

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 小島 由太
<p>(論文題目) Detection of core2 β-1,6-<i>N</i>-Acetylglucosaminyltransferase in post-digital rectal examination urine is a reliable indicator for extracapsular extension of prostate cancer.</p> <p>(前立腺マッサージ尿中 core2 β-1,6-<i>N</i>-Acetylglucosaminyltransferase の検出は前立腺癌の被膜外浸潤予測因子として有用である)</p>	
<p>【緒言】</p> <p>前立腺癌は高齢者の罹患率が高く、悪性度の低い集団を含む複雑な疾患群であり、本来積極的治療の対象にならない患者に対する過剰治療が大きな問題となっている。過剰治療を回避するためには、悪性度を反映する指標が必要であるが、現在、前立腺癌の悪性度評価に有用なバイオマーカーは存在しない。また、最新の画像診断を用いても前立腺癌の腫瘍体積や被膜外浸潤を正確に診断することも困難である。</p> <p>糖転移酵素 Core2 β-1,6-<i>N</i>-acetylglucosaminyltransferase (GCNT1) は <i>O</i>-glycan に分岐型コア 2 糖鎖構造を形成する酵素であり、私達の研究グループは、その発現が膀胱癌をはじめ種々の癌の悪性度と相関することを報告してきた。しかし、従来使用してきた抗体はポリクローナルであり、汎用バイオマーカーとして臨床応用するには、特異性、ロット差、大量生産性の点で限界を抱えていた。そこで、本研究では抗 GCNT1 モノクローナル抗体を新たに作成し、前立腺全摘標本における GCNT1 発現の臨床病理学的意義について検討を行った。さらに前立腺マッサージ尿検体を用いた体液診断系構築の可能性について検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>2005 年から 2011 年の間に前立腺全摘除術を施行された 250 症例のパラフィン切片に対して抗 GCNT1 モノクローナル抗体を用いた免疫組織染色を施行し、病理組織学的悪性度、進展度との関連性および術後再発因子としての意義を検討した。さらに、前立腺マッサージ尿における GCNT1 の発現をイムノドットプロットにより検出し、これらにより GCNT1 の有無と病理組織学的因子および術前の pT3 (被膜外浸潤) 予測因子としての有用性を検討した。</p> <p>【結果】</p> <p>免疫組織染色の結果、GCNT1 陽性率は pT2 で 60%であったのに対し pT3 以上では 80%と有意に高率であった ($p=0.003$)。GCNT1 陽性群は陰性群に比べ術後 PSA 再発率が有意に高く ($p=0.039$)、断端陽性と共に独立した PSA 再発の危険因子であった ($p=0.001$)。全摘標本における前立腺癌の pT3 (被膜外浸潤) は、術後 PSA 再発の予測因子であった。前立腺マッサージ尿におけるイムノドットプロットでは、GCNT1 発現は pT3 の有意な予測因子であった ($p=0.006$)。pT3 を予測する上位 2 因子として PSA および前立腺マッサージ尿 GCNT1 発現量 (GCNT1/Total protein) を用いて ROC 解析を行った。PSA 7.52 ng/mL、GCNT1 発現量 79.36 pg/mg をカットオフ値として被膜外浸潤予測法を構築したところ、90%以上の確率で被膜外浸潤を予測できることが明らかとなった。</p> <p>【考察】</p> <p>前立腺癌における GCNT1 発現の臨床的意義に関しては、抗 GCNT1 ポリクローナル抗体を用いた私達の先行研究の結果が既に報告されている。(Glycobiology 2005) 本研究では、新たに樹立したモノクローナル抗体を用いて前立腺癌全摘術標本に対して免疫染色を施行した。その結果、先行研究と同様に GCNT1 陽性例では有意に前立腺皮膜外浸潤</p>	

の割合が高かった。また、GCNT1 陽性例は PSA 再発率が有意に高かった。

しかし、これらは前立腺全摘標本の検索によって得られる情報である。実地臨床で求められているのは、前立腺癌の治療方針選択に使用可能な治療前に得られる情報で前立腺癌の悪性度や進展度を予測することである。そこで、前立腺マッサージによって尿中に圧出される前立腺由来サンプルにおける GCNT1 の定量化を試みた。

その結果、前立腺マッサージ後の尿検体の GCNT1 の発現量と前立腺被膜外浸潤が密接に関連していることが判明した。さらに、PSA 値と組み合わせることで治療前に 90% 以上の確率で前立腺被膜外浸潤を予知可能なことが明らかになった。治療前に前立腺被膜浸潤を示唆する情報が得られれば、待期療法ではなく手術や放射線治療などの積極的治療が選択肢となる。今後、validation study を経て GCNT1 が前立腺癌の新規バイオマーカーとして臨床応用される可能性がある。

【結論】

前立腺癌患者の前立腺マッサージ尿 GCNT1 の検出は、PSA と組み合わせることで被膜外浸潤と PSA 再発を術前に予測できる可能性が示唆された。本法の臨床応用には、大規模な臨床試験が必要である。また、前立腺癌の進展における GCNT1 の役割に関しては不明な点が多く、今後の検討課題としたい。