

25-A-4 生体細菌叢のメタゲノム解析を用いた先駆的アプローチによる腫瘍発生メカニズムに関する基盤研究
中島 健 国立がん研究センター 中央病院・内視鏡科 消化管内視鏡

研究の分類・属性

発がん・がん生物学

研究の概要

生体内、特に外気と接触のある消化器・呼吸器・皮膚・生殖器には、多種多様な微生物が共存している。従来これらの微生物を解析するためには、個々に培養・増殖させることが必要であったが、微生物の多くは人為的な培養が難しく、人体に共存する微生物の特定や全体像の解明は困難であった。例えば、ピロリ菌は慢性胃炎や胃がんの病因となる微生物であるが、通常の培養条件では増殖が困難であったことから、その同定に時間がかかり、培養法の確立が菌の同定に重要な役割を果たした。しかし近年、培養という過程を経ずに、微生物の集団から DNA を丸ごと抽出し、遺伝子プールを構成するゲノム配列を直接シーケンス解析し、群集構造を明らかにするとともに、遺伝子プールの変動や環境との相互作用を解明することが可能になった。このような手法を「メタゲノム解析」と呼ぶ。さらに次世代シーケンサーの登場、ならびにバイオインフォマティクスによる情報解析技術の向上により、これまで未踏の領域であった細菌叢の全ゲノム解析が飛躍的に進歩した。本邦では食事の欧米化などの環境因子の変化に伴い、各種腫瘍の発症率は変化している。その両者を結ぶ分子機構についてはまだ十分に解明されていないが、食事などの生活習慣による生体内細菌叢の変化が腫瘍の発症機構に関与している可能性が考えられる。こうした背景の下、本研究では、各種腫瘍の患者の体液（糞便、喀痰、胆汁など）と健常者の体液中の細菌叢をメタゲノム解析するための標準手法の確立と解析基盤の構築（サンプル採取・次世代シーケンサーによる解析・メタゲノム情報解析）を目指す。

本プロジェクトでは、まず大腸腫瘍（大腸がんならびに大腸ポリープ）の患者と健常者の糞便中の腸管内細菌叢をメタゲノム解析で比較することで、腸内細菌叢と大腸腫瘍との関連性やその発症メカニズムの分子機構を解明することを目標とする。また、被験者には食事など生活習慣に関する詳細な質問表の記載にもご協力頂き、生活習慣が腸内細菌叢に与える影響についても同時に検討する。腸内細菌叢の検討には、核酸を抽出後に次世代シーケンサーを用いて、①16S リボソーム RNA 遺伝子をを用いた解析と②全ゲノム ショットガン・シーケンス解析を行う。

本研究は、これまでのがん研究とは異なる革新的なアプローチによるものであり、微生物と各種腫瘍との関連性やその発症メカニズムの解明から、がん予防や発がんリスクの評価、さらに創薬への発展性も期待できる。同時にピロリ菌のような腫瘍発生に直接的もしくは間接的に関与する難培養性の未知の微生物発見の可能性も期待される。また本研究は、日本人の腸内メタゲノム・データベースの構築にも貢献できる。

研究経費

(単位：千円)

年 度	研究経費
平成 25 年度	10,000
平成 26 年度	7,804
平成 27 年度	12,919
総計	30,723

研究班の組織

研究者名	所属研究機関名・職名	分担する研究課題名・項目
中島 健	国立がん研究センター中央病院 内視鏡科・医長	腸内細菌叢と大腸腫瘍の発症メカニズムに関する検討・研究総括ならびに研究試料の採取
斎藤 豊	国立がん研究センター中央病院 内視鏡科・科長	腸内細菌叢と大腸腫瘍の発症メカニズムに関する検討・研究試料の採取と臨床情報の収集
松田尚久	国立がん研究センターがん予防・検診研究センター・部長	腸内細菌叢と大腸腫瘍の発症メカニズムに関する検討・研究試料の採取と臨床情報の収集
坂本 琢	国立がん研究センター中央病院 内視鏡科・医員	腸内細菌叢と大腸腫瘍の発症メカニズムに関する検討・研究試料の採取と臨床情報の収集
山田拓司	東京工業大学生命理工学院・准教授	腸内細菌叢と大腸腫瘍の発症メカニズムに関する検討・シーケンス解析データの情報学的解析
柴田龍弘 平成26年3月にて終了	国立がん研究センター研究所 がんゲノミクス研究分野・分野長	腸内細菌叢と大腸腫瘍の発症メカニズムに関する検討・高速シーケンス技術を用いた解析
十時 泰	国立がん研究センター研究所 がんゲノミクス研究分野・ユニット長	腸内細菌叢と大腸腫瘍の発症メカニズムに関する検討・メタゲノムシーケンスデータの解析
畠山昌則	東京大学大学院医学系研究科医学部 微生物学研究室・教授	腸内細菌叢と大腸腫瘍の発症メカニズムに関する検討・細菌叢と腫瘍発生機序に関する分子機構の解明
谷内田真一	国立がん研究センター研究所 がんゲノミクス研究分野・ユニット長	その他の生体内細菌叢と腫瘍発生メカニズムに関する検討・研究体制の整備とプロトコール作成
細田文恵 平成26年4月より開始	国立がん研究センター研究所 がんゲノミクス研究分野・ユニット長	腸内細菌叢と大腸腫瘍の発症メカニズムに関する検討・高速シーケンス技術を用いた解析

福田真嗣 平成27年4月より開始	慶應義塾大学先端生命科学研究所・特任 准教授	腸内細菌叢と大腸腫瘍の発症メカニズムに関する検討・メタボローム解析
谷内田達夫 平成27年4月より開始	香川大学医学部 総合内科・助教	腸内細菌叢と大腸腫瘍の発症メカニズムに関する検討・研究試料の採取と臨床情報の収集

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標)

<目的>

ヒトには無数の微生物が共存している。多種多様な微生物が腸管や皮膚など、それぞれの部位に特徴的なフローラと呼ばれる生態系を形成している。従来は、これらの微生物を培養して増殖させることが必要であった。しかし、微生物の多くは人為的な培養が難しく、微生物の特定は困難であった。培養という過程を経ずに、微生物の集団から DNA を丸ごと抽出し、遺伝子プールを構成するゲノム配列を直接シークエンス解析し、群集構造を明らかにするとともに、遺伝子プールの変動や環境との相互作用を解明することが可能になった。このような手法を「**メタゲノム解析**」と呼ぶ。近年の次世代シークエンサーの登場、ならびにバイオインフォマティクスによる情報解析技術の向上により、これまで未踏の領域であった細菌叢の全ゲノム解析が、飛躍的に進歩した (Findley K et al. *Nature* 498:367-70, 2013)。

加えて、腸内フローラが宿主の代謝調節やシグナル伝達に不可欠で、腸管免疫系の分化誘導にも密接に関与し、炎症性腸疾患や大腸がん、肥満、糖尿病などの様々な疾患の発症に関与する可能性が相次いで報告されるようになった (Nicholson JK et al. *Science* 336:1262-7, 2012; Karlsson FH et al. *Nature* 498:99-103, 2013)。本邦では食事などの欧米化に伴い、各種腫瘍の発症率は変化していることが報告されている。その両者を結ぶ分子機構については未だ十分に解明されていないが、食事などの環境因子による細菌叢の変化が腫瘍の発がん機構に関与している可能性が、モデル動物等の検討から示唆されている (Yoshimoto S et al. *Nature* 499:97-101, 2013)。微生物が発がん機序に関与していることは、胃がんにおけるピロリ菌を例に挙げることが出来る。ピロリ菌は 1983 年に培養が成功するまで、未知の微生物であった。それは、それまでの培養条件ではピロリ菌を増殖できなかったためである。分離・培養をせずに、微生物群集のゲノムを網羅的に解析するメタゲノム解析は、微生物群集に関するゲノム情報が得られるだけでなく、生体内細菌叢による環境要因が発がんに及ぼす影響、がん発生に直接的もしくは間接的に関与する難培養性の未知の微生物の発見や生体内の代謝に関与する新規酵素の探索にも有用である。

こうした背景の下、本研究ではまず大腸腫瘍（大腸がんならびに大腸ポリープ）の患者と健常者の糞便中の腸管内細菌叢をメタゲノム解析で比較することで、腸内細菌叢と大腸腫瘍との関連性やその発症メカニズムの分子機構を解明することを目的とする。また、同時に日本人の腸内メタゲノム・データベースの構築にも貢献する。本研究の成果を基盤として、将来的には、個人の糞便中のメタゲノム解析による腸内細菌叢のプロファイリングによる大腸がんの罹患リスク評価等、広く臨床応用が期待される。

更に糞便試料を用いて確立したメタゲノム解析のプラットフォームを、その他の生体内細菌叢（喀痰、胆汁、胃液、皮膚など）のメタゲノム解析に応用し、それぞれの臓器の腫瘍発生メカニズムの解明にも挑みたい。

<到達目標>

1. 試料（糞便）を用いたメタゲノム解析に関する研究基盤の整備と解析法の確立
試料（糞便）の簡便な採取法や保存法、前処理法を確立し、他施設でも使用できる共通した試料収集に関する実験プロトコールを作成し、試料の収集を開始する。さらに、核酸抽出、次世代シーケンサーを用いた解析、シーケンスデータの情報学的解析といった一連のプラットフォームを確立する。さらに将来的に、大規模な個人フローラのメタゲノム解析を想定し、現実的なスピード及びコスト面でも実行できる技術や体制を確立する。
2. 日本人の腸内メタゲノム・データベースの構築
欧米では国際コンソーシアムによる「国際ヒトメタゲノム計画」が進行している。日本人の腸内メタゲノム・データベースは、予防等の我が国の先制医療には不可欠な知識基盤の一つと考えられ、まずその構築を目指す。さらに本研究により構築した標準的手法を広めることで、がん以外の疾患を含めた疾患メタゲノム・データベースの構築へ結びつけ、同時に本邦におけるメタゲノム解析データを広く公開する。そして、国際コンソーシアムへの参加、貢献にも繋げていきたい。
3. メタゲノム解析の結果をもとに、腸内細菌叢と大腸腫瘍発症の関連性を検討
16S リボソーム RNA 遺伝子を用いた解析とメタゲノムシーケンスデータを、健常者と大腸腫瘍を有する患者で比較し、腸内細菌の構成比や大腸腫瘍を有する患者に特徴的な既知もしくは未知の微生物（群）を同定する。成果は英文学術誌に発表する。
4. 3の結果をもとに、腸内細菌叢と腫瘍発生機序に関する分子機構の解明
同定された微生物がどのような代謝経路で何を合成もしくは分解することで、大腸腫瘍にどのような影響を及ぼすかを、分子生物学的手法を用いて解析する。微生物が直接もしくは間接的に大腸腫瘍を誘発する活性をもつ新規のがん原性物質を発見できる可能性もある。

(第3年次評価時点の実績要点)

糞便試料を用いてメタゲノム解析の実験プロトコールを作成した。具体的には、試料の採取法、保存方法、DNAの抽出法、シーケンス解析、そのデータの情報解析のパイプラインを確立した。さらに、将来の大規模コホート研究に向けて試料の保存法を検討し、4M guanidine thiocyanate solution を使用することで、室温保存でも凍結保存（標準法）と遜色なく腸内細菌叢の組成解析が可能であることを発見した（Nishimoto Y et al. *Gut* 95:1574-5, 2016）。

上述の予備実験をもとに、国立がん研究センター・中央病院で大腸内視鏡検査を受ける患者を研究対象として、研究を遂行した。平成27年12月11日までに、1,437名の被験者が登録されている。被験者には本プロジェクト用に作成した「生活習慣などに関するアンケート（25ページ、約500項目、マークシート方式）」の記載を依頼し、腸管洗浄剤内服後第1回目の糞便を凍結保存ならびに室温保存を行った。これらの被験者のうち、約500名の凍結試料からDNAを抽出し、全ゲノムショットガン・シーケンスを行った。全ゲノムショットガン・シーケンスは、16SリボソームRNA遺伝子を用いたシーケンスと比較して高価ではあるが、菌叢組成の解析のみならずゲノム情報から菌種をこえた機能解析が可能となる。さらに同一患者の凍結試料を用いて、班員の福田真嗣 慶應義塾大学特任准教授が、メタボローム解析（CE-TOFMS）を行った。本研究はメタゲノム解析としては世界最大規模であり、糞便を用いた大規模メタボローム解析は世界で初めての試みである。

臨床データ（大腸内視鏡所見等）、アンケートに基づく疫学データ、メタゲノム解析データ、メタボローム解析データを用いて統合解析を行った。大腸内視鏡検査で特記すべき所見を認めなかった症例（139名：以下、健常者と呼称する）を対象として、**日本人の腸内細菌メタゲノム・データベースの基礎となるデータ**を得た。興味深いことに、欧米人にはみられない日本人らアジア人に固有の細菌種を同定し、これを主な腸内細菌種とする症例も観察された。

健常者と多発腺腫を有する患者、様々な病期の大腸がん患者の腸内環境を、メタゲノムならびにメタボローム解析の結果を用いて比較検討した。大腸がん患者の糞便で増加することが報告されている菌種（*Fusobacterium nucleatum*）に加えて、新規の生物種を同定した。さらに、**腸内環境は腺腫から発がん早期の段階で最も Diversity が大きく**、このような腸内環境の変動が発がんに関与している可能性が示唆された。

さらに、生物種-ゲノム情報 (KEGG Orthology) -メタボライトを用いて、糞便を用いた大腸がんの診断に向けた統合バイオマーカーの開発を行った。その結果、進行がんだけでなく超早期大腸がんを診断可能な統合バイオマーカーを作成した。

(研究終了時点の実績要点)

1. 糞便を研究試料として、試料の採取法、保存方法、DNA 抽出法、シーケンス解析、そのデータの情報解析のパイプラインを確立した。
2. 4M guanidine thiocyanate solution を使用することで、室温保存でも凍結保存 (標準法) と遜色なく腸内細菌叢の組成解析が可能であることを実証した。
3. 大腸内視鏡検査の受診者を対象に、「生活習慣などに関するアンケート」と試料 (凍結糞便) の収集を約 1,500 名で実施した。
4. そのうち約 500 名の凍結糞便を試料として、全ゲノム ショットガン・シーケンス解析とメタボローム解析を行った。
5. 大腸内視鏡検査で特記事項を認めない健常者の凍結糞便のシーケンス・データから、日本人の腸内細菌メタゲノム・データベースの基礎となるデータを得た。
6. 各ステージにおける大腸がん患者の腸内細菌叢を健常者と比較することで、腸内環境の変動が発がん早期から大きく変動していることを見出した。

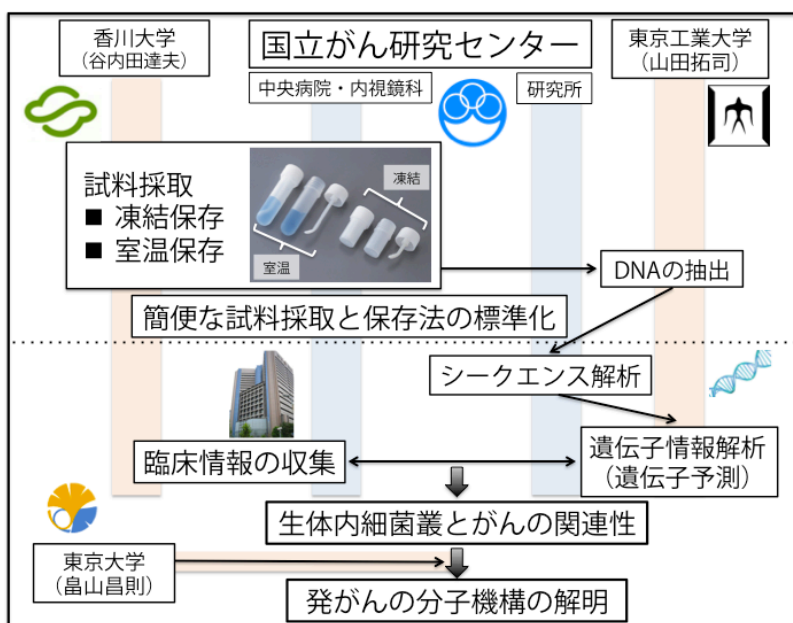
研究方法

本研究は、国立がん研究センター、東京工業大学、東京大学ならびに香川大学との共同研究である。年に複数回の班会議を開催し、情報の共有と共同研究を密に推進し、全体の研究計画に支障が起らないように努める。

1. 腸内細菌叢と大腸腫瘍の発症メカニズムに関する検討

①. 試料 (糞便) 調製の標準化と核酸抽出

対象は、国立がん研究センター・中央病院ならびに香川大学医学部・附属病院で下部消化管内視鏡検査 (大腸カメラ) を受ける患者のうち、本研究に関する十分な説明が行われ、同意した患者である。最良の試料は、日常生活時の排便後に、糞便を直ちに採取して凍結保存することで得られる。しかし、患者に自宅で糞便を採取して凍結したまま持参してもらうことは、煩雑な手間となる。これに代替できる糞便採取ならびに保存法を検討し、その標準化を行う。核酸の抽出は、東京工業大学から受託された事業者が行う。



核酸の抽出は、東京工業大学から受託された事業者が行う。

試料の採取数は、国立がん研究センター・中央病院で、平成 28 年 3 月までに 1,400 例 (400 ~500 例/年)、香川大学医学部で 80 例 (40 例/年) を予定している。

②. 16S リボソーム RNA 遺伝子を用いた解析

16S リボソーム RNA 遺伝子は、微生物分類群の系統的マーカーとして使用できる。遺伝子の保存領域と可変領域が分散した構造を有しているため、PCR による増幅およびシーケンス解析に適しており、ゲノムの狭い範囲に焦点を絞ることが出来るため、微生物群内の変動等を

観察する低コストの簡易検査法として標準的に使用されている。PCRによる増幅および次世代シーケンス解析は、国立がん研究センター・研究所で行う（がんゲノミクス研究分野 柴田龍弘 分野長と十時 泰 ユニット長）。シーケンスデータの情報学的解析は、EMBL（The European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg）でメタゲノムデータ解析を担当していた東京工業大学の山田拓司 准教授を中心に行う。

③. 全ゲノム ショットガン・シーケンス解析

全ゲノム ショットガン・シーケンスは、微生物群から抽出された DNA フラグメントのシーケンスで、微生物群中に存在する遺伝子の情報が得られ、微生物群中に存在する遺伝子を、個々の細菌のゲノムを構築することなく同定することが可能である。本格的な解析は平成 26 年度以降の予定である。

④. 臨床情報の収集

国立がん研究センターと香川大学で、試料を提供した患者の臨床情報（年齢、性別、疾患、嗜好品、食事、家族構成など）を収集する。特に食事などの生活習慣と腸内細菌叢との関連を検討できるように、本プロジェクト用に作成した「生活習慣などに関するアンケート（マークシート式）」を使用する

⑤. 細菌叢と腫瘍発生メカニズムに関する分子機構の解明

上記の解析で得られた微生物群の変動や大腸腫瘍発生との関連が疑われる微生物（未知の微生物を含む）による腫瘍発症のメカニズムを検討する。これらの微生物がどのような代謝経路で何を合成もしくは分解することで、大腸腫瘍にどのような影響を及ぼすかを、分子生物学的手法を用いて機能解析を行う。未知もしくは既知の微生物による、大腸腫瘍を誘発する活性をもつ新規のがん原性物質を発見できる可能性もある。畠山昌則 東京大学大学院教授を中心に解析を進める予定である。

研究成果と考察

全期間（研究終了時）

本研究を開始時、本邦における次世代シーケンサーを用いたメタゲノム解析による腸内細菌叢に関する研究は、ほぼスタートラインからの出発で、欧州の MetaHIT や米国の HMP のプロジェクトとは比較すら出来ない状況にあった。班員の努力と患者さんのご協力で、サンプル収集から解析パイプラインまでを構築し、解析可能な研究試料（約 1,500 名分）は世界屈指である。さらに、糞便を研究試料にメタゲノム解析とメタボローム解析を組み合わせた新しいアプローチで研究を推進し、大腸がんの腫瘍形成における腸内環境のダイナミックな変動が見えてきた。

一方、事後評価会の委員からご指摘をいただいたように、メタゲノム解析は世界中での流行りであり、その中でユニークな研究意義を見出すには、自らの発見に根差した鋭い切り口が必要となる。ただ多数例を解析するのではなく、一例一例を大切に治療前後の腸内環境の変化を解析するなど、きめ細やかなアプローチで腸内細菌叢の腫瘍発生メカニズムの解明を迫る必要がある。

さらに、事後評価会の委員からコメントをいただいたように、「生活習慣などに関するアンケート」から日本人の食生活と腸内細菌叢との関連性についてもさらに深く究明し、食生活と腸内細菌叢、加えて疾患との関連性について検討する予定である。

倫理面への配慮

提供者、その家族、血縁者その他の関係者の人権および利益の保護の取り扱いについては、提供者側の同意、協力や社会的コンセンサスを十分に配慮した上で行う。本研究は「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し、国立がん研究センターの研究倫理審査委員会に研究計画書を提出し、承認後に研究を開始した（2013-244）。また、シーケンスデータの情報解析を行う東京工業大学においても倫理審査の承認を受けた。共同研究施設であり試料を採取する香川大学医学部においても、倫理審査委員会に研究計画書を提出し承認を受けた。

個人情報、「国立がん研究センターが扱う個人情報に関するガイドライン」に従って、厳重に保護され慎重に扱うものとする。本研究に登録された患者氏名は、国立がん研究センターから、データセンターをはじめとする外部施設および外部の研究者に知られることはない。登録患者の同定や照会、登録時に発行される登録符号を用いて主任研究者（中島 健）もしくは班員（谷内田真一）によって行われる（連結可能匿名化）。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

第1年次

(雑誌論文)

1. Chatelier EL, Nielsen T, Qin J, ... Yamada T. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013 500: 541-546.
2. Waller A, Yamada T, Kristensen D, Kultima JR, Sunagawa S, Koonin EV, Bork P. Classification and Quantification of Bacteriophage Taxa in Human Gut Metagenomes. *ISME J* 2014 8: 1551-1552.
3. Masuda S, Hori K, Maruyama F, Ren S, Sugimoto S, Yamamoto N, Mori H, Yamada T, Sato S, Tabata S, Ohta H, Kurokawa K. Whole genome sequence of the purple photosynthetic bacterium *Rhodovulum sulfidophilum* strain W4. *Genome Announc* 2013 1: e00577-13.
4. Kristensen DM, Waller AS, Yamada T, Bork P, Mushegian AR, Koonin EV. Orthologous gene clusters and taxon signature genes for viruses of prokaryotes. *J Bacteriol* 2012 195: 941-950.
5. Nakajima T, Saito Y, Tanaka S, Iishi H, Kudo SE, Ikematsu H, Igarashi M, Saitoh Y, Inoue Y, Kobayashi K, Hisasbe T, Matsuda T, Ishikawa H, Sugihara K. Current status of endoscopic resection strategy for large, early colorectal neoplasia in Japan. *Surg Endosc* 2013 27: 3262-3270.
6. Yoda Y, Ikematsu H, Matsuda T, Yamaguchi Y, Hotta K, Kobayashi N, Fujii T, Oono Y, Sakamoto T, Nakajima T, Takao M, Shinohara T, Fujimori T, Keneko K, Saito Y. A large-scale multicenter study of long-term outcomes after endoscopic resection for submucosal invasive colorectal cancer. *Endoscopy* 2013 45: 718-724.

(学会発表)

1. 山田拓司 ゲノム、メタゲノムを用いた新規酵素遺伝子予測(講演) NGS 現場の会(神戸市) 2013年9月4日
2. 山田拓司 ヒト腸内細菌代謝機構の解明(講演) 新潟医学会(新潟市) 2013年11月26日

(書籍)

1. 山田拓司 ヒト腸内メタゲノム解析が広げる医療展開 化学と生物 2013年12月号 Vol. 51 No. 12
2. 山田拓司 ヒト常在細菌叢の解析手法 実験医学 2014年3月号増刊 Vol. 32 No. 5 688-692

(政策提言(寄与した指針等))

1. 山田拓司
文部科学省バイオインフォマティクス人材育成分科会ワーキンググループの委員を担当
日本のバイオインフォマティクス教育におけるメタゲノム情報解析の必要性を提言

(その他)

1. 山田拓司 京都大学大学院薬学研究科「バイオインフォマティクス理論」集中講義 タイトル:メタゲノム解析
2. 谷内田真一 “未来へのバイオ技術”勉強会「メタゲノミクスの本格的な産業応用に向けて」がん研究とヒトメタゲノミクス(講演) 一般財団法人 日本バイオインダストリー協会(東京都) 2013年3月13日

3. 山田拓司 “未来へのバイオ技術”勉強会「メタゲノミクスの本格的な産業応用に向けて」 ヒトメタゲノミクスの現状と将来、JCHM の概要（講演） 一般財団法人 日本バイオインダストリー協会（東京都）2013年3月13日

第2年次

（雑誌論文）

1. Nielsen HB, Almeida M, Juncker AS, ...Yamada T, ... Ehrlich SD. Identificatin and assembly of genomes and genetic elements in complex metagenomic samples without using reference genomes. **Nat Biotechnol** 2014 32: 822-828.
2. Li J, Jia H, Cai X, ...Yamada T, ... Wang J. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. **Nat Biotechnol** 2014 32: 834-841.
3. Zeller G, Tap J, Voigt AY, ...Yamada T, ... Bork P. Potential od fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. **Mol Syst Biol** 2014 10: 766.
4. Wang T, Mori H, Zhang C, Kurokawa K, Xing XH, Yamada T. DomSign: a top-down annotation pipeline to enlarge enzyme space in the protein universe. **BMC Bioinformatics** 2015 16:96.
5. 山田拓司 腸内細菌群集構造のメタゲノム解析 腸内細菌学雑誌 2015 29: 19-22.

（学会発表）

1. 谷内田真一、中島 健、山田拓司 大規模なヒト腸内フローラのメタゲノム解析による大腸がんの病因解明と先制医療の可能性（ワークショップ） 第37回日本分子生物学会年会 2014年11月27日
2. 山田拓司 ヒト腸内細菌叢代謝経路データベース（講演） 第18回腸内細菌学会（東京都）2014年6月11日
3. 山田拓司 腸内細菌叢代謝経路データベースの構築（講演） 第46回日本動脈硬化学会・学術集会（東京都）2014年7月10日
4. 山田拓司 ヒト腸内細菌叢代謝経路データベースの構築（講演） 第17回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会（東京都）2014年10月4日
5. 山田拓司 ヒト腸内細菌叢データベースの構築 微生物生体学会（環境微生物系合同大会2014）（浜松市）2014年10月22日
6. 山田拓司 ヒト腸内細菌叢代謝経路データベースの構築（講演） 第2回JCHM シンポジウム（東京都）2014年11月28日
7. 山田拓司 ヒト腸内細菌叢代謝経路データベースの構築（シンポジウム） 第88回日本細菌学会総会（岐阜県）2015年3月26日
8. Takuji Yamada. Metabolic pathway database for human gut microbiome. 第5回アジア太平洋トピックスカンファレンス（神戸市）2014年10月21日
9. Takuji Yamada. Metabolic pathway datanase for human gut microbome. The 1st International Symposium on Mucosal Immunity and Vaccine Development 2014. Tokyo, 2014.10.21

（書籍）

1. 山田拓司 腸内細菌叢のバイオロジー 実験医学 2014年 Vol. 32 No. 5

第3年次

（雑誌論文）

・ がん研究開発費による成果であることが記載されているもの

1. Nishimoto Y, Mizutani S, Nakajima T, Hosoda F, Watanabe H, Saito Y, Shibata T, Yachida S, Yamada T. High stability of faecal microbiome composition in guanidine thiocyanate solution at room temperature and robustness during colonoscopy. **Gut** 2016 65: 1574-1575.

- ・ がん研究開発費による成果としての記載はないが、関連するもの
1. Uchiyama T, Irie M, Mori H, Kurokawa K, Yamada T. FuncTree: Functional analysis and visualization for large-scale omics data. *PLoS One* 2015 10: e0126967.
 2. Matsumoto M, Nakajima T, Kakugawa Y, Sakamoto T, Kuribayashi S, Otake Y, Matsuda T, Kenemitsu Y, Taniguchi H, Saito Y. Surveillance using capsule endoscopy is safe in post-colectomy patients with familial adenomatous polyposis: a prospective Japanese study. *Fam Cancer* 2016 15: 75-83.
 3. Saito Y, Nakajima T, Sakamoto T, Yamada M, Matsuda T, Mönkemüller K. Clinical pathway to discharge three days after colorectal endoscopic submucosal dissection: For whom and for what purpose? *Dig Endos* 2015 27: 662-664.
 4. Sakamoto T, Abe S, Nakajima T, Matsuda T, Nakamura F, Kowazaki H, Saito Y. Complete removal of a colonic neoplasm extending into a diverticulum with hybrid endoscopic submucosal dissection-mucosal resection and endoscopic band ligation. *Endoscopy* 2015 47: E295-296.
 5. Yamada M, Sakamoto T, Otake Y, Nakajima T, Kuchiba A, Taniguchi H, Sekine S, Kushima R, Ramberan H, Parra-Bianco A, Fujii T, Matsuda T, Saito Y. Investigating endoscopic features of sessile serrated adenomas/polyps by using narrow-band imaging with optical magnification. *Gastrointest Endosc* 2015 82: 108-117.
 6. Sugawara H, Odamaki T, Fukuda S, Kato T, Xiao JZ, Abe F, Kikuchi j, Ohno H. Probiotic *Bifidobacterium longum* alters gut luminal metabolism through modification of the gut microbial community. *Sci Rep* 2015 5: 13548.
 7. Matsumura T, Sugawara Y, Yutani M, Amatsu S, Yagita H, Kohda T, Fukuoka S, Nakamura Y, Fukuda S, Hase k, Ohno H, Fujinaga Y. Botulinum toxin A complex exploits intestinal M cells to enter the host and exert neurotoxicity. *Nat Commun* 2015 6: 6255.
 8. Mishima E, Fukuda S, Shima H, Hirayama A, Akiyama Y, Takeuchi Y, Fukuda NN, Suzuki T, Suzuki C, Yuri A, kikuchi K, Tomioka Y, Ito S, Soga T, Abe T. Alteration of the intestinal environment by lubiprostone is associated with amelioration of adenine-Induced CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015 26: 1784-1794.
 9. Fujii R, Ugai T, Ichinose H, Hatakeyama M, Kosaki T, Gomi K, Fujii I, Minami A, Oikawa H. Reconstitution of biosynthetic machinery of fungal polyketides: unexpected oxidations of biosynthetic intermediates by expression host. *Biosci Biotechnol Biochem* 2015 in press.
 10. Ichinose H, Hatakeyama M, Yamauchi Y. Sequence modifications and heterologous expression of eukaryotic cytochromes P450 in *Escherichia coli*. *J Biosci Bioeng* 2015 120: 268-274.
 11. Nagase L, Hayashi T, Senda T, Hatakeyama M. Dramatic increase in SHP2 binding activity of *Helicobacter pylori* Western CagA by EPIYA-C duplication: its implications in gastric carcinogenesis. *Sci Rep* 2015 5: 15749
 12. Suzuki N, Murata-Kamiya N, Yanagiya K, Suda W, Hattori M, Kanda H, Bingo A, Fujii Y, Maeda S, Koike K, Hatakeyama M. Mutual reinforcement of inflammation and carcinogenesis by the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. *Sci Rep* 2015 5: 10024.
 13. Hayashi R, Tsuchiya K, Fukushima K, Horita N, Hibiya S, Kitagaki K, Negi M, Itoh E, Akashi T, Eishi Y, Okada E, Araki A, Ohtsuka A, Fukuda S, Ohno H, Okamoto R, Nakamura T, Tanaka S, Chayama K, Watanabe M. Reduced human α -defensin 6 induction by atonal homolog 1 and β -catenin in noninflamed jejunal tissue from a Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2016 22: 1119-1128.
 14. Nishida A, Miyamoto H, Horiuchi S, Watanabe R, Morita H, Fukuda S, Ohno H, Ichinose S, Miyamoto H, Kodama H. *Bacillus hisashii* sp. nov., isolated from the caeca of gnotobiotic mice fed with thermophile-fermented compost. *Int J Syst Evol Microbiol* 2015 Aug 12 [Epub ahead of print].
 15. Murakami S, Baba F, Aw W, Fukuda S, Soga T, Fujishima H, Tomita M. Comprehensive analysis of microbes and metabolites in human tear fluids. *KEIO SFC Journal* 2015 15: 382-400.
 16. 石井千晴、中西裕美子、富田勝、福田真嗣 腸内代謝物質を標的としたメタボローム解析のための代謝物質抽出条件の比較 *KEIO SFC Journal* 2015 15: 414-430.
 17. Yoshida K, Maekawa T, Zhu Y, Renard-Guillet C, Chatton B, Inoue K, Uchiyama T, Ishibashi K, Yamada T, Ohno N, Shirahige K, Okada-Hatakeyama M, Ishii S. The transcription factor ATF7 mediates lipopolysaccharide-induced epigenetic changes in macrophages involved in innate immunological memory. *Nat Immunol* 2015 16: 1034-1043.

18. Sato Y, Yamagishi J, Yamashita R, Shinozaki N, Ye B, Yamada T, Yamamoto M, Nagasaki M, Tsuboi A. Inter-Individual Differences in the Oral Bacteriome Are Greater than Intra-Day Fluctuations in Individuals. *PLoS One* 2015 10: e0131607.
19. Uchiyama T, Irie M, Mori H, Kurokawa K, Yamada T. FuncTree: Functional Analysis and Visualization for Large-Scale Omics Data. *PLoS One* 2015 10: e0126967.

(総説)

1. Aw W and Fukuda S. An integrated outlook on the metagenome and metabolome of intestinal disease. *Diseases* 2015 *in press*.
2. Tsurumaki M, Kotake M, Iwasaki M, Saito M, Tanaka K, Aw W, Fukuda S, Tomita M. The application of omics technologies in the functional evaluation of inulin and inulin-containing prebiotics dietary supplementation. *Nutri Diabetes* 2015 5: e185..
3. 福田真嗣、佐野ひとみ エコミメティクス創成を目指した腸内環境システム生物学 *KEIO SFC Journal* 2015 15: 160-177.
4. 福田真嗣 メタボロゲノミクスによる腸内細菌叢の機能理解 *Surgery Frontier* 2015 22: 54-57.
5. 福田真嗣 腸内細菌叢由来代謝産物による生体修飾機構 *Therapeutic Research* 2015 36: 763-765.
6. 福田真嗣 メタボロゲノミクスが解き明かす腸内細菌叢の機能 腸内細菌学会 2015, 29: 145-155.
7. Aw W and Fukuda S. Toward the comprehensive understanding of the gut ecosystem via metabolomics-based integrated omics approach. *Semin Immunopathol* 2015 37: 5-16.

(国際会議録)

1. Yamada T. Metabolic pathway database for Human gut microbiome, International Symposium for Frontier of Bioinformatics, Tokyo Institute of Technology, Oct 16th 2015

(招待講演)

1. 福田真嗣 茶色い宝石が切り開く病気ゼロの社会 第3回鹿児島大学歯学部研究体制委員会大学院セミナー 鹿児島、2015年11月25日
2. Fukuda S. Gut microbiota-derived metabolites shape host physiological homeostasis. The 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metabolism and Reproduction. Hong Kong, China, November 21-22nd, 2015.
3. 福田真嗣 腸内環境を標的としたメタボロゲノミクスによる新たな疾患予防・治療基盤技術の創出 Agilent メタボロミクスセミナー2015 東京 2015年11月12日
4. Fukuda, S. Shedding light on the function of gut microbiota, another organ in our body. Asia Dry Eye Summit 2015, Tokyo, October 30-31, 2015.
5. 福田真嗣 腸内微生物発酵の制御による新たな健康維持基盤技術の創出 第67回日本生物工学会大会 2015 鹿児島 2015年10月26-28日
6. 福田真嗣 腸内エコシステムの制御による新たな健康維持基盤技術の創出 日本微生物生態学会第30回大会 つくば 2015年10月18-20日
7. 福田真嗣 腸内発酵代謝産物がもたらす宿主恒常性維持機構 第22回日本未病システム学会札幌 2015年10月11-12日
8. 福田真嗣 腸内細菌叢由来代謝産物がもたらす生体恒常性維持機構 第74回日本癌学会学術集会 名古屋 2015年10月8-10日
9. 福田真嗣 腸内環境の制御による新たな疾患予防・治療戦略 明治大学公開講演会 川崎 2015年10月3日
10. 福田真嗣 腸内細菌叢由来代謝産物がもたらす生体恒常性維持機構 第53回日本生物物理学会年会 金沢 2015年9月13-15日
11. 福田真嗣 腸内細菌叢がもたらす生体恒常性と疾患 第6回 Molecular Cardiovascular Conference II (MCCII) 福岡 2015年9月4-5日
12. 福田真嗣 腸内環境の制御による新たな疾患予防・治療戦略 Japan Analytical and Scientific Instruments Show (JASIS) 2015 千葉 2015年9月2-4日
13. Fukuda, S. Shedding light on the function of gut microbiota, another organ in our body. 2015年日本

数理生物学会/日中韓数理生物学コロキウム合同大会 京都 2015年8月26-29日

14. 福田真嗣 メタボロゲノミクスによる腸内エコシステムの機能理解 第4回NGS現場の会 筑波 2015年7月1-3日
15. 福田真嗣 腸内細菌叢由来代謝産物による生体修飾機構 HMTメタボロミクスセミナー 東京 2015年6月30日
16. 福田真嗣 腸内細菌叢由来代謝物質による生体修飾機構 第19回腸内細菌学会 東京 2015年6月18-19日
17. 福田真嗣 メタボロゲノミクスによる腸内エコシステムの機能理解 第15回日本抗加齢医学会総会シンポジウム 福岡 2015年5月29-31日
18. 福田真嗣 食物繊維がもたらす腸内“デザイン”機能の可能性 第15回日本抗加齢医学会総会ランチョンセミナー 福岡 2015年5月29-31日
19. 福田真嗣 腸内コミュニケーションから健康を考え Human Metabolome Technologies (HMT) キックオフミーティング 鶴岡 2015年4月22日
20. Fukuda S. Shedding light on the function of gut microbiota, another organ in our body. 2015 International Meeting of Microbiological Society Korea (MSK), Changwon, Korea, April 15-18, 2015.
21. 福田真嗣 Gut microbiota-derived metabolites shape host physiological homeostasis. 熊本大学 HIGO プログラム 熊本 2015年4月6日
22. 山田拓司 ヒト腸内細菌代謝経路データベースの構築 第366回CBI学会講演会 グランフロント大阪 2015年11月5日
23. 山田拓司 Fecal metagenomic analysis of colorectal cancer cohort 第74回日本癌学会学術総会、名古屋国際会議場、2015年10月8日-10日(招待講演)
24. 山田拓司 ヒト腸内細菌代謝機能データベースの構築 第15回日本抗加齢医学会総会、福岡国際会議場、2015年5月29日-31日
25. 山田拓司 ヒト腸内細菌代謝機能データベースの構築 第88回日本細菌学会総会、長良川国際会議場、2015年3月26日-28日
26. 山田拓司 ヒト腸内細菌代謝経路データベース 第18回腸内細菌学会、東京大学・伊藤国際学術研究センター 2014年6月11日-12日

(学会発表)

1. 谷内田真一 大規模なヒト腸内フローラのメタゲノム解析による大腸がんの病因解析の可能性 第74回日本癌学会学術総会(名古屋市) 2015年12月3日
2. 山田拓司 大腸がん罹患由来糞便サンプルを用いた腸内細菌メタゲノム解析 第74回日本癌学会学術総会(名古屋市) 2015年10月9日
3. 福田真嗣 腸内細菌叢由来代謝産物がもたらす生体恒常性維持機構 第74回日本癌学会学術総会(名古屋市) 2015年10月9日
4. 畠山昌則 胃マイクロバイオータと胃がん 第74回日本癌学会学術総会(名古屋市) 2015年10月9日
5. 山田拓司 大腸がんと腸内細菌叢との関連性 JCHM第3回シンポジウム及び総会(東京都) 2015年11月2日
6. 水谷紗弥佳、伊東康雄、西本悠一郎、谷内田真一、山田拓司 アンケート調査によるヒト腸内環境疫学データベース 第38回日本分子生物学会年会(神戸市) 2015年10月9日
7. 山田拓司 Metabolic pathway database for Human gut microbiome 第67回日本生物工学会大会 城山観光ホテル(鹿児島) 2015年10月26日-28日

(特許)

1. 特願 2015-217020 福田真嗣、吉川実亜、富田勝 対象物の所有者を判定する方法 2015年11月4日
2. 特願 2015-179076 福田真嗣、石井千晴、富田勝 糞便試料から物質を抽出する方法 2015年9月11日

(その他)

<学会のオーガナイズ>

- ❖ International Symposium for Frontier of Bioinformatics, Apr 16th, 2015 (Organizer)
- ❖ EMBO workshop: Computational biology: From genomes to systems, Apr 17th-23rd, 2015 (Organizer)
- ❖ 2015年度 日本バイオインフォマティクス学会 理事就任
- ❖ 第67回日本生命工学会シンポジウム：ヒト腸内フローラ研究の世界展開とバイオインダストリーへの貢献 2015年10月26日-28日 (オーガナイザー)

<社会活動>

- ❖ サイエンスカフェ：国立科学博物館サイエンススクエア「腸内細菌ってなんだ？」 上野国立科学博物館 2015年8月14日-16日
- ❖ サイエンスカフェ：株式会社リバネス主催「理科の王国」：腸内細菌ボードゲーム 新宿区立津久戸小学校 2015年6月14日