

Title	生菌製剤が免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果に与える影響の基礎・臨床融合研究
Sub Title	Basic and clinical research of the effect of probiotics on the anti-tumor effects of an immune checkpoint inhibitor.
Author	河添, 仁(Kawazoe, Hitoshi)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2025
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2024.)
JaLC DOI	
Abstract	【基礎研究】 生菌製剤であるミヤBM®と免疫チェックポイント阻害薬 (PD-1) の併用は、PD-1の抗腫瘍効果を増強させる可能性が注目されている。そこで本研究では、胃酸分泌抑制薬であるボノプラザン (VPZ) とミヤBM®を用いた際の腸内細菌叢の変化とPD-1の抗腫瘍効果との関連性を明らかにすることを目的とした。 C57BL/6J雄性マウスを対照群、抗マウスPD-1投与群、抗マウスPD-1 + VPZ投与群及び抗マウスPD-1 + VPZ + ミヤBM®投与群の4群に分け、株化大腸癌細胞MC38を播種後に腫瘍体積と重量を計測した。また、C57BL/6J雄性マウスを対照群、VPZ投与群及びミヤBM®投与群の3群に分け、腫瘍播種28日後に糞便を採取し、16S rRNA遺伝子解析によって、菌叢解析を行った。なお、本動物実験は慶應義塾動物実験委員会の承認を得て、実施した (承認番号: A2024-003) 。 抗マウスPD-1 + VPZ投与群において抗マウスPD-1投与群と比べて腫瘍体積及び重量ともに増大傾向が認められた。一方、抗マウスPD-1 + VPZ + ミヤBM®投与群は抗マウスPD-1 + VPZ投与群と比べて、腫瘍体積及び重量ともに減少傾向が認められた。相対的存在量比において、VPZ投与によりラクトバチルス属(Lactobacillus)細菌の増加、ミヤBM®投与によりラクノスピラ科 (Lachnospiraceae) 細菌の増加が認められた。この結果から、腸内細菌叢の変化が抗マウスPD-1の抗腫瘍効果に関与することが推察された。 【臨床研究】 2017年9月1日～2024年3月31日の期間に、慶應義塾大学病院を含む5施設においてPD-1療法を行った切除不能な進行・再発の胃がん、食道がん患者を対象に、電子カルテを後方視的に調査中である。なお、本研究は慶應義塾大学医学部倫理審査委員会の承認を得て実施した (承認番号: 20241052) 。 [Basic research] The combination of MIYA BM®, a live biotherapeutic product, and immune checkpoint inhibitor (PD-1) has garnered attention for its potential to enhance the anti-tumor effect of PD-1 inhibitor. This study aimed to elucidate the relationship between changes in the gut microbiota induced by vonoprazan (VPZ) and MIYA BM® and the antitumor effect of PD-1 inhibitor. C57BL/6J male mice were divided into four groups: control group, anti-mouse PD-1 group, anti-mouse PD-1 + VPZ group, and anti-mouse PD-1 + VPZ + MIYA BM® group. After inoculating with MC38 cells, tumor volume and weight were measured. Additionally, C57BL/6J male mice were divided into three groups: control group, VPZ group, and MIYA BM® group. Fecal samples were collected on day 28 after tumor inoculation, and bacterial composition was analyzed using 16S rRNA gene sequencing. This animal experiment was conducted with the approval of the Keio University Animal Experiment Committee (Approval No.: A2024-003). In the anti-mouse PD-1 + VPZ group, both tumor volume and weight tended to increase compared to the anti-mouse PD-1 group. In contrast, the anti-mouse PD-1 + VPZ + MIYA BM® group showed a trend toward decreased tumor volume and weight compared to the anti-mouse PD-1 + VPZ group. Relative abundance analysis revealed an increase in Lactobacillus spp. with VPZ administration and an increase in Lachnospiraceae bacteria with MIYA BM® administration. These results suggest that changes in the gut microbiota may be involved in the anti-tumor effect of anti-mouse PD-1 therapy. [Clinical Study] A retrospective study is on going. Data included patients with advanced or recurrent gastric or esophageal cancers who underwent PD-1 therapy treated with or without any probiotics at five institutions, including Keio University Hospital, between September 2017 and March 2024. This study was conducted with the approval of the Ethics Committee of the Keio University School of Medicine (Approval No.: 20241052).
Notes	

Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2024000001-20240145

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2024年度 学事振興資金（個人研究） 研究成果実績報告書

研究代表者	所属	薬学部	職名	准教授	補助額	300千円 (A)
	氏名	河添 仁	氏名 (英語)	Hitoshi Kawazoe		
研究課題 (日本語)						
生菌製剤が免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果に与える影響の基礎・臨床融合研究						
研究課題 (英訳)						
Basic and clinical research of the effect of probiotics on the anti-tumor effects of an immune checkpoint inhibitor.						
1. 研究成果実績の概要						
【基礎研究】 生菌製剤であるミヤBM®と免疫チェックポイント阻害薬 (PD-1) の併用は、PD-1の抗腫瘍効果を増強させる可能性が注目されている。そこで本研究では、胃酸分泌抑制薬であるボノプラザン (VPZ) とミヤBM®を用いた際の腸内細菌叢の変化とPD-1の抗腫瘍効果との関連性を明らかにすることを目的とした。 C57BL/6J雄性マウスを対照群、抗マウスPD-1投与群、抗マウスPD-1+VPZ投与群及び抗マウスPD-1+VPZ+ミヤBM®投与群の4群に分け、株化大腸癌細胞MC38を播種後に腫瘍体積と重量を計測した。また、C57BL/6J雄性マウスを対照群、VPZ投与群及びミヤBM®投与群の3群に分け、腫瘍播種28日後に糞便を採取し、16S rRNA遺伝子解析によって、菌叢解析を行った。なお、本動物実験は慶應義塾動物実験委員会の承認を得て、実施した (承認番号: A2024-003)。 抗マウスPD-1+VPZ投与群において抗マウスPD-1投与群と比べて腫瘍体積及び重量ともに増大傾向が認められた。一方、抗マウスPD-1+VPZ+ミヤBM®投与群は抗マウスPD-1+VPZ投与群と比べて、腫瘍体積及び重量ともに減少傾向が認められた。相対的存在量比において、VPZ投与によりラクトバチルス属 (<i>Lactobacillus</i>) 細菌の増加、ミヤBM®投与によりラクノスピラ科 (<i>Lachnospiraceae</i>) 細菌の増加が認められた。この結果から、腸内細菌叢の変化が抗マウスPD-1の抗腫瘍効果に関与することが推察された。						
【臨床研究】 2017年9月1日～2024年3月31日の期間に、慶應義塾大学病院を含む5施設においてPD-1療法を行った切除不能な進行・再発の胃がん、食道がん患者を対象に、電子カルテを後方視的に調査中である。なお、本研究は慶應義塾大学医学部倫理審査委員会の承認を得て実施した (承認番号: 20241052)。						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
[Basic research] The combination of MIYA BM®, a live biotherapeutic product, and immune checkpoint inhibitor (PD-1) has garnered attention for its potential to enhance the anti-tumor effect of PD-1 inhibitor. This study aimed to elucidate the relationship between changes in the gut microbiota induced by vonoprazan (VPZ) and MIYA BM® and the antitumor effect of PD-1 inhibitor. C57BL/6J male mice were divided into four groups: control group, anti-mouse PD-1 group, anti-mouse PD-1 + VPZ group, and anti-mouse PD-1 + VPZ + MIYA BM® group. After inoculating with MC38 cells, tumor volume and weight were measured. Additionally, C57BL/6J male mice were divided into three groups: control group, VPZ group, and MIYA BM® group. Fecal samples were collected on day 28 after tumor inoculation, and bacterial composition was analyzed using 16S rRNA gene sequencing. This animal experiment was conducted with the approval of the Keio University Animal Experiment Committee (Approval No.: A2024-003). In the anti-mouse PD-1 + VPZ group, both tumor volume and weight tended to increase compared to the anti-mouse PD-1 group. In contrast, the anti-mouse PD-1 + VPZ + MIYA BM® group showed a trend toward decreased tumor volume and weight compared to the anti-mouse PD-1 + VPZ group. Relative abundance analysis revealed an increase in <i>Lactobacillus</i> spp. with VPZ administration and an increase in <i>Lachnospiraceae</i> bacteria with MIYA BM® administration. These results suggest that changes in the gut microbiota may be involved in the anti-tumor effect of anti-mouse PD-1 therapy.						
[Clinical Study] A retrospective study is on going. Data included patients with advanced or recurrent gastric or esophageal cancers who underwent PD-1 therapy treated with or without any probiotics at five institutions, including Keio University Hospital, between September 2017 and March 2024. This study was conducted with the approval of the Ethics Committee of the Keio University School of Medicine (Approval No.: 20241052).						
3. 本研究課題に関する発表						

発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表 学術 誌名 (著 書 行所・ 講演 学会)	学術 誌 行年 月 (著 書 行年 月・ 講演 年月)
岡田晏奈, 河添 仁, 仲道公輔, 秋山雅博, 金 倫基, 中村智徳	マウスにおいて生菌製剤が免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果に与 える影響	日本薬学会 第145 年会	2025 年3 月28 日