

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 藤本 祐子

〔題名〕

Combination of CA19-9 and Blood Free-circulating Methylated RUNX3 May Be Useful to Diagnose Stage I Pancreatic Cancer

(CA19-9と血清メチル化RUNX3の組み合わせによる早期の膵癌診断の可能性)

〔要旨〕

CA19-9は膵癌の治療効果や再発のマーカーとして用いられるが、検査感度が低くスクリーニング検査には通常用いられない。CA19-9の弱点を補う検査法としてリキッドバイオプシーが考えられ、そのターゲットにはRUNX3などの腫瘍特異的なメチル化遺伝子がある。従来の解析法では循環血液中の腫瘍DNA量が少なく、メチル化レベルを測定することは極めて困難であったが、我々は高感度にメチル化レベルの測定が可能なcombined restriction digital PCR (CORD) assayを開発した。本技術を用いたメチル化RUNX3の測定とCA19-9の併用がステージ I 膵癌の検出率向上に寄与するかを検討した。

コントロール80名、良性膵疾患患者12例、膵癌患者55例 (ステージ I/II/III/IV: 9/13/13/20) を対象とし、CA19-9および血清DNA検査を行った。血清DNA検査は被験者の血清検体からDNAを抽出し複数のメチル化感受性制限酵素での処理後、デジタルPCRを用いメチル化RUNX3コピー数を測定した。膵癌のステージはUICC TNM分類 (第8版) を用いた。

全ステージとステージ I 膵癌に対する感度は、血清DNA検査単独ではそれぞれ 50.9% (28/55)、55.6% (5/9)、CA19-9単独では 74.5% (41/55)、55.6% (5/9)であった。血清DNA検査では膵癌患者のメチル化RUNX3コピー数の中央値である8.6コピーを、CA19-9では100 U/mL をカットオフ値とした。CA19-9と血清DNA検査の併用で感度は全ステージでは85.5% (47/55)、ステージ I では 77.8% (7/9)まで向上した。特異度はCA19-9単独では100% (92/92)、血清DNA検査単独で93.5% (86/92)、CA19-9と血清DNAの併用では93.5% (86/92)であった。

CORD assayを用いた血清メチル化RUNX3とCA19-9の併用は早期の膵癌検出に有用である可能性が示唆された。

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3年2月2日

報告番号	甲 第 1591 号	氏 名	藤本 祐子
論文審査担当者	主査教授	田邊 剛	
	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。)			
Combination of CA19-9 and Blood Free-circulating Methylated RUNX3 May Be Useful to Diagnose Stage I Pancreatic Cancer (CA19-9 と血清メチル化 RUNX3 の組み合わせによる早期の膵癌診断の可能性)			
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。)			
Combination of CA19-9 and Blood Free-circulating Methylated RUNX3 May Be Useful to Diagnose Stage I Pancreatic Cancer (CA19-9 と血清メチル化 RUNX3 の組み合わせによる早期の膵癌診断の可能性)			
掲載雑誌名 : Oncology (2021 年 1 月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>CA19-9 は膵癌の治療効果や再発のマーカーとして用いられるが、検査感度が低くスクリーニング検査には通常用いられない。CA19-9 の弱点を補う検査法としてリキッドバイオプシーが考えられ、そのターゲットには RUNX3 などの腫瘍特異的なメチル化遺伝子がある。従来の解析法では循環血液中の腫瘍 DNA 量が少なく、メチル化レベルを測定することは極めて困難であったが、我々は高感度にメチル化レベルの測定が可能な combined restriction digital PCR (CORD) assay を開発した。本技術を用いたメチル化 RUNX3 の測定と CA19-9 の併用がステージ I 膵癌の検出率向上に寄与するかを検討した。</p> <p>コントロール 80 名、良性膵疾患患者 12 例、膵癌患者 55 例 (ステージ I/II/III/IV : 9/13/13/20) を対象とし、CA19-9 および血清 DNA 検査を行った。血清 DNA 検査は被験者の血清検体から DNA を抽出し複数のメチル化感受性制限酵素での処理後、デジタル PCR を用いメチル化 RUNX3 コピー数を測定した。膵癌のステージは UICC TNM 分類 (第 8 版) を用いた。</p> <p>全ステージとステージ I 膵癌に対する感度は、血清 DNA 検査単独ではそれぞれ 50.9% (28/55)、55.6% (5/9)、CA19-9 単独では 74.5% (41/55)、55.6% (5/9) であった。血清 DNA 検査では膵癌患者のメチル化 RUNX3 コピー数の中央値である 8.6 コピーを、CA19-9 では 100 U/mL をカットオフ値とした。CA19-9 と血清 DNA 検査の併用で感度は全ステージでは 85.5% (47/55)、ステージ I では 77.8% (7/9) まで向上した。特異度は CA19-9 単独では 100% (92/92)、血清 DNA 検査単独で 93.5% (86/92)、CA19-9 と血清 DNA の併用では 93.5% (86/92) であった。</p> <p>CORD assay を用いた血清メチル化 RUNX3 と CA19-9 の併用は早期の膵癌検出に有用である可能性が示唆された。</p>			
備考	審査の要旨は 800 字以内とすること。		