

歯性感染症、大腸炎から大腸癌までおこすフソバクテリウム

近年、細菌の培養によらない科学的分析法の進歩に伴い人体常在細菌叢の研究・解明が進んできました。その中でも特に腸は「内なる外」とも呼ばれ人の恒常性維持や病気に大きく関わっていることがわかってきました。腸内細菌は細菌種として 1,000 種類以上、その総数は 100 兆個、重さにして 1～2 Kgにも及び、この数は我々の体を構成する全細胞数をはるかに凌ぐ数になります。つまり腸の恒常性、すなわち体の恒常性を保つ要因は腸管細胞だけではなくむしろ腸内細菌が主役と考えられるようになりました。生物は個人個人でまったく異なる腸内細菌叢を持ち体の恒常性を保っています。腸内細菌の変化で個人個人の体調が変化し、また、腸内細菌の差が個人差ともなり得ます¹⁾。

最近、各種疾患において健常者と比べて各種疾患でその細菌叢 (microbiota) 構成が異なっていることが解ってきました (dysbiosis)。そのdysbiosisが炎症性腸疾患をはじめとして、過敏性腸炎、非アルコール性脂肪肝炎、糖尿病、肥満などに関与していることが報告されています。そのなかで特に注目されているのがフソバクテリウム (Fusobacterium) と大腸癌の関係です²⁾。

フソバクテリウムはヒトの腸管の細菌叢では目立つ存在ではなく、また、癌との関連はこれまで考えられていませんでした。Fusobacterium nucleatum は口の中の歯垢に棲んでいて、歯周病の原因菌のひとつ、というふうに今まで医学界で認識されてきた嫌気性細菌です。

フソバクテリウムは、以前より歯周病の発症に関係している事が知られていたのですが、大草ら³⁾によって新たに潰瘍性大腸炎の発症や悪化に関係しているのではないかと指摘されました。潰瘍性大腸炎はもともと自己免疫疾患で、自分の大腸を自分の免疫機能で攻撃する疾患であると考えられてきました。しかし、無菌状態の動物ではこのような病気が発症しなかったり治癒してしまうことより腸内細菌が重要視されるようになりました³⁾。潰瘍性大腸炎の患者さんの大腸組織を調べると多くの細菌が繁殖し、一部粘膜内に侵入しているのがフソバクテリウムでした。本菌の特徴として高濃度の酪酸の分泌が知られているのですが、潰瘍性大腸炎の発症や悪化にフソバクテリウムが分泌する高濃度の酪酸が関係しているのではと考えられています³⁾。

今回、新たに大腸癌の組織からかなり多くのフソバクテリウムが検出され大腸癌の原因としても注目されるという報告論文がなされました⁴⁾。その研究は、大腸癌と正常な大腸組織の両サンプルからそれぞれ全てのDNAとRNAを抽出して、ヒト由来のDNAとRNAのデータを除いて、あとに残った配列データを細菌・ウイルスのDNAとRNAデータベースと照合したもので、フソバクテリウムのデータだけが有意に多く検出されたそうです。大腸癌患者 11 人から採取した組織を調べたところ、大腸癌病変の組織から、同じ患者の正常な大腸組織からよりも、平均で 79 倍量のフソバクテリウム・ヌクレオチド RNA が検出されたそうです。更に、フソバクテリウム・ヌクレオチドだけに絞って感度を上げて、別の 88 組の採取組織 DNA を検出してみたところ、大腸癌病変の組織から

は、同じ患者の正常な大腸組織からよりも平均で415倍の同菌が検出されたそうです。検出されたフソバクテリウム・ヌクレアタムを実験用大腸癌細胞に感染させてみたところ、細胞内への侵入が免疫蛍光抗体法で観察されたそうです。

著者らが考えたことは

- 1) フソバクテリウムが大腸癌の発症や増殖に関わっている
- 2) 大腸癌病変部へフソバクテリウムがやって来てそこで増殖している

もし(1)が真実であるとするれば、フソバクテリウムを除菌する事によって大腸癌発症の予防や大腸癌治療成績の向上が可能となるかも知れません。まさにピロリ菌を除菌することで胃炎と胃がんを予防するが如くです。

また、もし(2)が真実であるとするれば、フソバクテリウムをマーカーとする事によって大腸癌検診における検出率の向上や、フソバクテリウムに人工的に何かを組み込む事によって大腸癌に対する治療法の開発が可能となるかも知れません⁵⁾。

以前から発がんの原因として慢性炎症が重要視され、近年、C型肝炎ウイルス感染と肝臓がん、ヒトパピローマウイルス感染と子宮頸がん、ヘリコバクター・ピロリ(ピロリ菌)感染と胃がん、住血吸虫感染と膀胱がん⁶⁾などの関連が証明されてきましたが、ここにフソバクテリウムが新たに加わることになるかもしれません。

平成28年2月4日

参考文献

- 1) 腸内細菌の変化で痩せられる？

<http://www.nobuokakai.ecnet.jp/nakagawa87.pdf>

- 2) 平山 和宏：腸内細菌の基礎. . モダンメディア 2014；60；307－311 .

- 3) 大草 敏史：腸内細菌叢の消化管疾患への関与 . モダンメディア 2014；60；325－330 .

- 4) Castellarin M et al : Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma.

<http://genome.cshlp.org/content/early/2011/10/05/gr.126516.111.full.pdf+html>

- 5) Antibiotics could protect against bowel cancer

<http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/antibiotics-could-protect-against-bowel-cancer-2372016.html>

- 6) Nature 日本語版

<http://www.natureasia.com/ja-jp/nature/ad-focus/detail/100909/1>