



Microbiomeと免疫チェックポイント阻害薬

The microbiome and Immune Checkpoint Inhibitor

山下 万貴子¹ / 北野 滋久²

Makiko Yamashita

Shigehisa Kitano

がん研究会有明病院先端医療開発センターがん免疫治療開発部¹ / 副センター長・部長²**KEY WORDS**

◆免疫チェックポイント阻害薬

immune checkpoint inhibitor

◆微生物叢

microbiome

◆がん免疫治療

cancer immunotherapy

◆免疫反応

immune response

SUMMARY

世界のがん罹患率の16%以上が感染症によるものとされている¹⁾。近年は、次世代シーケンサーの登場により、われわれは腫瘍や宿主のゲノムだけでなく、生体内に存在する膨大な数の微生物ゲノムも研究できるようになり、その結果、常在微生物群とがんとの関連性が示唆されている。最近では、がん免疫療法の反応を調節する消化管(腸)内微生物群の役割²⁾⁻⁸⁾、抗生物質の投与が免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の効

果を鈍らせること、また、糞便微生物移植はICI耐性悪性黒色腫の反応性を回復させる可能性があることなどが報告されている⁹⁾。このように、近年の研究成果により、腸内の生態系ががん治療における免疫反応の制御や免疫療法の臨床効果に影響を与えることが認知され、腸内細菌叢の異常を特定するための診断ツールや、微生物叢に基づく治療介入の将来性について議論されるようになってきた。

It is estimated that more than 16% of cancer patients in the world is related to infectious diseases. Recent advances in next-generation sequencing technology have made it possible to examine not only the genomes of tumors and hosts, but also the genomes of a vast number of microorganisms *in vivo*, suggests the association between the microbiota and cancer. Recently, compelling evidence for the role of the gastrointestinal microbiota in modulating response to cancer immunotherapy has been reported, including that antibiotics can blunt the effects of immune checkpoint inhibitors (ICIs) and that fecal microbiota transplantation can restore responsiveness in ICI-resistant melanoma. These results have led to the recognition that the gut ecosystem influences the regulation of immune responses in cancer treatment and the clinical efficacy of immunotherapy, and have led to discussions about diagnostic tools for identifying abnormalities in the gut microbiota and the future of therapeutic interventions based on the microbiota.

**腸内細菌叢の異常とがんの発症**

腸内細菌叢の異常ががん発症の調節因子として因果関係をもつことを裏づける証拠は、大腸がん¹⁰⁾⁻¹²⁾で多く報告されている(図1)。前臨床モデルにおいて、大腸がん患者の便を移植すると、健常対照者の便と比較してポリープ形成が促進され、発がんシグナルが発生し、マウスの局所免疫環境が変化することが示唆されている¹³⁾。そのほか、肝細胞がん¹⁴⁾や乳がん¹⁵⁾など、他の多くの悪性腫瘍との関連も指摘されている(図1)。肝臓は、門脈を介して腸内細菌の成分やその代謝物・副産物にさらされており、これらは炎症性変化や肝毒性を引き起こし、発がんにつながる可能性がある。乳がんの場合は、腸内細菌叢はステロイド(エストロゲン)代謝への影響、特に循環エストロゲンや植物性エストロゲンのプロファイルを変化させる能力を介して¹⁶⁾、エネルギー代謝や肥満へ影響を及ぼし、あるいは抗腫瘍免疫機能を介して発がんを促進するのではないかと考えられている¹⁷⁾。

発がん性腸内細菌としては、地球上で推定される約1,012の微生物種のうち、国際がん登録協会(IACR)によってヒト発がん物質または「腫瘍微生物」とラベルづけされて

いるのはわずかに11種類のみで¹⁸⁾、胆道がんの*Salmonella typhi*¹⁹⁾や*Helicobacter spp.*²⁰⁾、胃がんの*Helicobacter pylori*²¹⁾⁻²²⁾などが知られている。これらの多くでは、発がんは局所的な慢性炎症状態の形成に伴って二次的に起こると考えられている。しかし、*H. pylori*を含む一部の細菌は、直接的な遺伝毒性作用をもち、粘膜細胞の成長と増殖を制御する重要な細胞内シグナル伝達経路を変化させることがある²¹⁾。特に、*H. pylori*は、胃腺がんと粘膜関連リンパ組織[mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)リンパ腫]の両方に関連しており、世界保健機関(WHO)ではクラスI発がん物質と認定されている²¹⁾⁻²²⁾。

**腸内細菌叢とがん治療**

発がんにおける役割に加えて、近年では、腸内細菌叢ががん治療に対して重要な役割を果たしていることが着目されている。化学療法、免疫チェックポイント阻害薬、造血幹細胞移植など、さまざまな治療において腸内細菌叢が治療効果や毒性に影響を与えることが示唆されているが、その作用機序は多岐にわたっており、より深い理解が必要である。