

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御科学領域・泌尿器腫瘍学教育研究分野 石橋祐介
指導教授氏名	大山 力
論文審査担当者	主 査 水沼英樹 副 査 袴田健一 副 査 鬼島 宏
(論文題目) Serum tri- and tetra-antennary <i>N</i> -glycan is a potential predictive biomarker for castration-resistant prostate cancer. (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>(論文審査の要旨) 900 字程度</p> <p>前立腺癌 (PC) のうち約 20%はアンドロゲン遮断療法 (ADT) に抵抗を示す去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) へと進展がする。CRPC に有効な新規薬剤が臨床応用されるにおよび、CRPC を早期に予測し、その治療計画を立案することが重要となって来た。本研究は血清中の <i>N</i>型糖鎖が CRPC への進展を予測できるバイオマーカーとして利用できるか否かを検討することを目的とした。</p> <p>まず、CRPCにおいて <i>N</i>型糖鎖が増加しているかを明らかにする目的で、インフォームドコンセントの得られた 738 名 (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を用いて血清 <i>N</i>型糖鎖を回収、さらに Bruker Daltonics 社の MALDI-TOF MS で質量解析を行った。その結果、CRPC では 3 分岐及び 4 分岐 <i>N</i>型糖鎖が有意に高発現していることを見出し、糖鎖解析が CRPC 転換の指標となり得る可能性を明らかにした。そこで、複数の <i>N</i>型糖鎖の中でどの糖鎖が CRPC の予測マーカーとなり得るかを検討したところ、<i>m/z</i>3049 および <i>m/z</i>3414 の 2 種類が候補となること、さらに、この 2 種類の糖鎖のカットオフ値をそれぞれ、1.595、1.355 に設定したところ、CRPC の予測が可能であった (それぞれの Odd は 3.326、13.189)。実際、<i>m/z</i>3049 および <i>m/z</i>3414 が 3 ヶ月毎に 2 回連続して増加した症例では CRPC に進展した。</p> <p>一方、上記の糖鎖の起源を明らかにする目的で、ヒト前立腺上皮細胞株を用いて <i>N</i>型糖鎖の分岐に関与する糖転移酵素の探索を行ったところ、アンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株ではアンドロゲン依存性の細胞株に比べ当該酵素が強発現していることを証明し、これらの糖鎖はがん細胞由来である可能性を得た。</p> <p>本研究は前立腺癌患者では <i>N</i>型糖鎖が増加しており、特に血中 <i>m/z</i>3049 および <i>m/z</i>3414 は去勢抵抗性前立腺癌への進展を早期に発見するバイオマーカーとして有用であることを初めて明らかにしたものであり学位に相当する。</p>	
公表雑誌等名	The prostate 2014;74(15):1521-9 に掲載