



Title	Development of Prediction Model Including MicroRNA Expression for Sentinel Lymph Node Metastasis in ER-Positive and HER2-Negative Breast Cancer
Author(s)	奥野, 潤
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/81893
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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	奥野 潤
論文題名 Title	Development of Prediction Model Including MicroRNA Expression for Sentinel Lymph Node Metastasis in ER-Positive and HER2-Negative Breast Cancer (ER陽性HER2陰性乳癌におけるmicroRNA発現解析を用いたセンチネルリンパ節転移予測モデルの開発)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 乳癌のセンチネルリンパ節転移予測に関して様々な研究が行われているが、未だその精度は十分とは言えない。我々はmicroRNA (miRNA) に着目し、ER陽性HER2陰性乳癌のセンチネルリンパ節転移に関わるmiRNAを同定し、より精度の高い転移予測モデルを開発することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 2009年から2017年の間にセンチネルリンパ節生検を施行された、ER陽性HER2陰性乳癌患者220症例を対象とした。その内訳は、discovery setとして転移陽性10例と転移陰性10例の計20例、及びtraining setとvalidation setとして各100例である。乳癌原発巣のバラフィン包埋切片から癌部のtotal RNAを抽出し、discovery setではmiRNA microarrayを、training setとvalidation set ではdroplet digital PCR (ddPCR) を用いて、miRNAの発現を解析した。さらに、in situ hybridization (ISH) を行い、腫瘍内部におけるmiRNAの発現についても肉眼的に確認した。その結果、discovery setにおいて、転移陽性群で高発現 ($P < 0.001$かつfold-change > 2.5) するmiRNAとして、miR-98・miR-22・miR-223を同定した。Training setにおいて、これら3つのmiRNAはいずれも再現性をもって、転移陽性群で有意に高発現していた (miR-98 : $P < 0.001$, miR-22 : $P < 0.001$, miR-223 : $P = 0.014$)。これら3つのmiRNAの発現値と臨床病理学的因子を用いてロジスティック回帰分析を行い、「腫瘍径」・「脈管侵襲」・「miR-98発現値」の3因子に基づいたセンチネルリンパ節転移予測ノモグラムを構築した (AUC, 0.877)。Validation setにおいても、本ノモグラムを用いると、同様に良好な精度を示し (AUC, 0.883)、従来のMSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) ノモグラム (AUC, 0.693) に優っていた ($P = 0.002$)。Youden indexを用いてカットオフを定めたところ、陰性的中率はTraining setで91.4%、Validation setで92.5%と良好であった。また、ISHの結果、miR-98の発現は主に腫瘍細胞に認められ、ddPCRの結果を反映していることを確認した。 〔総 括(Conclusion)〕 ER陽性HER2陰性乳癌において、「腫瘍径」・「脈管侵襲」・「miR-98発現値」の3因子を用いたノモグラムを構築し、精度の高いセンチネルリンパ節転移予測モデルを開発した。今後さらなる研究を行い、このサブタイプの乳癌における、センチネルリンパ節生検の省略を目指したいと考える。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 奥野 潤		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	島津 研三
	副 査 大阪大学教授	岡田 随象
	副 査 大阪大学教授	新谷 康
論文審査の結果の要旨 乳腺手術は低侵襲化が加速している。センチネルリンパ節生検においてもセンチネルリンパ節転移を予測できれば、センチネルリンパ節自体を省略することが可能となり、腋窩に外科的侵襲をまったく加えずに転移診断が行えることから、患者のQOLは大きく向上する。一方、miRNAが癌の増殖・転移に関与していると考えられているが、ER陽性HER2陰性乳癌のリンパ節転移に関与するmiRNAの報告は殆どない。本研究ではmiR-98が乳癌のセンチネルリンパ節転移に関与していることを示し、かつ従来のセンチネルリンパ節転移予測モデルの因子に加えることによって、既存の予測モデルの精度を向上させることができた。miRNAが乳癌センチネルリンパ節転移へ関与することを示しただけでなく、それを予測モデルに応用することで、実地医療への導入の足がかりを作った点などにより、本論文は学位論文に値する。		