

論文審査及び最終試験又は学力確認の結果の要旨

①・乙	氏名	石橋 朋佳	
学位論文名	High Frequency of <i>PIK3CA</i> Mutations in Low-Grade Serous Ovarian Carcinomas of Japanese Patients.		
学位論文審査委員	主査	並河 徹	
	副査	吉山 裕規	
	副査	兒玉 達夫	
論文審査の結果の要旨			
<p>serous carcinomaは卵巣癌の中でも最も頻度の高い腫瘍である。この中のlow grade serous carcinoma (LGSC) は、良性のserous cystadenoma (SCA)からserous borderline tumor (SBT)を経て段階的に進展すると言われており、その原因となる遺伝子変異として、<i>KRAS</i>, <i>BRAF</i>変異が高頻度に見つかることが欧米の研究で明らかになっている。本研究で申請者は、日本のLGSC症例において同様の遺伝子変異が見つかるかどうかを検討した。LGSC, SBT, SCAそれぞれ10, 11, 12例を対象とした。組織標本からマイクロダイセクションを用いて腫瘍部分を採取し、<i>KRAS</i>, <i>BRAF</i>, <i>PIK3CA</i>, <i>ERBB2</i>の4つの遺伝子をターゲットにPCRでホットスポットのあるエクソンを増幅し、direct sequencingにて変異の有無を検討した。結果は予想に反して、<i>KRAS</i>, <i>BRAF</i>の変異は少なく、むしろ<i>PIK3CA</i>の変異が高頻度(60%)にみられた。これは、LGSCのみならずSBTでも同様であったが、SCAでは12例中1例に見られるのみであった。以上の結果から申請者は、日本人のLGSCでは、<i>KRAS</i>/<i>BRAF</i>/<i>ERK</i>系よりむしろ<i>PIK3CA</i>/<i>AKT</i>系のpathwayが癌の進展に重要であることが示唆されると結論づけた。この結果は、日本人におけるLGSC発がん機構解明と治療法の開発に重要な知見となると評価できる。</p>			
最終試験又は学力の確認の結果の要旨			
<p>申請者は、日本人のLGSCでみられる遺伝子変異をスクリーニングし、日本人では欧米とは異なる発がん経路を取ることを示唆する結果を得た。最終試験においては、質疑に対して真摯な態度で適切な対応が出来ており、背景の知識も充分であることから、医学博士の学位に値すると判断した。 (主査：並河 徹)</p> <p>申請者は、LGSCの遺伝子変異が欧米では<i>KRAS</i>, <i>BRAF</i>変異が高頻度であるが、日本では<i>KRAS</i>, <i>BRAF</i>の変異は少なく、むしろ<i>PIK3CA</i>の変異が高頻度に認められることを示した。実験の内容をよく理解しており、今回の結果の解釈を適切に行い、今後の研究の展望を示すことができた。これより、学位の最終試験において、合格の基準に達していると判断した。 (副査：吉山裕規)</p> <p>申請者はLGSCの遺伝子変異に着目し、本邦と欧米が異なる増殖シグナル伝達系を介する可能性を提起した。希少がんにおける良性腫瘍からの悪性転化プロセスを解析し、分子標的治療への可能性を言及した数少ない研究であり、本疾患の今後の治療成績向上に寄与すると考えられた。審査での発表及び質疑応答は、本研究のlimitationも踏まえた上での的確で、将来の臨床応用への知見に富む内容であった。以上から学位の授与に値すると判断した。 (副査：兒玉達夫)</p>			
(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。			