

論文内容要旨

Massively parallel sequencing of cell-free DNA in plasma for detecting gynaecological tumour-associated copy number alteration

婦人科腫瘍患者血漿中 cell-free DNA における MPS 法でのコピー数変化の検出

掲載雑誌名 : Scientific Reports Vol. 8 No. 1 P. 11205 2018 年

外科系 産婦人科学専攻 中林 誠

内容要旨

近年、悪性腫瘍の早期発見を予測するバイオマーカーとして circulating tumor DNA (以下 ; ctDNA) の有用性が報告されており、悪性腫瘍の微小残存、治療抵抗性、腫瘍再発の早期発見や分子学的な染色体不安定性を検出するために、liquid biopsy としての cell-free DNA を用いた研究が注目されている。その一方で、妊婦血漿中を浮遊する cell-free DNA を分析して胎児染色体疾患を検出する無侵襲的出生前検査 non-invasive prenatal testing (以下 ; NIPT) が臨床応用されており、ゲノムワイドに胎児の copy number alteration (以下 ; CNA) を検出できる。その NIPT で胎児の出生前検査を行った症例の中に、妊婦のオカルト癌を偶発的に発見できた症例が報告されている。そこで、手術前の婦人科癌患者の血漿から、次世代シーケンサーを用いて Massively Parallel Sequencing (MPS) 法で解析する NIPT のプラットフォームを使って癌細胞由来の CNA を検出することが、その患者の予後予測につながるとの仮説で検討を行った。

婦人科悪性腫瘍 100 症例（卵巣癌 36 例、子宮頸癌 11 例、子宮体癌 53 例）に対し、初回手術直前に血液検体を採取し、患者血漿中 cell-free DNA を抽出した後、次世代シーケンサーを用いた MPS 法で解析し、腫瘍由来の CNA の有無を検出した。全染色体領域の Z スコアをプロットし、統計学的に有意な CNA の変化 (gain or loss) が 10Mb 以上に渡って存在するものを CNA として評価し、CNA の有無と無増悪生存期間、全生存期間について前方視的に Kaplan-Meier 法で解析した。

CNA が検出された症例は、卵巣癌で 36 例中 6 例、子宮頸癌で 11 例中 3 例、子宮体癌で 53 例中 10 例であり、100 例中 19 例であった。進行癌 (stage III-IV; 37%) は初期癌 (stage I-II; 12.3%) に比べて有意に CNA の検出率が高かった ($p=0.009$)。婦人科癌において CNA が検出された症例は、検出されなかった症例に比べて、無増悪生存期間 ($p<0.001$)、全生存期間 ($p=0.002$) の双方共、有意に短かった。さらに進行卵巣癌において、全生存期間で有意差はでなかったが、無増悪生存期間において有意に短かった ($p=0.043$)。進行子宮体癌においては、無増悪生存期間 ($p=0.003$) と全生存期間 ($p=0.023$) 共に有意に短かった。

婦人科癌の進行癌症例において、NIPT プラットホームで CNA の検出率が高く、その検出が予後予測に有用であることが確認された。