



## ヘリコバクター・ピロリによる予後の改善

### ～進行胃癌に対する宿主免疫の応答～

岩手医科大学医歯薬総合研究所医療開発部門の小泉優香（こいずみゆうか）大学院生と西塚哲（にしづかさとし）特任教授らの研究グループは、北海道・東北の12施設から集めた658症例について、米国ジョージメイソン大学などと共同で解析を行い、ヘリコバクター・ピロリによる感染により誘導される宿主免疫応答を介して予後の改善に関連していることを明らかにしました。

紹介動画サイト：<https://www.youtube.com/watch?v=aXqMSY78LkU>

#### 【研究成果のポイント】

・日本における進行胃癌に対する現在の標準治療は手術と術後補助化学療法です。現在はこの標準治療が広く普及し手術単独という場合が非常に少ないため、化学療法の効果进行评估するために手術単独の治療も行われていた年代の症例を集積して解析を行いました。

・胃癌細胞の免疫逃避の指標である Programmed Death-Ligand1(PD-L1)発現レベルとヘリコバクター・ピロリ感染の有無を組み合わせを指標として治療効果予測を行う可能性を示した世界で初めての研究です。

#### 【背景】

近年の手術および薬物療法の進歩とともに、進行胃癌に対する治療法も変化しながら予後は改善されてきました。一方、再発リスクの高いグループを予測する指標の開発は現在も課題となっています。胃癌治療は国・地域によって異なりますが、各国からヘリコバクター・ピロリが陽性の進行胃癌患者は予後が良いことが報告されています。我々のグループが行った日本人を対象とした先行研究でも、ヘリコバクター・ピロリ陽性進行胃癌患者は陰性患者と比較して予後が良いことが確認されました。ヘリコバクター・ピロリは胃炎の原因として知られていますが、すべてのヘリコバクター・ピロリ感染者が胃潰瘍や胃癌を発症するわけではありません。胃癌に関しては、ヘリコバクター・ピロリ感染によって胃癌にかかるリスクは上昇しますが、感染しても大多数の人は胃癌になりません。また、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対する除菌療法が我が国で保険適応になる以前から胃癌の死亡率は一貫して低下しており、ヘリコバクター・ピロリ感染が胃癌による死亡の直接的な原因ではないことが推察されます(国立がん研究センターがん情報サービス「がんの統計 2021」)。本研究ではヘリコバクター・ピロリ感染により予後が改善する理由として、進行胃癌患者の全身的な免疫反応の関与があるとの仮説を立て、免疫組織学的指標をもとに統計解析を行いました。

## 【方法】

2009年から2013年までの間に北海道・東北12施設で進行胃癌の手術（根治的胃切除）を受けた658症例が解析対象です。この対象では、先行研究からヘリコバクター・ピロリ陽性群では、陰性群と比較して統計学的に有意な差をもって生存率が良いことが分かっています（図1）。本研究では、その機序を明らかにすることを目的に、胃切除検体におけるヘリコバクター・ピロリの感染状態に加え、免疫逃避に関わるPD-L1の発現レベル、およびリンパ球浸潤などの免疫組織学的指標を判定しました。これらの判定結果と、年齢、治療方法、胃癌のステージ等の臨床病理学的因子を組み合わせ、統計解析を行いました。

## 【結果】

臨床病理学的因子および免疫組織学的指標をヘリコバクター・ピロリ陽性・陰性に分けて比較を行ったところ、「PD-L1の発現」と、「術後補助化学療法に用いられる抗がん剤S-1の用量」の2つの因子が術後の「無再発生存期間」と関連していることがわかりました（図2）。胃切除検体でPD-L1の発現がなく、かつS-1術後化学療法を使用した群に絞ると、ヘリコバクター・ピロリ陽性群の5年無再発生存率が陰性群と比較して28%高いことがわかりました（図3）。ヘリコバクター・ピロリ陽性群の5年無再発生存率が高いという傾向は、一般的に予後が良くないと想定されるS-1術後化学療法の用量を減量した群でも顕著に認められました（図4）。

## 【結論】

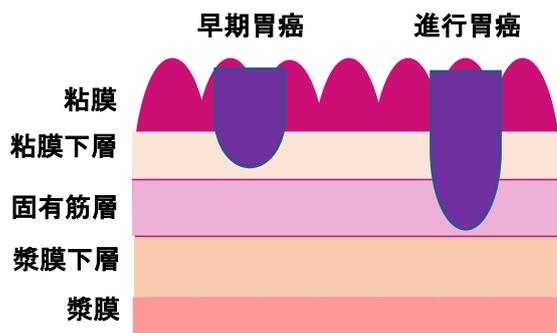
進行胃癌患者がヘリコバクター・ピロリ陽性かつ胃切除検体のPD-L1発現がない場合、術後補助化学療法後の予後が良好であったことから、ヘリコバクター・ピロリ感染が術後化学療法に有利な宿主免疫応答を惹起したことが示唆されました。

## 【今後の展望】

進行胃癌におけるヘリコバクター・ピロリ感染状態と胃切除検体のPD-L1発現の判定を組み合わせることで、抗がん剤の薬剤選択および投与量決定における補助的役割を担う可能性があります。

### 【用語解説】

- 1 免疫逃避：癌細胞が免疫の働きを抑制する物質の放出やタンパクの発現を行い、免疫細胞からの攻撃を回避すること。
- 2 PD-L1：癌細胞の膜表面に発現する膜タンパク。免疫細胞の膜表面に発現する膜タンパク PD-1 と結合することで免疫逃避機構が働く。
- 3 進行胃癌：胃壁は内側から粘膜、粘膜下層、固有筋層、漿膜下層、および漿膜の5層から成っている。胃癌取り扱い規約（15版）では、粘膜から発生する癌の胃壁に対する深達度によって早期胃癌と進行胃癌に分類することができ、早期胃癌は粘膜下層までの浸潤に留まるもの、進行胃癌は固有筋層よりも深く漿膜側に浸潤しているものと定義されている。下図は早期胃癌と進行胃癌の模式図を表している。



- 4 術後補助化学療法：治癒切除後の微小遺残腫瘍による再発予防を目的として行われる化学療法（胃癌治療ガイドライン第6版）。
- 5 生存曲線：時間経過とともにイベント(死亡や再発など対象ごとに1度だけ起こる事象)の発生を表示したグラフのこと。イベントを死亡とした場合、2つの生存曲線のハザード比を求めることで相対的リスクを知ることができる。
- 6 交互作用：2つ以上の要因が組み合わされることで現れる相乗効果のこと。

## 【原著論文】

発表雑誌名：Journal of the National Cancer Institute (ジャーナルオブザナショナルキャンサーインスティテュート)

論文タイトル：*Helicobacter pylori*-modulated host immunity in gastric cancer patients with S-1 adjuvant chemotherapy (S-1 術後補助化学療法を受けた胃癌患者におけるヘリコバクター・ピロリにより修飾された宿主免疫機構)

著者：Yuka Koizumi<sup>1</sup>, ShenY Ahmad<sup>2,3</sup>, Miyuki Ikeda<sup>1</sup>, Akiko Yashima-Abo<sup>1</sup>, Ginny Espina<sup>3</sup>, Ryo Sugimoto<sup>4</sup>, Tamotsu Sugai<sup>4</sup>, Takeshi Iwaya<sup>5</sup>, Gen Tamura<sup>6</sup>, Keisuke Koeda<sup>7</sup>, Lance A. Liotta<sup>3</sup>, Fumiaki Takahashi<sup>8</sup>, Satoshi S. Nishizuka<sup>1</sup>, on behalf of the Northern Japan Gastric Cancer Study Consortium

## 所属

- 1) Division of Biomedical Research and Development, Iwate Medical University Institute for Biomedical Sciences, Yahaba, Japan  
岩手医科大学 医歯薬総合研究所 医療開発研究部門
- 2) Aspiring Scientists Summer Internship Program, George Mason University, Manassas, VA, USA  
米国ジョージメイソン大学 ASSIP プログラム
- 3) Center for Applied Proteomics and Molecular Medicine, George Mason University, Manassas, VA, USA  
米国ジョージメイソン大学 応用プロテオミクスおよび分子医学センター
- 4) Department of Molecular Diagnostic Pathology, Iwate Medical University School of Medicine, Yahaba, Japan  
岩手医科大学 医学部 病理診断学講座
- 5) Molecular Therapeutics Laboratory, Department of Surgery, Iwate Medical University School of Medicine  
岩手医科大学 医学部 外科学講座 分子治療研究室
- 6) Department of Laboratory Medicine, Yamagata Prefectural Central Hospital, Yamagata, Japan  
山形県立中央病院 病理診断学部門
- 7) Department of Medical Safety Science, Iwate Medical University School of Medicine, Yahaba, Japan  
岩手医科大学 医学部 医療安全学講座
- 8) Division of Medical Engineering, Department of Information Science, Iwate Medical

University, Yahaba, Japan

岩手医科大学 教育教養センター情報科学科医用工学分野

The Northern Japan Gastric Cancer Study Consortium

北日本胃癌研究コンソーシアム（参加 12 施設）

山形県立中央病院、函館五稜郭病院、能代厚生医療センター、岩手県立釜石病院、八戸赤十字病院、盛岡赤十字病院、岩手県立久慈病院、市立札幌病院、岩手県立千厩病院、岩手県立宮古病院、仙台オープン病院、岩手医科大学附属病院

Corresponding Author: Satoshi S. Nishizuka

責任著者：西塚 哲

**【研究に関する問い合わせ先】**

岩手医科大学医歯薬総合研究所医療開発研究部門 特任教授 西塚 哲（にしづか さとし）

電話 019-651-5111 メール [snishizu@iwate-med.ac.jp](mailto:snishizu@iwate-med.ac.jp)

---

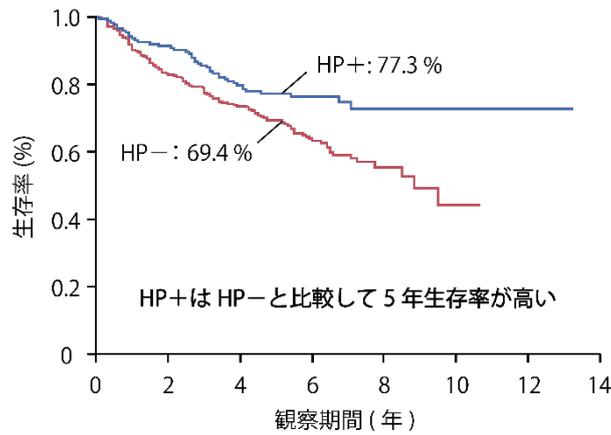


図1：ヘリコバクター・ピロリの感染状態によって群分けされた生存曲線

手術後 5 年目での生存率の比較を行ったところ、ヘリコバクター・ピロリ陽性群がヘリコバクター・ピロリ陰性群に比べ 7.9% 生存率が高値であることがわかりました。(Nishizuka et al, *J Surg Oncol*, 2018)。HP+, ヘリコバクター・ピロリ陽性；HP-, ヘリコバクター・ピロリ陰性。

	# of patients	Overall survival (OS)			Interaction P	Relapse free survival (RFS)			Interaction P
		Hazard Ratio	95% CI			Hazard Ratio	95% CI		
Age					0.060				0.074
<65	188	0.966	0.545	1.710		1.004	0.613	1.778	
≥65	303	0.488	0.304	0.784		0.577	0.377	0.882	
Sex					0.086				0.193
Male	329	0.743	0.496	1.115		0.815	0.560	1.186	
Female	162	0.378	0.186	0.770		0.506	0.271	0.946	
Stage (TNM7)					0.357				0.332
IB	116	0.327	0.097	1.101		0.319	0.095	1.071	
IIA	86	0.555	0.198	1.553		0.814	0.346	1.914	
IIB	116	1.063	0.544	2.078		1.111	0.579	2.129	
IIIA	65	0.407	0.140	1.180		0.370	0.143	0.960	
IIIB	64	0.525	0.241	1.141		0.647	0.314	1.336	
IIIC	44	0.417	0.167	1.041		0.541	0.239	1.223	
Modality					0.393				0.306
S-1	176	0.478	0.270	0.847		0.533	0.321	0.887	
Surgery only	315	0.658	0.421	1.029		0.755	0.498	1.145	
S-1					0.158				0.049
Full	82	0.771	0.334	1.776		0.938	0.446	1.973	
Reduced	94	0.335	0.152	0.738		0.341	0.167	0.696	
PD-L1					0.107				0.016
Positive	152	0.879	0.499	1.548		1.149	0.683	1.935	
Negative	339	0.477	0.303	0.751		0.508	0.335	0.771	
CD4 T-cells					0.708				0.895
Positive	120	0.670	0.319	1.407		0.715	0.363	1.407	
Negative	371	0.568	0.380	0.849		0.673	0.466	0.972	
CD8 T-cells					0.106				0.429
Positive	252	0.778	0.493	1.226		0.778	0.506	1.198	
Negative	239	0.427	0.244	0.746		0.591	0.364	0.959	
TLC					0.718				0.573
Positive	252	1.069	0.763	1.498		0.858	0.728	1.465	
Negative	239	1.020	0.729	1.427		0.931	0.658	1.317	

図2：サブグループ解析を用いたヘリコバクター・ピロリ感染によるハザード比と交互作用の検討

ヘリコバクター・ピロリ感染の有無によって、全生存率および無再発生存率のハザード比の比較と交互作用の検討を行いました。無再発生存期間での検討では S-1 の投与量 ( $P=0.049$ ) と PD-L1 発現レベル ( $P=0.016$ ) において交互作用が認められました (赤字)

の部分)。

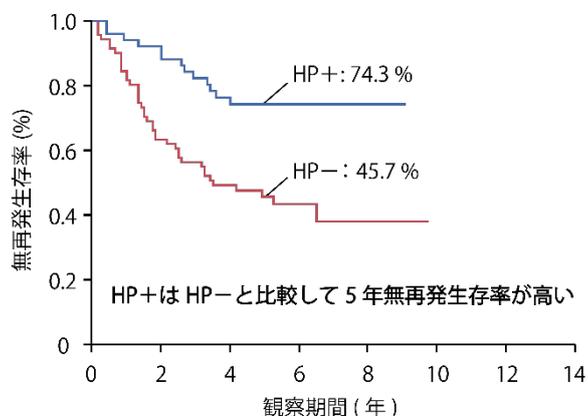


図 3： PD-L1 陰性かつ術後補助化学療法を受けた群の無再発生存率

PD-L1 陰性かつ術後補助化学療法を受けた群に絞ると、ヘリコバクター・ピロリ陽性群がヘリコバクター・ピロリ陰性群に比べ術後5年後の無再発生存率が 28%高値であることがわかりました。HP+, ヘリコバクター・ピロリ陽性；HP-, ヘリコバクター・ピロリ陰性。

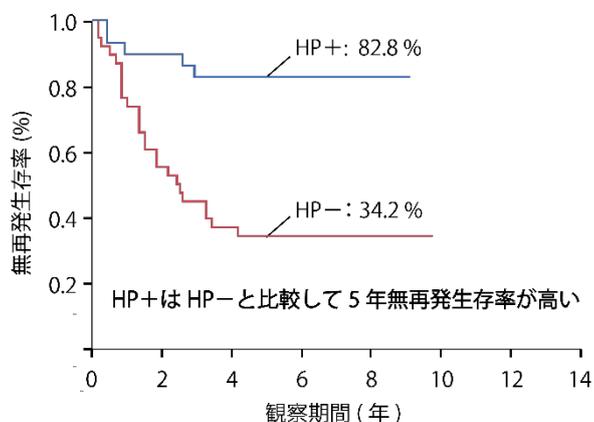


図 4： PD-L1 陰性かつ用量を減量した術後補助化学療法を受けた群の無再発生存率

PD-L1 陰性かつ用量を減量した術後補助化学療法を受けた群に絞ると、ヘリコバクター・ピロリ陽性群がヘリコバクター・ピロリ陰性群に比べ術後5年後の無再発生存率が 48%高値であることがわかりました。HP+, ヘリコバクター・ピロリ陽性；HP-, ヘリコバクター・ピロリ陰性。