

Title	日本婦人の子宮頸癌・外陰癌における新しいHPV遺伝子の同定
Author(s)	齋藤, 淳子
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35984">https://hdl.handle.net/11094/35984</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	さい 齋	とう 藤	じゅん 淳	こ 子
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8125	号	
学位授与の日付	昭和63年3月25日			
学位授与の要件	医学研究科外科系専攻 学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	日本婦人の子宮頸癌・外陰癌における新しいHPV遺伝子の同定			
論文審査委員	(主査) 教授	谷澤	修	
	(副査) 教授	羽倉	明	教授 加藤 四郎

### 論文内容の要旨

#### 〔目 的〕

現在HPV (ヒトパピローマウィルス) は約40種類のタイプが報告されており、その中でもHPV16, 18型は子宮頸癌発生に深く関連していると考えられている。その理由の一つは、子宮頸癌組織中に高頻度にHPV16, 18型DNAが検出される事である。一方、我々が日本の子宮頸癌組織中に高頻度にHPV16, 18型を検索してみると、諸外国の検出率より低率であった。このことから、日本の子宮頸癌に、まだ未知の新しいタイプのHPVが関係している可能性が考えられる。本研究では、日本の子宮頸癌組織における新しいタイプのHPVの検索を行った。

また、子宮頸癌とHPVの発癌機構には不明点も多く、その中で子宮頸癌の発生にはHPV・DNAが染色体に組み込まれる事が必要であるという仮説があるが、これが正しいかどうか確認するため、我々は子宮頸癌組織中のHPV16型DNAの存在様式についても合わせて検討した。

#### 〔方 法〕

1) 組織：大阪大学産婦人科で手術を施行した悪性腫瘍70例〔子宮頸癌52例(扁平上皮癌46例, 腺扁平上皮癌2例, 腺癌4例), CINⅢ(子宮頸部上皮内腫瘍)15例(高度異形成6例, 上皮内癌9例), 外陰癌3例〕の組織を用いた。組織は2分割し、一片は-70℃に冷凍保存し、DNAを抽出した。他の一片は10%ホルマリン固定後パラフィン包埋し、HE染色後、組織検査を行った。

2) DNA抽出：組織を細片し、Proteinase K, RNase, S.D.S処理後、フェノールにてDNAを抽出し透析を行った。

3) サザン・プロット・ハイブリダイゼーション法：腫瘍DNAをアガロースゲル上で電気泳動し、

ナイロンフィルターに移す。このフィルター上のDNAとニックトランスレーション法にてラベルしたHPV・DNAをstringentもしくは、less stringent条件下で、ハイブリダイゼーションし、オートラジオグラフィーにて検出した。

#### [結 果]

1) 子宮頸癌・外陰癌組織におけるHPV16, 18型DNAの検出：腫瘍DNAとHPV16または、18型DNAをstringent条件下でハイブリダイゼーションするとHPV16型は子宮頸癌組織中27% (14/52), CINⅢ組織中33% (5/15), 外陰癌組織中33% (1/3) に検出された。HPV18型は、子宮頸癌組織中6% (3/52) に検出された。

2) 子宮頸癌組織におけるHPV16型DNAの存在様式：HPV16型DNAを検出した子宮頸癌5例について、各種制限酵素パターンと2次元電気泳動にて組織中のHPV16型DNAの存在様式を検討すると、1例は染色体に組み込まれていた。2例は染色体に組み込まれないでプラスミド状態であった。残りの2例は組み込まれたものとプラスミド状態のもの両者が存在していた。

3) 子宮頸癌・外陰癌における新しいHPV・DNAの検出：70例の腫瘍DNAをラベルしたHPV16, 18型DNAをプローブとして、less stringent条件下で、ハイブリダイゼーションを施行すると、HPV16, 18型以外の他のタイプのHPV・DNAが検出できた。これらのDNAはstringent条件下では、HPV6, 11, 16, 18型DNAとはハイブリダイゼーションしなかった。これらのうち、異なった2症例について、各種制限酵素切断パターンを調べた。CINⅢからのDNAは、EcoRI, およびHindⅢで8kb (HPVの全遺伝子の大きさ), BamHIで4.4kbと3.5kbに切断された。また、外陰癌からのDNAはEcoRI, およびHindⅢで8kb, BamHIで5.5kbに切断された。以上の結果より、検出したDNAは、今まで報告されたものと異なる新しいHPV・DNAである事がわかった。これらの新しいタイプのHPV・DNAは、子宮頸癌組織中15% (8/52), CINⅢ組織中20% (3/15), 外陰癌組織中33% (1/3) に検出された。

#### [総 括]

1) 日本の子宮頸癌組織中におけるHPV16, 18型DNAの検出率は33%で、諸外国の報告に比較して低率であった。しかし、新しいタイプのHPVの検索すると、2つの新しいタイプのHPV・DNAが高率で検出された。これらの新しいHPVは、日本の子宮頸癌に特有なものと考えられ、日本の子宮頸癌の予防・診断・治療法の確立に際して、このHPVの分離解析は重要な問題である。

2) 子宮頸癌中のHPV16型の存在様式は、プラスミド状態だけのものもあり、癌化にはかならずしもHPV16型が染色体に組み込まれる必要はない事が示唆された。

### 論文の審査結果の要旨

HPV (ヒトパピローマウィルス) 16型, 18型は子宮頸癌発生に深く関連していると考えられている。そこで、我々は日本の子宮頸癌・外陰癌組織中のHPV16, 18型そしてまだ同定されていない新しいタ

タイプのHPVの検索を行った。

日本の子宮頸癌組織52例をサザンブロット法にて検索すると、HPV16, 18型DNAは33% (17/52) 検出された。この率は諸外国の報告に比較して低率であった。しかし、新しいタイプのHPVの検索を行うと、2つの新しいタイプのHPV DNAが検出され、その検出率は、子宮頸癌組織中15% (8/52)、CINⅢ組織中20% (3/15)、外陰癌組織中33% (1/3) で高率であった。これらの新しいHPVは、日本の子宮頸癌に特有なものと考えられ、日本の子宮頸癌の予防、診断、治療法の確立に際して、このHPVの分離解析は重要な問題である。

また、子宮頸癌中HPV16型の存在様式はプラスミド状態だけのものもあり、癌化にはかならずしもHPV16型が染色体に組み込まれる必要はない事が示唆された。従って本研究は学位論文に値すると考える。