

研 究 報 告 書

「ヒト腸内環境ビッグデータ」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 27 年 10 月～平成 31 年 3 月

研究者: 山田 拓司

1. 研究のねらい

本研究の目的は、大規模なヒト腸内環境データの蓄積と公開である。これまでの疫学研究において食事や生活習慣から直接類推されてきた発がん性や疾病のリスクを、ヒト腸内細菌叢の動的変動という観点から定量化することを目的として、500 名以上の日本人健常人および大腸がん罹患患者に対する腸内環境のメタゲノム、メタボローム、臨床データ、生活習慣データ、食習慣データを蓄積しているのを、これを公開する。これらのデータは個人毎にその腸内環境に対して数値データ、カテゴリカルデータ、順序変数など質的に異なるデータ群であり、公開による多方面からの活用方法の開発により、更なる利用を期待することができる。ヒト臨床情報を含むため、公開は条件付き公開としている。

腸内細菌叢はもう一つの臓器と言われ、その乱れが重篤な疾患の原因になることが示唆されている[Guarner F. *et al.* Lancet. 361(9356):512-9 2003]。近年、糞便中に含まれる微生物由来の DNA を抽出し、その遺伝子配列を網羅的に明らかにしていくメタゲノム解析法が開発され、腸内細菌を網羅的に解析可能となった。これにより、関連研究が飛躍的に進み、大腸がん、肥満、炎症性腸疾患などの疾病に対して、腸内細菌が影響を与えているという報告がなされている。ピロリ菌が胃がんの直接的な原因菌であったという発見から、様々な腸疾患に対しても特定の原因菌の存在が示唆され、その探索が世界各国の研究機関でおこなわれている。また、大規模な疫学研究(コホート研究)も近年盛んに行われており、数万人規模での生活習慣やゲノムデータに至る大規模なデータが蓄積されつつある。国立がん研究センターによる多目的コホート研究では発がん性や疾病のリスクについて追跡コホート研究がなされており、タバコと肺がん、紫外線と皮膚がんなど、明確な関連性がある様々なものがリスクファクターとして提示されている。しかしながら、大腸がんをはじめとする多くの腸疾病については、食生活がリスクファクターとして重要であり、疾病との関連性が示唆されているものの、食事及び生活習慣と疾病の関係性の原因については不明確な例がほとんどである。

本研究では上記のような腸疾患に対する環境リスクを定量化するため、多くの病院、企業、研究機関の協力のもと、Japanese Consortium for_Human microbiome (JCHM, <http://www.jchm.jp>)というコンソーシアムを立ち上げ、日本人の健常者及び腸疾病患者の腸内メタゲノムデータ、付随する疫学データ及び臨床所見を収集している。本データはどのような食事や生活習慣が、どのように腸内細菌を変動させ、その結果、疾病へと導いていくのかをモデル化することを目指すものであり、本研究ではこれを広く公開し、更なる利用を促進するものである。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究の研究成果を以下の3つに大別する。すなわち、1)データベースエントリーとメタデータオントロジーの策定、2)疫学コホートデータベースシステムの構築、3)継続的なデータ取得とデータベースの拡充、である。

1)のデータベースエントリーとメタデータオントロジーの策定に関しては、ヒト腸内環境に付随するデータが数値データとカテゴリカルデータが混在している複雑な構造を持つため、それを記述するためのフォーマットの策定を行った。2)のデータベースシステムの構築に関しては、公開用データの作成とデータアクセスのための web ベース UI の構築を行った。3)のデータベースの拡充については、外部期間との連携によるデータベースコンテンツを拡大していくことに相当する。以下、それぞれのテーマについての結果詳細を報告する。

(2) 詳細

【研究テーマ1:データベースエントリーとメタデータオントロジーの策定】

本研究で扱うヒト腸内環境一検体分に含まれるデータは糞便由来メタゲノムデータ、メタボロームデータ、内視鏡検査による医師の所見、そして食生活習慣の疫学データである。そこには細菌種(約 1000 種)、遺伝子(約 1000 万)、低分子化合物(約 200 種)、内視鏡所見(8 つの大腸がんステージ)、そして食生活習慣(475 項目)が含まれる。これらのデータはそれぞれが特定個人に紐付いている。これらを全てテキストデータ、csv 形式、json 形式、リレーショナル・データベース(RDB)のデータテーブルとして保持するためのデータフォーマットを策定した。メタゲノムデータ、メタボロームではこれまでの先行研究により、ある程度標準の表記方法があるため、それを利用している。内視鏡所見とアンケートによる疫学データは非常に複雑であったため、各項目を数値データ、カテゴリカルデータとして分割し、それぞれを別に構造化を行った。

【研究テーマ2:コホートデータベースの構築】

様々な研究で本データを利用することを想定し、本研究では様々な提供データフォーマットを準備した。リレーショナル・データベース(RDB)のデータテーブルの構造は、テーマ1)におけるデータ型定義に従い構築した。また、RDB を基盤として web ベースの UI を構築し、データへの容易かつ安全なアクセスを実現している。また、データベースシステム自体も移管可能な構造をもっており、別の環境に容易に移管することができる。その場合はデータユーザーが独自データを追加することも可能であるため、秘匿性の高い独自データを本データと統合して解析に用いることも可能である。

【研究テーマ3:継続的なデータ取得とデータベースの拡充】

本研究で当初公開予定であった 500 症例に加え、全期間を通じて国立がん研究センターの協力を得て、糞便サンプルの収集とアンケートによる疫学データの収集を進行してきた。その結果、2000 症例以上を新規に追加することができ、内視鏡所見、疫学データに関しては 2783 症例がデータ化されている。メタゲノムデータは 1051 症例分、メタボロームデータは 517 症例に達している。961 名においては経時的に検体を収集しており、前向きコホート研究としても利用

することが可能である。

3. 今後の展開

本データは世界的に見ても非常に巨大なデータベースとなっている。特に、臨床初見、メタボロームデータが紐づいているヒト腸内環境オミクスデータは独自のデータであり、今後はこのデータの利活用を進める予定である。具体的には、大腸がん発症に関わるメカニズムの解明や薬剤動態に影響を及ぼす腸内環境の推定を予定している。また、まだデータベースには格納していないカルテ情報がある。どの薬剤を飲んでいるか、血液データなども病院には保持されているため、今後はそのデータもデータベースに入れ込む予定である。

本データは 1000 名以上の健常人を含むが、2000 名近くの大腸がん患者データである。大腸がんに関わる腸内環境研究は世界的な課題であるため、各国の研究グループと連携してデータを共有し大腸がん発がんの機構を明らかにするための国際連携を進めている。また、本データは創薬基盤を含む産業応用可能性が非常に高い。学術分野のみならず一般の企業体も本データを利用できる形とそのしくみ作りを早急に進めていきたい。

4. 自己評価

本研究の目的はこれまで蓄積してきたデータの公開であり、その結果は十分に実現ができた。さらに、500 名を予定していた検体数は 2700 名分となり、当初予定の5倍を超えている。2019 年の時点において腸内環境データとしては国内では最大規模であり、国外と比較しても大腸がん患者に関するコホートとしては世界最大である。データを公開するためのデータベースシステムも構築することができ、安全にデータを公開することが実現している。

蓄積データを利用したデータ解析において、大腸がん発がんマーカーに関する特許を出願も行うことができ、データベースとして十分に活用することが可能であることも示すことができた。

また、蓄積されたデータを国外の大腸がん研究グループと一部のデータを共有することで国際連携も進めている。本プロジェクトで構築した大規模データの価値はその質、量ともに国際的にも評価されており、今後も国際連携を継続いく予定である。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

1. Hayashi T, Yamashita T, Watanabe H, Kami K, Yoshida N, Tabata T, Emoto T, Sasaki N, Mizoguchi T, Irino Y, Toh R, Shinohara M, Okada Y, Ogawa W, Yamada T, Hirata KI. Gut Microbiome and Plasma Microbiome Related Metabolites in Patients With Decompensated and Compensated Heart Failure Circ J. 2018 Dec 25;83(1):182-192.
2. Yoshida N, Emoto T, Yamashita T, Watanabe H, Hayashi T, Tabata T, Hoshi N, Hatano N, Ozawa G, Sasaki N, Mizoguchi T, Amin HZ, Hirota Y, Ogawa W, Yamada T, Hirata KI. Bacteroides vulgatus and Bacteroides dorei Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis. Circulation. 2018 Nov 27;138(22):2486-2498

3. Watanabe H, Nakamura I, Mizutani S, Kurokawa Y, Mori H, Kurokawa K, Yamada T. Minor taxa in human skin microbiome contribute to the personal identification. PLoS One. 2018 Jul 25;13(7):e0199947
4. Darzi Y, Letunic I, Bork P, Yamada T. iPath3.0: interactive pathways explorer v3. Nucleic Acids Res. 2018 Jul 2;46(W1):W510–W513.
5. Yuichiro Nishimoto, Sayaka Mizutani, Takeshi Nakajima, Fumie Hosoda, Hikaru Watanabe, Yutaka Saito, Tatsuhiro Shibata, Shinichi Yachida, Takuji Yamada. High stability of faecal microbiome composition in guanidine thiocyanate solution at room temperature and robustness during colonoscopy Gut, 2016 Sep;65(9):1574–5.

(2)特許出願

研究期間累積件数: 1件(公開前の出願件名については件数のみ記載)

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. Takuji Yamada, Naoki Tsukuda, Tomonori Takahashi, Hiroshi Mori, Ken Kurokawa, Yuki Moriya, Shujiro Okuda, Susumu Goto 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) 2015/10/26
2. Takuji Yamada, 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 2015/10/08
3. Takuji Yamada, ヒト腸内細菌叢メタゲノム解析と疾病との関連 脂質栄養学会第 25 回大会(日本、秋田) 2016/09/17
4. 山田 拓司, Human gut microbiome associated with colorectal cancer 第 76 回日本癌学会学術総会(日本、横浜) 2017/9/28–30
5. 細菌が人をつくる(書籍、TED ブックス)単行本、ロブ・ナイト(著)、ブレンダン・ビューラー(著)、山田拓司(翻訳)