

氏 名	大西 薫
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第547号
学位授与年月日	令和2年11月4日
審 査 委 員	主査 教授 磯部 威
	副査 教授 浦野 健
	副査 准教授 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。