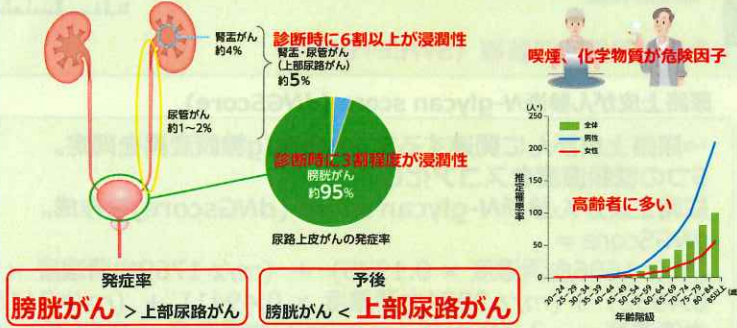


血清イムノグロブリン糖鎖変異は、尿路上皮癌の診断バイオマーカーになりえる

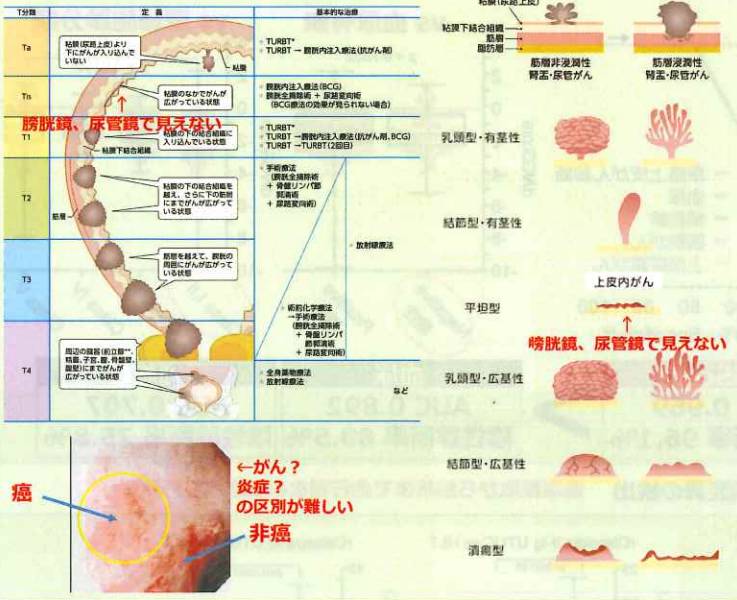
1. 尿路上皮がん

膀胱と上部尿路（腎盂、尿管）にできる悪性腫瘍。年齢調整罹患率は男性12.5、女性3.0で、男性は女性の4倍、喫煙、染料などに用いられる芳香族アミンの曝露などで発症リスクが高くなる。高齢者に多く、年々、その罹患率は増えている。



2. 尿路上皮がんの種類

粘膜（尿路上皮）で広がっている状態、粘膜下の筋層まで入りこんでいる（浸潤）状態がある。



3. 尿路上皮がんの主な症状と受診のきっかけ



5. 診断法の限界と新規マーカーの必要性

- 血尿患者全てに侵襲を伴う精密検査 = **非効率的**
- 精密検査でも **微小な腫瘍** を診断できない
- 診断時にすでに **浸潤がん** となっている癌がある

4. 尿路上皮がん診断のための主な検査

がんの有無の見当をつける検査。 膀胱癌診療ガイドライン2015 腎盂・尿管癌診療ガイドライン2014

➢ **尿細胞診**：尿中にがん細胞が含まれるか調べる検査。

尿細胞診	感度	特異度
膀胱癌	40~60%	90~100%
尿管癌	40~70%	60~90%

→ Low grade・筋層非浸潤癌では検出困難（感度30%程度）

➢ **腹部超音波検査**：超音波により膀胱とその周辺臓器にがんがあるか調べる検査。

膀胱腔内観察のために、膀胱内に十分蓄尿をさせる必要がある。
5mm以下の微小病変や膀胱前壁下部の腫瘍の診断が困難

確定診断を行う検査

➢ **膀胱鏡、尿管鏡および病理検査**：内視鏡でがんを探す検査。採取した組織を病理検査し、がんの有無や深達度を調べる。

膀胱鏡 尿管鏡

直径6mm 単色のボールペンと同じ太さ 8.5Fr (2.8mm)

→ 視野不良の場合や微小病変は診断困難、高侵襲。
→ 尿管鏡は、脊椎麻酔、全身麻酔が必要。侵襲がより高く腫瘍に到達できないこともあり、観察、生検での診断は不十分。

内視鏡検査	感度	特異度
膀胱鏡	80~90%	85%
尿管鏡	85~90%	

治療方針を決めるための検査。

➢ **CT・MRI検査**：がんの広がりや転移の有無を検索。

CT MRI

	CT 感度	MRI 感度
膀胱癌	40~97%	73~96%
尿管癌	75~80%	~80%

→ 侵襲性は低いが、微小病変は描出できない。

6. 尿路上皮がんバイオマーカー

Markers	感度
・ NMP22 (Nuclear Matrix Protein22)	50~80%
・ BTA (bladder tumor antigen)	69~89%
・ 尿テロメラーゼ活性	58~96%
・ 尿細胞診	➢ 感度、特異度低い 50~67%

泌尿器科医の心の声

➢ 感度、特異度が高く、早期に尿路上皮がんを検出可能な非侵襲的なマーカーが必要
→ 尿路上皮がん特異的血清バイオマーカーの探索

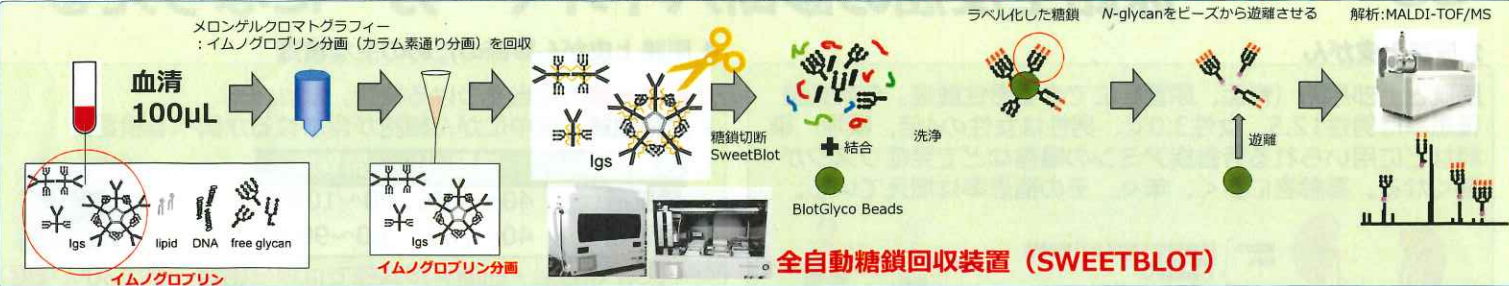
Markers	感度
・ microRNA	➢ 非侵襲的かつ高感度の血清マーカーは開発されていない!!
・ circulating DNA	
・ CTC	

Low grade, stageでは検出しにくい。上記バイオマーカーの使用率は、約30%程度

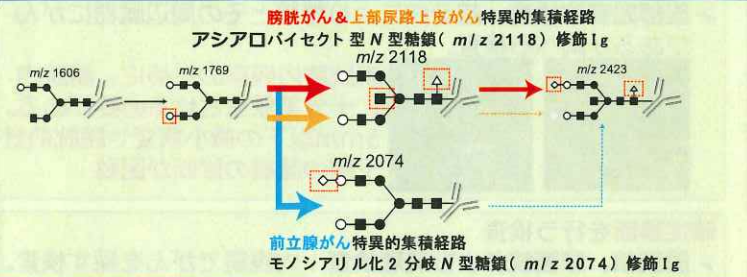
Ramakrishna, S. et al. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. J. Urol. 1999; 161: 388-394.
Narayan, VM. et al. The Prevalence and Impact of Urinary Marker Testing in Patients with Bladder Cancer. J. Urol. 2019
Gopalakrishna, A. et al. The diagnostic accuracy of urine-based tests for bladder cancer varies greatly by patient. BMC Urol. 2020; 20: 30

発明の名称：N結合型糖鎖を利用した尿路上皮癌の診断方法
出願番号：特願2017-076018 出願人：弘前大学

7. 血清イムノグロブリン (Ig) のN-グリコミクス (N結合型糖鎖の網羅的解析) 血清採取から解析まで全行程を1日で完了可能

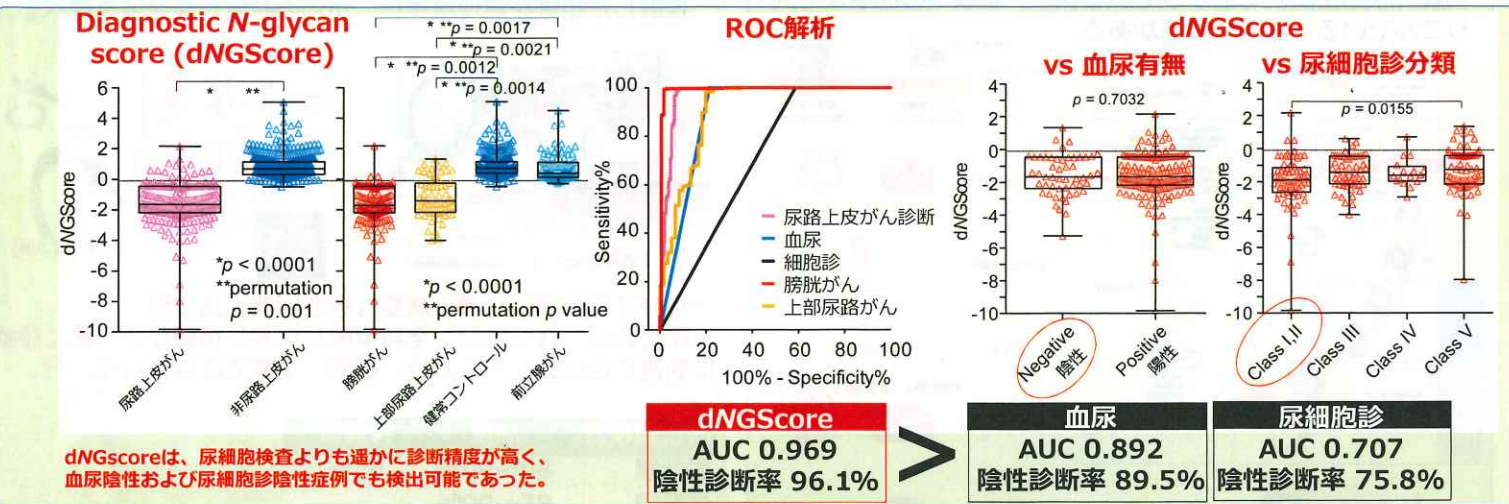


8. 尿路上皮がん特異的な血清IgのN結合型糖鎖変異を発見

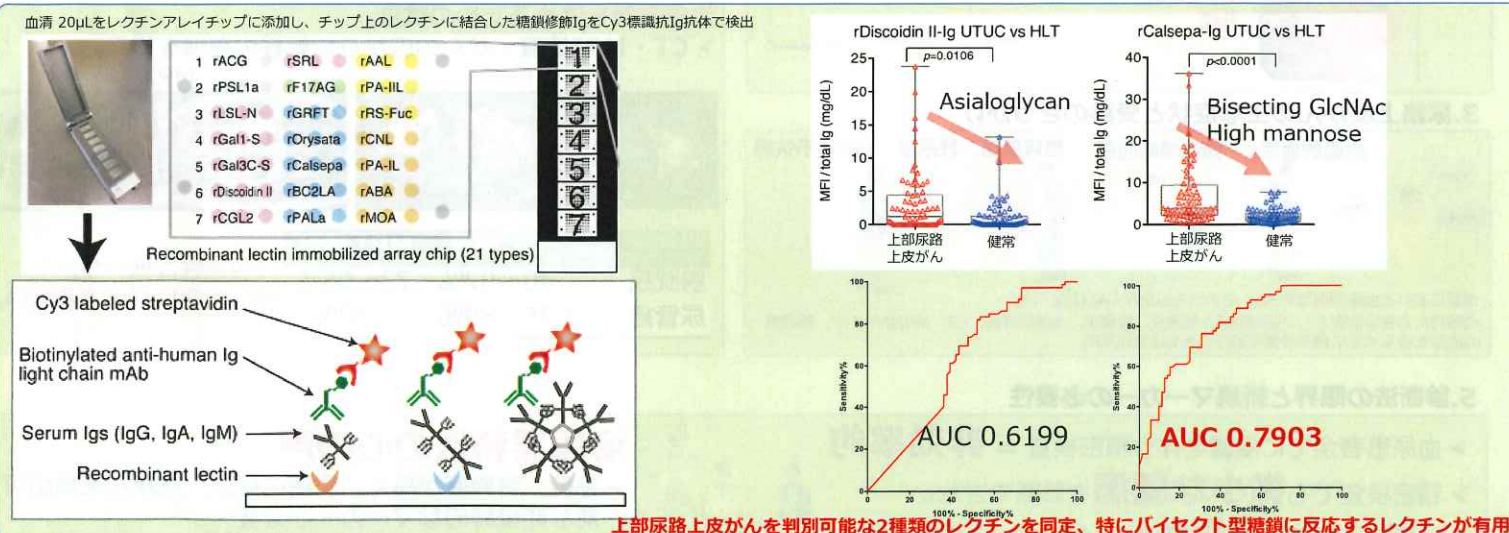


尿路上皮がん診断 N-glycan score (dNGScore)

→尿路上皮がんに関連する5つの血清Ig糖鎖変異を同定。
5つの糖鎖濃度をスコア化し、
尿路上皮がん診断 N-glycan score (dNGScore) を作成。
dNGScore =
(m/z 1606血清濃度 × 0.1925) + (m/z 1769血清濃度 × 0.4932) + (m/z 2074血清濃度 × 0.4941) + (m/z 2118血清濃度 × -3.2460) + (m/z 2423血清濃度 × 0.6179) + (定数項 -0.4905).



9. レクチンアレイによる上部尿路上皮がん特異的な血清IgのN結合型糖鎖変異の検出 血清採取から解析まで全行程を4時間で完了可能



10. 従来技術に対する優位性

- 血清マーカーのため、膀胱鏡検査より非侵襲的
- 尿細胞診の診断精度を遥かに凌駕する診断精度, AUC > 0.9
- 尿路上皮がんの早期診断マーカーとして利用を想定

11. 必要としている技術、求めているパートナー

- 標準物質 (糖鎖変異Ig) の作製技術
- 疾患特異的な診断バイオマーカーの探索に興味がある企業
- 糖鎖バイオマーカーによる診断法の構築に興味がある企業

【お問合せ先】 弘前大学 研究・イノベーション推進機構

産学連携相談窓口 E-mail:ura@hirosaki-u.ac.jp / TEL:0172-39-3176

