

## 國內外新知

# 真菌菌群 (mycobiome) 促進胰臟癌形成

【國衛院感染症與疫苗研究所台灣黴菌實驗中心 蔡德君/周怡君/陳盈之/曾國璽/羅秀容 摘譯】

自然界中，微生物通常與人類是處於共生關係，它大多棲息在人類腸道、鼻子和嘴巴內壁粘膜表面，但研究至今發現人類疾病的產生與微生物菌叢息息相關，例如，當微生物菌叢失去平衡時會導致結腸直腸癌和食道癌。近期有研究發現胰臟導管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma) 是胰腺導管中細菌菌叢變化所導致，這種致死性疾病通常直到晚期才被發現，且癒後通常不佳。2019 年 Aykut 等人發現真菌菌群失去平衡也會誘發胰臟導管腺癌發生，首先作者評估胰臟導管腺癌發生過程中胰腺內真菌數量是否發生變化，作者利用健康小鼠與患有胰臟導管腺癌小鼠模型藉由去氧核糖核酸 (DNA) 檢測證實患有胰臟導管腺癌小鼠胰腺中真菌菌叢明顯比健康小鼠數量多，藉此解釋了出現胰臟浸潤狀況的原因。胰腺真菌從何處來？作者想了解真菌是否會經由腸道和胰管相連接的歐迪氏括約肌

(sphincter of Oddi) 移動到胰腺，所以利用螢光標記的真菌以管餵方式餵食小鼠，實驗證實餵食 30 分鐘內可在胰腺發現螢光標記真菌。另外研究發現，患有胰臟導管腺癌小鼠腸道中馬拉色菌 (*Malassezia*) 真菌量明顯增加許多。馬拉色菌屬通常存在於哺乳類動物皮膚上，佔皮膚常見微生物菌群 80% 以上。然而，馬拉色菌亦會引起健康者的免疫反應，進而可能造成疾病。例如，馬拉色菌過度生長可能引起發炎反應，造成胃潰瘍惡化。接著作者進一步探討馬拉色菌菌叢失去平衡是否會促進胰臟導管腺癌的發生，作者透過會形成胰臟導管腺癌的小鼠動物模型 (*Ptfla*<sup>cre</sup>; *LSL-Kras*<sup>G12D</sup> 小鼠)，發現抗真菌藥物可阻止小鼠胰臟導管腺癌的進展，並提高化學療法效果，縮小腫瘤形成。為了印證上述推論，作者先將小鼠餵食抗真菌藥物，而後再餵食不同種類的真菌，發現只有馬拉色菌再次加速了胰臟導管

腺癌的發展。作者透過基因表現分析發現，上述機制與胰臟導管腺癌甘露糖結合凝集素 (mannose binding lectin, MBL) 的分子表現有關。

甘露糖結合凝集素是一種由肝臟製造的血清蛋白，它具有調理素的功能，並能與微生物表面碳水化合物結合，進而刺激補體系統此過程統稱為補體級聯反應 (complement cascade)。補體級聯反應參與了許多免疫反應，其中包括了促使免疫細胞吞噬及殺死真菌或微生物。補體級聯反應同時也會經由發炎途徑促進癌細胞的生長。作者研究發現即使胰臟中存在馬拉色菌，在甘露糖結合凝集素突變 (MBL<sup>-/-</sup>) 小鼠模型中，腫瘤細胞的發育會受到阻礙，相對也能減緩腫瘤細胞的生長。另外，C3 活化補體級聯反應已被證實與胰臟導管腺癌和其他癌症的生長，轉移，侵襲有關，由於甘露糖結合凝集素啟動了觸發 C3 轉化酶的補體級聯的凝集素反應。因此，作者利用患有胰臟導管腺癌的 C3 突變 (C3<sup>-/-</sup>) 小鼠，也可發現腫瘤生長速度明顯降低，由此可知真菌是透過甘露糖結合凝集素-C3 路徑活化胰臟導管腺癌形成。

目前尚未可知的是，在胰臟導管腺癌演變過程中，甘露糖結合凝集素和補體級聯反應如何與其他的免疫系統整合作用。例如甘露糖結合凝集素和補體級聯反應如何與免疫細胞受體蛋白 dectin-1 誘發的信號路徑相互作用？dectin-1 通常能與其他受體合

作，辨認真菌細胞壁並活化對抗真菌免疫反應途徑。相反的，dectin-1 也能夠與識別腫瘤的受體結合，促進胰臟導管腺癌的生長。因此，我們也需要了解真菌誘發腫瘤生長與免疫系統之間的複雜過程。

藉由這項研究中了解微生物 (真菌) 與癌症之間的相互關係，改變微生物菌叢有助於改善胰臟導管腺癌形成。另外，控制真菌感染時所誘發的免疫反應 (例如甘露糖結合凝集素) 可減緩胰臟導管腺癌形成，期望能夠對於胰臟導管腺癌的治療有所幫助，並且有機會找出對抗這種致命癌症的途徑。

**【譯者評】**微生物常廣為人知的是如何造成人類疾病，例如退伍軍人症、肺炎等。然而，某些微生物與宿主在長期的演化過程中形成共生關係。其中某些微生物群，包括細菌、真菌、和病毒與人類宿主還能達成互惠關係。目前已有許多研究探討了細菌與人類宿主共生關係，如皮膚表面的細菌菌群參與了皮膚細胞代謝也是人體免疫的第一道屏障；腸道的細菌具有合成維生素、蛋白質、生物拮抗等生理作用，也維護宿主的健康。近年也發現細菌的小分子和代謝產物對癌症的發作，進展和治療反應均具有局部和全身作用。微生物與癌症的關聯在真菌與其他非細菌微生物的研究相對少，雖然眾所周知，某些傳染性非共生 DNA 和 RNA 病毒如人乳頭瘤

病毒具有致癌性；真菌群的改變也被認為與結直腸癌有關，除此之外它們可能在某些情況下對腫瘤發病機制扮演重要角色。但是，對於這些關聯，目前還沒有明確的研究。此篇作者發現了真菌-馬拉色菌菌群與胰臟導管腺癌相關，也證實了真菌是透過甘露糖結合凝集素-C3 路徑活化胰臟導管腺癌形成。這發現對於開發基於真菌菌群的療法至關重要。真菌如何影響癌症表型並揭示其潛在機制的研究或許是另一個重要的挑戰與方向。

## 參考文獻

1. Dambuja IM, Brown GD: Fungi accelerate pancreatic cancer. *Nature* 2019;574:184-5. doi: 10.1038/d41586-019-02892-y.
2. Aykut B, Pushalkar S, Chen R, Li Q, et al: The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL. *Nature* 2019;574:264-7. doi: 10.1038/s41586-019-1608-2. Epub 2019 Oct 2.
3. Elinav E, Garrett WS, Trinchieri G, et al: The cancer microbiome. *Nat Rev Cancer* 2019;19:371-6. doi: 10.1038/s41568-019-0155-3. Epub 2019 Jun 11. Review.