



腸内細菌は樹状細胞を介して腸から離れたがんの免疫環境に影響する 免疫チェックポイント阻害薬の作用に関与する新たな腸内細菌を同定 －英国科学雑誌「*Nature*」で発表－

国立がん研究センター研究所	腫瘍免疫研究分野 分野長	西川 博嘉
	免疫ゲノム解析部門 部門長	小山 正平
	腫瘍免疫研究分野 特任研究員	林 怡孜

Microbiota-driven antitumour immunity mediated by dendritic cell migration *Nature*, 掲載日：英国時間2025年7月14日16時（日本時間7月15日午前0時）付

本論文内容のポイント

- 免疫チェックポイント阻害薬の治療効果には、腸の細菌(腸内細菌)が関係することが報告されていますが、腸に存在する細菌がなぜ腸ではない臓器（肺など）に発生したがんに影響を及ぼすのか等の詳細な機序は分かっていませんでした。
- 本研究チームは、免疫チェックポイント阻害薬の作用に関与する新たな腸内細菌としてルミノコッカス科に属するYB328株を同定、さらにその培養に成功し、作用メカニズムを解明しました。
- YB328株が腸内で免疫応答の司令塔である樹状細胞を活性化し、その樹状細胞ががん組織まで移動することで免疫効果を発揮するとともに、腸内細菌叢の多様化を通じた樹状細胞のさらなる活性化により、免疫チェックポイント阻害薬の効果を高める可能性が示されました。
- 本研究成果により、YB328株が、免疫チェックポイント阻害薬だけでなく免疫細胞療法などでもがん免疫療法の作用を高める可能性が示唆され、次世代のがん免疫療法への応用が期待されます。

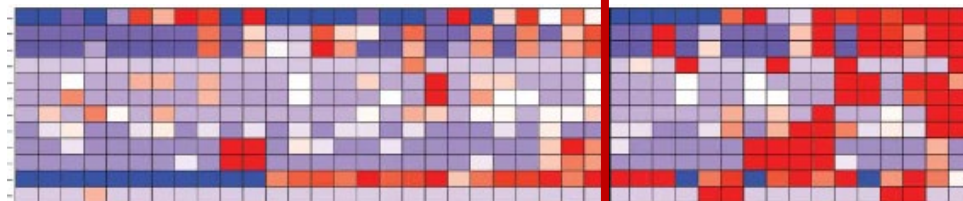
- 免疫チェックポイント阻害薬（PD-1阻害薬など）の効果が腸内の常在菌（腸内細菌）により左右される。
- ある種の腸内細菌は抗腫瘍免疫応答を増強する。
- 腸内細菌は、がん患者における抗PD-1/PD-L1抗体の効果を左右する。



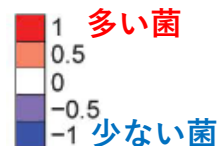
効かなかった患者群



効いた患者群



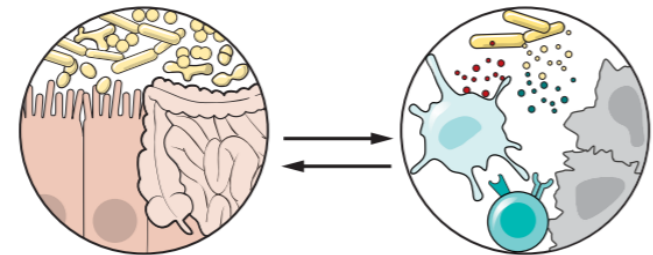
V Gopalakrishnan et al., *Science*. 2018,
V Matson et al., *Science*. 2018



腸内常在菌の種類

559527 Bifidobacteriaceae
365181 Coriobacteriaceae
363794 Coriobacteriaceae
659361 Lachnospiraceae
198928 Lachnospiraceae
325977 Lachnospiraceae
1107027 Lactobacillaceae
1111582 Enterococcaceae
922761 Enterobacteriaceae
820348 Enterobacteriaceae
180082 Porphyromonadaceae
325850 NA

(ビフィズス菌、乳酸菌など)



腸内常在菌

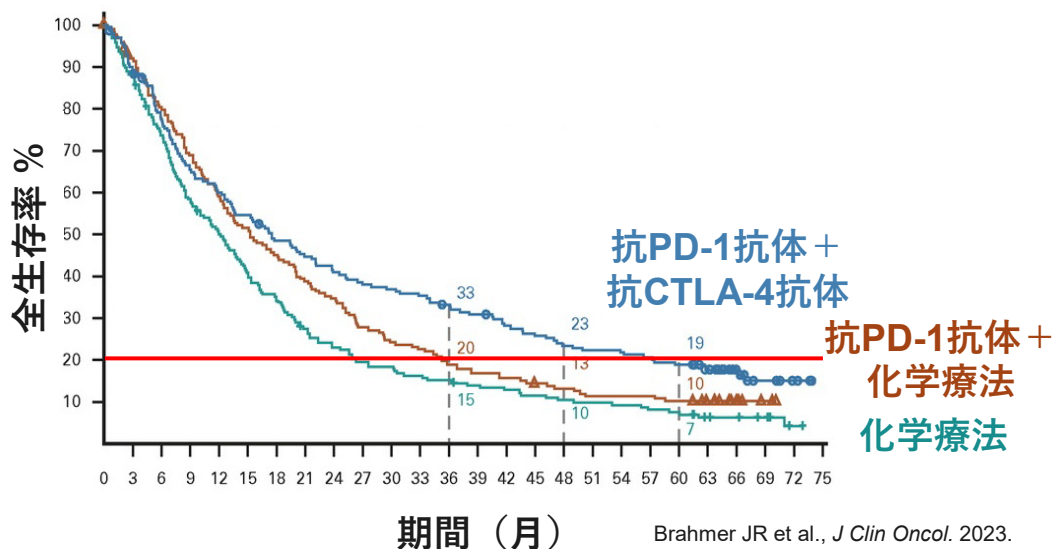
免疫細胞・免疫応答



がん免疫治療

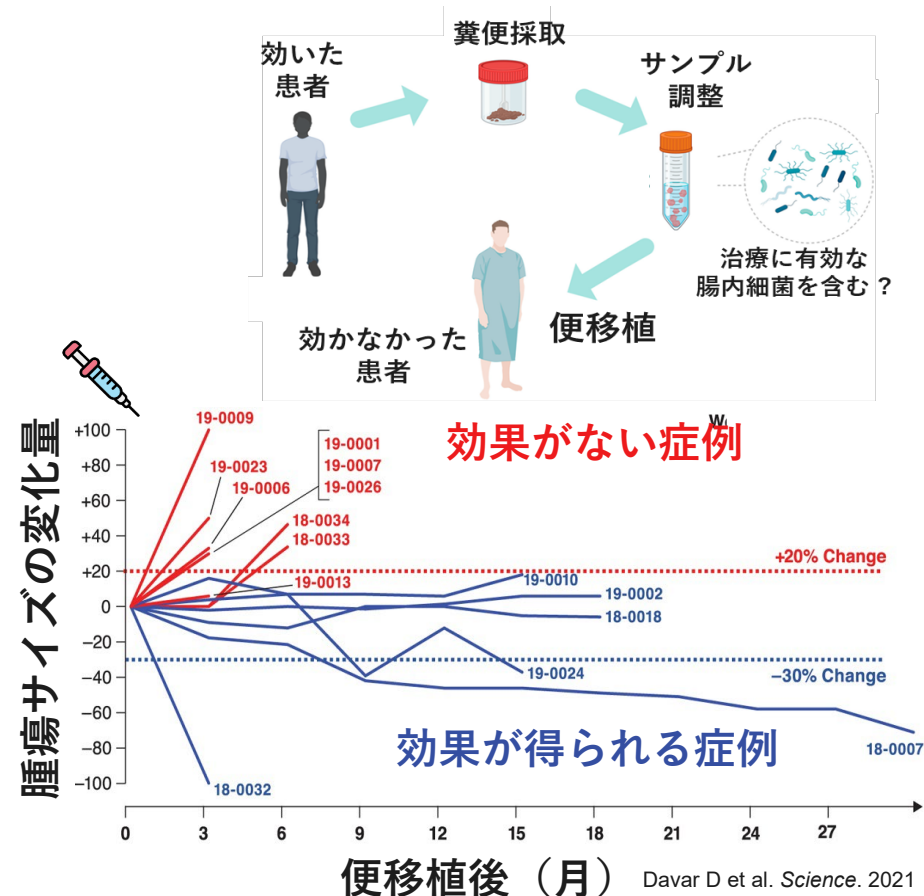
治療効果と腸内常在菌の関係を見た研究成果から、
様々な腸内細菌が治療効果と関連することが示されてきた
→ 腸管から離れた臓器（肺など）の免疫応答をどう調節しているのかは不明

非小細胞肺癌に対する がん免疫療法の長期治療成績



免疫チェックポイント阻害剤と他の治療を併用しても**長期に効果が得られるのは 20%前後**

PD-1阻害薬が効かなかった患者に 効いた患者の便を投与 + 再度 PD-1 阻害薬



良い腸内細菌の投与によって、**治療効果が回復する患者がいることが証明**

1. 免疫チェックポイント阻害薬の効果に関わる腸内細菌の特徴：治療奏効例ではルミノコッカス科が増加
2. 免疫チェックポイント阻害薬の効果に関与する新たな腸内細菌「YB328」を発見
3. YB328株は樹状細胞の分化・活性化を促進し、T細胞応答を高める
4. YB328株はCD103陽性樹状細胞を誘導・活性化し、その抗腫瘍効果にToll様受容体（TLR）注シグナルが不可欠であることを解明
5. YB328株が誘導するCD103陽性樹状細胞(DC)の全身分布とその動態の可視化
6. マウスで得られた知見をヒト腫瘍組織で検証：YB328の保菌率と免疫細胞浸潤の関連を確認

研究成果：1.免疫チェックポイント阻害薬の効果に関わる腸内細菌の特徴：治療奏効例ではルミノコッカス科が増加 —抗 PD-1 抗体単剤治療の効果に関わる腸内細菌の探索—

試験の内容

非小細胞肺がん・胃がん 71 例



抗PD-1抗体の単剤治療

治療開始前に

臨床効果判定

便・がん組織を採取

奏効例 **Resp** : 完全 or 部分寛解, 6か月以上増悪なし
非奏効例 **N-Resp** : 進展, 6か月以内の増悪

16s rRNAシーケンス



フローサイトメトリー



腸内細菌名

ルミノコッカス科
Ruminococcaceae
Propionibacteriaceae
Dehalobacteriaceae
Turicibacteraceae
Veillonellaceae
Bacteroidaceae

効いた患者で増える菌

効かなかった患者で増える菌

腸内細菌名

がん局所に浸潤している各細胞の量

PD-1+CD8+キラーT細胞

効いた患者で増えている菌

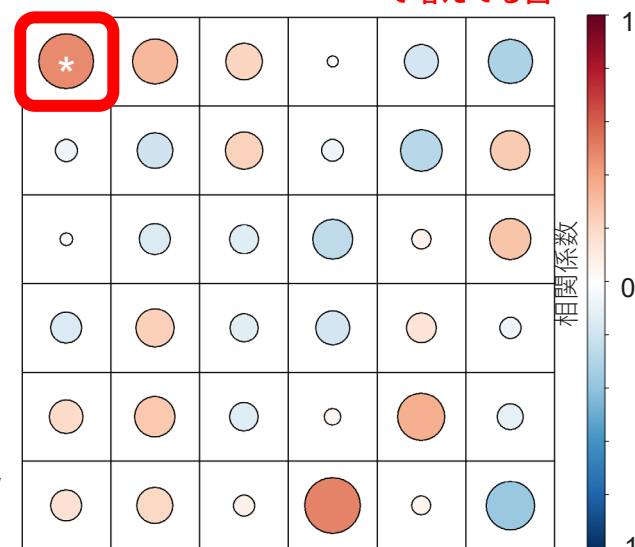
CD4T細胞

制御性T細胞

PD-1陽性制御性T細胞

CD8T細胞

CD8T細胞/
制御性T細胞の比



効かなかった患者で増えている菌

Veillonellaceae

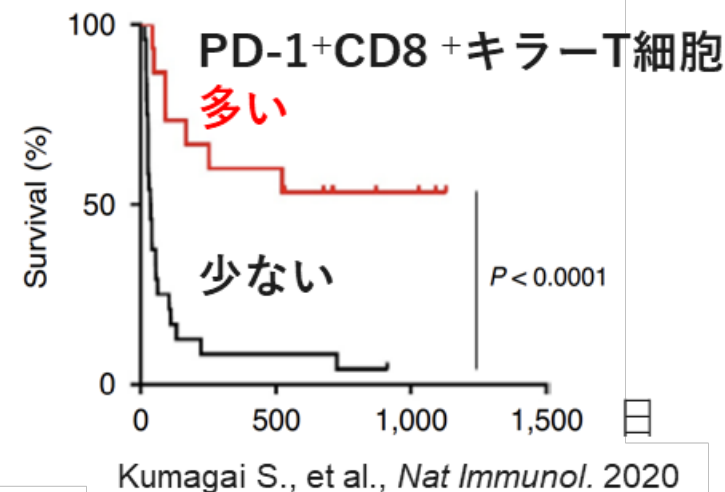
Bacteroidaceae

LDA SCORE (log₁₀)

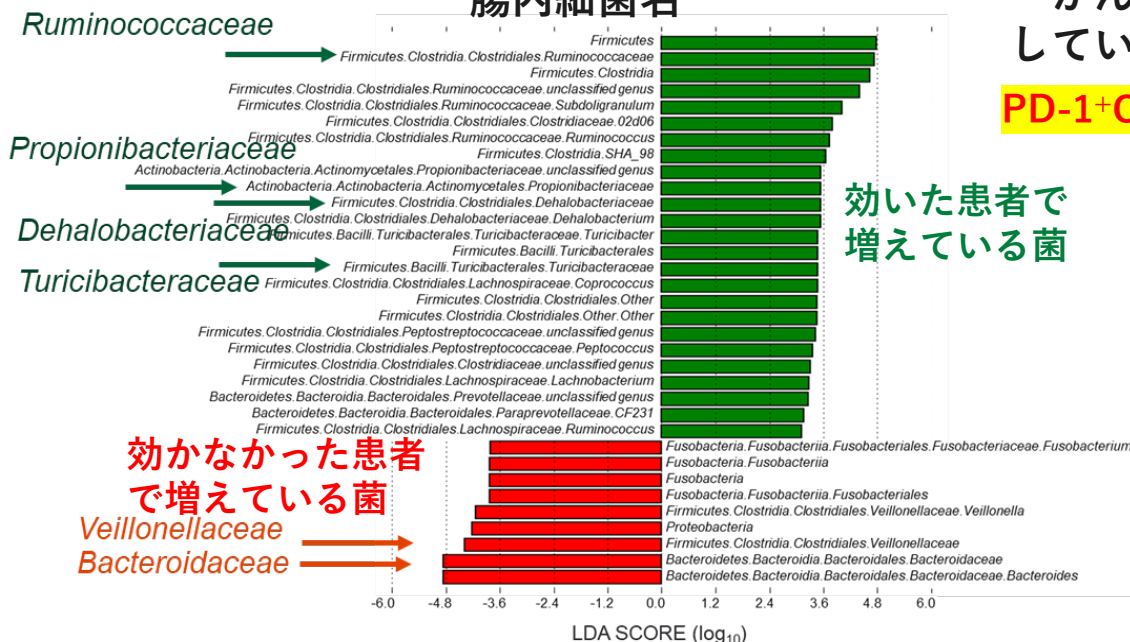
試験の内容 非小細胞肺がん・胃がん 71 例

PD-1 阻害薬の治療効果は、がん組織の PD-1 + CD8 + キラーT細胞の数によって予測できる

腸内細菌とがん組織の免疫応答の関連性が示唆！

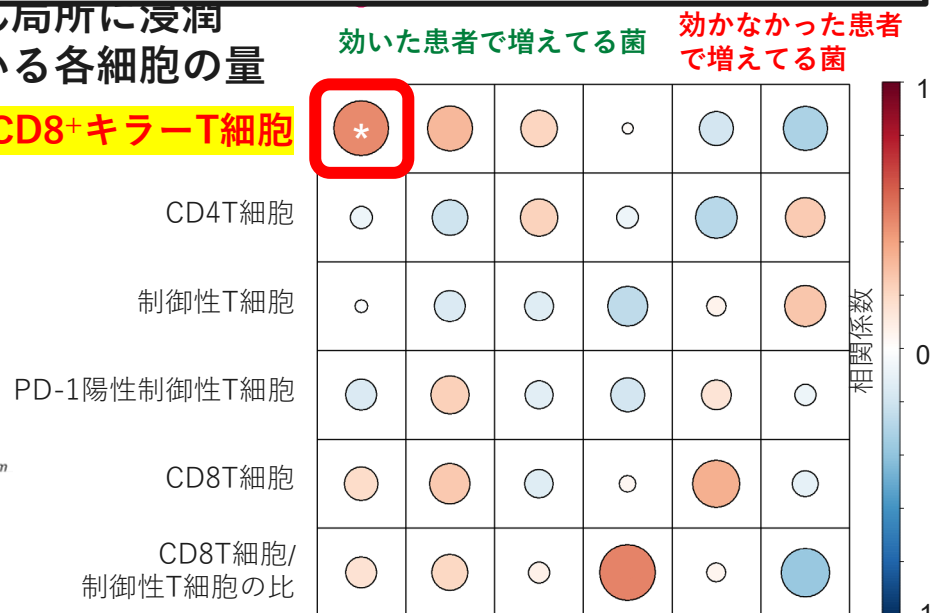


腸内細菌名



がん局所に浸潤している各細胞の量

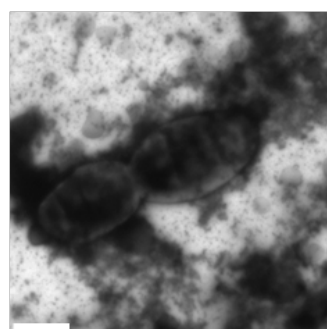
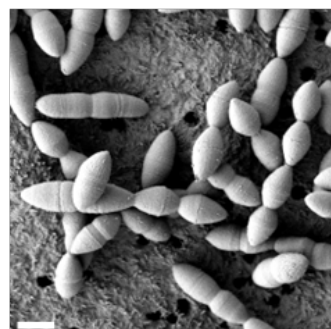
PD-1+CD8+キラーT細胞



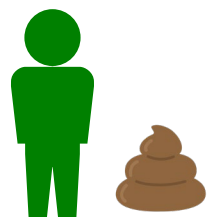
ルミノコッカス科 YB328

走査型電子顕微鏡

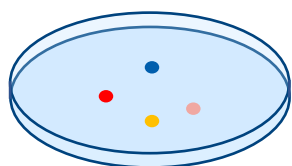
透過型電子顕微鏡



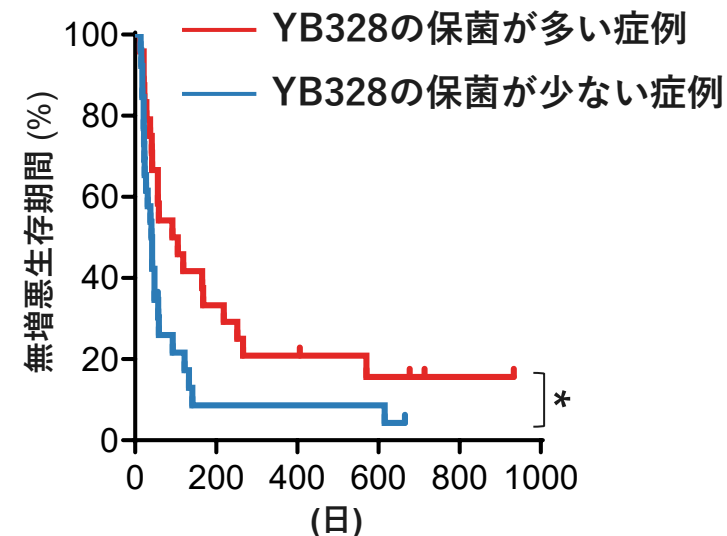
奏効例



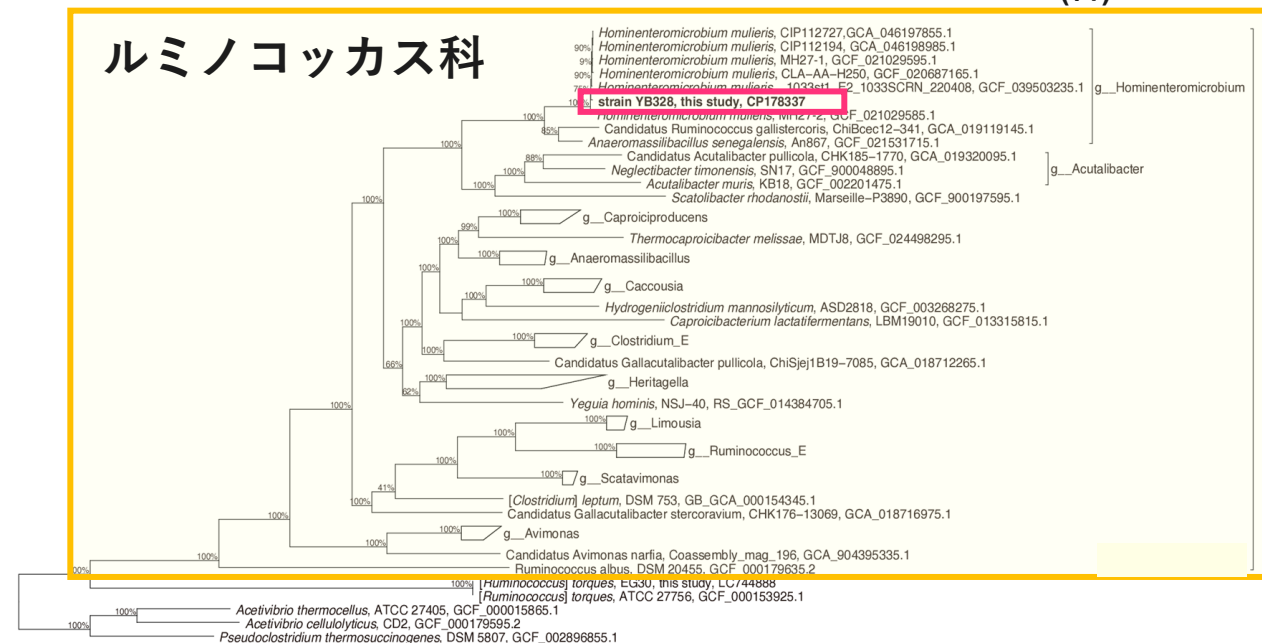
菌の単離培養



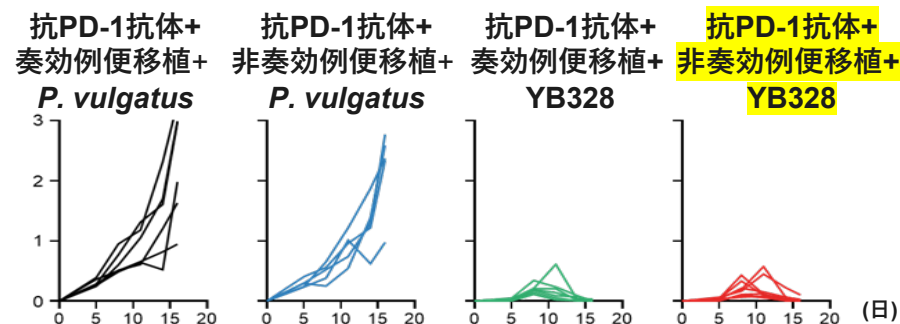
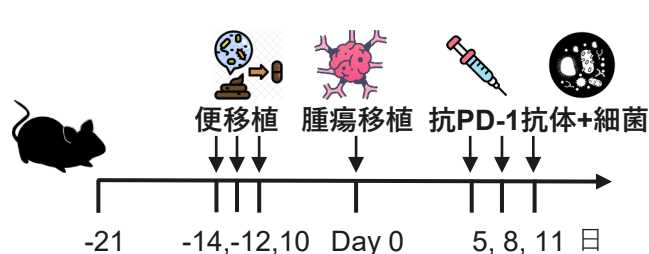
ゲノム解析



ルミノコッカス科



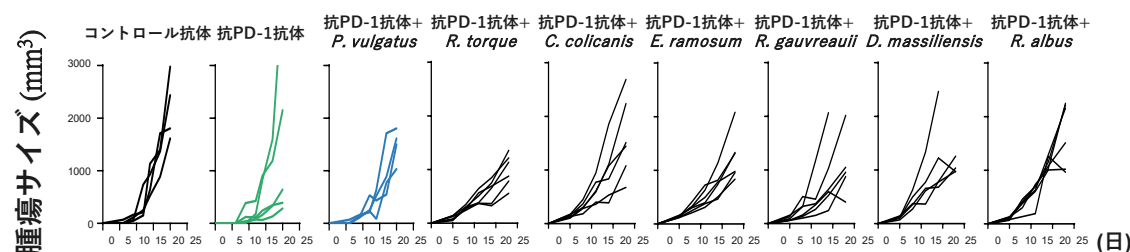
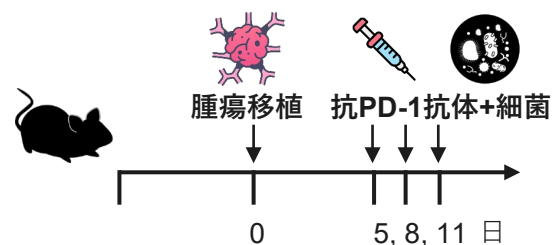
マウスモデルの治療実験：YB328 と患者由来の便との併用効果を検討



→ YB328 は、非奏効例の便と一緒に投与しても治療効果を回復できる

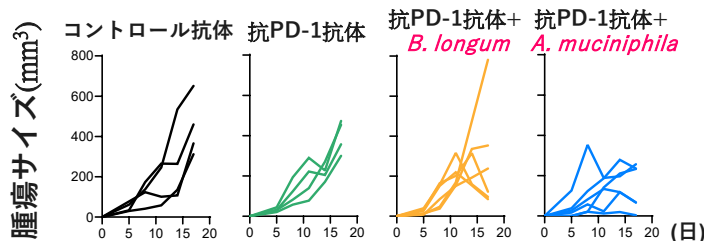
マウスモデルの治療実験：YB328 とそれ以外の患者由来の菌の治療効果を比較

奏効例の便から単離された他の菌株

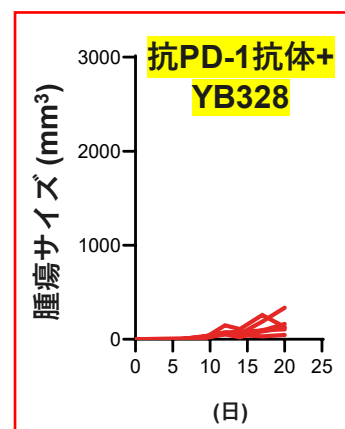


→ YB328 は、奏効例の便から単離できた菌株で最も治療効果が強い

有効性が報告されている菌種

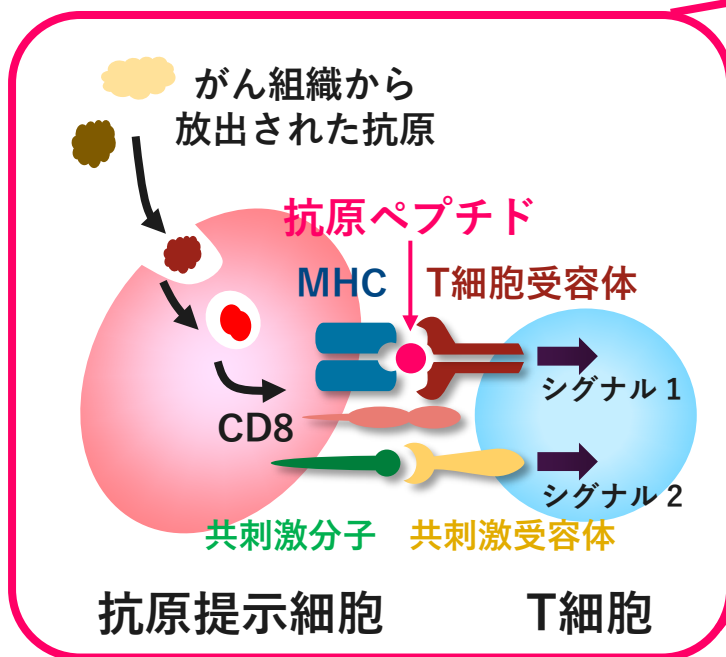


→ YB328 は、報告された菌株と比較して治療効果が強い

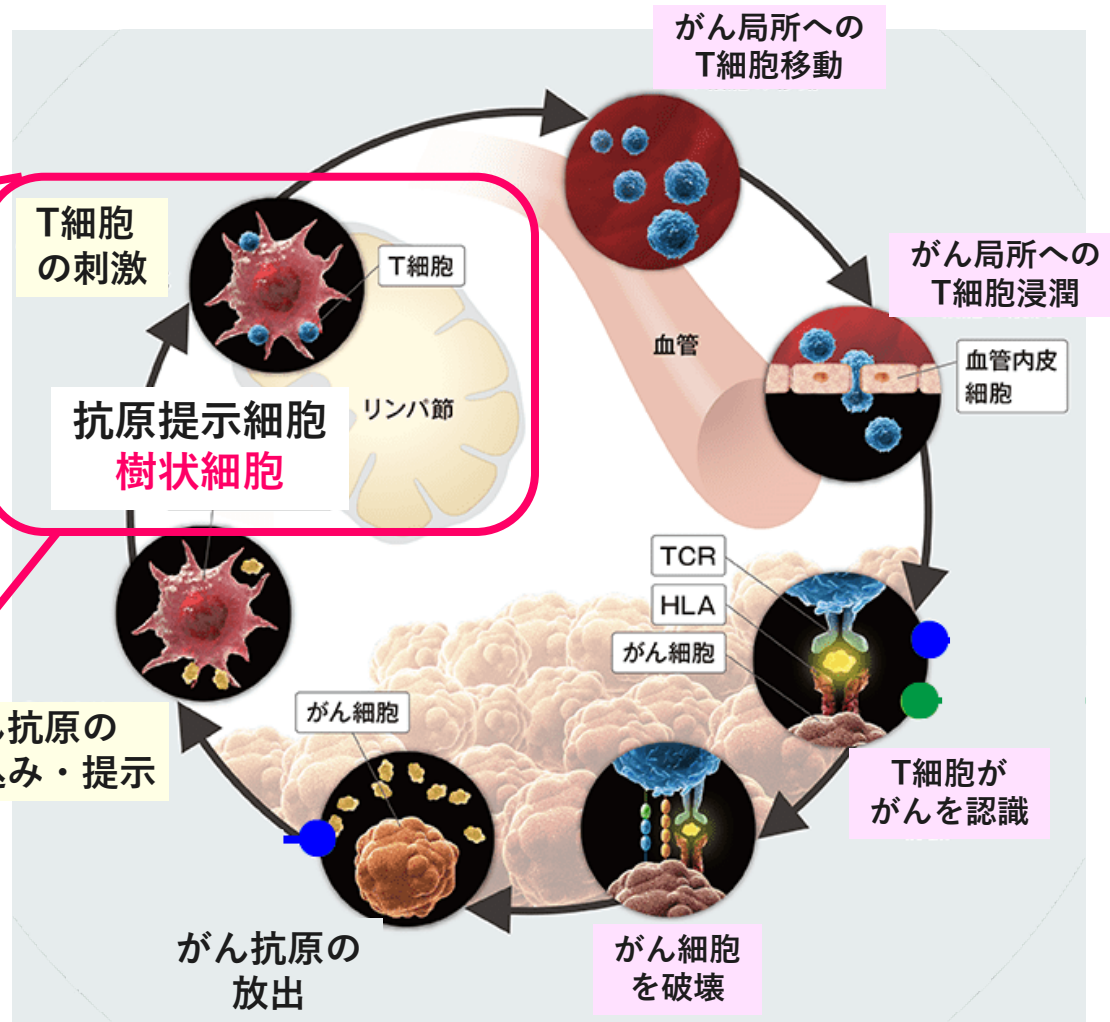


抗原提示細胞：

がん組織由来の蛋白を取り込み、
MHC を介した抗原（ペプチド）の提示
および **共刺激** によって
リンパ球を活性化する



がんと闘う免疫の仕組み：がん免疫サイクル



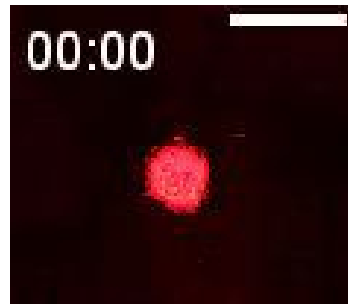
Chen DS et al. *Immunity* 2013; 39: 1-10 改編

樹状細胞は、抗原提示細胞の一種で、がんでは**抗原情報をT細胞に伝える司令塔**

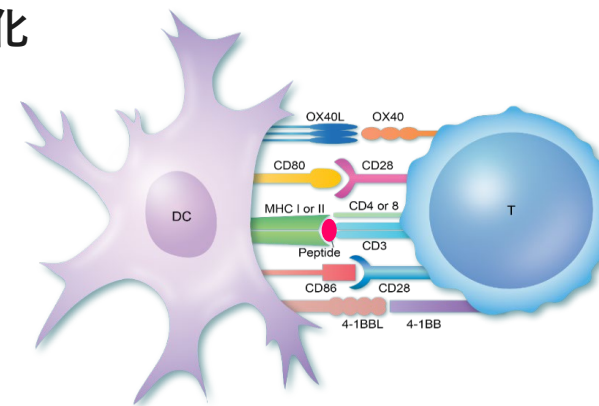
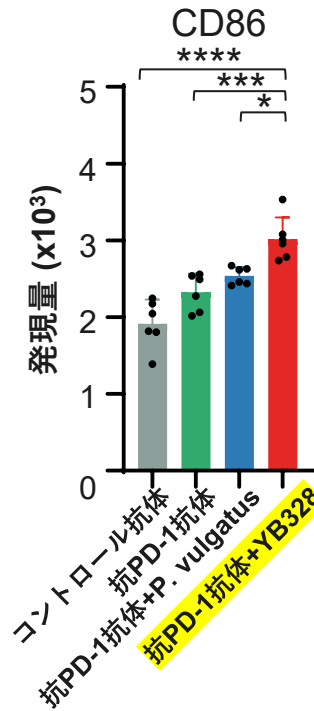
YB328による樹状細胞の活性化の検討

YB328 で刺激
した樹状細胞
+
CD8 T cells

P. vulgatus で
刺激した樹状細胞
+
CD8 T cells

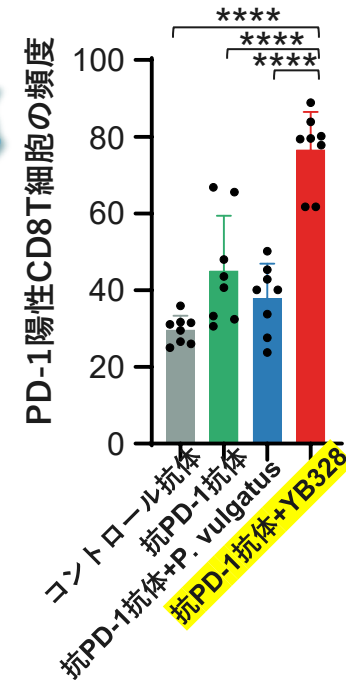


樹状細胞の分化



<https://quizlet.com/se/591873456/immunsystemet-och-inflammation-1-t6-flash-cards/> から引用

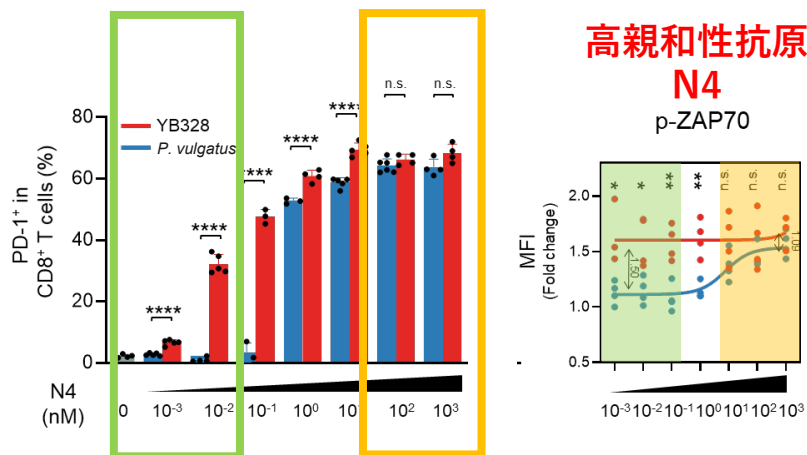
T細胞の活性化



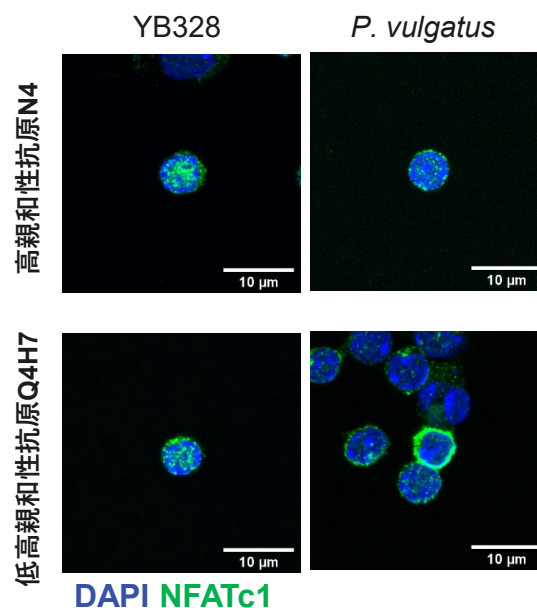
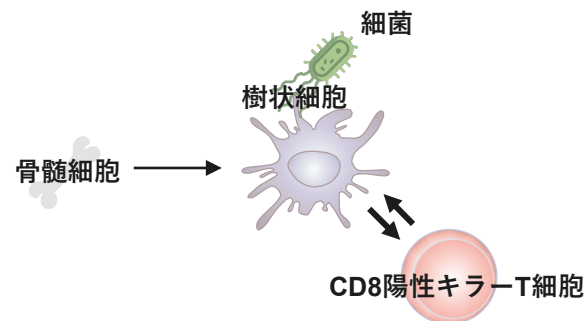
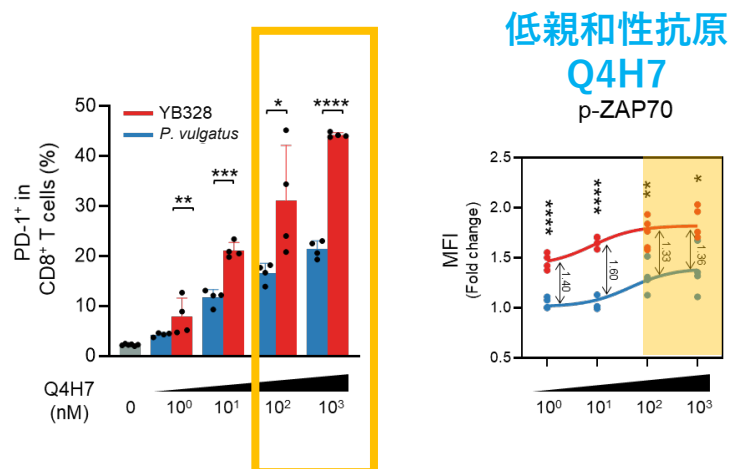
YB328により成熟した樹状細胞とCD8 陽性 T細胞は強く相互作用して活性化する

研究成果：3. YB328株は樹状細胞の分化・活性化を促進し、T細胞応答を高める ーYB328 が抗腫瘍 T細胞応答を強化するメカニズム 2ー

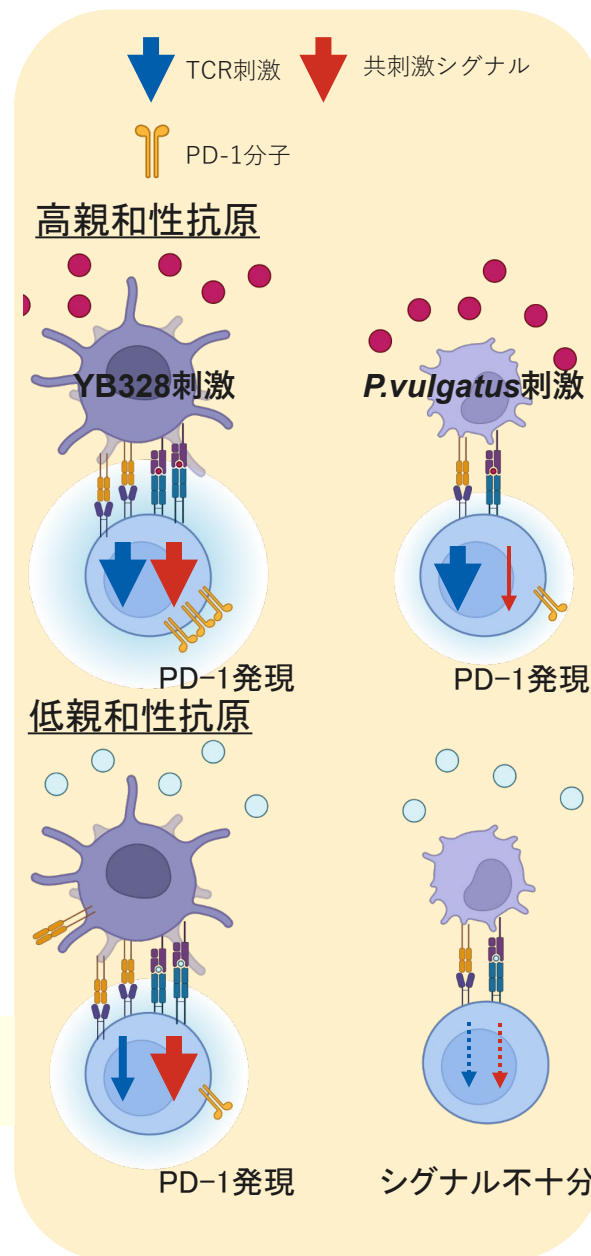
YB328 刺激によって
強いがん抗原（高親和性）には低い濃度でも反応できるようになる



弱いがん抗原（低親和性）には高い濃度で反応できるようになる

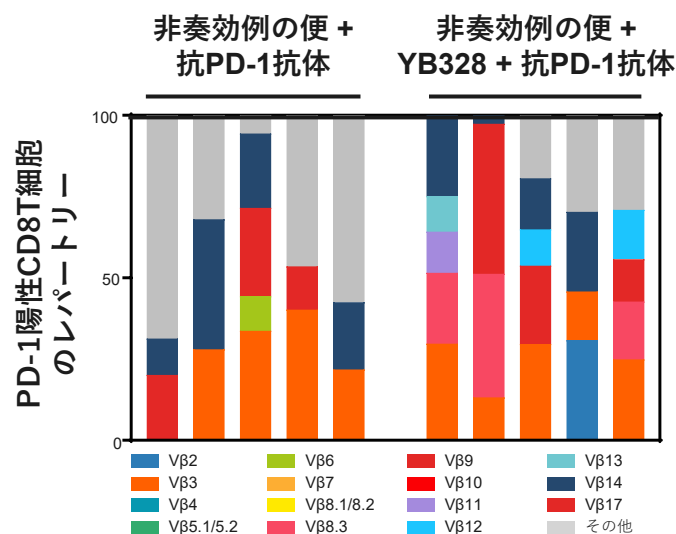
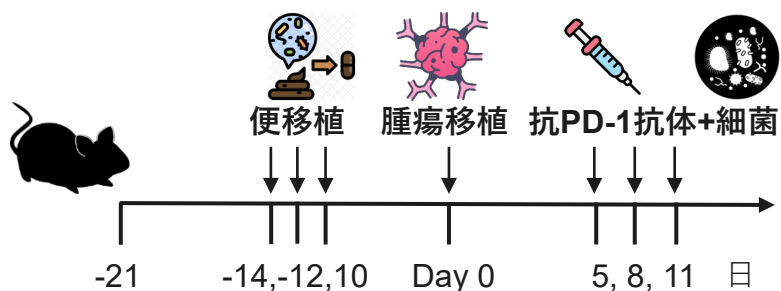


CD8+キラーT細胞の PD-1の発現は
NFAT の核内移行の亢進による

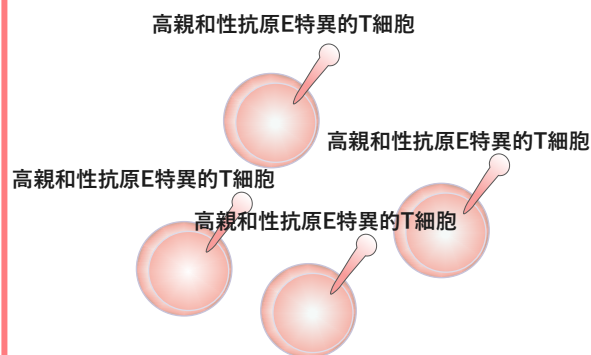
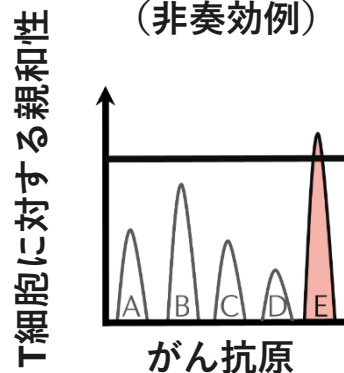


研究成果：3. YB328株は樹状細胞の分化・活性化を促進し、T細胞応答を高める —YB328 が抗腫瘍 T細胞応答を強化するメカニズム 3—

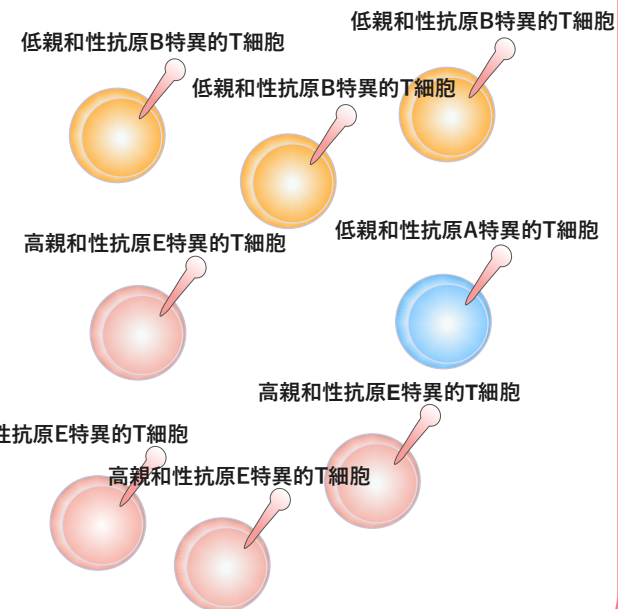
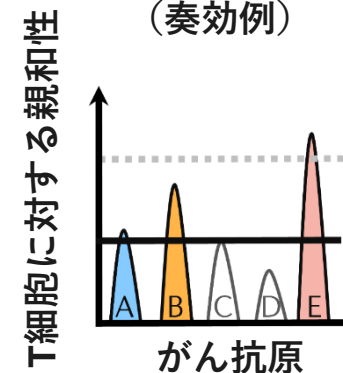
マウスモデルを用いた治療実験： T細胞のクローン増殖を比較



YB328が少ない患者 (非奏効例)

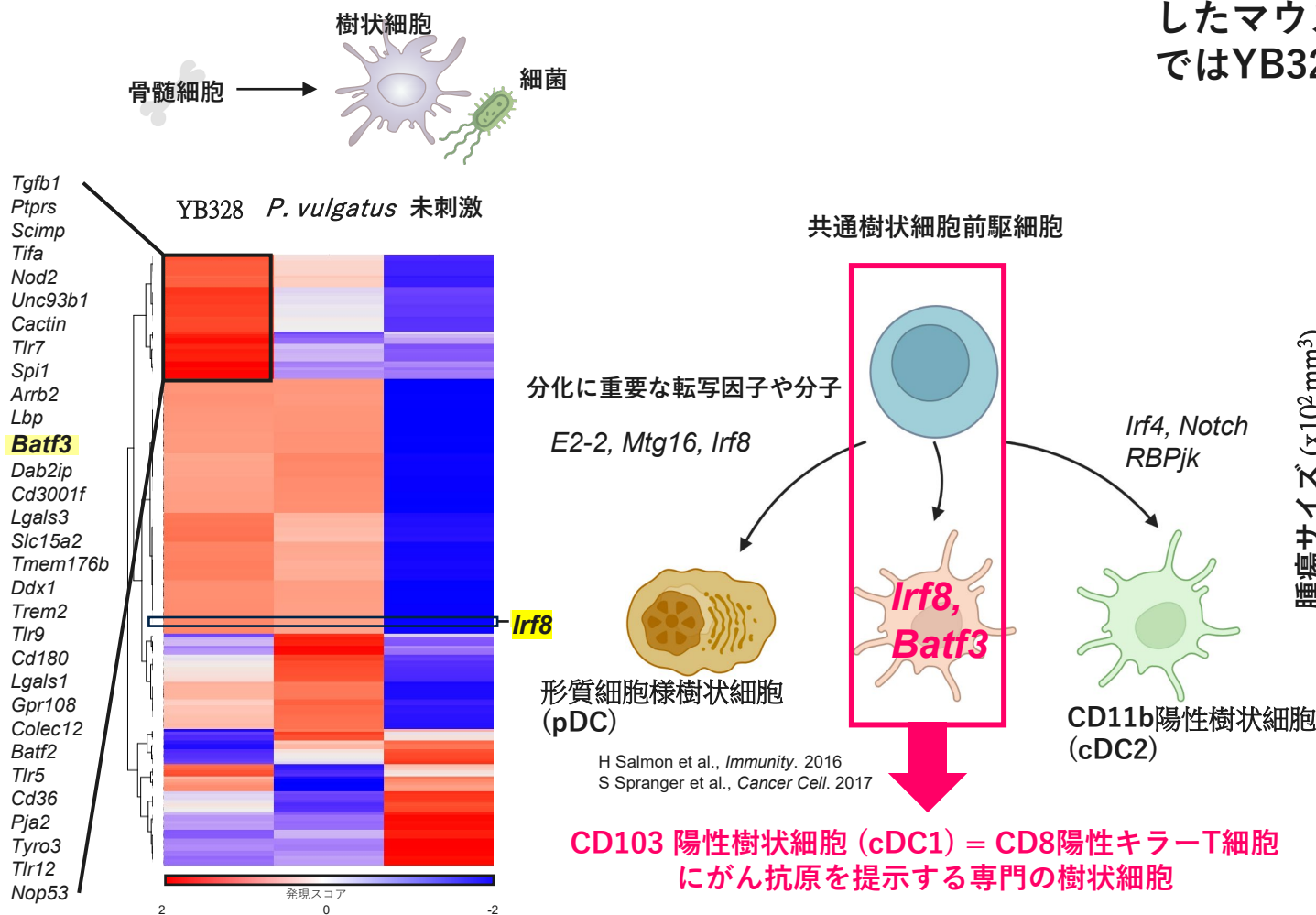


YB328が多い患者 (奏効例)

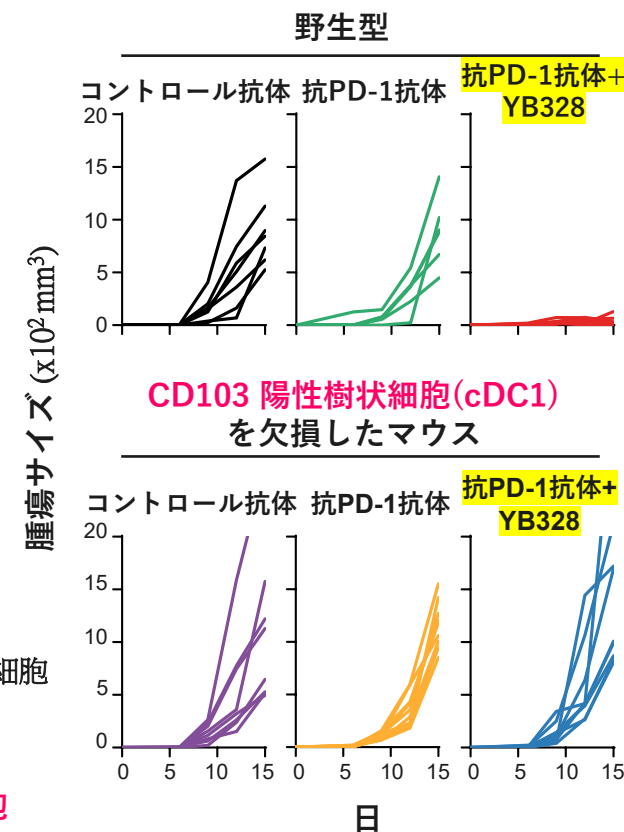


YB328 によってCD8陽性キラーT細胞が多種類のがん抗原に反応する

樹状細胞を腸内細菌で刺激して遺伝子発現を比較

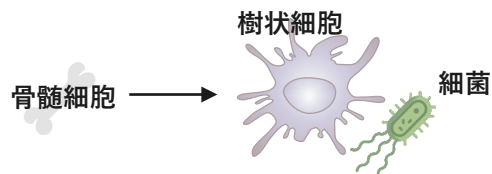


CD103 陽性樹状細胞 (cDC1)を欠損
したマウス (*Batf3* ノックアウトマウス)
ではYB328は効果は消失

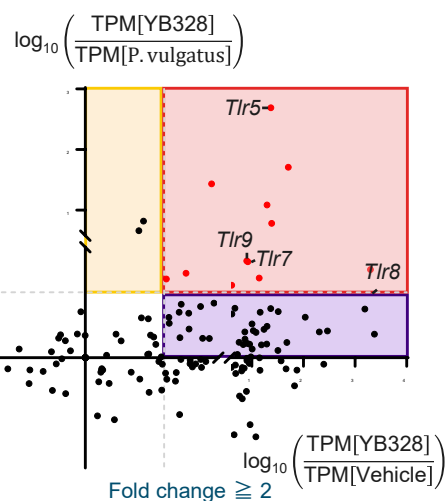


YB328 は前駆細胞に作用して、
CD103陽性樹状細胞 (cDC1) を誘導する

樹状細胞を腸内細菌で刺激して遺伝子発現を比較



YB328 で特に発現が
上昇する遺伝子群



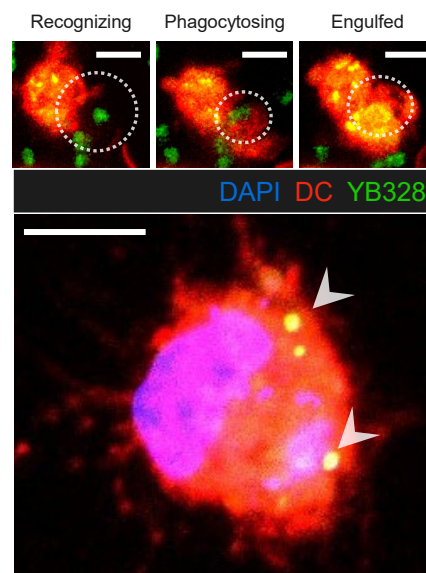
YB328/
P. vulgatus
Fold Change ≥ 2
4

YB328-specific
Signature
13

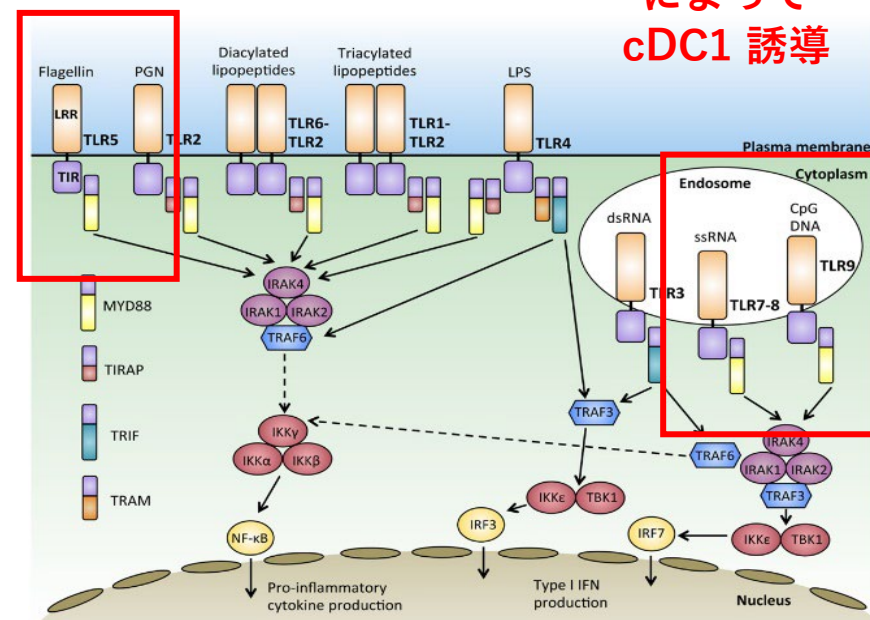
YB328/
Vehicle
Fold Change ≥ 2
89

TLR9 Trem2
TLR7 Tifa
TLR8 Sarm1
TLR5 Slc15a2
TLR13 Colec12
TLR12
Tyro3
Cd36

YB328は樹状細胞内 に取り込まれる



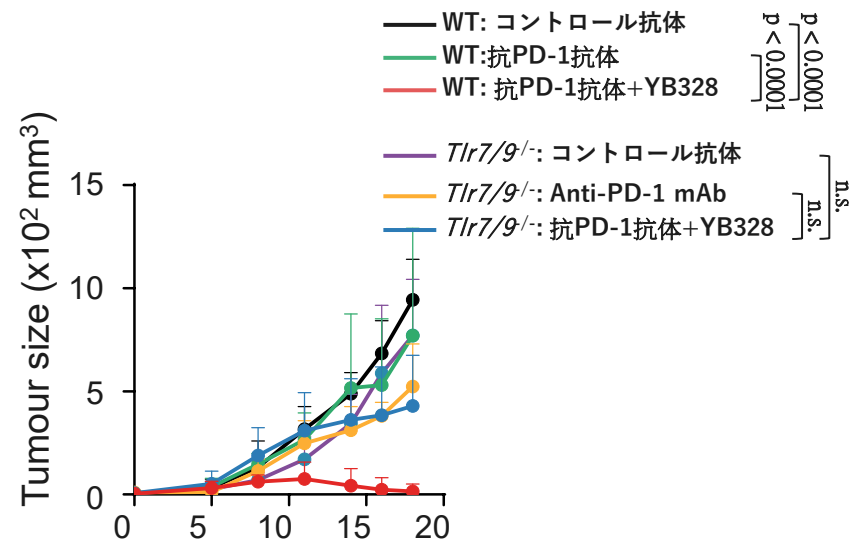
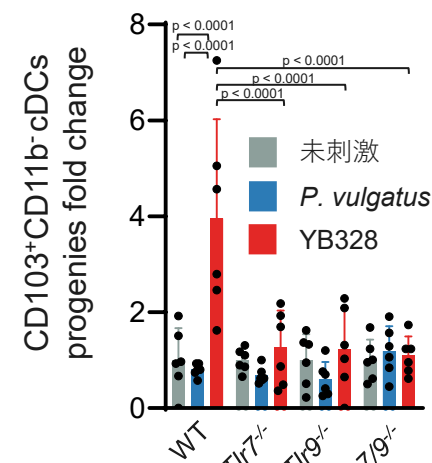
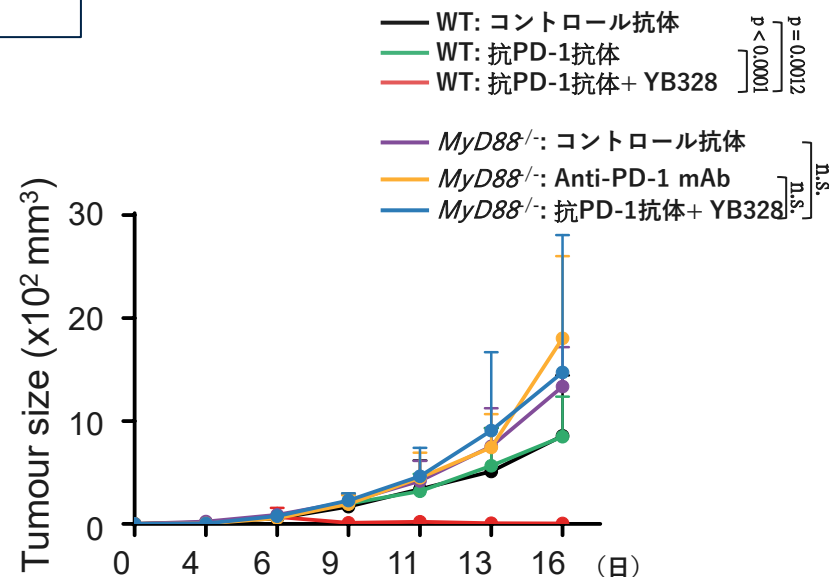
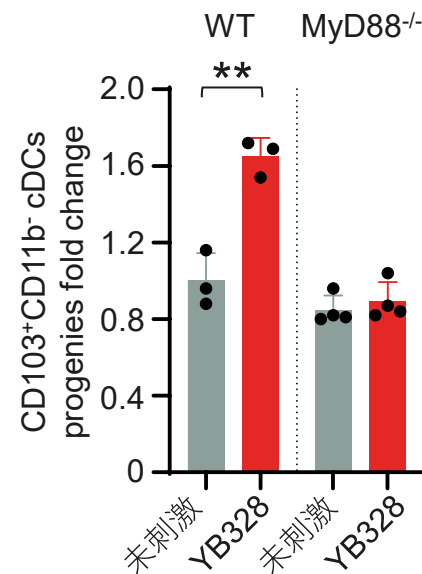
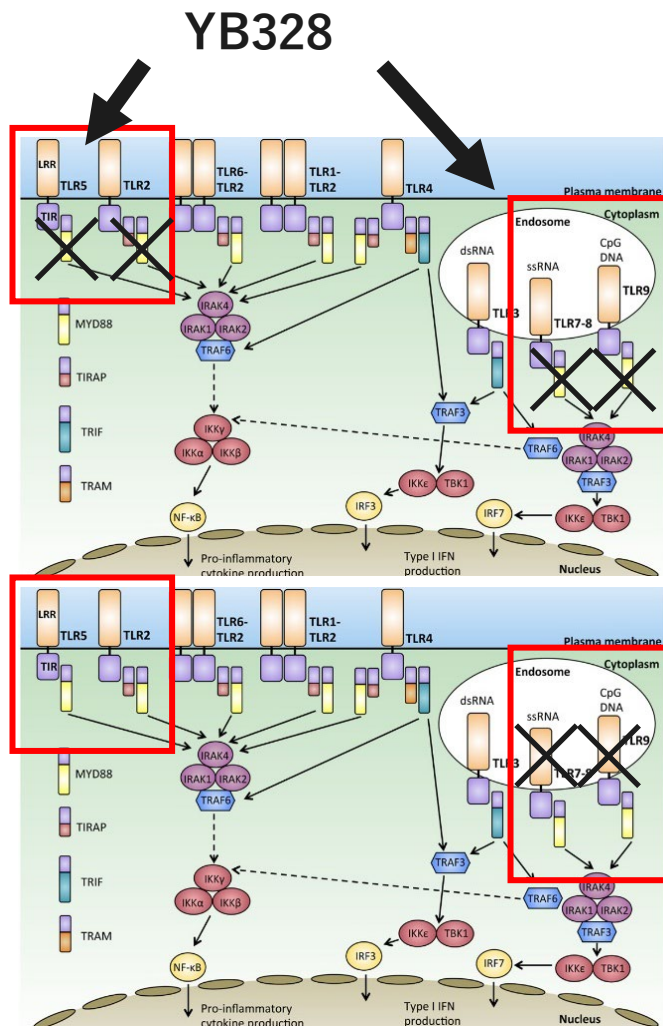
TLR-MyD88
シグナル
によって
cDC1 誘導



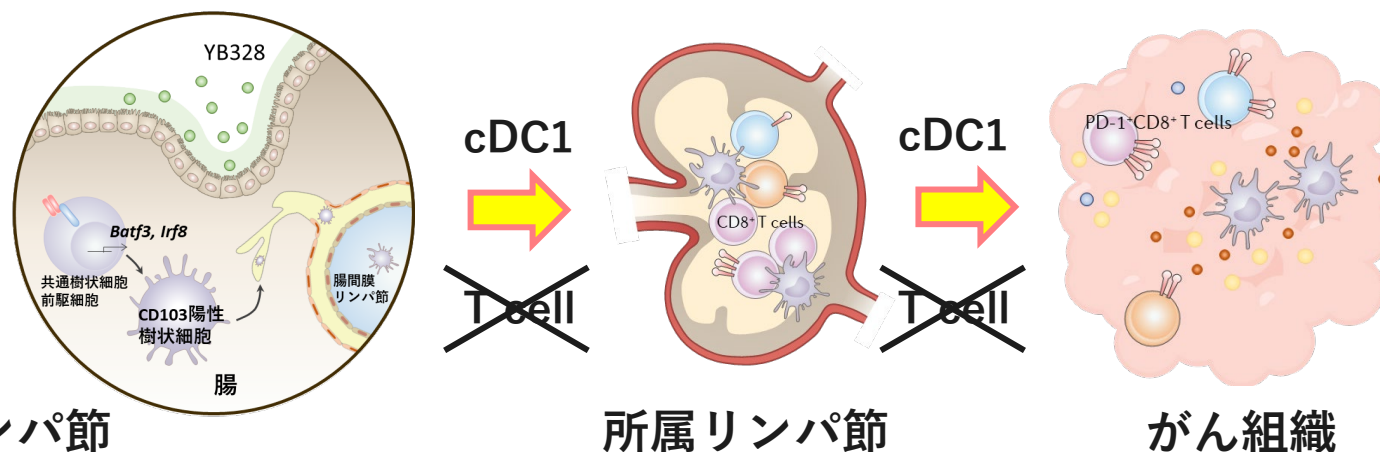
複数の TLR (Toll 様受容体)
の発現が YB328 によって
上昇する

研究成果：4.YB328株はCD103陽性樹状細胞を誘導・活性化し、その抗腫瘍効果に
Toll様受容体（TLR）注シグナルが不可欠であることを解明
—YB328による cDC1 の誘導には TLR-MyD88 シグナルが必須—

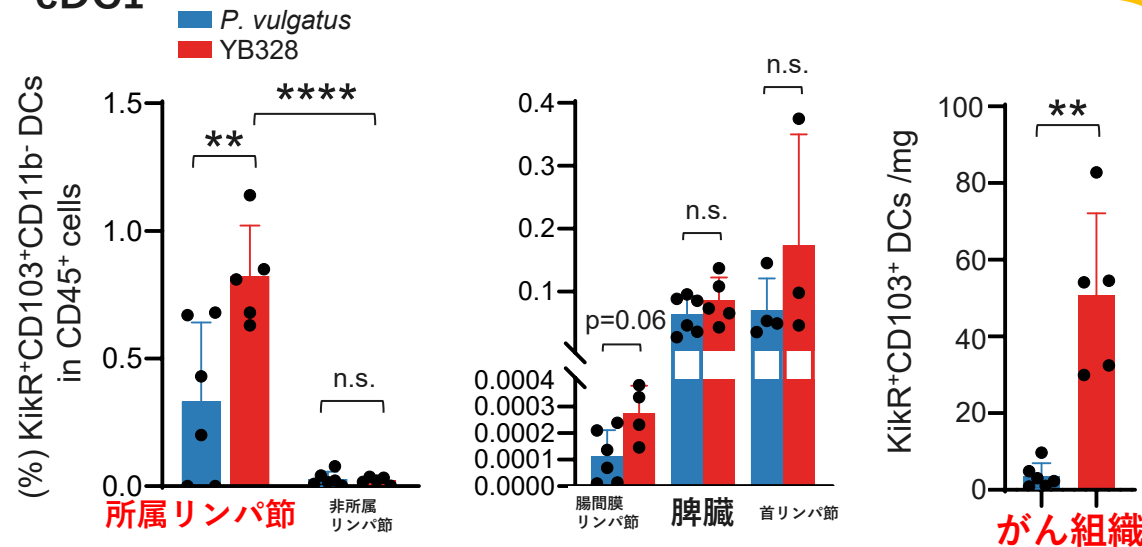
TLRとその下流のシグナルを欠損したマウスでの検討



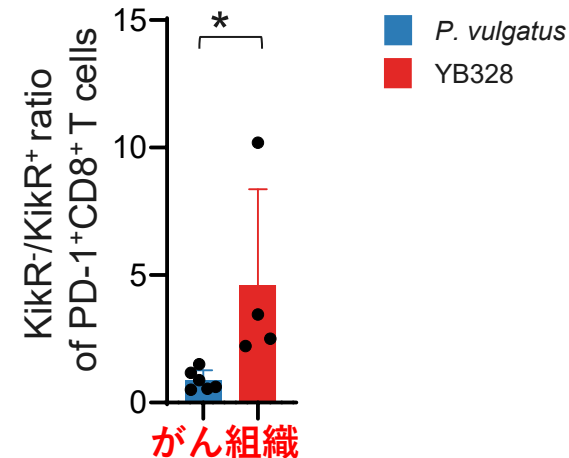
TLR 刺激が YB328 による cDC1 誘導には不可欠 (TLRs-MyD88 シグナルがないと YB328 の効果消失)



cDC1

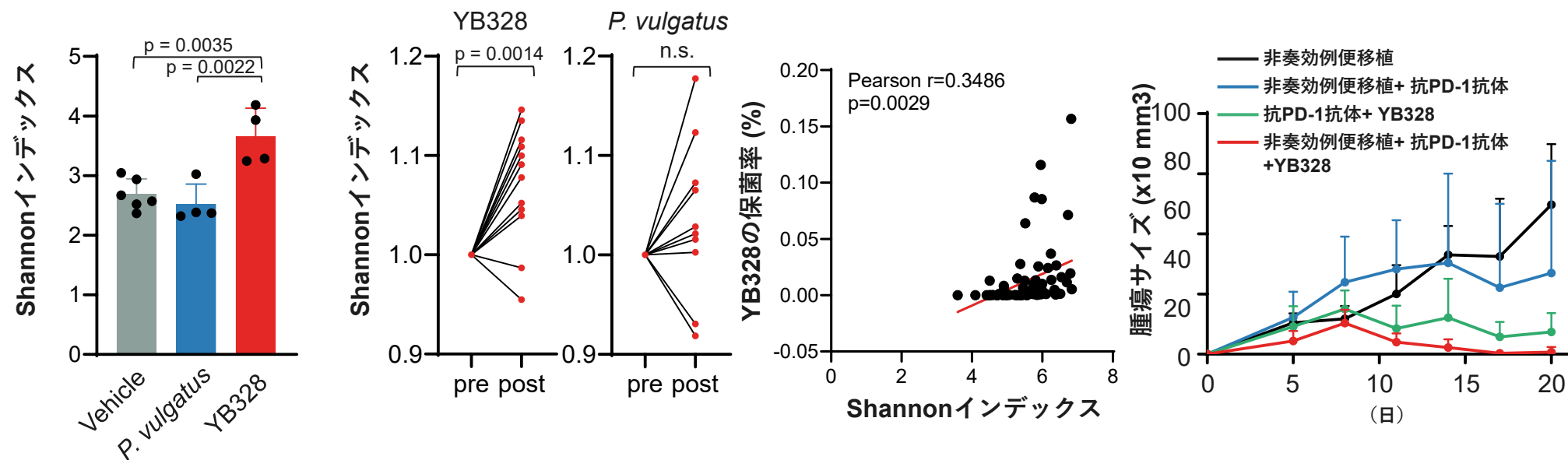
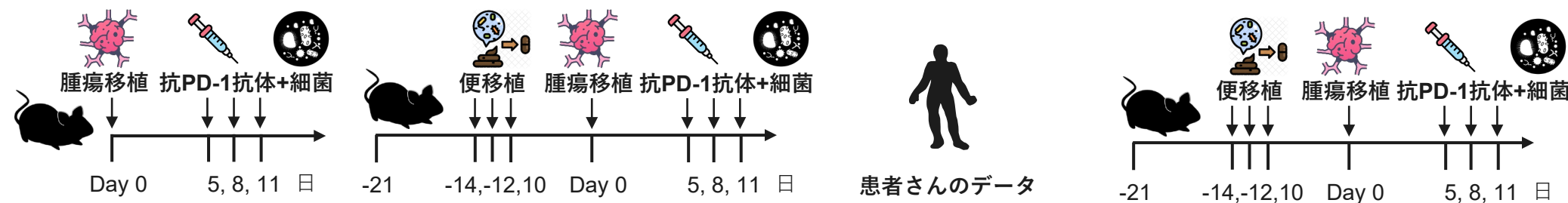


CD8陽性T細胞



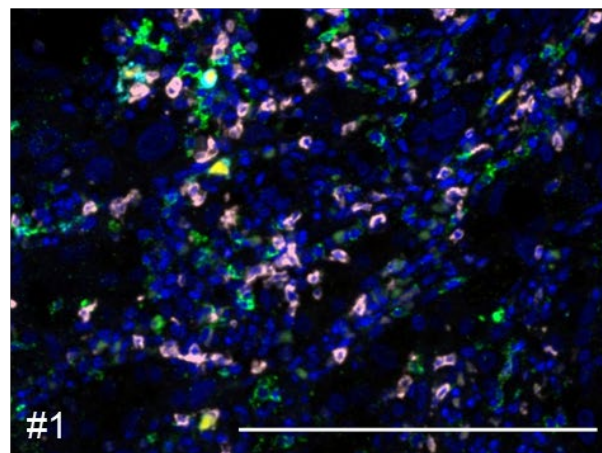
cDC1が腸内に留まらず、がん組織や所属リンパ節で増加 = 腸管からがん組織へ遊走している

YB328は腸内細菌叢の多様性の増加を誘導

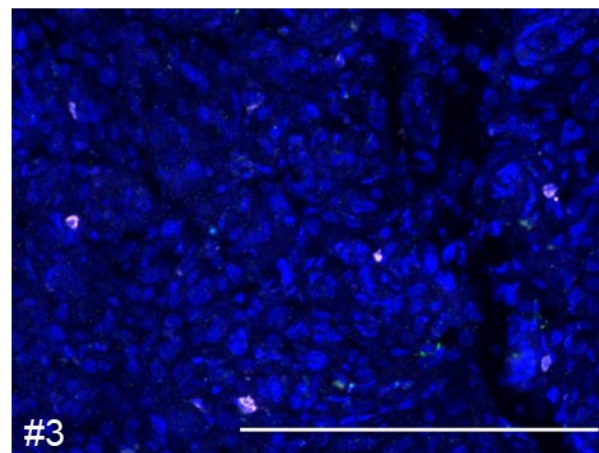


ヒトでのcDC1の解析

YB328の保菌率が高い患者

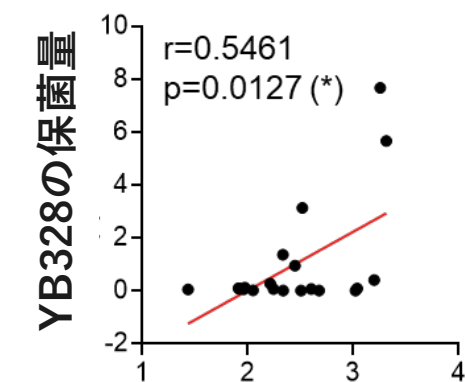


YB328の保菌率が低い患者

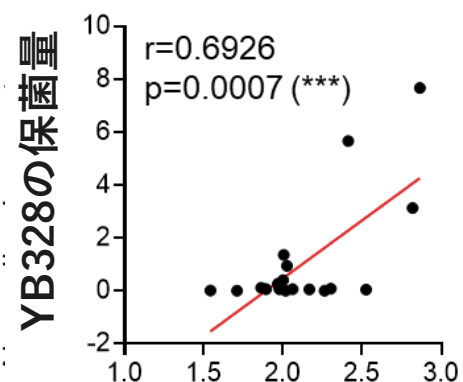


PD-1 CLEC9A IRF8 CD8 DAPI

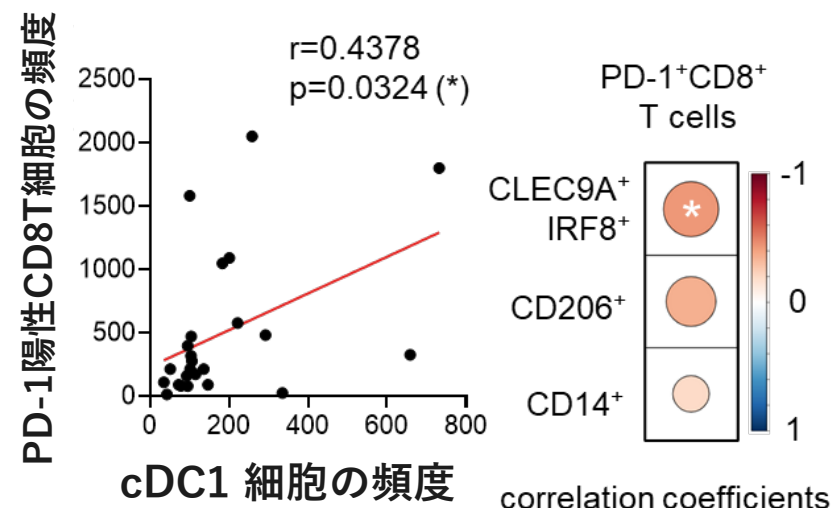
CLEC9A⁺IRF8⁺ = cDC1

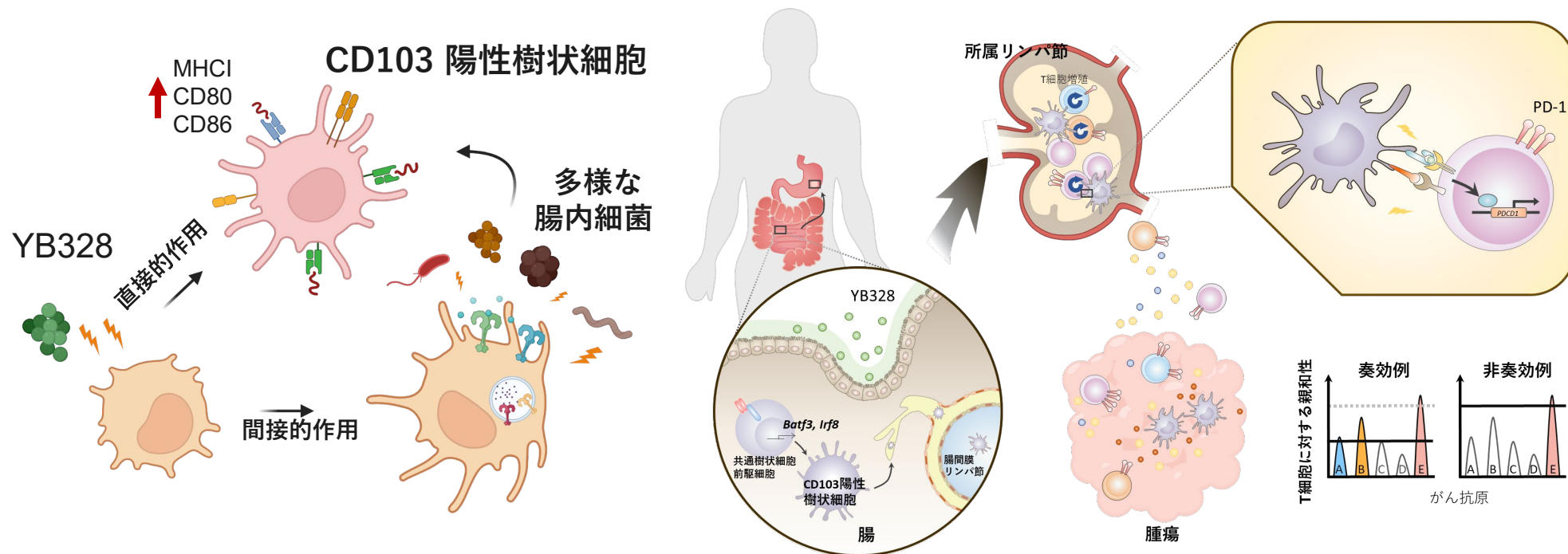


PD-1 陽性 CD8⁺ T細胞の頻度



cDC1 細胞の頻度





- ・ 経口投与された腸内細菌が、腸から離れた組織にも免疫効果を発揮する仕組みが解明。
- ・ 非炎症性のがんにおいても、高い反応性を持つCD8⁺T細胞が誘導できる可能性が示されました。
- ・ 抗PD-1抗体が効きにくい患者においても、YB328 を投与することで腸内細菌叢の構成が変化し、効きやすい腸内環境へと整える可能性があることが示唆されました。



YB328は、**詳細な作用機序に裏付けを持つ**がん免疫応答を高める新たな経口免疫賦活化剤として、次世代のがん免疫療法への応用が期待されます。