

論文要旨

Genetic Analysis of Melanoma Types
Using Japanese Genomic Database日本のゲノムデータベースを用いた
眼、皮膚、頭頸部悪性黒色腫の遺伝子解析

松元 隼人

【序論及び目的】

悪性黒色腫は高い悪性度を有し、転移や再発を繰り返す難治性の病変であり、総じて予後不良であるという特徴がある。頭頸部粘膜悪性黒色腫 (head and neck mucosal melanoma, HNMUM)、皮膚悪性黒色腫 (skin melanoma, SKM)、眼悪性黒色腫 (ocular melanoma, OM) は、それぞれの部位に発生する悪性黒色腫であり、その発症部位に応じて異なる発症機序や病理学的特徴を示すことから、部位特異的な治療法の開発が求められている。

近年、腫瘍変異負荷 (tumor mutational burden, TMB) や免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) の効果が、悪性黒色腫治療の新たな指標および治療戦略となっているが、部位ごとの遺伝的背景についての知見は依然として限られている。また、皮膚科領域ではガイドラインが作成され、それに準拠した治療として ICIs が使用されている一方で、頭頸部粘膜悪性黒色腫では治療法が十分に整備されないまま ICIs が使用されている現状がある。

がんゲノム情報管理センター (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics, C-CAT) は、がんゲノム医療の発展を目指し、2018 年に国立がん研究センター内に設立された。C-CAT は、日本国内のがん患者のゲノム情報を匿名化して一元管理し、全国の医療機関や研究機関に提供することを通じて、個別化医療を推進している。2020 年にはデータ利用が本格的に解禁され、このデータベースは日本のゲノム医療の基盤となる重要な資源となっている。

本研究は、日本における悪性黒色腫患者を対象に C-CAT のデータを初めて利用し、HNMUM、SKM、OM の 3 つの部位に分けて解析を行ったものである。具体的には、それぞれの部位に特有の遺伝子変異や TMB の特性を解析し、ICIs 治療における生存率や予後との関連を評価することを目的とした。

【材料及び方法】

本研究では、2019 年 6 月から 2023 年 10 月の間に日本国立がん研究センター C-CAT に登録された悪性黒色腫患者のデータを解析対象とした。HNMUM 患者 72 名、SKM 患者 366 名、OM 患者 31 名を対象に、各患者の臨床データおよびゲノム解析データを用いて研究を進めた。患者の平均年齢は、HNMUM が 61.2 歳、SKM が 54.8 歳、OM が 63.7 歳であった。

遺伝子変異と TMB は、FoundationOne CDx 次世代シーケンシング (Foundation Medicine) により測定され、他の網羅的ゲノムプロファイリング (CGP) 検査を受けた症例は除外した。これにより、C-CAT のデータの中でも最も信頼性の高いゲノム解析結果を使用することが可能となった。

また、遺伝子変異の頻度、TMB の平均値、ICIs 治療を受けた患者の生存率や中央値生存期間のデータを収集し、これらをもとに解析を行った。2 つのグループ間の差異は t 検定を用いて評価した。生存確率の計算には Kaplan-Meier 法を用い、生存曲線の比較には log-rank 検定を使用した。上位 10 位の

遺伝子変異が予後に与える影響については、Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析を実施し、各遺伝子変異が生存率や予後に与える影響を個別に評価した。

【結 果】

1. 各部位における遺伝子変異の頻度（上位 5 位）は以下の通りであった。

HNMUM : *RAD21* (34/72 例、47.2%)、*NBN* (33/72 例、45.8%)、*MYC* (29/72 例、40.3%)、*LYN* (23/72 例、31.9%)、*NRAS* (21/72 例、29.1%)。変異に基づく予後について有意差は認められなかった。

SKM : *CDKN2A* (169/366 例、46.2%)、*BRAF* (124/366 例、33.9%)、*CDKN2B* (114/366 例、31.1%)、*TERT* (96/366 例、26.2%)、*NRAS* (81/366 例、22.1%)。SKM においては、*NRAS* ($p = 0.0008$)、*PTEN* ($p = 0.02$) の変異が予後不良と関連し、*BRAF* ($p = 0.04$) の変異が予後良好と関連していた。

OM : *GNAQ* (14/31 例、45.2%)、*SF3B1* (14/31 例、45.2%)、*GNA11* (11/31 例、35.5%)、*BAP1* (11/31, 35.5%)、*MYC* (11/31, 35.5%)。OM では、これらの変異と予後に有意な関連はみられなかった。

2. 一人当たりの遺伝子変異数 : HNMUM で 16.6 ± 0.8 、SKM で 16.3 ± 0.4 、OM で 12.8 ± 1.2 であり、OM は HNMUM ($p = 0.01$) および SKM ($p = 0.008$) よりも有意に低い値を示した。

3. TMB 値 : HNMUM で 5.7 ± 2.1 、SKM で 4.1 ± 0.2 、OM で 3.4 ± 0.9 であり、疾患間で有意な差は認められなかった。

4. 遠隔転移を有する患者の生存期間 : 遠隔転移を有する症例の中央値生存期間は、HNMUM で 803 日 (95%信頼区間 : 539-NA)、SKM で 1413 日 (831-2172)、OM で 1138 日 (438-NA) であり、この群での ICI 治療を受けた症例間で生存期間の差は見られなかった。

【結論及び考察】

本研究では、日本人の HNMUM、SKM、OM における遺伝子変異の頻度、TMB 値、予後との関連性を解析し、それぞれの悪性黒色腫における特徴を明らかにした。

まず、HNMUM では *RAD21*、*NBN*、*MYC* などの変異が高頻度で確認され、これらの遺伝子変異が HNMUM の病態メカニズムに何らかの役割を果たしている可能性が示唆された。特に、HNMUM における上位 10 位の遺伝子変異は、SKM よりも OM に近いことが分かり、これらの疾患間で遺伝的背景に違いがあることが示された。SKM では、*BRAF*、*NRAS*、*PTEN* といった既知の遺伝子変異を認め、特に *NRAS* および *PTEN* の変異は予後不良と関連していた。一方で、*BRAF* の変異は予後良好と有意に相関していた。これにより、SKM における遺伝子変異の種類が患者の治療反応や予後に影響を与え得ることが示唆された。OM では、*GNAQ*、*SF3B1*、*GNA11* の変異が高頻度で確認され、これらの遺伝子が OM の発症に関与していることが示唆された。しかし、これらの遺伝子変異は予後に対して有意な影響を与えなかった。

また、TMB 値に関しては、HNMUM、SKM、OM の間で有意な差は見られなかったものの、HNMUM では相対的に高い TMB 値が確認された。これは、HNMUM において ICI 治療が良好に反応する可能性があることを示しており、今後の ICI 治療の適応についてさらなる検討が必要である。

ICI 治療を受けた患者に関する Kaplan-Meier 解析では、HNMUM、SKM、OM 間で生存率に統計学的に有意な差は認められず、生存曲線においても 3 群間で大きな乖離が見られないことが示された。

HNMUM に対する ICI 治療についてもある程度の妥当性が担保できたと考えられる。

本研究の結果は、HNMUM に対する現在の ICI 治療に妥当性があることを示唆しており、今後、*BRAF* 阻害薬を中心とした新規薬剤のデータが蓄積されることで、悪性黒色腫治療への新たな知見が拓かれていくことが期待される。