

氏名・(本籍)	高橋 絵梨子 (岩手県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1082 号
学位授与の日付	令和 5 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Changes in Serum Trace Element Concentrations Before and After Surgery in Resectable Breast Cancer (切除可能乳癌患者における手術前後での血清微量元素濃度の変化)

論文審査委員	(主査) 寺田 幸弘 教授
	(副査) 森 奈緒子 教授 後藤 明輝 教授

学 位 論 文 内 容 要 旨

Changes in Serum Trace Element Concentrations Before and After Surgery in Resectable Breast Cancer

切除可能乳癌患者における手術前後での血清微量元素濃度の変化

申請者氏名 高橋 絵梨子

研 究 目 的

乳癌検診や再発早期発見、予後予測、治療効果判定においては様々な次世代スクリーニング検査が開発されている。Liquid biopsy（マイクロ RNA や血中循環腫瘍 DNA、血中循環 DNA、血中循環腫瘍細胞など）は低侵襲であり、繰り返しの採取が可能であることから世界中で研究開発に凌ぎを削っている。

Liquid biopsy 同様、低侵襲で経時的評価が可能な血清微量元素に着目した。微量元素は生命機能を維持する上で極めて重要な元素であり、体内では多種類の元素が様々な濃度で存在し、一定のバランスを保ちながら恒常性の維持に重要な役割を担っている。特定元素の欠乏や過剰により恒常性が低下すると、特有の疾病が誘発されることが報告されている。

乳癌患者の血清微量元素濃度を測定し、新規バイオマーカーとしての可能性について探索した。

研 究 方 法

2017年8月から2019年2月の間に秋田大学医学部附属病院で乳癌手術を受けた患者47例（非浸潤癌13例、浸潤癌34例）を対象とした。周術期検査目的で手術前後に施行した採血時の残血清約5mlを分析した。秋田大学理工学部で血清サンプル処理後、誘導結合プラズマ質量分析計（Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry:以下 ICP-MS）を用いて微量元素濃度を測定し、手術前後における血清微量元素濃度の変化を解析した。予測因子解析として非浸潤癌 / 浸潤癌、サブタイプ、Stage、核 grade、組織学的 grade について術前・術後・濃度変化毎の検討も行った。また、 μ 蛍光 X 線分析装置 (Micro X-ray Fluorescence Spectrometer: 以下 μ -XRF) を用いて乳癌組織2検体の元素マップを作製し、正常組織と癌組織の濃度差の有無、癌組織内の濃度分布を評価した。

研 究 成 績

ICP-MS での測定元素は、ICP-MS では検体処理方法により測定不能な元素や、定量下限以下であった元素を除く、登録患者全員が検出可能であった元素 29 種類（リチウム、ベリリウム、ホウ素、ナトリウム、マグネシウム、アルミニウム、ケイ素、リン、カリウム、カルシウム、スカンジウム、チタン、バナジウム、クロム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、ヒ素、セレン、ルビジウム、ストロンチウム、イットリウム、スズ、鉛、セシウム、バリウム）とした。非浸潤癌、浸潤癌患者それぞれにおける手術前後・血清微量元素濃度の検討では、非浸潤癌では鉄 (p=0.0186) とリン (p=0.0174) の 2 種類のみが統計学的に有意差を認めた一方、浸潤癌ではリン (p=0.0396)、ホウ素 (p=0.0041)、チタン (p=0.0004)、バナジウム (p=0.0102)、クロム (p=0.0041)、鉄 (p=0.0016)、銅 (p<0.0001)、亜鉛 (p=0.0020)、セレン (p=0.0206) の 9 種類に有意差を認めた。

予後因子解析・非浸潤癌と浸潤癌での比較では、術前ホウ素・銅濃度、またチタン・バナジウム・クロム（術前後）濃度変化に有意差を認めた。サブタイプ別では術後クロム濃度、クロム濃度変化において Luminal A like・Luminal B HER2 positive・Triple negative に、そしてステージ別 (Pathological Stage 0, I, II, or III) では術前チタン濃度、チタン濃度変化、術前クロム濃度、クロム濃度変化において有意差を認めた。 μ -XRF を用いた乳癌組織元素マップでは、検出可能な微量元素はリン、カリウム、亜鉛、アルミニウム、ケイ素、硫黄、クロム、カルシウム、鉄、チタンの 10 種類で、検出し得た元素の多くが癌組織内で正常組織よりも明らかに高濃度であり、その境界は明瞭であった。

結 論

ICP-MS による微量元素測定においてリン、ホウ素、チタン、バナジウム、クロム、銅、亜鉛、セレン、鉄の 9 種類において乳癌手術前後で変化が見られ、そのいくつかは非浸潤癌/浸潤癌の予測因子となり得る可能性が示唆された。

微量元素が造血組織や免疫、栄養代謝など種々の生体機能と重要な関わりを持つことが明らかになりつつある。腫瘍内微量元素濃度が上昇しているとすれば、細胞分裂などに必須である微小元素を欠乏させた食事によって腫瘍増殖が抑制されるか否かも興味深い。サプリメント補充による、がん予防効果も相まって、女性罹患率トップである乳癌患者にとって大きな福音となる。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査： 寺田 幸弘申請者： 高橋 絵梨子論文題名：Changes in Serum Trace Element Concentrations Before and After Surgery in Resectable Breast Cancer切除可能乳癌患者における手術前後での血清微量元素濃度の変化

要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、乳癌患者（非浸潤癌・浸潤癌）における乳癌根治手術前後の血清微量元素濃度の検討及び腫瘍内微量元素マップを作成し、手術前後での血清微量元素濃度とその変化、腫瘍と乳房正常組織の微量元素分布の差異を探索した研究である。誘導結合プラズマ質量分析計（Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry:以下 ICP-MS）による微量元素測定においてリン、ホウ素、チタン、バナジウム、クロム、銅、亜鉛、セレン、鉄の9種類において乳癌手術前後で変化が見られ、そのいくつかは非浸潤癌/浸潤癌の予測因子となり得る可能性が示唆された。 μ 蛍光 X 線分析装置（Micro X-ray Fluorescence Spectrometer: 以下 μ -XRF）を用いた乳癌組織元素マップでは、検出し得た元素の多くが癌組織内で正常組織よりも明らかに高濃度であり、その境界は明瞭であったことから、乳癌部分切除術における断端検索の一助となる可能性が示唆された。

1) 斬新さ

乳癌は世界的に女性が罹患する最も多い悪性疾患であり、増加傾向にある。乳癌の初期治療では、局所療法である手術や放射線治療と全身療法である薬物療法の組み合わせにより治癒を目指す、標準治療を施行しても治癒率 100%とはならない。また、死亡率低下が示されている乳癌検診はマンモグラフィー撮影技師のマンパワー・技量に頼っており、読影医師間の判断の違いや、患者の痛み・羞恥心も伴う問題も抱えている。術後必須の採血検査を利用することで、患者への負担を増加させず、客観的評価を可能とする本法が、乳癌病勢を判断する一助となりえないかに着目した点は斬新である。

2) 重要性

乳癌領域において全身療法は治療効果予測因子、予後因子に基づき治療方針を決定していく。治療の修飾に伴う病変の体細胞変異により薬剤耐性を生じた際は、再生検によりバイオマーカーを再確認することが必要な場合もあるが、リスクが高く行えないことも多い。腫瘍の状態をリアルタイムに反映するリキッドバイオプシーは、早期診断、治療モニタリング、腫瘍残存モニタリング、治療抵抗性のモニタリングなどへの応用が試みられているが決して安価ではない。他疾患へ、また実臨床で汎用できる微量元素濃度測定は、その経口補充療法の確立を含め発展性のあるテーマである。

3) 研究方法の正確性

秋田大学医理工連携を活用し、手術前後の血清微量元素濃度解析に ICP-MS を用いて多元素を精密に測定、また μ -XRF を用いて微量元素マップ作製を丁寧評価している。医療統計学に通じた教員へも指導を仰ぎ、手術前後の濃度差の検定の手法も元素毎に paired t 検定を用いて同一患者内で検討しており、客観的な手法である。

4) 表現の明瞭さ

先行研究では健常者と乳癌患者の血中微量元素濃度を比較した論文は散見されるが、本研究のように、同一患者での手術前後の血清微量元素濃度の差を探索した論文は他にはない。しかし、目的、方法が合理的に設定されており、実験結果、考察を簡潔・明瞭に記載していると考えられる。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。