

氏名	森川 達也
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5568号
学位授与の日付	平成29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 ***BRAFV600E* mutation is a predictive indicator of upfront chemotherapy for stage IV colorectal cancer**
(*BRAFV600E* 変異は StageIV 結腸直腸癌に対する術前化学療法の適応予測因子である)

論文審査委員 教授 岡田裕之 教授 豊岡伸一 准教授 片山博志

学位論文内容の要旨

Stage IV 結腸直腸癌において、初期の原発巣切除は予後改善の重要な治療と考えられているが、どのタイミングでなされるべきかについては一定の見解がない。本研究では、結腸直腸癌に認められる体細胞遺伝子変異特性が Stage IV 結腸直腸癌に対する適切な治療戦略を示唆し得ると仮定し、様々な段階で原発巣切除施行した StageIV 結腸直腸癌患者 113 例に対し、*KRAS* exon2 及び *BRAF* exon15 の変異の有無、そしてマイクロサテライト不安定性(MSI)について解析を行い、これらのデータを臨床病理学的特徴と比較検討を行った。解析症例 113 例中 MSI を示す症例を認めなかった。*BRAF* 変異は 6.2%(7 例)に認めた。*KRAS* 遺伝子のコドン 12,13 における変異は 27.4% (31 例) に認めた。*BRAF* 変異腫瘍は右側大腸において有意に多く認め、未分化型に多く認めた($p=0.016$)。*KRAS* 及び *BRAF* 遺伝子変異を伴う Stage IV 結腸直腸癌患者の生存率(観察期間中央値: 17.3 か月)を見ると、*BRAF* 変異患者の予後は *KRAS* 変異患者や野生型の患者と比較して有意に予後不良であった(生存期間中央値は各々 2.5 か月、41.2 か月そして 40.3 か月、 $p<0.001$)。*BRAF* 変異腫瘍群では、7 例中 2 例が術前化学療法を施行され、施行されなかった 5 例に比し、生存期間の改善を認めた。結腸直腸癌患者の原発巣における *BRAF* 変異は有意な予後不良因子であると言え、更には集約的な術前化学療法が *BRAF* 変異を有する進行結腸直腸癌患者の生存率を高めることを示唆するものである。

論文審査結果の要旨

論文審査結果の要旨

本研究の Stage IV 結腸直腸癌の原発巣切除例における臨床病理学的因子の検討から、*BRAFV600E* 変異例は *KRAS* 遺伝子変異例、Wild type と比較し予後不良であることが示された。さらに *BRAFV600E* 変異例においては原発巣切除の先行に比べ、術前の系統的化学療法施行が生存率を高める可能性があることが示された。limitation は対象の *BRAFV600E* 変異例が少数であること、単一施設における retrospective な検討であることが挙げられるが、Stage IV 結腸直腸癌に対して治療前の *BRAFV600E* も含めた遺伝子変異を検索と、その結果による個別化治療の必要性を示唆する価値ある研究である。

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。