

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 氏名 及川真亮
指導教授氏名	大山 力
論文審査担当者	主 査 伊東 健 副 査 佐藤 温 副 査 横山 良仁
(論文題目) Significance of serum <i>N</i> -glycan profiling as a diagnostic biomarker in urothelial carcinoma (血清 <i>N</i> -glycan profiling の尿路上皮癌診断バイオマーカーとしての有用性)	
(論文審査の要旨) 糖鎖は細胞間での情報伝達等に重要な役割を担っており、細胞表面や血清中の糖鎖の構造は細胞の癌化に伴って大きく変化することが知られている。これまでに前立腺癌や腎癌における血清 <i>N</i> 結合型糖鎖(<i>N</i> -glycan)の変化が診断マーカーとして有用であることが報告されているが、尿路上皮癌における血清 <i>N</i> -glycan の意義に関してはほとんど検討されていない。本研究では尿路上皮癌を対象に網羅的質量分析により血清 <i>N</i> -glycan の profiling を行い、診断マーカーとしての有用性に関して検討した。 方法としては、2007年3月から2015年9月まで弘前大学医学部附属病院およびつがる総合病院において尿路上皮癌と診断された278例(膀胱癌230例、上部尿路上皮癌48例)を対象とした。正常コントロール群として健常人血清358例を使用した。Propensity score matching を行い年齢、性別を調整し、最終的に尿路上皮癌患者212例と健常コントロール群212例に関して検討を行った。血清10 μ L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> -glycan を回収した。SweetBlot で前処理したサンプルは MALDI-TOF MS で解析を行った。 尿路上皮癌212例中、177例が膀胱癌、35例が上部尿路上皮癌であった。質量分析により発現強度の高い36種の <i>N</i> -glycan を同定した。この36糖鎖を用いて ROC 曲線を作成し、健常コントロール群との比較により尿路上皮癌診断に寄与すると考えられる糖鎖(AUC 0.7以上)を6つ選択した。選択された6つの糖鎖に対しそれぞれの ROC 曲線より糖鎖発現強度のカットオフ値を設定した。このカットオフ値を用い陰性であれば0点、陽性であれば1点として陽性数をスコア化(<i>N</i> -glycan スコア:0~5点)すると、ROC 曲線解析の AUC は 0.95 (P<0.001)であった。さらに <i>N</i> -glycan スコアを2.5点以上とすると、感度93%、特異度81%の高い精度で上部尿路上皮癌を予測した。 本研究は血清 <i>N</i> -glycan の尿路上皮癌診断バイオマーカーとしての有用性を、多数症例を用いて示した初めての論文であり、その学術的・臨床的意義は高くよって学位授与に値する。	
公表雑誌等名	European Urology Focus in press