



腸内細菌叢と前立腺癌：Gut-prostate axis

藤田 和利

近畿大学医学部 泌尿器科

Gut microbiota and prostate cancer: Gut-prostate axis

Kazutoshi Fujita

Department of Urology, Kindai University Faculty of Medicine Osaka Japan

抄 録

腸管内には約10兆から100兆もの細菌が存在し、これは体内で最も大規模な細菌叢である。これらの腸内細菌は、さまざまな要因によってヒトの宿主と相互作用している。食事や運動などのライフスタイル要因は、腸内細菌叢に大きな影響を与える一方で、腸内細菌の成分やその代謝産物は、宿主の免疫系などにも影響を及ぼす¹。

近年、次世代シーケンサーを用いた細菌解析技術の進歩により、糖尿病、アルツハイマー病、大腸癌など、さまざまな疾患が腸内細菌叢から影響を受けることが明らかになってきた。そして、特に興味深いのは、腸内細菌叢が遠く離れた臓器である前立腺癌にも影響を及ぼすことである。この腸内細菌と前立腺癌の関連は、「Gut-prostate axis」（腸-前立腺連関）として我々が提唱してきた²。

Key words : prostate cancer, gut microbiome, androgen

前立腺癌患者の腸内細菌叢

米国を中心に、ヒト前立腺癌と腸内細菌叢の関係についていくつかの報告がある。例えば、2018年に Liss らが133人のアメリカ人男性を対象に前立腺生検を受けた際の腸内細菌叢を解析し、初めてその関連性を報告した³。この研究によれば、前立腺癌患者は腸内細菌叢において *Bacteroides* と *Streptococcus* の比率が高かったことが明らかになった。さらに、腸内細菌遺伝子に基づく機能解析では、葉酸とアルギニンの代謝経路が前立腺癌患者で上昇していたことが示されている。腸内細菌由来の10個の代謝経路に基づくスコアリングは、PSA 検査よりも前立腺癌の検出に高い精度を持っていた。別の報告では、前立腺癌の白人男性の腸内細菌叢において、*Bacteroides massiliensis* が前立腺肥大症の患者よりも多く、一方で *Faecalibacterium prausnitzii* と *Eubacterium rectalis* の割合が少なかったことが示されている⁴。ただし、

非ヒスパニック系白人の腸内細菌叢の組成は、前立腺癌の有無で差を認めなかったという報告もある。これらの研究結果から、白人中心のコミュニティでは前立腺癌患者の腸内細菌叢に大きな特異性がない可能性がある一方で、*Bacteroides* 種は複数の報告で増加していることが示唆されている。米国以外に住む前立腺癌患者の腸内細菌叢に関する報告では、興味深い異なる結果が示されている。日本人を対象にした我々の研究では、前立腺生検を受けた152人の患者の腸内細菌叢を調べた⁵。その結果、高悪性度前立腺癌患者 (Gleason grade group ≥ 2) は、*Alistipes* と *Lachnospira* という特定の腸内細菌の比率が有意に高かったことが明らかになった。さらに、高悪性度前立腺癌患者に特有の18種類の腸内細菌の量から算出された独自の指標は、PSA (prostate specific antigen) 検査よりも前立腺癌患者を判別する際に高い精度を持っていた (Receiver Operating Characteristic カurve 解析 area under curve :

0.81 対 0.67). 興味深いことに, アメリカ人の前立腺癌患者とは異なる腸内細菌が日本人の患者で優勢であった一方で, これらの日本人腸内細菌叢で認められた代謝経路はアメリカ人の研究でも共通して認められた。つまり, 地域によって前立腺癌のリスクに關与する腸内細菌は異なるかもしれないが, その機能は地域を超えて共通している可能性が示唆されている。

腸内細菌とアンドロゲン

一部の細菌は腸内でテストステロンの脱グルクロン化を通じて, ヒトのテストステロンレベルに影響を与えることが知られている。逆に, テストステロンは腸内細菌叢にも影響を及ぼすことがある。日本人の高齢男性を対象にした研究では, 腸内細菌叢の Firmicutes 門の比率が血清テストステロンレベルと有意に相関していることが示された⁶。興味深いことに, 腸内細菌叢はアンドロゲンを産生する新しい「器官」であることが明らかになっている。また, 前立腺癌に対するアンドロゲン除去療法は腸内細菌叢を変化させる。前立腺癌患者と健康なアメリカ人男性の腸内細菌叢を解析した結果, アンドロゲン除去療法により腸内細菌叢の多様性が減少し, *Akkermansia muciniphila* の比率が増加したことが報告されている⁷。

腸内細菌叢と前立腺癌進行の関連

ヒトの腸内細菌叢の研究から, 腸内細菌叢が前立腺癌の進行に關与していることが示唆されている。そのメカニズムの解明のため遺伝子改変前立腺癌発症モデルマウスを用いて研究を行ってきた。動物性脂肪の摂取が前立腺癌マウスモデルの癌成長を促進するが, このメカニズムの解明により, 腸内細菌叢が前立腺癌の進行に關与している最初の具体的な証拠が示された。抗生物質の経口投与により, 高脂肪食 (HFD) を与えられたマウスの前立腺癌増殖が減少し, 腸内細菌によって産生される短鎖脂肪酸 (SCFA) の減少が關与していたことを我々は報告した⁸。SCFA は腸内細菌叢の主要な代謝産物であり, 全身および局所のインスリン様成長因子 1 (IGF-1) 産生を刺激し, 前立腺癌細胞の IGF-1 シグナル伝達経路を活性化して癌の増殖を促進する。一方, SCFA の酪酸は抗炎症効果を持ち, 大腸癌の発生を抑制するなど, 有益な代謝産物とされている。興味深いことに, 前立腺と腸では SCFA の機能が相反しており, 健康で有益な腸内細菌叢のプロファイルが疾患ごとに異なる可能性がある。

HFD 摂取による腸内細菌叢の dysbiosis により, 腸粘膜のバリア機能が低下し, リポ多糖 (LPS) の血中

への漏出が増加する。LPS によって前立腺局所の肥満細胞が toll-like receptor 4 を介して活性化され, 前立腺癌における histidine decarboxylase (HDC) の発現増加やヒスタミン産生の上昇を引き起こすことを我々は明らかにした⁹。そして, ヒスタミンは炎症性サイトカインの増加による STAT3 経路の活性化を介して前立腺癌の増殖を促進する。

結 語

腸内細菌叢と前立腺癌の關係は, 基礎研究と臨床研究により明らかになりつつある。特に「gut-prostate axis」と呼ばれるメカニズムを通じて, さまざまな細菌が前立腺癌の進行に關与していることが示唆されている。さらに, 腸内細菌叢はアンドロゲン産生にも影響を与えており, 男性更年期障害, 勃起不全, および前立腺肥大症 (BPH) などの疾患とも關連している可能性がある。食事やライフスタイル, 薬の影響を受ける腸内細菌叢が前立腺癌の病因に關与していることが明らかになっており, プロバイオティクスやプレバイオティクスを用いて腸内細菌叢に対する介入が, 前立腺癌の発症予防や進展抑制に役立つ可能性がある。

文 献

1. Matsushita M, et al. (2023) Emerging Relationship between the Gut Microbiome and Prostate Cancer. *World J Mens Health*, 41(4): 759-768. doi: 10.5534/wjmh.220202. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36876743; PMCID: PMC10523130.
2. Fujita K, et al. (2022) Gut microbiome and prostate cancer. *Int J Urol*, 29(8): 793-798. doi: 10.1111/iju.14894. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35388531.
3. Liss MA, et al. (2023) Metabolic Biosynthesis Pathways Identified from Fecal Microbiome Associated with Prostate Cancer. *Eur Urol*, 74(5): 575-582. doi: 10.1016/j.eururo.2018.06.033. Epub 2018 Jul 12. PMID: 30007819; PMCID: PMC6716160.
4. Golombos D.M, et al. (2018) The Role of Gut Microbiome in the Pathogenesis of Prostate Cancer: A Prospective, Pilot Study. *Urology*, 111: 122-128. doi: 10.1016/j.urology.2017.08.039.
5. Matsushita M, et al. (2021) The gut microbiota associated with high-Gleason prostate cancer. *Cancer Sci*, 112: 3125-3135. doi: 10.1111/cas.14998
6. Matsushita M, et al. (2022) Firmicutes in Gut Microbiota Correlate with Blood Testosterone Levels in Elderly Men. *World J Mens Health*, 40(3): 517-525. doi: 10.5534/wjmh.210190. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35274505; PMCID: PMC9253793.
7. Daisley BA, et al. (2020) Abiraterone acetate preferentially enriches for the gut commensal *Akkermansia muciniphila* in castrate-resistant prostate cancer patients. *Nat Commun*, 11(1): 4822. doi: 10.1038/s41467-020-18649-5. Erratum in: *Nat Commun*. 2020 Dec 9; 11(1): 6394. doi: 10.1038/s41467-020-20410-x. PMID:

32973149; PMCID: PMC7515896.

8. Matsushita M, et al. (2021) Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote Prostate Cancer Growth via IGF1 Signaling. *Cancer Res*, 81(15): 4014–4026. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-4090. Epub 2021

May 26. PMID: 34039634.

9. Matsushita M, et al. (2022) High-fat diet promotes prostate cancer growth through histamine signaling. *Int J Cancer*, 151(4): 623–636. doi: 10.1002/ijc.34028. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35403732.