

論文審査の要旨

報告番号	総研第 626 号	学位申請者	内野 祥徳
審査委員	主査	中村 典史	学位
	副査	中田 匡宣	副査
	副査	笹平 智則	副査
			博士 (歯学)
			西村 正宏
			白方 良典

Colorectal Cancer Patients Have Four Specific Bacterial Species in Oral and Gut Microbiota in Common – A Metagenomic Comparison with Healthy Subjects

(大腸がん患者は口腔・腸内細菌叢に共通して4種の特異な菌種を有する

—メタゲノム解析による健常者との比較—)

大腸がん患者は近年著明な増加傾向を示し、2002年には世界中の大腸がん新規症例数は約102万人と推定されたが、2018年には180万人を超えた。全体として大腸がんは発生率で3位、死亡率で2位となった。国際戦略として大腸がん発生抑制が掲げられている中、近年、腸内細菌叢の次世代シーケンスにより、大腸がん和腸内細菌叢の関係性が明らかになりつつある。さらに大腸がん和寄生すると考えられている腸内細菌叢の一部に口腔細菌が存在することが報告された。大腸がん和口腔細菌叢に関する様々な研究により口腔細菌が腸内細菌叢に関連しており、大腸がんの進行に何らかの影響を与えていると考えられているが、その詳細は未だ不明である。そこで学位申請者は、口腔が腸内細菌叢の細菌供給源であることを証明し、また大腸がん患者における口腔細菌叢和腸内細菌叢を比較することで、口腔細菌叢の大腸がん進展への関与について検討を行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) β 多様性解析において唾液検体では疾患群和対照群で有意な差は認めなかったが、便検体では2群間で β 多様性に有意な差を認めた。
- 2) PCoAプロットにおいては唾液検体と便検体では近似した菌叢組成が明らかに分かれていることが示された。
- 3) LEfSe解析において、唾液、便検体で共通して対照群に対し疾患群で有意に相対存在量が大い菌種が口腔常在菌である *Peptostreptococcus stomatis*, *Streptococcus anginosus*, *Solobacterium moorei*, *Streptococcus koreensis* の4菌種認められた。
- 4) 大腸がん患者の早期群 (Stage I, II) (n=26) と進行期群 (Stage III, IV) (n=26) での比較では、*S. moorei* の相対存在量が唾液および便検体ともに進行期群 (Stage III, IV) において有意に大きかった。
- 5) 既存の報告では *Fusobacterium nucleatum* の全てが口腔内に由来し大腸がん進展に関与しているというものが多かったが、亜型や菌株の違いによって口腔から腸内に供給され大腸がん進展に影響するもの、もしくはしないものが存在する可能性が示唆された。

本研究では、大腸がんの発癌や進展に影響を与える可能性がある4つの細菌種を抽出した。唾液と便の両方で共通して細菌種の増加を示したという点において新規性があるといえる。これら4菌種は唾液を用いた細菌叢解析による大腸がんのリスク診断を行うにおけるバイオマーカーとなる可能性を秘めており非常に興味深い。

よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。