

令和 4 年 4 月 13 日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18575

研究課題名（和文）血清糖鎖解析とリキッドバイオプシーの併用による尿路上皮癌バイオマーカーの開発

研究課題名（英文）Biomarker screening of urothelial carcinoma using liquid biopsy

研究代表者

鈴木 裕一郎（Suzuki, Yuichiro）

弘前大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：50647344

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：局所進行性もしくは転移性の尿路上皮癌は予後不良の疾患である。早期発見が重要であるが、正確な診断には膀胱鏡・尿管鏡などの侵襲的な検査が必要であり、低侵襲かつ有効なバイオマーカーは開発されていない。我々は網羅的糖鎖解析装置による尿路上皮癌患者の血清糖鎖プロファイリングを解析を行った。その結果から免疫グロブリン関連糖鎖の変化が示唆された。免疫グロブリンの糖鎖構造を検討したところ、特徴的な糖鎖が変化している可能性が示唆され、機械学習を用いた解析から、高い診断精度が示唆された。糖鎖解析とcell-free DNAを併用した予後予測は今後の検討課題である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

局所進行性もしくは転移性の尿路上皮癌は予後不良の疾患である。早期発見が重要であるが、正確な診断には膀胱鏡・尿管鏡などの侵襲的な検査が必要であり、低侵襲かつ有効なバイオマーカーは開発されていない。本研究は、有効なバイオマーカーのない尿路上皮癌に焦点を当て、免疫グロブリンの糖鎖変化が診断マーカーになりうる可能性を示した。免疫グロブリンの糖鎖構造を検討したところ、特徴的な糖鎖が変化している可能性が示唆され、機械学習を用いた解析から、高い診断精度が示唆された。機器の普及など課題はあるが、本研究成果の学術的意義や社会的意義は非常に大きいと思われる。

研究成果の概要（英文）：Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma has a poor prognosis. Early detection is important, but accurate diagnosis requires invasive tests such as cystoscopy and ureteroscopy, and minimally invasive and effective biomarkers have not been developed. We analyzed serum glycan profiling of urothelial carcinoma patients using a comprehensive glycan profiling system. The results suggested changes in immunoglobulin-associated glycans. The glycan structures of immunoglobulins were examined, suggesting that characteristic glycans may be altered, and machine learning analysis suggested high diagnostic accuracy. Prognosis prediction by combining glycan analysis and cell-free DNA is a subject for future study.

研究分野：泌尿器癌

キーワード：尿路上皮癌 糖鎖解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

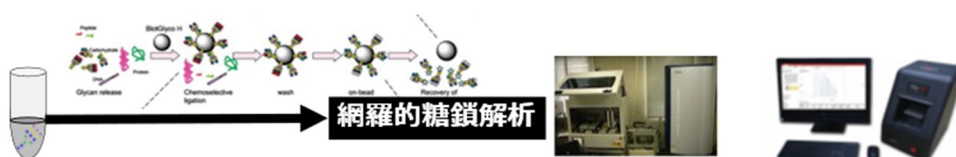
局所進行性もしくは転移性の尿路上皮癌は予後不良の疾患である。早期発見が重要であるが、正確な診断には膀胱鏡・尿管鏡などの侵襲的な検査が必要であり、低侵襲かつ有効なバイオマーカーは開発されていない。研究段階ではあるがいくつかの癌種で血清糖鎖の網羅的解析、Cell free DNA (cfDNA)を用いた診断や治療効果予測なども行われている。このことから Liquid biopsy による診断や治療効果予測マーカーの実用化は治療効果向上および医療費軽減につながる可能性があり、その開発は急務である。

2. 研究の目的

本研究では、網羅的血清糖鎖析、cfDNA 解析による糖転移酵素の発現定量を併用し、診断マーカーとしての有用性を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

3-1 網羅的血清糖鎖析：糖鎖結合ビーズ BlotGlyco®を用いて、尿路上皮癌患者血清中の免疫グロブリン付加糖鎖を抽出し、その糖鎖をキャピラリー電気泳動法 (GlyQ) で分離し、含まれる糖鎖構造とその量を同定した。



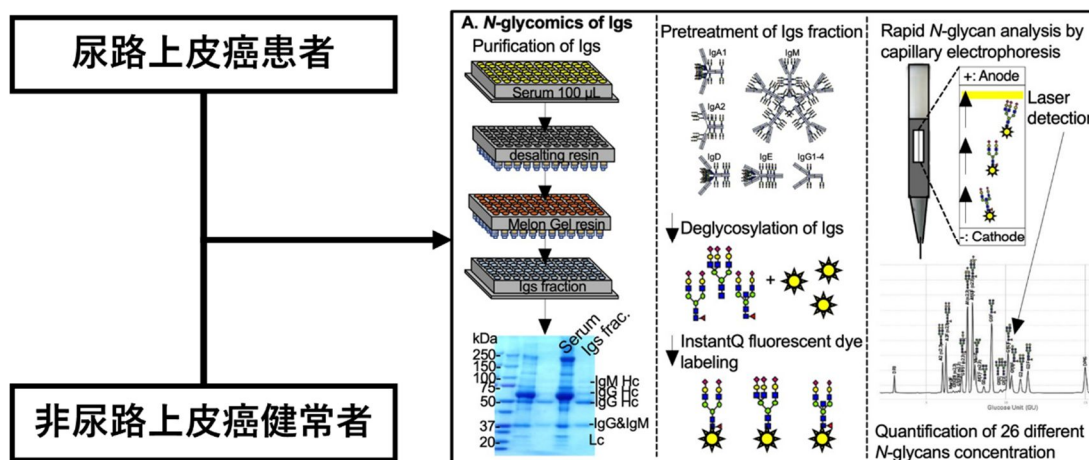
3-2 cfDNA 解析：尿路上皮癌患者の血漿を用いて、cfDNA 解析による糖転移酵素の発現定量の有効性を検討した。

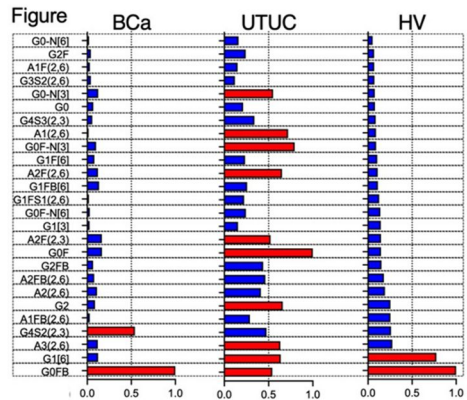
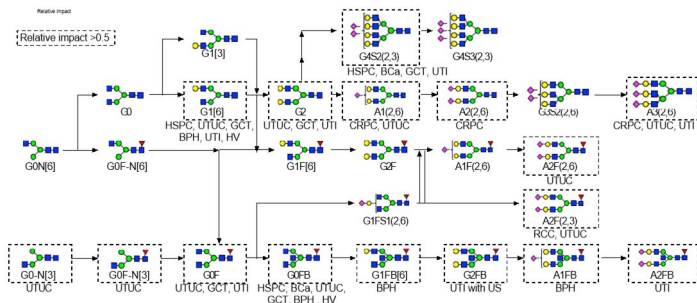
3-3：人工知能を用いた検討：得られたパラメーターを人工知能 (DataRobot®) に投入し、診断スコアを作成、診断精度を評価した。



4. 研究成果

4-1 網羅的血清糖鎖析：健常コントロール群 269 名と尿路上皮癌患者 281 名の治療前血清を用いて、網羅的糖鎖解析装置による尿路上皮癌患者の血清糖鎖プロファイリングを行った。その結果から免疫グロブリン関連糖鎖の変化が示唆された。免疫グロブリンの糖鎖構造を検討したところ、血清イムノグロブリンに結合する 26 種類の N 型糖鎖の濃度が定量化可能であった。これら糖鎖は合成経路に関連した特徴的な変化が生じていることが示唆された。

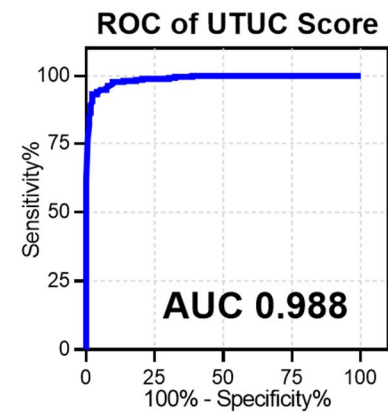
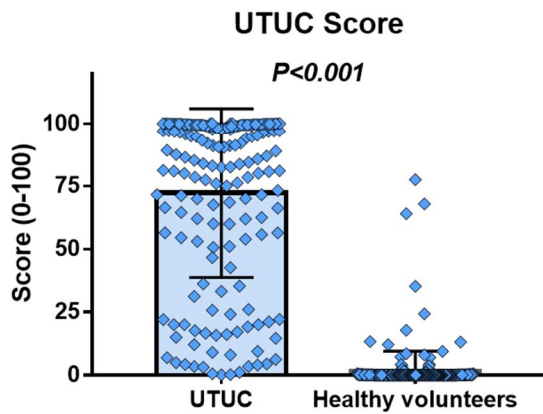
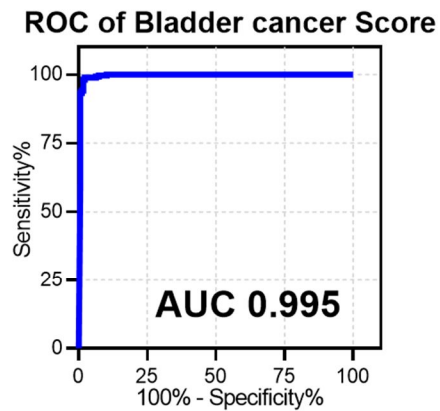
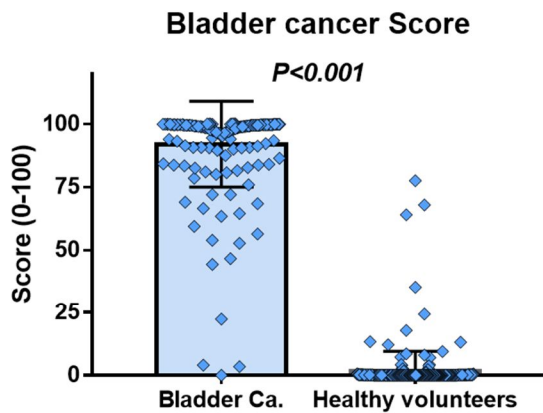




4-2 cfDNA 解析：

健常コントロール群と尿路上皮癌患者の血液検体から cfDNA を抽出し、糖転移酵素遺伝子の発現が診断に有効か検証した。しかし糖転移酵素の発現による検討では尿路上皮癌を区別できない可能性が示唆され、この検討は中止した。

4-3 人工知能を用いた検討： 得られた 26 種類の糖鎖濃度を Datarobot® に投入し診断モデルを作成した。全体の 80% でモデル作成、残り 20% でバリデーションを行った。その結果、尿路上皮癌において AUC0.98 ~ 0.99 と高い精度で健常群と判別することが可能であった。



以上より、尿路上皮癌患者の血清免疫グロブリンは癌の状態を反映している可能性があり、今後は免疫療法や化学療法に対する治療効果予測にも有効か検討を継続する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hamano Itsuto, Hatakeyama Shingo, Fujita Takeshi, Murakami Reiichi, Hamaya Tomoko, Togashi Kyo, Suzuki Yuichiro, Yamamoto Hayato, Yoneyama Tohru, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Narumi Shunji, Tomita Hirofumi, Ohyama Chikara	4. 巻 52
2. 論文標題 Living Kidney Transplantation From Marginal Donors Presents Feasible Donor Renal Function Despite Inferior Recipient Renal Function	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 1723 ~ 1728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2020.01.157	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamano Itsuto, Hatakeyama Shingo, Fujita Takeshi, Murakami Reiichi, Hamaya Tomoko, Togashi Kyo, Suzuki Yuichiro, Yamamoto Hayato, Yoneyama Tohru, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Narumi Shunji, Tomita Hirofumi, Ohyama Chikara	4. 巻 52
2. 論文標題 Outcome of ABO Blood Type Incompatible Living-Related Donor Kidney Transplantation Under a Contemporary Immunosuppression Strategy in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 1700 ~ 1704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2020.01.152	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Soma O, Hatakeyama S, Yoneyama T, Saito M, Sasaki H, Tobisawa Y, Noro D, Suzuki Y, Tanaka M, Nishimura SI, Harada H, Ishida H, Tanabe K, Satoh S, Ohyama C.	4. 巻 24
2. 論文標題 Serum N-glycan profiling can predict biopsy-proven graft rejection after living kidney transplantation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 174-184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-019-01820-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suppanuntaroek S, Hatakeyama S, Fujita N, Kubota Y, Suzuki Y, Okamoto T, Tobisawa Y, Yoneyama T, Yamamoto H, Mori K, Imai A, Yoneyama T, Hashimoto Y, Ohyama C.	4. 巻 25
2. 論文標題 Influence of pretreatment quality of life on prognosis in patients with urothelial carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 362-369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-019-01563-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Okita Kazutaka, Hatakeyama Shingo, Hagiwara Kazuhisa, Suzuki Yuichiro, Tanaka Toshikazu, Noro Daisuke, Tokui Noriko, Fujita Naoki, Konishi Sakae, Okamoto Teppei, Yoneyama Tohru, Yamamoto Hayato, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Ohyama Chikara	4. 巻 39
2. 論文標題 The effect of number of treatment cycles of platinum-based first-line chemotherapy on maximum radiological response in patients with advanced urothelial carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations	6. 最初と最後の頁 832.e17 ~ 832.e23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.urolonc.2021.03.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------