



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on Serum and Tissue Sulpho-N-glycomic Signatures in Early Detection of Breast Cancer
Author(s)	Feleke, Dereje Getachew
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第16597号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16597
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98207
Type	doctoral thesis
File Information	Dereje_Getachew_Feleke_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称: 博士 (生命科学) 氏 名 FELEKE Dereje Getachew

審査担当者	主査	教 授 比 能 洋
	副査	教 授 芳 賀 永
	副査	准教授 上 原 亮 太
	副査	助 教 横 井 康 広

学 位 論 文 題 名

Study on Serum and Tissue Sulpho-N-glycomic Signatures in Early Detection of Breast Cancer
(乳がんの早期発見における血清および組織のスルホ-N-グリコミクス特性に関する研究)

博士学位論文審査等の結果について (報告)

乳がんは女性に多く見られる主要ながんであり、30 代後半から罹患率が増加し、40～50 代前半にピークを迎える。そのため、早期診断が重要であるが、現時点で有用な早期診断マーカーは確立されていない。グライコミクス技術は主要ながんマーカー探索技術として盛んに研究されている。著者の研究グループでは glycoblotting 法と呼ばれる化学選択的糖鎖捕捉技術に基づいた糖鎖構造解析技術を有し、この技術を用いた血清中の N-結合型糖鎖解析により多数の乳がんマーカー候補が発見されている。さらに、glycoblotting 法と弱アニオン交換 (WAX) 法を組み合わせることで、硫酸化およびリン酸化糖鎖を効率的に解析する「sulphoglycomics」法を開発した。しかし、この技術を系統的ながんマーカー探索に応用した研究はこれまで報告されていない。

著者はこの新規乳がん関連糖鎖マーカーの発見を目的とし、健常者および各ステージの乳がん患者由来血清の sulphoglycomics 法によるマーカー候補糖鎖の探索研究を実施した。まず、ステージ I からステージ IV までの乳がん患者 76 名の血清と対照となる健常者 20 名の血清を系統的に選択し、糖鎖の比較解析を実施した。まず、血清中のタンパク質をプロテアーゼ消化したのち、ペプチド N-グリカナーゼ F (PNGase-F) により N-結合型糖鎖を切り出したのち、遊離糖鎖を選択的に glycoblotting 法により樹脂ビーズ上に捕捉し、続いてシアル酸などのカルボン酸を有する酸性糖残基をメチルエステルとして中性糖誘導体に変換した。続いて、糖還元末端をイオン化効率が低いラベル化剤に変換しながら樹脂から切り出し、通常の N-グライコミクス解析用の分画と WAX 分離後の酸性残基処理のマトリックス支援レーザー脱離/イオン化 (MALDI) 法による質量分析 (MS) を行ったところ、WAX 処理前はこれまで通り中性糖鎖パターンが観察されたが、WAX 処理により硫酸化糖鎖が優先して観察されることが確認された。また、中性糖鎖は未成熟のハイマンノース型糖鎖から高分岐度のコンプレックス型糖鎖まで幅広く観察されたことに対し、WAX 処理後は分岐度の低いコンプレックス型糖鎖を有する硫酸化糖鎖が主な糖鎖として観察され、リン酸化糖鎖は主要な糖鎖シグナルから確認されなかった。さらに、個々の硫酸化糖鎖の組成に着目すると、硫酸化糖鎖はシアリル化およびフコシル化された構造が多く、特に、非硫酸化糖鎖ではほとんど観察されなかった複数のフコース (デオキシヘキソース) 残基を有する糖鎖が多く観察されることが確認された。N-結合型また、患者および健常者由来の糖鎖を比較すると乳がん患者由来の血清から得られた硫酸化 N-結合型糖鎖群はいずれもステージ I から大きく存在量が増加することが観察された。

さらに、選択したすべての乳がん患者および健常者由来の硫酸化糖鎖解析を実施したところ、硫酸化した N-結合型糖鎖はステージ I から顕著にその存在量が増加することが観察された。特筆すべきは硫酸化 N-結合型糖鎖シグナルがステージ I から顕著に亢進していることが確認され、早期診断マーカーとしての有望性を示したことである。また、個々の糖鎖構造に関し ROC カーブ解析を実施した結果、主にフコースを 1 つ有する硫酸化 N-グリカンが高い AUC 値を示した。これはがんや炎症シグナルとして知られているルイス抗原を形成する前に硫酸化することが早期診断指標になりうることを示している。

本論文によって血清中の硫酸化 N-グリカンが乳がんの早期診断マーカーとして非常に有望であることが示された。壮年期の癌は進行が速いため、ステージ I で顕著に反応する血中マーカーは乳がんの早期発見と治療成績の改善に大きく貢献できると期待される。一方、早期がんは癌組織が小さく血中成分に与える直接的影響は小さく、ステージ進行に伴い増加することが予想される。本論文によって示されたマーカーは癌の初期病態と連動して上昇していることが予想されることから、そのメカニズム解明と、治療への貢献も期待される。

よって著者は、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。