

機関番号：74314  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2008～2010  
 課題番号：20591584  
 研究課題名（和文） 消化器癌化学療法とがんワクチン療法におけるストレス誘導蛋白発現の意義  
 研究課題名（英文） Stress-inducible protein expression in chemotherapy and cancer vaccine therapy in gastrointestinal cancer  
 研究代表者  
 上田 修吾（UEDA SHUGO）  
 財団法人田附興風会・医学研究所 第1 研究部・主任研究員  
 研究者番号：80372580

## 研究成果の概要（和文）：

導入化学療法で腫瘍縮小した胃癌患者は、治療前胃癌検体中の抗癌剤 5-FU 代謝酵素 thymidylate synthase (TS), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)発現が低い傾向を認めた。ストレス誘導蛋白チオレドキシンの血清中濃度は抗癌剤投与 1-2 日後に増加したため、腫瘍崩壊との相関が示唆された。がんワクチン投与により腫瘍抗原特異的抗体値上昇を認めたが、血清中チオレドキシンの値は、腫瘍増大期に一致して上昇したため、抗腫瘍作用のサロゲートマーカーとなる可能性が示唆された。

## 研究成果の概要（英文）：

We found that advanced gastric cancer responded to chemotherapy showed lower expression of 5-FU metabolism-related genes, such as thymidylate synthase (TS) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD). Serum levels of thioredoxin, a stress-inducible protein, in advanced cancer patients increased one or two days after injection of anti-cancer drugs, which suggests that the serum levels may correlate with tumor decay. Advanced esophageal cancer patients treated with cancer vaccine showed increased titer of cancer antigen-specific antibody. Serum thioredoxin during cancer vaccine therapy increased along with tumor growth, suggesting that the serum levels may develop to be a novel surrogate marker of tumor volume.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：抗癌化学療法、がんワクチン療法、消化器癌、チオレドキシンの血清中濃度、がんワクチン療法による腫瘍崩壊との相関、がんワクチン療法による抗体値上昇、腫瘍増大期に一致して上昇したため、抗腫瘍作用のサロゲートマーカーとなる可能性が示唆された。

## 1. 研究開始当初の背景

進行消化器癌に対しては、一般に抗癌化学療法が実施されるが、当施設では積極的に術前化学療法を実施している。さらに手術、抗癌化学療法、放射線等の標準治療に抵抗性になった後には、がんワクチン療法臨床研究を実施している。

抗酸化作用をするチオレドキシンは、ストレスで誘導されるだけでなく、アポトーシス経路を制御することが明らかになっており、抗癌化学療法療法、またワクチン療法中に体内で変動することが予想される。癌治療における個別化のため、新規サロゲートマーカー開発が求められている。

## 2. 研究の目的

アポトーシスシグナルを制御するストレス誘導性蛋白質に着目し、消化器癌臨床サンプルを用いて、抗癌剤感受性因子、予後規定因子を明らかにするとともに、がんワクチン療法における抗腫瘍免疫との関連、特に新規サロゲートマーカーとなりうる可能性を検討することを目的とする。

## 3. 研究の方法

進行胃癌で術前化学療法症例を対象に、治療開始前に内視鏡下生検を実施し、癌組織を採取、RNA Later 液内で後の解析まで凍結保存した。RNeasy kit を用いて RNA を抽出し、5-FU 代謝系遺伝子発現を調べた。

消化器癌化学療法の前後で採血、血清を分離保存した。

癌抗原 NY-ESO-1 または HER2 を発現する標準治療抵抗性進行再発食道癌患者を対象に、がんワクチン療法臨床試験を実施した。コレステリルプルラン(CHP)を含む2種類の混合蛋白ワクチン CHP-NY-ESO-1, CHP-HER2 にアジュバントとして OK432

を混合して2週毎に皮下注射した。投与直前に採血し、血清、末梢血単核球を分離凍結保存した。

## 4. 研究成果

進行度4期胃癌に対し、化学療法未実施であった症例は実施群に比べ予後不良であった。4期規定因子が複数有する群は単独のみの群より予後不良であった。S-1/シスプラチン併用術前化学療法施行例は、胃癌原発巣の縮小ばかりでなく、腹膜播種転移の消失を認める症例もあり、予後改善効果を認めた(英文論文発表; Okabe et al)。進行胃癌に対し術前化学療法を実施したが、その後手術は安全に実施することができた。術前化学療法前の癌組織 RNA を用いた検討では、抗癌剤治療で縮小効果を有する症例は5-FU 代謝酵素 thymidylate synthase (TS), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)の発現が低い傾向を認めた。

消化器癌化学療法の経過中の血清チオレドキシシン値は、抗癌剤投与1-2日後に高値を示したが、同値は抗腫瘍作用による腫瘍崩壊と相関する可能性が示唆された。

進行食道癌に対するがんワクチン療法臨床研究は、安全に施行された。注射局所皮膚に発赤を認めたが、他に重篤な有害事象を認めなかった。ワクチン投与結果、血清中 NY-ESO-1 に対する抗原特異的抗体値上昇を認め、ワクチンによる抗腫瘍免疫誘導が確認された(英文論文発表; Aoki et al)。これら患者の血清チオレドキシシン値は腫瘍増大期に一致して著明に上昇を認めたことより、ワクチンによる抗腫瘍作用のサロゲートマーカーとなりうる可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

1. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for Detecting Lymph Node Metastasis of Rectal Cancer  
Mizukami Y, Ueda S, Mizumoto A, Sasada T, Okumura R, Kohno S, Takabayashi A  
World J Surg. 2011 Apr;35(4):895-899. 査読有
2. 肝内胆管癌との鑑別を要した胆管内進展を伴った異時性の結腸癌肝転移の1例  
多田正晴、寺嶋宏明、井上善景、中西保貴、門野賢太郎、吉村弥緒、吉田昌弘、吉富摩美、橋田裕毅、上田修吾、尾崎信弘、坂下裕美、弓場吉哲  
胆と脾、2011 32(1): 99-104 査読有
3. 気道ステント、食道ステントを挿入し長期生存を認めた進行食道癌の1例  
小山幸法、上田修吾、金井陸行、弓場吉哲、伊藤僚子、高林有道  
日本消化器外科学会雑誌、43, 790-795, 2010 査読有
4. Induction Chemotherapy with S-1 Plus Cisplatin Followed by Surgery for Treatment of Gastric Cancer with Peritoneal Dissemination.  
Okabe H, Ueda S, Obama K, Hosogi H, Sakai Y.  
Ann Surg Oncol. 16 (12): 3227-3236, 2009 査読有
5. Antibody responses against NY-ESO-1 and HER2 antigens in patients vaccinated with combinations of cholesteryl pullulan (CHP)-NY-ESO-1 and CHP-HER2 with OK-432.  
Aoki M\*, Ueda S\*, Nishikawa H, Kitano S, Hirayama M, Ikeda H, Toyoda H, Tanaka K, Kanai M, Takabayashi A, Imai H, Shiraishi T, Sato E, Wada H, Nakayama E, Takei Y, Katayama N, Shiku H, Kageyama S. (\*The

first two authors contributed equally to this study.)

Vaccine 27(49): 6854-6861, 2009 査読有

6. S-1/CDDP 術前化学療法中に重篤な骨髄抑制を生じた進行胃癌の1例  
上田修吾、吉田昌弘、橋田裕毅、多田正晴、高林有道、金井陸行  
癌と化学療法. 35(9):1577-81, 2008 査読有
7. Nephronophthisis complicated with hepatic fibrosis: an autopsy case with rupture of the splenic artery after renal transplantation.  
Tsukamoto T, Tanaka M, Komiya T, Ueda S, Takasu K, Takahara S, Koizumi A, Muso E.  
Clin Exp Nephrol.12(1):82-8, 2008 査読有

[学会発表] (計25件)

1. 胸腔鏡・腹腔鏡補助下食道亜全摘出術後横隔膜ヘルニアを生じた一例  
吉村弥緒、上田修吾、井上善景、門野賢太郎、吉田昌弘、吉富摩美、野村明成、橋田裕毅、寺嶋宏明、尾崎信弘  
第71回日本臨床外科学会総会(横浜)、2010.11.21-23.
2. 進行再発食道癌に対するがんワクチン療法臨床試験  
上田修吾、青木雅敏、平山倫子、櫻井恵理子、寺嶋宏明、尾崎信弘、西川博嘉、珠玖洋、影山慎一  
第48回日本癌治療学会学術集会(京都)、2010.10.28-30.
3. 胃内発育型GISTに対する腹腔鏡・内視鏡合同胃局所切除(LECS: Laparoscopic Endoscopy Cooperative Surgery)の経験5例  
吉富摩美、上田修吾、井上善景、宮内雄也、門野賢太郎、吉村弥緒、吉田昌弘、野村明成、橋田裕毅、寺嶋宏明、尾崎信弘  
第23回日本内視鏡外科学会総会(横浜)、2010.10.18-20.

4. 当院における GIST の治療戦略  
吉田昌弘、上田修吾、井上善景、服部健吾、門野賢太郎、吉村弥緒、吉富摩美、野村明成、橋田裕毅、寺嶋宏明、尾崎信弘  
第 18 回日本消化器関連学会週間（横浜）、2010. 10-13-15.
5. 癌ワクチンと抗癌剤治療により長期生存が得られた進行食道癌症例  
上田修吾  
第 64 回日本食道学会学術総会（久留米）、2010. 8. 31. -9. 1.
6. 高度進行胃癌における S-1/CDDP 併用導入化学療法の有効性  
上田修吾、井上善景、宮内雄也、門野賢太郎、吉村弥緒、吉田昌弘、吉富摩美、野村明成、橋田裕毅、寺嶋宏明、尾崎信弘  
第 65 回日本消化器外科学会定期学術総会（下関）、2010. 7. 14-16.
7. Early outcome of phase II study of preoperative chemotherapy (CX) with S-1 plus cisplatin for Stage IV gastric cancer (St. IV GC)  
S Satoh, H Okabe, S Teramukai, S Hasegawa, N Ozaki, S Ueda, A Tsuji, S Sakabayashi, Y Sakai  
American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2010 (Chicago, USA), 2010.6.4-8.
8. Stage IV 胃癌に対する術前導入化学療法と手術療法の意義  
上田修吾、吉田昌弘、宮内雄也、吉村弥緒、吉富摩美、多田正晴、橋田裕毅、寺嶋宏明、尾崎信弘  
第 110 回日本外科学会定期学術総会（名古屋）、2010. 4. 8-10.
9. 術前胃粘膜病変を認めなかった胃癌の一例  
吉村弥緒、上田修吾、尾崎信弘、宮内雄也、中西保貴、吉田昌弘、吉富摩美、多田正晴、橋田裕毅、寺嶋宏明  
第 82 回日本胃癌学会総会（新潟）、2010. 3. 3-5.
10. 胃癌 Stage 4 切除例についての検討  
吉田昌弘、上田修吾、宮内雄也、中西保貴、吉村弥緒、吉富摩美、多田正晴、橋田裕毅、寺嶋宏明、尾崎信弘  
第 82 回日本胃癌学会総会（新潟）、2010. 3. 3-5.
11. 腹膜播種転移を有する進行胃癌における導入化学療法の有効性  
上田修吾、宮内雄也、中西保貴、吉田昌弘、吉村弥緒、吉富摩美、多田正晴、橋田裕毅、寺嶋宏明、尾崎信弘  
第 82 回日本胃癌学会総会（新潟）、2010. 3. 3-5.
12. Stage III 胃癌に対する術前・術後化学療法の有効性に関する検討  
上田修吾、園田真理、中西保貴、吉村弥緒、高橋英雄、吉田昌弘、吉富摩美、多田正晴、橋田裕毅、寺嶋宏明、尾崎信弘  
第 47 回日本癌治療学会総会（横浜）、2009. 10. 22-24.
13. OK-432 を用いた CHP-NY-ESO-1 蛋白ワクチンにより誘導された CD4+T 細胞の解析  
平山倫子、西川博嘉、堀 早穂子、井口晶子、青木雅俊、上田修吾、影山慎一、珠玖 洋  
第 68 回日本癌学会学術総会（横浜）、2009. 10. 1-3.
14. 内視鏡的治療に抵抗性を示した胃軸捻転症の 2 例  
中西保貴、上田修吾、園田真理、吉田昌弘、小山幸法、郡司周太郎、多田正晴、橋田裕毅、寺嶋宏明、尾崎信弘  
第 64 回日本消化器外科学会定期学術総会（大阪）、2009. 7. 16-18.

15. 癌ワクチンと抗癌剤治療により長期生存が得られた進行食道癌症例  
上田修吾、中西保貴、寺嶋宏明、尾崎信弘  
第64回日本消化器外科学会定期学術総会(大阪)、2009. 7. 16-18.
16. 多発肝動静脈瘻に併発した急性胆のう炎の一例  
中西保貴、上田修吾、園田真理、吉村弥緒、高橋英雄、吉田昌弘、吉富摩美、多田正晴、橋田裕毅、寺嶋宏明、尾崎信弘  
第21回日本肝胆膵外科学会・学術集会(名古屋)、2009. 6. 10-12.
17. 切除不能・再発進行胃癌における二次化学療法の検討:paclitaxel と CPT-11 を比較して  
中西保貴、上田修吾、園田真理、吉田昌弘、小山幸法、郡司周太郎、多田正晴、橋田裕毅、寺嶋宏明、尾崎信弘  
第109回日本外科学会定期学術総会(福岡)、2009. 4. 2-4.
18. Stage 3 胃癌に対する術前・術後補助化学療法の有効性に関する検討  
上田修吾、園田真理、中西保貴、吉田昌弘、小山幸法、郡司周太郎、多田正晴、橋田裕毅、寺嶋宏明、尾崎信弘  
第109回日本外科学会定期学術総会(福岡)、2009. 4. 2-4.
19. Stage 4 胃癌に対する術前化学療法の適応に関する検討  
上田修吾、園田真理、中西保貴、吉田昌弘、小山幸法、郡司周太郎、多田正晴、橋田裕毅、寺嶋宏明、尾崎信弘  
第81回日本胃癌学会総会(東京)、2009. 3. 4-6.
20. S-1 化学療法施行胃癌症例における second line 化学療法についての検討  
中西保貴、上田修吾、園田真理、吉田昌弘、小山幸法、郡司周太郎、多田正晴、橋田裕毅、寺嶋宏明、尾崎信弘  
第46回日本癌治療学会総会(名古屋)、2008. 10. 30-11. 1.
21. 食道癌に対する混合ワクチン CHP-NY-ESO-1・CHP-HER2 の安全性と免疫反応  
青木雅俊、上田修吾、西川博嘉、平川倫子、北野滋久、池田裕明、金井陸行、高林有道、佐藤永一、竹井謙之、片山直之、珠玖 洋、影山慎一  
第67回日本癌学会学術総会(名古屋)、2008. 10. 28-30.
22. 食道癌の放射線療法、化学療法と外科療法の関係 進行食道癌治療における術前化学療法の有効性の検討  
郡司周太郎、上田修吾、小山幸法、金井陸行、高林有道  
第63回日本消化器外科学会定期学術総会(札幌)、2008. 7. 16-18.
23. 進行食道癌に対する 5-FU/CDDP 併用術前化学療法の有効性に関する検討  
上田修吾、金井陸行、小山幸法、郡司周太郎、高林有道  
第62回日本食道学会学術総会(東京)、2008. 6. 21-22.
24. 癌に対する分子標的治療の最先端 進行・再発食道癌に対するがんワクチン療法の試み  
上田修吾、金井陸行、高林有道  
第108回日本外科学会定期学術集会(長崎)、2008. 5. 15-17
25. Combination cancer vaccine of CHP-NY-ESO-1 and CHP-HER2 with immuno-adjuvant, OK-432, for chemorefractory metastatic or recurrent esophageal cancer patients  
Shugo Ueda, Masatoshi Aoki, Hiroyoshi

Nishikawa, Michiko Hirayama, Shigehisa  
Kitano, Eriko Hayashi, Michiyuki Kanai,  
Arimichi Takabayashi, Hiroshi Shiku,  
Shinichi Kageyama

99th AACR Annual Meeting 2008 (San  
Diego, USA), 2008.4.12-16.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

上田 修吾 (UEDA SHUGO)

財団法人田附興風会・医学研究所 第1研  
究部・主任研究員

研究者番号：80372580