

京都大学	博士（医学）	氏名	中嶋正和
論文題目	Urine CXCL1 as a biomarker for tumor detection and outcome prediction in bladder cancer (膀胱癌検出および予後予測バイオマーカーとしての尿中 CXCL1)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>膀胱癌の 70%は筋層非浸潤性である。多くは経尿道的に切除可能であるが高率に腔内再発を繰り返し、定期経過観察には侵襲的な膀胱鏡検査が未だゴールドスタンダードである。また、術後の再発予測モデルとして広く用いられている EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) リスク分類には切除標本の病理所見が必要であるため、術中の抗癌剤即時膀胱内注入の判断には利用できない。以上より、非侵襲的に膀胱癌の検出が可能、あるいは術前より再発リスクの予測が可能なバイオマーカーの新規開発が望まれる。</p> <p>京都大学泌尿器科学教室の先行研究において、高悪性度の膀胱癌細胞株や膀胱癌組織、膀胱癌患者尿において分泌タンパク chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (CXCL1) の発現亢進が示されている。本研究では尿中 CXCL1 が早期の膀胱癌患者の尿においても有意な上昇を示すことに着目し、尿中 CXCL1 の膀胱癌検出能および再発予後予測能について後ろ向きに検討した。尿中 CXCL1 の定量目的に ELISA 系を確立し、膀胱癌患者 175 人および健常人ボランティア 30 人の尿中 CXCL1 クレアチニン補正值 (CXCL1/Cre) を用いた。診断能については病期別に尿細胞診との感度の比較を行った。予後予測能については、上記のうち筋層非浸潤性膀胱癌患者 142 人について、経尿道的切除術後の膀胱内無再発生存率と CXCL1/Cre との関連を Kaplan-Meier 法および Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。</p> <p>膀胱癌検出能に関しては、膀胱癌患者の CXCL1/Cre は健常人と比較して高値を示し、中央値は全体で 3 倍、pT1 あるいは pT2 以上の症例でそれぞれ 10 倍あるいは 32 倍と、健常人との差は病期が進むに従ってより顕著であった。ROC 解析では AUC0.84 と良好な診断能を示した。低悪性度の筋層非浸潤性癌において、尿細胞診はカットオフを class 3、class 4 とした場合、感度はそれぞれ 22-35%、5-18%と低かったが、同等の特異度 (95%、カットオフ 18.3pg/mg) における CXCL1/Cre の感度は 48-54%と有意に良好 (<math>P=0.006</math>, <math>P&lt;0.001</math>, <math>\chi^2</math>検定, Yates 補正) であり、低悪性度の筋層非浸潤性癌の検出において従来の尿中マーカーにない有用性が示唆された。</p> <p>経尿道的切除術後の膀胱内再発予測能に関しては、筋層非浸潤性膀胱癌患者 142 人の膀胱内無再発生存期間は、CXCL1/Cre が 35 未満の群よりも 35 以上の群で有意に短く、それぞれ中央値は 974 日、295 日 (Kaplan-Meier 法、<math>P=0.018</math>, log-rank test 以下同) であった。EORTC 中リスク群 120 人の膀胱内無再発生存期間においても、CXCL1/Cre が 35 未満の群よりも 35 以上の群で有意に短く、それぞれ中央値は 1104 日、379 日 (<math>P=0.049</math>) であった。EORTC 高リスク群で CXCL1/Cre が 35 以上であった群は 35 未満の群と比較して無再発生存率はきわめて不良であった (<math>P=0.006</math>)。多変量解析において CXCL1/Cre は経尿道的切除術後再発予測の独立した予後因子であった。</p> <p>尿中 CXCL1 は尿細胞診と比較して低悪性度筋層非浸潤性膀胱癌検出能に優れ、また、筋層非浸潤性膀胱癌の経尿道的手術後の再発リスクを予測する非侵襲的バイオマーカーとして期待できる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

膀胱癌の検出あるいは予後予測において、非侵襲的なバイオマーカーの新規開発が望まれる。申請者は、高悪性度の膀胱癌において発現亢進が認められる尿中 CXCL1 が、早期の膀胱癌患者においても有意な上昇を示すことに着目し、尿中 CXCL1 の膀胱癌検出および再発予測マーカーとしての可能性を探索した。膀胱癌患者 175 人および健常人ボランティア 30 人の尿中 CXCL1 のクレアチニン補正值 (CXCL1/Cre) を用いた。まず診断能について、健常人と比較し膀胱癌患者での尿中 CXCL1 は有意に高値であり、ROC 解析において高い曲線下面積を示した。尿細胞診と感度の比較を行ったところ、低悪性度筋層非浸潤性膀胱癌検出能に優れていた。また、経尿道的切除術後の膀胱内無再発生存期間については、術前尿中 CXCL1 高値の群で有意に短く、EORTC 分類の中リスク群をさらにリスク別の 2 群に分ける結果を得た。また、EORTC 高リスクかつ尿中 CXCL1 高値の群では無再発生存率はきわめて不良であった。さらに、多変量解析において尿中 CXCL1 は経尿道的切除術後膀胱内再発の独立した予後因子であった。以上より、尿中 CXCL1 は膀胱癌の検出あるいは予後予測の非侵襲的バイオマーカーとして期待できると考えられた。

以上の研究は膀胱癌における診断および再発予後予測の解明に貢献し膀胱癌の新規バイオマーカーの開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 2 月 9 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降