

□文献紹介□

欧米人と日本人では悪性黒色腫のゲノムが異なる？

欧米における悪性黒色腫は表在拡大型、悪性黒子型などの皮膚型がほとんどであるのに対し、アジアでは末端黒子型や粘膜型が多い。

Hayward らは皮膚型 140 例と末端黒子型 35 例/粘膜型 8 例の計 183 検体を用いて全ゲノムシーケンスを解析し、1 塩基置換・挿入/欠失、染色体構造変化(1,000 塩基以上の重複や欠失など)、コーディング領域の変異、非コーディング領域の変異について、それぞれのサブタイプの特徴を明らかにした。

結果として、ほぼすべての悪性黒色腫(皮膚型 99%、末端黒子/粘膜 91%)は 1 塩基置換、挿入/欠失、あるいは染色体構造変化を有しており、1 塩基置換・挿入/欠失の数は皮膚型(平均値 49.17/メガベース[mb])では末端黒子/粘膜型(平均値 2.46/mb)に比べ有意に大きく($p < 1 \times 10^{-7}$)、逆に染色体の構造変化は皮膚型(平均 342.4)に比べ末端黒子/粘膜型(平均 101)のほうが有意に大きかった($p < 10^{-6}$)。塩基置換のシグナチャーは 12 種類認められ、皮膚型の 97% が C→T の置換であった。C→T 置換は紫外線照射で起こることがわかっており、皮膚型の大部分において紫外線が発症に起因していることが示唆された。一方で、末

端黒子/粘膜型はおそらく紫外線と無関係な多岐にわたる変異で構成されていた。

テロメア長の増幅/短縮は皮膚型、末端黒子/粘膜型で差がなかったが、テロメラーゼ逆転写酵素遺伝子の変異は全体の 69% でみられ、皮膚型(86%)が末端黒子/粘膜(11%)に比べ高頻度であった。

コーディング領域に認められた変異は皮膚型で *BRAF*, *CDKN2A*, *NRAS*, *TP53*, 末端黒子型で *BRAF*, *NRAS*, *NFI*, 粘膜型で *SF3B1* が各々有意であり、全サブタイプで MAPK 経路, PI3K 経路および受容体型チロシンキナーゼの異常が主体であった。

欧米とアジア人の各々の悪性黒色腫の特性の違いが遺伝子レベルにおいても明らかとなり、末端黒子型や粘膜型に特化した治療戦略の確立が求められる。

Hayward NK, et al : Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature* **545**:175, 2017

(慶應義塾大学 中村 善雄)