

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 秀浦 栄三郎

〔題名〕

Blood Free-Circulating DNA Testing of Methylated RUNX3 Is Useful for Diagnosing Early Gastric Cancer.

(血清中のRUNX3メチル化DNAの定量解析は早期胃癌の診断に有用である)

〔要旨〕

本邦において胃癌の罹患者数および死亡者数は多いが、早期発見により完治が期待できる癌である。現在、胃癌のスクリーニング検査として上部消化管内視鏡検査と胃X線造影検査が用いられているが、前者は侵襲が大きく、後者は偽陰性が多い。より低侵襲で、精度の高い胃癌スクリーニング検査が求められており、その候補としてリキッドバイオプシーがある。プロモータ領域のメチル化による転写因子RUNX3の発現低下が胃癌発生に重要であることが明らかになっており、その検出が胃癌のバイオマーカーとして期待されている。我々は複数のメチル化感受性制限酵素処理とデジタルPCRを併用することにより、微量な検体であってもメチル化DNAを定量できる高感度な検出法を開発した。本方法を用いることにより、血清中のRUNX3メチル化DNAを従来の100倍の感度で定量することが可能となった。我々は、本方法を用いて、血清中のRUNX3メチル化DNAが早期胃癌の診断に有用かを検討した。

対象は健常コントロール群61名、早期胃癌群50名の計111名とした。血清からDNAを抽出し、RUNX3メチル化DNA量を定量化した。血清中RUNX3メチル化DNA量の中央値はコントロール群2.8コピー、早期胃癌群6.4コピーと早期胃癌群で有意に高かった。ROC解析にて6.4コピーをカットオフ値としたところ、早期胃癌の診断能は感度50.0%、特異度80.3%であった。また、血清中RUNX3メチル化DNA量は腫瘍径の増大・腫瘍の深達度・脈管侵襲との関連がみられた。多変量解析でRUNX3メチル化DNA量は早期胃癌の独立した危険因子であることが証明された。また、早期胃癌の根治切除後にRUNX3メチル化DNA量は有意に低下した。

我々の開発した超高感度アッセイによる血清中のRUNX3メチル化DNA定量解析は低侵襲かつ安価な早期胃癌スクリーニング検査として有用である。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和2年8月6日

報告番号	甲 第 1583 号	氏 名	秀浦 栄三郎
論文審査担当者	主査教授	永く守る: 弘子	
	副査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	坂井田 功	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Blood Free-Circulating DNA Testing of Methylated RUNX3 Is Useful for Diagnosing Early Gastric Cancer (血清中の RUNX3 メチル化 DNA の定量解析は早期胃癌の診断に有用である)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Blood Free-Circulating DNA Testing of Methylated RUNX3 Is Useful for Diagnosing Early Gastric Cancer (血清中の RUNX3 メチル化 DNA の定量解析は早期胃癌の診断に有用である)			
掲載誌名 Cancers Vol.12 No.4 789 (2020年 3月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>本邦において胃癌の罹患患者数および死亡者数は多いが、早期発見により完治が期待できる癌である。現在、胃癌のスクリーニング検査として上部消化管内視鏡検査と胃 X 線造影検査が用いられているが、前者は侵襲が大きく、後者は偽陰性が多い。より低侵襲で、精度の高い胃癌スクリーニング検査が求められており、その候補としてリキッドバイオプシーがある。プロモーター領域のメチル化による転写因子 RUNX3 の発現低下が胃癌発生に重要であることが明らかになっており、その検出が胃癌のバイオマーカーとして期待されている。我々は複数のメチル化感受性制限酵素処理とデジタル PCR を併用することにより、微量な検体であってもメチル化 DNA を定量できる高感度な検出法である、CORD 法を開発した。CORD 法を用いることにより、血清中の RUNX3 メチル化 DNA を従来の 100 倍の感度で定量することが可能となった。我々は、CORD 法を用いて、血清中の RUNX3 メチル化 DNA が早期胃癌の診断に有用であるかを検討した。</p> <p>対象は健常コントロール群 61 名、早期胃癌群 50 名の計 111 名とした。血清から DNA を抽出し、RUNX3 メチル化 DNA 量を定量化した。血清中 RUNX3 メチル化 DNA 量の中央値はコントロール群 2.8 コピー、早期胃癌群 6.4 コピーと早期胃癌群で有意に高かった。ROC 解析にて 6.4 コピーをカットオフ値としたところ、早期胃癌の診断能は感度 50.0%、特異度 80.3%であった。また、血清中 RUNX3 メチル化 DNA 量は腫瘍径の増大・腫瘍の深達度・脈管侵襲との関連がみられた。多変量解析で RUNX3 メチル化 DNA 量は早期胃癌の独立した危険因子であることが証明された。また、早期胃癌の根治切除後に RUNX3 メチル化 DNA 量は有意に低下した。</p> <p>以上より、我々の開発した超高感度アッセイによる血清中の RUNX3 メチル化 DNA 定量解析は低侵襲かつ安価な早期胃癌スクリーニング検査として有用であることが示された。</p> <p>本研究は、CORD 法を用いたリキッドバイオプシー検査が早期胃癌のスクリーニング検査として有用であることを示した論文である。よって、学位論文として価値のあるものと認めた。</p>			