



令和4年11月8日

報道機関 各位

熊本大学

**鉄と腸内細菌が大腸がんの進行を早める仕組みを解明
～新たな予防法・治療法開発に期待～**

(ポイント)

- 歯周病の原因菌として知られるフソバクテリウム・ヌクレアタムという細菌が腸内に感染した大腸がん患者では、全身の鉄量が多いと生存率が低下する。
- がん組織に蓄積した鉄は免疫細胞による炎症応答を増悪させ、がんの進行を早める。
- 本研究成果は、鉄と腸内細菌に着目した大腸がんの新たな予防法・治療法開発につながることを期待される。

(概要説明)

熊本大学大学院生命科学研究部の諸石寿朗教授、馬場秀夫教授、山根大侍特定研究員らの研究グループは、歯周病の原因菌として知られるフソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) という細菌が腸内に感染した大腸がん患者において、全身の鉄量が多いと生存率が低下してしまうことに着目し、過剰な鉄ががんの進行を早めるメカニズムを明らかにしました。これまで、フソバクテリウム・ヌクレアタム細菌感染や鉄過剰は一般にがんの進行に関連すると考えられてきましたが、大腸がんにおけるそれらの関係性は分かっていませんでした。本研究グループは、フソバクテリウム・ヌクレアタム細菌感染に加えて体内鉄量が増加すると大腸がんの進行が早まることを明らかにし、そのメカニズムとして、がん組織に蓄積した鉄が免疫細胞

による炎症応答を増悪させることを見出しました。このことは、鉄と腸内細菌による大腸がん進行メカニズムの一端を明らかにしたものであり、大腸がんの新たな予防法・治療法開発につながることで期待されます。本研究成果は令和4年11月8日に米国科学雑誌「JCI insight」に掲載されました。

※本研究成果は、文部科学省科学研究費助成事業(21H02764, 20H03755)、日本医療研究開発機構(AMED)の革新的先端研究開発支援事業(PRIME)「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」研究開発領域における研究開発課題「異常細胞の除去・修復応答に関わる多細胞ネットワークの解明と制御」(JP22gm6210030)、公益財団法人内藤記念科学振興財団、公益財団法人上原記念生命科学財団、公益財団法人稲盛財団、公益財団法人第一三共生命科学振興財団、公益財団法人日本応用酵素協会の支援を受けて実施したものです。

(説明)

[背景]

鉄は健康を維持するために必要なミネラルの一種で、健常な成人の体内には鉄釘一本分程度(約3~5グラム)の鉄が存在しています。鉄の不足は貧血などの病気を引き起こす一方、過剰な鉄はがんや神経変性疾患などの病気と関連することが知られており、そのため体内の鉄量は厳密に調節される必要があります。これまで、本研究グループでは、体内の鉄量が一定に保たれる仕組みや、その仕組みが破綻した時にからだにどのような影響が起こるかについて研究してきました。

近年、大腸がんの発症と進行には腸内細菌の異常が関与することが注目されています。特に、歯周病の原因菌として知られるフソバクテリウム・ヌクレアタム(*Fusobacterium nucleatum*)はヒトの口腔内に常在する細菌で、大腸がんの組織に存在すると発がんや進行に関与することが過去の研究で明らかにされてきました。しかし、フソバクテリウム・ヌクレアタム細菌感染を示す大腸がん患者において、どのような患者背景が大腸がんの進行を早めるのかについては分かっていませんでした。そこで、本研究グループでは、大腸がんの進行におけるフソバクテリウム・ヌクレアタム細菌感染と体内鉄量の関係性を調べました。

[研究の内容]

204例の大腸がんサンプルを対象に、①フソバクテリウム・ヌクレアタム細菌感染の有無、②体内鉄量の指標となるトランスフェリン飽和度(TSAT)^(注)

#1)、③患者生存期間、の関係性を調べました。また、フソバクテリウム細菌感染に対する生体応答と鉄の関係性を調べるため、鉄の存在下・非存在下でフソバクテリウム・ヌクレアタムとマクロファージ(注#2)細胞株を共培養し、トランスクリプトーム解析(注#3)により鉄がもたらす遺伝子発現の変化を比較しました。さらに、鉄が細菌に対する免疫応答の性質を変化させるメカニズムを解明するため、THP1マクロファージ細胞株を用いたシグナル伝達解析(注#4)を行いました。

[成果]

大腸がん患者を対象とした大腸がん切除手術後の生存期間解析から、フソバクテリウム・ヌクレアタム細菌感染に加えて鉄過剰があると大腸がんの進行が早まり、患者の生命予後が悪くなることが分かりました。また、体内鉄の指標となるトランスフェリン飽和度が高値の大腸がん患者においては、がん組織に存在するマクロファージに鉄が蓄積することを見出しました。さらに、マクロファージにおける鉄の蓄積は、フソバクテリウム・ヌクレアタムによるNF- κ Bシグナル(注#5)応答を増強し、CCL8などのがん進行を促進する作用のある炎症性サイトカイン(注#6)の分泌を促すことを、トランスクリプトーム解析やシグナル伝達解析により明らかにしました(図1)。

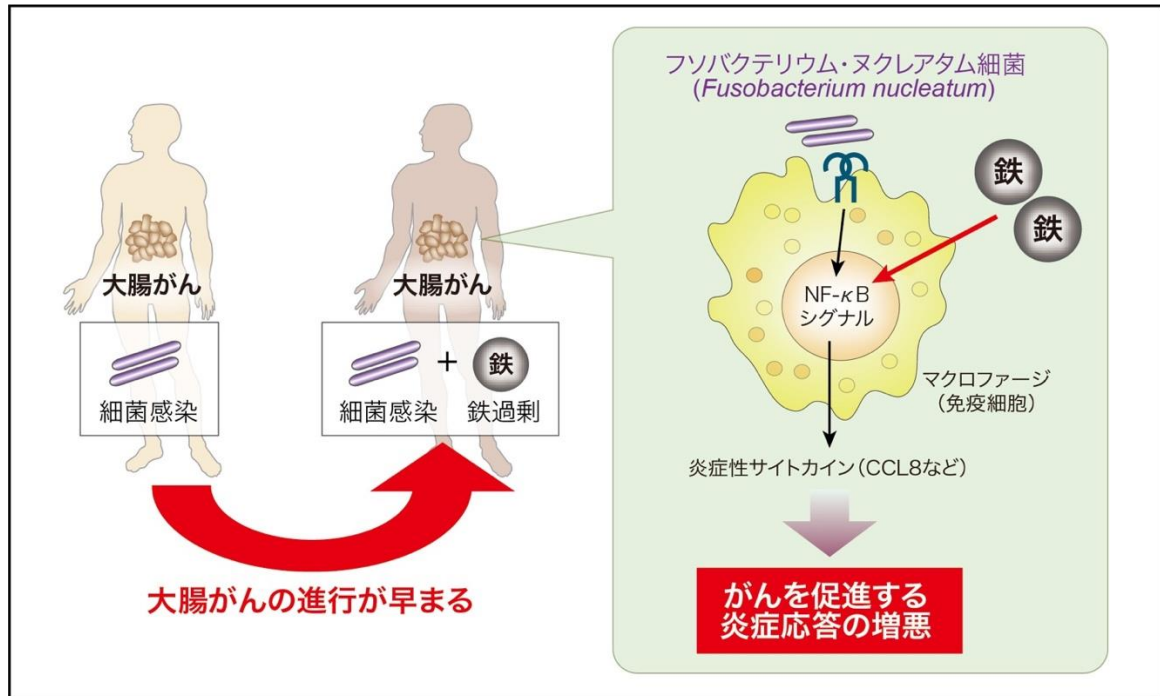


図1：鉄と腸内細菌の異常はがんを促進する炎症応答を増悪させ、大腸がんの進行を早める

[展開]

我が国において大腸がんは罹患数・死亡率ともに高い病気であり、その対応は喫緊の課題となっています。本研究で得られた知見により、鉄と腸内細菌による大腸がん進行メカニズムの一端が明らかになりました。このことは、鉄や腸内細菌に着目した大腸がんの新たな予防法・治療法開発につながることを期待させるものであり、今後の研究において鉄動態のさらなる理解と制御法開発に取り組んでいきたいと考えています。

[用語解説]

(#1) トランスフェリン飽和度 (TSAT) : 体内で鉄を運ぶタンパク質であるトランスフェリンにどの程度鉄が結合しているかを表す指標。トランスフェリン飽和度の上昇は鉄過剰状態の指標になる。

(#2) マクロファージ: 免疫細胞の一種で、食作用により病原体の排除に関わるとともに、サイトカインと呼ばれるタンパク質を分泌して免疫応答を調節する機能をもつ。

(#3) トランスクリプトーム解析: 遺伝子から作られる転写産物である RNA を全て測定することにより、細胞にどのような変化が起こっているかを調べる方法。

(#4) シグナル伝達解析: ある刺激に応答した細胞の変化を、特定のタンパク質の量、修飾、局在、活性の変化などの視点から調べる手法。

(#5) NF- κ B シグナル: 様々な機能を持つ細胞内シグナル伝達経路で、サイトカイン遺伝子の発現を誘導して炎症応答に関与する。

(#6) 炎症性サイトカイン: 細胞から分泌される低分子タンパク質の総称で、炎症の重要な調節因子。侵入した病原体に対する生体防御に寄与するが、過剰な分泌はがんを促進する炎症応答を増悪させる。

(論文情報)

論文名 : Iron accelerates *Fusobacterium nucleatum*-induced CCL8 expression in macrophages and is associated with colorectal cancer progression

著者 : Taishi Yamane, Yohei Kanamori, Hiroshi Sawayama, Hiromu Yano, Akihiro Nita, Yudai Ohta, Hironori Hinokuma, Ayato Maeda, Akiko Iwai, Takashi Matsumoto, Mayuko Shimoda, Mayumi Niimura, Shingo Usuki, Noriko Yasuda-Yoshihara, Masato Niwa, Yoshifumi Baba, Takatsugu Ishimoto, Yoshihiro Komohara, Tomohiro Sawa, Tasuku Hirayama, Hideo Baba, and Toshiro Moroishi

掲載誌 : JCI insight

doi : 10.1172/jci.insight.156802

URL : <https://insight.jci.org/articles/view/156802>

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部

シグナル・代謝医学講座

担当 : 教授 諸石 寿朗

電話 : 096-373-5173

e-mail : moroishi@kumamoto-u.ac.jp