

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007 年 ～ 2008 年
 課題番号：19590886
 研究課題名（和文） 抗 VEGF 自己抗体制御による画期的肺癌治療・予防法の開発
 研究課題名（英文） Treatment of lung cancer with the regulation of anti-VEGF auto-antibody
 研究代表者
 吉澤弘久（YOSHIZAWA HIROHISA）
 新潟大学・医歯学総合病院・准教授
 研究者番号：50282984

研究成果の概要：

抗 VEGF 自己抗体の健常者での役割解明、肺癌予防や罹患のリスク推計、肺癌患者での予後推計や新たな VEGF および抗 VEGF 抗体を用いた治療法開発のベースとなる基礎データ集積を目的とした検討を進めた。各種抗サイトカイン抗体を安定して測定する方法として Acidification-ultrafiltration を用い、抗サイトカイン自己抗体が健常者においても ubiquitous に認められる事が明らかとなった。この方法を用いて、肺癌担癌患者血清で抗 VEGF 抗体測定を行い、担癌患者での上昇傾向、病勢との関連について明らかとした。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 2007 年度 | 2,000,000 | 600,000 | 2,600,000 |
| 2008 年度 | 1,400,000 | 420,000 | 1,820,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：抗サイトカイン抗体、抗 VEGF 抗体、肺癌

1. 研究開始当初の背景

腫瘍の進展に関与するサイトカインである VEGF に対する抗体療法は、極めて難治性である肺癌に対しても有効であることが示され

ている。一方、これまでのヒト検体およびマウスの研究から抗サイトカイン自己抗体は非常に ubiquitous にかつ、感染・炎症・免疫防御の様々な局面に関与していることが

示されている。腫瘍増殖・進展やその排除-surveillanceにはGM-CSF、TNF、interferon、VEGF等の多くのサイトカインが関与していることが示されている。申請者らは、健常者でも血清中に微量の抗GM-CSF自己抗体がGM-CSFとの免疫複合体の形で存在すること、GM-CSFばかりでなく、VEGF、TNF- α などに対する自己抗体が存在することを発見した。ついで、担癌患者ではこの内因性抗VEGF自己抗体の濃度がダイナミックに変動することを確認した。本研究の特色は、この抗VEGF自己抗体の機能解明に留まらず、がんの発生・進展においてどのような役割を演じているかを究明すれば、新たな治療法、予防法の開発に発展すると考えた。

2. 研究の目的

健常者・肺癌担癌患者において抗VEGF自己抗体の果たす役割は何か？を解明する。

1) 健常者での役割

癌化のプロセスには自律性増殖の機序として、growth factorの自己刺激ループ形成が示されており、VEGFもそれに関わる重要な増殖因子と考えられている。健常者においては複数の変異細胞監視-排除機構が存在するが、この排除機構に抗VEGF自己抗体が関連している可能性がある。この過程の解明は、肺癌予防や罹患のリスク推計に寄与すると考えられる。

2) 肺癌患者での役割

進行期肺癌ではBevacizumab(マウス-ヒトキメラ抗VEGF抗体)が生存期間を延長することが示され、標準的治療の一つとされている。一方末梢血中のVEGFは手術前に高値である症例は再発のリスクが高いことが示されている。つまりVEGF産生、抗自己VEGF抗体のバランスが肺癌進展に大きな影響を与えていると推測される。この過程の解明し、予後

推計や新たな肺癌に対する治療法を開発する。

3. 研究の方法

抗VEGF自己抗体のハイスループットな測定法を開発し、①年齢別健常血清、②治療前後の肺癌患者血清、③他疾患患者血清の収集・自己抗体測定・データベースを作成する。これらのデータの多変量解析を実施し、肺癌予防や罹患のリスク推計する。また抗VEGF自己抗体の組織学的局在を、担癌モデル動物の腫瘍局所や肺癌患者の組織において自己抗体の局在を調べることによって、この抗体の生体における機能について推定する。

4. 研究成果

抗VEGF自己抗体の健常者での役割解明、肺癌予防や罹患のリスク推計、肺癌患者での予後推計や新たなVEGFおよび抗VEGF抗体を用いた治療法開発のベースとなる基礎データ集積を目的とした検討を進めた。まず健常者における各種抗サイトカイン抗体を安定して測定する方法の確立を目標として研究を進めた。自己抗体測定法(Blood103:1089-98, 2004等)を基本として抗VEGF自己抗体の測定を実施した。解析に用いる①年齢別健常血清、②治療前後の肺癌患者血清、③他疾患患者血清の収集・自己抗体測定・データベース作成を進めた。これまでに集められた健常者および治療(完全切除例、化学療法著効例)前後の肺癌担癌患者血清での検討では1) 健常者においてもubiquitousに存在を認めるが、その抗体値は年齢とともに上昇する傾向にある、2) 担癌患者においては抗VEGF自己抗体値が高い傾向がある、3) 治療により抗VEGF自己抗体値が低下傾向にあり、特に完全切除例では低下傾向が明らかであった。一方、治療が無効であった症例や明らかな進展例

では、抗体値の低下傾向は認めていない。他疾患患者血清においては、抗体値には一定の傾向を認めていない。抗体測定において、現状の方法では定量性における信頼度をさらに向上させる必要があり、これまで用いた Acidification-ultrafiltration に加えて、安定した抗体・サイトカイン複合体測定法の開発に取り組むとともに、症例数を増して、上記結果の統計上での検定を進めている。

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 9 件)

Saito M, Yoshizawa H et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009;10:115-24. (査読有り)

Hayashi Y, Yoshizawa H, et al. Class III beta-Tubulin Expression in Tumor Cells is Correlated with Resistance to Docetaxel in Patients with Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *Intern Med* 2009;48:203-8. (査読有り)

Watanabe S, Yoshizawa H, et al. Paraneoplastic neurological syndrome and polyglandular autoimmune syndrome type 2 in a case of small cell lung cancer. *Thorax* 2008;63:1118-9. (査読有り)

Miura S, Yoshizawa H et al. Appropriate timing of CD40 ligation for RNA-Pulsed DCs to induce antitumor immunity. *Scand J Immunol* 2008;67:385-91. (査読有り)

Koyama K, Yoshizawa H et al. Reciprocal

CD4+ T-cell balance of effector CD62Llow CD4+ and CD62LhighCD25+ CD4+ regulatory T cells in small cell lung cancer reflects disease stage. *Clin Cancer Res* 2008;14:6770-9. (査読有り)

Hirahara K, Yoshizawa H et al. Repressor of GATA regulates TH2-driven allergic airway inflammation and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:512-20 e11. (査読有り)

Watanabe M, Yoshizawa H, Nakata K et al. Anti-cytokine autoantibodies are ubiquitous in healthy individuals. *FEBS Lett* 2007;581:2017-21. (査読有り)

Shimohata T, Yoshizawa H et al. Daytime hypoxemia, sleep-disordered breathing, and laryngopharyngeal findings in multiple system atrophy. *Arch Neurol* 2007;64: 856-61. (査読有り)

Ishida A, Yoshizawa H et al. Generation of Anti-tumour Effector T Cells from Naive T Cells by Stimulation with Dendritic/tumour Fusion Cells. *Scand J Immunol* 2007;66:546-54. (査読有り)

[学会発表] (計 2 件)

宮林貴大, 吉澤弘久 他. 癌幹細胞根絶をめざした抗腫瘍免疫療法. 第67回日本癌学会学術総会. 2008年10月29日 名古屋国際会議場

Koyama K, Yoshizawa H et al OVA peptide-responsive CD4 effector T cells can induce antitumor immunity via epitope spreading mediated by dendritic cells. 98th Annual Meeting, American Association for Cancer Research 2007年4月14日 ロサンゼルス・カリフォルニア

〔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〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉澤弘久 (YOSHIZAWA HIROHISA)
新潟大学・医歯学総合病院・准教授
研究者番号：50282984

(2) 研究分担者

中田光 (NAKATA KOH)
新潟大学・医歯学総合病院・教授
研究者番号：80207802

(3) 連携研究者