

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	機能再建再生科学領域 泌尿器移植再生医学教育研究分野 氏名 佐藤 天童
指導教授氏名	大山 力
論文審査担当者	主 査 佐藤 温 副 査 伊東 健 副 査 黒瀬 顕
(論文題目) Core 2 B-1, 6-N-acetylglucosaminyltransferase-1 expression in prostate biopsy specimen is an indicator of prostate cancer aggressiveness. (前立腺生検標本における GCNT1 の発現は悪性度の指標になり得る)	
(論文審査の要旨) 前立腺癌の Prostatic Specific Antigen(PSA)検診の特異度は低く、PSA 検診に基づく前立腺針生検の有害性が報告されている。また、前立腺癌は臨床的に低悪性度の集団を含むため、癌治療による恩恵よりも治療に伴う有害事象も多く指摘されている。不要な診断及び治療を避けるためには、治療前に前立腺癌の悪性度を評価するバイオマーカーの開発が求められている。申請者らのグループでは、これまでに分岐型コア 2 糖鎖構造を形成する糖転移酵素である Core 2 B-1, 6-N-acetylglucosaminyltransferase-1(GCNT1)の発現が各種癌の悪性度と関連することを、抗 GCNT1 ポリクローナル抗体を使用して明らかにしてきた。本研究では、新たに抗 GCNT1 モノクローナル抗体を作成し、前立腺生検標本における発現と前立腺癌悪性度の関連を検討した。ホルモン治療や放射線治療を受けていない根治的前立腺摘除術施行の 122 症例を対象とした。GCNT1 の発現は、前立腺生検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で評価した。結果、GCNT1 陽性率は、pT2 53.0%に対し pT3 では 86.7%と有意に高率であった($p<0.05$)。GCNT1 陽性群は陰性群に比べ術後 PSA 再発率が有意に高かった($p=0.02$)。また、術後 PSA 再発危険因子に関する多変量解析では GCNT1 発現陽性が独立した危険因子であることが解明された。次に前立腺癌の進展過程における GCNT1 の役割を確認するため、アンドロゲン依存性および非依存性ヒト前立腺癌細胞株から GCNT1 低発現前立腺癌細胞株(Mock)および GCNT1 高発現前立腺細胞株(LNCaP-GCNT1)を作成し実験を行った。LNCaP-GCNT1 は Mock に比べ前立腺間質細胞との接着能が有意に亢進した($p=0.0001$)。LNCaP と前立腺間質細胞を共培養すると、LNCaP-GCNT1 において、細胞増殖因子産生が有意に増加した($p<0.05$)。また、ヌードマウス前立腺への正所性移植による腫瘍形成試験では、LNCaP-GCNT1 は Mock に比して腫瘍形成能が有意に高いことが示された($p<0.05$)。 本研究は、独自で作成した抗体での GCNT1 発現が前立腺癌の悪性度の指標となり得ることを示した点で新規性高く、臨床的意義を有することから学位授与に値する。	
公表雑誌等名	Biochemical and Biophysical Research Communications 2016 ; 470(1):150-6. 掲載