

氏名	母里 淑子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5 7 7 7 号
学位授与の日付	平成30年6月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Clinical outcomes of women with ovarian metastases of colorectal cancer treated with oophorectomy with respect to their somatic mutation profiles (卵巣摘出術を受けた大腸癌の卵巣転移巣を有する女性の体細胞変異プロファイルと臨床成績)
--------	--

論文審査委員	教授 増山 寿	教授 豊岡伸一	准教授 大内田 守
--------	---------	---------	-----------

### 学位論文内容の要旨

296例の大腸癌女性における卵巣転移の有病率を明らかにし、その臨床成績と *BRAF/KRAS* 変異、マイクロサテライト不安定性 (MSI) の関連について評価した。女性大腸癌患者を、卵巣癌転移を有する大腸癌群 (19例、6.4%、5年全生存率 24.7%) 卵巣外転移のみを有する大腸癌群 (96例、32.4%、5年全生存率 34.5%)、転移再発のない大腸癌群 (181例、61.2%、5年全生存率 91.3%) の3群に分けた。卵巣転移を有する患者は全て卵巣切除術を施行した。卵巣切除前に化学療法を受けた患者で、卵巣以外にも評価可能病変を有していた症例は9例であった。その9例中5例 (56%) では卵巣以外の病変では完全奏効や部分奏効を得られたが、卵巣転移巣に奏効が得られた症例は1例も認めなかった。

遺伝子プロファイルとの検討では、卵巣外転移のみを有する大腸癌では *BRAF* 変異癌においては、大腸癌初回治療から増悪や再発までの生存期間中央値は 13ヶ月 (95%信頼区間:7-16ヶ月) であったのに対し、*BRAF* 野生型癌の生存期間中央値は 34ヶ月 (95%信頼区間:22-58ヶ月) であった ( $p=0.00333$ )。卵巣転移は化学療法耐性であったが、大腸癌初回治療から増悪や再発までの生存期間中央値は *BRAF* 変異型で 22ヶ月 (95%信頼区間:21-25ヶ月)、*BRAF* 野生型で 38ヶ月 (95%信頼区間:24-42ヶ月) であった ( $p=0.0398$ )。大腸癌卵巣転移に対する卵巣切除術は遺伝子変異プロファイルに関わらず有効である可能性がある。

### 論文審査結果の要旨

転移性卵巣癌は大腸癌からの転移が最も多い。一方、近年新しい全身化学療法の導入により奏効率や生存率は改善したが、進行性大腸癌の卵巣転移はその他の部位への転移に比して予後不良である。

本研究では、666例の大腸癌患者の卵巣転移の頻度や遺伝子変異プロファイルと予後の関係性を評価し、さらに卵巣切除の治療効果を検討した。大腸癌卵巣転移に対する卵巣切除術は遺伝子プロファイルに関わらず有効であることが示された。

委員からは、遺伝子プロファイルの検討対象や方法また他臓器に比べて卵巣転移巣は化学療法耐性であり予後不良であることのみならずメカニズムなどについて質問があった。本研究者は検討対象や方法の詳細と卵巣転移の経路や転移巣の嚢胞形成などが予後不良に関与している可能性について回答した。

本研究は、大腸癌の卵巣転移症例に対する卵巣切除術の有用性について、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。