

Title	Correlation of Methylated Circulating Tumor DNA With Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients
Author(s)	高橋, 裕代
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61524
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について＜/a> をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	高橋 裕代
論文題名 Title	Correlation of Methylated Circulating Tumor DNA With Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients (乳癌患者のメチル化循環腫瘍DNAと術前化学療法への反応との関連)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 癌患者の血液中には腫瘍由来のDNA(circulating tumor DNA; ctDNA)が存在する。ctDNAには原発巣のDNA変化が継承されているため、新たな血中バイオマーカーとして期待されており、治療効果のモニタリングや予後予測のマーカーとしての有用性が報告されている。癌抑制遺伝子の一つであるRassf1Aは乳癌組織において高率にプロモーターのメチル化が認められる。そこで我々は、術前化学療法(NAC)症例の血漿を用いて、Rassf1A遺伝子プロモーターのメチル化を対象にctDNAの解析を行い、化学療法に対する治療効果や術後の臨床経過との関連性について検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 2012年7月から2015年10月の間に当院でNACおよび手術を行った原発性乳癌患者89例中、原発巣においてRassf1Aのメチル化が確認された87例(StageII 62例、StageIII 25例)を対象とした。NAC前後(n=87)と術後1年目(n=54)に採取した血漿2mlからctDNAを抽出し、メチル化特異的リアルタイムPCR法を用いてRassf1Aメチル化解析を行った。NAC前(preNAC)血漿の解析では、87例中20例(23%)にRassf1Aメチル化ctDNA(met-ctDNA)を認め、その陽性率はCEA(9%)やCA15-3(7%)と比較して有意に高かった($p=0.017$(vs CEA)、$p=0.008$(vs CA15-3))。臨床病期別のmet-ctDNAの陽性率およびそのコピー数(平均値±SD)は、StageIIで14%、19 ± 61copy/ml、StageIIIで44%、70 ± 140copy/mlであり、臨床病期が高いほど有意に高かった($p=0.003$(陽性率)、$p=0.002$(コピー数))。 全症例(n=87)のNAC前後の比較では、met-ctDNAは有意な減少を認めた($p=0.038$)。治療反応性との関連では、奏効例(responders)においてNAC後に有意なメチル化ctDNAの減少を認めたのに対し($p=0.006$)、非奏効例(non-responders)はpreNAC陽性・陰性例ともNAC後に有意な変化を認めなかった。 一方NAC後(postNAC)met-ctDNAの陽性率とそのコピー数は、NAC後残存腫瘍量の指標であるResidual Cancer Burden Stage(RCB)と相関しており、遺残腫瘍量の高い症例(RCB3)のpostNAC-met-ctDNA陽性率(38%)およびコピー数(平均値±SD; 30 ± 48copy/ml)は低い症例(RCB0, 1, 2)のそれら(13%、8 ± 30copy/ml)に対して有意に高いことが示された。しかし、病理学的完全奏効例(pCR, RCB=0)においてもpostNAC-met-ctDNA陽性を4例認め、pCRとnon pCRの2群間においてもpostNAC-met-ctDNAの陽性率とそのコピー数には有意差を認めなかったことより、pCR効果判定にはpostNAC-met-ctDNAは有用でないことが示唆された。 術後経過観察中のctDNA解析を行った結果、術後1年目のctDNAは54例中、47例で陰性、7例で陽性であった。陰性症例中には再発例を1例も認めなかったが、陽性例中3例に再発を認めた(感度=100%、特異度=92%)。再発した全3例において、met-ctDNAは、CEAやCA15-3と比べ早期に陽性化する傾向を示し、1例においては画像診断における再発の確定より3か月早くctDNAの陽性化を認めた。また、いずれの症例においても、met-ctDNAはその後の臨床経過と連動した推移を認めた。 〔総括(Conclusion)〕 NAC前後におけるmet-ctDNAは腫瘍量を反映すると考えられたが、pCR効果判定因子としての有用性は低いことが示唆された。一方、術後観察中におけるmet-ctDNAは再発早期発見および臨床経過のモニタリングマーカーとして、従来の腫瘍マーカーより優れた血中バイオマーカーであることが示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 高橋 裕代		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 野口 眞三郎
	副 査	大阪大学教授 古井 直一
	副 査	大阪大学教授 土岐 祐一郎
論文審査の結果の要旨		
本研究は、メチル化特異的リアルタイムPCR法を用いて術前化学療法（NAC）を施行した原発性乳癌患者の血漿中循環DNA (ctDNA) 中の <i>RASSF1A</i> メチル化解析を行いその臨床意義を検討したものである。Stage II-III の乳癌患者87例中、NAC前に <i>RASSF1A</i> メチル化ctDNA (met-ctDNA) 陽性症例を20例（23%）認め、CEAやCA15-3に比べ有意に高い陽性率であり、臨床病期が高いほどより多くの陽性例を認めた。NAC前met-ctDNA陽性例ではmet-ctDNAはNACの奏効具合に応じた変動を認めた。またNAC後のmet-ctDNA陽性率およびコピー数はNAC後遺残腫瘍量と相関しており、met-ctDNAは体内腫瘍量を反映すると考えられたが、奏効例の一部に逆説的なmet-ctDNAの上昇を認めpCR効果判定因子としての有用性は低いことが示唆された。一方術後の検討において、met-ctDNAはCEAやCA15-3に比べより早期に病状を反映することが示唆された。NAC施行乳癌患者の術後再発モニタリングにおいてmet-ctDNAは従来の腫瘍マーカーより有用である可能性を示唆した本研究は、学位の授与に値すると考えられる。		