

がん免疫と腸内細菌叢－常在ビフィズス菌の役割－

久留米大学医療センター泌尿器科¹⁾ 久留米大学医学部泌尿器科²⁾

末金茂高*¹⁾・植田浩介²⁾・伊東直城¹⁾・井川 掌²⁾

(受付日：2025年2月28日，受理日：2025年3月18日)

抄録：

がん免疫と腸内細菌叢の関係は，近年，非常に注目されている。ヒトゲノムの約90%を占めるヒト腸内微生物叢の主要成分である常在ビフィズス菌（c-BIF）は，ヒト生物学において極めて重要な役割を果たしている。免疫チェックポイント阻害剤（Immune Checkpoint Inhibitor：ICI）など，がん免疫療法の効果に腸内細菌叢が大きく影響を与えることが明らかになっている。

腸内細菌叢を調節することで，がん免疫治療の効果を向上させる試みが進んでいる。例えば，プロバイオティクスやプレバイオティクス，食事の調整，さらには糞便微生物移植（Fecal Microbiota Transplantation：FMT）などの方法が検討されている。これらの研究は，がん治療において個々の患者の腸内細菌叢を考慮する必要性を示唆している。患者の腸内細菌叢の構成を事前に評価し，それに基づいた治療戦略を立てることで，がん免疫治療の効果を最適化できる可能性があり，腸内細菌叢を標的とした新たながん免疫療法の開発も期待されている。

がん免疫と腸内細菌叢の関係は，がん治療の新たな可能性を広げる非常に重要な研究分野であり，今後腸内細菌叢を活用したより効果的ながん免疫療法が実現することが期待される。本稿では，最新の知見について言及する。

(西日泌尿. 87 : 227-235, 2025)

キーワード：がん免疫，腸内細菌叢，常在ビフィズス菌，免疫チェックポイント阻害剤，抗原模倣

1. はじめに

ビフィズス菌はヒトの腸内に広く生息しており，健康と幸福の促進に大きく貢献している¹⁾。近年の遺伝子解析技術の進歩により，これらの共生微生物とヒト宿主との複雑な関係についての解析が大幅に進んだ。特に，ヒトゲノムの90%がこれらのc-BIFに由来する遺伝子で構成されていることがわかってきた。Collen氏²⁾による発見であり，これらの微生物がヒト生物学に大きな影響を与えている。

ここ10年間で，c-BIFとヒトの健康のさまざまな側面との関係を明らかにする研究が発表されてきた。これらの研究で最も重要な発見は，c-BIFと抗がん効果の相関関係である。ビフィズス菌と人体との複雑な相互作用を理解することの重要性を示しており，これらの相互作用

は，がん研究，免疫学の新たな治療戦略の開発の分野に変革を起こす可能性がある。これらの共生微生物が人間の健康に果たす重要な役割をしており，将来において治療方法への有望な道を示す可能性がある。本稿では，がん免疫の強化や治療効果予測バイオマーカーとしてのc-BIFの極めて重要な役割について言及する。なお，腸内細菌叢，マイクロバイオーム，微生物と単語が定着していない現状であり，同じ同義語として理解をお願いしたい。

2. ヒト腸内細菌叢

生物の腸管内には腸内細菌といわれる $10^{13} \sim 10^{14}$ 個もの微生物が存在しており，宿主の健康状態に影響を与えている。この腸内細菌は多数の菌種で構成されているが，その中でも*Bifidobacterium*属細菌は，ヒトの大腸における主要な細菌群のひとつであり，乳児，特に母乳栄養児においては腸内菌叢に占めるビフィズス菌の割合が高い³⁾。離乳期を境にビフィズス菌の菌数は徐々に減少していき，健常な成人では10%程度の占有率を維持

*〒839-0863 福岡県久留米市国分町155-1
TEL 0942-22-6111, FAX 0942-22-6533
E-mail suekane@kurume-u.ac.jp

しているが、高齢期になるとその占有率が減少すると考えられている⁴⁾。様々なビフィズス菌がプロバイオティクスとして、乳製品や飲料、粉末などの製品に利用されている。このビフィズス菌には多くの菌種が知られており、その棲息環境からヒト c-BIF とそれ以外のビフィズス菌に分けることができる⁵⁾。

3. ヒトにおける腸内細菌叢と免疫監視

1) c-BIF がヒトの免疫システムと相互作用する

腸粘膜上皮は、腸上皮細胞 (IEC)、上皮内リンパ球 (IEL)、パネート細胞、および特殊な分泌上皮細胞としての杯細胞で構成されている。粘膜固有層は、上皮の下にある結合組織で、主にパイエル板 (PP) で構成されており、PP は、自然リンパ球 (ILC)、誘導性ナチュラルキラー (iNK) 細胞、T リンパ球、B リンパ球、およびマイクロフォールド (M) 細胞などのさまざまな免疫細胞で構成されている⁶⁾。PP は、抗原と希少抗原特異的リンパ球を結び付けて適応免疫応答の誘導を促進するという重要な機能を共有している。抗原は特殊な M 上皮細胞によって PP に運ばれ、常在樹状細胞 (DC) によって捕捉され提示される。慢性的な微生物抗原曝露の状態に応じて、PP は継続的な胚中心 (GC) 活性を示す。これらの GC は、体細胞変異した腸抗原特異的 IgA 抗体を産生する B 細胞および形質細胞の生成に寄与するが、B 細胞レパトリの抗原非特異的多様化をサポートすることも示唆されている⁷⁾。腸エフェクター部位は、非免疫細胞およびそのマトリックス中にリンパ球が拡散して分布していることが特徴で、上皮内 (IEL) 区画および粘膜固有層 (LP) が含まれる。これらのエフェクター部位の構成は、リンパ球の特定のサブセットに大きく偏っている。IEL 区画内では、T 細胞の大部分が CD8 を発現している⁸⁾。これらの CD8+ T 細胞は、腸内細菌叢に応じて抗菌因子と組織修復因子を産生することにより、組織の恒常性と上皮修復に寄与する⁹⁾。免疫系と腸内細菌叢の複雑な相互作用と、腸内細菌叢が免疫発達に及ぼす影響を考慮すると、細菌を基盤とした治療法は、がん免疫療法やその他の化学療法の臨床結果を向上させる有望な戦略となり得る。

2) c-BIF と腫瘍抗原の相同性およびその生物学的役割

T 細胞によって認識される遺伝子およびコード化ペプチドは、1991 年に c-DNA 発現法を使用して初めて決定された¹⁰⁾。それ以来、何千もの遺伝子とそれぞれの抗体認識腫瘍抗原ペプチドが決定されてきた^{11,12)}。過去 30 年間で、特異的免疫のメカニズムによって認識さ

れる多数の遺伝子と腫瘍抗原を特定してきた¹⁰⁻²⁰⁾。これらの決定により、細胞性免疫系および体液性免疫系によって認識される腫瘍関連抗原 (TAA) の性質をより深く理解できるようになった。

ヒトの免疫システム、特に白血球は、組織を巡回して侵入する病原体、死滅細胞、老化細胞を排除する¹⁷⁾。これらの機序には、TAA を発現する悪性細胞の認識と破壊が含まれる。多くの抗原に対するこれらの免疫応答に関与する機序はまだ完全には解明されていないが、最近 c-BIF が特に強力な非自己抗原を運ぶことがわかっている。つまり、c-BIF 抗原に対する抗体は、悪性細胞や抗原模倣を介したさまざまな疾患に対する防御に重要な役割を果たすことが示唆されている。Bessell ら²¹⁾ は、常在細菌 *Bifidobacterium breve* (B. breve) で発現するエピトープ SVYRYYYGL (SVY) に特異的な T 細胞が、新抗原 SIYRYYYGL (SIY) と交差反応することを報告した。これらの SVY に特異的な T 細胞は、生体内で SIY 発現メラノーマ細胞を認識し、腫瘍増殖の減少と生存期間の延長に貢献した。また、T 細胞クローンが、微生物ペプチドと交差反応する MART-1/Melan-A や MELOE-1 などの自然に処理されたがん抗原を認識することも実証された²²⁾。Vétizou ら²³⁾ は、*B. thetaiotaomicron* または *B. fragilis* に特異的な T 細胞応答が、ICI である CTLA-4 阻害薬の有効性と関連していることを明らかにした。その他、上皮腫瘍およびメラノーマにおける抗 PD-1 モノクローナル抗体の有効性と共生微生物叢の関連が特定している^{24,25)}。T 細胞が微生物ペプチドを認識し、がん細胞を標的にして生存率を改善できることが実証されており、共生微生物叢の構成は、さまざまながん種における ICI の有効性と関連している。これらは、免疫系とがんとの複雑な相互作用についての理解を深め、治療戦略の改善につながる可能性を示している。

3) がん免疫における c-BIF の役割

最近の研究では、c-BIF は抗腫瘍免疫を促進するだけでなく、ICI の有効性も高めることが報告されている。マウスがんモデルにおいて、Sivan ら¹⁶⁾ は、c-BIF が固形腫瘍の T 細胞浸潤を促進することで抗腫瘍免疫を促進し、抗プログラム細胞死タンパク質リガンド 1 (PD-L1) の有効性を促進することを報告した。彼らは、異なる共生微生物叢を持つマウスの黒色腫の増殖を比較する研究を行い、自発的な抗腫瘍免疫の変動を報告した。これらの違いは、同居または糞便による移行によって無効になった。16S リボソーム RNA の分析により、抗腫瘍効果とビフィズス菌との関連が明らかになった。ビ

フィズス菌のみを投与すると、PD-L1 抗体療法の有効性と同等に、腫瘍制御が大幅に強化された。これら2つの治療法を組み合わせると、腫瘍の増大がほぼ消失した。その機序には、樹状細胞の機能の増強が関与しており、腫瘍微小環境における CD8+ T 細胞のプライミングと蓄積が増強された。

これらのことは、微生物叢を操作してがん免疫療法の効果を調節する可能性を示唆している。宿主免疫システムを活用することは、がん治療における有望な手段として考えられ、正常組織への傷害を最小限に抑えながらがん細胞に対して効果をもたらす。Sivan ら¹⁶⁾は、特に免疫阻害経路、具体的には CTLA-4 と PD-1 とそのリガンド 1 (PD-L1) 間をブロックする抗体による治療効果に関心が高まっている。これにより、Zitvogel ら¹⁷⁾は、c-BIF がヒト腫瘍抗原と十分に類似した抗原を持ち、「抗原模倣」を介して将来の腫瘍細胞を認識する腫瘍特異的 T リンパ球と抗体を誘導できる可能性があるという仮説を立てた (Fig. 1)。Vétizou ら²³⁾は、*B. thetaio-taomicron* または *B. fragilis* に特異的な T 細胞が CTLA-4 阻害の有効性と関連していることを明らかにした。この研究では、抗生物質を投与したマウスまたは無菌マウスの腫瘍は CTLA 阻害剤に反応しなかった。この現象は、*B. fragilis* の経口投与、*B. fragilis* 多糖類による免疫負荷、または *B. fragilis* に特異的な T 細胞の養子移入によって改善された。ヒトからマウスへの FMT の研究では、CTLA-4 阻害による黒色腫患者の治療により、抗がん特性を持つ *B. fragilis* の増殖が制御されることが確認された。これらのことより、CTLA-4 阻害の免疫刺激効果における Bacteroidales の重要な役割が

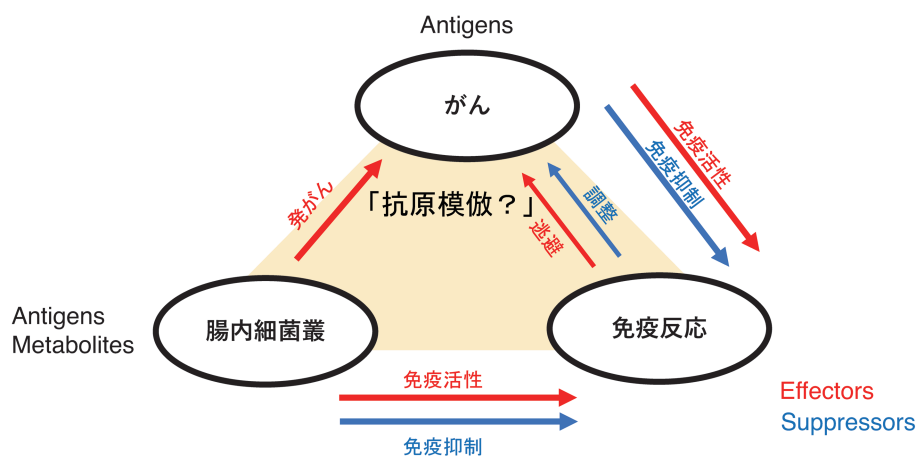
明らかになった。Gopalakrishnan ら²⁶⁾は、腸内微生物叢が黒色腫患者の抗 PD-1 免疫療法に対する反応が調節できることを報告した。抗 PD-1 免疫療法を受けたメラノーマ患者において、反応者の腸内細菌叢の多様性と構成は非反応者と比較して有意な差を示した。腸内細菌叢の多様性は、治療奏功者は治療非奏功者と比較して有意に高いことが示された。

免疫療法に加えて、プロバイオティクスは、5-フルオロウラシル化学療法の抗腫瘍効果を高める可能性がある。Genaro ら²⁷⁾は、ラットモデルでプロバイオティクスが大腸がん に及ぼす影響を検討した。5-FU とプロバイオティクスを投与された腫瘍を持つラット群は、対照群と比較して大腸がん (CRC) の攻撃性に対する効果が減弱した²⁸⁾。

これらの研究は、c-BIF が抗腫瘍免疫を強化し、ICI の有効性を改善する上で極めて重要な役割を果たしていることを示唆している。これらの結果は、腸内微生物叢を操作してがん免疫療法を調整する可能性があり、より効果的で標的を絞ったがん治療への有望な方法を示唆している。

4. 微生物シグネチャーは免疫療法による免疫関連有害事象に重要な役割を果たす可能性がある

ICI は進行悪性腫瘍患者に高い有効性を示すが、免疫関連大腸炎 (IMC) などの免疫関連有害事象を起こしやすくなることもある。Halsey ら²⁹⁾は、FMT によるマイクロバイオームの変化が難治性 IMC に有効かを検討した。FMT 後の患者の 83 % (12 人中 10 人) で症状の



Zitvogel L.: Cell, 2016 (文献 17) を改変

Fig. 1 がん、腸内細菌叢、免疫反応の関係

改善が認められた。さらに、患者の 25 % (12 人中 3 人) が FMT の再施行を必要とし、2 人はその後反応を認めなかった。この参加者の 92 % が IMC の臨床的寛解を得た。16S rRNA シーケンシングを用いた患者の便サンプルの分析により、完全奏効 (CR) を示した患者では、アルファ多様性の大幅な増加と、コリンセラとビフィズス菌の存在量の増加がみられた。これらの微生物の変化は、FMT を受ける前にコリンセラとビフィズス菌が枯渇していた FMT 奏効患者で特に顕著であった。これらにより FMT が IMC に対する効果的な治療戦略となり得ること、および FMT 応答において重要な役割を果たす可能性のある微生物シグネチャーであることを示している²⁹⁾。追加の症例報告でも、IMC 患者 2 名の症状の改善があり、FMT 後の微生物叢の多様性と豊富さは健康なドナーのレベルと同程度であったことから、FMT が回復に貢献することが示唆されている³⁰⁾。これらの結果は、ICI で治療された進行性がん患者の転帰を向上させるための戦略として FMT が有望視されている。

5. がん免疫療法のバイオマーカーおよび治療としての c-BIF の潜在的利用

1) CRC の予測および予後バイオマーカーとしての c-BIF の使用

Yamaoka ら³¹⁾ は、CRC 組織における *Fusobacterium nucleatum* の豊富さが腫瘍サイズ、KRAS 変異と関連し、全生存期間 (OS) の短縮と有意に関連していることを報告した³²⁻³³⁾。同様に、Oh ら³⁴⁾ が実施した研究では、非 S 状結腸がんにおいて、*F. nucleatum* レベルが高い患者は、レベルが低い / 陰性の患者と比較して、無病生存率が著しく優れていることが明らかになった ($n=219$, ログランク $p=0.026$)。これは、腫瘍内 *F. nucleatum* 負荷が、オキサリプラチンベースの補助化学療法で治療されたステージ II/III の CRC の非 MSI 高 / 非 S 状結腸 / 非直腸癌サブセットにおける潜在的な予後因子であることを示唆している。さらに、Hamada ら³⁵⁾ によると、CRC の *F. nucleatum* は、マイクロサテライト不安定性 (MSI) の状態に応じて、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) 密度に異なる影響を与える³⁶⁾。それらの高不安定性 (MSI-H) は、その領域に蓄積する体細胞変異の割合が高いことを指し、DNA ミスマッチ修復 (MMR) の障害によって引き起こされる⁴⁴⁾。MSI-H は、CRC 患者、特にオキサリプラチンまたはイリノテカンベースの治療、および最近では免疫療法の患者を治療するための効果的な予測バイオマーカーである³²⁻³⁸⁾。さらに、Rezasoltani ら³⁹⁾ は、CRC 唾液サンプル中の潜

在的な細菌バイオマーカーとしてビフィズス菌を特定し、一方、*Fusobacterium*, *Dialister*, *Catonella*, *Ten-nerella*, *Eubacterium-brachy-group*, および *Fretibacterium* は、CRC 患者と健常対照を区別するのに理想的であった。議論の 1 つは、治療における c-BIF の免疫調節効果と従来のプロバイオティクスとの比較である。「プロバイオティクス」とは、健康上の利益を目的として摂取される、ビフィズス菌の特定の株を含む生きた微生物を指す^{40,41)}。プロバイオティクスは、さまざまなヒト疾患の予防と補助療法の両方で安全に使用されてきた長い歴史がある。さらに、CRC 患者のヒト腸内細菌叢の構成と機能を調節する潜在的な薬剤として有望である^{42,43)}。プロバイオティクスは、腫瘍の攻撃性を緩和することで CRC の発生と進行を最小限に抑える役割を果たす可能性があることを示す新たな証拠が出てきている⁴⁴⁻⁴⁶⁾。いくつかの *in vitro* および *in vivo* 研究では、*L. lactis*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *B. animalis subsp. lactis* などのプロバイオティクスが CRC の予防に寄与する潜在的なメカニズムが提案されている⁴⁷⁻⁵⁰⁾。これらの機序には、宿主の免疫応答の促進、アポトーシスの誘発、チロシンキナーゼシグナル伝達経路の阻害などが含まれる^{45,51)}。Fahmy ら⁵²⁾ は、プロバイオティクスの *B. longum* を CRC のマウスに経口投与すると、miR-155 の発現上昇と腫瘍 miR, miR-21a の発現上昇が大幅に減少することを示した。注目すべきことに、健康なマウスと CRC に罹患したマウスの両方で、*B. longum* の投与により腫瘍抑制 miR-145 と miR-15a のレベルが上昇した。このプロバイオティクスにより、インターロイキン -1 β (IL-1 β) とインターロイキン -6 (IL-6) の発現を制御する NF- κ B と miR-146a の両方のダウンレギュレーションされた。ビフィズス菌と他のいくつかの細菌を一緒にすると、CRC の早期発見と個別化治療の潜在的な手段として有望である。

2) 細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) エピトープペプチドに対する体液性免疫応答は、がんの全生存率と相関する c-BIF とモチーフを共有している。

これまでの研究では、さまざまな種類のがん患者を対象とした複数の臨床試験で、ワクチン接種前の血漿中の CTL エピトープに対する抗体のレベルと全生存率の延長との間に説得力のある相関関係があることを報告した^{20,53,54)}。さらに、我々の研究により、がんワクチンを受けていないがん患者とがんワクチンを受けていない健康なドナーの両方の血液の中に CTL エピトープペプチドに対するこれらの体液性免疫応答が明らかになり、若い世代では検出レベルが著しく高くなった^{13-15,19,20,54)}。

我々はまた、CTL エピトープペプチドを用いたがんワクチンによる細胞性および体液性応答の両方における免疫増強効果が全生存率とよく相関し、ハザード比は 0.2 (95 % CI, 0.06 ~ 0.73, ログランク $p = 0.0239$) であったことを報告している^{36,55)}。リンパ球特異的チロシンプロテインキナーゼ (Lck) 抗原からの CTL エピトープペプチドに対する体液性応答が健康なドナーとがん患者の両方で広く存在しているにもかかわらず、これらの抗体の機能的意味は不明のままであった。我々は、Lck 抗原の CTL エピトープペプチドに反応するモノクローナル抗体 (抗 Lck-486 mAb) の生物学的活性について検討した。この mAb は、in vitro で免疫複合体を形成する際に、マウス骨髄細胞からの樹状細胞の成熟を誘導することが明らかになった。さらに、腫瘍部位の T 制御細胞の抑制と同時に、腫瘍の成長を効果的に阻害した。注目すべきこととして、ペプチドワクチン投与の前に mAb を投与した場合、これによりより強力な抗腫瘍効果が観察された。これらは、CTL エピトープペプチドに対する抗 Lck ペプチド抗体の生物学的活性の有無を調べることの重要性を示しており、がん免疫療法に期待される⁵³⁾。我々の研究により、Lck ペプチドと c-BIF として知られるタンパク質の間に潜在的な相同性があるという仮説を立て、この仮説を実証するために、Lck と c-BIF の配列を比較する BLAST 検索を実施した。Lck ペプチドモチーフと c-BIF 配列の間に高い相同性があることがわかった⁵⁶⁾。驚くべきことに、Lck モチーフは異なるタイプの c-BIF と相同性を示し、がんの状況において c-BIF に対する抗体が Lck と交差反応する可能性があることを示した⁵⁵⁾。これらの知見は、がんワクチンや疾患に関係なく、CTL エピトープペプチドに対する体液性免疫応答が循環内に持続する能力を示し、がん患者の全生存を予測するための新しいマーカーとしての可能性を示唆している^{15,53)}。

プロバイオティクスは人体内の微生物の健康的なバランスを維持するために不可欠であり、その多面的な役割は消化から免疫機能、さまざまな疾患治療戦略にまで及ぶことが示唆された。

3) 腸内微生物叢の構成はがん免疫療法の効果に影響する

Routy ら²⁴⁾ が実施した後方視的解析では、ICI に対する一次耐性は、腸内微生物叢の異常な構成に起因する可能性がある。ICI に反応したがん患者の FMT を無菌マウスまたは抗生物質投与マウスに移植すると、PD-1 阻害薬の抗腫瘍効果が向上したが、反応しない患者の FMT では効果がなかった。次に、1 回または数回の前

治療後に PD-1/PD-L1mAb を投与された進行性 NSCLC ($n = 140$)、RCC ($n = 67$)、または尿路上皮がん ($n = 42$) の患者に対する抗生物質の影響を後方視的に検証した。抗生物質投与群では、無増悪生存期間 (PFS) と OS が有意に短いことが明らかとなった。一方、非反応者の糞便を用いた FMT 後に *A. muciniphila* を経口投与すると、PD-1 阻害の効果が回復した。この回復はインターロイキン 12 依存的に起こり、マウスモデルにおいて腫瘍への CCR9 + CXCR3 + CD4 + T リンパ球の動員の増加を促進した²⁴⁾。さらに、Matson ら²⁵⁾ は、転移性黒色腫患者における共生微生物組成と臨床反応との間に有意な関連があると報告した。この知見は、反応者にはビフィドバクテリウム・ロンガム、コリンセラ・アエロファシエンス、エンテロコッカス・フェシウムなどの特定の細菌種がより多く存在することを示した。無菌マウスを反応患者の糞便材料で再構成すると、腫瘍制御が強化され、制御性 T 細胞 (Treg: FoxP3+CD4+) を除いた腫瘍抗原特異的 T 細胞応答が増加し、抗 PD-L1 療法の有効性が向上した。この知見は、抗 PD-1 療法の治療効果が患者の常在微生物叢に関連していることを示唆している。FMT の臨床的有益性を検討した最初の非ヒト試験は、Davar ら⁵⁷⁾ と Baruch ら⁵⁹⁾ によって実施された。第 1 相臨床試験 (NCT03353402) は、難治性転移性黒色腫の患者 10 名を対象に、FMT と抗 PD-1 免疫療法の再導入の安全性、実現可能性、影響を評価するために施行された。この研究では、抗 PD1 抗体で治療され、少なくとも 1 年間 CR を達成した転移性黒色腫のドナー患者 2 名から便サンプルを採取した。10 名のレシピエントは、72 時間にわたる抗生物質を使用した初期の常在微生物叢除去を受けた。患者は大腸内視鏡検査を用いて FMT を受け、経口便カプセルを投与され、その後抗 PD-1 療法の再導入が行われた。10 人の患者で CR が 1 件、PR が 2 件認められた。特に、免疫組織化学染色検査では、腸管粘膜固有層の CD68+ APC の増加や腫瘍微小環境の CD8+ 細胞傷害性 T 細胞の増加など、FMT 治療が良好な変化と関連していることが明らかになった。臨床反応は 3 人の患者で認められた (CR が 1 件、PR が 2 件)。臨床反応が得られた 3 人のうち 2 人は偽増大であった。これは転移の大きさが最初に増加し、その後退縮する現象である。この増加は、腫瘍細胞の増殖ではなく、抗腫瘍免疫細胞が腫瘍部位に移動したことによるものである⁵⁸⁾。安全性を考慮すると、1 人の患者が FMT 関連の有害事象 (AE) を経験し、軽度の腹部膨満感であった。グレード 1 の免疫関連有害事象 (irAE) として、関節痛 (30 %)、発疹 (10 %),

筋肉痛 (10%), 疲労 (10%), 悪寒 (10%), 肝胆道障害 (10%), および白斑 (10%) が観察された⁵⁶⁾。同様に, 抗 PD-1 単独または CTLA-4 または治療薬との併用に以前に反応がなかった 16 人の悪性黒色腫患者が臨床試験 (NCT03341143) に募集された⁵⁹⁾。試験では, 抗 PD-1 で治療された進行性または転移性悪性黒色腫の 7 人のドナーから便サンプルを採取し, そのうち 4 人が CR, 3 人が部分奏効 (PR) を示し, PFS の中央値は 56 カ月 (範囲: 45 ~ 70 カ月) であった。採取された便は, 感染性物質の伝染の可能性を排除するために徹底的に検査された。単一ドナー由来 FMT は, 抗 PD-1 抗体とともに 16 人の悪性黒色腫患者に投与された。客観的奏効率 (ORR) は 20 % (評価した 15 人の患者のうち 1 人が CR, 2 人が PR) であり, 15 人中 3 人 (20 %) が 12 カ月以上持続する持続的安定病状 (SD) を示した。すべての患者が少なくとも 1 つの AE (グレード 1, 72.9 %, グレード 2, 20.0 %) を経験した。頻繁に観察されたグレード 1 の AE は, 疲労 (9.7 %), 低ナトリウム血症 (16.1 %), および腹部膨満 (22.6 %) であった。甲状腺機能低下症は 9 人中 3 人 (17.6 %) に発生したが, ホルモン補充療法で容易に管理できた。3 人の患者がグレード 3 の有害事象を経験した。グレード 3 の有害事象を経験した患者の 1 人は末梢運動神経障害を経験し, 入院が必要であった。しかし, 免疫グロブリンとコルチコステロイド投与で改善され, 抗 PD1 療法の再開後に後遺症はなかった⁵⁹⁾。腸内微生物叢と臨床反応の間に観察された有意な関連性は, 個別化されたがん治療戦略において腸内細菌叢を活用することの重要性を示している。これらの知見は, がん治療の進歩と臨床効果の向上に大きく期待される。

4) 腸内細菌叢構成を利用した免疫療法における潜在的な障害と限界の探究

FMT は, 腸内微生物のバランスを回復するために, ドナー (健康な人または臨床反応を示した患者) からレシピエントに糞便を移す治療法である。FMT は特定の病状の治療において顕著な成功を収めているが, 限界と様々な懸念点の指摘もある⁶⁰⁾。

6. 結 論

体液性免疫における c-BIF の役割と, がんにおける重要性について言及した。体液性免疫は, 細菌, ウイルス, 悪性細胞などの外来侵入者または病原体と戦うために B 細胞による抗体の産生を主に伴って行われる免疫システムである。ヒトの腸内に生息する常在細菌である c-BIF が, 「抗原模倣」と呼ばれるメカニズムを通じて

強力な非自己抗原として機能するかどうかである。「抗原模倣」は, 免疫システムが非自己抗原を誤って脅威と認識し, 免疫反応を引き起こす現象として効果的に説明されている。さらに, 体液性免疫は通常, 健康状態を維持するために自己抗原を保存しながら, 非自己抗原を認識して排除する。この区別は, 免疫系が体自身の組織を攻撃する自己免疫反応を防ぐために不可欠である。これは, c-BIF に悪性細胞に見られる抗原に似た非自己抗原が含まれている可能性があることを示唆している。この類似性により, これらの c-BIF 由来抗原を特に標的とする抗体が産生されることがある。これらの抗体は, 「抗原模倣」を通じて悪性細胞に対する保護も提供する可能性がある。免疫系は, c-BIF 抗原との類似性により悪性細胞を攻撃するように「騙される」可能性があり, これはがんの発症を防ぐのに役立つかもしれない (Fig. 1)。c-BIF に対する体液性免疫応答が悪性疾患と非悪性疾患の両方を防ぐ上で重要である可能性を示している。言い換えれば, c-BIF に対する強力な持続的な免疫応答は, 全体的な健康の維持に大きく貢献する可能性がある。その結果, c-BIF に対する循環抗体レベルが高い人, 特に健康な被験者は, 悪性および非悪性の両方の性質を持つさまざまな炎症性疾患を発症するリスクが低い可能性があることが示唆されている。

7. ま と め

がん免疫と腸内細菌叢の関係は, がん治療の新たな可能性を広げる非常に重要な研究分野であり, 今後腸内細菌叢を活用したより効果的ながん免疫療法が実現することが期待される。

文 献

- 1) Ruiz, L. et al.: The essential genomic landscape of the commensal *Bifidobacterium breve* UCC2003. *Sci Rep.* **7**: 5648, 2017.
- 2) Collen, A.: 10% Human: How Your Body's Microbes Hold the Key to Health and Happiness; Harper Paperbacks: New York, NY, USA, 2015.
- 3) Bottacini, F. et al.: Diversity, ecology and intestinal function of bifidobacteria. *Microb. Cell Fact.* **13** (Suppl 1): S4, 2014.
- 4) Odumaki, T. et al.: Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.* **16**: 90, 2016.
- 5) Sanders, M. E. et al.: An update on the use and

- investigation of probiotics in health and disease. *Gut*. **62**: 787–796, 2013.
- 6) Aghamajidi, A. and Vareki S. M.: The effect of the gut microbiota on systemic and anti-tumor immunity and response to systemic therapy against cancer. *Cancers*. **14**: 3563, 2022.
 - 7) Reboldi, A. and Cyster J. G.: Peyer's patches: organizing B-cell responses at the intestinal frontier. *Immunol Rev*. **271**: 230–245, 2016.
 - 8) Shale, M, et al.: CD4(+) T-cell subsets in intestinal inflammation. *Immunol Rev*. **252**: 164–182, 2013.
 - 9) Konjar, S. et al.: Intestinal barrier interactions with specialized CD8 T cells. *Front Immunol*. **8**: 1281, 2017.
 - 10) van der Bruggen, P. et al.: A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science*. **254**: 1643–1647, 1991.
 - 11) Sahin, U. et al.: Human neoplasms elicit multiple specific immune responses in the autologous host. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **92**: 11810–11813, 1995.
 - 12) Chen, Y. T. et al.: A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. **94**: 1914–1918, 1997.
 - 13) Matsueda, S. et al.: Humoral immune responses to CTL epitope peptides from tumor-associated antigens are widely detectable in humans: a new biomarker for overall survival of patients with malignant diseases. *Dev Comp Immunol*. **41**: 68–76, 2013.
 - 14) Suekane, S. et al.: Identification of biomarkers for personalized peptide vaccination in 2,588 cancer patients. *Int J Oncol*. **56**: 1479–1489, 2020.
 - 15) Matsueda, S. et al.: Sequence similarity between commensal *Bifidobacterium* and cytotoxic T lymphocyte epitope peptides against human tumor associated antigens. 2025; under submission.
 - 16) Sivan, A. et al.: Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. **350**: 1084–1089, 2015.
 - 17) Zitvogel, L. et al.: Microbiome and anticancer immunosurveillance. *Cell*. **165**: 276–287, 2016.
 - 18) Kawakami, Y. et al.: Cloning of the gene coding for a shared human melanoma antigen recognized by autologous T cells infiltrating into tumor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. **91**: 3515–3519, 1994.
 - 19) Shichijo, S. et al.: A gene encoding antigenic peptides of human squamous cell carcinoma recognized by cytotoxic T lymphocytes. *J. Exp. Med*. **187**: 277–288, 1998.
 - 20) Suekane, S. et al.: Immune responses of patients without cancer recurrence after a cancer vaccine over a long term. *Mol. Clin. Oncol*. **16**: 112, 2022.
 - 21) Bessell, C. A. et al.: Commensal bacteria stimulate antitumor responses via T cell cross-reactivity. *J. C. Insight*. **5**: e135597, 2020.
 - 22) Fluckiger, A. et al.: Cross-reactivity between tumor MHC class I-restricted antigens and an enterococcal bacteriophage. *Science*. **369**: 936–942, 2020.
 - 23) Vétizou, M. et al.: Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*. **350**: 1079–1084, 2015.
 - 24) Routy, B. et al.: Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. **359**: 91–97, 2018.
 - 25) Matson, V. et al.: The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*. **359**: 104–108, 2018.
 - 26) Gopalakrishnan, V. et al.: Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. **359**: 97–103, 2018.
 - 27) Genaro, S. C. et al.: Probiotic supplementation attenuates the aggressiveness of chemically induced colorectal tumor in rats. *Life Sci*. **237**: 116895, 2019.
 - 28) Liu, Y. et al.: Gut microbiome in colorectal cancer: clinical diagnosis and treatment. *Genom. Proteom. Bioinform*. **21**: 84–96, 2023.
 - 29) Halsey, T. M. et al.: Microbiome alteration via fecal microbiota transplantation is effective for refractory immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *Sci Transl. Med*. **15**: eabq4006, 2023.
 - 30) Groenewegen, B. et al.: Fecal microbiota transplantation for immune checkpoint inhibitor-induced colitis is safe and contributes to recovery: two case reports. *J. Immunother*. **46**: 216–220, 2023.
 - 31) Yamaoka, Y. et al.: *Fusobacterium nucleatum*

- as a prognostic marker of colorectal cancer in a Japanese population. *J. Gastroenterol.* **53**: 517–524, 2018.
- 32) Temraz, S. et al.: Gut microbiome: a promising biomarker for immunotherapy in colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.* **20**: 4155, 2019.
 - 33) Bupathi, M. and Wu, C.: Biomarkers for immune therapy in colorectal cancer: mismatch-repair deficiency and others. *J. Gastrointest Oncol.* **7**: 713–720, 2016.
 - 34) Oh, H.J. et al.: Prognostic impact of fusobacterium nucleatum depends on combined tumor location and microsatellite instability status in stage II/III colorectal cancers treated with adjuvant chemotherapy. *J. Pathol. Transl. Med.* **53**: 40–49, 2019.
 - 35) Hamada, T. et al.: Fusobacterium nucleatum in colorectal cancer relates to immune response differentially by tumor microsatellite instability status. *Cancer Immunol. Res.* **6**: 1327–1336, 2018.
 - 36) Hou, W. et al.: Predictive biomarkers of colon cancer immunotherapy: present and future. *Front. Immunol.* **13**: 1032314, 2022.
 - 37) Viale, G. et al.: Mismatch repair deficiency as a predictive biomarker for immunotherapy efficacy. *Biomed. Res. Int.* **2017**: 4719194, 2017.
 - 38) Chang, L. et al.: Microsatellite instability: a predictive biomarker for cancer immunotherapy. *Appl Immunohistochem. Mol. Morphol.* **26**: e15–e21, 2018.
 - 39) Rezasoltani, S. et al.: Oral microbiota as novel biomarkers for colorectal cancer screening. *Cancers.* **15**: 192, 2022.
 - 40) Nutrition Division. Probiotics in Food; FAO: Rome, Italy; WHO: Geneva, Switzerland, p. 56, 2006.
 - 41) Hill, C. et al.: Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **11**: 506–514, 2014.
 - 42) Torres-Maravilla, E. et al.: Role of gut microbiota and probiotics in colorectal cancer: onset and progression. *Microorganisms.* **9**: 1021, 2021.
 - 43) Kvakova, M. et al.: Probiotics and postbiotics in colorectal cancer: prevention and complementary therapy. *World J. Gastroenterol.* **28**: 3370–3382, 2022.
 - 44) Zhuo, Q. et al.: Lysates of *Lactobacillus acidophilus* combined with CTLA-4-blocking antibodies enhance antitumor immunity in a mouse colon cancer model. *Sci. Rep.* **9**: 20128, 2019.
 - 45) Uccello, M. et al.: Potential role of probiotics on colorectal cancer prevention. *BMC Surg.* **12** (Suppl. S1): S35, 2012.
 - 46) Cruz, B. C. S. et al.: Preclinical and clinical relevance of probiotics and synbiotics in colorectal carcinogenesis: a systematic review. *Nutr. Rev.* **78**: 667–687, 2020.
 - 47) Lin, P. Y. et al.: Germinated brown rice combined with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* inhibits colorectal carcinogenesis. *Food Sci. Nutr.* **7**: 216–224, 2018.
 - 48) Saito, S. et al.: *Lactococcus lactis* subsp. *Cremoris* C60 restores T cell population in small intestinal lamina propria in aged Interleukin-18 deficient mice. *Nutrients.* **12**: 3287, 2020.
 - 49) Hradicka, P. et al.: A novel lactic acid bacteria mixture: macrophage-targeted prophylactic intervention in colorectal cancer management. *Microorganisms.* **8**: 387, 2020.
 - 50) Boesmans, L. et al.: Butyrate producers as potential next-generation probiotics: safety assessment of the administration of *Butyricoccus pulli-caecorum* to healthy volunteers. *mSystems.* **3**: e00094–18, 2018.
 - 51) Mármol, I. et al.: Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.* **18**: 197, 2017.
 - 52) Fahmy, C. A. et al.: *Bifidobacterium longum* suppresses murine colorectal cancer through the modulation of oncomiRs and tumor suppressor miRNAs. *Nutr. Cancer.* **71**: 688–700, 2019.
 - 53) Matsueda, S. et al.: Antitumor activity of antibody against cytotoxic T lymphocyte epitope peptide of lymphocyte-specific protein tyrosine kinase. *Cancer Sci.* **109**: 611–617, 2018.
 - 54) Shirahama, T. et al.: A randomized phase II trial of personalized peptide vaccine with low dose cyclophosphamide in biliary tract cancer. *Cancer*

- Sci. **108** : 838–845, 2017.
- 55) Yanagimoto, H. et al. : A phase II study of personalized peptide vaccination combined with gemcitabine for non-resectable pancreatic cancer patients. *Oncol. Rep.* **24** : 795–801, 2010.
- 56) Itoh, K. and Matsueda, S. : Exploring the potential of humoral immune response to commensal Bifidobacterium as a biomarker for human health, including both malignant and non-malignant diseases : a perspective on detection strategies and future directions. *Biomedicines*. **12** (4) : 803, 2024.
- 57) Baruch, E. N. et al. : Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science*. **371** : 602–609, 2021.
- 58) Borcoman, E. et al. : Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann. Oncol.* **30** : 385–396, 2019.
- 59) Davar, D. et al. : Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science*. **371** : 595–602, 2021.
- 60) Merrick, B. et al. : Regulation, risk and safety of faecal microbiota transplant. *Infect. Prev. Pract.* **2** : 100069, 2020.

CANCER IMMUNITY AND INTESTINAL FLORA : THE ROLE OF COMMENSAL BIFIDOBACTERIUM

SHIGETAKA SUEKANE AND NAOKI ITOH

Department of Urology, Kurume University Medical Center, Kurume, Japan

KOUSUKE UEDA AND TSUKASA IGAWA

Department of Urology, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

Abstract :

The relationship between cancer immunity and the gut microbiota has received considerable attention in recent years. The commensal Bifidobacteria (c-BIF), a major component of the human intestinal microbiota, which comprise approximately 90% of the human genome, play a pivotal role in human biology. It has been shown that the gut microbiota has a significant impact on the efficacy of cancer immunotherapies, such as Immune checkpoint inhibitors (ICIs).

Attempts to improve the efficacy of cancer immunotherapy by modulating the intestinal microbiota are underway. For example, probiotics, prebiotics, dietary adjustments, and even fecal microbiota transplantation (FMT) are being investigated. These studies suggest the need to consider the gut microbiota of individual patients in cancer therapy. Preliminary assessment of the composition of a patient's gut microbiota and treatment strategies based on this assessment may optimize the efficacy of cancer immunotherapy, and the development of new cancer immunotherapies targeting the gut microbiota is also anticipated.

The relationship between cancer immunity and the gut microbiota is a very important research field that opens up new possibilities for cancer therapy, and more effective cancer immunotherapy utilizing the gut microbiota is expected to be realized in the future. In this paper, we discuss the latest findings.

(Nishinoh J. Urol. **87** : 227–235, 2025)

key words : Cancer immunity, Gut microbiota, Commensal bifidobacterium, Immune checkpoint inhibitors, Antigen mimicry