

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

甲	乙	氏名	笹森 博貴
学位論文名	Mutation Profiles of Ovarian Seromucinous Borderline Tumors in Japanese patients		
学位論文審査委員	主査	田村 研治	印 印 印
	副査	宮城 聡	
	副査	鞆嶋 有紀	
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>卵巣漿液粘性性腫瘍(SMBT: seromucinous ovarian borderline tumors)は2014年のWHO分類から新設された、比較的稀な腫瘍である。その遺伝子学的研究は世界でも散見されている程度であり、日本人における解析は未だなされていないのが現状である。本研究は、日本人におけるSMBTの遺伝子変異の検索を初めて行うことを目的とした。婦人科病理学者によるセントラルレビューの結果、30症例のうち7症例が除外され、SMBT23症例について検討を行った。KRAS、BRAF、PIK3CA、ERBB2遺伝子の検索はサンガーシーケンスにて既知のhot spotにおける変異を特定し、がん抑制遺伝子であるP53、ARID1A、PTENは免疫染色で評価を行った。KRAS、BRAF、PIK3CA、ERBB2遺伝子の変異はそれぞれ4.3% (1/23)、8.6% (2/23)、8.6% (2/23)、17.3% (4/23)であった。P53、ARID1A、PTENの変異は26% (6/23)、4.3% (1/23)、0% (0/23)であった。既存の報告ではKRAS、ARID1A遺伝子の変異が指摘されていたが、本研究の結果、日本人におけるSMBTの腫瘍形成にはp53、ERBB2が重要な役割を果たしている可能性が示された。既存の報告と本研究との結果の相違は、SMBTの正確な診断の困難さ、日本人と他の人種との人種差の影響が考えられる。本研究の強みは、日本で初めてSMBTの遺伝子検索を行った点であるが、今後は、より多くの症例で、次世代シーケンスを使用したさらなる研究が望まれる。</p> <p>最終試験又は学力の確認の結果の要旨</p> <p>卵巣領域の境界腫瘍(BT)の遺伝子学的検討は少ない。本研究ではSMBTの遺伝子変異解析を行い、同一アッセイで行った結果との統合解析により、3種類のBT(SBT, MBT, SMBT)において主となる遺伝子変異プロファイルが異なることを初めて示した。又、遺伝子変異における人種差についても考察している。ERONsに至る生物学的過程において、異なる遺伝子変異のPathwayが存在することも示唆され興味深い。博士(医学)の学位授与に値すると判断した。(主査: 田村研治)</p> <p>笹森氏は、本邦におけるSMBTの遺伝子変異の解析を行い、変異プロファイルの人種差を見出した。さらに、既報データとの比較から形態学的に分類されている卵巣境界腫瘍のサブタイプ毎に変異プロファイルが異なることを明らかにした。これらは、近年改定されたWHOの診断基準を分子レベルで支持する結果であり、臨床における重要性が高い。以上により、博士(医学)の授与に値すると判断した。(副査: 宮城 聡)</p> <p>日本人におけるSMBT組織を用い、バリエーションについて初めて評価を行った研究であり、大変意義深いと思われる。これまでの他の人種におけるSMBTのバリエーション評価研究においても、人種差があり、発生の面からもそれぞれの機序がある可能性があり、大変興味深い。次世代シーケンサーを用いたさらなる探求も求められるが、近年注目されているERONsの病態解明および治療に役立つ可能性もある。博士(医学)の学位授与に値すると判断した。(副査: 鞆嶋有紀)</p>			