



Soluble protein tyrosine phosphatase receptor type Z(PTPRZ) in cerebrospinal fluid is a potential diagnostic marker for glioma

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2022-10-11 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山ノ井, 優 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000410

論文内容要旨

しめい 氏名	やまのい ゆう 山ノ井 優
学位論文題名	Soluble protein tyrosine phosphatase receptor type Z(PTPRZ) in cerebrospinal fluid is a potential diagnostic marker for glioma (ヒト脳脊髄液の可溶性 PTPRZ は神経膠腫の診断マーカーとなりうる)
高悪性度神経膠腫は、すべての脳腫瘍の中でも悪性度の高く致死的な疾患である。画像診断技術の進歩にも関わらず、神経膠腫と多発性硬化症（MS）などの他の脳疾患の鑑別には、しばしば侵襲的な脳生検が必要である。いくつかの報告で、チロシンホスファターゼ受容体 typeZ（PTPRZ）が膠芽腫組織で高発現していることが示されており、我々は可溶性の soluble PTPRZ（sPTPRZ）が脳脊髄液に存在することを発見した。本研究の目的は、脳脊髄液中の sPTPRZ レベルが神経膠腫の診断マーカーとして有用であるかを明らかにすることである。 まずは、正常脳組織と脳腫瘍のマイクロアレイデータを Gene Expression Omnibus（GEO）からデータセットを引用し <i>PTPRZ</i> 発現量を比較したところ、すべての脳腫瘍で PTPRZ mRNA レベルが対照群と比較し有意に高いことが示された。 次に、臨床検体における PTPRZ タンパクの発現を免疫組織化学的に評価した。一部の腫瘍細胞は抗 PTPRZ1 抗体で陽性染色を示し、マイクロアレイのデータと強く一致した。 半定量的ウェスタンブロッティングを用いて、神経膠腫、神経鞘腫、多発性硬化症（MS）などの非腫瘍性疾患の患者からの脳脊髄液内における sPTPRZ レベルを測定数値化し比較検討した。神経膠腫患者の CSF では、MS や神経鞘腫の患者に比べ sPTPRZ-Long（長鎖型）のシグナルが 10 倍以上の高値を示した。神経膠腫と MS 患者における ROC 曲線では、AUC 0.9676 ; $P<0.0001$ の強い有意差を認めた。 これらの結果から、脳脊髄液中の sPTPRZ は神経膠腫の有望な診断バイオマーカーとなり得ると期待され、将来的に外科的生検の必要性を低減できる可能性を秘めている。	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

令和4年8月4日

大学院医学研究科長様：

下記の通り、学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名： 山ノ井 優

学位論文名： **Soluble protein tyrosine phosphatase receptor type Z (PTPRZ) in cerebrospinal fluid is a potential diagnostic marker for glioma**

本研究は、頭蓋内腫瘍の約 25%を占める神経膠腫を、侵襲的な脳生検を行うことなく多発性硬化症などの他の鑑別すべき疾患から分別し診断できるような髄液バイオマーカーとして、可溶性 protein tyrosine phosphatase receptor type Z (PTPRZ)が有用であるかどうかを検討する研究である。対象患者としては、神経膠腫患者 24 名とし、疾患対照として神経鞘腫 14 名、多発性硬化症 (MS) 27 名、非腫瘍性疾患 (特発性正常圧水頭症など) 21 名を選択した。

研究は 1) 脳腫瘍における PTPRZ mRNA の発現上昇の有無を公開データベースを用いて検討、2) 臨床検体組織における PTPRZ タンパク質発現を免疫組織化学的に検討、3) 半定量的ウェスタンブロッティングを用いて神経膠腫患者髄液における PTPRZ 発現を測定し、疾患対照群患者と比較検討、という各ステップからなる。

この研究結果によれば、1) 公開データベースを用いた mRNA マイクロアレイの検討では、神経膠腫群および神経鞘腫群双方で PTPRZ mRNA が非腫瘍性対照群にくらべて上昇していることが示され、2) 臨床検体を用いた免疫組織化学的評価を行い PTPRZ 発現上昇が腫瘍細胞由来なのか主要関連細胞由来なのかを検討したところ、一部の腫瘍細胞が抗 PTPRZ1 抗体で陽性であるが内皮細胞などは陰性であることが確認され、マイクロアレイデータの結果と強く一致することが示された。次いで 3) 半定量的ウェスタンブロッティングを用いて神経膠腫患者髄液における PTPRZ 発現を測定し、疾患対照群患者と比較検討したところ、神経膠腫患者髄液では、他の対照疾患患者に比べ可溶性 PTPRZ の 2 つのアイソフォームのうちの長鎖型の発現が強く上昇していることが示され (非腫瘍性疾患患者群と比較し有意な上昇あり ($p < 0.0001$))、神経膠腫群と MS 群との間で ROC 解析を行ったところ、 $AUC 0.9676$; $p < 0.0001$ の強い有意差を認めた。髄液可溶性 PTPRZ の長鎖型の上昇は神経鞘腫群では認められなかった。

これらの結果から、髄液中の可溶性 PTPRZ (特に長鎖型アイソフォーム) は神経膠腫の有望な診断バイオマーカーになり得ると期待され、将来的に外科的脳生検の必要性を軽減できる可能性があることが示された。

当研究では神経膠腫の対照疾患として MS やその他の非腫瘍性疾患が選択されているが、脳生検が臨床的に検討されることがある重要な鑑別疾患として中枢神経原発悪性リンパ腫があり、その疾患患者髄液における可溶性 PTPRZ の上昇の有無については検討されておらず、今後の追加的検討が望まれる。また今回の研究で腫瘍性疾患患者における髄液採取は開頭手術中に脳槽から行われている。しかし臨床的には多くの髄液検体は腰椎穿刺で採取される。一般に髄液タンパク質濃度は脳槽よりも腰髄腔で高いという事実はあるものの、今回の結果が臨床的な腰椎穿刺による髄液採取によっても再現性があるか否かについて今後のさらなる検討が期待される。また PTPRZ の生理学的機能（正常細胞/腫瘍細胞双方で）は明らかでなく、また糖鎖修飾の生理学的意義も明らかにはなっていない。単に臨床的バイオマーカーとしての利用だけでなく、このような生理学的機能や意義の解明が神経膠腫の病態解明の新たな切り口となる可能性もあり、今後のさらなる検討が期待される。また、髄液中可溶性 PTPRZ が神経膠腫の治療効果判定や腫瘍の再発の評価に用いることができる可能性、あるいは神経膠腫の予後マーカーとして利用できる可能性もあり、今後のさらなる検討が期待される。

本研究は、PTPRZ 発現が mRNA／タンパク質レベルの双方とも神経膠腫および神経鞘腫で上昇していること、髄液中の可溶性 PTPRZ が神経膠腫群で高度に上昇しており同疾患の診断バイオマーカーとして利用できる可能性があることを示した。このことは、髄液可溶性 PTPRZ 測定を臨床応用することにより、将来的に侵襲的な外科的脳生検の必要性を軽減できる可能性があることを示すものと考えられた。このことは脳腫瘍の診断・治療における患者の侵襲的負担を将来的に大きく軽減できる可能性を示したもので、医療への貢献が大きいと考えられる。したがって論文審査委員の総意として、本研究論文は学位論文に値すると判断した。

論文審査委員	主査	金井 数明
	副査	小林 和人
	副査	鈴木 理