



Title	Evaluation of RASSF1A methylation in the lysate of sentinel lymph nodes for detecting breast cancer metastasis: A diagnostic accuracy study
Author(s)	朴, 聖愛
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/98633">https://hdl.handle.net/11094/98633</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="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	朴 聖愛
論文題名 Title	Evaluation of RASSF1A methylation in the lysate of sentinel lymph nodes for detecting breast cancer metastasis: A diagnostic accuracy study (OSNAリンパ節溶解液中のメチル化 <i>RASSF1A</i> を標的とした乳癌腋窩リンパ節転移診断法に対する診断精度の評価)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>早期乳癌の術中リンパ節転移診断にはセンチネルリンパ節生検(SNB)が有用であり、迅速病理診断の他、現在はOSNA方が広く用いられている。採取したセンチネルリンパ節(SN)中のサイトケラチン19(CK19) mRNAの総和を転移総腫瘍量 (Total tumor load : TTL) として評価することで、SN以外の腋窩リンパ節への転移状態や患者の予後を予測できる可能性があると報告されているが、OSNA法で検索対象とするCK19mRNAには同体積腫瘍のコピー数に差があり、必ずしもTTLを正確に示していないと考えられる。DNAはmRNAよりも同体積腫瘍のコピー数差は小さいことが明らかとなっており、先行研究では乳癌細胞で高頻度にみられるメチル化<i>RASSF1A</i>を指標とし、より高精度なRestriction Enzyme based digital MSP(RE-dMSP)法が開発され、阪大病院71症例を対象に検討し、RE-dMSP法が腋窩転移リンパ節の同定と定量においてOSNAを補完する方法であることが示唆された。</p> <p>本研究は、他院標本により対象症例を増やし、RE-dMSP法の臨床的有用性を評価することを目的とした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>2014年11月から2019年10月までに相良病院にて術中SNBの診断にOSNA法を実施された347症例を対象とした。347症例から418リンパ節が採取され、これらのリンパ節をOSNA法で解析した際に使用したリンパ節溶解液を使用し、RE-dMSP法で転移診断を行った。結果、RE-dMSP法とOSNA法の一一致率は 83.3% (348/418) であった。</p> <p>不一致の原因として原発巣における<i>RASSF1A</i>の非メチル化とCK19の非発現の可能性を検討した。</p> <p>原発腫瘍の<i>RASSF1A</i>メチル化は36例で陰性であった。これらをRE-dMSP解析対象から除外すると、一致率は88.2% (330/374) に改善された。OSNA法陰性79例のうち、19例はRE-dMSP陽性であったが、原発腫瘍におけるCK19発現については陽性であり本研究におけるCK19非発現の不一致への関与は否定された。</p>	
〔総 括(Conclusion)〕	
<p>本研究において、RE-dMSP法は高感度、高精度でSN転移を診断可能であることが示された。</p> <p>RE-dMSP法はOSNA法の補助となり得るもの、OSNA法と10%程度の不一致を示しており、これが乳癌における<i>RASSF1A</i>メチル化の欠如または不均一性に依存し、乳癌転移診断として使用する弱点と考えられた。</p> <p>今後更なる研究により、乳癌全症例を対象とする、症例特異的な変異遺伝子など他のDNA変化を対象としたアッセイが開発されることが期待される。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 朴 聖愛

論文審査担当者	(職)		氏名
	主査	大阪大学教授	鳥津 研三
	副査	大阪大学教授	久保 伸貴
	副査	大阪大学教授	宮川 一絵

## 論文審査の結果の要旨

近年、腋窩リンパ節転移を認めた場合も、一定の条件下では腋窩郭清を省略できることが示されているが、腋窩郭清を省略することで腋窩転移の正確な評価が困難になっている。腋窩転移状況の評価としてセンチネルリンパ節生検時にOSNA法で確認されたCK19mRNAのコピー数が相關することが示唆されているが、これをより正確に評価するものとして先行研究においてRE-dMSP法が開発され、本研究においては、症例数を増やし、REDMSP法が高感度、高精度でSN転移を診断しOSNA法を補完するアッセイであることを示した。

しかし、RB-dMSP法はOSNA法の補助となり得るもの、OSNA法と10%程度の不一致を認め、これが乳癌におけるRASSF1Aメチル化の欠如または不均一性に依存し、乳癌転移診断として使用する弱点であると示した。

今後更なる研究により、乳癌全症例を対象とする、症例特異的な変異遺伝子など他のDNA変化を対象としたアッセイが必要であることを新たに示すことができた。本研究に関する論文は、これまでの研究結果を改良する新たな知見と研究課題を見出しており、学位論文に値する。