



北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	N- and O-glycome analysis of serum and urine from bladder cancer patients using a high-throughput glycoblotting method (グライコブロットィング法を用いた膀胱癌患者の血清および尿のN-並びにO-結合型糖鎖解析)
Author(s) 著者	竹内, 基
Degree number 学位記番号	甲第 2764 号
Degree name 学位の種類	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2014-03-31
Original Article 原著論文	
Doc URL	
DOI	
Resource Version	

学位論文の内容の要旨

報告番号	甲第 2764 号	氏名	竹内 基
<p>Motoi Takeuchi , Maho Amano, Hiroshi Kitamura, Taiji Tsukamoto, Naoya Masumori, Kazuko Hirose, Tetsu Ohashi and Shin-Ichiro Nishimura</p> <p>N- and O-glycome analysis of serum and urine from bladder cancer patients using a high-throughput glycoblotting method</p> <p>【研究目的】 膀胱癌における新たな診断マーカーの探索を目的とし、近年開発されたグライコブロットティング法を用いて膀胱癌患者の血清ならびに尿中の糖鎖発現の変化を計測しコントロールと比較検討した。</p> <p>【研究方法】 膀胱癌患者群 45 人、コントロール群(前立腺肥大症患者) 29 人の血清 N 結合型糖鎖をグライコブロットティング法にて解析した。さらにこのうち、筋層浸潤性膀胱癌患者 13 人と年齢をマッチさせたコントロール 10 人を選別し、同様の方法を用い血清 O 結合型糖鎖の解析を行った。さらに、尿中の N 並びに O 結合型糖鎖の解析を行うため、筋層浸潤性膀胱癌患者 8 人と、年齢をマッチさせたコントロール 11 人を選別し、同様に解析を行った。血清 N 結合型糖鎖の解析において、AUC(the-area-under-the-curve)を計測し、その他は Wilcoxon test を行い、$p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判断した。</p> <p>【研究成績】 膀胱癌群では、3 種類の血清 N 結合型糖鎖の発現が明らかに増加していた。(AUC>0.7)増加していた糖鎖はいずれも、コアフコースを有する 3 本鎖以上の高分岐構造とシアル酸の付加の増加を特徴としていた。血清 O 結合型糖鎖では、3 種類の糖鎖が膀胱癌群では有意に増加していた。 尿中糖鎖の解析においては、膀胱癌では 16 種類の N 結合型糖鎖の増加を認めた。また、11 種類の尿中 O 結合型糖鎖を確認したものの、その発現量には統計学的有意差は見られなかった。</p> <p>【考察】 糖鎖は疾患に罹患することでその構造が変化することが知られており、特に悪性疾患における変化は顕著であり、その特性を利用して血清糖鎖腫瘍マーカーの探索が行われてきた。癌化することで、N 結合型糖鎖の分岐は増加し、その結果シアル酸の付加が増加した糖鎖の発現が亢進することが報告されている。一方、O 結合型糖鎖では、生合成の初期の段階でシアル化された低分子構造の発現が亢進することが報告されている。膀胱癌での糖鎖解析は、特に血清を対象とした報告はこれまで行われてこなかった。また、膀胱癌では腫瘍が尿に直接曝露していることから、尿に含まれる糖鎖の変化は腫瘍の直接的な変化を見ることができる重要な情報を含んでいるものと思われる。</p> <p>【結論】 高分岐構造に高いシアル酸付加を受けた N 結合型糖鎖と、早期にシアル化された O 結合型糖鎖の増加を膀胱癌患者の血清中に認めることができ、これまで報告のある他の悪性腫瘍での糖鎖変化と</p>			

矛盾しない結果が得られた。さらに、膀胱癌患者の尿中には血清以上の N 結合型糖鎖の発現の増加を認めた。この結果から、膀胱癌では腫瘍細胞に見られる糖鎖構造の直接的变化を尿中に認める可能性が考えられた。さらに大規模な解析を行うことが出来れば、将来的に膀胱癌の診断に有用なマーカーが確立できる可能性があると思われる。

論文審査の要旨及び担当者

平成 25 年 12 月 12 日提出

(平成 26 年 3 月 31 日授与)

報告番号	甲第 2764 号	氏名	竹内 基
論文審査 担当者	主査 舩森 直哉	副査 黒木 由夫	
	委員 加藤 淳二	委員 佐藤 昇志	

論文題名	N- and O-glycome analysis of serum and urine from bladder cancer patients using a high-throughput glycoblotting method (グライコブロットイング法を用いた膀胱癌患者の血清および尿のN-並びにO-結合型糖鎖解析)
------	--

結果の要旨

糖鎖は生体内で様々な機能を有しており、その構造は疾患に罹患する事で変化することが分かっている。この特徴を利用して他の悪性疾患では、腫瘍マーカーとして応用されている。ところが膀胱癌では特異的な腫瘍マーカーは存在せず糖鎖構造解析も十分に行われていない。そこで糖鎖を効率的に回収・解析できるグライコブロットイング法を用いて、膀胱癌患者の血清、並びに尿中糖鎖解析を行い、診断・治療に有用な糖鎖マーカーの確立を目的として、本研究を行った。膀胱癌では3種類の血清N結合型が高発現しており、これらは三分岐以上の高分岐構造と複数のシアル酸付加、並びにコアフコースの付加を特徴としていた。血清O結合型でも3種類が有意に増加し、早期にシアリル化された構造を特徴としていた。尿中ではN結合型は豊富で、その発現量も膀胱癌で有意に高いが、O結合型は発現量に差は見られなかった。この結果から、血清中の糖鎖構造の変化は他の悪性疾患での報告と矛盾せず、また初めて行った尿中の糖鎖解析結果から、血清中で見られる変化と一致しないという重要な情報を得る事ができた。以上の研究成果から今後臨床的に応用できるかも知れない糖鎖マーカーの確立に貢献するものとして、学位論文として適切と評価された。