

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

| | | |
|----------|--|------|
| ①・乙 | 氏名 | 大西 薫 |
| 学位論文名 | Mucinous Borderline Ovarian Tumors With BRAF V600E Mutation May Have Low Risk for Progression to Invasive Carcinomas | |
| 学位論文審査委員 | 主査 | 磯部 威 |
| | 副査 | 浦野 健 |
| | 副査 | 飯笹 久 |

論文審査の結果の要旨

卵巣癌は婦人科癌の中で最も予後不良である。卵巣粘液性癌は化学療法耐性で、進行期では予後不良であり、発生機序の解明が緊急の課題となっている。発癌のメカニズムの一つにERK (Extracellular signal-regulated kinase) シグナル経路の異常が報告されている。中でもBRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) の変異に近年注目が集まっている。粘液性癌の発生にはKRASの遺伝子変異が50から60%程度報告されているが、BRAF変異については0から20%程度と発癌に関与しているか否かは明らかとなっていない。本研究では、卵巣粘液性腫瘍の発生機序を明らかにするために、BRAF、KRAS、PIK3CA (phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic subunit alpha)、TP53 (tumor protein 53) が発癌に関与しているか否かを臨床病理学的及び分子生物学的手法を用いて、卵巣粘液性良性腫瘍12例、粘液性境界悪性腫瘍10例、粘液性悪性腫瘍16例を用いて検討した。

結果は、BRAFは悪性腫瘍では変異は認められず、境界悪性腫瘍において10例中4例に認められた。KRASは良性腫瘍では変異は認められず、境界悪性腫瘍において10例中2例に、悪性腫瘍において16例中7例に変異が認められた。PIK3CA変異は悪性腫瘍1症例のみ認められ、TP53変異は認められなかった。以上より、卵巣粘液性境界悪性腫瘍では、そのまま境界悪性腫瘍で留まるものと癌へと進展するものがあること、更にBRAF変異を有するものは境界悪性腫瘍でとどまり、KRAS変異を有するものは癌へと進展する可能性が考えられた。以上の結果は、粘液性卵巣腫瘍において、BRAF及びKRASは予後を予測するバイオマーカーとなりうることを示した基礎的および臨床的に極めて重要な研究で、学位授与に値すると判断した。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は、細胞障害性抗癌剤の効果が乏しい卵巣粘液性腫瘍の分子生物学的な検討を行ない、今後の基礎的、臨床的研究において重要な遺伝子異常に関する研究成果を導き出した。関連知識も豊富であり、質疑応答も的確で学位授与に値すると判断した。(主査: 磯部 威)

申請者は、予後の極めて悪い卵巣粘液性癌を含む粘液性腫瘍の分子生物学的検討を行い、重要かつ将来性のある研究成果を見出した。関連知識も豊富で、かつ質疑応答も的確で学位授与に値すると判断した。(副査 浦野 健)

申請者は、希少癌の1つである卵巣粘液性腫瘍を解析し、これまで腫瘍悪性化因子として報告されているBRAF_{V600E}変異が、この腫瘍では悪性マーカーとならない事を明らかとした。加えて、他の腫瘍ではあまり認められない、同一シグナル経路に複数の変異が認められることを発見した。これらの研究成果は、卵巣癌発生機序に関して多くの可能性を示唆するものとなった。また質疑応答では、豊富な知識を元的に的確な返答をしており、これらの事から学位授与に値すると判断した。(副査: 飯笹 久)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。