

## 世界臨床検査通信シリーズ-26

# 口内細菌が大腸癌の原発巣及び肝転移巣に持続共生 ～*Fusobacterium nucleatum*がなぜ増殖するのか？～

国際臨床病理センター・自治医科大学名誉教授 河合 忠

腸内細菌叢の研究の歴史は長く、近年ますます様々な生活環境や疾患との関係が多く報告され、本誌にも繰り返し優れた総説論文が掲載された。それに加えて、外界と接触のある様々な臓器、例えば膣、皮膚、口腔、鼻腔、外耳、臍部などのマイクロビオームについての報告がある。そのうちでも、最近注目されているのが、歯周病の原因菌の一つとされている *Fusobacterium nucleatum* (以後、本菌と略称) である。本菌は、通常、歯垢に生着する嫌気性桿菌で、以前から歯周病、肝膿瘍 (血流感染?) などの感染症の原因とされ、潰瘍性大腸炎、動脈硬化症などとの関連も指摘されている。ペニシリン系、カルバペネム系、ニューキノロン系などの多くの抗菌薬が有効である。

2011年、米国のThe Dana-Farber Cancer InstituteのM. Meyerson博士グループとカナダのSimon Fraser UniversityのR.A. Holt博士グループによって、それぞれ独立に報告された所見、すなわち大腸癌症例の約半数において癌組織に本菌が生着していると報告されて以降、多くの研究者が本菌と消化器癌との関連に注目し始めた。筆者自身、最初は、口腔から直接連結する消化管内の所見であり、あまり注目しなかった。ところが、研究手法として古典的細菌培養検査に加えて、癌病巣のごく一部を切り取り近代的な核酸同定・定量検査法を駆使し、本菌に固有の核酸量の著しい増加を確認していることから、本菌が大腸癌病巣内に持続して生着していることに注目するに至った。その後、いくつかの関連論文が発表されているが、2017年11月23日、Science誌に、さらに興味ある研究成果が報告された。すなわち、本菌を保有した大腸癌の肝転移巣にも本菌が持続的に共存 (原著者はpersistenceを使用) しており、抗菌薬投与によって癌の進行が抑制されたという。しかも、興味あることに、本菌は癌病巣広範に共存するのではなく、ごく一部に局在する傾向があり、2年後に摘出された同一患者の肝転移巣にも持続して検出された。原発巣に本菌が検出されない症例の肝転移巣には本菌は検出されず、原発性肝細胞癌にも本菌は検出されなかった。さらに、彼らは本菌が生着した大腸癌をマウスに異種移植し、4継代にわたって、マウスの異種移植癌組織にも本菌が生着し続けていることを確認した。本菌があたかもヒト大腸癌細胞と共存して転移し続けていると考えられる。さらに、抗菌薬のメトロニダゾール投与によって異種移植癌内の本菌の菌量と癌細胞数はともに減少し、癌病巣全体も縮小したという。本菌はどのような状態で癌組織と共存しているのであろうかー単に寄生している生着 (infestation) なのか、またはどんどん繁殖して癌組織を破壊している感染 (infection) なのか、あるいは他の因果関係があるのか。原著者らも、現段階ではその因果関係は全く不明としている。今後の研究がどのように展開していくのか? 大腸癌治療として抗菌薬投与が臨床的に有効なのか? 消化器癌について 'C型肝炎ウイルスと肝細胞癌'、'H. pyloriと胃癌' に続く新しいトピックスとして注目していきたい。