったのである。

また、最近の研究ではほとんど全部の右側面性腸の腺腫やがんでは右の腸にバイオフィルム形成が見られ、左側面性がんからはたまにしかバイオフィルム形成が見られる(89%対12%)。ここで重要なのは、組織学的に正常な腸の粘膜、外貨的切除のマージンから集めたもの、もバイオフィルムポジティブやネガティブであり、そのがんと100%一致性を示した。

細菌のバイオフィルムはCRC発がんの初期段階、腺腫が癌腫になる悪性化が起きる前の段階、における自由な運び屋とみなされることができる。CRC進行を促進するバイオフィルムの活性を伝達する工程がいくつか提案された。例えば、結腸クリプトのE-cadherinの低下、腸の透過性の増加、ポリアミン代謝物の生産とそれらのアセチル化、IL-6/STAT3シグナリングの誘導増加である。

CRC発がん-分子経路

ほとんどのCRCに見られた2つの一般的な経路はKRAS, APC, MYC, Wnt, MAPK, p53の変異から進行するCIS経路とMMR遺伝子変異から進行するMIS経路である。ほぼ90%以上のCRCは散発性であり、生殖細胞の変異によるCRCはわずかである。

FAPにおけるCRCは(1%以下のCRC)まれな悪性化であり、原因は染色体5q22におけるAPC遺伝子のフレームシフト変異である。その変異によってstopコドンが現れ、APCタンパク質が短く切られ、β-cateninとe-cadherin複合体の細胞質部分との結合を阻害する。自由な細胞質内β-cateninが細胞核に移動し、Wnt-signallingの増加になる。それで、FAPが複数の腺腫と40歳前のCRCを促す。

Ulcerative colitisの患者の20%が発病30年内にCRCになるため、慢性炎症は発がんにつながるとされる。IBDはCRCの重要なリスク要因の1つとして一般に認められている。116研究のメタ解析からIBD-CRCの診察結果の平均年齢は43歳であり、散発性CRCより10-15年若いが、5年間生存率はほぼ同じである。さらに、NSAIDの長期使用がCRCの生涯リスクを減少させることが確率されたため、炎症と発がんの関連が更に示された。

また、成人早期の長期的抗生物質使用と後の大腸腺腫リスクの増加が関係しているように見えたという発見から、菌叢と細胞の異常増殖の関連を示した。

散発性CRCでは増殖促進の発がん性遺伝子と増殖抑制の腫瘍抑制遺伝子の複数の変異の蓄積にははっきりな遺伝子傾向が見られなかったが、家族特有のクラスタリングが見られた。

正常の大腸粘膜の一定な増殖率は前駆発がん性遺伝子と腫瘍抑制遺伝子の絶妙な平衡の結果である。増殖についての研究から腸のクリプトにおける早い回転率と莫大な細胞分裂のため、毎日万単位の変異が起こることが示された。

MMR、塩基除去修復、ヌクレオチド除去修復、二本鎖切断修復などの効率的なDNA修復機構が常にゲノムに複製エラーがあるのかどうかを操作する。DNA欠落は直ちに修復され、塩基除去修復機構だけで毎日腸の1万の修復を担っている。DNA修復に時間が必要であれば、腫瘍抑制遺伝子、その中にp53が最も重要でよく知られている、によってG1細胞周期が伸ばされもしくは停止される。修復するのに変異が多すぎる、広範囲すぎるであれば、ミトコンドリア機能を停止させる複雑なシグナル経路によってアポトーシスが開始され、即刻の細胞死が起きる。

DNA修復機構が大変効率的であるが、ときに変異が起こり、進化と遺伝子疾患を説明している。生殖細胞由来・遺伝的がん以外では、CRCの進行には大腸がんの発がんのきっかけになるために重要な発がん性遺伝子や腫瘍抑制遺伝子に何十年間の変異の蓄積が必要である。

ある特定の細菌の株が発がんのきっかけになることはまだ証明されていないが、現代の腺腫・癌腫経路の理解は菌叢における変化、失調のような環境的要因、管腔現象を含むのに拡大された。