

Title	Drainage of Tumor-Derived DNA into Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer Patients
Author(s)	宮村, 裕紀子
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/73453
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。

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) 宮村 裕紀子	
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 英一
	副 査 大阪大学教授 土岐 祐一
論文審査の結果の要旨	
<p>発表者は、ctDNAがリンパ管系に流入し所属リンパ節に到達する可能性を考え、<i>PIK3CA</i>-H1047R変異陽性かつセンチネルリンパ節 (SN) 転移陰性乳癌69例を対象に、摘出したリンパ節のFFPE標本中の変異DNAをdPCRで検索した。リンパ節中の変異DNA陽性率およびコピー数は、non-SN よりSNにおいて有意に高く ($P=0.038$, $P=0.010$)、SN中の変異DNA陽性症例は血中でも陽性の相関を認めた ($P=0.075$)。またSLN中の変異DNA陽性症例の原発巣におけるapoptotic indexは、陰性症例より有意に高かった (1.17% vs 0.79%, $P=0.003$)。さらに転移陰性SN中の変異DNAは500bp未満であり、apoptosisによる断片化の関与が示唆された。</p> <p>Apoptosisにより断片化されたctDNAが血中だけでなく領域リンパ節にも単独で流入する可能性を論じた本論文は、博士課程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	宮村 裕紀子
論文題名 Title	Drainage of Tumor-Derived DNA into Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer Patients (乳癌の腫瘍由来DNAはセンチネルリンパ節に流入する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>癌患者において、血中のみならず様々な体液中に循環腫瘍DNA (ctDNA)の存在が報告されている。ctDNAの主な由来として、apoptosisにより断片化されたDNAが腫瘍細胞から放出され全身を循環すると考えられている。腫瘍組織には血管だけでなくリンパ管も含まれるため、ctDNAがリンパ管系にも流入し腫瘍細胞と同様の経路で所属リンパ節に到達する可能性が考えられる。そこで我々は、乳癌の所属リンパ節中のctDNAを検出し、その由来につき検討することを目的として、本研究を行った。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p><i>PIK3CA</i>-H1047R変異陽性乳癌123例のうち、センチネルリンパ節(SLN)転移陰性69例を対象に、摘出したSLN(n=134)およびnon-SLN(n=81)のFFPE標本中の変異DNAをdigital-PCR(dPCR)を用いて検索した。さらに、術前採取血清についても同様にdPCRで<i>PIK3CA</i>変異検索を行った。リンパ節中の変異DNA陽性率およびコピー数は、non-SLNよりSLNにおいて有意に高値であった (21.6% vs 8.6%, $P=0.038$; 4.56 vs 3.14 copy, $P=0.010$)。症例別の解析では、SLNで変異DNA陽性であった症例の33%(4/12)がnon-SLNでも変異陽性であったのに対し、SLNで変異陰性の症例のうちnon-SLNで変異陽性であるのは6%(1/17)のみであった。また、SLN領域における変異DNAコピー数の平均値は、non-SLN領域に比して有意に高値であり($P=0.007$)、変異DNAが腫瘍細胞と同様に原発巣→SLN→non-SLNと流れていくことが示唆された。また血中変異DNAが陽性の症例はSLN中の変異DNAも陽性である傾向を認め($P=0.075$)、血中にDNAを放出する乳癌はSLN中にも放出しやすいことが示唆された。</p> <p>次に、原発巣のapoptosisにつきTUNEL法で評価し変異DNAとの関連を検討した結果、原発巣のapoptotic indexは、転移陰性SLN中の変異DNA陽性症例で、変異陰性症例より有意に高値であった(1.17% vs 0.79%, $P=0.003$)。同様に血中の変異DNA陽性症例では、変異陰性症例に比してapoptotic indexが有意に高値であった(1.41% vs 0.86%, $P=0.006$)。最後に、OSNA検査で調製されたlysateを用いてSLN中の<i>PIK3CA</i>変異DNAの断片長につき検討した。lysate中のDNAを断片長が500bpより長いものと短いものに分離し各々dPCRで解析した結果、病理学的転移陰性SLN中の<i>PIK3CA</i>変異DNAは500bp未満に断片化されたものであった。これらの結果から、原発巣でapoptosisを受けた腫瘍細胞中のDNAが断片化され放出される可能性が示唆された。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p><i>PIK3CA</i>変異陽性乳癌の転移陰性リンパ節中に変異DNAを検出し、その変異陽性率や変異DNA copy数はnon-SLNよりSLNで有意に高値であった。原発巣においてapoptosisにより断片化されたctDNAが、血中だけでなく領域リンパ節にも単独で流入する可能性が示唆された。</p>	