

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域 泌尿器腫瘍学教育研究分野 氏名 石橋祐介
<p>(論文題目)</p> <p>Serum tri- and tetra-antennary <i>N</i>-glycan is a potential predictive biomarker for castration-resistant prostate cancer.</p> <p>(血清 3 分岐及び 4 分岐 <i>N</i> 型糖鎖は去勢抵抗性前立腺癌の予測マーカーとなりえる)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【背景】</p> <p>前立腺癌 (PC) の治療においてアンドロゲン遮断療法 (ADT) が有効であるが、ADT 施行中の患者の約 20% が ADT 抵抗性を示し、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) へと進展する。これまで、CRPC の治療はタキサン系抗癌剤ドセタキセルの他に有効な治療法がなかったが、近年、アンドロゲン合成阻害剤アピラテロンやアンドロゲン受容体阻害剤エンザルタミドや、新規タキサン系抗癌剤カバジタキセルなどの CRPC に有効な新規薬剤が本邦においても承認された。治療選択肢の増加に伴い、早期に CRPC を予測し、治療計画を立案することが重要になるが、現時点では、CRPC を早期診断するためのバイオマーカーは存在しない。</p> <p>糖鎖は発癌や浸潤、転移の各段階においてダイナミックに変化することが知られており、臨床現場で腫瘍マーカーとして応用されている事例も多い。従来、血清糖タンパク糖鎖を詳細に解析することは不可能であったが、質量解析の進歩に伴って微量の血清で血清 <i>N</i> 型糖鎖を網羅的に解析する方法が開発された。我々の研究グループでは、この方法を使って腎細胞癌、透析症例、腎移植の拒絶反応などとの関連性について検討してきた。しかし、本解析法を CRPC への進展予測バイオマーカーとして応用する試みの報告はない。</p> <p>本研究では、PC 患者の血清 <i>N</i> 型糖鎖の網羅的解析を行い、CRPC への進展を予測するためのバイオマーカーの探索を試みた。</p> <p>【方法】</p> <p>① 健常人 80 例、前立腺肥大症 286 例、早期限局性 PC 258 例、ADT 施行中の PC 46 例および CRPC 68 例の血清 10μL から全自動糖鎖解析前処理装置 SweetBlot を用いた Glycoblotting 法により血清 <i>N</i> 型糖鎖を回収した。SweetBlot にて前処理を施した血清 <i>N</i> 型糖鎖サンプルは Bruker Daltonics 社の MALDI-TOF MS で質量解析を行った。</p> <p>② ヒト前立腺上皮細胞株:RWPE-1、ヒト前立腺癌細胞株:LNCaP、DU-145、PC-3 および LNCaP のアンドロゲン非依存性変異株:LNCaP-AI を用いて、<i>N</i> 型糖鎖の分岐に関与する糖転移酵素である、<i>N</i>-acetylglucosaminyltransferase I(MGAT1)、MGAT2、MGAT3、MGAT4A、MGAT4B、MGAT4C、MGAT5A および MGAT5B の転写レベルを定量 RT-PCR で検討した。</p> <p>③ 統計学的解析は SPSS(version 20.0)を用いて行った。群間比較は Student's <i>t</i>-test あるいは Mann-Whitney <i>U</i>-test を使用し、バイオマーカー候補の <i>N</i> 型糖鎖の検討は logistic regression analysis および receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用いて行った。P<0.05 を統計的有意と判定した。</p>	

【結果】

- ① 患者群の血清 *N* 型糖鎖構造を解析した結果、CRPC 群において 3 分岐及び 4 分岐 *N* 型糖鎖が有意に高発現していた。
- ② ADT 治療中の患者の 3 分岐及び 4 分岐 *N* 型糖鎖レベルを長期追跡調査した結果、3 ヶ月毎に 2 回連続して 3 分岐及び 4 分岐 *N* 型糖鎖が増加し、CRPC に進展した 1 例を確認した。
- ④ アンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株（CRPC 型細胞株）において *MGAT1*、*MGAT2*、*GAT4B*、*MGAT5A* および *MGAT5B* の発現亢進を認めた。
- ⑤ 特に *MGAT5B* の発現はアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株 DU-145、PC-3 および LNCaP-AI のすべてにおいてアンドロゲン依存性細胞株の 20 倍の発現強度を認めた。

【結論】

血清 3 分岐及び 4 分岐 *N* 型糖鎖の増加が血中糖タンパク質の糖鎖変化、循環癌細胞表面の糖鎖変化あるいは、原発巣組織のいずれに由来するものか同定するには至らなかったが、血清 3 分岐及び 4 分岐 *N* 型糖鎖の CRPC 進展予測バイオマーカーとしての有用性が示唆された。今後さらに検討を重ね、本糖鎖が前立腺癌の去勢抵抗性獲得過程においてどのような意義を持つのか詳細に検討する必要がある。