

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のおよび臨床病理学特徴

津山 翔（つやま しょう）

博士（医学）

#### 論文審査結果の要旨

本論文は大変稀で予後不良な食道悪性腫瘍である食道原発性悪性黒色腫 (Primary malignant melanoma of the esophagus ; 以下 PMME) 13 例を皮膚悪性黒色腫と対比し、分子病理学的特徴を始めて明らかにした臨床病理学的に意義ある論文である。次世代シーケンサー (以下 NGS) パネル解析、(DNA・RNA シーケンス)、MSI 解析、融合遺伝子検索といった網羅的な分子病理学的解析を行った。NGS 結果は、NF1 を最も多く認め (3/10 症例)、その他には KRAS、BRCA2、SF3B1、KIT、TP53 などの変異があり、その一部は免疫組織化学染色結果と一致していた。免疫染色上、PD-L1 発現率は低く、PMME における腫瘍変異頻度:Tumor mutation burden は SKMM よりも有意に低く、マイクロサテライト不安定性 (MSI) high の症例はなかった。また、融合遺伝子は検出されなかった。PMME の予後は非常に悪く、皮膚悪性黒色腫でよく知られる BRAF 変異は PMME では 1 例も見られなかった。これらから、PMME が分子病理学的にも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 阻害剤の効果が乏しい症例がほとんどである可能性がある。また、KIT 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。

よって、本論文は博士（医学）の学位を授与するに値するものと判定した。