

山田 拓司

東京工業大学生命理工学院  
准教授

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

## § 1. 研究成果の概要

本研究の目的は、がんにおけるヒト腸内細菌叢の役割を解明し、腸内環境情報を用いた革新的な予防・診断・治療技術を創出すること、すなわち「Microbiome-based Precision Medicine」の実現を目指すものです。様々な疾患に関与するヒト腸内細菌や細菌由来遺伝子・代謝物質を特定し、利用可能な基盤データとして蓄積します。また、機械学習モデルを用いた、腸内環境情報を入力データとして扱う機械学習モデルを構築し、大腸がんなど多くの疾患に関する診断モデルの開発も行っています。機械学習モデルの構築には大量の訓練データが必要なため、本研究ではヒト腸内環境データの蓄積と利用しやすい形への加工に加え、疾患の診断、原因解明に向けたヒト腸内環境データの新規解析手法の開発を行います。

本年度の研究概要として、大腸がんの早期診断に関するマーカーの発見について報告します。本研究では、大腸内視鏡検査(大腸カメラ)を受けた 3,199 名の受検者から、食事等の「生活習慣などに関するアンケート」調査、凍結便、大腸内視鏡検査所見などの臨床情報を収集しています。凍結便からメタゲノム解析(1,211 名)とメタボローム解析(994 名)を行っています。ここでは 616 名の被験者のがんのステージ情報とあわせてデータベース化を行い、各ステージごとに腸内環境の特徴を調べました。その結果、がんのステージによって便中に増減している腸内細菌が大きく異なることが分かりました。特に大腸がんの多段階発がん過程において、大腸がんに関連する細菌について大きく二つのパターンに分けることができました。これらのデータを用いて、大腸がんの早期判別が可能なマーカー及び機械学習モデルを構築しました。

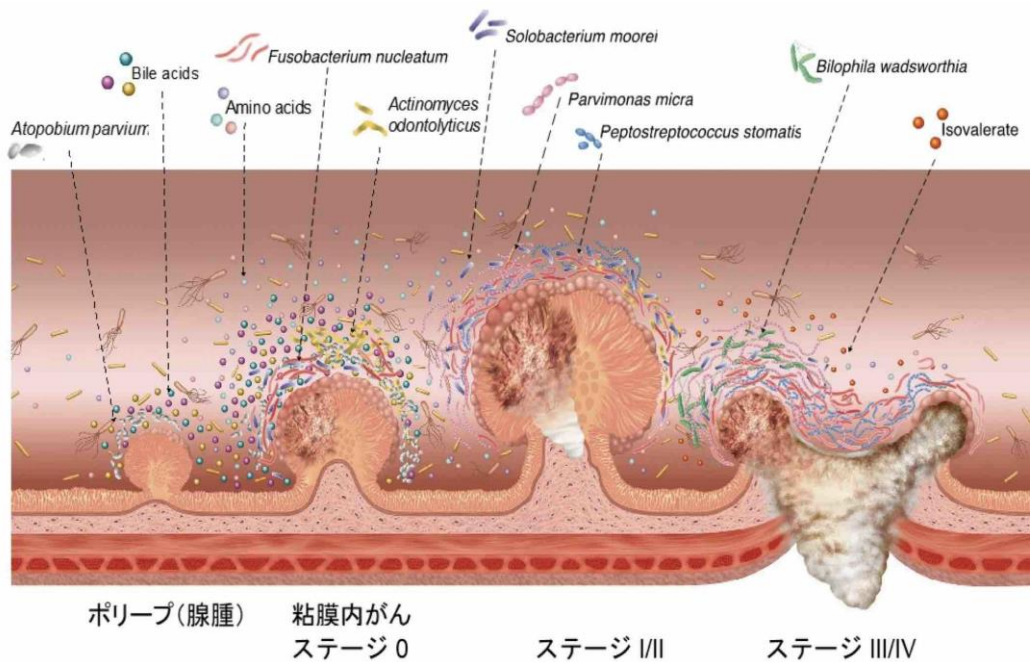


図: がんの多段階発がん和腸内環境の変動: ポリープ(腺腫)から粘膜内がん、比較的早期のがん(Stage I / II)、進行がん(Stage III / IV)へと進むにつれて、増殖する細菌や代謝産物(Bile acids: 胆汁酸、Amino acids: アミノ酸、Isovalerate: イソ吉草酸など)はダイナミックに変動する。

【代表的な原著論文】

1. Yachida S, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Nakajima T, Sakamoto T, Watanabe H, Masuda K, Nishimoto Y, Kubo M, Hosoda F, Rokutan H, Matsumoto M, Takamaru H, Yamada M, Matsuda T, Iwasaki M, Yamaji T, Yachida T, Soga T, Kurokawa K, Toyoda A, Ogura Y, Hayashi T, Hatakeyama M, Nakagama H, Saito Y, Fukuda S, Shibata T, Yamada T. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. Nat Med. 2019 Jun;25(6):968-976.
2. Erawijantari PP, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Nakajima T, Sakamoto T, Saito Y, Fukuda S, Yachida S, Yamada T. Influence of gastrectomy for gastric cancer treatment on faecal microbiome and metabolome profiles. Gut. 2020 Jan 16;gutjnl-2019-319188.
3. Suzuki S, Yamada T. Probabilistic model based on circular statistics for quantifying coverage depth dynamics originating from DNA replication. PeerJ. 2020 Mar 27;8:e8722.

## § 2. 研究実施体制

### (1) 山田グループ

① 研究代表者: 山田 拓司 (東京工業大学生命理工学院 准教授)

② 研究項目

- ・細菌組成解析
- ・細菌由来遺伝子組成解析
- ・メタボローム解析
- ・疾患判別機の構築
- ・腸内環境統合データベースの構築

### (2) 谷内田グループ

① 主たる共同研究者: 谷内田 真一 (大阪大学大学院医学系研究科 教授)

② 研究項目

- ・ヒト便検体の採取
- ・オミクスデータ取得
- ・メタデータ取得