

# 論文内容要旨

Evaluation of prognostic significance of  
granulocyte-related factors in cancer patients  
undergoing personalized peptide vaccination  
(個別化ペプチドワクチン療法を受けている癌患者  
における顆粒球関連因子の予後的意義の評価)

Human Vaccines & Immunotherapeutics,

11(12): 2784-2789, 2015

主指導教員：木原 康樹 教授  
(応用生命科学部門 循環器内科学)  
副指導教員：秀 道広 教授  
(統合健康科学部門 皮膚科学)  
副指導教員：服部 登 准教授  
(応用生命科学部門 分子内科学)

坂本 信二郎

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】ここ十数年、化学療法は従来の細胞障害型抗癌剤に加えて分子標的薬の開発で劇的な変化をとげ、さらに最近では免疫チェックポイント阻害剤の適応が進み治療成績や生存期間の改善が得られている。しかしながら、そのような状況でも進行癌の予後は悪く、治療抵抗性となった進行癌は特に予後が悪い。そのためがんワクチンを含め、新しい治療が必要とされている。がんワクチンの臨床試験はこれまで数多く行われてきたが、現存する治療を上回る成果が得られていない。とくにすべての患者で治療効果が得られるわけでないため、効果予測が可能なバイオマーカーの同定が必要とされている。これまで我々は、治療前に存在する宿主免疫に基づいてワクチン抗原の選択と投与を行う“個別化ペプチドワクチン(PPV)”といわれるがんペプチドワクチン治療の開発し、臨床試験を行ってきた。そしてこのPPVは、様々な癌種において期待できる結果が得られている。さらに最近では、PPVを受けた去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)患者の末梢血単核細胞(PBMC)のDNAマイクロアレイ解析にて、異常顆粒球の存在が全生存期間(OS)を不良にすることに寄与するという報告を行った。さらに matrix metalloproteinase 9(MMP-9)、myeloperoxidase(MPO)、arginase 1(ARG1)などの単核球関連遺伝子の mRNA の発現が多い患者の方が、発現の少ない患者より予後が不良であるという結果であった。

【目的】胆道癌(BTC)・非小細胞癌(NSCLC)・膵癌(PC)患者における血漿 MMP-9、MPO、ARG1 や抑制性サイトカインである TGF- $\beta$  が PPV 治療後の予後予測因子として有用かどうか検討する。

【方法】BTC 25 例、NSCLC 32 例、PC 41 例の血清を用いて、血漿 MMP-9、MPO、TGF- $\beta$

を多種マイクロビーズ解析法 (Luminex®)にて、MPO、ARG1などをELISAにて測定し、各マーカーの予後予測因子としての有用性を各癌腫毎に検証した。

**【結果】** BTC群において、各マーカーの単変量解析を行ったところ、血漿MMP-9 ( $P = 0.003$ )と血漿MPO ( $P = 0.049$ )がOSと有意な関連を示し、Kaplan-Meier法でのログランク解析においても血漿MMP-9 ( $P = 0.021$ )と血漿MPO ( $P = 0.018$ )がそれぞれ高値を示す群で有意に予後不良であるという結果であった。さらに各マーカーと単変量解析でOSと関連を示した血清ヘモグロビン、血清アルブミン、血漿インターロイキン-6(IL-6)、血漿CRP、投与ペプチド数の項目を加え多変量解析を行ったところ、MMP-9がOSと有意な関連を示した (ハザード比 = 4.637、95%信頼区間 = 1.670 – 12.877、 $P = 0.003$ )。NSCLC群におけるKaplan-Meier法での解析では、血漿MMP-9でのみ高値を示す群で有意に予後不良であった ( $P = 0.037$ )。PC群におけるKaplan-Meier法での解析は、血漿MMP-9、MPOのみで行い、血漿MMP-9でのみ高値を示す群で有意に予後不良であった ( $P = 0.042$ )。

**【結語】** ワクチン開始前の血漿MMP-9の数値が、PPVによる治療効果が得られるであろう進行癌患者の選択に有用なバイオマーカーになる可能性が示唆された。