

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分野 氏名 阿南 剛
指導教授氏名	大山 力
論文審査担当者	主 査 横山良仁 副 査 袴田健一 副 査 佐々木賀広
<p>(論文題目)</p> <p>The Impact of Glycosylation of Osteopontin on Urinary Stone Formation. (尿路結石形成に関連するオステオポンチン糖鎖変異)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>オステオポンチン(OPN)は尿路結石形成に必要なマトリックスタンパク質の1つでN型糖鎖・O型糖鎖が修飾された糖タンパク質である。これまでタンパク質、遺伝子に焦点をあてた OPN と尿路結石に関する研究は報告されているが、OPN 糖鎖と尿路結石の関連を検討した研究はない。本研究では、尿路結石患者と健常者の OPN の糖鎖の変化の違いと尿中 OPN の糖鎖変化が尿路結石形成に関連するか検討している。後向き研究として、尿路結石患者 110 名と健常者 157 名の尿中 OPN 濃度を ELASA 法で測定し、尿中 OPN 糖鎖をレクチンアレイおよびレクチンプロットングにて検索した。前向き研究にて、尿路結石患者 21 名の経尿道的尿管碎石術(TUL)前後の尿を採取し、尿中 OPN 濃度および尿中 OPN の糖鎖変異を検索した。後向き研究から得られた Gal3C-S レクチン反応性 OPN 測定値より尿路結石を感度 90%で予測できる値を cut off 値とし、TUL 後残石なし群(14 例)と TUL 後残石あり群(7 例)に分けて経時的に比較検討した。尿中 OPN 濃度と糖鎖変異 OPN の検討は receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用いて行った。後向き研究から、尿路結石患者は健常者と比べ尿中 OPN 濃度は有意に減少した($p<0.001$)。ROC 解析の結果から、尿路結石予測における AUC が最も高い、Gal3C-S レクチン反応性 OPN (Gal3C-S-OPN) に注目した。Gal3C-S レクチンの反応性から O 結合型糖鎖が修飾された OPN が結石患者で増加していることが示唆された。以上より、Gal3C-S-OPN は尿路結石患者で有意に増加し、尿路結石患者の尿中 OPN の糖鎖構造変化が明らかとなった($p<0.001$)。Gal3C-S-OPN と OPN 濃度から尿路結石患者を感度 90%、特異度 92% (AUC0.953) で予測可能であった。前向き研究から、TUL 後残石なし群(14 例)では 92.8%で結石治療後 Gal3C-S-OPN が cut off 値を下回り、TUL 後残石あり群(7 例)では 71.4%で結石治療後 Gal3C-S-OPN が cut off 値を上回った。このことから尿路結石消失とともに Gal3C-S-OPN は減少し、尿路結石残存症例では Gal3C-S-OPN が高値であることが明らかとなった。尿路結石の有無と Gal3C-S-OPN 量に関連していることから、OPN 糖鎖変異が尿路結石診断、再発予測に関する糖鎖性バイオマーカーに成り得る可能性が示唆された。OPN の糖鎖変異である Gal3C-S-OPN が結石形成過程に関与することを明らかにした本研究は学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	International Journal of Molecular Sciences 2020; 21, 93 doi:10.3390/ijms21010093