

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	大腸がん外科的治療における腸内環境の変化の解析
Title(English)	
著者(和文)	城間博紹
Author(English)	Hirotsugu Shiroma
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第12269号, 授与年月日:2022年6月30日, 学位の種別:課程博士, 審査員:山田 拓司,伊藤 武彦,北尾 彰朗,本郷 裕一,平沢 敬
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12269号, Conferred date:2022/6/30, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

(論文博士)
(Dissertation Doctorate)

論文要旨

(和文2000字程度)

Dissertation Summary (approx. 2000 characters in Japanese)

報告番号 For administrative use only	乙 第 号	氏 名 Name	城間 博紹
<p>【序論】</p> <p>大腸がんは、がん遺伝子やがん抑制遺伝子に変異が蓄積することで発症・進行する疾患である。日本における大腸がんの罹患数は年々増加しているため、大腸がん外科的治療後の累計患者数も増加傾向にあると予想される。大腸がん外科的治療後の患者は大腸がんのリスクが高いことが報告されている。そのため、外科的治療後の患者の大腸がんのリスクを推定することは重要であると考えられる。近年、腸内細菌は大腸がんの発症・進行に関与しているという報告が多数発表されているが、腸内細菌や代謝産物に対する外科的治療の影響は明らかにされていない。本研究では、85 人の大腸がん患者の外科的治療前と治療から約 1 年後の便を取得し、便に含まれている腸内細菌や代謝産物を統計学的に比較することで、外科的治療後の大腸がんの発症に関与している腸内細菌や代謝産物を特定することを目的とし、腸内細菌や代謝産物に対する外科的治療の影響を明らかにすること、さらには、外科的治療後の患者の大腸がんのリスクを評価することを目指した。</p> <p>【材料・手法】</p> <ol style="list-style-type: none"> データの取得: 内視鏡検査を受ける 620 人の被験者から便を取得した。内視鏡検査の結果、大腸がんと診断された 302 人の患者のうち、85 人の患者は外科的治療により大腸がんを取り除き、約 1 年後に便を取得した。便に含まれている代謝産物を CE-TOF MS(Capillary Electrophoresis Time-of-Flight Mass Spectrometry)を用いて定量することで代謝産物の組成データを取得した。便から抽出された DNA を HiSeq 2500 を用いて whole-genome shotgun シーケンシングすることでメタゲノムリードを取得した。 メタゲノム解析: メタゲノムリードに含まれているクオリティの低いリードや宿主であるヒト由来のリード等を取り除き高精度なリードを取得した。高精度なリードを用いて腸内細菌の系統組成や遺伝子・機能組成データを算出した。 統計解析: 85 人の患者の外科的治療前後の腸内細菌やその遺伝子の相対存在量と代謝産物の量を個人間の対応のあるウィルコクソンの符号順位検定を用いて統計学的に比較し、外科的治療前後で変化する腸内細菌やその遺伝子や代謝産物を特定した。 機械学習: 85 人の大腸がん患者のうち、74 人の大腸がん患者は、外科的治療から約 5 年間の間に大腸がんの前がん病変である多発性腺腫や大腸がんを発症したかどうかを基準に、58 人の大腸がんのリスクが低い患者と 22 人の大腸がんのリスクが高い患者に分類された。245 人の健常者と 61 人の多発性腺腫の患者の腸内環境の組成(腸内細菌の系統組成、遺伝子機能組成、代謝産物の組成)データを用いて、Random forest 法を基盤とした判別器を構築し、大腸がんのリスクが低い患者と高い患者の外科的治療前の腸内環境の組成データを判別器に適用した。大腸がんのリスク 			

が低い患者と高い患者の判別器から得られる確率を比較することで、外科的治療後の大腸がんのリスクを定量化する手法を確立することを目指した。

【結果・考察】

大腸がん患者の外科的治療前後で腸内細菌叢や代謝産物は大きく変化することが確認された。大腸がんの進行に従って量が高くなる腸内細菌や代謝産物は、外科的治療後の患者で減少したことが確認された。これらの変化は、外科的治療により大腸がんの進行に起因する腸内環境が改善されたことを反映している可能性が示唆された。一方で、大腸がんの発症との関連性が示唆されているデオキシコール酸とコール酸からデオキシコール酸に変換する腸内細菌の遺伝子とその生成菌は外科的治療後に増加したことが確認された。この結果から、外科的治療後の患者は腸内細菌に由来する大腸がんのリスクが高い可能性が示唆された。そのため、腸内環境を対象とした介入の必要性が示唆された。デオキシコール酸等の胆汁酸が外科的治療前後で変化したメカニズムを解明するために、大腸がん患者を再建法毎に層別化(右側大腸がん患者、左側大腸がん患者)して、胆汁酸代謝と関連する腸内細菌や代謝産物の外科的治療前後の変化を調査した。右側大腸がん外科的治療後の患者では、胆汁酸の再吸収を担う回腸末端の一部を切除したことにより多くの胆汁酸が再吸収されずに大腸内に流入したため、定量できた全ての胆汁酸が増加したことが示唆された。左側大腸がん外科的治療後の患者においてコール酸が増加したメカニズムを明らかにすることはできなかったが、コール酸の量が多くなったため、デオキシコール酸生成菌の活性が高くなった結果、デオキシコール酸の量が増加した可能性が示唆された。そのため、コール酸の量を減少させることは、デオキシコール酸の量を減少させるためのターゲットの1つになり得ることが示唆された。本研究では、腸内環境の組成データから外科的治療後の大腸がんのリスクを推定する手法を開発した。大腸がんのリスクが低い患者と高い患者の外科的治療前の腸内環境の組成データを判別器に適用することで得られた確率は、大腸がんのリスクが低い患者と比較して、大腸がんのリスクが高い患者で高いことが確認された。以上のことから、この手法を用いることで外科的治療後の患者の腸内環境に由来する大腸がんのリスクを推定できる可能性が示唆された。

備考：論文要旨は、和文2000字と英文300語を1部ずつ提出するか、もしくは英文800語を1部提出してください。

Note: Dissertation summaries must be written in either of the following formats: (A) both in Japanese (approx. 2000 characters) and in English (approx. 300 words), or (B) in English (approx. 800 words).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ（T2R2）にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Important: Dissertation summaries will be published online on the Tokyo Tech Research Repository (T2R2). Do not include information treated as confidential under certain circumstances.

(論文博士)
(Dissertation Doctorate)

論文要旨 (英文)

(300語程度)

Dissertation Summary (approx. 300 words in English)

報告番号 For administrative use only	乙 第 号	氏 名 Name	Hirotsugu Shiroma
<p>Background & Aims: The gut microbiome and metabolites are associated with colorectal cancer (CRC) progression and carcinogenesis. Postoperative CRC patients are reported to be at an increased CRC risk; however, how gut microbiome and metabolites are related to CRC risk in postoperative patients remains only partially understood. We investigated the influence of surgery on gut microbiota and metabolites.</p> <p>Methods: We collected 170 fecal samples from 85 CRC patients in pre- and approximately one year postsurgery status, and performed shotgun metagenomic sequencing and capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry-based metabolomics analysis and compared pre- and postsurgery status. We developed methods to estimate postoperative CRC risk based on the gut microbiome and metabolomic compositions using a random forest machine-learning algorithm that classifies large adenoma or early-stage CRC and healthy controls.</p> <p>Results & Discussion: Gut microbiota and metabolomics compositions were significantly different between pre- and postsurgery. CRC-associated bacteria and metabolites were significantly decreased after surgery, which may be reflected in the improvement in cancerous intestinal conditions. On the other hand, carcinogenesis-associated deoxycholate, its associated biosynthetic genes, and the contributing bacterium were significantly increased, suggesting that the surgery incompletely recovers cancerous intestinal conditions. The differences in the type of operation (right-sided or left-sided) were associated with bile acid metabolism. Glycocholate, one of the primary bile acids was significantly increased in post-right-sided operation, which might be resulted in the inhibition of bile acid reabsorption. Deoxycholate, its associated biosynthetic genes, and the contributing bacterium were significantly increased in only post-left-sided operation. We applied estimation of postoperative CRC risk methods to compare the estimated CRC risk which is according to the presence of large adenoma or tumors after 5 years postsurgery.</p> <p>Conclusions: Overall, our results show that the gut microbiome and metabolites dynamically change from pre- to postsurgery. In postoperative CRC patients, potential CRC risk derived from gut microbiome and metabolites still remains, which indicates the importance of follow-up assessments.</p>			

備考：論文要旨は、和文2000字と英文300語を1部ずつ提出するか、もしくは英文800語を1部提出してください。

Note: Dissertation summaries must be written in either of the following formats: (A) both in Japanese (approx. 2000 characters) and in English (approx. 300 words), or (B) in English (approx. 800 words).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ (T2R2) にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Important: Dissertation summaries will be published online on the Tokyo Tech Research Repository (T2R2). Do not include information treated as confidential under certain circumstances.