

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26430148

研究課題名(和文)ハプトグロビン遺伝子多型によるがんペプチドワクチン投与患者の予後予測

研究課題名(英文) Haptoglobin polymorphism as a prognostic biomarker for peptide vaccine efficacy in cancer patients

研究代表者

七條 茂樹 (Shichijo, Shigeki)

久留米大学・がんワクチンセンター・准教授

研究者番号：30080592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：各種がんにおけるHpをELISAで、その血中サイトカイン10種類をLuminexで測定した。前立腺がん、胃がん、膀胱がん、尿路上皮がん、および食道がんのHpをそれぞれの中央値以上と未満の生存期間を比較したところ、それぞれ $P < 0.05$ で高値群の生存期間が短かった。一方で、胆道がん、肺がん、乳がん、脳腫瘍ではいずれも有意な差は認められなかった。HpのSNPsでは、Aタイプの生存期間はGタイプよりも短く、A/Gタイプは他と差が認められなかった。また、がん種や治療法の違いによる生存期間と関連するサイトカインが異なることが示唆された。

以上より、がん種によって血中Hp値が予後規定因子になることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Hp in various types of cancer, in plasma Cytokines measured by Luminex. Above the median for each Hp of prostate cancer, stomach cancer, bladder cancer and urinary tract cancer, and esophageal cancer and less than in survival compared each $P < 0.05$. On the other hand, showed no significant difference in the biliary tract cancer, lung cancer, breast cancer, brain tumors. In Hp SNPs, overall survival time of A type shorter than that of type G, while A/G type and other difference was recognized. In addition, cancer suggests that survival differences of species and treatment methods and related cytokines is different. More than cancer suggests that by plasma Hp becomes a prognostic factor.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：ハプトグロビン サイトカイン ペプチドワクチン SNPs がん

1. 研究開始当初の背景

ハプトグロビン (Hp) タンパク質は、肝実質細胞やリンパ節等の成熟顆粒白血球 (特に好酸球) で生合成されるヘモグロビン結合タンパク質で、急性期反応タンパク質の特性を有し、感染症、炎症、組織崩壊、悪性腫瘍等において、血清中で著しく増加することが報告されている (Langlois MR, Delanghe JR. Clin Chem. Oct;42(10):1589-600. 1996 Review.)。ハプトグロビン (Hp) 遺伝子発現は、ワクチンによる特異的なバイオマーカーに成り得ることが示唆された (Pang X et al, Cancer Immunol Immunother (2015) 64:1565-1573)。さらに、Hp 遺伝子の転写開始点から 55 塩基上流の rs5472 領域の一塩基多型 (SNPs) が、前立腺がんの免疫療法有効性に関連し、A/A タイプ患者が予後不良の傾向を示した (Araki H et al, Cancer Immunol Immunother 64:1565-1573, 2015)。

2. 研究の目的

他のがん種や他の治療法でも同様の傾向が認められるか否かの検証を目的とする。予後が悪い患者では Hp タンパク質の発現量が高く、膵臓がんではフコシル化 Hp (fHp) ががんマーカーとして報告されている。そこで、血清中の Hp のフェノタイプおよびフコシル化率を測定し、SNPs との関係および患者の予後との関連を調べる。さらに、Hp の腫瘍細胞増殖機能及び血管新生機能について、桂枝茯苓丸が Hp の活性を抑え得るか否か、同活性を有するアバチンやネクサバルと比較して調べ、ペプチドワクチンによる Hp 上昇症例の治療薬としての可能性を検討する。

3. 研究の方法

(1) fHp 定量用の ELISA システムの独自開発はバックグラウンドが高く時間がかかることが分かり、大阪大学教授の三善英知博士より測定キットを恵与いただき測定に用いた。

(2) ゲノム DNA の抽出: SNP 解析を行うために、各患者から採取されたヒト末梢血単核球を Trizol で処理し DNA を抽出する。回収したゲノム DNA 溶液を以下の DNA 塩基配列の決定に用いる。

標的塩基 Rs5472 がグアニン (G) かアデニン (A) かはダイレクトシーケンシング法で決定する。

標的塩基を含む領域を PCR 法で増幅: 94 で 3 分 94 で 30 秒 56 で 40 秒 72 で 80 秒を 35 サイクル繰り返した後、72 で 3 分間とする。なお、Hp-F1 primer の塩基配列は、tcagtgtcaccatgattatcca、Hp - R1 primer の塩基配列は、gatttaacacactaagccctttgg である。

(3) 血中液性因子の定量

Hp、BAFF、IL-21、Human IL-20 ELISA Ready-SET-GO! (eBioscience)、Human CXCL10/IP10 (R & D)、BAFF/BLYS/TNFSF13B QUANTIKINE EL (R & D)、TGF-BETA 1

QUANTIKINE ELISA KIT (R & D)、Human Cytokine 10-Plex Panel (GM-CSF、IFN-、IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-)、Cytokine Human 30-Plex Panel (Cytokines: GM-CSF、IFN-、IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-、IL-7、IL-2R、IL-1RA、G-CSF、IFN-、IL-12 (p40/p70)、IL-13、IL-15、IL-17; Chemokines: Eotaxin、IP-10、MCP-1、MIG、MIP-1、MIP-1、RANTES; Growth Factors: EGF、FGF-basic、HGF、VEGF (invitrogen) でそれぞれ測定した。

4. 研究成果

(以下、危険率 $P < 0.05$ の場合有意とした)

(1) 再燃前立腺がんの長期生存群 (N=18) と短命群 (N=18) の血清中 Hp およびフコシル化率の測定: fHp 量をワクチン投与前後と比較したところ、ワクチン投与後で有意に上昇した。また、全 Hp におけるフコシル Hp の割合を調べてみると、長期生存群において有意に高いことが明らかになったなど興味深い知見が得られた。しかしながら、再燃前立腺がんのワクチン投与により予後が長い群と短い群と比較したところ、Hp では有意な差が認められたにもかかわらず、fHp 有意な差が検出されなかった。そこで、他のがん種の以降の測定は Hp に絞ることにした。

(2) Hp の血液細胞に対する生物学的機能を解明する目的で、末梢単核球細胞に Hp を加えて、各種膜マーカーおよびサイトカインの発現に対する影響を調べた。Hp が各種 T 細胞抑制性マーカー、IL-6 や IL-8 などの炎症性サイトカインを上昇させることと予後不良群で Hp が高いことに関連があることが示唆された。

(3) 前立腺がんワクチン併用群で、Hp を全がん種での中央値 692 $\mu\text{g/mL}$ 以上 (高値群) での生存期間が有意 ($P < 0.0001$) に短かったが、胃がん ($P = 0.3134$)、胆道がん ($P = 0.1218$)、肺がん ($P = 0.8198$) 脳腫瘍 (31 例では $P = 0.2138$) では有意な差は認められなかった。一方、化学療法群では胃がん ($P = 0.3721$)、肺がん ($P = 0.7930$) 共に有意な差は認められなかった。

(4) 各がん種それぞれの中央値で 2 群に分け、低値群と高値群の生存期間を比較した。また、サイトカインの低値群と高値群の 2 群に分け、それぞれの群で Hp 低値群と高値群の生存期間を比較することによって、各サイトカインと Hp の関係を解析した。さらに、Hp 低値群と高値群のそれぞれにおいて、各サイトカインの低値群と高値群の生存期間を比較して相互の関連を解析した。

膵臓がん (N=84)

ワクチン投与前血液では、Hp、IP-10、IL-8

のそれぞれ低値群の生存期間が高値群に比べて有意に長く、IL-10、IL-5 では高値群の生存期間が有意に長かった。投与後血液では、Hp、IP-10、IL-6、IL-8 のいずれにおいても低値群で有意に長かった。

サイトカイン低値群および高値群において Hp 低値群と高値群間の生存期間を比較したところ、IP-10 低値群で Hp 低値群が、IP-10 高値群で Hp 高値群が有意に長かった以外は、殆どのサイトカイン (IL-1、IL-10、IL-6、GM-CSF、IL-5、IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-8) の濃度に関係なく Hp 低値群の生存期間が有意に長かった。一方、ワクチン投与後の血液では、IL-1、IFN- γ 、IL-2 低値群で、IP-10、IL-10、GM-CSF、IL-5、IFN- γ 、TNF- α 、IL-4 高値群で、いずれも Hp 低値群の生存期間が有意に長かった。

Hp 低値群で、濃度が高いと生存期間が有意に短いサイトカインとしては IP-10 で、逆に濃度が低いと生存期間が短いサイトカインは IL-10 であった。Hp 高値群では、ワクチン投与前血液では IL-6、投与後血液では IP-10、IL-6、IL-8 のそれぞれ低値群の生存期間が有意に長かった。

尿路上皮がん(N=44)

ワクチン投与前尿路上皮がん血液で Hp 低値群の生存期間が有意に長かったが、投与後血液では有意な差は認められなかった。

ワクチン投与前 IL-6、IFN- γ 、IL-4、BAFF、および投与後 IL-4、IL-8 低値群が高値群に比べて生存期間が有意に長かった。

ワクチン投与前の IL-10、GM-CSF、IL-5、TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-8、TGF- β 、IL-21、および投与後の IL-6、GM-CSF、IL-2、IL-4、IL-8 のそれぞれ低値群で Hp 低値群の生存期間が高値群に比べて有意に長かった。一方、サイトカイン高値群では、Hp の低値群と高値群の間で生存期間に有意な差は認められなかった。

Hp 低値群におけるワクチン投与前血液 IL-4、BAFF および投与後血液 IL-6、IL-4、IL-8、BAFF 低値群の生存期間は有意に長かった。一方、Hp 高値群におけるワクチン投与前血液 IL-5 低値群の生存期間は有意に短く、投与後血液サイトカインの低値群と高値群の間で有意な差は認められなかった。

乳がん(N=57)

14 種類の液性因子をワクチン投与前後で測定し、GM-CSF、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IL-5、TGF- β のいずれも投与前後共に低値群の生存期間が有意に長かった。一方、Hp、IFN- γ 、BAFF、IL-8 の濃度の高低による生存期間に有意な差は認められなかった。

サイトカイン低値群では、BAFF のみ Hp 低値群の生存期間が有意に長かったが、他のサイトカインではいずれもサイトカインの濃度の高低にかかわらず Hp の高低での生存期間に有意な差は認められなかった。

投与前後血液中 Hp 低値群、投与後 Hp 低値群で、GM-CSF、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、

TNF- α 、IL-5、TGF- β 低値群の生存期間が有意に長かったが、投与前 Hp 高値群では IL-6 低値群のみ有意に長かった。

食道がん(N=34)

ワクチン投与前食道がん血液中 Hp 高値群は低値群に比べて有意に生存期間が短かった。また、ワクチン投与後の血液中 Hp 高値群でも低値群に比べて短い傾向にあったものの有意ではなかった。

ワクチン投与前血中サイトカインでは、IL-6、IL-8 低値群で、投与後血中でも IL-6、IL-8 の他に BAFF 低値群が高値群に比べて有意に生存期間が長かった。

投与前の GM-CSF 低値群、IL-1、IL-2、IL-8、BAFF、TGF- β 高値群、および投与後の IL-4 低値群、TGF- β 高値群において、いずれも Hp 低値群が Hp 高値群に比べて有意に生存期間が長かった。

投与前 Hp 低値群では、サイトカインの低値群と高値群で生存期間に有意な差は認められなかったが、投与後 IL-8 および BAFF 低値群の生存期間は高値群に比べて生存期間が有意に長かった。一方、Hp 高値群では、投与前 IL-8 低値群および投与後 IL-2、IL-8 低値群の生存期間が有意に長かった。

脳腫瘍(N=31)

ワクチン併用脳腫瘍 31 症例の液性因子 31 種類を測定し、生存解析を行った。

各因子の中央値以上と未満での全生存期間を比較したところ、IL-6 および IL-17 で低値群の生存期間が有意に短かった。

殆どの液性因子低値群で Hp の値が低いと生存期間が有意に短かったが、IP-10 高値群でのみ Hp 低値群の生存期間が有意に短かった。

Hp 低値群では、IL-6、IL-2、IL-4、GM-CSF、FGF-basic、IL-15、IL-17、IL-1RA、IL-2R 低値群の生存期間が有意に短く、IL-5 は学に低値群が有意に長かった。一方、Hp 高値群では、TNF- α 、FGF-basic 高値群の生存期間が有意に短かった。

前立腺がん(N=57)

前立腺がんのワクチン投与前血液中で Hp 低値群の生存期間が長い傾向 ($P=0.065$) があり、以前の報告 (Pang X, et al.) が確認された。さらに IL-1、IL-2、IL-2R でも同様に低値群の生存期間が有意 (それぞれ、 $P=0.024$ 、 0.019 および 0.008) に長いことが分かった。

IL-8 ($P=0.023$)、MIG ($P=0.022$)、RANTES ($P=0.008$)、などのケモカインの濃度が低い場合は、Hp 低値群が Hp 高値群に比べて生存期間が有意に長く、増殖因子の EGF でも同様 ($P=0.014$) であった。

一方、IL-10 ($P=0.025$)、IFN- γ ($P=0.028$)、MCP-1 ($P=0.015$)、EGF ($P=0.013$) のそれぞれの高値群においては、Hp 低値群の生存期間が有意に長かった。

Hp 低値群あるいは高値群別に、サイトカイン濃度による生存期間に有意な差があるか

を解析したところ、Hp 高値群において VEGF の濃度が低い方の生存期間が有意 ($P=0.038$) に長かった。

(5) 十全、高麗ニンジンを除く漢方併用有群を併用無群との比較

当初、ワクチン投与予後不良群で Hp が血液中で増加した際に桂枝茯苓丸を併用することによって改善できる可能性を検討することを目的の一つとしてあげた。そこで、再燃前立腺がん併用の有無による比較を目的とした臨床試験を行い、血中 Hp 量や生存期間の解析を行ったが、いずれも有意な差を認めなかった。以上の結果より、併用による改善は期待できないことが明らかになった。そこで、**食道がん(N=34)**におけるペプチドワクチンの漢方併用について解析した。

食道がんを、漢方併用の有 (N=23) と無 (N=11) で、生存解析を行ったところ、併用有群の MST が有意 ($P=0.019$) に長かった。

ワクチン投与前の血液中 Hp 低値群では、併用群の MST が有意 ($P=0.0457$) に長かったが、Hp 高値群、あるいはワクチン投与後血液中 Hp 低値群では有意差が認められなかった。

漢方併用無でワクチン投与前血液中サイトカインの中では TNF- が、投与後では TGF- のそれぞれ高値群の生存期間が有意 ($P=0.0182$) に長かった。一方、漢方併用有では、投与前の IL-6 ($P=0.0397$) あるいは IL-8 ($P=0.0260$) 低値群の生存期間が有意に長く、投与後 IL-8 あるいは BAFF 低値群の生存期間が有意に長かった。

Hp 低値群では、漢方併用群の生存期間が併用なしの群に比べて有意 ($P=0.0457$) に長かったが、Hp 高値群、およびワクチン投与後での Hp 低値群、高値群にかかわらず、生存期間に有意な差は認められなかった。また、投与前の IL-5 ($P=0.0405$)、TNF- ($P<0.0001$)、IL-4 ($P=0.0447$)、IL-8 ($P=0.0003$)、BAFF ($P=0.0172$)、IL-21 ($P=0.0234$) や投与後の IP-10 ($P=0.0027$)、IL-6 ($P=0.0082$)、GM-CSF ($P=0.0116$)、TNF- ($P=0.0346$)、TGF- ($P=0.0006$) 低値群では、それぞれの漢方併用有の生存期間が無に比べて有意に長かった。さらに、投与前の IP-10 ($P=0.0188$)、IL-10 ($P=0.0385$)、IFN- ($P=0.043$)、IL-2 ($P=0.0032$) や、投与後の IL-5 ($P=0.0198$) および BAFF ($P=0.0069$) 高値群で、漢方併用有の生存期間が併用無に比べて有意に長かった。

(6) ワクチン併用と抗がん剤治療胃がんにおける液性因子動態の比較

ワクチン併用療法胃がん(N=73)

ワクチン治療前血中 Hp の低値群と高値群で生存期間に有意な差は認められなかったが、IL-6、IL-2、または TGF- 低値群では Hp 低値群の生存期間が有意に長く、GM-CSF、IP-10 または IL-21 高値群で生存期間が有意に長かった。

ワクチン投与後の血中サイトカインで、IL-1 と IL-8 高値群の生存期間が有意に短かったが、IL-1 では Hp 低値群では差がなく、Hp 高値群で IL-1 低値群が有意に長いことが示唆された。一方、IL-8 では Hp 濃度の高低にかかわらず IL-8 低値群の生存期間が有意に長かった。

抗がん剤治療胃がん(N=86)

86 症例で、抗がん剤治療前および治療後の血中液性因子を測定した。

Hp は、治療前では高値群と低値群の間で生存期間に有意な差は認められなかったが、治療後では低値群の方が有意に長かった。MCP-1、IFN-、MIG も同様の傾向を示した。一方、治療前後ともに低値群の生存期間が長いものとしては、IL-6、IL-8、VEGF、RANTES、MIP-1、IL-2R があり、治療前のみ差が認められたのは HGF であった。

化学療法群では、治療後の IL-5、HGF、Eotaxin および BAFF は、これらのサイトカインの高値群で Hp 低値群の生存期間が有意に長く、それ以外の 22 種類のサイトカイン低値群で、Hp 低値群が高値群に比べて生存期間が有意に長い特徴があった。このような傾向は、抗がん剤治療前の血液では全く認められず、抗がん剤治療の結果 Hp とサイトカインの濃度変化が変化し、生存期間に差が出てくるものと考えられた。

(7) 胃がん化学療法 (N=86) で抗がん剤の種類の違いにおける、液性因子と生存期間の関係

治療に用いた抗がん剤の種類によって、液性因子と生存期間にどのような関係があるかを検証した。

Hp の低値群と高値群の間で治療前では生存期間に有意な差は無かったが、抗がん剤治療後では Hp 低値群が有意に長かった。抗がん剤別に解析したところ、TS1 を含む場合に Hp 低値群が有意に長く、5FU の場合も Hp 低値群が長い傾向にあったが、DCCP+CPT11 を含む抗がん剤治療の場合には Hp 濃度による生存期間の差は認められなかった事から、抗がん剤の種類によって血中 Hp 濃度が予後に関係するかどうかが示唆された。

治療前の血中における液性因子の低値群と高値群の間で、TS1 を含まない群においては IL-6、IL-8、VEGF、G-CSF、HGF、RANTES、および IL-2R のいずれでも 低値群の生存期間が有意に長かったのに対し、TS1 を含む抗がん剤治療群では IL-2R 以外生存期間に有意な差を認めなかった。

治療後の血中液性因子では、TS1 を含まない抗がん剤治療群で生存期間が有意に長くなるのは、IFN-、EGF、RANTES、MIP-1 があり、TS1 を含む抗がん剤治療群では、Hp、IL-6、IL-8、および IL-2R がそれぞれ認められた。両群共に低値群の生存期間が有意に長い因子としては MIG のみであった。

液性因子低値群または液性因子高値群で、

それぞれ TS1 を含まない抗がん剤治療群に対して TS1 を含む抗がん剤治療群の生存期間を比較したところ、治療前で IL-10, GM-CSF, IL-15 が、治療後で GM-CSF, IL-2R 低値群において TS1 を含む抗がん剤で治療した群の生存期間が有意に長かった。治療前の Hp, G-CSF, EGF, HGF 高値群、あるいは治療後の TNF- α , G-CFF, IFN- γ , MIP-1, RANTES 高値群では、いずれも TS1 を含む抗がん剤で治療した群の生存期間が有意に長かった。

5Fu を含まない抗がん剤で治療した方の生存期間が有意に長くなるのは治療前の HGF 高値群のみであった。

CDDP+CPT11 治療で生存期間が有意に短くなったのは治療前の BAFF 低値群、IL-13, IL-17, MIP-1, RANTES, IL-7, G-CSF, IL-4, IFN- γ それぞれの高値群、および治療後の IL-5, Eotaxin, MCP-1 低値群、IL-4 高値群であった。

以上、抗がん剤の種類によって、サイトカインの濃度の違いが生存期間と関連するサイトカインの種類が異なることが示唆された。

(8)rs5472 が A/A の患者の予後不良の傾向を示したことから、昨年 121 症例で確認実験を行ったところ同様の結果が得られなかった。そこで本年度さらに症例数を増やして解析した。

胃がん(n=132)、前立腺がん(n=77)、および乳がん(n=67)、**合計 278 症例**で Hp 遺伝子の転写開始点から 55 塩基上流の rs5472 が A/A, G/G, A/G の生命予後期間を解析した。Hp の SNPs のタイプ別の生存期間は $P=0.0311$ で G, A/G, A の順に長かった。

A/A タイプは他のタイプに比べて $P=0.0193$ で短く、G/G タイプは $P=0.0550$ で長かったが、A/G タイプは差が認められなかった。

がん種別に解析したところ、前立腺がんで、A/A タイプがその他のタイプに比べて生存期間が有意 ($P=0.0268$) に短かったが、胃がん ($P=0.5926$) および乳がん ($P=0.2130$) には有意な差は認められなかった。

A/G タイプは胃がん ($P=0.8136$) 前立腺がん ($P=0.7302$) および乳がん ($P=0.7361$) のいずれのがん種でも、有意な差は認められなかった。

前立腺がんで G/G タイプがその他のタイプに比べて有意 ($P=0.0517$) に生存期間が長かったが、胃がん ($P=0.7073$) および乳がん ($P=0.3234$) には有意な差は認められなかった。

胃がんにおいて、Hp の SNPs が A/A タイプの場合、ワクチン療法の生存期間は $P=0.1415$ で長い傾向があったが、化学療法では $P=0.6427$ で差は認められなかった。

胃がんにおいて、Hp の SNPs が A/G タイプの場合、ワクチン療法および化学療法の生存期間は、それぞれ $P=0.9987$ および $P=0.6290$ で、いずれも差は認められなかった。

胃がんにおいて、Hp の SNPs が G/G タイプの場合、ワクチン療法の生存期間は $P=0.1015$ で長い傾向があったが、化学療法では $P=0.1310$ で短い傾向にあった。

(9)胃がんのペプチドワクチン併用と抗がん剤治療における SNPs と Hp および各種サイトカイン/ケモカインとの関連

抗がん剤治療前後とも、Hp 低値群においては A/G タイプの方が G/G タイプに比べて有意 (それぞれ $P=0.0333, 0.0025$) に生存期間が長く、ワクチン併用では有意な差は認められなかったが、A/A タイプに比べて A/G タイプが長い傾向 ($P=0.0873$) にあった。

A/G タイプの生存期間が A/A タイプより有意に長いのは、ワクチン併用の場合 12 種類測定し、治療前低値群：IL-2($P=0.0496$)、IL-6($P=0.0124$)、治療後低値群：IL-6($P=0.0036$)、IL-10 ($P=0.0125$) で、治療前高値群および治療後高値群ではなかった。抗がん剤治療群では 32 種類測定し、その内、治療前低値群：BAFF($P=0.0103$)、Eotaxin ($P=0.0095$)、治療前高値群：IFN- γ ($P=0.0046$)、IL-4($P=0.0411$)、TNF- α ($P=0.0113$)、IL-13($P=0.0127$)、IL-8($P=0.0058$)、MIP-1 ($P=0.0412$)、HGF($P=0.0115$)、治療後低値群：GM-CSF($P=0.0448$)、BAFF($P=0.0186$)、IL-15($P=0.0375$)、Eotaxin($P=0.0050$)。治療後高値群：G-CSF($P=0.0195$)、IFN- γ ($P=0.0357$)、IL-4($P=0.0315$)、IL-10($P=0.0342$)、HGF($P=0.0153$)が該当した。

A/G タイプと G/G タイプの生存期間を比較した場合、ワクチン併用の場合、治療前高値群での IL-6($P=0.0241$)、BAFF($P=0.0085$)のみで G/G タイプの方が有意に長かった。一方、抗がん剤治療群では、治療前低値群：IL-2R($P=0.0182$)、IL-1RA($P=0.0352$)、IL-15($P=0.0358$)、RANTES($P=0.0052$)、IP-10($P=0.0380$)、MCP-1($P=0.0278$)、治療前高値群：GM-CSF($P=0.0177$)、IL-4($P=0.0320$)、MIG($P=0.0461$)、VEGF($P=0.0159$)、治療後低値群：IL-2R($P=0.0137$)、治療後高値群：EGF($P=0.0216$) がそれぞれ該当し、いずれも G/G タイプに比べて A/G タイプの生存期間が長く、ワクチン群と抗がん剤治療群で違いが認められた。

その他、G/G タイプは A/A タイプと比較し、ワクチン投与群の場合、治療前低値群：IFN- γ ($P=0.0185$)、IL-2($P=0.0495$)、治療前高値群：BAFF($P=0.0097$)で生存期間が有意に長く、治療後では該当するものはなかった。抗がん剤治療群では、いずれの場合においても G/G タイプが他のタイプに比べて生存期間が有意に長くなることはなかった。

(10)Hp 遺伝子の転写開始点から 55 塩基上流の rs5472 が A/A, G/G, A/G に分けて治療前と治療後で各サイトカインの低値群と高値

群で生存期間に有意な差があるかをログランク検定で行った。

ワクチン併用群で、G/G タイプは治療前 BAFF 高値群 ($P=0.319$)、A/A タイプは治療後 IL-5 高値群 ($P=0.0403$)、IL-8 低値群 ($P=0.0360$) の生存期間が有意に長かった。一方、A/G タイプは治療前の Hp ($P=0.0031$)、IL-6 ($P=0.0021$)、BAFF ($P=0.0033$)、治療後の IL-1 ($P=0.0276$)、IL-4 ($P=0.0163$)、IL-6 ($P=0.0007$)、IFN- ($P=0.0336$)、IL-8 ($P=0.0085$) のそれぞれ低値群が有意に短かった。

抗がん剤治療群で、A/A タイプは治療前の Eotaxin 高値群 ($P=0.0396$)、IL-8 ($P=0.0072$)、HGF ($P=0.0156$) 低値群の生存期間が有意に長く、G/G タイプは、治療前の GM-CSF ($P=0.0132$)、IL-2 ($P=0.0294$)、IL-6 ($P=0.0206$)、MIG ($P=0.0132$)、VEGF ($P=0.0025$)、治療後の IL-2R ($P=0.0474$)、MCP-1 ($P=0.0078$)、MIG ($P=0.0132$)、EGF ($P=0.0016$) 低値群がそれぞれ有意に長かった。A/G タイプでは、治療前の IL-7 ($P=0.0484$)、IL-2R ($P=0.0004$)、IL-1RA ($P=0.0236$)、IL-8 ($P=0.0489$)、RANTES ($P=0.0331$)、VEGF ($P=0.0283$)、治療後 Hp ($P<0.0001$)、IL-2R ($P=0.0001$) および MIG ($P=0.0315$) 低値群の生存期間が有意に長かった。

以上、胃がん全体としては Hp、rs5472 の SNPs の違いによって生存期間に有意な差は認められないにもかかわらず、サイトカイン濃度の高低で SNPs タイプ間での生存期間の差が認められることが示唆された。

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 2 件)

Muroya D, Yutani S, Shichijo S, Yamada A, Sakamoto S, Naito M, Okuda K, Morita M, Yamaguchi R, and Itoh K. Evidence-Based Personalized Kampo Medicine Facilitated Both Cytotoxic T Lymphocyte Response and Clinical Benefits Induced by Personalized Peptide Vaccination for Advanced Esophageal Cancer. Complementary and Alternative Medicine, Volume 2016, Article ID 5929525, 12 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/5929525>

Iwasa S, Yamada Y, Heike Y, Shoji H, Honma Y, Komatsu N, Matsueda S, Yamada A, Morita M, Yamaguchi R, Tanaka N, Kawahara A, Kage M, Shichijo S, Sasada T and Itoh K. Phase I study of a new cancer vaccine of ten mixed peptides for advanced cancer patients. Cancer Sci, May 2016, 107, 590-600.

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

七條 茂樹 (SHICHIJOU, Shigeki)
久留米大学がんワクチンセンター、准教授
研究者番号: 30080592

(2) 研究分担者

野口 正典 (NOGUUCHI, Masanori)
久留米大学先端癌治療研究センター、教授
研究者番号: 10140691

(3) 研究分担者

由谷 茂 (YUTANI, Shigeru)
久留米大学がんワクチンセンター、教授
研究者番号: 20279160

(4) 研究分担者 (平成 27 年 3 月 31 日まで)

山田康之 (YAMADA, Yasuyuki)
研究者番号: 80290956
独立行政法人国立がんセンター、中央病院・医長

(5) 研究分担者 (平成 27 年 4 月 1 日より)

高島 淳生 (TAKASHIMA, Atsuo)
研究者番号: 20576186
国立がん研究センター中央病院、消化管内科、研究員