

## 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—

#### 発表のポイント

- 現在、さまざまながんで免疫チェックポイント阻害薬を用いた治療が実施されていますが、長期間にわたり治療効果が得られる患者さんは 20%程度に限られており、治療成績のさらなる改善が求められています。
- 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。

#### 概要

名古屋大学大学院医学系研究科 微生物・免疫学講座 分子細胞免疫学の西川 博嘉教授を中心とする研究チームは、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果を高める新たな腸内細菌としてルミノコッカス科に属する YB328 株を同定し、その培養と作用メカニズムの解明に成功しました。

YB328 株が腸内で免疫応答の司令塔である樹状細胞<sup>注1</sup>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。さらに、YB328 株はがん治療薬 PD-1 阻害薬<sup>注2</sup>が効いた患者さんの腸内に特に豊富に見られ、治療の効果や、がんを攻撃する免疫細胞(PD-1 陽性 CD8 陽性 T 細胞<sup>注3</sup>)ががんの中に多く存在することと強く関係する腸内細菌であることが明らかになりました。

本研究は、腸内細菌が腸から離れた臓器に存在するがんの免疫環境に影響を及ぼす仕組みを世界で初めて可視化して明らかにし、特定の細菌の投与によって PD-1 阻害薬の効果が改善される分子メカニズムの詳細を解明したものです。

本研究成果により、免疫チェックポイント阻害薬では十分な効果が得られない患者さんにおいても、YB328 株を投与することで腸内細菌叢<sup>注4</sup>の構成が変化し、免疫チェックポイント阻害薬に反応しやすい腸内環境へと整えることができる可能性が示唆されました。今後 YB328 株は、がん免疫療法の効果を高める新たな免疫賦活化剤<sup>注5</sup>としての可能性を持ち、今後の臨床応用が期待されます。

本研究は、名古屋大学大学院医学系研究科 微生物・免疫学講座 分子細胞免疫学 西川 博嘉教授(国立研究開発法人国立がん研究センター研究所腫瘍免疫研究分野長、京都大学大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センターがん免疫多細胞システム制御部門教授を兼任)、伊藤 佐知子講師、機能形態学講座 分子細胞学 和氣 弘明教授、国立研究開発法人国立がん研究センター腫瘍免疫研究分野 特任研究員 林 怡孜 (研究当時、名古屋大学大学院医学系研究科 微生物・免疫学講座 分子細胞免疫学 博士課程学生)らの研究チームで実施し、本成果は英国科学雑誌「Nature」に英国時間 2025 年 7 月 14 日(日本時間 7 月 15 日)に掲載されました。

## 背景

がんに対する免疫チェックポイント阻害薬(ICI)を用いた治療は、さまざまながん種に対して標準治療の一つとして広く用いられるようになりました。現在では、ICI と他の薬剤を組み合わせた免疫複合治療も一般的に実施されています。しかしながら、免疫複合治療を行っても過半数の患者さんでは十分な治療効果が得られず、長期間にわたり効果が持続するケースは 20%程度に限られているのが現状です。その治療効果の差を生む重要な要因の一つとして、活性化した CD8 陽性 T 細胞(特に PD-1 陽性 CD8 陽性 T 細胞)ががん組織内にどれだけ存在しているかが挙げられます。最近の研究では、がん組織の免疫環境の違いにより、ICI の効果に大きな差が生じることが明らかになってきました。具体的には、炎症性のがんでは CD8 陽性 T 細胞が多く集積しており ICI が効果を示しやすいのに対し、非炎症性のがんではこれらの T 細胞が少なく、ICI の効果が得られにくい傾向があります。

さらに、近年の研究で注目されているのが腸内細菌叢の影響です。腸内細菌の多様性や、特定の菌を保有しているかどうか、がん免疫療法の効果を左右することが多数報告されています。しかしながら、腸に存在する細菌が、なぜ腸以外の臓器に発生したがん組織の免疫状態にまで影響を及ぼすのか、また、どのようにして活性化 CD8 陽性 T 細胞の存在量を変化させるのかについては、これまで明確なメカニズムは解明されていませんでした。

## 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

非小細胞肺癌および胃がんの患者さん計 50 名を対象に、がん免疫療法(抗 PD-1 抗体)の効果と腸内細菌叢との関係について解析を行いました。本研究では、治療開始前に回収したがん組織および便検体を用いて、フローサイトメトリー<sup>注6</sup>による免疫細胞の網羅的解析と、16S rRNA 遺伝子シーケンスによる腸内細菌叢の構成評価を実施しました(図 1a)。特に、治療効果と関連する腸内細菌の違いや、腫瘍内に浸潤する T 細胞の特徴に着目して検討を進めたところ、治療に奏効した患者群ではルミノコッカス科(*Ruminococcaceae*)に属する細菌が顕著に増加しており、逆に治療が奏効しなかった患者群ではバクテロイデス科(*Bacteroidaceae*)の細菌が有意に多く存在していることが明らかになりました(図 1b)。さらに、ルミノコッカス科細菌の保菌率が高い患者さんは、低い患者さんに比べて無増悪生存期間(PFS)が有意に長

図 1

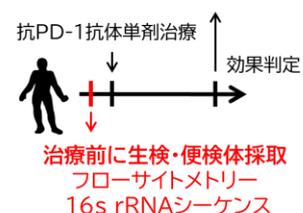
(a)

試験のデザイン:

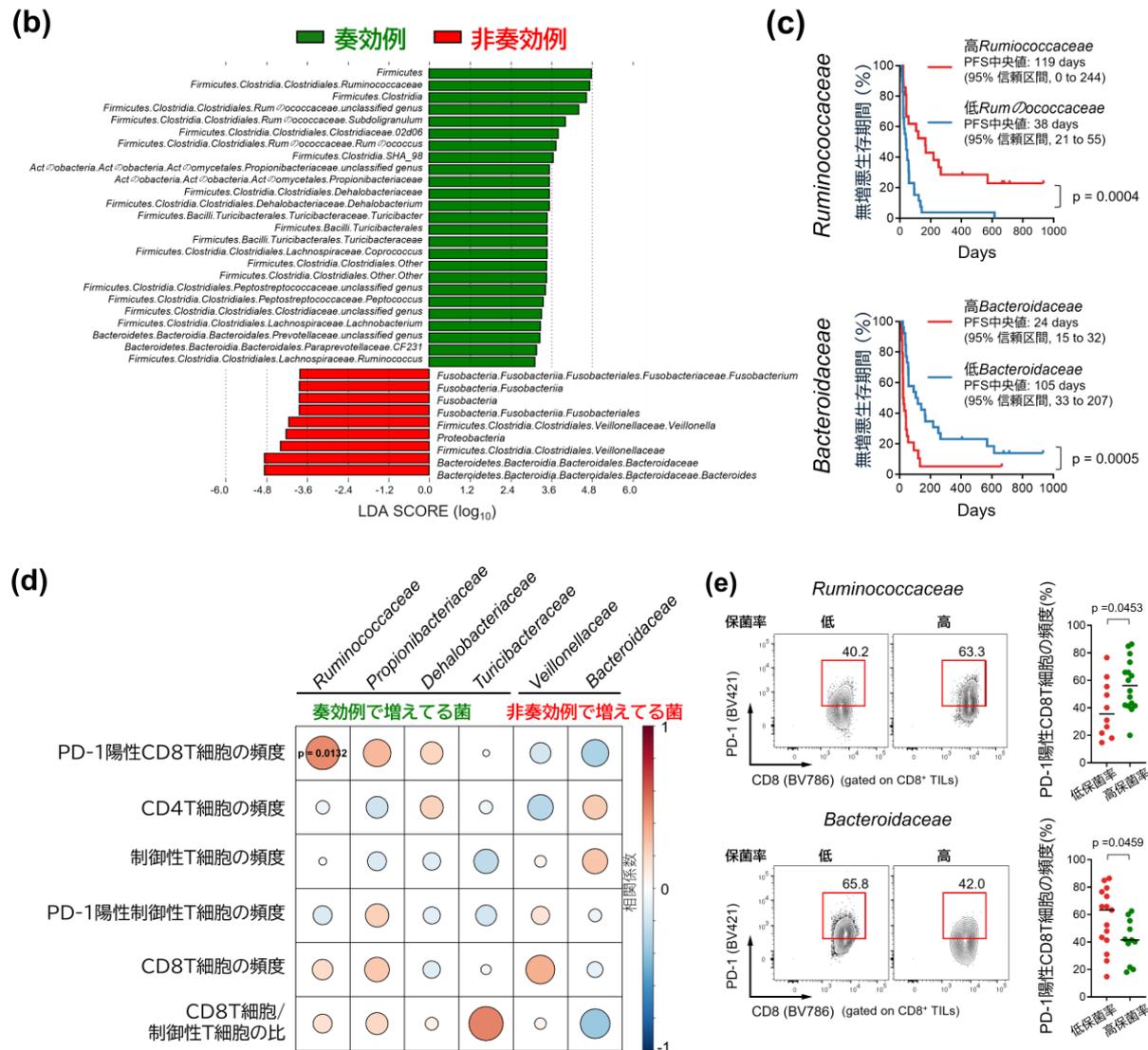
対象:非小細胞肺癌、胃がん

奏効例:完全 or 部分寛解, 6か月以上増悪なし

非奏効例:増悪, 6か月以内の増悪



く、一方でバクテロイデス科の保菌率が高い患者さんでは PFS が短い傾向にあることも確認されました (図 1c)。加えて、腸内細菌叢と腫瘍浸潤リンパ球の関連を調べた解析では、ルミノコッカス科細菌の保菌率が高い患者さんほど、PD-1 陽性 CD8 陽性 T 細胞の腫瘍内浸潤頻度が高いことが明らかとなりました (図 1d, e)。以上の結果から、腸内細菌叢の構成ががん免疫療法の効果やがん組織内の免疫状態と密接に関係していることが示唆されました。



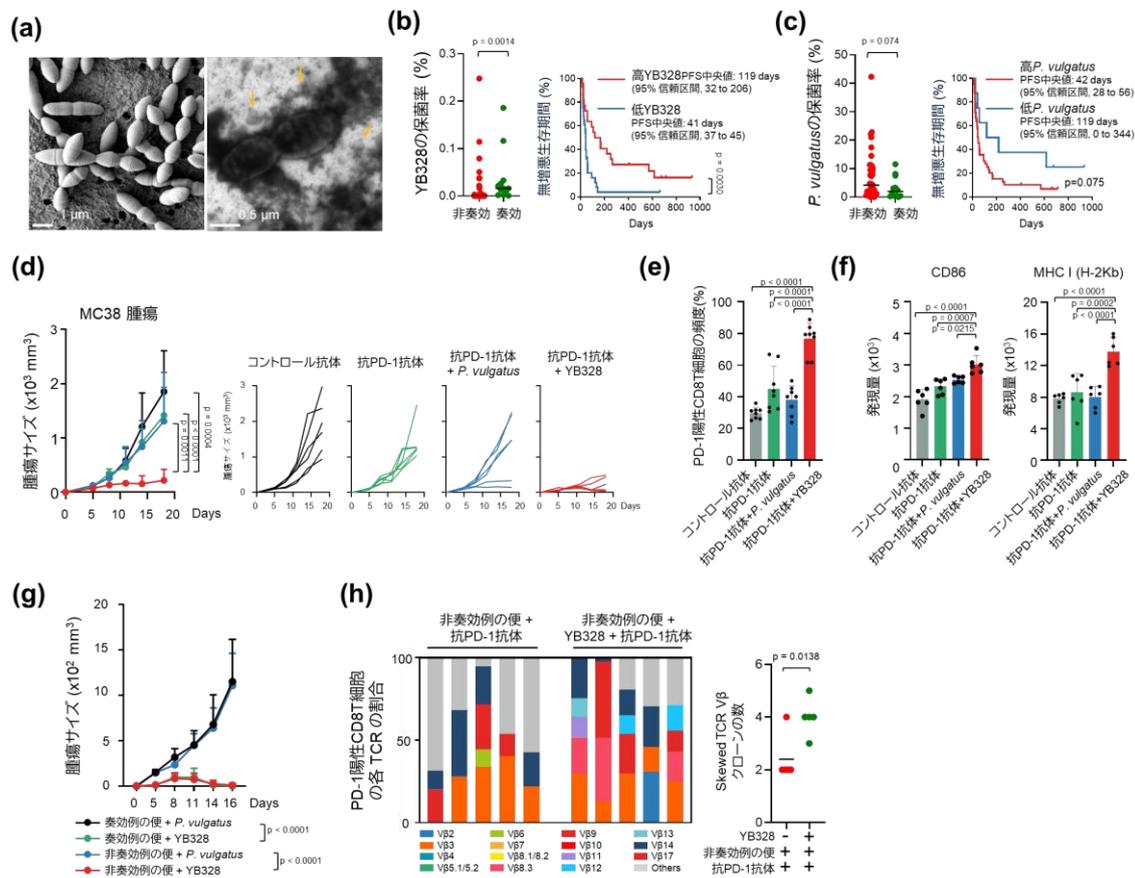
## 2.免疫チェックポイント阻害薬の効果に関与する新たな腸内細菌「YB328」を発見

抗 PD-1 抗体の奏効例と非奏効例それぞれの患者便検体から、免疫原性に関与する可能性のあるルミノコッカス科 (*Ruminococcaceae*) の細菌を分離・同定することを試みました。その結果、奏効例の便から、これまでに報告のない新規細菌株「YB328」の単離および培養に世界で初めて成功しました (図 2a)。電子顕微鏡による観察では、YB328 株が膜小胞を多数分泌している様子が確認され、免疫活性化に関与する可能性が示唆されました。また、非奏効例の便からは *Phocaeicola vulgatus* (*P. vulgatus*) を同様に単離し、本細菌株を以降の実験の比較対照として用いました (図 2b, 2c)。抗 PD-1 抗体との併用効果を調べるために、抗生剤で腸内細菌を除去した SPF マウスに YB328 株と抗 PD-1 抗体を併用投与したところ、YB328 株を投与した群でのみ腫瘍縮小効果が認められました (図 2d)。また、

YB328 株を投与したマウスでは、腸管内の PD-1 陽性 CD8 陽性 T 細胞が有意に増加し(図 2e)、加えて樹状細胞の活性化マーカー (CD86 および MHC-I) の発現増加も確認されました(図 2f)。さらに、非奏効例の便とともに YB328 株または *P. vulgatus* を投与した場合の治療効果を比較したところ、YB328 株を投与したマウスでは非奏効例の便を同時に投与しても治療効果を認められることが分かりました(図 2g)。加えて、T 細胞受容体 (TCR) のレパートリー解析では、YB328 投与群でより多様な TCR レパートリーが誘導されていることが分かりました(図 2h)。

以上の結果から、YB328 株が樹状細胞の活性化を介して PD-1 陽性 CD8 陽性 T 細胞の浸潤を促し、腸内環境を免疫応答に有利な状態へと変化させることで、抗腫瘍免疫を強化している可能性を示されました。

図 2



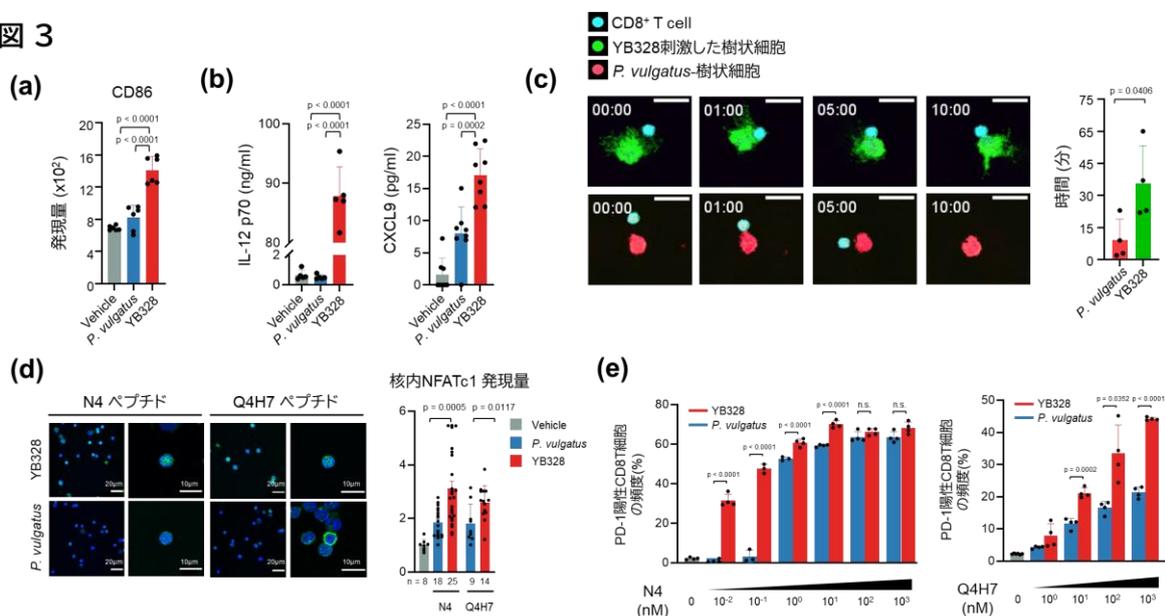
### 3. YB328 株は樹状細胞の分化・活性化を促進し、T 細胞応答を高める

これまでの結果から、YB328 株が樹状細胞を活性化する可能性が示唆されたため、自然免疫応答<sup>7</sup>におけるより詳細なメカニズムの解明を目的に、骨髄由来の樹状細胞 (BMDC) を用いた実験を行いました。YB328 株または *P. vulgatus* で刺激した際の免疫応答を比較したところ、YB328 株で刺激した場合に特に樹状細胞の分化マーカーである CD86 の発現が上昇することが確認されました(図 3a)。さらに、YB328 刺激によって、抗原提示機能や T 細胞の遊走を促進するサイトカイン<sup>8</sup>である IL-12p70 や CXCL9 の産生が顕著に亢進することも明らかになりました(図 3b)。また、YB328 株または *P. vulgatus* で刺激した BMDC に、OVA (オボアルブミン) および OT-I マウス由来の CD8 陽性 T 細胞を共培養したところ、YB328 株で刺激された BMDC はより多くの樹状突起を形成し、OVA 特異的 T 細胞

との相互作用が長時間維持されることが観察されました(図 3c)。加えて、TCR に対する親和性が異なる OVA ペプチド(高親和性:N4、低親和性:Q4H7)を用いて刺激条件を変化させた実験では、高親和性ペプチドでは YB328 株刺激下でごく低濃度でも T 細胞活性化に関わる転写因子 NFATc1 の核内移行および PD-1 陽性 CD8 陽性 T 細胞の誘導が確認される一方、*P. vulgatus* では同様の反応は認められませんでした(図 3d,e)。一方で、低親和性ペプチドを用いた場合には、ペプチド濃度の上昇に応じて NFATc1 の核移行および PD-1 陽性 CD8 陽性 T 細胞の誘導がより強くなることも示されました(図 3d,e)。

以上から、YB328 株が自然免疫細胞である樹状細胞を高効率に活性化し、T 細胞応答の質と量の両面において強化する能力を持つことが示されました。

図 3



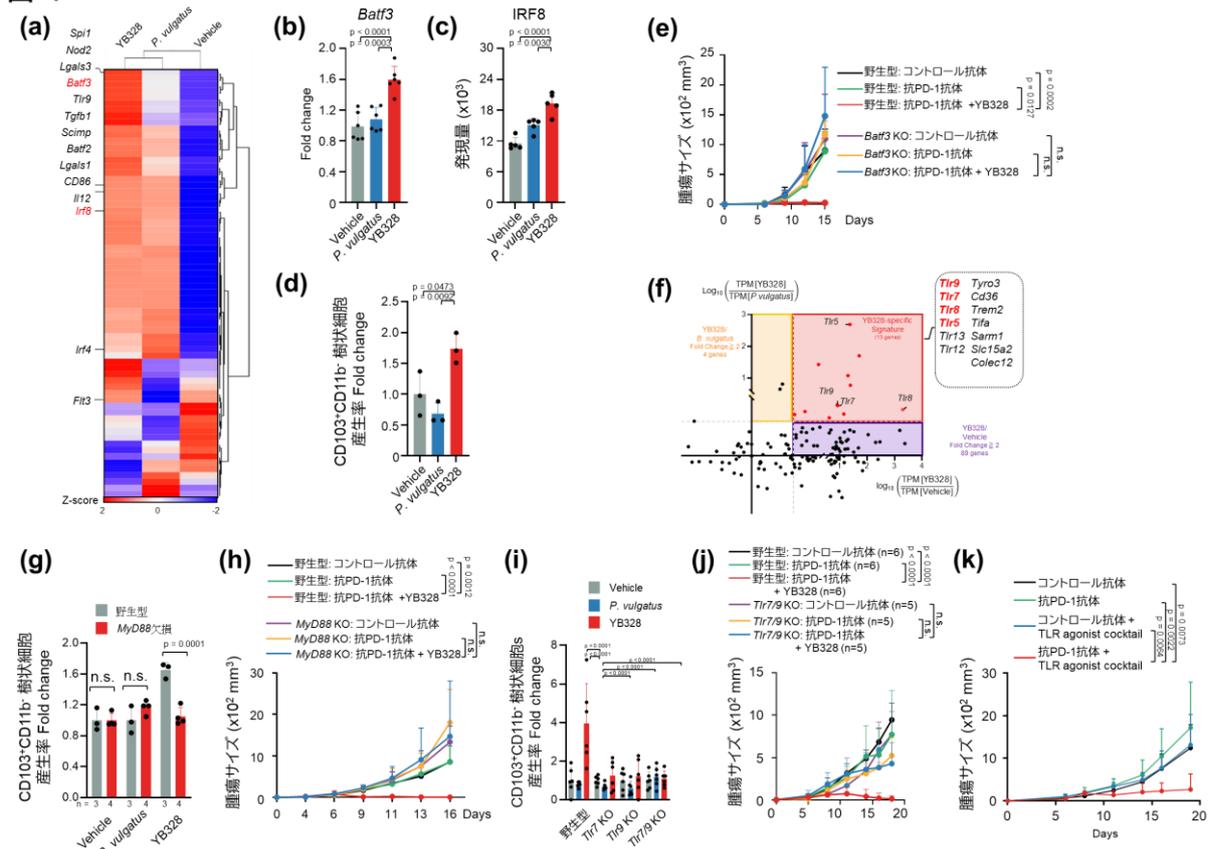
#### 4. YB328 株は CD103 陽性樹状細胞を誘導・活性化し、その抗腫瘍効果に Toll 様受容体 (TLR)<sup>注9</sup> シグナルが不可欠であることを解明

YB328 株で刺激した骨髄由来の樹状細胞 (BMDC) が、*P. vulgatus* と比較して著しく強力な CD8 陽性 T 細胞応答を誘導する理由を明らかにするため、研究チームは RNA シークエンスによる網羅的な遺伝子発現解析を行いました。その結果、YB328 株刺激群において、*Batf3* や *Irf8* など、conventional type 1 dendritic cells (cDC1; CD103 陽性樹状細胞) の分化誘導に関わる特異的な転写因子の発現が顕著に亢進していることが明らかになりました(図 4a)。この cDC1 は、特にクロスプレゼンテーション<sup>注10</sup> によって CD8 陽性 T 細胞の活性化に関わることが知られています。またこれらの変化はタンパク質レベルでの発現(図 4b, 4c)や前駆細胞<sup>注11</sup> の誘導(図 4d)でも確認されました。さらに、YB328 株による抗腫瘍効果に CD103 陽性樹状細胞がどの程度寄与しているかを検証するため、*Batf3* 欠損マウス (CD103 陽性樹状細胞欠如) を用いて同様の *in vivo* 治療実験を行ったところ、YB328 株の抗腫瘍効果は完全に消失することが分かりました(図 4e)。次に、YB328 株によって活性化された樹状細胞において特に高発現していた遺伝子群に注目したところ、複数の Toll 様受容体 (TLRs) の発現が増加していることが確認されました(図 4f)。これにより、CD103 陽性樹状細胞の活性化には TLR シグナルが重要な役割を果たしていることが示唆されました。そこで、MyD88 ノックアウトマウス(主要な TLR シグナル伝

達因子)および TLR7/TLR9 ダブルノックアウトマウスを用いた同様の刺激実験を行ったところ、いずれのモデルにおいても CD103 陽性樹状細胞の誘導は消失し、YB328 株の抗腫瘍効果も完全に失われることが明らかとなりました(図 4g-j)。さらに、YB328 株の代わりに複数の TLR リガンド(TLR7/9 など)を用いた治療実験を行ったところ、YB328 株と同様の治療効果が得られることも確認されました(図 4k)。

以上の結果から、YB328 株の抗腫瘍効果の発現には CD103 陽性樹状細胞の誘導と活性化が不可欠であり、これには TLR シグナル経路が中心的な役割を果たしていることが明らかとなりました。

図 4

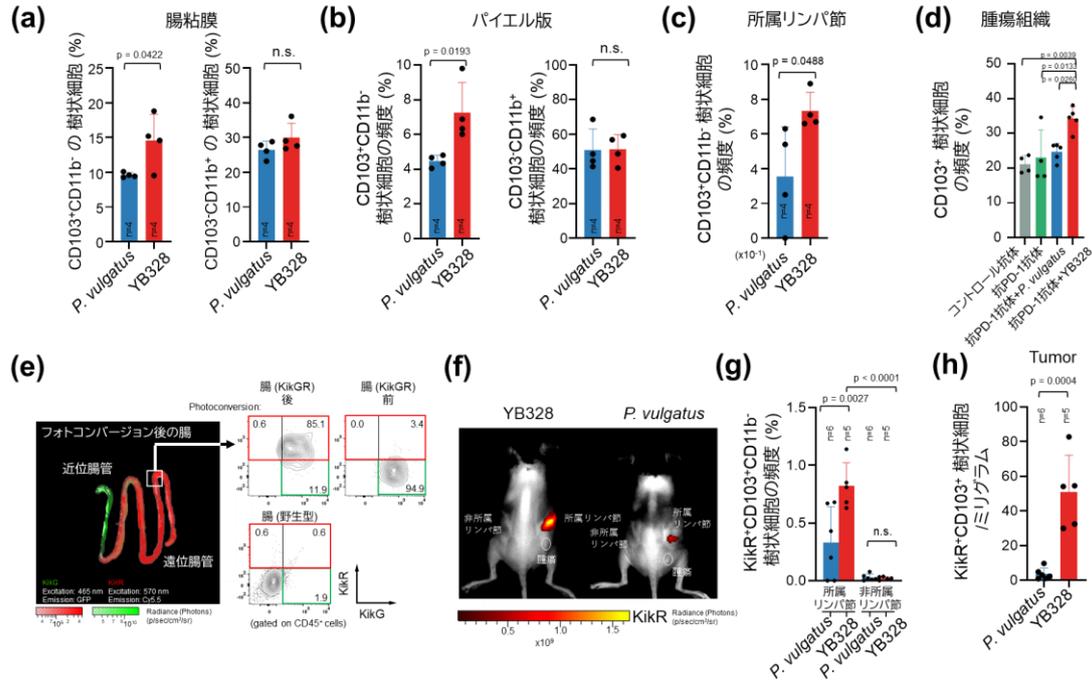


### 5. YB328 株が誘導する CD103 陽性樹状細胞の全身分布とその動態の可視化

これまでの結果から、YB328 株による治療効果の中核となる細胞として、CD103 陽性樹状細胞が見出されました。そこで研究チームは、YB328 株投与時に生体内で CD103 陽性樹状細胞がどのように誘導・活性化されるかを、マウスモデルを用いて全身のリンパ組織(粘膜固有層、パイエル板、所属リンパ節、腫瘍内)の解析により評価しました。その結果、YB328 株で治療したマウスにおいて、粘膜固有層(図 5a)、パイエル板(図 5b)、所属リンパ節(drainig lymph node: dLN)(図 5c)、および腫瘍内(図 5d)で、CD103 陽性樹状細胞の浸潤が有意に増加していることが確認され、各組織において CD103 陰性のミエロイド細胞の増加は認められませんでした。さらに、経口投与された YB328 株が、腸とは離れた腫瘍や所属リンパ節で CD103 陽性樹状細胞を増加させた理由を視覚的に解明するため、細胞の蛍光色が局所的な UV 照射により緑(G)から赤(R)に変わる Kikume GR マウスを用いた検証を実施しました(図 5e)。マウスに麻酔下で手術を行い、腸だけに UV 照射した後、従来通り YB328 株を経口投与しました。その後、腫瘍治療効果を評価したところ、緑から赤に変化した CD103 陽性樹状細胞(KikR+)が所属リンパ節(図 5f, g)および腫瘍内(図 5h)で有意に増加していることが確認されました。

これらの知見は、YB328 株が腸内で活性化された CD103 陽性樹状細胞を誘導し、これらの細胞がリンパ組織や腫瘍部位へと移動することで、抗腫瘍免疫応答を強化していることを明確に示しています。

図 5

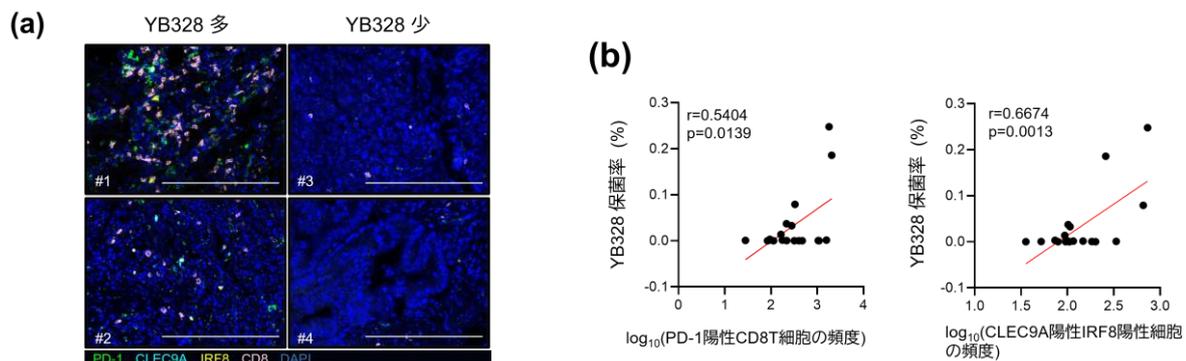


## 6. マウスで得られた知見をヒト腫瘍組織で検証: YB328 株の保菌率と免疫細胞浸潤の関連を確認

最後に、マウスモデルを用いた機能解析で得られた知見を、実際のがん患者由来の臨床検体で検証することを目的に、今回のコホートに含まれる治療開始前の腫瘍組織 (FFPE 標本) を対象として、多重免疫蛍光染色による解析を行いました。マウスにおいて抗腫瘍免疫の誘導に重要とされた CD103 陽性樹状細胞に対応する細胞は、ヒト組織では CLEC9A 陽性かつ IRF8 陽性の樹状細胞として定義されました。このヒト腫瘍組織に対して、腸内細菌叢のプロファイル、腫瘍内に浸潤する PD-1 陽性 CD8 陽性 T 細胞、および CLEC9A 陽性 IRF8 陽性樹状細胞の分布について統合的な解析を実施したところ、YB328 株の保菌率が高い患者さんでは、PD-1 陽性 CD8 陽性 T 細胞および CLEC9A 陽性 IRF8 陽性樹状細胞の腫瘍内浸潤が有意に多いことが明らかとなりました (図 6a, b)。

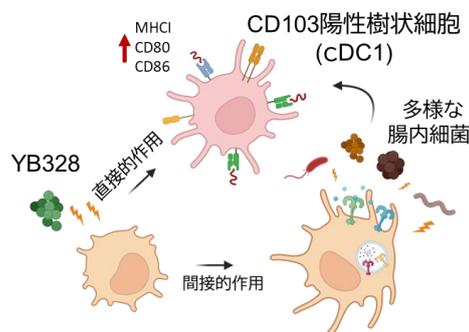
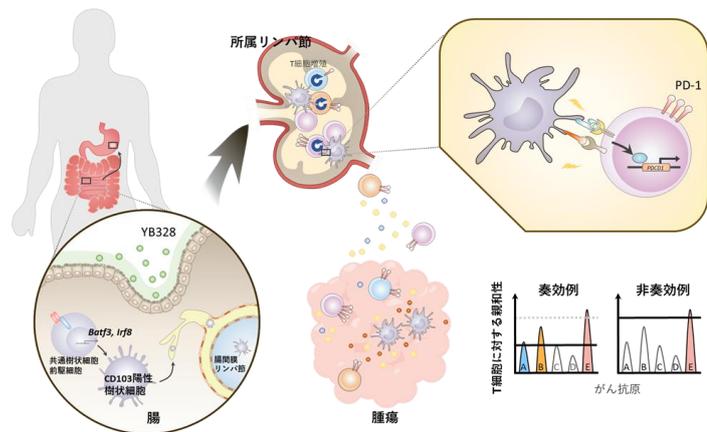
これらの結果は、YB328 株が腸内で樹状細胞を活性化し、それにより誘導される抗腫瘍免疫応答が実際のヒト腫瘍組織でも再現されていること示しています。

図 6



本研究により、YB328 株を経口投与すると、腸内で CD103 陽性樹状細胞が誘導・活性化され、この活性化された樹状細胞が腫瘍局所に移動し、CD8 陽性 T 細胞の活性化を促進することが明らかになりました。

これにより、抗原性の低い腫瘍に対しても有効な T 細胞応答が誘導されることが示されました。さらに、YB328 株の投与により CD103 陽性樹状細胞の TLR 発現が亢進し、YB328 株以外の腸内細菌叢に対する感受性が増加すること、また YB328 株自体が腸内細菌叢の多様性を改善することも同時に確認されました。



## 展望

これらの結果から、経口投与された腸内細菌が、腸とは離れたがん組織にも免疫効果を発揮する仕組みが明らかとなりました。また、非炎症性のがんにおいても、より高い反応性を持つ CD8 陽性 T 細胞の誘導が可能になる可能性が示されました。加えて、免疫チェックポイント阻害薬が効きにくい患者さんにおいても、YB328 株を投与することで腸内細菌叢の構成が変化し、免疫チェックポイント阻害薬に反応し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 株は、公開データの解析により日本人のおよそ 20% が自然に保菌している菌株であることが確認されており、安全な菌であることが示唆されます。

以上の成果から、YB328 株は詳細な作用機序に裏付けられた、がん免疫応答を高める新たな経口アジュバント(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。

## 論文情報

雑誌名: *Nature*

タイトル: Microbiota-driven antitumour immunity mediated by dendritic cell migration

著者: Nina Yi-Tzu Lin<sup>1,2,\*</sup>, Shota Fukuoka<sup>1,\*</sup>, Shohei Koyama<sup>1,3,\*</sup>, Daisuke Motooka<sup>4</sup>, Dieter M. Turlousse<sup>5</sup>, Yuko Shigeno<sup>6</sup>, Yuki Matsumoto<sup>4</sup>, Hiroyuki Yamano<sup>4</sup>, Kazutoshi Murotomi<sup>5</sup>, Hideyuki Tamaki<sup>7</sup>, Takuma Irie<sup>1</sup>, Eri Sugiyama<sup>1,8</sup>, Shogo Kumagai<sup>1,9</sup>, Kota Itahashi<sup>1</sup>, Tokiyoshi Tanegashima<sup>1</sup>, Kaori Fujimaki<sup>2</sup>, Sachiko Ito<sup>2</sup>, Mariko Shindo<sup>10</sup>, Takahiro Tsuji<sup>10</sup>, Hiroaki Wake<sup>10</sup>, Keisuke Watanabe<sup>1</sup>, Yuka Maeda<sup>1</sup>, Tomohiro Enokida<sup>11</sup>, Makoto Tahara<sup>11</sup>, Riu Yamashita<sup>12</sup>, Takao Fujisawa<sup>11,13</sup>, Motoo Nomura<sup>14</sup>, Akihito Kawazoe<sup>15</sup>, Koichi Goto<sup>8</sup>, Toshihiko Doi<sup>15</sup>, Kohei Shitara<sup>15</sup>, Hiroyuki Mano<sup>9</sup>, Yuji Sekiguchi<sup>5</sup>, Shota Nakamura<sup>4</sup>,

Yoshimi Benno<sup>6,16,#</sup>, Hiroyoshi Nishikawa<sup>1,2,17,18,#,+</sup>

- 所属: <sup>1</sup>Division of Cancer Immunology, Research Institute/Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center (EPOC), National Cancer Center, Tokyo 104-0045/Chiba 277-8577, Japan
- <sup>2</sup>Department of Immunology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan
- <sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine and Clinical Immunology, The University of Osaka Graduate School of Medicine, Osaka 565-0871, Japan
- <sup>4</sup>Department of Infection Metagenomics, Genome Information Research Center, Research Institute for Microbial Diseases, The University of Osaka, Osaka 565-0871, Japan
- <sup>5</sup>Molecular Biosystems Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Ibaraki 305-8566, Japan
- <sup>6</sup>Benno Laboratory, RIKEN Baton Zone Program, RIKEN Cluster for Science Technology and Innovation Lab, Saitama 351-0198, Japan
- <sup>7</sup>Biomufacturing Process Research Center, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Ibaraki 305-8566, Japan
- <sup>8</sup>Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East, Chiba 277-8577, Japan
- <sup>9</sup>Division of Cellular Signaling, National Cancer Center Research Institute, Tokyo 104-0045, Japan
- <sup>10</sup>Department of Anatomy and Molecular Cell Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan
- <sup>11</sup>Department of Head and Neck Medical Oncology, National Cancer Center Hospital East, Chiba 277-8577, Japan
- <sup>12</sup>Division of Translational Informatics, Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center (EPOC), National Cancer Center, Chiba 277-8577, Japan
- <sup>13</sup>Translational Research Support Office, National Cancer Center Hospital East, Chiba 277-8577, Japan
- <sup>14</sup>Department of Head and Neck Oncology and Innovative Treatment, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606-8501, Japan
- <sup>15</sup>Department of Gastroenterology and Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East, Chiba 277-8577, Japan
- <sup>16</sup>Benno Institute for Gut Microflora (BIGM), Saitama Industrial Technology Center, Saitama 333-0844, Japan
- <sup>17</sup>Division of Cancer Immune Multicellular System Regulation, Center for Cancer Immunotherapy and Immunobiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto 606-8501, Japan
- <sup>18</sup>Kindai University Faculty of Medicine, Osaka-sayama 589-8511, Japan.

\* These authors contributed equally to this study.

#Corresponding author+Lead contact

掲載日: 英国時間 2025 年 7 月 14 日(日本時間 7 月 15 日)付

DOI: 10.1038/s41586-025-09249-8

URL: <https://www.nature.com/articles/s41586-025-09249-8>

## 研究費

### 国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)

- 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業「腸内マイクロバイーム制御による次世代創薬技術の開発」
- 革新的先端研究開発支援事業「腸内細菌叢のがん免疫応答への関わりへの解明によるがん治療への展開」
- ムーンショット目標 7 日米連携による「がんゼロ社会」に向けた研究開発 慢性炎症の制御によるがん発症ゼロ社会の実現

### 国立がん研究センター研究開発費

- 2024-A-03 「先進的免疫ゲノム解析確立に向けた検体バンキングと網羅解析基盤の樹立」

## 用語解説

### 注 1 樹状細胞

体内の「監視役」であり、異物を見つけ出して免疫の働きを始動させる重要な細胞。がん細胞や細菌・ウイルス、などの異物を取り込み、その特徴(抗原)を T 細胞に見せて「この異物を攻撃せよ」と指令を出す。

### 注 2 PD-1 阻害薬(抗 PD-1 抗体)

がん細胞が免疫の攻撃から逃げようとする仕組みを解除する薬のこと。PD-1 は T 細胞の表面にある分子で、免疫の働きにブレーキをかける役割をしている。このブレーキがあることで、体の免疫は暴走せずにすんでいる。しかし、がん細胞はこの仕組みを悪用し、自分への攻撃を防いでいる。PD-1 阻害薬はそのブレーキを外し、T 細胞が本来の力を発揮してがん細胞を攻撃できるようにする薬である。

### 注 3 CD8 陽性 T 細胞

がん細胞やウイルス感染細胞を直接攻撃して排除する免疫細胞。異物の情報を受け取ると、標的に正確に向かい、攻撃を行う。攻撃の際には IFN- $\gamma$  やグランザイム B などの細胞を傷害する顆粒を発現してがん細胞を直接攻撃・死滅させる。獲得免疫応答の中心的な役割を果たし、キラー T 細胞とも呼ばれる。

### 注 4 腸内細菌叢

私たちの腸の中にすんでいるたくさんの細菌の集まりのこと。人の腸内には、100 兆個以上の細菌が存

在している。近年、これらの腸内細菌がさまざまな病気のかかりやすさや治療効果の違いに関わっている可能性が、研究によって明らかになってきている。

#### 注 5 アジュバント(免疫賦活化剤)

免疫をつけたい抗原だけでは十分な免疫反応が起こらない場合に、抗原と同時に投与することで免疫細胞を強く刺激し、免疫記憶をつくりやすくする成分。

#### 注 6 フローサイトメトリー

サンプル溶液中の細胞を流し、一つ一つ整列させてレーザーを当てることによって細胞表面分子や細胞内分子の発現を解析する実験手法である。

#### 注 7 自然免疫応答

病原体などが外部から侵入してきた際にその成分に反応して速やかに排除する応答のこと。

#### 注 8 サイトカイン

免疫細胞などから分泌されるタンパク質で、極めて微量で標的細胞に対して作用を示して細胞間の情報伝達を担う。

#### 注 9 Toll 様受容体 (TLRs)

細菌やウイルスなどの特徴的な構造を見分ける受容体で樹状細胞などの自然免疫系の細胞表面上に発現している。

#### 注 10 クロスプレゼンテーション

自分の細胞の中で作られたもの(自己たんぱく質)ではない異物(がん細胞やウイルスのかけらなど)を、主に樹状細胞が特殊な仕組みで処理し、CD8<sup>+</sup>T 細胞に「外来たんぱく質」として提示すること。

#### 注 11 前駆細胞

特定の種類の細胞に分化する途中の段階にある細胞のこと。