

研究区分	一般共同研究	
研究課題	ケモカインCCL2をはじめとする大腸発がん促進性炎症分子を誘導するヒト腸内細菌叢の同定	
研究代表者	所属・職名・氏名	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・助教・飯田宗穂
研究分担者	所属・職名・氏名	金沢大学附属病院・助教・北村和哉
受入担当教員	職名・氏名	教授・向田直史
【研究目的】	<p>本研究では、大腸腫瘍患者の便中にある特定の腸内細菌が、大腸における CCL2 などの炎症性分子の発現を増加させることによって大腸腫瘍発生を促進していることを仮説とする。本研究は、過去の報告より大規模な大腸腫瘍患者の便中腸内細菌叢の解析を行う点、ヒトの便を移植したヒト化マウスにおける大腸腫瘍発生を観察することによってヒト腸内細菌と腫瘍発生の因果関係の実証を試みる点、ヒト化マウスにおいて CCL2 をはじめとした炎症分子の発癌における役割を検討する点において新しい研究であると言える。</p>	
【研究内容・成果】	<p>抗菌薬カクテルを内服したマウスでは、皮下に接種した腫瘍内の炎症反応が減弱することが以前からの研究にて判明していた。このうち、腫瘍内炎症に関与する細菌を同定するためにバンコマイシン、イミペネム、アンピシリン、ネオマイシンの各種抗菌薬を内服したマウスから便中細菌 DNA を採取し次世代シーケンサーにより網羅的に 16SrDNA のアンプリコンシーケンシングを行った。その結果、腫瘍内で発現する炎症性分子 TNF は腸内細菌 <i>Alistipes</i> と正の相関があり、また <i>Lactobacillus fermentum</i> は負の相関があることを見出した。これらのことを踏まえてヒトの便中細菌と発癌に関与する炎症の関連を調べるために、金沢大学消化器内科通院中の症例で、全結腸内視鏡もしくは小腸内視鏡を施行した症例の 30 例から便を採取した。そのうち 15 例は炎症性腸疾患（クローン病または潰瘍性大腸炎）の患者であった。炎症性腸疾患は大腸における発癌頻度が高いことが知られており、腸内細菌が大腸発癌に関与するメカニズムを解明するうえで適当な症例であると考えられた。また健常者コントロール 10 例からも採便を得た。各々の症例便から DNA を抽出し、メタゲノム解析のためのシーケンシングの準備を整えた。また無菌マウス 6 匹を無菌アイソレータに搬入し、繁殖を開始した。無菌マウスは産出仔数が少ないことが知られているが、出産を確認できた。得られた無菌マウスはアイソレータから搬出し、得られた炎症性腸疾患患者または健常者の便の移植を経口的に行った。移植した細菌叢の安定化を 16SrDNA の PCR にて確認した。ヒト便移植を行ったマウスの 2 匹は安楽死の後に、大腸、小腸組織を採取し、RNA 抽出、粘膜の細菌 DNA 抽出、組織標本作成を行った。</p>	
【成果等】	【主な論文発表】	なし
	【学会発表】	飯田宗穂、Giorgio Trinchieri, 金子周一. 抗菌薬飲用マウスのマイクロバイオーーム解析による炎症関連細菌の推定. 第 8 回ゲノム微生物学会. 2014 年 3 月.
	【その他特筆事項】	なし