

Helicobacter pylori 感染症はがん免疫療法の有効性に有害な影響を及ぼす

1. Paul オスター¹
2. Laurie Vaillant¹ 型
3. エリカ Riva¹
4. マクミラン 1 型
5. クリスティーナ・Begka¹
6. Caroline Truntzer²
7. Corentin Richard³
8. マリン M Leblond⁴
9. Meriem Messaoudene³ 号
10. Elisavet Machremi¹
11. Emeric リマーニュ 2 号
12. <http://orcid.org/0000-0002-5465-8305>Francois Ghiringhelli²
13. Bertrand Routy³
14. Gregory Verdeil⁴
15. <http://orcid.org/0000-0001-6033-5871>Dominique Velin¹

1. Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, ローザンヌ大学、1011 Lausanne, Switzerland; dominique.velin@chuv.ch への対応

1 抄録

目的本研究では、Helicobacter pylori(H.pylori)感染が癌免疫療法の効果を減弱させるかどうかを検討した。

デザインマウスモデルを用いて、免疫チェックポイント阻害薬またはワクチンベースの免疫療法が H.pylori 感染マウスの腫瘍縮小に有効かどうかを評価し、ヒトでは非小細胞肺癌(NSCLC)患者における H.pylori 抗体陽性とプログラム細胞死タンパク質 1(PD-1)阻害療法の有効性との相関を評価した。

結果 MC38 結腸腺癌または B16-OVA メラノーマ細胞を移植したマウスでは、抗細胞傷害性 Tリンパ球関連タンパク 4 および/またはプログラム細胞死リガンド 1 または抗腫瘍ワクチンによる治療を受けた非感染マウスの腫瘍体積が感染マウスより有意に小さかった。がん免疫療法を受けた感染マウスの腫瘍では、腸内細菌叢の組成とは無関係に腫瘍特異的 CD8+T 細胞の数と活性化状態の低下が観察された。さらに、in vitro 共培養アッセイを実施したところ、感染マウスの樹状細胞が腫瘍特異的 CD8+T 細胞の増殖を低下させることが観

察された。2つの独立したコホートを対象として、レトロスペクティブなヒト臨床研究を実施した。Dijon コホートでは、抗 PD-1 療法による NSCLC 患者の生存期間の短縮に H.pylori 抗体陽性患者の生存期間中央値が 6.7 カ月であったのに対し、血清抗体陰性患者では 15.4 カ月であった(p=0.001)。また、モントリオールコホートでは、抗 PD-1 療法による NSCLC 患者の無増悪生存期間の短縮に H.pylori 抗体陽性患者の生存期間中央値が関連していたことが明らかにされた。

結論本研究では、胃の微生物叢ががん免疫療法に対する反応に影響を及ぼすこと、および H.pylori の血清学的検査ががん免疫療法を個別化するための強力なツールとなることを初めて明らかにした。

2 データ利用可能性に関する声明

妥当な要請があれば、データを入手できる。

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

本文書はオープンアクセスの文書であり、Creative Commons Attribution Non Commercial(CC BY-NC 4.0)ライセンスに従って配布される。本ライセンスは、他者が本著作物を非商業的に配布、リミックス、改変、構築し、派生著作物を異なる条件でライセンスすることを許可するものであり、元の著作物が適切に引用され、適切なクレジットが付与され、変更内容が示され、その使用が非商業的であることを条件とする。<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>を参照のこと。

<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323392>

3 Altmetric.com の統計



[詳細を参照](#)

2つの報道機関で取り上げられた

ブログ作成者 1名

36人がツイート

1つのFacebookページに

1 Reddited

22人の読者が Mendeley について語る

- 補足資料
- 許可の要求

4 本試験の意義

5 この主題についてすでに何がわかっているか。

- 以前の前臨床および臨床研究では、大腸内細菌叢および小腸内細菌叢ががん免疫療法の有効性に影響を及ぼすことが実証された。

6 新たな知見は何か。

- 本研究は、Helicobacter pylori に感染した宿主の胃内微生物叢ががん免疫療法に対する反応に影響を及ぼすことを初めて明らかにした。

7 予見しうる将来の臨床業務にどのような影響を及ぼす可能性があるか。

- H.pylori の血清学的検査は、癌免疫療法を個別化するための強力なツールとなるであろう。

8 Introduction

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)は、がん細胞に対する免疫系の再活性化を目的とした薬剤であるが、前例のない結果にもかかわらず、大多数の患者は ICI に反応せず、腸内細菌叢の構成や腫瘍の免疫構成など、いくつかの個人的因子が耐性と関連している 1。

Vétizouら 2 は、マウスにおける抗細胞傷害性 T 細胞関連タンパク 4(CTLA4) 阻害によって誘発される抗腫瘍効果は、腸内微生物叢におけるバクテロイデス・フラギリス、Bacteroides thetaiotaomicron およびバークホルデリア目の存在に依存することを実証したほか、他の研究グループからも、治療に反応した患者では反応しない患者と比較して、アッカーマンシア・ムシニフィラ、Faecalibacterium prausnitzii、Bifidobacterium 属などの腸内の免疫強化菌

が新たに同定された34さらに重要なこととして、ヒトのデータからは、腸内微生物叢の組成が抗癌免疫療法の有効性にかなりの影響を及ぼしていることが明確に示されたほか3-5、抗菌薬の使用によりPD-1(programmed cell death protein 1)阻害療法の有効性が損なわれることが明らかにされた。逆説的ではあるが、公表された研究間でICIに対する反応の重要な指標および/または調節因子として共通の細菌分類群が明確に特定されなかった。1これは、微生物叢の分析に関連する技術的な問題や、食事や生活習慣などの地理的要因に起因する可能性がある。また、患者の便検体のみの分析では重要な情報が見逃されている可能性もある。実際、小腸微生物叢7および/または胃の微生物叢もICIに対する

世界人口の50%の胃粘膜に定着している *Helicobacter pylori*(*H.pylori*)は、慢性感染を維持する免疫抑制環境を確立するために宿主組織を積極的に操作している8。*H.pylori*はCD4+T細胞89樹状細胞(DC)9-12およびマクロファージ8のエフェクター機能を抑制し、制御性T細胞(Treg)10および骨髄由来抑制性細胞の産生を促進する13。これまでの観察により、喘息、ループス、炎症性腸疾患、好酸球性食道炎などの全身性炎症性疾患は、ヒト集団14-17および動物モデル18-21において*H.pylori*感染と負の関連があることが実証されている。このことは、*H.pylori*が不均衡な全身性免疫応答を軽減する可能性を示唆している。抗腫瘍免疫に関連する多数の免疫細胞型に対する*H.pylori*を介した免疫調節の悪影響は、*H.pylori*感染ががん免疫療法に対する反応を低下させる可能性があるという重要な考察を可能にしている。

9 結果

10 *H.pylori*感染は前臨床モデルにおいてがん免疫療法の有効性を低下させる

*H.pylori*感染がICIの有効性を低下させるかどうかを検討するため、まずMC38結腸腺癌モデルを用いて、*H.pylori*が抗CTLA4療法の有効性を低下させるかどうかを評価した(オンライン補足の図S1Aを参照)。興味深いことに、抗CTLA4/PD-L1(programmed death ligand 1)併用療法22(オンライン補足の図S1Bを参照)。*H.pylori*が抗CTLA4/PD-L1(programmed death ligand 1)併用療法22(オンライン補足の図S1Bを参照)。図1Bに示すように、抗CTLA4/PD-L1(programmed death ligand 1)併用療法22(オンライン補足の図S1Bを参照)。これらの結果から、*H.pylori*感染マウスはCTLA4遮断単独または抗PD-L1との併用に対する反応性が低いことが示された。さらに、B16-OVAメラノーマモデルを用いて、*H.pylori*がワクチンベースのがん免

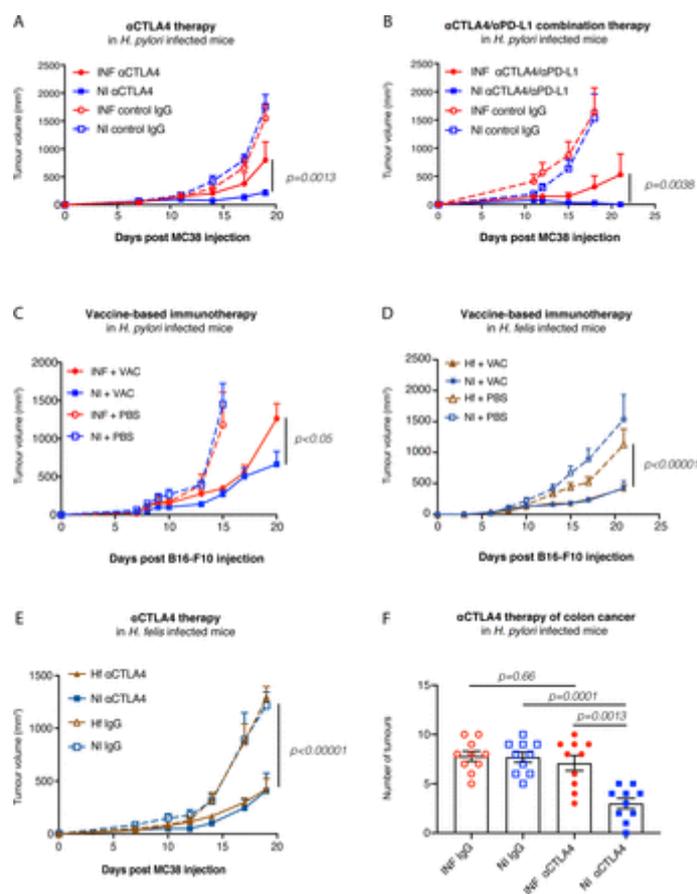
疫療法の有効性を低下させるかどうかを評価した。腫瘍を有するマウスに OVA 特異的 CD8+T 細胞(OT-1 細胞)を移入し、CpG23 に乳化した OVA ペプチド(SIINFEKL)で免疫したところ、H.pylori がワクチンベースのがん免疫療法の有効性を低下させることが示された。注目すべきことに、ワクチン接種を受けた非感染マウスの腫瘍体積はワクチン接種を受けた感染マウスの腫瘍体積よりも有意に小さく(図 1C を参照)、H.pylori 感染マウスはがんワクチンに対する反応性が低いことが示された。さらに、ワクチン接種を受けた非感染マウスの腫瘍体積はワクチン接種を受けた感染マウスの腫瘍体積よりも有意に小さく(図 1C を参照)、H.pylori 感染マウスはがんワクチンに対する反応性が低いことが示された。さらに、in situ で発生する腫瘍に対する *Helicobacter felis*(H.felis)の胃粘膜感染が *Helicobacter felis*(H.felis)に及ぼす影響を観察した。このモデルでは、抗 CTLA4 療法が腫瘍量を減少させることが最近明らかにされたことから、H.pylori 感染が in situ で発生する腫瘍に対する免疫療法の有効性に及ぼす影響を評価した。注目すべきことに、抗 CTLA4 療法が腫瘍量を減少させることが最近明らかにされたことから、アゾキシメタン(AOM)/デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)結腸癌モデルを選択した(AOM/DSS)。抗 CTLA4 療法を受けた非感染マウスの結腸腫瘍数は H.

11 補足資料

[\[gutjnl-2020-323392supp001.pdf\]](#)

12 補足資料

[\[gutjnl-2020-323392supp002.pdf\]](#)



- ダウンロード数

- 新しいタブで開く

- PowerPoint をダウンロードする

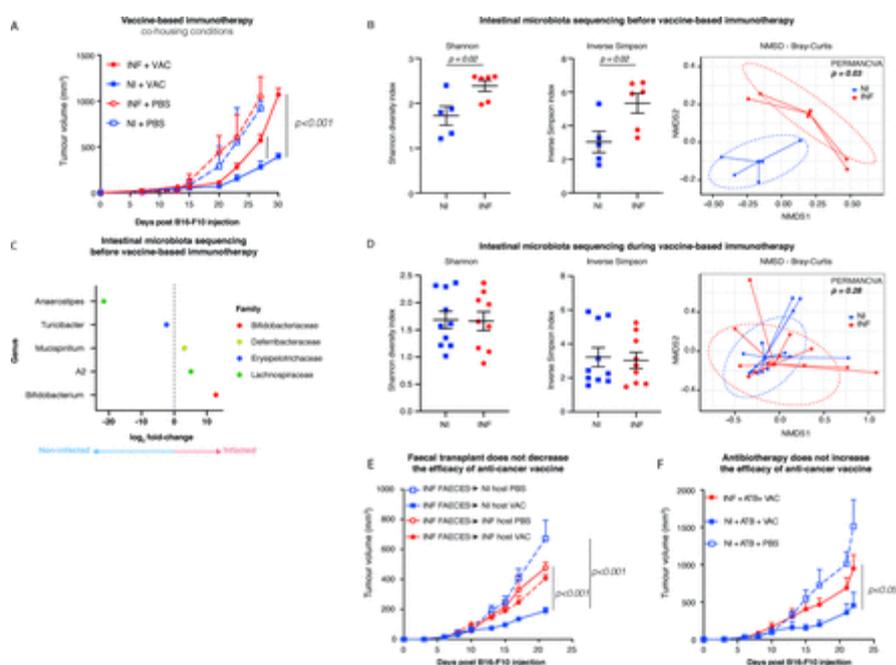
図 1

Helicobacter pylori 感染は前臨床モデルにおいてがん免疫療法の有効性を低下させる。(A)MC38 結腸腺癌細胞を注射したマウスに抗 CTLA4(α CTLA4)または IgG2b アイソタイプを対照として腹腔内注射したところ、19 日目に抗 CTLA4/PD-L1(α CTLA4/ α PD-L1)を投与した非感染(NI)マウスと感染(INF)マウスの腫瘍体積は 7 匹のマウスで有意に異なっていた ($p<0.01$,二元配置分散分析)。(B)抗 CTLA4/PD-L1(α CTLA4/ α PD-L1)を投与した NI マウスと INF マウスの腫瘍体積は 21 日目に抗 CTLA4/PD-L1 抗体を投与した NI マウスと INF マウスの腫瘍体積に統計学的に有意な差がみ

られた($p < 0.05$, 二元配置分散分析)。実験群には 5~8 匹のマウスが含まれた。(C)抗 CTLA4/PD-L1 抗体を投与した NI マウスと INF マウスの腫瘍体積は 20 日目には NI マウスと INF マウスで統計学的に有意な差がみられた($p < 0.05$, 二元配置分散分析-注射した NI マウスと INF マウスとの間に統計学的な差が認められた($p < 0.0013$, Mann-Whitney 検定)。実験群には 10 匹のマウスが含まれ、図 1A~F に記載した実験では、殺処分時に迅速ウレアーゼ試験及び/又は胃のコロニー形成単位を実施することにより、個々のマウスの感染状態が確認された(オンライン補足図 S2A~F 参照)。CTLA4:細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4、PD-L1:プログラム細胞死リガンド 1。0.009
0.65

13 がん免疫療法におけるヘリコバクター-ピロリ媒介性免疫抑制は、ヘリコバクター-ピロリによる糞便細菌叢の変化とは無関係である
著者らは、ヘリコバクター-ピロリによる免疫抑制が腸内微生物叢の組成の調節に依存するかどうかを検討した。ヘリコバクター-ピロリによる免疫抑制における腸内微生物叢の役割を評価するために、3 種類の実験を実施した。最初のアプローチとして、同居マウスの糞便微生物叢の組成は非常に類似していた。しかし、同居マウスでは、感染マウスから感染していない新生児/成人マウスへのヘリコバクター-ピロリの伝播は許容されなかった(オンライン補足図 S2A 参照)。B16-OVA メラノーマモデルを用いて、ワクチン接種を受けた非感染マウスの腫瘍体積がワクチン接種を受けた感染マウスの腫瘍体積よりも有意に小さいことが観察された(図 2A)。同様に、感染マウスは MC38 モデルで抗 CTLA 4 療法に対する反応性が低かった(データは示されていない)。次に、非感染マウスと感染マウスの腸内微生物叢の 16S rRNA 遺伝子配列決定を行ったところ、定常状態では接種を受けた非感染マウスの腫瘍体積が有意に小さいことが観察され(図 2B)、Kienesberger らの研究結果が確認された 26。注目すべきことは、ヘリコバクター-ピロリ感染がラクノスピラ科属と Erysipelotrichaceae 属の細菌コロニー形成を減少させ、Bifidobacterium 属の細菌コロニー形成を増加させることが観察された(図 2C 参照)。興味深いことに、非感染マウスは非感染マウスと比較して α 多様度が高く、Bifidobacterium 属の細菌コロニー形成が増加することが示された(図 2C 参照)。興味深いことに、非感染マウスと感染マウスの糞便微生物叢は類似していたが、B16-OVA メラノーマモデルを用いても同様であった(図 2D 参照)。最後に、ヘリコバクター-ピロリ感染マウスの糞便を非感染マウスに移植し、B16-OVA メラノーマモデルを用いてがん免疫療法を実施したところ、 α 多様度が高くなり、Bifidobacterium 属の細菌コロニー形成が増加することがよく観察された(図 2D 参照)。興味深いことに、非感染マウスと感染マウスの糞便微生物叢

は類似していたが、B16-OVA メラノーマモデルを用いても同様であった(図 2D 参照)。最後に、ヘリコバクター-ピロリ感染マウスの糞便を非感染マウスに移植し、B16-OVA メラノーマモデルを用いてがん免疫療法を実施したところ、 α 多様度が高くなり、Bifidobacterium 属の細菌コロニー形成が増加することが観察された(図



- [ダウンロード数](#)

- [新しいタブで開く](#)

- [PowerPoint をダウンロードする](#)

図 2

がん免疫療法における *Helicobacter pylori* による免疫抑制は、*H.pylori* が誘導する糞便微生物叢の変化とは無関係である。(A)共同飼育実験、非感染 (NI)マウス(n=9)および *H.pylori* 感染(INF)マウス(n=10)に B16-OVA 腫瘍細胞を皮下注射してワクチン接種を行ったところ、INF マウスの腫瘍増殖抑制は極めて限定的であった。ワクチン接種 NI マウスと INF マウスでは 27 日目と 30 日目の腫瘍量に統計学的な差が認められた($p < 0.001$ 、二元配置分散分析 [ANOVA])。殺処分時に NI マウスと INF マウスの胃で迅速ウレアーゼ試験を

実施したところ、INF マウスでのみ H.pylori 感染が検出され、NI マウスでは検出されなかった(オンライン補足図 S2A 参照)。(B)ワクチン免疫療法開始前の腸内細菌叢の 16S rRNA 遺伝子配列決定の Shannon, Inverse Simpson and Bray-Curtis に基づく NMDS(Non-metric Multidimensional Scaling)解析では、INF マウスは NI マウスに比べて α の多様性が高く($p=0.02$, Mann-Whitney 検定)。(C)ワクチン免疫療法開始前の腸内細菌叢の 16S rRNA 遺伝子配列決定を属分類レベルで比較した $P<0.001$, 二元配置分散分析)。NI レシピエントマウスへの INF 便の糞便移植では、H.pylori 感染が成立しないことが観察された(オンライン補足図 S2C)。(F)抗ウイルス療法(ATB)は、がんワクチンの有効性を高めるものではない。新生児期に H.pylori に感染させたマウスには生後 6 週目に ATB を投与したが、ATB から 1 カ月後に B16-OVA メラノーマ細胞を生着させてワクチン接種を行った(オンライン補足図 S1F)。ATB による H.pylori 感染の根絶(オンライン補足図 S2B)は、がんワクチンの有効性を実質的に高めるものではないことが観察された($p<0.05$, 二元配置分散分析)。パネル A-D および F については、2 つの独立した実験を代表するデータを示した。図 2A-D に記載した実験では、殺処分時に迅速ウレアーゼ試験および/または胃のコロニー形成単位を実施することにより、個々のマウスの感染状態を確認した(オンライン補足図 S2A-C 参照)。

14 抗菌薬療法による H.pylori 感染症の除菌は、ワクチンベースの免疫療法の有効性を上昇させない

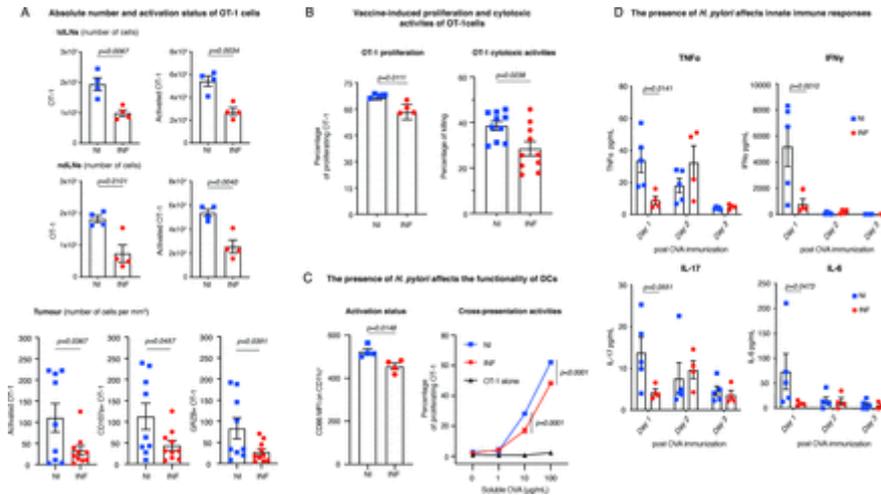
著者らは、抗ウイルス療法による H.pylori 感染の根絶が、H.pylori による癌免疫療法の効果低下を回復させるかどうかを評価した。感染マウスにおけるワクチンベースの癌免疫療法の効果は、抗生物質投与によって実質的に救済されるものではない(図 2F)。癌患者における免疫療法の効果に対する抗生物質投与の有害な影響が知られていることと併せると 6 29, この結果は、H.pylori 感染を治癒させるための抗生物質投与は、患者における癌免疫療法の効果を高める上では不十分な選択肢である可能性が最も高いことを示唆している。

15 H.pylori は腫瘍特異的免疫応答を阻害する

次に、免疫系の機能に対するヘリコバクター・ピロリの影響について検討した。フローサイトメトリー分析を用いて、定常状態における CD8+ および CD4+ T 細胞、Treg、遊走および常在 DC1 細胞、DC2 細胞、単球由来 DC、マクロファージおよび単球の絶対細胞数と活性化状態を非感染および感染マウスの脾およびリンパ節で分析した。また、血中の T 細胞サブセットおよび単球についても分析した。ヘリコバクター・ピロリ感染が前述の種類の細胞の量と活性化状態に影響を及ぼさないことが確認された(オンライン補足図 S3 および S4 参照)。

次に、ヘリコバクター-ピロリが免疫細胞に影響を及ぼさないことが確認され、ヘリコバクター-ピロリ感染が前述の種類の細胞の量と活性化状態に影響を及ぼさないことが確認された(オンライン補足図 S3 および S4 参照)。重要なことに、前述の MC38 腫瘍移植マウスの臓器/組織/腫瘍から分離した免疫細胞のフローサイトメトリー分析では、ヘリコバクター-ピロリ単独では抗腫瘍免疫に関連する免疫細胞集団に実質的に影響を及ぼさないことが示された(オンライン補足図 S6 および S7 参照)。最後に、抗 CT LA 4 治療を受けた MC38 腫瘍移植マウスにおける免疫細胞の絶対細胞数と活性化状態は、非感染マウスと感染マウスで同程度であった(オンライン補足図 S8 参照)。さらに、腫瘍、tdLN、ndLNs および血液中の絶対細胞数と活性化状態は、非感染マウスと感染マウスで類似していた(オンライン補足図 S8 参照)。これらの結果は、腸内細菌叢が腫瘍への単球由来細胞の浸潤を調節し、がん治療に対する反応に影響を及ぼすことを示した Iida et al.(30)の研究結果を思い起こさせるものである。ndLNs

がん免疫療法の効果は、腫瘍特異的免疫応答の発生に依存する。次に、ヘリコバクター-ピロリが腫瘍特異的免疫応答を損なうかどうかを評価した。まず、感染マウスの腫瘍、ndLNs および tdLN から抽出した OT-1 細胞のエフェクター機能とともに、絶対細胞数と分化状態を調べた。感染マウスの ndLNs および tdLN 中の腫瘍特異的 T 細胞の数と活性化状態の低下が観察された(図 3A)。LN 中の OT-1 細胞の数と活性化状態の低下は、一部には感染マウスのワクチン接種部位から排液した LN でワクチンによる OT-1 細胞の増殖が非感染マウスと比較して低いことが原因であることが観察された(図 3B)。さらに、感染マウスの腫瘍では活性化 OT-1 細胞の数と活性化状態の低下が観察された(図 3A)。注目すべきことに、ヘリコバクター-フェリス感染マウスの腫瘍および tdLN 中にも同程度の数と活性化状態の OT-1 細胞が認められた(オンライン補足の図 S9A を参照)。最後に、in vivo 死滅アッセイを実施したところ、ヘリコバクター-フェリス感染マウスでワクチン接種により産生された OT-1 細胞の細胞傷害活性が非感染マウスおよびヘリコバクター-フェリス感染マウスのそれよりも低いことが観察された(図 3B およびオンライン補足の図 S9B を参照)。以上を総合すると、我々のデータは、ヘリコバクター-フェリス感染マウスではワクチンによる腫瘍特異的免疫応答が特異的に低下していることを示している。



- [ダウンロード数](#)
- [新しいタブで開く](#)
- [PowerPoint をダウンロードする](#)

図 3

(A)非感染(NI)及び感染(INF)ワクチン接種 B16-OVA 腫瘍保有マウスの tdLN、ndLN 及び腫瘍から分離された OT-1 CD8+T 細胞の絶対細胞数及び活性化状態(LN 及び腫瘍に対して B16 接種後 10 日目及び 15 日目)。活性化 OT-1 細胞は CD44+CD62L-を有する。(B)左図:NI 及び INF マウスの tdLN における増殖 OT-1 細胞の割合。右図:ワクチン接種 NI 及び INF マウスの tdLN における OT-1 細胞の in vivo 細胞傷害活性。(C)H.pylori の存在は DC の機能に影響を及ぼす。左図:NI 及び INF マウスの tdLN における活性化マーカーCD86 の発現。右図:NI 及び INF マウスの tdLN における OT-1 細胞の ex vivo 刺激における増殖 OT-1 細胞の頻度。データは 3 つの独立した実験(NI,n=9;INF,n=10)の代表例である。(D)H.pylori の存在は NI 及び INF マウスの血清中の炎症性サイトカイン(TNF α 、IFN γ 、IL-6 及び IL-17)濃度によって測定された自然免疫反応に影響を及ぼす。NI 及び INF B16-OVA 腫瘍保有マウスに OT-1 細胞を注射し、CpG で OVA を接種した。血清は接種後 1、2 及び 3 日目に回収された。パネル A~C については、データは 3 つの独立した実験の代表例である。パネル D については、データは 2 つの独立した実験の代表例である。図 3A~D に記載された実験については、各マ

ウスの感染状態は、殺処分時に迅速ウレアーゼ試験及び/又は胃のコロニー形成単位を実施することにより確認された(オンライン補足図 S2E 参照)。ndLN は樹状細胞、MFI は平均蛍光強度、DC は非流出リンパ節、tdLN は腫瘍流出リンパ節。

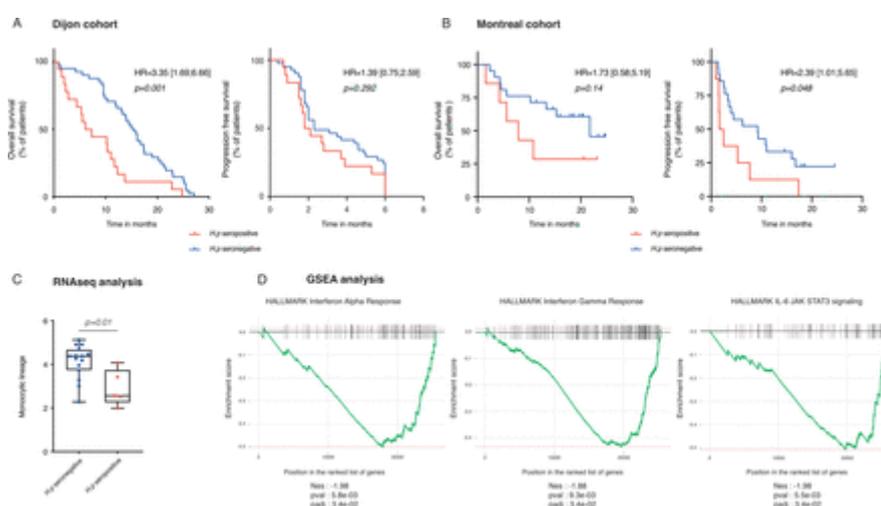
腸内微生物叢は DC 機能を調節し、CD8+T 細胞のプライミングに影響を及ぼすことが以前に報告されている^{28 31}。このことから、我々は腫瘍免疫応答の低下がヘリコバクター-ピロリ誘発性の DC 欠損と関連している可能性があるかと推論した。9-12 我々は実際に、感染マウスの tdLN における DC1 および DC2 細胞の活性化の欠損を B16-OVA の生着からわずか 24 時間後に検出した(図 3C)。次に、in vitro 共培養アッセイを実施したところ、感染マウスの脾臓 DC が OT-1 細胞の抗原特異的増殖を低下させることが観察された(図 3C)。総合すると、これらの結果から、ヘリコバクター-ピロリは DC 活性化プロセスを低下させ、それらの交差提示活動を^{12 32}抑制し、ワクチン接種によって惹起される腫瘍特異的免疫応答を危険に曝すことが実証された。

最後に、OVA/CpG ワクチン接種後 1 日目に感染マウスの血清中の炎症性サイトカイン産生が有意に減少したことが観察された(図 3D)。注目すべきことに、腫瘍ワクチン接種の有効性に極めて重要な役割を果たすサイトカインである IFN γ (オンライン補足図 S10 参照)が感染マウスの血清中で大幅に減少した(図 3D)。以上のことから、H.pylori は自然免疫応答(樹状細胞の交差提示活性およびワクチン誘導性の炎症性サイトカイン産生)を抑制することにより、ワクチンベースの免疫療法によって開始される腫瘍特異的免疫応答を低下させ、その有効性を低下させると結論できる。

16 H.pylori 抗体陽性は NSCLC 患者における抗 PD 1 免疫療法の有効性低下と関連している

著者らは、非小細胞肺癌(NSCLC)患者の 2 つの独立したコホートを対象として後ろ向き研究を実施し、H.pylori 抗体陽性と癌免疫療法の有効性との相関を評価した。H.pylori 抗体陽性は妥当性が確認された市販の ELISA 検査を用いて判定された。Dijon(フランス)の NSCLC 患者 60 人から成る最初のコホートでは、18 人の患者の血清中に H.pylori 抗原に対する IgG 抗体が検出された。Montreal(カナダ)の NSCLC 患者 29 人から成る 2 番目のコホートでは、8 人の患者の血清中に H.pylori 抗原に対する IgG 抗体が検出された。注目すべきことに、Dijon コホートでは、H.pylori 抗体陽性は抗 PD-1 療法を受けた NSCLC 患者の無増悪生存期間の明らかな短縮と関連することが明らかにされ(図 4A, $p=0.001$)、さらに Montreal コホートでは、H.pylori 抗体陽性は抗 PD-1 療法を受けた NSCLC 患者の無増悪生存期間の明らかな短縮と関連す

ることが明らかにされ(図 4B, $p < 0.05$)、全生存期間の数値的な差と関連することが明らかにされた(H.pylori 抗体陽性は抗 PD-1 療法の有効性の低下と関連することが示された(H.pylori 抗体陽性は抗 PD-1 療法を受けた NSCLC 患者では 21.7 カ月)。最後に、Dijon コホートの NSCLC 患者から採取したホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍から抽出した RNA の RNAseq 解析を実施したところ、非感染患者と比較して感染患者の腫瘍では単球系細胞数の有意な減少(図 4C)と I 型インターフェロン、IFN γ および IL-6 により誘導される遺伝子発現の大幅な減少(図 4D)が認められた。これらの結果は、前臨床データ(図 3D およびオンライン補足図 S8C1 参照)を想起させるものであり、感染宿主における H.pylori による自然免疫応答の減衰が癌免疫療法の有効性を低下させる可能性があることを示唆している 30. 6.7 15.4 9.3



- [ダウンロード数](#)
- [新しいタブで開く](#)
- [PowerPoint をダウンロードする](#)

図 4

(A)Dijon cohort:Dijon コホート(60 例)の NSCLC 患者における全生存期間及び全無増悪生存期間。ニボルマブ又はペムブロリズマブ(抗 PD-1 モノクローナル抗体)による治療を受けた NSCLC 患者の全生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線。ニボルマブ又はペムブロリズマブ(抗 PD-1 モノクローナル抗体)

による治療を受けた NSCLC 患者の全生存期間の明確な短縮との関連が認められた($p=0.001$ 、Cox モデルの単変量の一部としての Wald 検定)。(B)Montreal cohort:Montreal コホート(29 例)の NSCLC 患者における全生存期間及び全無増悪生存期間。ニボルマブ又はペムブロリズマブ(抗 PD-1 モノクローナル抗体)による治療を受けた NSCLC 患者の全生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線。Log-rank(Mantel-Cox)検定* $p<0.05$ 。(C)H.pylori 感染は、NSCLC 患者の腫瘍中の骨髄系細胞に大きな影響を及ぼす。MCP カウンターソフトウェアを用いて、CD3+T 細胞、CD8+T 細胞、細胞傷害性リンパ球、NK 細胞、B リンパ球、単球由来細胞(単球系細胞)、骨髄由来樹状細胞、好中球、内皮細胞及び線維芽細胞の腫瘍浸潤を測定した。我々は、H.pylori 抗体陰性患者の腫瘍では、H.pylori 抗体陽性患者と比較して、単球由来細胞が発現する遺伝子の発現量がかなり高いことを観察した($p=0.01$ 、Wilcoxon 検定)。(D)Gene-set enrichment analysis(GSEA)により、IT 中の NSCLC 患者の腫瘍において、I 型 IFN、IFN γ 及び IL-6 によって制御される遺伝子の発現量がかなり低いことが明らかにされた。PD-1:programmed cell death protein 1。

17 討論

本研究では、H.pylori 感染がマウスモデルにおいて ICI およびワクチンベースのがん免疫療法の活性を部分的に遮断することを示した。機構的には、H.pylori が感染宿主の自然免疫応答および適応免疫応答を抑制し、より具体的には DC の交差提示活性を変化させることで抗腫瘍 CD8+T 細胞応答を阻害することが観察された。さらに、H.pylori 抗体陽性は NSCLC 患者における抗 PD 1 免疫療法の有効性低下と関連していることを報告した。

H.pylori 感染マウスでは DC 活性化過程に欠陥があることが既に報告されている 9-12。これらの DC 欠損は、喘息マウスの肺だけでなく胃粘膜、腸間膜リンパ節においても in vivo で観察された 12。注目すべきことに、この H.pylori による DC 低活性化は、喘息マウスにおけるアレルギー特異的 Th2 細胞の活性化を低下させる。19 34 35 本研究では、H.pylori による DC 欠損が腫瘍特異的 CD8+T 細胞の活性化も低下させるというエビデンスが得られた。

H.pylori 感染は DC 機能だけでなく、単球および/またはマクロファージの活性化にも影響を及ぼす。実際、ヒトでは、抗 PD 1 治療を受けている NSCLC 感染患者の腫瘍において、単球系細胞数の減少と I 型インターフェロン、IFN γ および IL-6 によって誘導される遺伝子発現の大幅な減少が観察された(図 4C)。さらに、抗 CTLA 4 治療を受けている感染マウスの腫瘍において、活性化単

球数の減少傾向(オンライン補足図 S8)と、ワクチン接種を受けた感染マウスの血清中における炎症性サイトカインの産生低下が観察された(図 3D)。H.pylori が産生する VacA、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、H.pylori の好中球活性化タンパク質およびウレアーゼなどの様々な病原因子が骨髄系細胞の活性を低下させることが報告されている。36 追加の実験により、これらの H.pylori 由来因子ががん免疫療法の有効性を低下させる鍵となるか否かが明らかになる。

著者らの研究から得られた情報的かつ不可解な知見は、抗ウイルス療法による H.pylori 感染の根絶は、がん免疫療法に対する H.pylori 誘発性の低反応性を回復させないというものである。これは、抗ウイルス療法を介した免疫増強細菌および/または H.pylori が誘導する免疫系の新生児インプリンティング 37 が根絶後も持続する結果である可能性がある。免疫系の機能を持続的に調節するこのような新生児インプリンティングは、マウスで既に報告されている 38 39。したがって、ワクチン接種などの微生物叢を保護する戦略を用いた H.pylori 除菌は、免疫系がすでにインプリンティングされているため、成功しない可能性が高い。

我々の臨床試験は、欧州と北米の 2 つの独立したセンターで実施された。両コホートの結果から、PD-1 免疫療法の有効性は NSCLC を有するヘリコバクター-ピロリ血清反応陽性患者では低いことが明確に示された。この結果が前向き研究で確認されたという観点からは、2 つの重要な臨床的意義がある。第一に、ヘリコバクター-ピロリ血清反応陽性を検出する血清学的検査は、NSCLC 患者に対する ICI の有効性を予測する上で強力なツールとなる可能性がある。今後の臨床試験では、ヘリコバクター-ピロリ血清反応陽性とがん免疫療法の有効性の低下との間にみられる同様の相関関係を他の種類のがんに罹患している患者にも適用できるかどうかが確立されるであろう。第二に、ヘリコバクター-ピロリ血清反応陽性を交絡因子として考慮することは非常に有用である。交絡因子は、患者の糞便検体中の細菌分類群の同定を妨げ、ICI に対する反応に正または負の影響を及ぼす可能性がある。同様に、ヘリコバクター-ピロリ血清反応陽性は、ICI 治療患者における糞便微生物叢移植によってもたらされる臨床的利益を妨げる可能性もある 40-42。

要約すると、今回の研究は、がん免疫療法の有効性に関して微生物叢が果たす主要な役割が認識されていることと一致している 1。しかしながら、今回の研究では、胃の微生物叢が ICI に対する反応に影響を及ぼすことと、H.pylori の血清学的検査ががん免疫療法に関連する患者の治療を個別化するための強力なツールとなることが初めて明らかにされた。

18 材料および方法

19 マウス

CD45.2+C57BL/6 マウスは Charles River(Ecully,France)から入手し、CD45.1+OT-1 C57BL/6 マウスは Gregory Verdeil 医師(ローザンヌ大学)から提供を受け、特定の病原体を含まない条件下で飼育され、動物実験はすべて動物保護に関する州法に従って実施された。

20 H.pylori 感染症

マウスに適応させたヒト臨床分離株であるヘリコバクター-ピロリ P49 及びヘリコバクター-フェリス ATCC 4917943 株を、10%ウシ胎児血清(FBS)を添加したブレインハートインフュージョン(BHI)を用いて微好気性条件下で培養し、マウスに 2.5×10^8 株のヘリコバクター-ピロリ P49 を 2 回(4 日齢及び 5 日齢),又は 5×10^7 株のヘリコバクター-フェリスを 1 回(5 日齢)感染させた後、20 μ L の BHI を経口投与し、対照群には 20 μ L の BHI を投与した。コハウジング試験では、同じ同腹児にヘリコバクター-ピロリを感染させるか、又は対照として BHI を投与した新生児を同一ケージ内で離乳させ、感染した同腹児と感染していない同腹児に同じ治療を行った。

21 H.pylori コロニー形成の評価

迅速ウレアーゼ試験(ClearTest Servoprax、独)及びヘリコバクター-ピロリコロニー形成単位の定量法を用いて、上述の方法で感染状態を評価した 44。

22 MC38 腫瘍細胞

Greta Guarda 教授(Biochemistry Institute,Lausanne,Switzerland)から提供された MC38 結腸腺癌細胞は、10%FBS および 1%ペニシリン/ストレプトマイシンを添加した Roswell Park Memorial Institute(RPMI)培地を用いて 37°C、5%CO₂ で培養された。

23 B16-OVA 腫瘍細胞

OVA 蛋白を発現する B16-F10 マウスメラノーマ細胞(B16-OVA)は、Gregory Verdeil 医師から提供された 23。細胞は、10%FBS、1%ペニシリン/ストレプトマイシン、1 mM ピルビン酸ナトリウム、10 μ g/mL G418 を添加した RPMI 中で 37°C、5%CO₂ 下で培養された。

24 MC38 腫瘍モデルと ICI 療法

MC38 腫瘍細胞(5×10^5)が、新生児期に H.pylori に感染した CD45.2+成熟雄マウスの剃毛した側腹部皮膚に皮下注射された。このマウスには、IgG2b アイソタイプ(クローン MPC-11,BioXCell)または抗マウス抗 CT LA 4(クローン

9D9, BioXCell)のいずれかを含む 100 μ L の PBS が単独で、あるいは抗マウス抗 PD-L 1(クローン 10F.9G2, BioXCell)との併用で腫瘍移植後 7 日目、10 日目、13 日目および 16 日目に投与された。初回は 200 μ g、以降 3 回は 100 μ g の抗体が腹腔内に注射された。腫瘍移植後 7 日目以降は 2-3 日毎に、Vernier calliper を用いて腫瘍体積が縦横に測定された(オンライン補足図 S1A, B 参照)。

25 AOM/DSS 結腸癌モデルと ICI 療法

感染および非感染 C57BL/6 マウスに 8 週齢時に AOM が腹腔内投与され、45 匹のマウスに 3 回の DSS が経口投与され、DSS の最終投与から 10 日後に抗 CTLA 4 抗体 100 μ g(3 日間隔で 5 回)がマウスに注射され、抗 CTLA 4 抗体の最終投与から 7 日後に殺処分された(オンライン補足図 S1D 参照)。殺処分時には、結腸内の腫瘍数を数えた 25。

26 がんワクチン接種モデル

B16-OVA メラノーマ細胞(2×10^5 細胞)を、H.pylori または H.felis に新生児感染させた雌 CD45.2+マウスの剃毛した側腹部皮膚に皮下注射した 6 日後に、CD8a+T 細胞分離キット(MACS, Miltenyi Biotec GMBH, Solothurn, Switzerland)を用いてリンパ節及び脾臓から CD45.1+OT-1 CD8+T リンパ球を分離した後、OT-1 CD8+T 細胞(1×10^6 細胞)を接種マウスに静脈注射により移入し、翌日には Ova ペプチド(SIINFELK)10 μ g 及び CpG 50 μ g を 100 μ L PBS に溶解して接種した。OVA+CpG ワクチン接種当日と 24 時間後に抗 IFN γ 中和抗体(250 μ g/ γ 中和抗体(μ g/用量、XMG1.2 クローン、BioXcell)を腹腔内投与して、ワクチンによる腫瘍コントロールにおける IFN γ の生物学的役割を評価した(オンライン補足図 S1G 参照)。腫瘍移植後 7 日目から 2-3 日毎にバーニヤカリパスを用いて腫瘍体積を長さ幅に従って測定した(オンライン補足図 S1C 参照)。フローサイトメトリー分析のために、腫瘍移植後 15 日にマウスを犠牲にした。Verdeil ローザンヌ大学

27 抗菌薬治療

H.pylori 感染は、2 種類の抗菌薬(アモキシシリン 28.6 mg/kg/日およびクラリスロマイシン 14.3 mg/kg/日)とプロトンポンプ阻害薬(オメプラゾール 400 μ mol/kg/日)の併用(オンライン補足の図 S1F を参照)により除菌された 46。治療は 7 日間継続し、殺処分時の除菌効果は管理された(オンライン補足の図 S2B を参照)。

28 糞便移植

感染マウスおよび非感染マウスにエンロフロキサシン、アモキシシリンおよびク
ラブラン酸を3週間投与し47、感染マウスの糞便100mgを毎日5日間経口
投与した48。最後の糞便投与から2週間後にB16-OVA黒色腫モデルを開
始した(オンライン補足図S1E参照)。

29 CFSE 標識

OT-1マウスのリンパ節および脾からプールしたOT-1 CD8+T細胞を温PBS
で2回洗浄した後、温PBS(2 μ M)で希釈したカルボキシフルオレセインスクシ
ンイミジルエステル(CFSE, Enzo Life Sciences, Lausen, Switzerland)と37 $^{\circ}$ C
で10分間インキュベートした後、細胞を冷PBSで1回洗浄し、10%FBSを添
加したRPMIで2回洗浄した。49個のCFSE標識細胞をin vivo OT-1
CD8+T細胞増殖試験およびin vitro交差提示試験に用いた。

30 In vivo OT-1 CD8+T細胞の増殖

成熟CD45.2+C57BL/6マウスにB16-OVA細胞 2×10^5 個を皮下注射した6
日後に、CFSE標識CD45.1+OT-1 CD8+T細胞 1×10^6 個を静脈内注射で
移入し、翌日に腫瘍の対側にOVAペプチド(SIINFEKL)10 μ gとCpG50 μ gを
含む100 μ L PBSを皮下注射で免疫した。postimmunisation3日目にマウス
を殺処分し、tdLNを採取してフローサイトメトリー分析用に処理した。CFSE希
釈液の分析では、CD45.2;CD45.1;CD3およびCD8に対する抗体で細胞を
染色した。詳細については、オンライン補足法のフローサイトメトリーの項を参
照のこと。

31 in vivo 殺作用試験

in vivo殺細胞試験は、Trompette et al.⁵⁰に記載されているように、CFSEで
標識した標的細胞を静脈注射することにより実施した。脾細胞にOVAペプチ
ド(200 μ M)を負荷するか、負荷をかけずに0.5 μ Mまたは5 μ MのCSFEで標
識した。2つの標識細胞集団を1:1の比率で混合してレシピエントマウスに静
脈注射した(オンライン補足図S1H参照)。14時間後にレシピエントマウスの
脾臓を回収し、CFSE_{low}分画とCFSE_{high}分画の比率をフローサイトメトリー
により測定し、OT-1細胞の殺細胞活性を評価した。

32 CD11c+DC分離

H.pylori感染及び非感染CD45.2+C57BL/6マウスの脾臓を採取し、コラゲナ
ーゼIV(Sigma)及びDNase(Sigma)を加えて37 $^{\circ}$ Cで20分間インキュベートし
た後、脾臓を40 μ mのセルストレーナーでろ過し、10%ウシ胎児血清(FCS)を
添加したRPMIで洗浄し、細胞をMACS緩衝液で洗浄した後、Pan樹状細胞
単離キット(MACS, Miltenyi Biotec GmbH)を用いてCD11c+DCを単離した。

33 Ex vivo 交差プレゼンテーション試験

CFSE で標識した OT-1 CD8 mm ピルビン酸ナトリウム、0.05 mMβ-メルカプトエタノール及び 10 mM HEPES を添加した RPMI 中で、CFSE 標識 OT-1 CD8+T 細胞(2×10⁵ 個)を 2×10⁵ 個の CD11c+DC とともに in vitro で培養し、37°Cで 72 時間培養後、細胞を回収し、フローサイトメトリーにより分析した。EndoFit

34 血清中の炎症性サイトカインの定量

LEGENDPlex マウス炎症パネルキット(Biolegend,740446)を用いて、OVA/CpG 免疫後の様々な時点で非感染マウスと感染マウスの血清中の広範囲のサイトカインを測定し、LSRFortessa 細胞分析装置(BD, San Jose, California, USA)を用いてデータを収集し、Biolegend 社の LEGEND's plex data analysis software を用いて解析した。

35 H.pylori IgG ELISA

ELISA 検査のプロトコル(H.pylori IgG ELISA Kit, Genesis Diagnostics)に従い、患者血漿中の H.pylori IgG 抗体を定量し、マイクロプレートリーダー (Tecan, Infinite M200 Pro)を用いて波長 450 nm における吸光度(OD)を測定した。

36 統計解析

GraphPad Prism V.8g を用いて群間の有意水準を計算するために、スチューデントの t 検定(対になっていない両側検定)、Mann-Whitney 検定又は二元配置分散分析(two-way analysis of variance)検定が用いられた。グラフ及び図の凡例には、群間の有意水準に関する注釈が付けられている。

37 Dijon atient コホート

このコホートには、フランスの 3 つの大学病院から IIIB 期または IV 期の NSCLC を有し、過去に 1~2 ラインの化学療法を受けたことのある 60 人の患者が組み入れられ、全員がプラチナベースの一次治療による治療を受けた。上皮成長因子受容体、未分化リンパ腫キナーゼ、B-Raf 癌原遺伝子セリントレオニンキナーゼ、ROS1 腫瘍原性腫瘍は認められなかった。進行が認められた患者にはニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間毎に単独で静脈内投与し、4 サイクル毎に CT スキャンにより腫瘍反応を評価した。腫瘍は採取、保存され、患者から文書による同意を得た上で使用された。臨床的特徴をオンライン補足表 1 に示す。

38 生存曲線

単変量および多変量 Cox 比例ハザードモデルが構築され、95%信頼区間を用いてハザード比が推定された。臨床変数のうち、年齢、性別、WHO performance status、組織型が評価されたが、有意ではなかった(p 値 >0.05)。

生存確率は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、生存曲線はログランク検定を用いて比較した。統計解析は R ソフトウェア(<http://www.R-project.org/>)を用いて実施し、グラフは GraphPad Prism V.7.03 を用いて作成した。

39 モントリオール患者コホート

ICI による治療を受けている転移性 NSCLC 患者(n=29)が前向き試験に組み入れられた(オンライン補足表 2)。これらの患者から採取された血液および便検体は、Montreal lung cancer biobank(Ethics protocol 18.085 17.035, Montreal, Canada)を介して収集された。試験登録前に、全ての患者からインフォームド・コンセントが得られた。臨床的特徴をオンライン補足表 2 に示す。CRCHUM

40 データ利用可能性に関する声明

妥当な要請があれば、データを入手できる。

41 倫理声明

42 公表に関する患者の同意
必要ない。

43 倫理面の承認

治験実施計画書は病院の倫理委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言のガイドラインに従って実施された。

44 謝辞

Solange Peters 教授(Department of Oncology, CHUV, Lausanne, Switzerland)には、Swiss Cancer Research Foundation の支援を受けて提案を作成して下さったことに感謝するとともに、糞便移植と in vivo 細胞傷害性試験に関する専門知識と指導に感謝する。
オーレリアン

45 参考文献

1. 

- 1.
2. ゴパラクリシュナン V
3. Helmink BA
4. Spencer CN ら

がん、免疫およびがん免疫療法に対する腸内細菌叢の影響
Cancer Cell 2018;33:570-80.doi:10.1016/j.ccell.2018.03.015
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29634945>

CrossRefPubMedGoogle 学者

2. 

- 1.
2. Vétizou M
3. Pitt JM.
4. Daillère R ら

CTLA-4 阻害による抗癌免疫療法は腸内微生物叢に依存する。
Science 2015;350:1079-84.doi:10.1126/science.aad1329
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26541610>

抄録/無料 TextGoogle 学者

3. 

- 1.
2. ゴパラクリシュナン V
3. Spencer CN
4. Nezi L ら

腸内微生物叢はメラノーマ患者の抗 PD-1 療法に対する反応を調節する。Science 2018;359:97-103.doi:10.1126/science.aan4236
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29097493

抄録/無料 TextGoogle 学者

4. 

- 1.
2. ルーシーB
3. ル・シャトリエ E
4. デローザ Lら

腸内細菌叢は上皮腫瘍に対する PD-1 ベースの免疫療法の効果に影響を及ぼす。Science 2018;359:91-7.doi:10.1126/science.aan3706
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29097494

抄録/無料 TextGoogle 学者

5. 

- 1.
2. Cheng WY
3. 呉 C-Y
4. Yu J

がん治療における腸内細菌叢の役割:敵か味方か? Gut 2020;69:1867-76.doi:10.1136/gutjnl-2020-321153
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32759302

抄録/無料 TextGoogle 学者

6. 

- 1.
2. Elkrief A
3. デローザ L

4. クレーマーGら

・がん治療を受けた患者の転帰に対する抗菌薬の悪影響:新たな独立した予後因子? Ann Oncol 2019;30:1572-9.
doi:10.1093/annonc/mdz206
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31268133

PubMedGoogle 学者

7.

- 1.
2. ロベルティ MP
3. 米倉 S
4. Duong CPM, et al.

Chemotherapy-Induced ileal crypt apoptosis and 回腸 microbiome shape immunosurveillance and prognosis of proximal colon cancer. Nat Med 2020;26:919-31.
doi:10.1038/s41591-020-0882-8
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32451498

CrossRefPubMedGoogle 学者

8.

- 1.
2. Moyat M
3. ベリン D

Helicobacter pylori 感染に対する免疫応答。World J Gastroenterol 2014;20:5583-93.
doi:10.3748/wjg.v20.i19.5583
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24914318

CrossRefPubMedGoogle 学者

9.

- 1.
2. アルトリ A
3. Bauer M
4. ベレス Kら

Helicobacter pylori VacA は胃粘膜固有層の骨髄系細胞を標的とし、末梢で誘導される制御性 T 細胞の分化および持続感染を促進する。mBio 2019;10:10:e00261 19.doi:10.1128/mBio.00261-19
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30890606>

PubMedGoogle 学者

10. 

- 1.
2. Ricci V.
3. ヤンヌリ M
4. Romano Mら

Helicobacter pylori-グルタミルトランスペプチターゼとその病原性:World J Gastroenterol 2014;20:630-8.doi:10.3748/wjg.v20.i3.630
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24574736>

CrossRefPubMedGoogle 学者

11. 

- 1.
2. アーノルド IC
3. Zhang X 氏
4. Artola-Boran Mら

BATF 3 依存性樹状細胞は、細菌感染組織においてエフェクター T 細胞応答と制御性 T 細胞応答の両方を誘導する。PLoS Pathog 2019;15:e1007866.doi:10.1371/journal.ppat.1007866
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31188899>

12.



- 1.
2. Engler DB
3. ロイターS
4. van Wijck Y ら

Helicobacter pylori の免疫調節薬によるアレルギー性気道炎の効果的な治療には、BATF 3 依存性樹状細胞および IL-10 が必要である。Proc Natl Acad Sci U S A 2014;111:11810-5.doi:10.1073/pnas.1410579111
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25074917>

抄録/無料 TextGoogle 学者

13.



- 1.
2. Zhuang Y.
3. Cheng P
4. Liu X-fei ら

Helicobacter pylori 関連胃炎における Th22 細胞の炎症促進作用。Gut 2015;64:1368-78.doi:10.1136/gutjnl-2014-307020
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25134787>

抄録/無料 TextGoogle 学者

14.



- 1.
2. Chen Y 氏
3. ブレイザーMJ

Helicobacter pylori の定着は小児喘息と負の関連がある。J Infect Dis 2008;198:553-60.doi:10.1086/590158
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18598192

CrossRefPubMedGoogle 学者

15. 

- 1.
2. サワルハ AH
3. シュミット WR
4. Binder SR,et al.

全身性紅斑性狼瘡と Helicobacter pylori 陰性との関連。J Rheumatol 2004;31:1546-50.pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290733

抄録/無料 TextGoogle 学者

16. 

- 1.
2. Luther J.
3. Dave M.
4. Higgins PDR ら

Helicobacter pylori 感染と炎症性腸疾患との関連:文献のメタアナリシスおよびシステマティックレビュー。Inflamrmr Bowel Dis 2010;16:1077-84.doi:10.1002/ibd.21116
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19760778

ScienceGoogle 学者の CrossRefPubMedWeb

17. 

- 1.
2. Dellon ES 社
3. まめけな心房細動

4. シャヒーーン NJら

米国の病理データベースの解析に基づく食道好酸球増多症と
Helicobacter pylori の逆相関。Gastroenterology 2011;141:1586-
92.doi:10.1053/j.gastrointestinal.2011.06.081
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21762663

ScienceGoogle 学者の CrossRefPubMedWeb

18.



- 1.
2. Oertli M
3. Noben M
4. Engler DBら

Helicobacter pylori-グルタミルトランスペプチターゼおよび空胞化細胞毒素は、胃の残留性および免疫寛容を促進する。Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110:3047-52.doi:10.1073/pnas.1211248110

抄録/無料 TextGoogle 学者

19.



- 1.
2. Oertli M
3. サンクイスト M
4. Hitzler Iら

DC 由来の IL-18 は、Treg 分化、マウスの *Helicobacter pylori* 特異的免疫寛容、および喘息予防を促進する。J Clin Invest 2012;122:1082-96.doi:10.1172/JCI61029
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22307326

ScienceGoogle 学者の CrossRefPubMedWeb

20.



- 1.
2. アーノルド IC
3. Dehzad N
4. Reuter S ら

Helicobacter pylori 感染は、マウスモデルにおいて制御性 T 細胞の誘導を介してアレルギー性喘息を予防する。J Clin Invest 2011;121:3088-93.doi:10.1172/JCI45041
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21737881

ScienceGoogle 学者の CrossRefPubMedWeb

21.



- 1.
2. Engler DB
3. レオナルディ 1 世
4. ハルトウング ML ら

炎症性腸疾患に対する Helicobacter pylori 特異的防御には、NLRP3 インフラマソームおよび IL-18 が必要である。Inflammel Bowel Dis 2015;21:854-61.doi:10.1097/MIB.0000000000000318
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25742401

CrossRefPubMedGoogle 学者

22.



- 1.
2. キャラハン MK
3. MA 感染後
4. ウォルチョコク JD

・Ctla-4 及び PD-1 経路遮断薬:臨床における併用(Front Oncol 2014;4:385.doi:10.3389/fonc.2014.00385
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25642417)

CrossRefPubMedGoogle 学者

23. 

- 1.
2. マレー T
3. Fuertes Marraco SA
4. Baumgaertner P ら

Very late antigen-1 は、機能的な腫瘍常在 CD8 T 細胞を標識し、メラノーマ患者の生存期間と相関する。Front Immunol 2016;7:573.doi:10.3389/fimmu.2016.00573
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28018343>

CrossRefPubMedGoogle 学者

24. 

- 1.
2. アーノルド IC
3. Zigova Z
4. Holden M ら

・がん原性細菌モデル病原体 *Helicobacter felis* の全ゲノム配列比較解析 Genome Biol Evol 2011;3:302-8.doi:10.1093/gbe/evr022
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21402865>

CrossRefPubMedGoogle 学者

25. 

- 1.
2. マガー LF
3. ブルクハルト R.
4. ペット N ら

マイクロバイオーーム由来のイノシンはチェックポイント阻害薬に対する反応を調節する。Science 2020;369:1481-9.doi:10.1126/science.abc3421
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32792462>

抄録/無料 TextGoogle 学者

26. 

- 1.
2. Kienesberger S
3. Cox LM
4. Livanos A ら

胃の *Helicobacter pylori* 感染は、局所および遠隔の微生物集団と宿主応答に影響を及ぼす。Cell Rep 2016;14:1395-407.doi:10.1016/j.celrep.2016.01.017
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26854236>

CrossRefPubMedGoogle 学者

27. 

- 1.
2. Chen C-C 氏
3. リウ・J-M
4. Lee Y-C ら

Helicobacter pylori と腸内細菌叢の相互作用。Gut Microbes 2021;13:1909459-2228.doi:10.1080/19490976.2021.1909459
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33938378>

PubMedGoogle 学者

28. 

- 1.
2. シヴァン A
3. コラレス L
4. Hubert N ら

・共生 *Bifidobacterium* は抗腫瘍免疫を促進し、抗 PD-L 1 効果を促進する。Science 2015;350:1084-

9.doi:10.1126/science.aac4255

pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26541606

抄録/無料 TextGoogle 学者

29.



- 1.
2. Wilson BE
3. ルーシーB
4. Nagrial A ら

The effect of antibiotics on clinical outcomes in immune-checkpoint blockade:a systematic review and meta-analysis of observational studies.Cancer Immunol Immunother 2020;69:343-54.doi:10.1007/s00262-019-02453-2
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31865400

PubMedGoogle 学者

30.



- 1.
2. 飯田 N
3. Dzutsev A
4. Stewart CA ら

・共生細菌は腫瘍の微小環境を調節することによって治療に対するがんの反応を制御する。Science 2013;342:967-70.doi:10.1126/science.1240527
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24264989

抄録/無料 TextGoogle 学者

31.



- 1.
2. ウリベ-Herranz M

3. Bittinger K
4. ラファイル S ら

腸内微生物叢は CD8 α 樹状細胞および IL-12 を介して養子細胞療法を調節する。JCI Insight
2018;3.doi:doi:10.1172/jci.insight.94952.[Epub ahead of print:22 Feb 2018].pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29467322

[Google 奨学生](#)

32.



- 1.
2. ファン Wijck Y
3. de Kleijn S.
4. John-Schuster G ら

Helicobacter pylori 抽出物の治療適用はアレルギー性気道疾患の発症を改善する。J Immunol 2018;200:3027.2-8.doi:10.4049/jimmunol.1800260
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29352004

PubMedGoogle 学者

33.



- 1.
2. Fumet J-D 試験
3. Richard C.
4. Ledys F ら

抗 PD-1 療法を受けている患者の肺腫瘍組織における CD8 および PD-L1 測定の予後および予測能。Br J Cancer 2018;119:950-60.doi:10.1038/s41416-018-0220-9
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30318514

CrossRefPubMedGoogle 学者

34.



- 1.
2. Oertli M
3. Noben M
4. Engler DB ら

Helicobacter pylori の γ -グルタミルトランスぺプチダーゼおよび空胞化細胞毒素は、胃の残留性および免疫寛容を促進する。Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110:3047-52.doi:10.1073/pnas.1211248110
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23382221>

抄録/無料 TextGoogle 学者

35.



- 1.
2. Koch KN
3. ハルトウング ML
4. Urban S ら

Helicobacter urease による TLR2/NLRP3/IL-18 系の活性化は喘息を予防する。J Clin Invest 2015;125:3297-302.doi:10.1172/JCI79337
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214524>

CrossRefPubMedGoogle 学者

36.



- 1.
2. Kalali B
3. メジアス-ルケ R
4. Javaheri A ら

ヘリコバクター-ピロリの病原因子:免疫系および病理への影響。メデ
イーター-Inflamrm 2014;2014:1-9.doi:10.1155/2014/426309
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24587595

CrossRefPubMedGoogle 学者

37. 

- 1.
2. Kyburz A 型
3. アーバン S
4. Altobelli A ら

Helicobacter pylori とその分泌免疫調節薬 vacA は、食物アレルギー
の実験モデルにおいてアナフィラキシーを予防する。Clin Exp
Allergy 2017;47:1331-41.doi:10.1111/cea.12996
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28802077

CrossRefPubMedGoogle 学者

38. 

- 1.
2. Al Nabhani Z
3. Dulauroy S
4. Marques R ら

微生物叢に対する離乳反応は、アダルト Immunity 2019;50:1276-
88.doi:10.1016/j.immuni.2019.02.014
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30902637 における免
疫病理学に対する耐性に必要である。

CrossRefPubMedGoogle 学者

39. 

- 1.
2. イバノフ II

3. 新子 K
4. Manel N ら

・分節性糸状菌による腸由来 Th17 細胞の誘導 Cell
2009;139:485-98.doi:10.1016/j.cell.2009.09.033
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836068>

ScienceGoogle 学者の CrossRefPubMedWeb

40. 

- 1.
2. Chen D 氏
3. Wu J 氏
4. Jin D ら

癌管理における糞便微生物移植:現状と展望。Int J Cancer
2019;145:2021-31.doi:10.1002/ijc.32003
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30458058>

CrossRefPubMedGoogle 学者

41. 

- 1.
2. Baruch EN
3. ヤングスターI 世
4. Ben-Betzalel G ら

糞便微生物移植は免疫治療抵抗性のメラノーマ患者の反応を促進する。Science 2021;371:602-9.doi:10.1126/science.abb5920
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33303685>

抄録/無料 TextGoogle 学者

42. 

- 1.

2. ダバール D
3. Dzutsev AK
4. McCulloch JA ら

・便細菌叢の移植はメラノーマ患者の抗 PD-1 療法に対する抵抗性を克服する。Science 2021;371:595-602.doi:10.1126/science.abf3363
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33542131

抄録/無料 TextGoogle 学者

43. 

- 1.
2. ベリン D
3. バッハマン D
4. Bouzourene H ら

肥満細胞は、マウスモデルにおけるワクチン誘導性のヘリコバクター (Helicobacter) クリアランスの重要なメディエーターである。Gastroenterology 2005;129:142-55.doi:10.1053/j.gastroi.2005.04.010
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16012944

CrossRefPubMedGoogle 学者

44. 

- 1.
2. ベリン D
3. ファーヴル L
4. Bernasconi E ら

インターロイキン-17 は、マウスモデルにおけるワクチン誘導性のヘリコバクター感染減少の重要なメディエーターである。Gastroenterology 2009;136:2237-46.doi:10.1053/j.gastroi.2009.02.077
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19272385

PubMedGoogle 学者

45.



- 1.
2. Begka C
3. Pattaroni C
4. Mooser C ら

・Toll-Interacting protein は免疫細胞の浸潤を調節し、腸炎関連癌を促進する。iScience

2020;23:100891.doi:10.1016/j.isci.2020.100891

pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32114379>

PubMedGoogle 学者

46.



- 1.
2. ファン・ザンテン SJOV
3. Kolesnikow T
4. Leung V ら

Helicobacter 属細菌による治療が失敗した胃移行領域:Sydney 株マウスモデルを用いた治療試験の結果 Antimicrob Agents

Chemother 2003;47:2249-55.doi:10.1128/AAC.47.7.2249-

2255.2003 pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12821476>

抄録/無料 TextGoogle 学者

47.



- 1.
2. Yadava K
3. Pattaroni C
4. Sichelstiel AK ら

微生物叢は IL-17A および自己抗体を増強することにより慢性肺炎を促進する。Am J Respir Crit Care Med 2016;193:975-87.doi:10.1164/rccm.201504-0779OC
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26630356

CrossRefPubMedGoogle 学者

48.



- 1.
2. ダマート A
3. Di Cesare Mannelli L.
4. Lucarini E ら

高齢ドナーマウスからの糞便微生物移植は、若年レシピエントにおける海馬シナプス可塑性および神経伝達関連タンパク質の調節を介して空間学習および記憶に影響を及ぼす。Microbiome 2020;8:140.doi:10.1186/s40168-020-00914-w
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33004079

CrossRefPubMedGoogle 学者

49.



- 1.
2. Moyat M
3. Bouzourene H
4. 欧陽 W ら

IL-22 が誘導する抗菌ペプチドは、マウスにおけるヘリコバクター・ピロリに対する粘膜ワクチン誘導の防御の重要な決定因子である。Mucosal Immunol 2017;10:271-81.doi:10.1038/mi.2016.38
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27143303

PubMedGoogle 学者

50.



- 1.
2. Trompette A 型
3. ゴルヴィツァーES
4. Pattaroni C ら

Ly6c-パトロール単球造血および CD8+T 細胞代謝を形成することにより、食物繊維がインフルエンザに対する防御をもたらす。Immunity 2018;48:992-1005.doi:10.1016/j.immuni.2018.04.022
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768180

PubMedGoogle 学者

46 補足資料

• 補足資料

このウェブ専用のファイルは、著者が提供した電子ファイルをもとに BMJ Publishing Group が作成したものであり、内容については編集されていない。

- [データ補遺 1](#)
- [データ補遺 2](#)

47 脚注

- 左室と ER の寄与は同等であった。
- PO,LV,ER,FG,BR,GV 及び DV がデータを解析して原稿を作成し、ER,PO,LV,BM,CB,CT,CR,MML,MM,EM 及び EL が実験を行い、すべての著者がデータを解釈し、結果について考察し、原稿を修正した。
- 資金本研究は、Swiss Cancer Research Foundation(KFS-4452-02-2018,DV;KFS-4840-08-2019,GV)、Foundation Max Cloëtta(GV)、Foundation Emma Muschamp(DV)、Porphyrogenis(EM)および Faculté de Biologie et Médecine de Lausanne(DV)から資金提供を受けた。
- 競合する利害関係を有する FG は、Lilly 社、Sanofi 社、Amgen 社から口頭でのコミュニケーションに対して謝礼金を受け取っており、メルクセ

ローノ社、Amgen 社および Sanofi 社の諮問委員会でもある。残りの著者らは利益相反がないことを宣言している。

- 起源とピアレビュー(Provenance and peer review):委託されていないが、外部のピアレビューを受ける。
- 補足資料本文書の内容は著者によって提供されたものであり、BMJ Publishing Group Limited(BMJ)による審査も受けておらず、査読も受けていない可能性がある。考察された意見や推奨事項はいずれも著者のものであり、BMJによって是認されるものではない。BMJは、内容に依存することから生じる一切の責任と責任を負わない。内容に翻訳された資料が含まれる場合、BMJは翻訳の正確性と信頼性(各国の規制、臨床ガイドライン、用語、薬剤名、薬剤用量などを含むが、これらに限定されない)を保証するものではなく、翻訳や翻案などから生じるいかなるエラーや不作為についても一切責任を負わない。

48 許可の要求

本文書の一部または全部を再利用したい場合は、下記のリンクをクリックすると、Copyright Clearance Center の RightsLink サービスにアクセスでき、コンテンツをさまざまな方法で再利用で再利用するための迅速な価格と許可を得ることができる。

許可を要求する

49 著作権に関する情報:

©Author(or their employer)2022.CC BY-NC の下での再利用が許可されている。コマーシャル・アールイー-use は許可されていない。権利と許可を参照してください。Published by BMJ.<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>本文書はオープンアクセスの文書であり、Creative Commons Attribution Non Commercial(CC BY-NC 4.0)license に従って配布される。CC BY-NC 4.0/は、オリジナル作品を適切に引用し、適切なクレジットを付与し、あらゆる変更を明記し、その使用が非商業的であることを条件として、他者が本作品を非商業的に配布、リミックス、改変、構築し、派生作品を異なる条件でライセンス供与することを許可するものである。

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/>を参照してください。

