

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2181 号

Comprehensive analysis of the molecular and clinical characteristics of primary malignant melanoma of the esophagus

食道原発悪性黒色腫における統合的解析による分子病理学および臨床病理学特徴

津山 翔 (つやま しょう)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

食道原発性悪性黒色腫 (以下 PMME) は食道悪性腫瘍の 0.1~0.5% と非常にまれな腫瘍である。その発生数の低さから PMME の分子病理学的解析はごく少数で行われているのみで、その特徴は明らかにされておらず、また、PMME に対する確立された治療法はない。2003~2016 年の順天堂医院における外科的切除例から PMME13 例と皮膚黒色腫 (SKMM) の 10 例に対して次世代シーケンサー (DNA・RNA シーケンス)、MSI 解析、融合遺伝子検索、免疫組織化学染色および予後解析を行った。結果は男 11 : 女 2 で、年齢は 47-74 歳 (平均 63.2 歳)。全ての症例は隆起型を呈し、9/13 症例 (69.2%) は下部食道または食道胃接合部に位置していた。3 年間の全生存率は 23.1% (生存期間中央値 : 1.42 年) で、リンパ節転移は 13 例中 8 例で観察された (61.5%)。9 例は類上皮細胞で、そのうち 6 例においてはラブドイドの特徴を示し、3 例は乳頭状構造、2 例は紡錘細胞形態を示した。DNA 変異解析では、NF1 が最も多く検出され (3/10 症例)、他に KRAS、BRCA2、SF3B1、KIT、TP53 などの変異が検出され、その一部は免疫組織化学染色結果と一致していた。PD-L1 発現は、それぞれ PMME1 例と SKMM1 例で陽性であった。PMME における腫瘍変異頻度 Tumor mutation burden:TMB は SKMM よりも有意に低かった。マイクロサテライト不安定性 (MSI) high の症例はなく、融合遺伝子は検出されなかった。RNA シーケンシングにより、SKMM と比較して PMME に特徴的な発現パターンを認めた。PMME の予後は非常に悪く、皮膚悪性黒色腫で検出頻度の高い BRAF 変異は PMME では 1 例もみられなかった。これらから、PMME が分子病理学的に特徴的な腫瘍であることが示唆され、SKMM で投与される免疫チェックポイント阻害剤や BRAF 阻害剤は効果に乏しい可能性がある。また、KIT や BRCA2 変異など治療標的となる遺伝子異常が複数検出され、PMME の発生機序や治療戦略の確立のために重要な研究結果となった。