

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 小玉寛健
指導教授氏名	大山 力
論文審査担当者	主 査 横山良仁 副 査 今泉忠淳 副 査 鬼島 宏
<p>(論文題目)</p> <p><i>N</i>-glycan signature of serum immunoglobulins as a diagnostic biomarker of urothelial carcinomas (イムノグロブリン <i>N</i>型糖鎖合成経路プロファイルによる尿路上皮癌の診断法)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>本研究では, 抗体医薬品の <i>N</i> 型糖鎖解析用に開発されたキャピラリー電気泳動型 <i>N</i>型糖鎖解析装置 (Gly-Q) を用いてイムノグロブリンの <i>N</i> 型糖鎖合成経路プロファイルを測定し, 尿路上皮癌 (UC) の診断に有用であるか検討している。</p> <p>上部尿路上皮癌 (UTUC) (136 例), 膀胱癌 (BC) (208 例), および尿路感染症 (32 例) と診断された患者, 健常者 (105 例) を対象とした。血清サンプルからイムノグロブリン分画を精製し, Gly-Q を用いて 25 種の <i>N</i> 型糖鎖濃度を測定した。全 481 症例に関してランダム変数を用いて, トレーニング集団とバリデーション集団の 2 集団に分けた。トレーニング集団において疾患の有無を目的変数, 25 種の <i>N</i> 型糖鎖濃度を説明変数とした判別分析を実施し, 各疾患を鑑別するスコア (UTUC スコア, BC スコア) を算出し, 診断精度を ROC 解析で検討した。また, 肉眼的血尿所見に UTUC あるいは, BC スコアを追加した際の臨床的有用性を Decision curve analyses (DCA) で評価した。さらに nomogram を作成した。バリデーション集団において nomogram の診断精度を ROC 解析, DCA で評価した。</p> <p>UTUC 鑑別に特徴的な糖鎖合成経路は, ジシアリル化あるいはモノシアリル化 2 分岐 <i>N</i> 型糖鎖であり, BC 鑑別においてはモノシアリル化バイセクティング GlcNAc <i>N</i> 型糖鎖, ガラクトシル化バイセクティング GlcNAc <i>N</i> 型糖鎖および, ガラクトシル化 2 分岐 <i>N</i> 型糖鎖であった。トレーニング集団において UTUC スコア, BC スコアの AUC はそれぞれ 0.86, 0.97 であり, 肉眼的血尿所見, 尿細胞診所見より有意に優れていた。UC 患者のスコアは, 腫瘍深達度や尿細胞診クラス分類, 肉眼的血尿の有無に関わらず有意差を認めなかった。また DCA の結果から, 肉眼的血尿所見に UTUC スコアと BC スコア両方を加えることで, 肉眼的血尿単独と比較して追加検査必要性を 10 倍以上減少させることが示された。バリデーション集団においても, 肉眼的血尿所見と両スコアから作成した nomogram の AUC は 0.89 と高値であり, DCA でも肉眼的血尿所見単独と比較して追加検査必要性を約 10 倍減少させることが示された。本研究はイムノグロブリンの <i>N</i> 型糖鎖合成経路プロファイルを Gly-Q で初めて測定し UC 診断スコアを確立した点で卓越しており学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Cancer Medicine 2021 DOI: 10.1002/cam4.3727