

2023 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	膀胱内マイクロバイオーームは膀胱癌進展に関与しているのか？ ー癌関連細菌群および Toll 様受容体を介した癌進展機構の解明ー
キーワード	①膀胱癌、②マイクロバイオーーム、③Toll 様受容体

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ヤスイ マリコ 安井 万里子
配付時の所属先・職位等 (令和 5 年 4 月 1 日現在)	帝京大学医学部病理学講座 助教
現在の所属先・職位等	帝京大学医学部病理学講座 助教
プロフィール	2013 年長崎大学医学部卒業後、初期研修を経て、2015 年より東京大学医学部附属病院および関連病院で病理医としての研鑽を積む。2019 年東京大学大学院医学系研究科博士課程修了し、現職。現在は病理診断および解剖に従事する傍ら、病理学的研究に取り組んでいる。

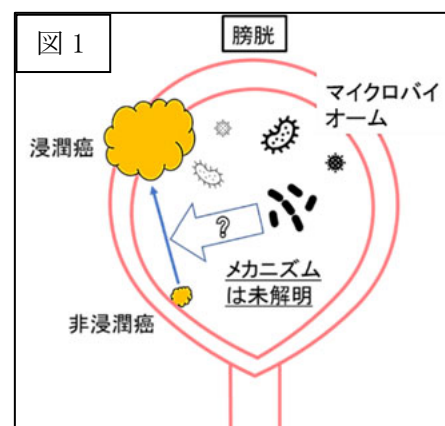
1. 研究の概要

ヒト常在細菌叢（マイクロバイオーーム）は癌の発生や免疫チェックポイント阻害剤などの治療効果に影響することが知られ、新たなバイオマーカーになると期待されている。しかし、膀胱内は長年無菌と信じられてきたため、膀胱癌におけるマイクロバイオーームの研究は始まったばかりだ。マイクロバイオーームがどのようなメカニズムで膀胱癌進展に関わるかは未だ解明されていない。本研究では、宿主の免疫応答に着目し、自然免疫応答のファーストラインである Toll 様受容体（TLR）を介して、膀胱内マイクロバイオーームがどのように膀胱癌の進展に関与するかを、臨床病理学および分子生物学的に解明することを目指す。そして、膀胱内マイクロバイオーームという新たな観点から、膀胱癌診療における新規バイオマーカーの探索研究へつなげる。

2. 研究の動機、目的

昨今、口腔や消化管内に存在するヒト常在細菌叢（マイクロバイオーーム）が癌の発生や治療への反応性に影響することが分かってきた。マイクロバイオーームが腫瘍進展に関与するメカニズムの中で、注目されている経路が Toll 様受容体（TLR）である。TLR は、細菌やウイルスなどの病原体を認識し、自然免疫応答を惹起する生体防御のファーストラインである。膀胱癌では、マイクロバイオーームの構成異常が TLR を介して自然免疫応答を変化させて腫瘍を促進させている（Vitiello et al. Trends Cancer 2019）。

消化器癌でのマイクロバイオーーム研究は盛んに行われ



ている一方、膀胱癌とマイクロバイオームの関連についての研究は緒に就いたばかりである。腫瘍と関連する膀胱内細菌群の特定も進められているが、標的細菌群の同定には至っておらず、マイクロバイオームがどのようなメカニズムで膀胱癌進展に関わるかは明らかになっていない。

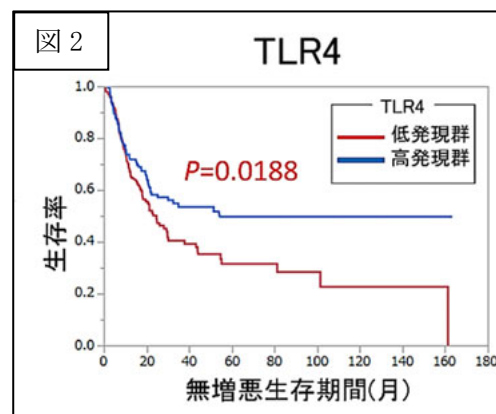
本研究の目的は、宿主の免疫応答に着目し、膀胱内マイクロバイオームが TLR を介して膀胱癌の進展にどのように寄与するかを臨床病理学および分子生物学的に解明することである。具体的には、ヒトの膀胱組織標本を用いて、膀胱内マイクロバイオームの多寡および TLR の発現変化がどのように臨床病態に影響するかを、臨床病理学的に検討する。また、膀胱癌で増加する細菌群を同定し、尿中 TLR 関連分子やサイトカインが膀胱癌進展にどのように関与しているかを分子生物学的に解析する。本研究により、膀胱内マイクロバイオームという新たな観点から、膀胱癌診療における新たなバイオマーカーの探索研究へつなげる。

3. 研究の結果

2023 年度後半は、研究者の妊娠・出産により研究を一時中断したため、2023 年度に行う予定であった「膀胱癌組織における膀胱内マイクロバイオームおよび TLR の臨床病理学的検討」のうち、①公開データベースでの TLR 発現解析、および②膀胱癌組織マイクロアレイを用いた臨床病理学的検討の準備を行った。

① 公開データベースでの TLR 発現解析

大規模公開データベース（Pan CancerAtlas）を用いて、膀胱癌における 10 種類ある TLR ファミリー分子（TLR1-10）の mRNA 発現解析を行い、組織学的異型度（低異型度、高異型度）により TLR1, TLR4, TLR7, TLR8, TLR10 の発現に差があることを見出した。TLR4 に関しては、発現の違いにより、無増悪生存期間に有意差があることを見出しており、膀胱癌における予後予測因子になることが示唆された（図 2）。



② 膀胱癌組織マイクロアレイを用いた臨床病理学的検討

2023 年度後半は、膀胱内マイクロバイオームの多寡および TLR ファミリー（TLR1-10）の発現変化が、どのように臨床病態に影響するかを、膀胱癌組織マイクロアレイを用いて臨床病理学的解析を行い検討するための準備を行った。本学医学部附属病院で行われた膀胱全摘術・TUR-Bt で採取された膀胱癌組織標本 187 例から作製された組織マイクロアレイの整理および準備を行った。また、膀胱癌手術検体を用いて TLR1, TLR4, TLR7, TLR8, TLR10 の条件検討を行った。

4. 研究者としてのこれからの展望

様々な癌種でマイクロバイオームが発癌や癌進展に寄与していることが昨今注目されており、特に消化器癌の分野では腸内細菌との関連が多岐にわたり研究されている。しかし、膀胱内は長年無菌と信じられてきたため、膀胱癌におけるマイクロバイオームの研究の報告は少数にとどまる。本研究で、膀胱内マイクロバイオームが膀胱癌進展にどのように寄与するかを明らかにすることで、膀胱癌診療における治療薬の反応性や耐性を予測する新たなバイオマーカーの発見へとつながり、最適な治療法の選択が可能になるだろう。

マイクロバイオーム研究の分野では、病理標本を用いた検討など病理学的手法や要素を用いた研究は数少ない。本研究を足掛かりとして、病理医としての視点および利点を生かし、膀胱癌と膀胱内マイクロバイオームの関連を解明していきたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は 2023 年度女性研究者奨励金に採択していただき、感謝申し上げます。本研究に対してご理解・ご支援いただきました支援者の皆様方に深く御礼申し上げます。出産・育児で研

究の現場を長く離れていたことがあり、研究から身を引こうか考えた時期もありました。しかし、女性研究者奨励金に採択されたことが励みとなり、もう一度研究をやりたい、と思い直すことができました。2023 年度後半は第 2 子の妊娠・出産で再度研究を中断せざるを得ませんでしたが、いただいた奨励金で研究の準備が可能となったことにより、育児休業から復帰した現在、迅速に研究を再開させることができました。今後もいただきましたご支援を励みに、研究を発展させてまいります。