

氏名	水野修
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 4055 号
学位授与の日付	平成22年 3月25日
学位授与の要件	医歯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 Single-Pattern Convergence of *K-ras* Mutation Correlates With Surgical Indication of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms
(膵管内乳頭粘液性腫瘍における*K-ras*変異の1種類への収束は手術適応と相関している)

論文審査委員 教授 清水 憲二 教授 森島 恒雄 准教授 猶本 良夫

学位論文内容の要旨

目的：*K-ras*変異は膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)の膵液より認められる。我々はこれらの変異と悪性化との関連について検討した。

方法：2002年1月から2007年12月の間に診断したIPMNの53症例を対象とした。病理組織、放射線学的所見によりIPMNを癌群、腺腫群、高危険度群、低危険度群の4群に分類して*K-ras*変異について検討した。

結果：*K-ras*変異陽性のうち*K-ras*変異が1種類の症例は癌群で80%(8/10)、腺腫群で71%(5/7)、高危険度群で40%(2/5)、低危険度群で38%(8/21)でこの順に低下した($p=0.017$)。1種類の*K-ras*変異の発生率は、外科手術を受けたIPMNの症例(75%(12/16)：癌群と腺腫群)では外科手術を受けなかったIPMNの症例(38%(10/26)：高危険度群と低危険度群)より優位に高率であった($p=0.033$)。

結論：この研究から*K-ras*変異の1種類への収束がIPMNの悪性化と関連することを提唱する。

論文審査結果の要旨

本研究は膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)の膵液中に認められる*K-ras*遺伝子変異の動態と腫瘍の悪性化との関連を解析したものである。IPMNの膵液中には、膵癌とは若干異なり、複数の*K-ras*遺伝子変異が存在することが知られていた。本研究者は53症例のIPMNを手術適応例(癌群、腺腫群)と経過観察例(高危険度群、低危険度群)の4群に分類して、*K-ras*遺伝子変異の動態を解析した。

その結果、*K-ras*遺伝子変異陽性43例のうち、変異が1種類に限定していたものは癌群で80%、腺腫群で71%、高危険度群で40%、低危険度群で38%と、悪性度と逆相関を示した($p=0.017$)。手術適応の別では、手術適応例75%、非適応例で38%と統計学的な有意さを持って手術適応例(癌群、腺腫群)が高率であった($p=0.033$)。

これらのことから、比較的長期間の経過をたどる膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)では、*K-ras*遺伝子変異が1種類に収束することがモノクローナル化の程度を反映しており、腫瘍の悪性化と相関することが強く示唆された。

以上のように、本研究は*K-ras*遺伝子変異が1種類に収束することが膵管内乳頭粘液性腫瘍の悪性化と関連することを明らかにしたもので、新知見を得たと評価できる。

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。