

ヒト腸内環境ビッグデータを基軸とした Microbiome-based Precision Medicine

2021.12.01

ビッグデータ 基盤

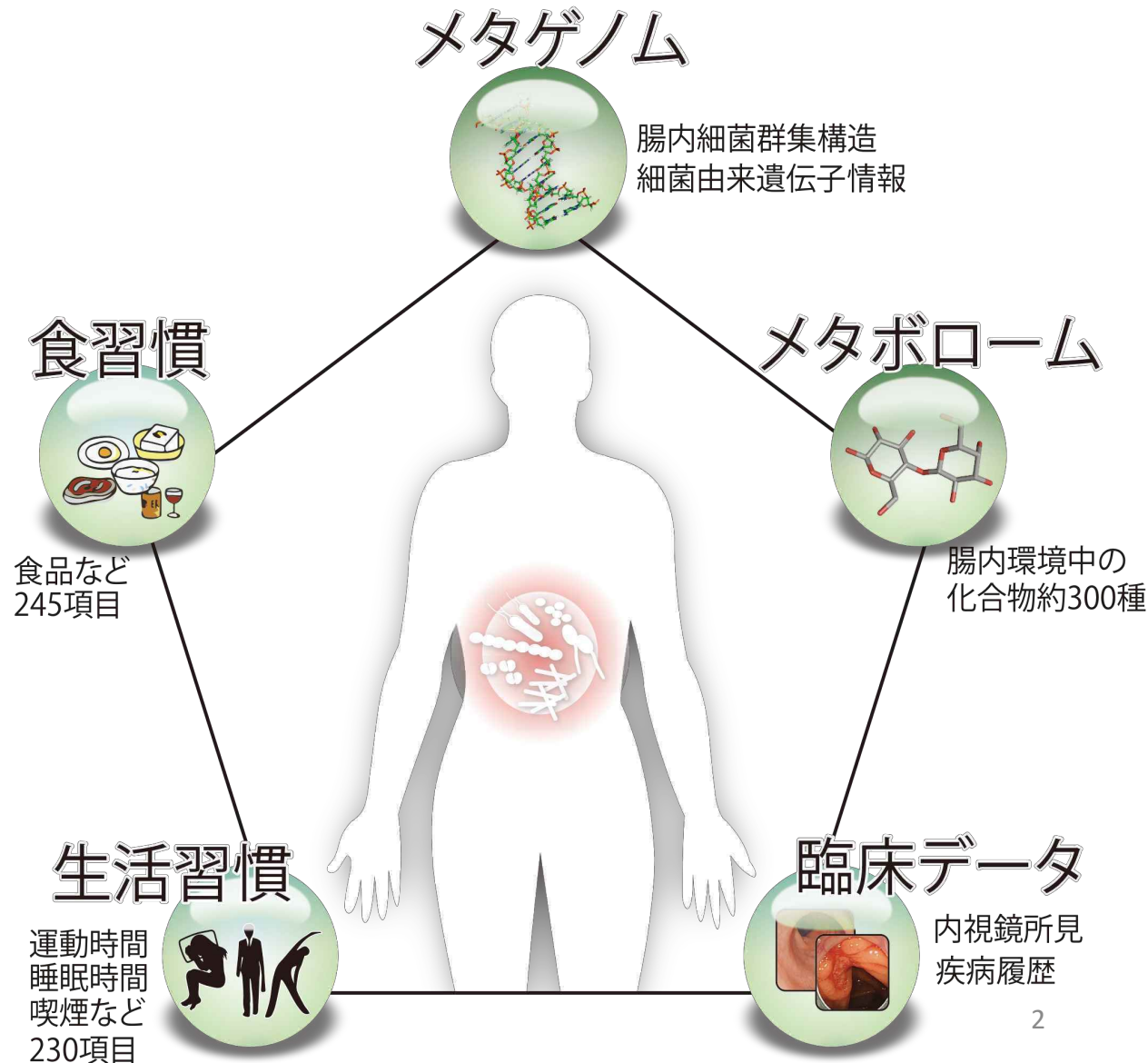
東京工業大学 山田 拓司



Tokyo Institute of Technology,
School of Life Science and Technology

背景

ヒト腸内環境 ビッグデータ





ヒト腸内環境ビッグデータを基軸とした Microbiome-based Precision Medicine

効果のある抗がん剤の選定
薬剤副作用の有無の選定

アウトライン

1. ヒト腸内環境データベースの構築
2. 腸内環境データとしての新たな特徴抽出
3. 応用事例

データベースの拡張

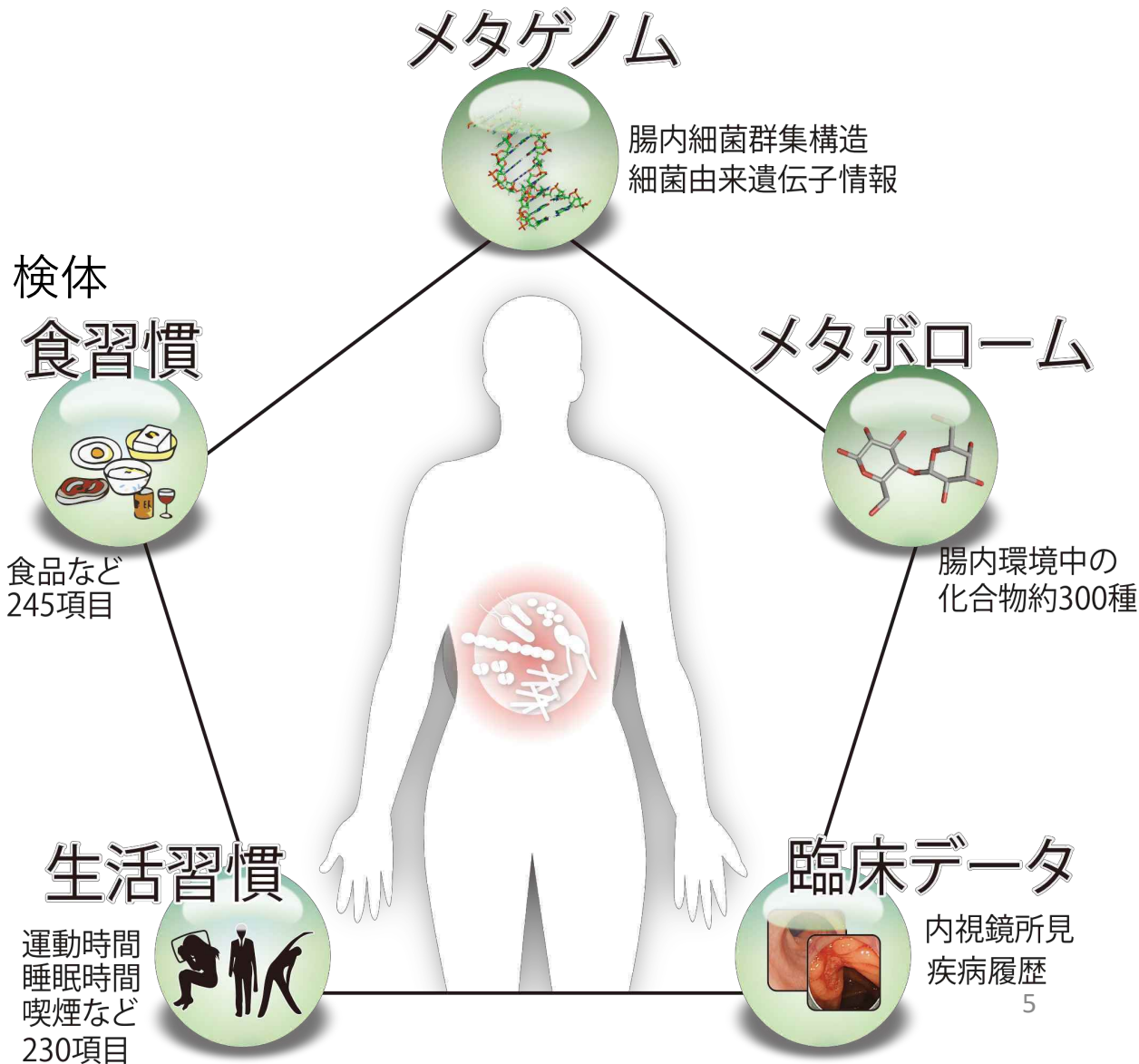
3,889

(時系列: 1,500 検体)

メタゲノム: 1,650

メタボローム: 1,650

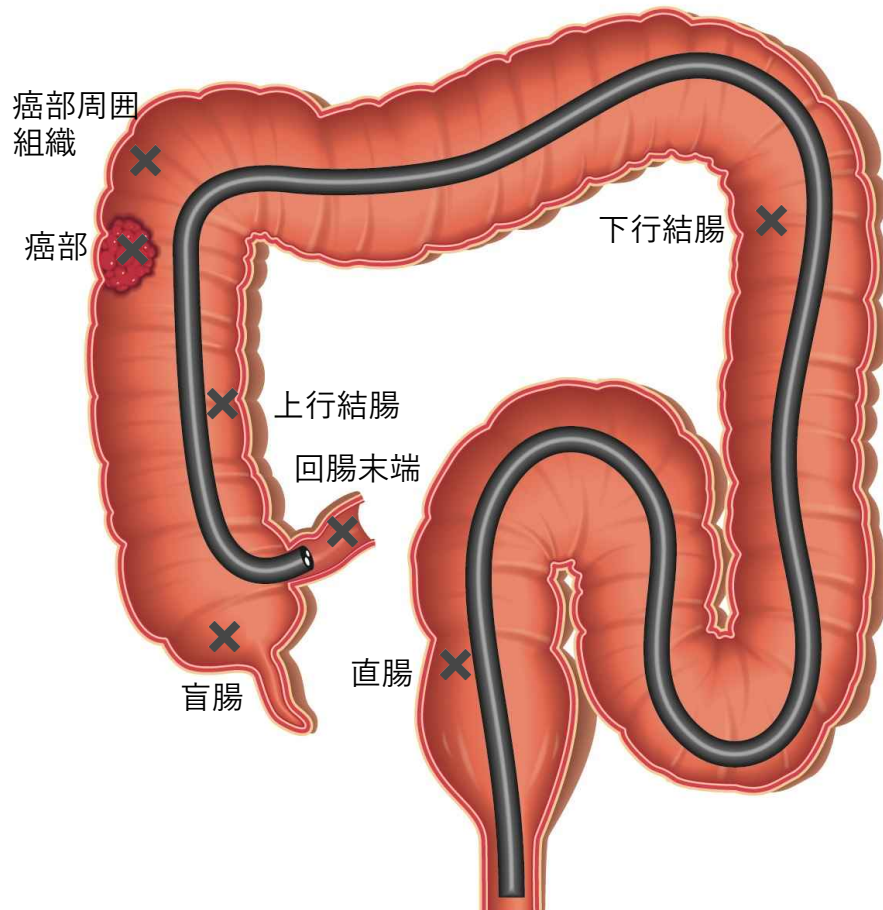
生検サンプル: 570



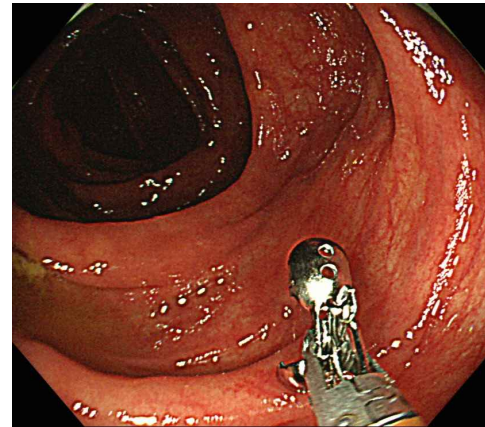
小腸・大腸ステップバイオプシー

大腸内視鏡（大腸カメラ）を用いた組織生検検体の収集（回腸末端，盲腸，上行結腸，下行結腸と直腸の5箇所各部位から2個ずつ，癌患者では癌部と癌部から約2cm離れた正常粘膜も追加）→ **既に570人分**をセットとして保管している。

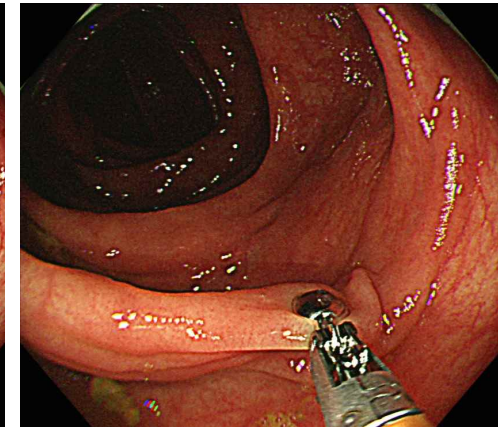
新たな研究開発アプローチ：**世界初の生検バンキング**



生検前
(鉗子を開けたところ)



生検中
(鉗子で挟んだところ)

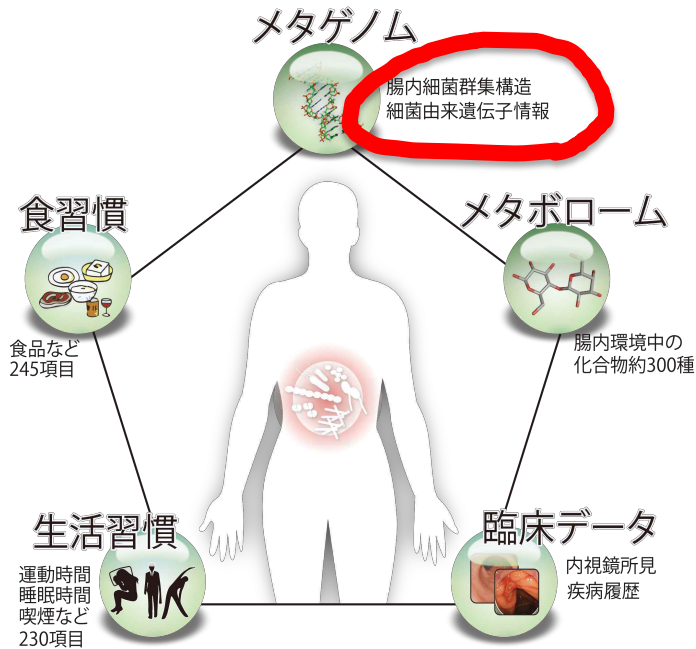


- レパトア解析
- RNA-SeqやCIBERSORT等を用いた免疫細胞プロファイリング
- メタゲノム解析
- メタボローム解析
- 大腸癌の遺伝子プロファイリングなど

アウトライン

1. データベースの構築と拡張
2. 腸内環境データとしての新たな特徴抽出
3. 応用事例

腸内環境の新たな指標



- 細菌組成（属、種）
- 遺伝子組成
- Metagenomic Assembled Genome
- Kmer頻度分布
- 細菌生育速度推定
- ファージ（ウイルス）組成
- 食品由来成分
- 酵素遺伝子

検出可能種：59 植物種, 29 動物種, 6 真菌

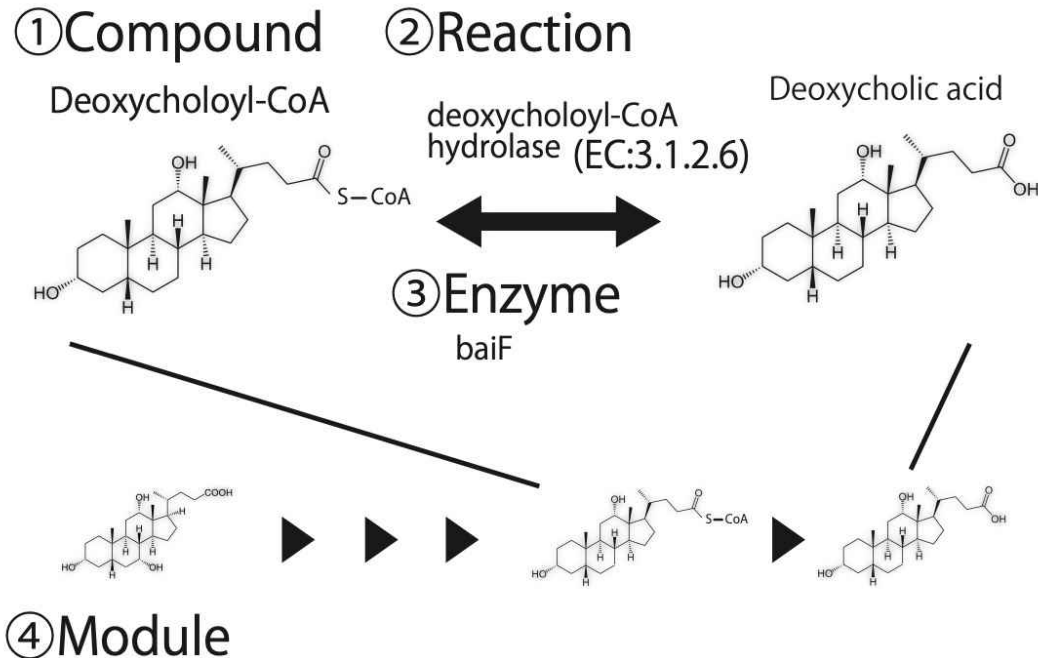
(一部抜粋)

NCBI_taxid	学名	食品名	一般名	カテゴリ
3750	Malus domestica	Apple	apple; pear	Plant
4641	Musa acuminata	Banana	banana	Plant
4442	Camellia sinensis	Tea	tea	Plant
3847	Glycine max	Soybean	soybean	Plant
3712	Brassica oleracea	Brassica	cabbage, broccoli, cauliflower	Plant
4530	Oryza sativa	Rice	rice	Plant
4550	Secale cereale	Wheat	rye; wheat	Plant
3617	Fagopyrum esculentum	Wheat	buckwheat	Plant
4217	Arctium lappa	Burdock	burdock root	Plant
13443	Coffea arabica	Coffee	coffee	Plant
4039	Daucus carota	Carrot	carrot	Plant
3711	Brassica rapa	Cabbage	Chinese cabbage	Plant
4683	Allium tuberosum	Chive	Chinese chive	Plant
3641	Theobroma cacao	Cocoa	chocolate	Plant
159033	Citrus aurantiifolia	Citrus	key lime; sweet orange; grapefruit; lemon	Plant
9825	Sus domesticus	Swine	swine; pork	Animal
8232	Sarda sarda	Bonito	bonito	Animal
9913	Bos taurus	Cattle	beef; cattle	Animal
8161	Seriola quinqueradiata	Buri	japanese amberjack (buri/hamachi)	Animal
80720	Gadus macrocephalus	Cod	codfish; tara; pacific cod	Animal
7937	Anguilla japonica	Eel	japanese eel	Animal
9031	Gallus gallus	Chicken	chicken	Animal
83875	Trachurus japonicus	Mackerel	japanese horse mackerel	Animal
6645	Octopus vulgaris	Octopus	octopus	Animal
5353	Lentinula edodes	Shiitake	shiitake	Fungi
47721	Lyophyllum shimeji	Shimeji	shimeji; hon shimeji	Fungi



Query your meta-data

酵素遺伝子のデータセット Enteropathwayの構築



⑤Annotation

Secondary bile acids, produced solely by intestinal bacteria, can accumulate to high levels in the enterohepatic circulation of some individuals and may contribute to the pathogenesis of colon cancer, gallstones, and other gastrointestinal diseases.

⑥Species

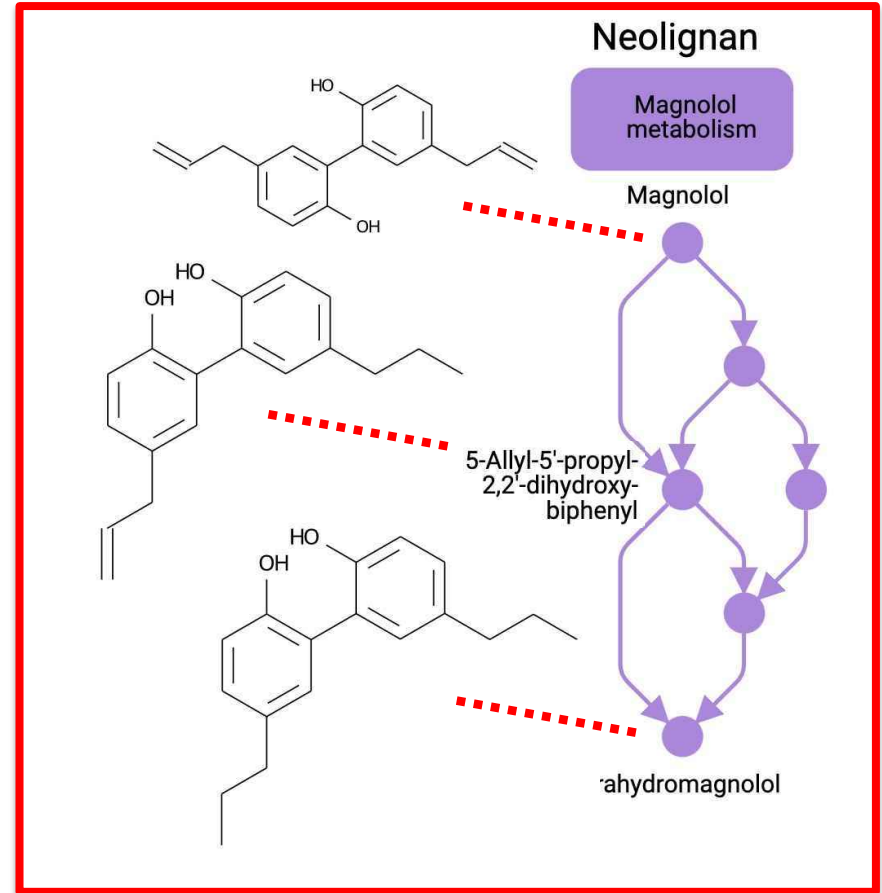
Bacteroides fragilis, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Listeria monocytogenes*

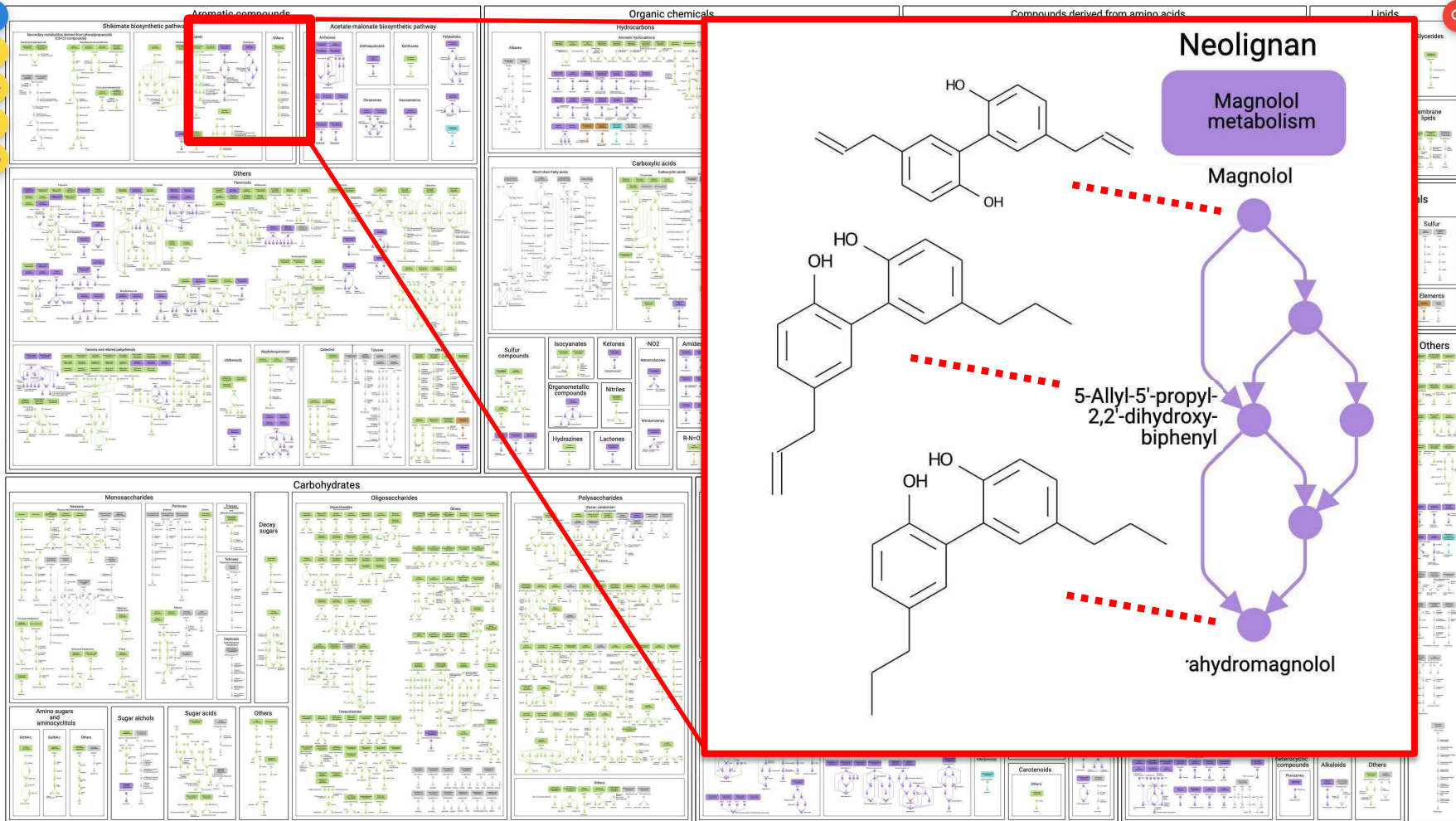
⑦Reference

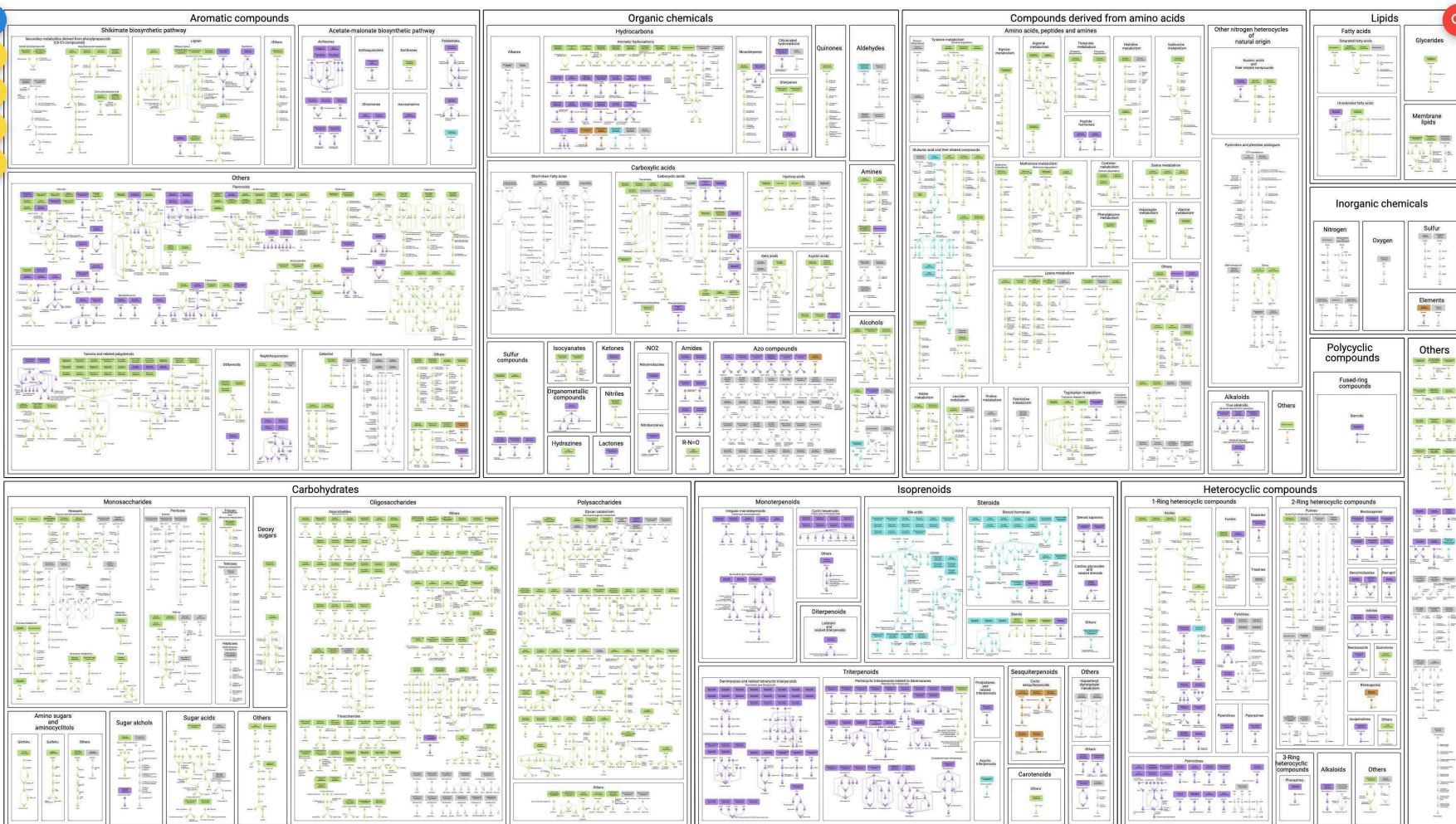
J Lipid Res. 2006 Feb;47(2):241-59.

酵素遺伝子のデータセット Enteropathwayの構築

機能モジュールの例







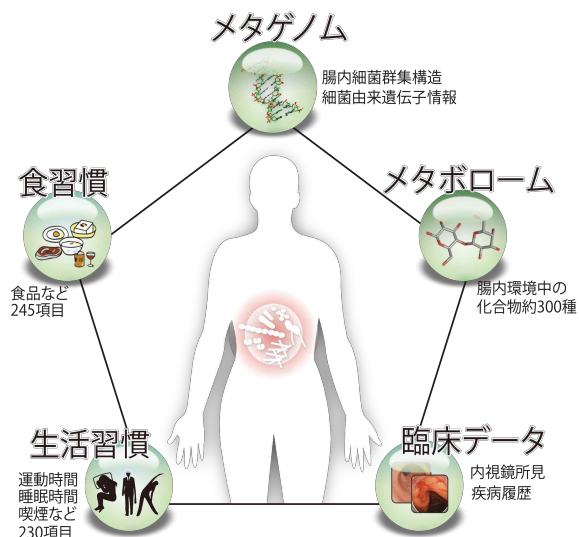
酵素遺伝子のデータセット Enteropathwayの構築

Enteropathwayデータベースは
独自の機能リファレンスを持っている

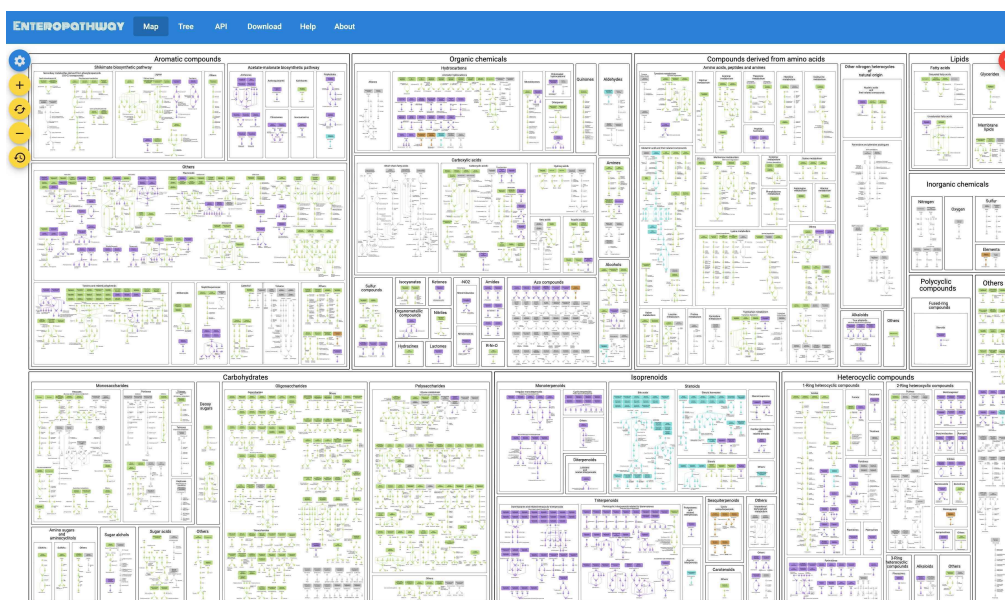
	Enteropathway独自		KEGGデータベースに格納されている	合計
	遺伝子あり	遺伝子未知		
酵素反応	523	1543	1619	3685
機能単位 (Modules)	760		138	898



Query your meta-data



Enteropathway



- Metagenomic Assembled Genome
- Kmer頻度分布
- ファージ（ウイルス）組成
- 生育速度推定
- 食品由来成分

- 酵素反応モジュール

アウトライン

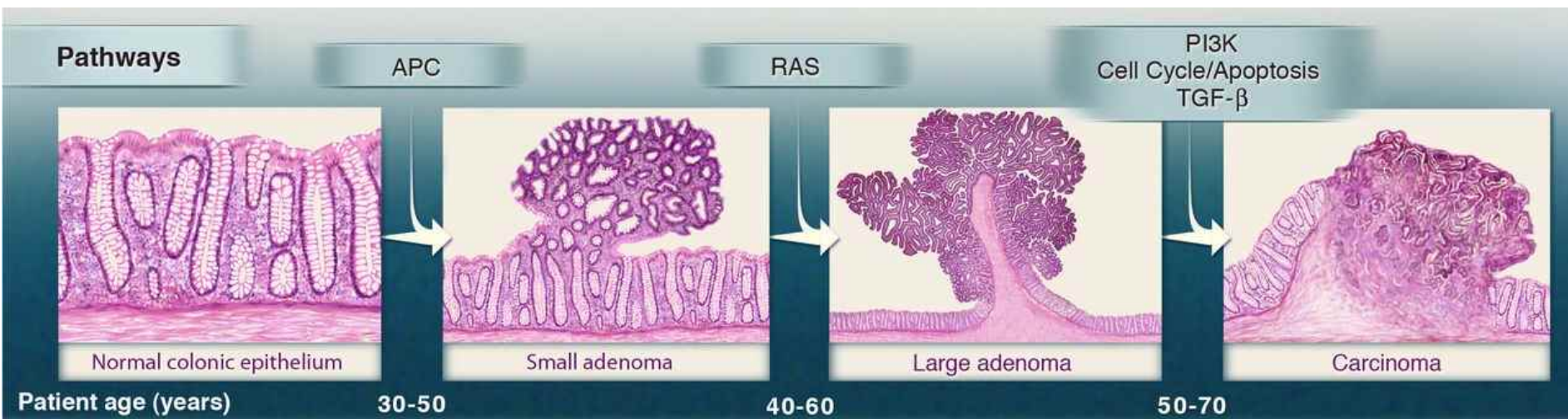
1. データベースの構築と拡張
2. 腸内環境データとしての新たな特徴抽出
3. 応用事例

応用研究事例①

大腸がん発がんにおける 腸内環境のダイナミクス

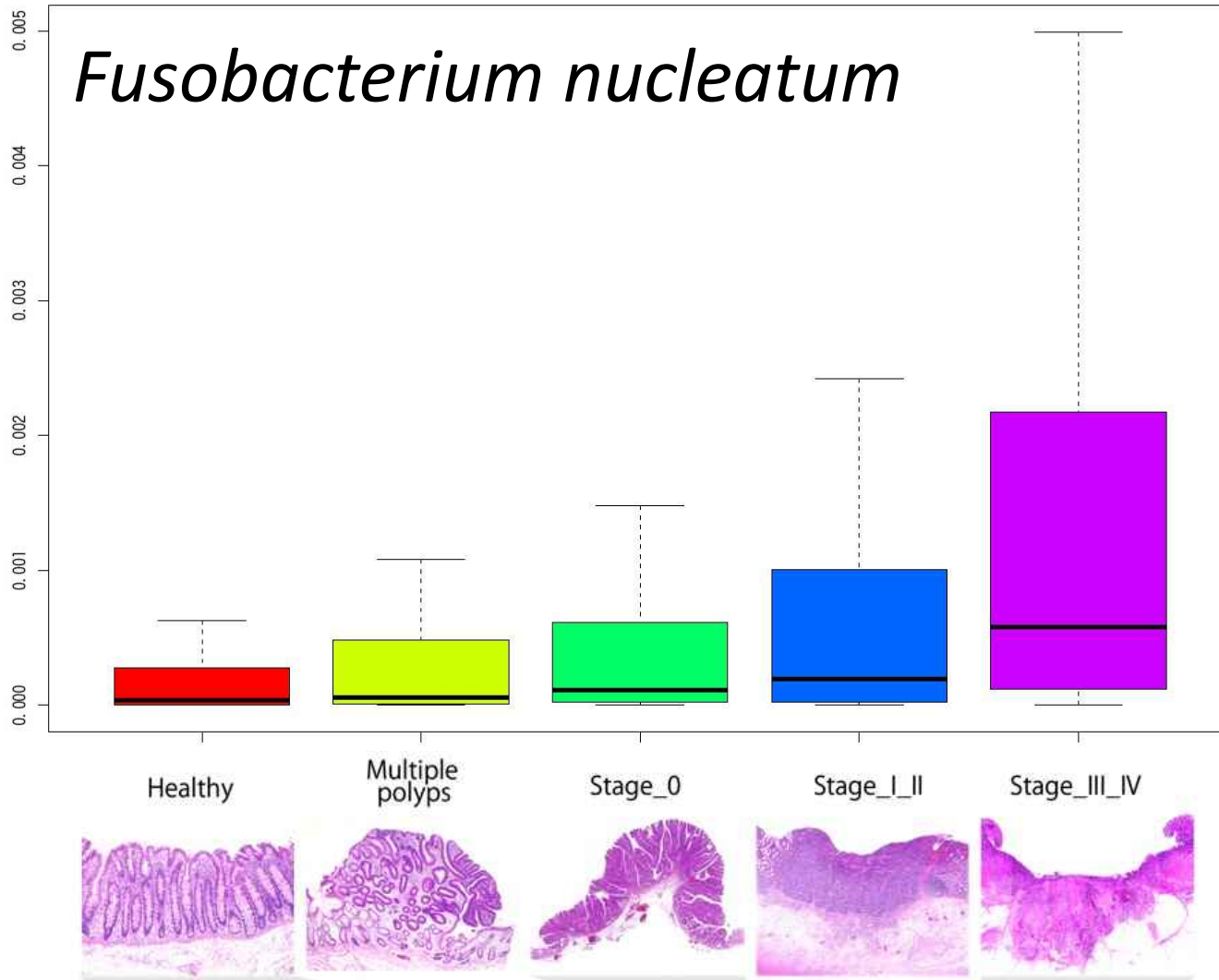
－ 大腸がんの早期発見と予防にむけて －

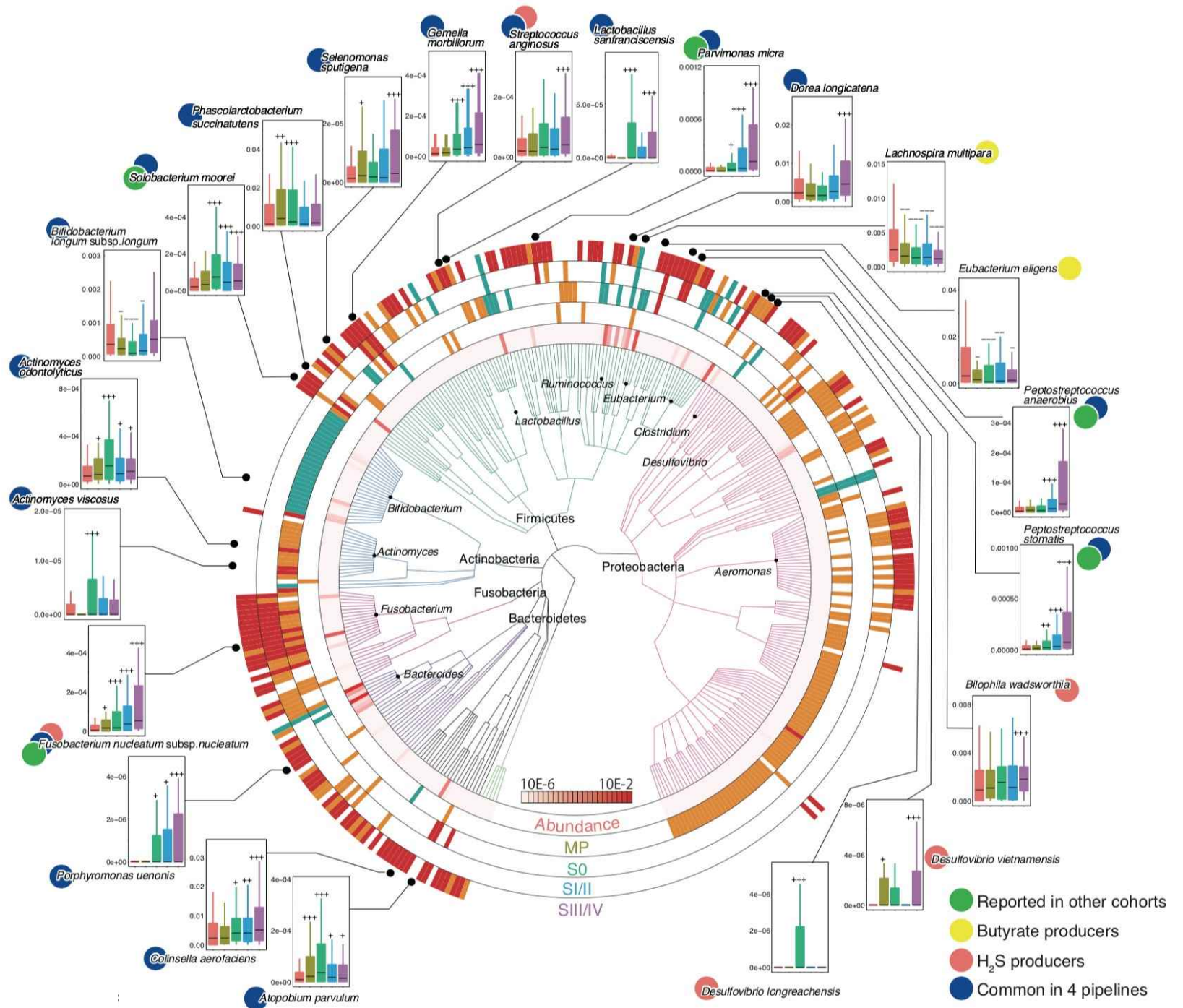
がんは遺伝的な疾患



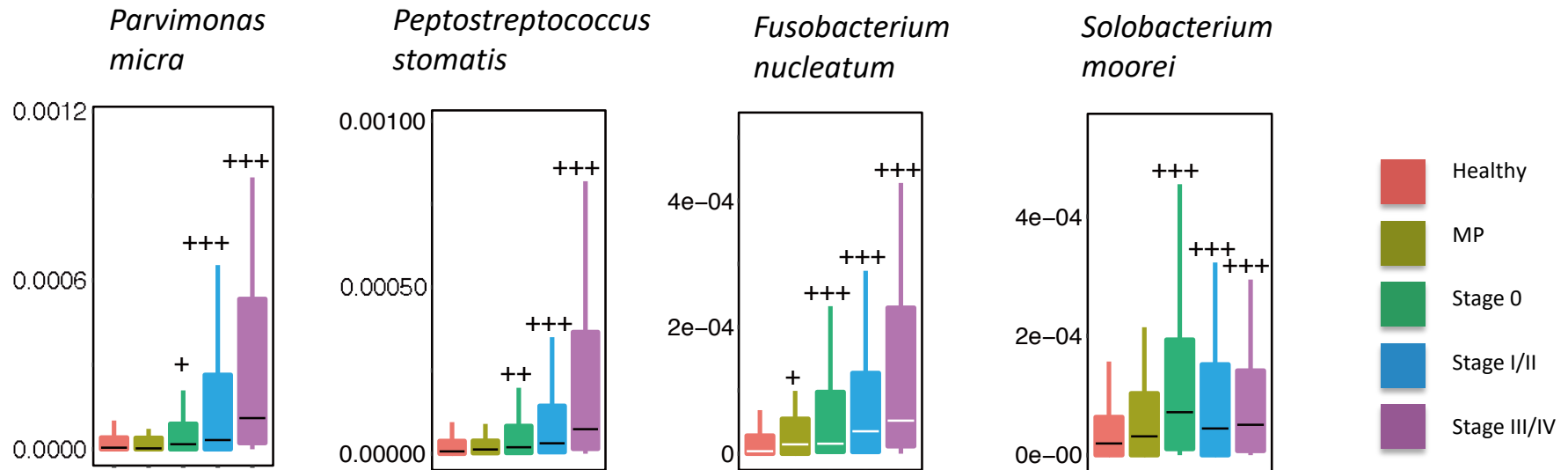
Vogelstein B., et al., Science 339:1546-58, 2013

大腸がん関連細菌



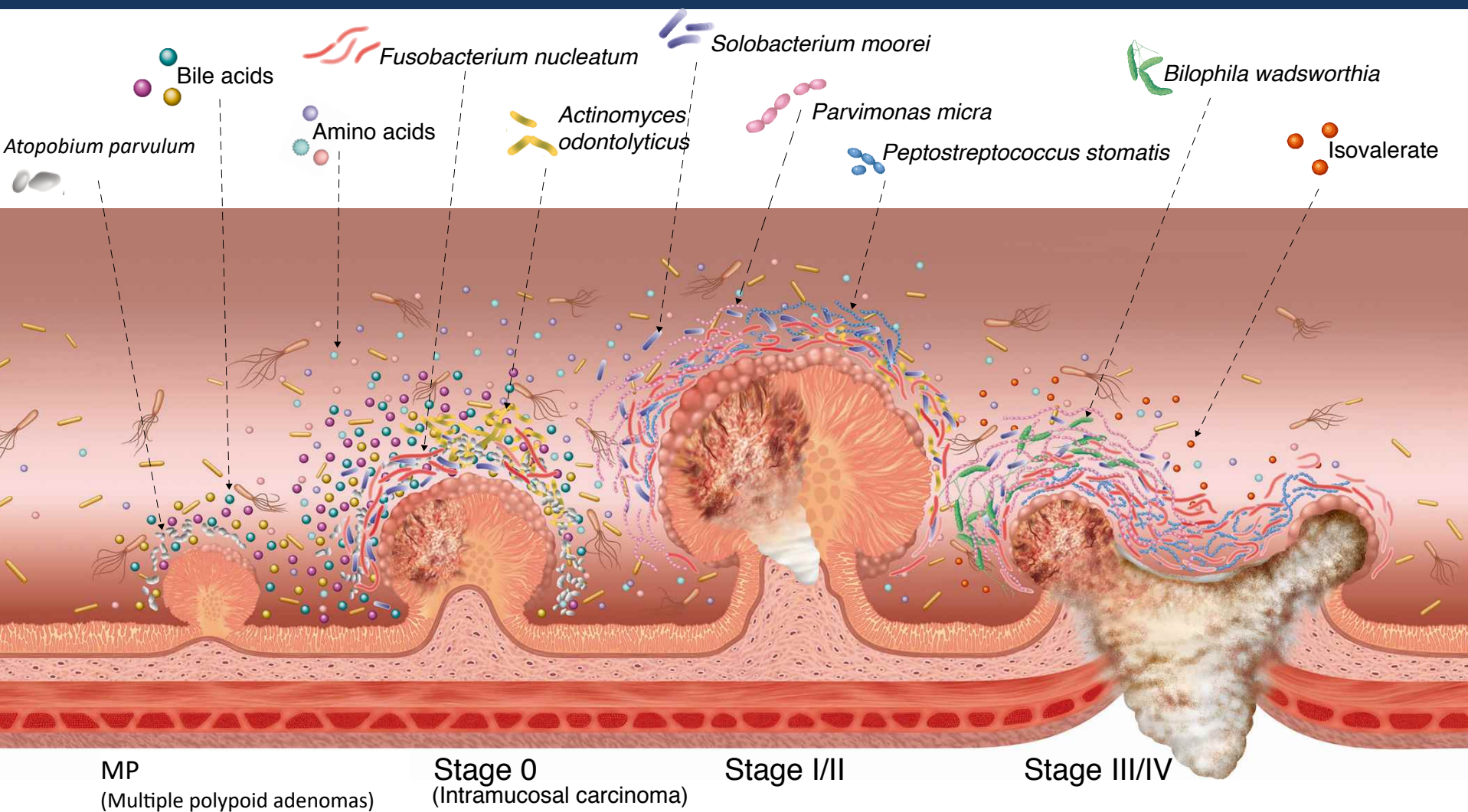


大腸がん関連細菌



+++ (P<0.01), ++ (P<0.01), + (P<0.005), higher in case;
-- (P<0.01), - (P<0.005), lower in case
on one-sided Mann-Whitney *U* test.

がんは遺伝かつ腸内環境関連疾患

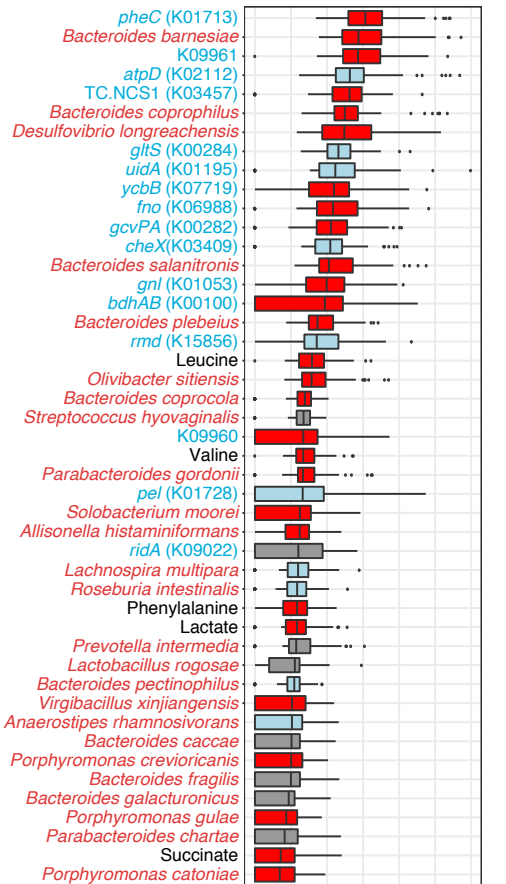


Nature Medicine **25**, 968–976 (2019)

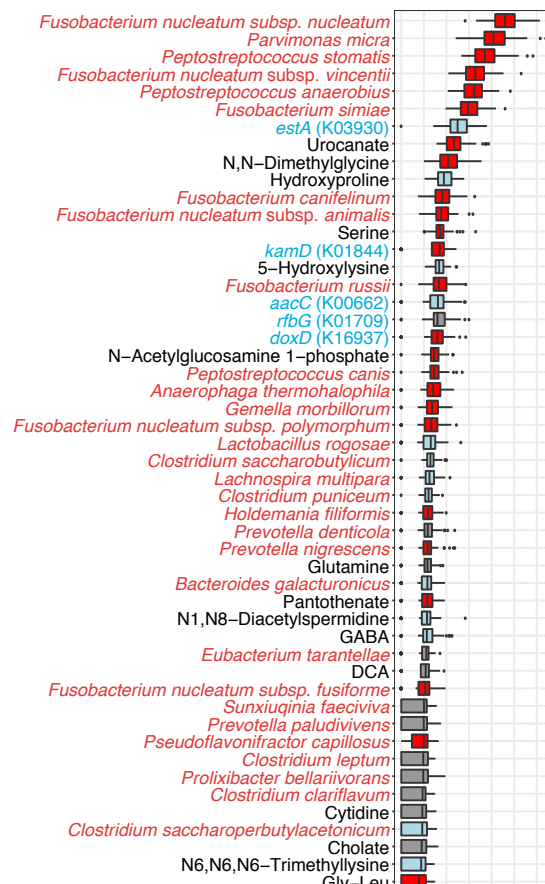
Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer

腸内環境データベースから得た 超早期大腸がんマーカー

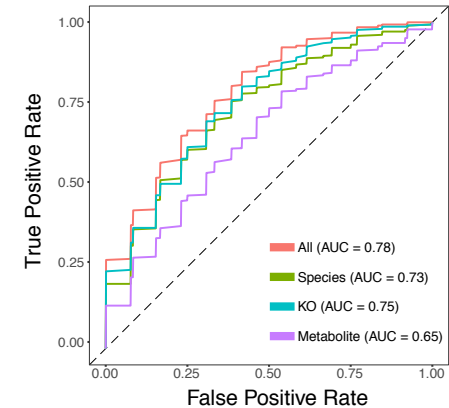
Stage 0



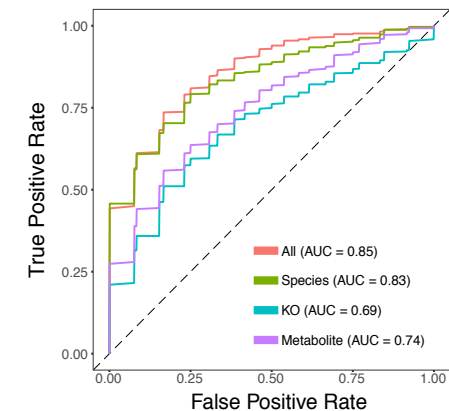
Stage III/IV



Stage 0



Stage III/IV



報告論文実績

Nature Medicine **25**, 679–689 (2019)

Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer

Nature Medicine **25**, 667–678 (2019)

Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross-cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation

Nature Medicine **25**, 968–976 (2019)

Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer

Nature Medicine **27**, 1885–1892 (2021).

Reporting guidelines for human microbiome research: the STORMS checklist.

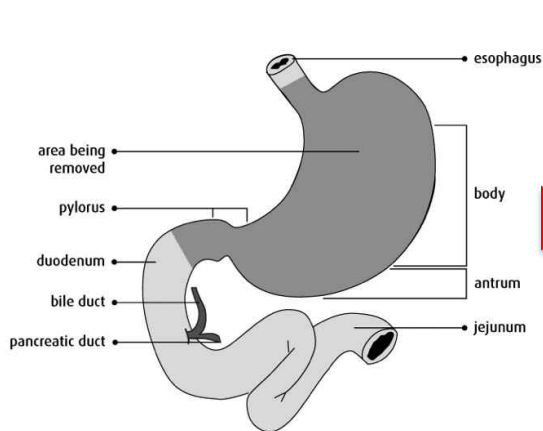
胃切除による 腸内環境変化

－ 胃切除後の合併疾患の克服へ －

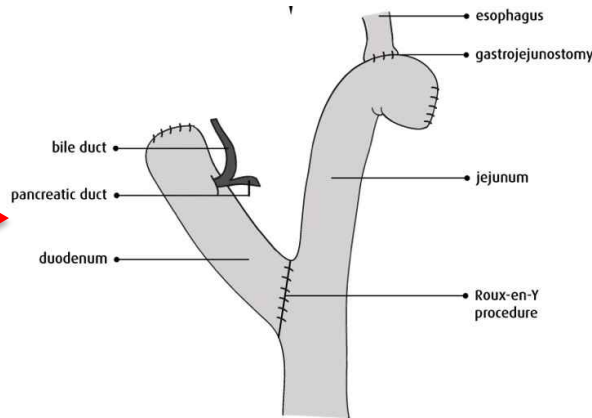
研究概要

胃がん治療としての 胃切除

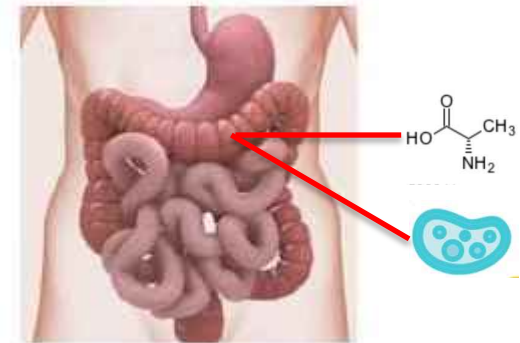
Total Gastrectomy



消化管構造の再建



胃切除患者と健常人の間
における
腸内細菌、代謝物質、遺伝
子の比較



Source: American Cancer Society. (2014, May 20). *Stomach Cancer*. Atlanta, GA: American Cancer Society. Retrieved from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003141-pdf.pdf>.

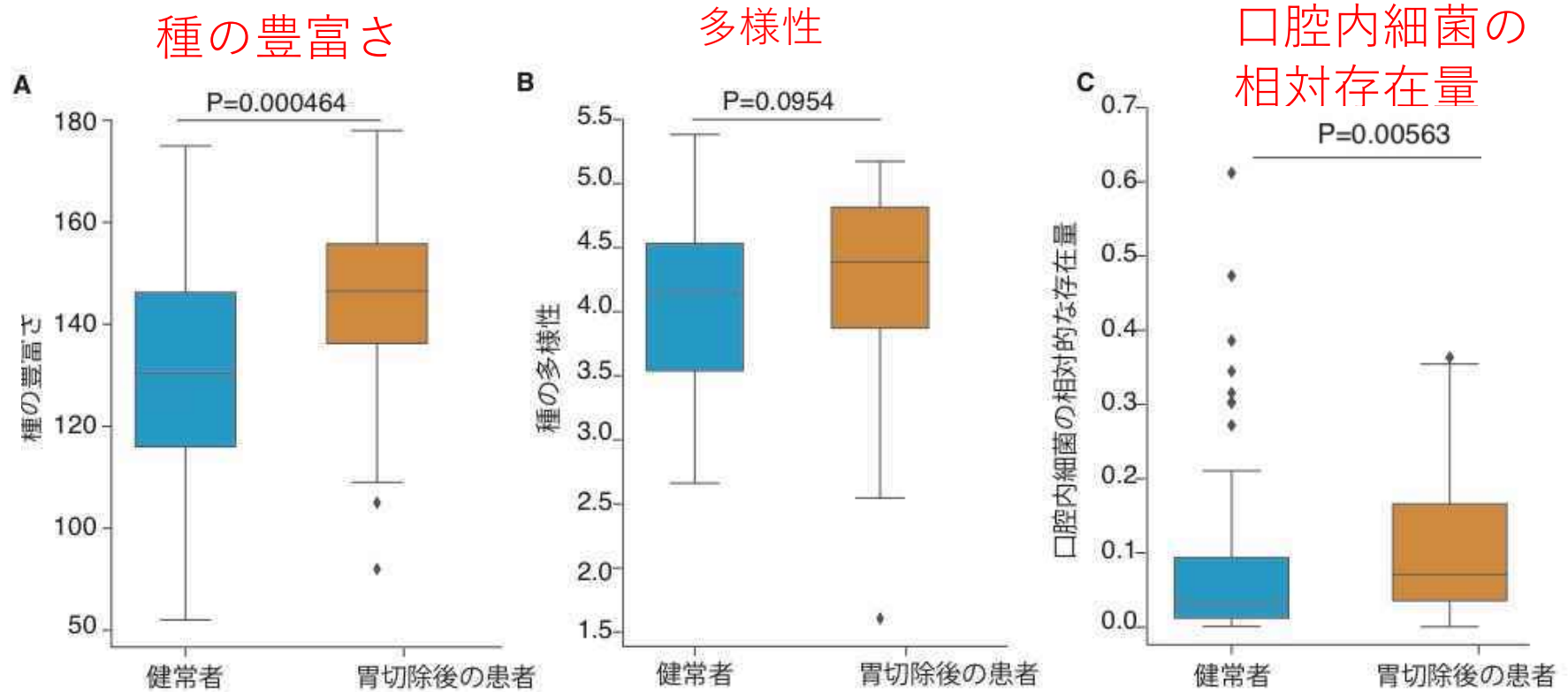
胃切除後の併発疾患

- ダンピング症候群
- 下痢
- 吐き気と嘔吐
- ビタミンB12欠乏症
- 低栄養、消化吸収不良による意図しない減量
- 骨症状(カルシウムの吸収障害)
- その他のミネラル(鉄、マグネシウムなど)の吸収障害

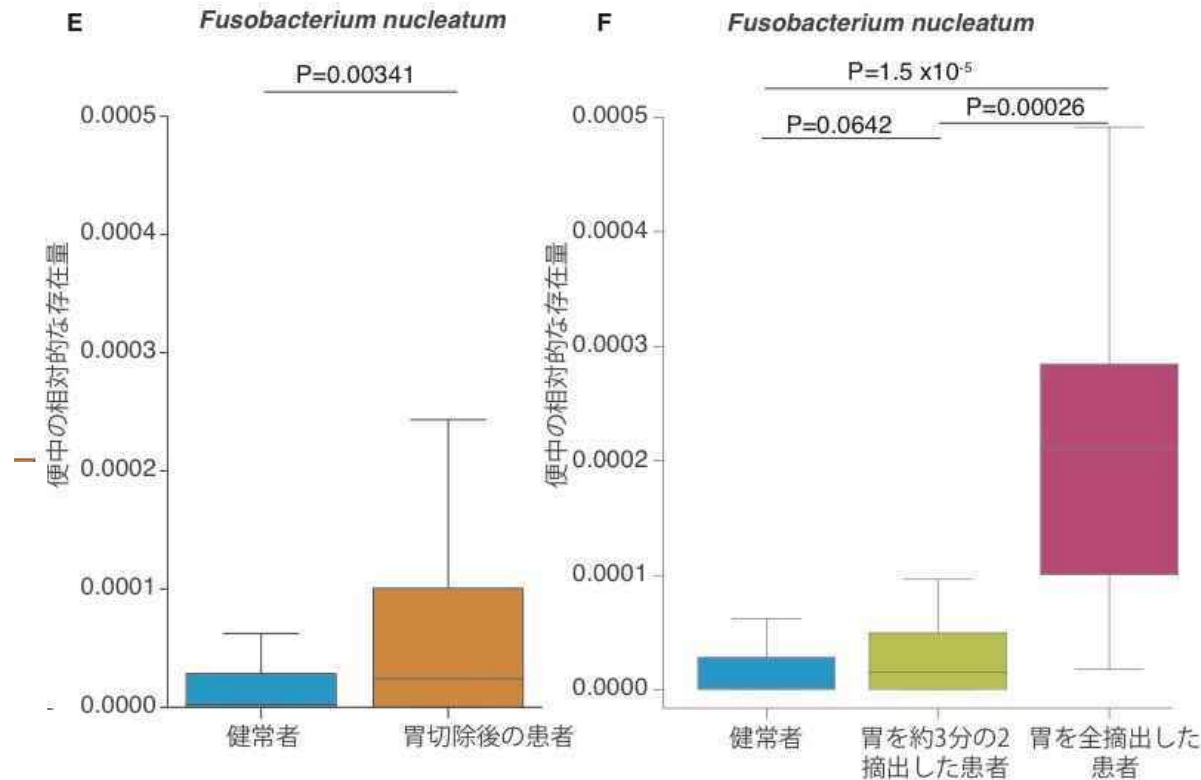
•Radigan AE. Post-Gastrectomy: managing the nutrition fallout. Pract Gastroenterol 2004;28:63–79

•Lim J, Yoo M-W, Kang SY, et al. Long-Term changes in the metabolic and nutritional, parameters after gastrectomy in early gastric cancer patients with overweight. Asian J Surg 2019;42:386–93.

胃切除後の患者は、腸内細菌の種の豊富さや多様性、口腔内細菌の相対存在量が高かった



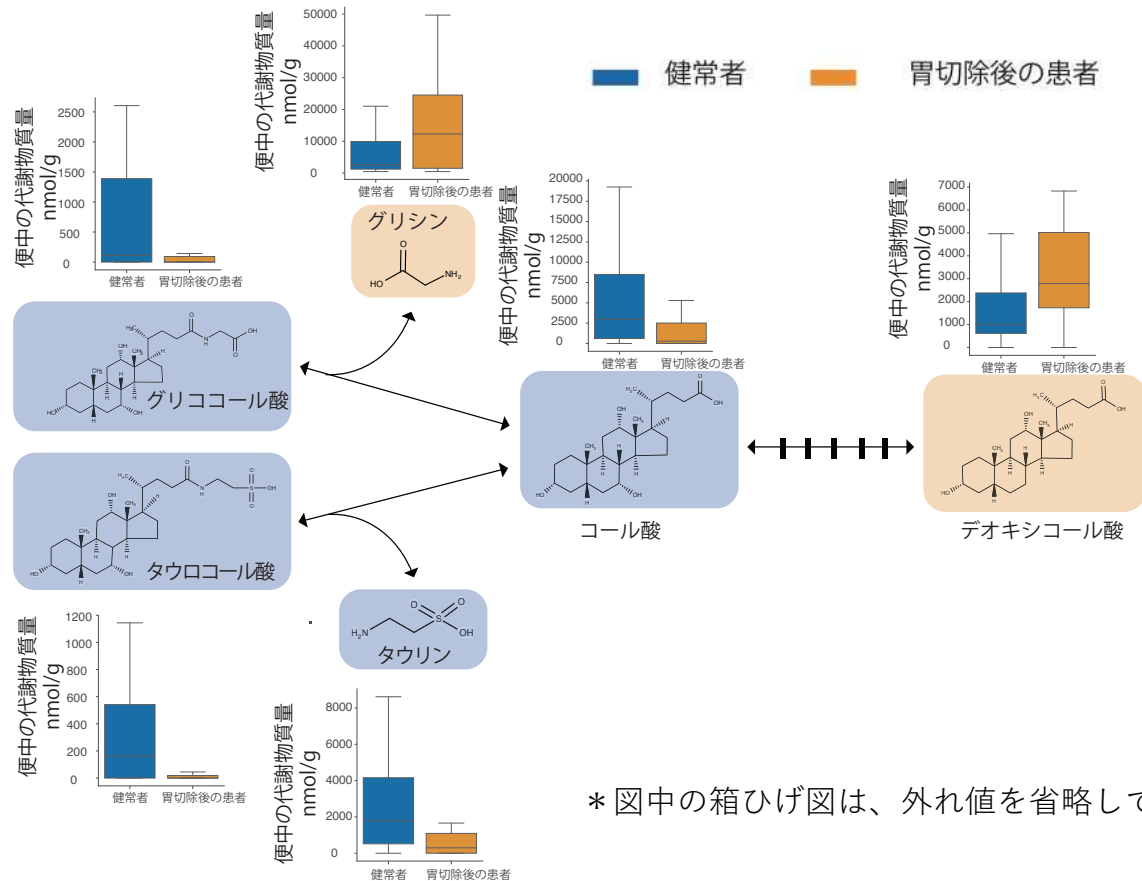
大腸がんの発がんの初期から関連する *Fusobacterium nucleatum*は胃切除後の患者で増加した



胃切除後の患者の便中でデオキシコール酸が多かった

デオキシコール酸は
肝臓がん及び
散発性大腸がん

において発がん性が
報告されている。



* 図中の箱ひげ図は、外れ値を省略しています



OPEN ACCESS

ORIGINAL ARTICLE

Influence of gastrectomy for gastric cancer treatment on faecal microbiome and metabolome profiles

Pande Putu Erawijantari ¹, Sayaka Mizutani ^{1,2}, Hirotsugu Shiroma ¹,
Satoshi Shiba ³, Takeshi Nakajima, ⁴ Taku Sakamoto, ⁴ Yutaka Saito, ⁴
Shinji Fukuda ^{5,6,7}, Shinichi Yachida ^{3,8}, Takuji Yamada ¹

まとめ

1. データベース拡張：

- 3889症例
- メタゲノム（1650）、メタボローム（1650）
- 生検サンプル（570）

2. 新規特徴量：

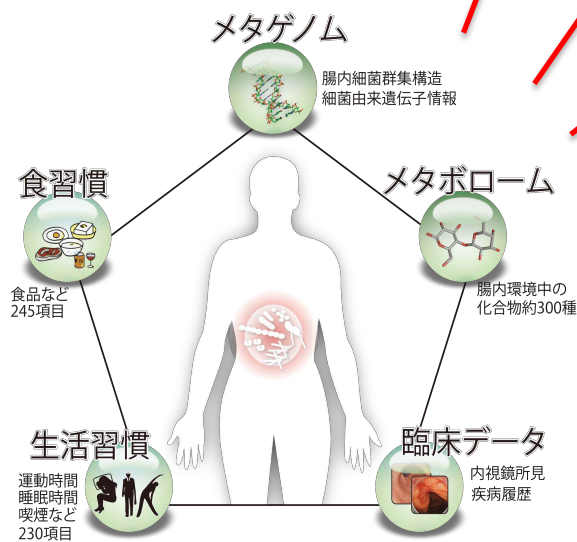
- 腸内フローラ、食品由来成分、酵素反応

3. 応用事例：

- 胃切除患者での腸内環境には口腔内細菌が増加
- 大腸がん手術後の再発リスク推定

研究終了後の展望・計画

腸内環境プロファイル
解析パイプライン
判別機構築



大腸がんコホートの継続（前向きコホート、生検）

薬剤副作用・奏効率の事前判別（マーカー）

疫学解析との連携（食事>腸内環境>疾患リスク）

動脈硬化、心不全など他疾患

新規プロファイルによる判別機の構築

新規プロファイルによる発症メカニズムの解明

群集構造変動解析

細菌ネットワークダイナミクス

腸内ファージ検出パイプラインの改善

早期大腸がんマーカーの事業展開