



Title	Increased level and fragmentation of plasma circulating cell-free DNA are diagnostic and prognostic markers for renal cell carcinoma
Author(s)	山本, 致之
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/72552">https://hdl.handle.net/11094/72552</a>
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=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 山本 致之		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	野々村 覚夫
	副 査 大阪大学教授	土岐 祐一郎
副 査 大阪大学教授	吉井 重一	
論文審査の結果の要旨		
<p>本申請者は、腎癌患者における血中遊離DNA (cell-free DNA : cfDNA) の血液バイオマーカーとしての有用性を検討した。腎癌患者92例と健常者41例を対象とし、cfDNAは血漿から抽出した。cfDNA量は定量的リアルタイムPCR法にて絶対コピー数を、cfDNAの断片長はマイクロチップ型電気泳動装置にて測定した。cfDNAの絶対コピー数は、腎癌患者で健常者に比して有意に多かった。一方、cfDNAの断片長は腎癌患者で健常者に比して短い傾向にあった。cfDNAの腎癌診断能を評価するために多変量解析を行うと、cfDNAの絶対コピー数で有意差を認め、独立した腎癌診断予測因子であることが分かった。さらにcfDNA絶対コピー数の腎癌診断能をROC曲線解析で評価すると、感度63.0%、特異度78.1%と良好な結果が得られた。またcfDNAの断片長と無増悪生存率の関係において、短い群(166 bp以下)は長い群(167 bp以上)に比して有意に予後不良であった。以上の結果より、腎癌におけるcfDNAの絶対コピー数は診断マーカーとして、また断片長は予後マーカーとして有用であると考えられ、本研究は今後の腎癌診療に非常に有用なtranslational researchであり、学位の授与に値すると考えられる。</p>		

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	山本 致之
論文題名 Title	Increased level and fragmentation of plasma circulating cell-free DNA are diagnostic and prognostic markers for renal cell carcinoma (血中遊離DNAの増加と断片長の短小化は腎癌の診断・予後マーカーになる)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>腎癌の確立された血液バイオマーカーは存在せず、診断やモニタリングもCTなどの画像検査によって行われている。近年、血中遊離DNA (cell-free DNA : cfDNA) は、様々な癌腫で診断や予後予測マーカーとして有用性を報告されている。しかし腎癌ではcfDNAのバイオマーカーとしての有用性は確立していない。本研究の目的は、腎癌患者におけるcfDNAの血液バイオマーカーとしての有用性の検討である。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>腎癌患者92例と健常者41例を対象とした。腎癌患者は、全例病理組織学的に透明細胞型腎細胞癌と診断した。病理組織学的悪性度はFuhrman nuclear gradeで評価し、grade 3以上を高悪性度、grade 2以下を低悪性度とした。cfDNAは血漿からQIAamp® circulating nucleic acid kitにて抽出した。cfDNA量として、血漿1ml中の<math>ACTB</math>の絶対コピー数を定量的リアルタイムPCR法にて評価した。cfDNAの断片長は、マイクロチップ型電気泳動装置にて測定した。cfDNAの腎癌診断能はロジスティック解析とROC曲線解析で評価し、予後はカプランマイヤー法にて生存曲線を算出し、ログランク検定を行った。腎癌患者と健常者の年齢中央値は、68歳(23 - 90歳)、57歳(26 --79歳)であり (<math>P &lt; 0.001</math>)、また性別(男/女)はそれぞれ72/20例、24/17例であった (<math>P = 0.021</math>)。腎癌患者は、非進行癌(臨床病期II以下)が62例、進行癌(臨床病期III以上)が30例であった。腎癌患者/健常者のcfDNAの絶対コピー数中央値は、3803/2242コピー/ml (<math>P &lt; 0.001</math>)であり、腎癌患者で有意に多かった。またcT1aN0M0腎癌患者の絶対コピー数は、健常者よりも有意に多かった (<math>P &lt; 0.001</math>)。cfDNAの絶対コピー数と病理組織学的悪性度の関係に関して、高悪性度患者の方が低悪性度患者よりも有意に絶対コピー数が多かった (<math>P = 0.048</math>)。一方、腎癌患者と健常者のcfDNA断片長は、それぞれ170/171 bpであり、腎癌患者の方が短かった (<math>P = 0.052</math>)。cfDNA断片長と病理組織学的悪性度の関係に関して、高悪性度患者の方が低悪性度患者よりも有意に断片長が短かった (<math>P = 0.003</math>)。腎癌診断能を評価するために多変量解析を行うと、年齢(オッズ比 1.08, 95%信頼区間 1.05 - 1.12, <math>P &lt; 0.001</math>)、性別(オッズ比 3.40, 95%信頼区間 1.29 - 9.44, <math>P = 0.013</math>)、cfDNAの絶対コピー数(オッズ比 1.73, 95%信頼区間 1.28 - 2.51, <math>P &lt; 0.001</math>)で有意差を認め、絶対コピー数は独立した腎癌診断予測因子であった。さらにcfDNA絶対コピー数の腎癌診断能をROC曲線解析で評価すると、感度63.0%、特異度78.1%、area under the curve (AUC) = 0.762と、良好な結果が得られた。またcfDNA絶対コピー数のcT1aN0M0腎癌診断能は、感度77.6%、特異度58.5%、AUC= 0.729と、良好な結果が得られた。cfDNAの断片長と無増悪生存率の関係において、短い群(166 bp以下)は長い群(167 bp以上)に比して有意に予後不良であった (<math>P = 0.006</math>)。最後に、手術で腎癌が根治できた症例において、術前cfDNA断片長が短い群(166 bp以下)では、術後断片長の有意な延長を認めたが (<math>P = 0.020</math>)、術前断片長が長い群(167 bp以上)では、術後断片長の延長を認めなかつた (<math>P = 0.312</math>)。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
腎癌におけるcfDNAの絶対コピー数は診断マーカーとして、また断片長は予後マーカーとして有用である。	