

-千里ライフサイエンス新適塾-

「難病への挑戦」第40回会合

# 「腸内細菌叢とがん」

**講師** 大谷 直子 (おおたに なおこ)

大阪市立大学大学院医学研究科 分子生体医学講座 病態生理学 教授

**日時** 2019年11月7日(木) 18:00~20:00

**場所** 千里ライフサイエンスセンタービル

講演会 6階 千里ルームA (18:00~19:00)

懇親会 6階 千里ルームB (19:00~20:00)

講演・懇親会ともに参加費無料

## コーディネーター

菊池 章 (大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授)

山下 俊英 (大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授)

主催:公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: [dsp-2019@senri-life.or.jp](mailto:dsp-2019@senri-life.or.jp) Tel:06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

## 【要旨】

### 『腸内細菌とがん』

ヒトの腸内には 500 種類以上、数にして 100 兆個以上の腸内細菌が存在するといわれており、腸内細菌は宿主が代謝できない物質を代謝したり、宿主の免疫システムを調節して宿主と共生している。近年、次世代シーケンサーによる大量のシーケンシングやメタボローム解析技術といった網羅的解析技術の発達により、菌を単離できなくても、菌に由来する DNA の塩基配列により菌を分類したり、菌による代謝物の種類を明らかにできるようになってきた。そして、その腸内細菌が産生する代謝物は、宿主の病態に様々な影響を及ぼしていることが明らかになってきている。腸内細菌により発癌の影響を受ける標的臓器は、腸管はもちろんのこと、腸管以外の全身の臓器も腸内細菌の代謝物や菌体成分等に曝され、影響を受けていることが次々と報告されている。特に肝臓は、腸管から吸収されたそれらの物質が門脈を通じて 90%以上が肝臓に運ばれ、その後一部は胆汁中に排出され、また再び腸管から再吸収される腸肝循環という循環を介して、長期にわたって腸内細菌の影響を受ける臓器であると考えられる。今回、腸肝循環により肝臓に影響を及ぼす菌体構成成分や腸内細菌代謝物による肥満関連肝がんの進展メカニズムの一端を明らかにした。

私たちは DMBA を用いた全身性の発癌マウスモデルを用いた研究により、高脂肪食摂取により肥満したマウスにおいて肝がんの発症が著しく促進されることを見出した。そして、詳細な解析の結果、二次胆汁酸であるデオキシコール酸を産生するグラム陽性腸内細菌が肥満により増加することで、腸肝循環により肝臓に運ばれたデオキシコール酸が、肝臓の間質に存在する肝星細胞の細胞老化を誘導することがわかった。細胞老化した肝星細胞は、同時に細胞老化随伴分泌現象（SASP, senescence-associated secretory phenotype）を生じ、様々な炎症性サイトカインやケモカイン、プロテアーゼや増殖因子等の分泌を促進することで、肝がん促進的ながん微小環境を形成することを見出した。しかし、細胞老化を起こした肝星細胞から分泌される因子が、どのような機構を介して肝癌を促進するのかについては、不明のままであった。この肥満誘導性肝がんのマウスモデルでは肥満によりグラム陽性菌が著しく増加するため、今回、私たちはグラム陽性菌の細胞壁成分であるリポタイコ酸(LTA)を認識する TLR2 に注目した。その結果、肥満した TLR2 欠損マウスで肝癌の形成が著しく抑制された。デオキシコール酸により細胞老化した肝星細胞では LTA の反応性が著しく上昇しており、この肥満モデルにおいては LTA-TLR2 を介する経路が SASP を促進することがわかった。また、腫瘍部に著しく蓄積する脂質に着目したところ、アラキドン酸のシクロオキシゲナーゼ経路の代謝物、プロスタグランジン類が腫瘍部で過剰産生されていた。LTA-TLR2 経路により、シクロオキシゲナーゼ 2（COX-2）の発現も著しく上昇していたためであると考えられた。次に、肝がん微小環境における免疫細胞に着目し、プロスタグランジン類の作用について詳細を検討した結果、PGE<sub>2</sub> が免疫細胞上の EP4 レセプターを介して、抗腫瘍免疫を抑制し、肝がんの進展に寄与することがわかった。この機構はヒトの NASH 肝がんの一部でも認められ、ヒトにおいても同様の機構が働いている可能性が示唆された。

## 【講師略歴】

- 1988年 京都府立医科大学 医学部医学科 卒業  
1988年 JR 大阪鉄道病院 内科臨床研修 (消化器内科医員)  
1995年 京都府立医科大学大学院 医学研究科 博士課程修了 医学博士  
1995年 京都府立医科大学 医学部医学科 公衆衛生学教室助手  
1998年 英国 University of Manchester, Paterson Institute for Cancer Research  
Cell cycle group, Post-doctoral fellow  
2003年 徳島大学ゲノム機能研究センター 講師 (2005年より助教授)  
2008年 公益財団法人がん研究会 がん研究所がん生物部 主任研究員  
2011年 独立行政法人 科学技術振興機構 さきがけ研究者 兼任 (~2016年)  
2014年 東京理科大学 理工学部 応用生物科学科 教授  
2017年 大阪市立大学大学院医学研究科 病態生理学 教授 (現在に至る)

### 専門: 分子腫瘍学

特にイギリスに留学以降、がん抑制機構としての「細胞老化」に着目した研究を行ってきた。最近では個体における細胞老化と細胞老化による炎症の分子メカニズムの解明に取り組み、肥満誘導性肝がんの発症を促進する癌微小環境に細胞老化と炎症が関与することを見出し報告した。

### 受賞:

- 2017年 第1回 日本癌学会女性科学者賞  
2014年 第19回 日本女性科学者の会 奨励賞  
2012年 科学研究費審査委員 表彰  
2003年 上村修三郎がん研究奨励賞  
1997年 井上科学振興財団 井上研究奨励賞  
1995年 京都府立医科大学 青蓮賞

### 所属学会:

日本癌学会 評議員、日本がん分子標的治療学会 評議員、  
日本分子生物学会 会員、日本生理学会 会員、日本免疫学会 会員

## 【主要論文】

1. Takahashi A, Loo TM, Okada R, Kamachi F, Watanabe Y, Wakita M, Watanabe S, Kawamoto S, Miyata K, Barber GN, Ohtani N, Hara E. Downregulation of cytoplasmic DNases is implicated in cytoplasmic DNA accumulation and SASP in senescent cells. **Nature Communications** 9:1249. doi: 10.1038/s41467-018-03555-8. (2018)

2. Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, Yoshimoto S, Kanda H, Arai Y, Nakajima-Takagi Y, Iwama A, Koga T, Sugimoto Y, Ozawa T, Nakamura M, Kumagai M, Watashi K, Taketo MM, Aoki T, Narumiya S, Oshima M, Arita M, Hara E, Ohtani N. Gut Microbiota Promotes Obesity-Associated Liver Cancer through PGE2-Mediated Suppression of Antitumor Immunity. **Cancer Discovery** 7, 522-538 (2017)  
doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0932.
3. Sato S, Kawamata Y, Takahashi A, Imai Y, Hanyu A, Okuma A, Takasugi M, Yamakoshi K, Sorimachi H, Kanda H, Ishikawa Y, Sone S, Nishioka Y, Ohtani N, Hara E. Ablation of the p16INK4a tumour suppressor reverses ageing phenotypes of klotho mice. **Nature Communications** 6, 7035 (2015)
4. Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, Rodier F, Toussaint W, Mitchell JR, Laberge R-M, Jan Vijg J, Van Steeg H, Dollé MET, Hoeijmakers JHJ, de Bruin A, Hara E, Campisi J. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. **Developmental Cell** 31,722-33. (2014)
5. Johmura Y, Shimada M, Misaki T, Naiki-Ito A, Miyoshi H, Motoyama N, Ohtani N, Hara E, Nakamura M, Morita A, Takahashi S, Nakanishi M. Necessary and Sufficient Role for a Mitosis Skip in Senescence Induction. **Molecular Cell** 55, 1–12, (2014)
6. Imai Y, Takahashi A, Hanyuu A, Hori S, Sato S, Naka K, Hirao A, Ohtani N, Hara E. Crosstalk between the RB-pathway and AKT signaling forms a Quiescence-Senescence switch. **Cell Reports** 7:194-207, (2014)
7. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, Iwakura Y, Oshima K, Morita H, Hattori M, Honda K, Ishikawa Y, Hara E, Ohtani N. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. **Nature** 499,97-101 (2013)
8. Takahashi A, Imai Y, Yamakoshi K, Kuninaka S, Ohtani N, Yoshimoto S, Hori S, Tachibana M, Anderton E, Takeuchi T, Shinkai Y, Peters G, Saya H, Hara E. DNA Damage Signaling Triggers Degradation of Histone Methyltransferases through APC/CCdh1 in Senescent Cells. **Molecular Cell** 45, 123-131 (2012).

◇ 著作権法に基づき、講演の映像・音声、ならびに講演要旨は、ブログ・SNS への掲載等へ、複製または転用するなど、二次利用することを禁じます。