

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 9 月 30 日現在

機関番号：74329

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460784

研究課題名(和文) インターフェロン産生能の低下と病気の発症：どちらが原因で結果か

研究課題名(英文) Relationship between a decrease in interferon producing ability and the onset of diseases

研究代表者

宇野 賀津子 (Uno, Kazuko)

公益財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター・その他部局等・研究員

研究者番号：50211082

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：経時的IFN産生能値を、がん履歴のある人と無い人に分け、がん罹患患者をさらに5年生存者と5年以内死亡者とを分けて解析した。平均値は、健常人とがん5年生存者では差がなく、5年以内死亡者は有意に低かった。これらの結果は、IFN産生能検査ががんの予後予測に有用であることを示している。また、福島県南相馬市の仮設住宅に住む住民の検診でIFN産生能検査を実施、家族構成や趣味、活動性、社会的状況がIFN産生能と関連している事を明らかにした。特に幾つかの項目では男性と女性とで異なった傾向が認められ、社会的支援のあり方を考える上でIFN産生能検査は重要な情報をもたらす可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study compares the individual mean IFN production value of more than 5 times measurements among healthy subjects, cancer survivors over 5 years and cancer survivors less than five years. The mean IFN value in patients who survived cancer for more than five years was significantly higher than in short survivors and was similar to IFN levels in healthy subjects. These results suggest that IFN production tests are useful to make prognostic predictions for cancer patients. As part of an initiative to provide health support to residents in Fukushima, evacuees living in temporary houses were given blood tests including IFN production test, and were asked to complete lifestyle related questionnaires. We found a correlation between IFN production ability and psychological well-being; this correlation differed between males and females. Our study also highlighted areas where residents need more individualized support.

研究分野：免疫学

キーワード：インターフェロン産生能 免疫機能検査 がん長期生存者 がん 福島 仮設住宅住民 男女差 予後予測

## 1. 研究開始当初の背景

(公財)ルイ・パストゥール医学研究センターでは1986年の創立以来、会員や種々の疾患患者にインターフェロン(IFN)産生能検査を実施し、その結果は延べ2万人近く蓄積されている。その中で、5回以上の測定結果が保管されている人が延べ約1万人で、長い人で約30年に渡る免疫検査の結果が、血液検査結果と共にデータベース化されている。我々はすでに、がんや糖尿病を発症すると、IFN産生能の低下が認められること<sup>1)</sup>、特にC型肝炎患者ではIFN産生能低値群で、3年以内のがん発症が有意に見ついている事を報告している<sup>2)</sup>。今回はIFN産生能の長期的経時的結果の解析により、早期に疾患発症リスクあるいはがんの予後を予測できないかと考えた。さらに検診にIFN産生能検査を組み込むことにより、より早期、あるいはきめ細やかな健康管理支援に繋がる情報が得られないか、検証した。

## 2. 研究の目的

IFN産生能の長期的経時的結果の解析により、早期に疾患発症リスクあるいはがんの予後を予測できないかと考えた。さらに検診にIFN産生能検査を組み込むことにより、より早期、あるいはきめ細やかな健康管理支援に繋がる情報が得られないか、検証した。

## 3. 研究の方法

(公財)ルイ・パストゥール医学研究センターで1986年から蓄積されているIFN産生能検査の経時的結果を整理した。5回以上測定した人を抽出し、がん罹患患者と非罹患患者とにわけた。データベースは延べ9790件、がん履歴の無い人(C型肝炎、糖尿病等を含む)は357件、がんで5年生存者は92件、5年以内に亡くなった人は112件、追跡出来なかったがん患者は62件であった。

また、2015年7月に福島県南相馬市および相馬市にすむ9カ所の仮設住宅住民を対象として、アンケートと一般検診にIFN産

生能検査を加え実施した。この研究に関しては、(公財)ルイ・パストゥール医学研究センターおよび南相馬市立病院の倫理委員会の承認を得て実施した。

IFN産生能は、患者から静脈血を5mLへパリン採取し、採血後8時間以内に500HA/ml Sendai virus (HVJ)にて刺激し、20時間後に上清を採集し、その中のIFN活性をbioassayにて測定した。なお、この場合産生されるIFNは主としてIFN- $\alpha$ であった<sup>1)</sup>。

IFN産生能値は対数変換の後、JMP9.0を用いて統計的処理を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 長期検診者のがん履歴と免疫機能

ルイ・パストゥール医学研究センターのデータベースから5回以上IFN産生能検査を受けた人を対象とし、がん履歴の無い人、がん履歴のある患者を更に5年以上生存者と、5年以内死亡者にわけその産生能の平均値をもとめた。結果を図1に示す。図からも明らかなようにがんが発見されて後、5年以上生存した方のIFN産生能の平均値は、5年以内に死亡した方のそれより有意に高く、がん履歴のない方の平均値と同じレベルであった。

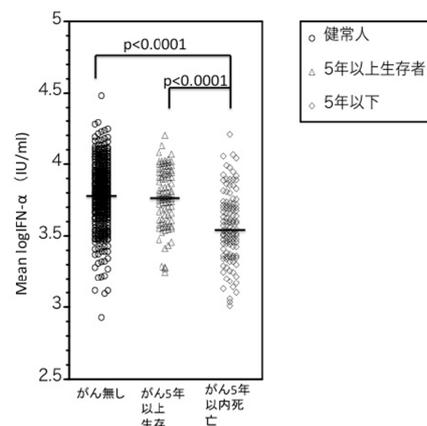


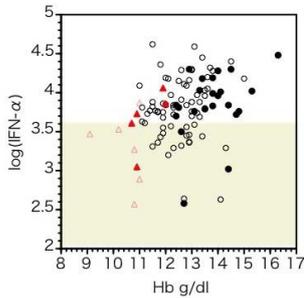
図1 がん履歴なし者とがん患者の平均IFN産生能値

(2) 福島仮設住宅住民の社会的状況とIFN産生能

IFN 産生能検査を受けた仮設住宅住民は、女性 77 名、男子 22 名であった。平均年齢は女性 71.2±1.2 歳、男性 73.7±2.0 歳であった。logIFN 産生能は女性 log3.76±log0.05 男性 log3.83±log0.08 と、男女間に有意差はなかった。

### (3) 仮設住宅住民の血液検査結果と IFN 産生能

Hb 値と IFN 産生能をプロットした(図 2)。Hb 11g/dl 以下の方では、IFN 産生能低値群(これまでの研究から、ここでは 4000IU/ml 以下を低値群とした)が多く認められた。貧血による IFN 産生能低下はこれまでの研究結果とも一致する。



○女性、●男性：正常  
△女性、▲男性：Hb評価要注意

図 2 Hb 値と IFN 産生能

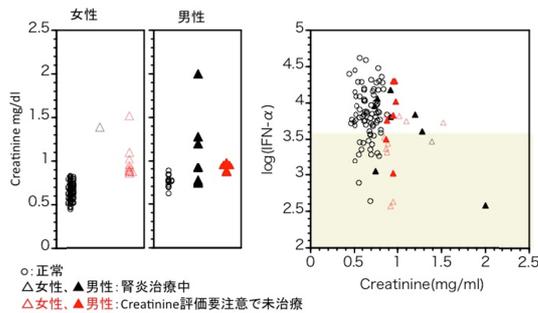


図 3 HbA1c 値と IFN 産生能

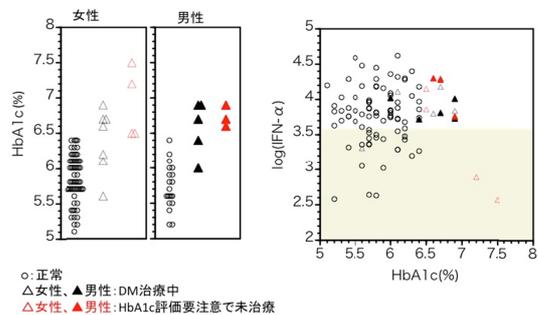


図 4 Creatinine 値と IFN 産生能

また、糖尿病の指標である HbA1c 値について

でも検討した(図 3)。特に HbA1c 高値で未治療の方の IFN 産生能値の低下が認められた。一方、クレアチニン値から要注意を指摘されている人の一部で、IFN 産生能低下が認められた。IFN 産生能低下は、感染症重傷化リスクやがん発症のリスクが高いと懸念されるので、引き続き経過観察が必要である<sup>3,4)</sup>。

### (4) 仮設住宅住民のアンケート結果と IFN 産生能

今回の検診時にはあわせて生活状況においてもアンケートを実施した。現在治療を受けている疾患による IFN 産生能の低下は認められなかったが、生活状況との関連が認められた。

Q. あなたの心配事や愚痴をきいてくれる人はいますか、Q. 反対にあなたが愚痴を聞いてあげる人はいますかに対して、その相手を配偶者とした人で、IFN 産生能に男女差が認められた。女性は配偶者をあげた人はむしろ IFN 産生能は低く、一方男性では、配偶者が愚痴をきいてくれる、また配偶者の愚痴がきける人は有意に高かった。(図 5)

一方、女性では、別居の子どもが愚痴の対象となるケースでは、有意に IFN 産生能は低値であったが、男性では特に有意差は認められなかった。(図 5)

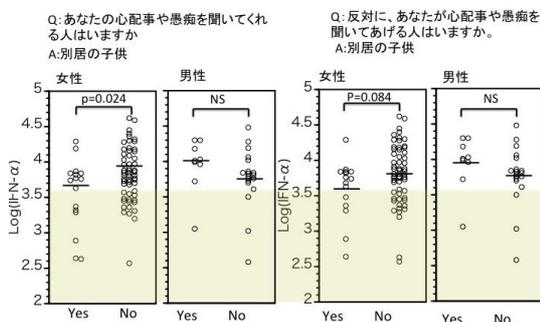
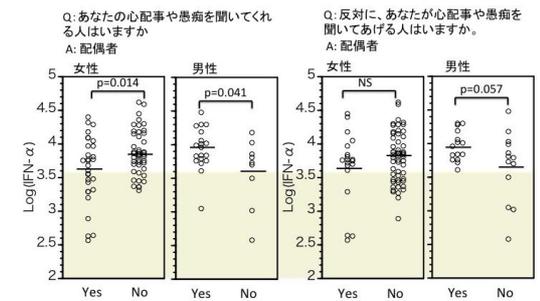


図 5 愚痴の相手と IFN 産生能

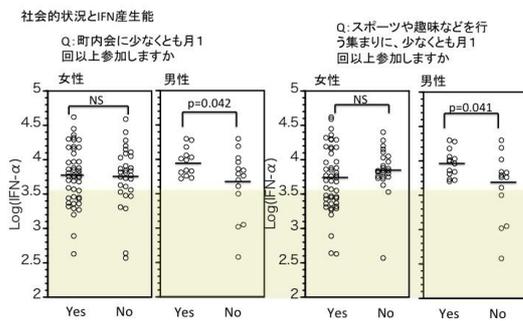


図6 社会的活動状況と IFN 産生能

データは示さないが、女性では家族数が多い方が IFN 産生能は高く、特に孫と同居している人は、有意に高かった。

さらに、住民会に月に一度以上の参加や趣味の有無について尋ねたところ、男性では有りと答えた人の方が有意に産生能は高かったが、女性では差が無かった。(図6)

以上の結果は、IFN 産生能は基礎疾患との関連以上に、住民の社会的状況をよく反映している可能性が示唆された。また、これらの結果は、仮設住民の支援を考えると、男女別の取り組みが必要な事を示唆していた。

#### (5) 結語

今回のがん罹患しなかった人と、がんを罹患した人の比較の結果は、がん罹患の有無よりも5年生存率で IFN 産生能値は、大きく違うことを明らかにした。現段階でのデータベースではがん発見前から、その後のフォローが来ている人数が35名程度で、がん発見前後の免疫機能の変化が現段階では、統計的解析には不十分であった。今後さらに継続的にこの命題については考えつつ、データを蓄積し研究を進めていく予定である。

一方、南相馬市の仮設住宅住民を対象とした検診結果は、抱えている疾患のみならず、住民の置かれている状況と免疫機能がある程度相関している可能性を示唆した。またすでに治療を受けている人よりも、未治療の方で IFN 産生能低下の傾向が認められた。最初の命題「インターフェロン産生能の低下と病気の発症：どちらが原因で結果か」に、現段階では答となるものではないが、今回 IFN 産生能の低下が認められた人達へのきめ細やかな支援の中で、命題の回答も見えてくるものと期待される。

#### (6) 引用文献

1. Uno, K., Nakano, K., et al. (1996) The determination of IFN(- ) producing capacity in

patients with various diseases and healthy persons using whole-blood cultures. *J. IFN Cytokine Res.* 16, 911-918.

2. Uno K, Suginoshita Y, et al. Impairment of IFN- $\alpha$  production capacity in patients with hepatitis C virus and the risk of the development of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, 46,7330-7334, 2005

3. Shirakawa, K., K. Uno, T. et al. (2002) Correlation between the severity of clinicopathological parameters and whole blood interferon-alpha production capacity in active phase IgA nephropathy patients. *Nephron* 90:24-30

4. Tominaga M, Uno K, et al. Association between capacity of interferon-alpha production and metabolic parameters. *J Interferon Cytokine Res.* 2010 Jun; 30(6) :451-4.

### 5 . 主な発表論文等〔雑誌論文〕(計 15 件)

1. Uno K, Yagi K, et al. IFN production ability and healthy ageing: mixed model analysis of a 24 year longitudinal study in Japan. *BMJ Open.* 2013 Jan 11;3(1).

2. Kudo D, Uno K, et al. Low-dose Interferon- $\alpha$  Treatment Improves Survival and Inflammatory Responses in a Mouse Model of Fulminant Acute Respiratory Distress Syndrome. *Inflammation.* 2013 Feb 14.

3. Ishikawa T, Uno K, et al. Whole blood interferon- $\gamma$  levels predict the therapeutic effects of adoptive T-cell therapy in patients with advanced pancreatic cancer.

*Int J Cancer.* 2013 Feb 19.

4. Aihara K, Uno K et al. Impaired endothelium-dependent vasodilator response in patients with pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2013 Feb;107(2):269-75.

5. S-Nakazawa J S, Uno K, et al. Comparative evaluation of the effects of treatment with

tocilizumab and TNF- $\alpha$  inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients *Arthritis Research & Therapy* 2013, 15:R141

6. Ishikawa T, Uno K, et al. T Phase I clinical trial of fibronectin CH296-stimulated T cell therapy in patients with advanced cancer. *PLoS One*. 2014 Jan 31;9(1)

7. Tanabe N, Uno K et al. Thioredoxin-1 protects against neutrophilic inflammation and emphysema progression in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *PLoS One*. 2013 Nov 11;8(11)

8. Kasuno K, Uno K, et al. Renal redox dysregulation in AKI: application for oxidative stress marker of AKI. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Dec 15;307 (12):F1342-51.

9. 宇野賀津子 「低線量放射線を超えて」に込めたる想い：福島は第二のチェルノブイリにはならない *日本原子力学会誌* 2014 56, 15-18

10. 宇野賀津子 低線量放射線の影響と食の重要性 *日本原子力学会誌* 57,15-18 2014

11. Ikezoe K, Uno K, et al. Bone mineral density in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2015 Sep;109(9):1181-7

12. Sokai A, Uno K et al. Matrix metalloproteinase-10: a novel biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2015 Sep 29;16:120.

13. Sato K, Uno K et al. *Cryptococcus neoformans* Infection in Mice Lacking Type I Interferon Signaling Leads to Increased Fungal Clearance and IL-4-Dependent Mucin Production in the Lungs. *PLoS One*. 2015 Sep 18;10(9)

14. Uno K, Yagi K et al. Pretreatment Prediction of Individual Rheumatoid Arthritis Patients' Response to Anti-Cytokine Therapy Using Serum Cytokine/Chemokine/Soluble Receptor Biomarkers. *PLoS One*. 2015 Jul 15;10(7)

15. Ikezoe K, Uno K et al Aquaporin-3 potentiates allergic airway inflammation in ovalbumin-

induced murine asthma *Sci Rep*. 2016 May 11;6:25781 *Scientific Reports*

〔学会発表〕(計 17 件)

- 2013.5.20 Uno K, Yagi K, Aoyagi N, Tanigawa M, Yoshizaki K. Comparison of serum cytokine/chemokine level in healthy individuals, influenza and Castleman's disease patients: Using beads based multi-plex assay to determine diseases specific cytokine/chemokine pattern. 第 78 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 東京
- 2013.6.28 宇野賀津子他 低線量放射線の生体への影響克服への道：抗酸化食を実感する学習会の試み 第 13 回抗加齢医学会総会 (横浜)
- 2013.9.29-10.3 Uno K, Yagi K, et al Outcome of naïve Actemura therapy in patients with Rheumatoid Arthritis using multi-plex Analysis. *Cytokines 2013: From Molecular Mechanisms to Human Disease* サンフランシスコ、米国
- 2013.11.26 Uno K. Reducing the effects of low-dose radiation: the importance of immune ability and eating wisely. JICC Seminar, Shinagawa Conference Center.
- 2013.12.11-12 Uno K, et al Different serum cytokine/chemokine fluctuations in Rheumatoid Arthritis and Multicentric Castleman's Disease before and after Tocilizumab therapy 第 42 回日本免疫学会 幕張メッセ
- 2014.6.7-8 宇野賀津子他 抗加齢医学を取り入れた東日本大震災・福島原発事故被災者支援策の提案 第 14 回抗加齢医学会大阪
- 2014.6.19-20 宇野賀津子他リウマチと多中心型キャスルマン病のトシリズマブ治療前後のサイトカイン・ケモカインの変動の差異 第 79 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 北海道
- 2014.10.26-29 Uno K, Yagi K, et al Poor outcome in Biologic non-naïve rheumatoid arthritis patients switching from etanercept to tocilizumab therapy. The International Cytokine and Interferon Society 2014 Annual Meeting:

Melbourne, Australia

9. 2014.12.10-12 Uno K, et al. Poor outcome in Biologic non-naïve rheumatoid arthritis patients switching from etanercept to tocilizumab therapy

日本免疫学会 京都国際会議場

10. 2015.5.29-31 宇野賀津子 抗加齢医学を取り入れた、東日本大震災・福島原発事故被災者支援策の提案 第15回日本抗加齢医学会総会 福岡

11. 2015.7.17-18 宇野賀津子、八木克己他 多項目サイトカイン・ケモカイン・可溶性受容体測定によるリウマチ抗体療法選択のバイオマーカーの探索 第80回日本インターフェロン・サイトカイン学会 東京工業大学

12. 2015.7.31 宇野賀津子「低線量放射線を超えて～福島で健康に生きていくために～」原子力学会シンポジウム 郡山

13. 2015.10.11 Uno K, Yagi K et al Pretreatment Prediction of Individual Rheumatoid Arthritis Patients' Response to Anti-Cytokine Therapy Using Serum Cytokine/Chemokine/Soluble Receptor Biomarkers. Cytokines, Bamberg, Germany

14. 2015.11.18 Uno K, et al Is it possible to predict rheumatoid arthritis patients' response to anti-cytokine therapy using serum cytokine/chemokine/soluble receptor biomarkers before they are treated? 第44回免疫学会学術集会 札幌

15. 2015.11.18 Yoshizaki K, Uno K Opposite role of soluble forms of IL-6 receptor system, sIL-6R and sgp130, on the regulation of inflammatory status in rheumatoid arthritis 第44回免疫学会学術集会 札幌

16. 2016.5.13-14 宇野賀津子、八木克己、他 福島県南相馬・相馬地域仮設住宅の健康に関する仮設懇談会と検診の取り組み：IFN-α産生能検査から見えて来たもの 第81回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 長崎

17. 2016.6.10-12 宇野賀津子、八木克己、他 福島県南相馬・相馬地域仮設住宅の健康に関する仮設懇談会と検診の取り組み：IFN-α産

生能検査から見えて来たもの 第16回日本抗加齢医学会総会 横浜

〔図書〕(計2件)

1. 宇野賀津子 「低線量放射線を超えて：福島・日本再生への提案」小学館新書 2013年8月刊
2. 宇野賀津子分担執筆「放射線必須データ32」田中司郎、角山雄一、中島裕夫、坂東昌子編 創元社 2016年3月刊

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

- ・2016年
- ・国際特許(PCT出願)
- ・発明の名称：「生物学的製剤による関節リウマチの治療効果を予測判定する方法」
- ・国名：PCT
- ・出願番号・出願日：PCT/JP2014/082061(平成26年12月4日)
- ・出願人：国立大学法人大阪大学

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

宇野 賀津子 (UNO KAZUKO)

レイ・パストゥール医学研究センター 基礎研究部 インターフェロン・生体防御研究室 室長

研究者番号：50211082

(2) 研究分担者

八木 克己 (YAGI KATSUMI)

レイ・パストゥール医学研究センター 基礎研究部 統計学研究室 研究室主任 研究員

研究者番号：90029728