

Title	Human Papillomavirus and Cystic Node Metastasis in Oropharyngeal Cancer and Cancer of Unknown Primary Origin
Author(s)	安井, 俊道
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/50491
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	安井 俊道
論文題名 Title	Human Papillomavirus and Cystic Node Metastasis in Oropharyngeal Cancer and Cancer of Unknown Primary Origin (中咽頭癌と原発不明癌におけるヒトパピローマウイルスと嚢胞性リンパ節転移)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>頭頸部扁平上皮癌において、HPV感染が原因となる癌が注目されているが、まだ日本での頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）におけるHuman Papillomavirus（HPV）の感染率についての大規模な報告はない。今回の研究の目的は、HPVの感染率をp53遺伝子変異との関係を含めて検討すること。また、原発不明癌と嚢胞性リンパ節腫張においてHPV陽性の可能性が高いという報告があり、HNSCCの転移リンパ節とHPV感染の関係について検討すること、さらに嚢胞性のリンパ節の良悪性についてHPV感染を検討することで評価できるかどうか検討すること。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>①HPV感染とp53遺伝子変異：HNSCC493例（中咽頭癌163例、下咽頭癌171例、喉頭癌77例、口腔癌57例、上咽頭癌25例）のHPV感染の有無をPCR法にて検討した。そのうち、283例のp53遺伝子変異をexon4-8の領域でSSCP法にて検討し、さらにp53遺伝子変異をp53の機能が喪失または大きく低下するdisruptive変異とそれ以外のnondisruptive変異に分類した。HPV感染とp53遺伝子変異について、臨床因子との相関を検討した。</p> <p>中咽頭癌は非中咽頭癌に比べて有意にHPV陽性率が高かった（34.4% vs 3.6%, $p < 0.001$）。中咽頭癌では経時的にHPV陽性率が高くなっていった。HPV感染は喫煙・飲酒・p53遺伝子変異・disruptive変異と負の相関を持った。p53遺伝子変異はウイルス関連HNSCCに比べてウイルス非関連HNSCCで有意に高い結果となった（48.3% vs 7.1%, $p < 0.001$）。そして、全体ではp53遺伝子変異は喫煙・飲酒と相関を認めたが、ウイルス非関連HNSCCに限定すると相関が無くなった。p53遺伝子変異の中でもdisruptive変異はウイルス関連HNSCCでは認めず、非ウイルス関連HNSCCでは中咽頭癌と下咽頭癌で有意に多いという結果であった。</p>	
<p>②原発不明癌と嚢胞性転移リンパ節におけるHPV感染：HNSCCおよび原発不明癌頸部リンパ節転移の95例の原発巣および対応するリンパ節のHPV感染を検討した。45例は後向き研究として手術標本から、50例は前向き研究として生検および細胞診の新鮮凍結標本からDNAを抽出した。HPV感染の有無はPCR法とp16免疫染色で検討した。また、造影CTで245例の頸部リンパ節転移を嚢胞性と非嚢胞性に分類し、HPV感染との関連性を検討した。</p> <p>中咽頭癌の51%と原発不明癌の37%でHPVが陽性であったが、非中咽頭癌のリンパ節は全て陰性であった。転移リンパ節が嚢胞性であった中咽頭癌2例と原発不明癌1例からの細胞診検体は液体であったが、液体からDNA抽出してPCR施行したところ、HPV陽性と判定された。原発巣とリンパ節の、HPV感染の有無・HPVのサブタイプ・p16免疫染色の陽陰性などは完全に一致した。p16陽性の原発不明癌は陰性のものに比べて、高率に扁桃の微小原発巣を発見した（オッズ比39倍、$p = 0.02$）。また、造影CTの検討で、嚢胞性リンパ節は中咽頭癌と原発不明癌に特異的であり、非嚢胞性のリンパ節に比べてHPV陽性率が有意に高かった（オッズ比6.2、$p = 0.03$）。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>全体でのp53遺伝子変異と喫煙・飲酒との相関はウイルス関連HNSCCの影響を反映していたと考えられる。p53遺伝子変異の中でもdisruptive変異はウイルス関連HNSCCでは認めず、非ウイルス関連HNSCCでは中咽頭癌と下咽頭癌で有意に多いという結果であった。HPVの状態は、リンパ節に転移してからもその状態が継続し、原発とリンパ節のHPVの状態は一致する。原発不明癌の微小な原発巣は、中咽頭に存在する可能性が高い。嚢胞性リンパ節の穿刺液のHPV感染を検索することで、嚢胞性リンパ節の良悪性を生検や手術を行う前の診断の時点で推測することが出来る。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 安井 俊道	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 猪 原 寿 典
	副 査 大阪大学教授 本 不 正
	副 査 大阪大学教授 土 岐 祐 一 郎
論文審査の結果の要旨	
<p>嚢胞性リンパ節転移は細胞診での正診率が低く、時に良性頸部嚢胞として手術加療される。原発不明癌からのヒトパピローマウイルス (HPV) 検出の報告もあり、転移リンパ節や原発不明癌におけるHPVについて検討した。原発とリンパ節のHPV陽陰性は一致し、陽性は中咽頭癌と原発不明癌に特異的だった。原発不明癌の37%がHPV陽性を示した。これらより、HPV陽性原発不明癌の原発は中咽頭と推測される。245例の造影CTの検討で、嚢胞性リンパ節転移は中咽頭癌・原発不明癌に特異的で、嚢胞性リンパ節転移の75%がHPV陽性と非嚢胞性に比べてHPV陽性率が有意に高かった。これらより、頸部の嚢胞性疾患のHPV陽陰性を検討することで、細胞診検体のHPVが陽性であれば中咽頭癌あるいは原発不明癌、陰性であれば良性頸部嚢胞と外来診断時で推測することが出来る。以上の内容は学位に値するものとする。</p>	