



Title	Monoclonal Expansion with Integration of High-Risk Type Human Papillomaviruses Is an Initial Step for Cervical Carcinogenesis : Association of Clonal Status and Human Papillomavirus Infection with Clinical Outcome in Cervical Intraepithelial Neoplasia
Author(s)	上田, 豊
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46047
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	うえ だ ゆたか 上 田 豊
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 19089 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 17 年 1 月 31 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Monoclonal Expansion with Integration of High-Risk Type Human Papillomaviruses Is an Initial Step for Cervical Carcinogenesis : Association of Clonal Status and Human Papillomavirus Infection with Clinical Outcome in Cervical Intraepithelial Neoplasia (悪性型 HPV が宿主ゲノムに組み込まれた子宮頸部扁平上皮細胞のモノクローナルな増殖が、子宮頸癌発生の初期イベントである。)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 村田 雄二 (副査) 教 授 青笹 克之 教 授 松浦 善治

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

子宮頸癌（扁平上皮癌）は一般に、悪性型 HPV の感染により形成された前癌病変である Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) が、異型度を強め、やがて浸潤・転移能をもった病変へと進展することにより発生すると考えられている。しかし、CIN の転帰を予測する因子は未だ明らかにはなっていない。そこで当研究は、CIN の転帰を予測する因子を同定し、子宮頸癌の発生メカニズムを明らかにすることを目的とした。

〔方法〕

1997 年から 2001 年の間に当科外来にて診断された CIN I 59 症例・CIN II 29 症例を対象とした。診断確定後、3 ヶ月毎にコルポスコプ下に病変を観察し、適宜生検を行った（観察期間：7～48 ケ月、中央値 28.0 ケ月）。このうち、観察期間中に病変が存続・進行した全 25 症例（CIN I 15 症例・CIN II 10 症例）と、消退した 46 症例からランダムに抽出した 13 症例（CIN I 5 症例・CIN II 8 症例）に対して、インフォームドコンセントを得た上で、生検材料のパラフィン包埋切片から病変部を Laser Capture Microdissection にて回収、DNA を抽出し以下の実験に用いた。

- ①X 染色体の不活化のパターンを利用したクロナリティー解析を、X 染色体上に存在するアンドロゲン受容体遺伝子 exon 1 のメチル化のパターンを用いて行った。
- ②HPV の型を E6 領域・E7 領域に対するコンセンサスプライマーおよび制限酵素を用いた PCR-RFLP 法によって決定した。
- ③HPV-16 DNA の physical status を HPV-16 DNA の E2 領域と E6 領域を target にした Real-Time PCR 法によって解析した。

〔成績〕

悪性型 HPV 感染を認める CIN 27 症例中 21 症例（78%）は観察期間中に病変が存続・進行したが、悪性型 HPV 感染を認めない症例で存続・進行したのは 11 症例中 4 症例（36%）であり、悪性型 HPV に感染している CIN 病変は存続・進行する傾向が高いことが示された（ $p=0.024$ ）。またモノクローナルな CIN 症例は 24 症例中 20 症例（83%）

が存続・進行したが、ポリクローナルな症例で存続・進行したのは 11 症例中 4 症例 (36%) であり、モノクローナルな病変はポリクローナルな病変に比べて存続・進行する傾向が高いことが示された ($p=0.009$)。さらに、悪性型 HPV 感染を認め、かつモノクローナルな CIN 症例は、20 症例中 18 症例 (90%) が存続・進行したが、ポリクローナルまたは悪性型 HPV 感染を認めない症例で存続・進行したのは 15 症例中 6 症例 (40%) で、モノクローナルかつ悪性型 HPV 感染を認める CIN 症例は、その他の CIN 症例に比べ有意に、病変が存続・進行することが示された ($p=0.003$)。これらより、CIN 症例の転帰は、悪性型 HPV 感染の有無よりクロナリティーがより相関し ($p=0.024 > 0.009$)、さらには悪性型 HPV 感染の有無とクロナリティーとを組み合わせることによって CIN の転帰の予測がより正確に行えることが明らかになった ($p=0.003$)。

HPV-16 の physical status を検討した 17 症例中、モノクローナルな病変は 12 症例、ポリクローナルな病変は 5 症例であったが、モノクローナルな 12 症例はすべて episomal form と integrated form が混在した mixed form であった。ポリクローナルな病変 5 症例中 3 症例では HPV-16 DNA が episomal にのみ存在し、残りの 2 症例は、mixed form であった。また、初診時 CIN I であり、24 カ月後に CIN III に進行した 1 症例においては、初診時の CIN I はポリクローナルな病変で HPV-16 DNA を episomal に認めたが、24 カ月後の CIN III はモノクローナルで、HPV-16 DNA は一部宿主ゲノムに組み込まれていた (integration)。これらのことから、HPV 感染直後の CIN 病変は HPV DNA は episomal に存在し、非腫瘍性のポリクローナルな病変であるが、HPV DNA の宿主ゲノムへの組み込みに伴いモノクローナルな増殖が起こり、腫瘍性の病変を形成することが分かった。

〔総括〕

CIN の転帰を予測する因子として、病変のクロナリティー・悪性型 HPV 感染の有無・HPV DNA の physical Status が重要であり、HPV DNA の physical status とクロナリティーは相関を示すことが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

子宮頸癌（扁平上皮癌）は一般に、悪性型 HPV の感染により形成された前癌病変 CIN を経て発生すると考えられている。近年子宮頸癌および CIN の患者の若年化が見られ、また女性の晩婚化に伴い子宮温存の希望が強くなっていることなどから、CIN の診断・管理が重要になってきている。当研究は、1997 年から 2001 年の間に経過観察した CIN38 症例を対象に、病変部のクロナリティー（腫瘍性性格）と HPV 感染を調べ、CIN の転帰との相関を検討したものである。これによりクロナリティーと悪性型 HPV 感染の有無とを組み合わせることによって CIN の転帰の予測が正確に行えることが明らかになった。また CIN 病変は HPV DNA の宿主ゲノムへの組み込みに伴いモノクローナルな増殖が起こり、腫瘍性の病変を形成することも明らかになった。これらの知見は臨床応用が可能であるとともに、他に先駆けて明らかにされたものであって、その価値は学位の授与に値するものと考えられる。