

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	高度先進医学研究センター糖鎖工学講座 氏名 米山 徹
<p>(論文題目)</p> <p>Characteristics of α 2,3-sialyl <i>N</i>-glycosylated PSA as a biomarker for clinically significant prostate cancer in men with elevated PSA level.</p> <p>(PSA 値が上昇している男性における臨床的重要前立腺癌のバイオマーカーとしての α 2,3-シアリル <i>N</i>-グリコシル化 PSA の特徴)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>背景：</p> <p>前立腺癌 (PC) は高齢男性において罹患率が高い癌の 1 つである。早期診断が重要であり、診断には、直腸診 (DRE) と血清 Prostate-Specific Antigen (PSA) 検査を実施する。実臨床では、total PSA (tPSA) 検査が広く使用されるが、癌特異度が低く、過剰診断や過剰治療が問題である。確定診断として系統的前立腺針生検 (SBx) を施行するが、出血、敗血症などの有害事象が問題である。最近、先進医療 B として、MRI 画像 (PI-RADS) と超音波画像を融合した MRI 標的前立腺針生検 (MRI-TBx) が開始され、積極的治療を要する Clinical significant PC の検出率が向上したが、MRI 撮像コストの面から全ての患者への適応は困難であり、MRI を補完する癌特異度の高い PC 診断マーカーが必要である。</p> <p>PSA <i>N</i>結合型糖鎖に関する当科の研究から、α 2,3-シアリル <i>N</i>-グリコシル化 PSA (S23PSA) が PC 患者血清で増加することを発見し、液相濃縮免疫反応電気泳動 (LBA-EATA) 法により、血清 S23PSA の割合を測定する検査法を開発した。100 例の後ろ向き臨床試験から、S23PSA 検査の Receiver Operating Characteristics Curve (ROC) 曲線下面積 (AUC) は、0.8340 と tPSA 検査 (0.5062) の診断精度を遥かに凌駕することを示した (Ishikawa T et al., <i>Int. J. Mol. Sci.</i>, 2017)。しかしながら、前立腺組織における S23PSA 合成と病理学的関連性は不明であった。本研究では、前立腺組織における S23PSA の起源と病理学的悪性度の関連性、多施設後ろ向き試験および単施設前向き観察研究による S23PSA 検査とその関連項目の臨床有用性を検討した。</p> <p>対象と方法：</p> <p>前立腺全摘組織切片 (71 例) から切り出した正常腺管組織および Gleason pattern (Gp) 3, Gp4, Gp5 の各癌組織から、RNA および組織抽出液を調製した。各組織 RNA から、シアログ糖転移酵素 (<i>ST6GAL1</i>, <i>ST3GAL3</i>, 4, 6) およびシアリダーゼ (<i>NEU1</i>~4) 遺伝子のコピー数をデジタル PCR で定量し、組織抽出液中の S23PSA を LBA-EATA 法で測定した。</p> <p>弘前大学および関連病院、秋田大学、山形大学、東北大学および McMaster 大学にて 2010~2020 年に SBx を実施した 1099 例の生検前血清にて多施設後ろ向き試験を実施した。</p> <p>弘前大学にて 2018~2021 年に MRI-TBx を実施した 98 例の生検前血清にて単施設前向き観察研究を実施した。S23PSA の前立腺体積補正值 (S23PSAD), S23PSA, tPSA, Free PSA/tPSA (F/T PSA), tPSA の前立腺体積補正值 (PSAD) 検査および PI-RADS の有用性を ROC 解析と Decision Curve Analysis で検討した。</p> <p>結果：</p> <p>S23PSA は、正常腺管組織に比べ、Gp4, Gp5 の高悪性度組織で有意に増加した。<i>ST3GAL3</i>, 4, 6, <i>NEU1</i>~4 の遺伝子発現は、各組織間で有意な変化は、認めず、<i>ST6GAL1</i> の発現のみ、Gp4, Gp5 の高悪性度組織で有意に減少した。</p> <p>多施設後ろ向き試験から、Grade Group 2 以上の高悪性度癌 (HGPC) 検出に関する AUC</p>	

は S23PSAD (0.7758) , S23PSA (0.7651) と tPSA (0.6360, $P < 0.0001$) 検査よりも有意に高値を示した. さらに, リスク閾値 30% で, 既存モデル (tPSA 検査 + DRE 所見) へ S23PSAD を導入したモデルの生検回避効果が 5%, S23PSA 導入モデルで 9% 上昇した.

単施設前向き観察研究から, S23PSAD の HGPC 検出に関する AUC は 0.7806 と tPSA (0.5842, $P = 0.0146$) 検査よりも有意に高値を示し, PI-RADS (0.7406, $P = 0.4859$) と同等であった. さらに, S23PSAD と PI-RADS を既存モデルに導入した場合, リスク閾値 30% での生検回避効果が 21% 上昇した.

考察 :

組織解析結果から, 正常腺管組織に比べ, 高悪性度組織で $\alpha 2, 6$ シアリル化転移が有意に抑制され, $\alpha 2, 3$ シアリル化の割合が相対的に高くなることで, 主に高悪性度組織で S23PSA 分泌が亢進し, 血清 S23PSA の割合に反映されると推測された. また S23PSAD は, 後ろ向き, 前向き臨床試験ともに単独で tPSA 検査よりも PC, HGPC 診断精度が優れ, 既存検査に導入すると生検回避効果の改善を認めたことから, 有用な診断補助情報となることが示唆された.

結語 :

S23PSA (D) は, 既存モデルより優れ, mpMRI と同等であり, 有用な診断補助情報となることが示唆された.

(1995 字)