

令和 2 年 5 月 12 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15795

研究課題名（和文）胃がんにおける発がんおよび免疫標的治療に対する腸内細菌の役割の解明

研究課題名（英文）The association of gut microbiome with the efficacy of immune checkpoint inhibitor in patients with gastric cancer

研究代表者

須河 恭敬（Sukawa, Yasutaka）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任講師

研究者番号：80772566

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：胃がんに対してニボルマブを使用された症例を集積し、その臨床効果と便中の腸内細菌との関連について検討した。今回の検討では、特定の細菌や腸内細菌のパターンとニボルマブの有効性には有意な関係は認めなかった。また、血中のピロリ抗体を測定しピロリ感染とニボルマブの効果についても検討したが関連は認めなかった。腫瘍組織中の各種免疫マーカーについても解析を行い検討を進めている。今後症例を増やしてさらな検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫チェックポイント阻害剤は様々な癌腫に対して使用されるようになっており、その効果が期待されているが、効果を得られる症例は限られており、どのような症例に効果があり、どのようにしたら効果を得られる症例を広げることができるようになるかを明らかにすることが求められている。今回の研究では、腸内細菌と胃がんの発癌に關与するピロリ菌の感染の有無とニボルマブの治療効果について検討をしたが、症例数が限られていることもあり有意な結果は得られなかった。今後さらに症例数を増やしさらに詳細な検討を行い、腸内細菌を介した免疫系の役割を明らかにしていきたい。

研究成果の概要（英文）：We collected clinical data and fecal samples of patients with gastric cancer who were treated with nivolumab to assess the association of microbiome with the efficacy of nivolumab. Unfortunately, we could not find any association between microbiome and nivolumab. Also, we assessed the association of H.pylori infection with the efficacy of nivolumab. However, no association was found. We need to increase sample numbers and planned tissue and blood immune marker analyses for future.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：胃がん 免疫チェックポイント阻害剤 腸内細菌

1. 研究開始当初の背景

ゲノム解析技術の向上により腸内細菌研究が急速に進歩しており、胃がんにおいてもピロリ菌以外の腸内細菌の役割が議論されるようになってきた。腸内細菌は、宿主の免疫機構に様々な影響をあたえることが知られており、本邦でも胃がんに対して保険承認された免疫チェックポイント阻害剤である抗 PD-1 抗体の有効性との関連が注目されている。私たちはこれまでに大腸がんにおける腸内細菌、特に *Fusobacterium* の役割について検討し、免疫系に対して抑制的に作用すること、不良な予後と関連することを報告してきた。

2. 研究の目的

胃がんにおけるピロリ菌以外の腸内細菌が、発がんや腫瘍に対する免疫反応にあたえる影響についてはほとんどわかっていない。私たちは、網羅的な腸内細菌解析を行い、腫瘍の分子生物学的特性や免疫環境との関連を明らかにし、抗 PD-1 抗体をはじめとする薬物療法の効果予測や新規治療開発につながる知見を得ることを目的として本研究を計画した。

3. 研究の方法

1) 胃がんの分子病理学的特徴と腫瘍周囲の免疫細胞との関連

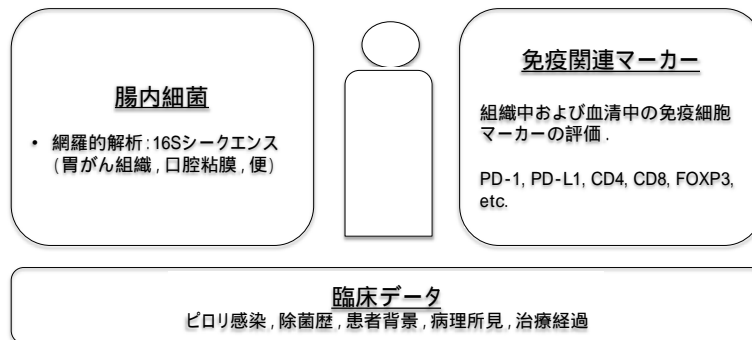
慶應義塾大学病院にて本研究期間中にニボルマブを投与された症例の既存のホルマリン固定サンプルを用いて、免疫染色法によりリンパ球浸潤の程度や T 細胞マーカーである CD3, CD8, FOXP3 や PD-1, PDL-1 を評価する。また、ピロリ感染と腫瘍周囲免疫環境及びニボルマブの臨床効果の関連を検討するために、治療開始前血清を採取し血中ピロリ抗体を測定する。

2) 網羅的な腸内細菌解析による胃がんの分子病理学的特徴や腫瘍周囲の免疫細胞との関連

便中の微生物 DNA を抽出し、16S シークエンス法で網羅的な細菌叢解析を行い、1) で検討した胃がんの分子生物学的特徴や免疫マーカーの結果との関連について検討する。

3) 腸内細菌の免疫チェックポイント阻害剤などの薬物治療に与える影響の解明

ニボルマブを投与される患者において 1), 2) の解析結果と実際の治療効果の関連をみることで、効果予測因子となりうる因子を探索的に検討する。



4. 研究成果

胃がんに対する免疫チェックポイント阻害剤の有効性について、院内の使用症例のデータを集積し解析した。抗 PD-1 抗体であるニボルマブが胃がんに対して保険承認された 2017 年から 2019 年 4 月の間に使用された症例を解析し、臨床での使用成績に関しては従来の報告と同様であることを確認した。さらに、ニボルマブによる治療を受けた症例の後治療において、従来の治療経過では見られないような著効を示した症例が見られたことを確認し、特にニボルマブによる治療が奏効した症例、免疫関連有害事象が見られた症例で効果が見られたことを明らかにし 2019 年臨床腫瘍学会で報告した。

抗 PD-1 抗体治療における腸内細菌の役割を明らかにするために、糞便を収集し 16S シークエンス法を用いて腸内細菌の解析も進めているが、現時点では治療効果との間に明かな関係は認めていない。

ピロリ感染との関係についても血中ピロリ抗体を測定し、治療効果との関係を検討した。ニボルマブ投与前の採血で血中ピロリ抗体を測定したが、多くの症例でピロリ抗体は陰性を示した。

除菌治療後や化学療法の経過中の陰性化,偽陰性なども考えられる。ピロリ抗体陽性例においては,陰性例と比べニボルマブの治療効果には明らかな差は認めなかったが,少数例の検討でありさらに症例を集積して解析する必要がある。

今後症例を集積し,血中や組織中の免疫関連マーカーの解析も追加し,胃がんに対する抗 PD-1 抗体をはじめとする免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカーについての検討を進めていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----