



## 進行非小細胞肺癌における二重免疫療法の奏効と 腸内細菌叢の関連を解明

～腸内細菌多様性に基づいた腫瘍免疫微小環境の賦活化と治療予測への応用～

### 本研究成果のポイント

- 進行した肺癌に対する二重免疫療法（イピリムマブ・ニボルマブ併用療法）は高い効果が期待される反面、個人差が大きいのが課題です。副作用の懸念がある「抗がん剤（化学療法）」を上乗せすべきかどうかを、事前に判断する確実な目印が求められていました。
- 本研究により、治療前にお腹の菌の種類が豊富な（多様性が高い）患者さんは、抗がん剤を併用しない「免疫薬のみ」の治療により、非常に良好な経過をたどることが明らかになりました。
- 一方で、抗がん剤を併用した場合は菌の種類と効果の関連が薄れることも判明しました。これは、便の検査でお腹の菌の状態を調べることが、副作用のリスクを伴う「抗がん剤の追加」が必要かどうかを見極める客観的な指標になる可能性を示しています。
- 組織解析の結果、お腹の菌の種類が豊富な人ほど、がんを攻撃する免疫細胞が活発に集まっていることを確認しました。これにより、健やかな腸内環境ががんを攻撃する免疫のスイッチを入れ、治療を後押ししていることが病理学的に証明されました。

京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授 山田忠明、同 研修員 片山勇輝、同 教授 高山浩一及び同 消化器内科学 教授 高木智久らの研究グループは、摂南大学 農学部 応用生物科学科 教授 井上 亮、国立がん研究センター 免疫ゲノム解析部門 部門長 小山正平らとの共同研究により、進行非小細胞肺癌に対するイピリムマブ・ニボルマブ併用療法において、治療開始前の腸内細菌叢の特徴が治療成績及び腫瘍免疫環境と関連する可能性を明らかにしました。本研究成果は、2026 年 2 月 16 日付で国際科学雑誌『ESMO Open』に掲載されました。

本研究の解析により、治療前に「腸内細菌の種類が豊富な（多様性が高い）患者さん」は、2 種類の免疫薬のみで良好な治療効果が得られることが分かりました。一方で、抗がん剤（化学療法）を上乗せした場合、この細菌の豊富さと治療効果の関連は薄れる傾向にありました。

さらに、がん組織を詳細に調べた結果、腸内細菌の種類が豊富な人ほど、がんを攻撃する免疫細胞（CD8 陽性 T 細胞）が活発に集まっていることを確認しました。これは、健やかな腸内環境ががんを攻撃する免疫のスイッチを入れ、治療を後押ししている可能性を示しています。

本成果は、体に負担の少ない「便の検査」が、副作用のある抗がん剤をあえて追加すべきかどうかを見極める指標になり得ることを示しています。今後はより多くの方を対象とした調査を進め、一人ひとりの患者さんに最適な治療法を届ける「個別化医療」の実現を

目指します。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	<p>雑誌名 ESMO Open          発表媒体 ■オンライン速報版          オンライン閲覧 可  <a href="https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2026.106077">https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2026.106077</a>          掲載日 2026年2月16日</p>
論文情報	<p>論文タイトル（英・日）          Gut Microbiome-Driven Modulation of the Tumor Immune          Microenvironment Optimizes Dual Checkpoint Blockade in Advanced          Non-small Cell Lung Cancer          （日本語：進行非小細胞肺癌において、腸内細菌叢による腫瘍免疫微小          環境の制御が二重免疫チェックポイント阻害療法を最適化する）</p> <p>代表著者          京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 山田 忠明</p> <p>共同著者          京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 片山勇輝          国立がん研究センター 先端医療開発センター 福田滉仁          摂南大学 農学部 応用生物科学科 井上 亮          京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 河内勇人          京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 澤田 凌          市立福知山市民病院 腫瘍内科 原田大司          京都第二赤十字病院 呼吸器内科 吉村彰紘          京都第一赤十字病院 呼吸器内科 塩津伸介          宇治徳洲会病院 呼吸器内科 千原佑介          市立大津市民病院 呼吸器内科 竹村佳純          松下記念病院 呼吸器内科 山田崇央          京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 西岡直哉          京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 岩破將博          京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 徳田深作          京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 高木智久          国立がん研究センター 先端医療開発センター 熊谷尚悟          国立がん研究センター 免疫ゲノム解析部門 小山正平          京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 高山浩一</p>

研究情報	研究課題名 進行非小細胞肺癌において、腸内細菌叢による腫瘍免疫微小環境の制御が二重免疫チェックポイント阻害併用療法を最適化する
	代表研究者 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 山田 忠明
	共同研究者 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 片山勇輝 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 高山浩一 京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 高木智久 摂南大学 農学部 応用生物科学科 井上 亮 国立がん研究センター 免疫ゲノム解析部門 小山正平
	資金的関与（獲得資金等） 日本学術振興会科学研究費助成事業、公益財団法人 SGH 財団 SGH がん研究助成、公益財団法人 臨床薬理研究振興財団 研究奨励金、日本肺癌学会肺癌研究助成

## 【論文概要】

### 1 研究分野の背景や問題点

現在、進行した肺がんの治療において、自身の免疫力を呼び覚ます「免疫チェックポイント阻害薬」は欠かせない存在となっています。特に、2種類の免疫薬を組み合わせる「二重免疫療法（イピリムマブ・ニボルマブ療法）」は、長く安定した効果が期待できる新しい選択肢です。

しかし、この治療には大きな課題が2つあります。一つは、「どの患者さんに効果があるのか」を事前に予測する確実な目印（バイオマーカー）がないこと。もう一つは、「副作用のリスクがある化学療法を上乗せすべきかどうか」を判断する客観的な基準がないことです。患者さんの生活の質（QOL）を守り、通院の負担を減らすためにも、最適な治療法を見極める指標が強く求められていました。

近年の研究から、私たちの腸内に住む「腸内細菌」が、体全体の免疫バランスを整え、免疫療法の効果を左右することが分かってきました。しかし、2種類の薬を組み合わせる最新の治療において、腸内細菌が具体的にどう関わっているのか、また「がん細胞」の周りの免疫状態とどう関連しているのかについては、まだ十分なデータがありませんでした。さらに、抗生物質（抗菌薬）などの服用が治療にどう影響するのかも、医療現場での大きな関心事となっていました。

### 2 研究内容・成果の要点

本研究では、進行非小細胞肺癌の患者さん(50例)の協力のもと、治療開始前の「便」と「がん組織」を詳しく分析しました。便の解析では最新の遺伝子解析技術（16S rRNA メタゲノム解析）を用いて、腸内細菌の種類やバランス（ $\alpha$  多様性・ $\beta$  多様性、機能的プロファイル）を数値化しました。あわせて、がん組織の特殊な染色検査（多重免疫蛍光染色）を行い、がんと戦う免疫細胞（腫瘍浸潤リンパ球：TIL）の状態を詳細に評価しました。

その結果、治療前のお腹の菌の種類が豊富な（多様性が高い）患者さんほど、化学療法を使用しない「免疫療法のみ」の治療により、がんが進行しない期間（無増悪生存期間：PFS）が有意に長いことが分かりました（図1）。一方で、化学療法を併用した場合には、この腸内細菌と治療効果の関連は弱まる傾向にありました。

この発見は、腸内細菌の状態を調べることで、「副作用のリスクがある化学療法をあえて追加すべきか、あるいは免疫療法だけで十分に効果が期待できるか」を治療前に見極められる可能性を示しており、新しい治療指標（予測バイオマーカー）として期待されます。

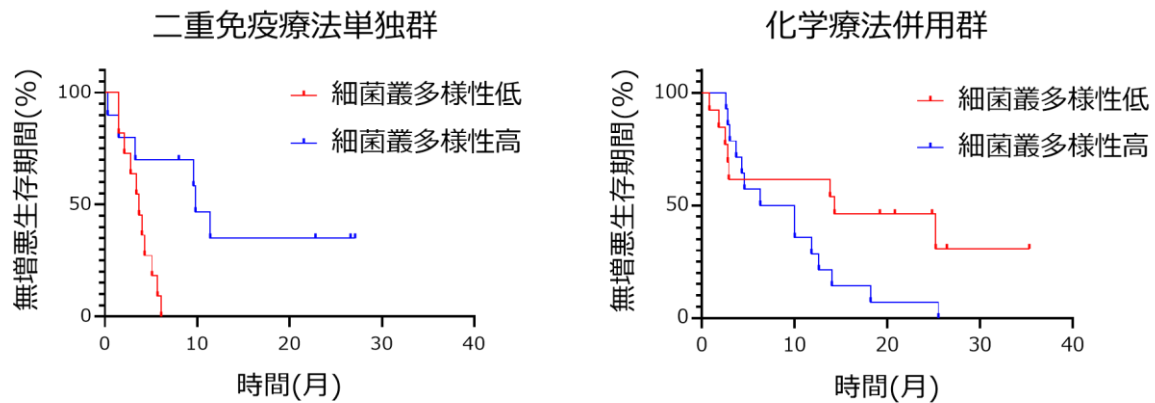


図1：治療開始前における腸内細菌叢多様性とイピリムマブ・ニボルマブ療法の治療成績の関連

がん細胞が集まっている場所（腫瘍局所）の免疫状態を詳しく解析した結果、お腹の菌の種類が豊富な（多様性が高い）患者さんでは、がんと戦う「CD8 陽性リンパ球（TIL）」が非常に多く集まっていることが分かりました。

特に、がんへの攻撃態勢が整った「PD-1 陽性」という目印を持つ細胞の増加と強い関連が認められました（図2）。この結果は、「良好な腸内環境が、がんを攻撃する免疫細胞を呼び寄せ、活性化させるスイッチのような役割を果たしている」可能性を示しています。

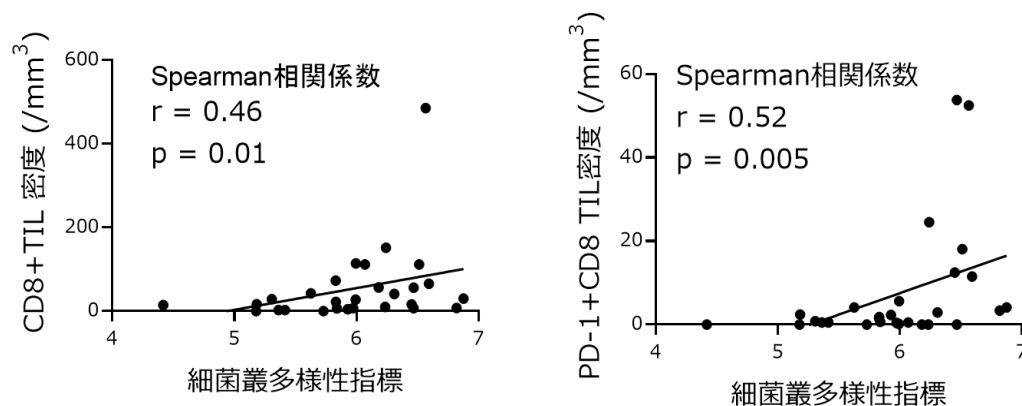


図2：腸内細菌叢多様性と腫瘍浸潤リンパ球（TIL）の相関

さらに、治療を始める前1ヶ月以内に抗菌薬を使用していた患者さんは、化学療法を併用しているかどうかにかかわらず、治療効果が得られにくい傾向があることも分かりました。

さまざまな背景因子を考慮した詳細な統計解析（多変量解析）の結果、「治療前の抗菌薬の使用」が、がんの進行を早めてしまう独立した要因（予後因子）であることが裏付けられました（図3）。これは、抗菌薬によって腸内細菌のバランスが乱れることが、最新の免疫療法の効果を妨げてしまう可能性を強く示唆しています。

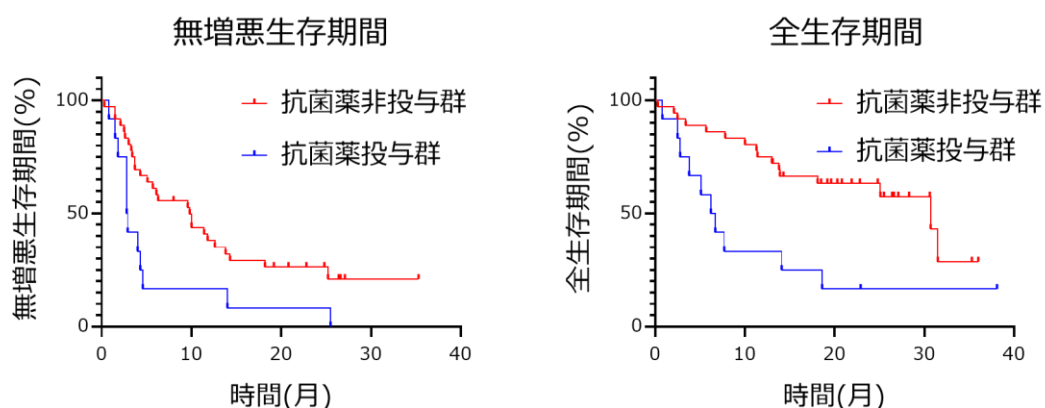


図3：治療開始前1ヶ月以内の抗菌薬使用と治療成績の関連

### 3 今後の展開と社会へのアピールポイント

本研究は、臨床検体の多角的な解析を通じて、治療前の腸内細菌の状態が免疫療法の効果だけでなく、がん組織内の免疫活性とも密接に関連していることを明らかにしました。

臨床現場において、イピリマブ・ニボルマブ療法に「化学療法を上乗せすべきか」という判断は、治療戦略上の大きな課題です。便を用いた検査は患者さんの負担が非常に少なく、治療開始前に最適な選択を行うための有用な指標となります。本成果は、肺がん治療における「個別化医療」を推進する上で、極めて重要な一歩となります。

今後は、多施設共同による大規模な検証を行い、治療の経過に伴う細菌叢の変化についても詳しく解析します。患者さんの背景や併用薬の影響を精査することで、本研究で見出した指標の信頼性を高め、進行非小細胞肺癌における「治療選択の最適化」を支える強固なエビデンスの確立を目指します。

#### 【用語解説】

##### ・ 腸内細菌叢（マイクロバイオーーム）

ヒトの腸内に生息する多種多様な細菌の集まりです。最新の研究により、これらの細菌が生成する物質が全身の免疫系を調節し、がん免疫療法の効き目を左右する重要な鍵であることが明らかになっています。

##### ・ 腫瘍浸潤リンパ球（TIL：Tumor-Infiltrating Lymphocytes）

がん組織の中に浸入し、がん細胞を攻撃している免疫細胞の総称です。いわば「がんを攻撃する兵隊」であり、その数や活性化状態が、治療が成功するかどうかの直接的な決定要因となります。

<取材等に関すること>

事務局 企画課 企画広報係

電 話：075-251-5804

E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp