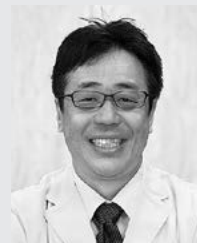


# がん免疫オーケストラにおける腸内細菌の役割

昭和大学臨床薬理研究所臨床免疫腫瘍学部門・  
医学部内科学講座腫瘍内科学部門 教授

吉村 清



## 要旨

癌治療において免疫チェックポイント阻害剤を介した免疫活性化の維持は重要であるが、その有効性の限界から、近年がん微小環境を修飾することでがん免疫をさらに活性化ができないかと注目されている。このがん微小環境がオーケストラと見立てると、T細胞やNK細胞、あるいはマクロファージは団員と考えられる。この指揮者が樹状細胞とすれば、この団員に直接活性化を与える修飾因子として、腸内細菌が注目されている。いわば腸内細菌はコンサートマスター（以下コンマス）のような存在でもあり、全体のリズムを整える打楽器的な存在でもありうるかもしれない。この腸内細菌の研究の発展は、次世代シークエンサーによる技術革新の恩恵によるものである。腸内細菌は個人を同定できるほど特異的であり、その後加齢とともに穏やかに変化する。腸内細菌の乱れが、種々の疾患と関連することについても精力的に研究が進んでいる。免疫チェックポイント阻害剤によるがん治療は、現在、化学療法や分子標的療法との併用や抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体の併用療法も多用されるようになってきた。治療の複雑さに伴い、抗腫瘍や有害事象を予測できるバイオマーカーの開発が急務となっており、こ

の点からもがん免疫微小環境（オーケストラ）に強い影響を与え、個人差も大きいコンマスとしての腸内細菌叢の研究は期待されている。

## 腸内細菌叢

ヒトの腸内には、およそ1,000種類、40兆個の細菌が共生し、重さとして1.5から2 kgの腸内細菌叢（腸内フローラとも呼ばれる）を形成しているといわれている。この腸内細菌は、いかにしてヒトと共生するようになったのかは実はわかっていない。しかし生体にとって腸内細菌は極めて重要なパートナーであり、このパートナーとの関係が破綻した状態が、炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease：IBD）、リウマチ疾患、肥満症、糖尿病、アトピー、アレルギーなどをひきおこすことが近年知られるようになった。この腸内細菌叢が乱れた状態を、腸内細菌の構成の破綻という意味であるディスバイオーシス（dysbiosis）と呼ぶ<sup>1)</sup>。

便のおよそ半分から3分の1は細菌由来とされており、1gあたり100億個程度、ヒトの場合では1日あたり2から3兆個もの細菌が排出される。近年の技術革新で腸内細菌に関する情報が集積しており、腸内細菌と疾患、特にがんに関する情報が集積しつつある<sup>2,3)</sup>。

ヒト腸内細菌叢の形成は誕生直後に形成され始める。新生児期に形成された腸内フローラは、生涯を通じて不変的なものではなく、構成する細菌の組成は加齢とともに変化する<sup>2)</sup>。上記で述べたディスバイオーシスの研究により、腸内細菌におけるいわゆる善玉菌と悪玉菌がバランスよく存在することが大事で、主に偏性嫌気性細菌 (obligate anaerobic bacteria: 発酵菌) を善玉菌と呼び、通性嫌気性細菌が悪玉菌と呼ばれることが多かったが、近年のディスバイオーシスの研究の進歩により、必ずしもこの法則が当てはまらないか、善玉菌と悪玉菌と呼ぶ呼称そのものが使われにくくなってきている<sup>3)</sup>。

## 抗生物質の腸内細菌への影響を介したICIの有効性減弱化

ICIへの腸内細菌の影響は、米国やフランスのグループ<sup>4,6)</sup>が、特定の腸内細菌が抗PD-1抗体の臨床効果を修飾する可能性を報告している。しかし、各グループの報告した腸内細菌叢はそれぞれ異なっており、特定されていない。また国や食生活で腸内細菌叢のパターンは異なっている<sup>7)</sup>。

ICIを使用する上での興味深いこととして、抗生物質の投与が腸内細菌にICIの治療効果に対して負の影響を強く与えるという報告がある<sup>8,9)</sup>。

ここでは、腎細胞がん、非小細胞肺がんの免疫チェックポイント阻害剤による治療患者の全生存率、われわれも抗PD-1抗体を使用する癌腫である、食道癌、胃癌、非小細胞肺がん、尿路上皮癌を含む症例の抗生剤を用いた群と用いていない群を比較し、PS、OSともに優位に抗PD-1抗体投与開始前後3週間以内に何らかの抗生剤を使用した群が抗生剤を使用しなかった群に比し低下したことが判明した<sup>8)</sup>。つまり免疫チェックポイント阻害剤の有効性を阻害する

衝撃の事実が明らかになってきた。

## 腸内細菌の代謝産物は免疫に影響を与える

また、これらの腸内細菌はどのようにして免疫に作用するか、現在さまざまな研究がされている。この中でも主な作用機序として単鎖脂肪酸 (short chain fatty acid: SCFA) の関与が知られている。善玉菌といわれる偏性嫌気性細菌は、主に食物繊維を栄養源として発酵することで、短鎖脂肪酸を産生する。特に炭素数の6未満の短鎖脂肪酸のプロピオン酸 (propionate)、酢酸 (acetate)、酪酸 (butyrate) などがこの代表である。SCFAは免疫の活性や制御を行い、この機構は主にその受容体を介して決定されていると考えられているが、いまだ不明な部分が多い。いずれにしろ、制御性T細胞の誘導、タイプ1型ヘルパーT細胞の誘導、腸管上皮細胞の増殖維持等、ヒトの免疫・生体恒常性維持に重要な役割を担っている<sup>10,11)</sup>。しかしながら特に抗腫瘍効果との関係に関する研究はいまだ解明されていない研究も多い。興味深いことに食物繊維を栄養源として発酵するSCFAがキーの一つであることは確かであり、食生活における繊維の重要性や各SCFAの免疫への影響に関する研究の重要性は増している。近年、SCFA以外にも、腸内細菌によって産生される代謝物の研究も盛んに行われている。一方、通性嫌気性細菌は、食物繊維を消化する消化酵素の種類・発現が少なく、食物繊維ではなく、単糖、二糖類、脂肪、蛋白ならびにアルコール等西洋化した食事に多く含まれる栄養源を利用することが知られている<sup>11)</sup>。

この短鎖脂肪酸は、一般的には抗腫瘍活性をあげるものとして認識されているが、条件や種類によっては阻害する可能性があるデータも存在する。その代表的なものとして酪酸ナトリウムが抗CTLA4誘導性のDC成熟およびT細胞

プライミングを阻害するというマウスの研究であり<sup>12)</sup>、今後も個別の短鎖脂肪酸によるがん免疫に与える影響に対する機構解明に向けた研究が必要と考えられる。

## 便移植が抗 PD-1 抗体の有効性をあげる

抗 PD-1 抗体療法による治療不応性の進行性黒色腫の患者に、治療効果のあった患者より採取した便を移植し高い臨床的効果 (Clinical benefit) をもたらしたことが報告された。この臨床試験では、腸内細菌叢を修飾することで抗 PD-1 抗体治療耐性を克服できるかどうかの検証を行った。治療が有効であった患者 (レスポナー) 由来の便移植 (FMT) と抗 PD-1 抗体療法の併用を行って、安全性と有効性を評価した<sup>13, 14)</sup>。Davar らの報告では、忍容性が高く、15人中6人の患者に臨床的利益をもたらした<sup>13)</sup>。レスポナーは、CD8 + T 細胞の活性化の増加、インターロイキン-8を発現する骨髄細胞の頻度の減少を示した。腸内微生物叢がプロテオミクスとメタボロミクスの変化を調節していることを確認した。FMT と抗 PD-1 が腸内細菌叢を変化させ、腫瘍微小環境を再プログラムして、進行性黒色腫における抗 PD-1 への耐性を克服した<sup>13)</sup>。その一方で抗 PD-1 抗体療法と便移植併用療法の不応性の患者は、(i) 患者が免疫不全状態または腫瘍免疫原性の欠如のために、細菌叢の組成に関係なく腫瘍に反応できない、(ii) FMT での抗 PD-1 療法の有効性に必要な細菌叢の欠如、(iii) FMT がレシピエントにうまく移植できない、の三つの状況のいずれかが起こっている可能性があると考えられている。今後便移植が治療として定着するかは不明であるが、腸内細菌叢が抗腫瘍免疫に強い影響を及ぼしていることの実証になったと考えられる。

## プロバイオティクス (probiotics) が与える ICI 療法の有効性への影響

プロバイオティクスとは、ビフィズス菌のような人の腸に存在する良い影響を与えるとされる細菌のことで、整腸剤として用いられることがある。安価かつ簡便な治療である整腸剤投与が ICI の効果向上につながることは治療に対するハードルも低く期待値が高いため近年注目されている。

ただし ICI を用いた治療に対する効果としては、必ずしも期待通りの正の作用だけではなく、時には負の影響を示す報告もある。現在その理由に関してさまざまな基盤的研究が行われている。代表的なものとしては、米国テキサス州で悪性黒色腫に対する ICI 治療下に、食物繊維を補充すると大きく有効性を向上させるのに対して、ビフィズス菌の一種を投与することでその有効性がキャンセルされて、食物繊維補充前と同等になってしまう報告がされた (図 1)<sup>15)</sup>。その一方で、米国カリフォルニア州で腎細胞癌に対する ICI 治療に関して、ニボルマブ・イピリムマブと CBM588 (クロストリジウム・ブチリカム) を併用した患者において、併用しなかった患者に比べて無増悪生存期間 (PFS) が有意に延長した<sup>16)</sup>。これらの報告に対して、基礎研究として興味深い報告もある。マウスの大腸がん細胞の皮下腫瘍モデルにおいて、ビフィドバクテリウム・ピフィダムは、栄養失調を伴わないカロリー制限を行った抗腫瘍効果における重要な腸内細菌であり、この効果を抗菌薬で減弱させても、ビフィドバクテリウム・ピフィダムを投与すれば有効性を回復させるのに十分であった<sup>17)</sup>。それぞれが、がん種も違えば条件も違うこと、さらには、ヒトとマウスの研究の違いがあるが、一貫して腸内細菌の修飾が、抗腫瘍効果に大きな影響を与えていることは大変興味深い。

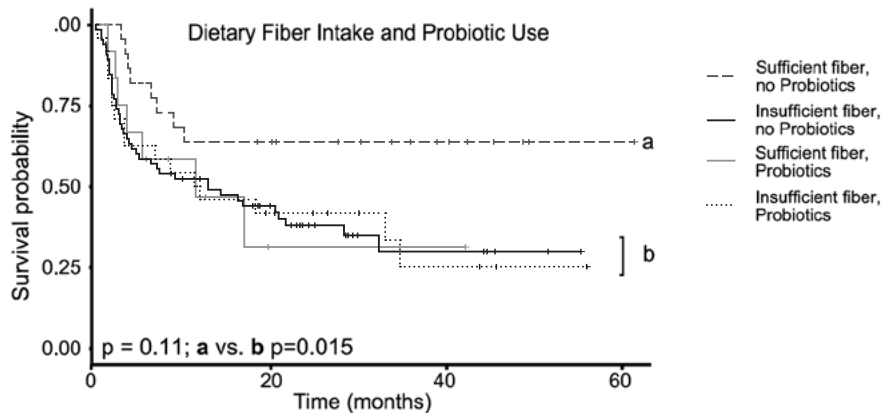


図1 悪性黒色腫に対するICI治療下に、食物繊維を補充すると有効性を向上させるのに対して、ビフィズス菌の一種を投与することでその有効性がキャンセルされた。--が食物繊維を補充した群で—が食物繊維補充に加えて整腸剤を投与した群。--の群に対して、—は大きく有効性が損なわれており、—（食物繊維が補充されず整腸剤も投与していない群）と……（食物繊維が補充されず整腸剤は投与された群）の群と同様の有効性となった<sup>15)</sup>。

## まとめ

がん免疫微小環境をオーケストラに例えると、樹状細胞は指揮者で、T細胞、NK細胞など免疫細胞はあたかも団員であり、これを腸内細菌は良い形にも悪い形にも導くコンマ的な影響力があるのではないかと考え、タイトルを付けた(図2)。ただし、これはあくまで言葉遊びの意味が強く、実際には、腸内細菌がICIの治療効果に与える影響や、免疫を介して腫瘍に与える影響に関して記述した。抗生物質が腸内細菌を介してICIの有効性を妨げることや腸内細菌の代謝産物は免疫に影響を与えることを説明した。これらの機構をもとに、便移植が抗PD-1抗体の有効性をあげることの説明やプロバイオティクス(probiotics)を用いてICI療法の有効性を向上させようとする試みの報告に関して、その結果は正の作用と負の作用があることを説明した。今後のICI治療の展開に関して、便移植やプロバイオティクスあるいは食物繊維など、抗腫瘍効果を発揮しやすい腸内細菌

叢の誘導を行う食事の研究など、腸内細菌叢の研究は重要度を増すと考えられる。

## (参考文献)

- 1) Cani, P. D. Gut microbiota - at the intersection of everything? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **14**, 321-322, doi:10.1038/nrgastro.2017.54 (2017).
- 2) Arboleya, S. *et al.* Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiol Ecol* **79**, 763-772, doi:10.1111/j.1574-6941.2011.01261.x (2012).
- 3) Backhed, F. *et al.* Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe* **17**, 852, doi:10.1016/j.chom.2015.05.012 (2015).
- 4) Gopalakrishnan, V. *et al.* Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* **359**, 97-103, doi:10.1126/science.aan4236 (2018).
- 5) Routy, B. *et al.* Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* **359**, 91-97, doi:10.1126/science.aan3706 (2018).
- 6) Matson, V. *et al.* The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* **359**, 104-108, doi:10.1126/science.aao3290 (2018).



がん免疫微小環境をオーケストラに例えると



図2 がん免疫微小環境をオーケストラに例えると、樹状細胞は指揮者で、T細胞、NK細胞など免疫細胞はあたかも団員であり、これを腸内細菌は良い形にも悪い形にも導くコンマスのな影響力がある。

- 7) Karla A Lee et. al. Cross-cohort gut microbiome associations with immune checkpoint inhibitor response in advanced melanoma. *Nat Med* **28**, 535-544, doi:10.1038/s41591-022-01695-5 (202).
- 8) Derosa, L. et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* **29**, 1437-1444, doi:10.1093/annonc/mdy103 (2018).
- 9) Hamada, K. et al. Antibiotic Usage Reduced Overall Survival by over 70% in Non-small Cell Lung Cancer Patients on Anti-PD-1 Immunotherapy. *Anticancer Res* **41**, 4985-4993, doi:10.21873/anticancer.15312 (2021).
- 10) Sun, M., Wu, W., Liu, Z. & Cong, Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol* **52**, 1-8, doi:10.1007/s00535-016-1242-9 (2017).
- 11) Skelly, A. N., Sato, Y., Kearney, S. & Honda, K. Mining the microbiota for microbial and metabolite-based immunotherapies. *Nat Rev Immunol* **19**, 305-323, doi:10.1038/s41577-019-0144-5 (2019).
- 12) Coutzac, C. et al. Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer. *Nat Commun* **11**, 2168, doi:10.1038/s41467-020-16079-x (2020).
- 13) Davar, D. et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science* **371**, 595-602, doi:10.1126/science.abf3363 (2021).
- 14) Baruch et al., Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy refractory melanoma patients. *Science* **371**, 602-609 (2021).
- 15) Spencer CN et. al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science* **374**, 1632-1640, doi:10.1126/science.aaz7015 (2021).
- 16) Dizman N. et. al. Nivolumab plus ipilimumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase 1 trial. *Nat Med* **28**, 704-712, doi:10.1038/s41591-022-01694-6 (2022).
- 17) Mao YQ et. al. The antitumour effects of caloric restriction are mediated by the gut microbiome. *Nat Metab* **5**, 96-110, doi:10.1038/s42255-022-00716-4 (2023).