

論文内容要旨

論文題目

Squamous cell carcinoma of the vulva: Study of HPV, p53 and p16 in Japanese women

(外陰扁平上皮癌 日本人女性での HPV, p53, p16 に関する検討)

責任講座：発達生体防御学講座女性医学分野

氏名：刑部 光正

【内容要旨】

【背景】女性外陰部の扁平上皮癌は、大きく human papilloma virus (HPV) の関与する群と HPV の関与が少ない群の2つに分類されている。さらにこれら2群には発生頻度にも人種差がある可能性も指摘されている。しかしながら日本人女性の外陰扁平上皮癌に関しては詳細な検討はこれまでされてこなかった。

【目的】本研究では、日本人女性における外陰扁平上皮癌の種類と HPV 及び HPV 以外の要素がそれぞれにどのように関わっているかを明らかにすることを目的とした。

【材料と方法】東北地方の日本人女性の外陰扁平上皮癌21例を対象とし、組織形態学的、免疫組織化学的 (p16^{INK4a}, p53, pRb)、及び分子病理学的 (PCR-RFLP 法による HPV のタイピング、Microsatellite 解析、PCR-SSCP 法及びシーケンスによる p53 遺伝子変異の解析) 検討を行った。

【結果】組織亜型別頻度は角化型扁平上皮癌 (keratinizing squamous cell carcinoma: KSC) 13例、非角化型扁平上皮癌 (non-keratinizing squamous cell carcinoma: NKSC) 3例、類基底細胞癌 (basaloid carcinoma: BC) 1例、コンジローマ様癌 (wartlike carcinoma: WC) 3例、疣状癌 (verrucous carcinoma: VC) 1例であった。KSC/NKSC 群では HPV は16例全例に陰性であったが、BC/WC 群では4例全例に陽性であった (HPV 16型: 3例、HPV 52型: 1例)。VC の1例では HPV 6型が検出された。KSC/NKSC 群と BC/WC 群との間に有意な年齢差は見られなかった。Fractional allelic loss は HPV 陽性群 (17.6%) と比較して HPV 陰性群 (43.4%) で有意に高値であった ($p < 0.05$)。p53 遺伝子の変異は、HPV 陽性群で40% (5例中2例) であったのに対し HPV 陰性群では68.8% (16例中11例) であった。pRb の発現低下がみられ、かつ p16^{INK4a} の過剰発現する例は、HPV 陽性例の75% (4例中3例) に認められたが、HPV 陰性例で pRb の発現が保たれ、かつ p16^{INK4a} が過剰発現する例は7例中4例 (57.1%) に認められた。

【結論】日本人女性の外陰扁平上皮癌は KSC/NKSC 群が多く、これらには HPV の関与は見られない。HPV 陰性群の発生には HPV 陽性群と比較し、p53 遺伝子を含めより多くの遺伝子異常の蓄積を必要とすることが示唆された。また、p16^{INK4a} の過剰発現は HPV の感染あるいは pRb 不活化を必ずしも意味してはいないことが示された。

平成 18 年 1 月 30 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：刑部 光正

論文題目：Squamous cell carcinoma of the vulva: Study of HPV, p53 and p16 in Japanese women

審査委員：主審査委員

深尾 彰



副審査委員

清水 博



副審査委員

青柳 優



審査終了日：平成 18 年 1 月 19 日

[論 文 審 査 結 果 要 旨]

女性外陰部扁平上皮癌には、Human papilloma virus(HPV)の関与があるものと、関与が少ないものがあるとされており、それらの頻度に人種差がある可能性が指摘されている。この癌は、極めて稀な癌であるため、日本人の詳細な検討はこれまでされていなかった。申請者は、この点に着目し、21 例の外陰部扁平上皮癌の組織切片を集積し、種々の検討を行い、次のような結果を得ている。

1) 組織亜型別頻度では、角化型扁平上皮癌 (keratinizing squamous cell carcinoma: KSC) 13 例、非角化型扁平上皮癌 (non-keratinizing cell carcinoma: NKSC) 3 例、類基底細胞癌 (basaloid carcinoma: BC) 1 例、コンジローマ様癌 (wart-like carcinoma: WC) 3 例、疣状癌 (verrucous carcinoma: VC) 1 例であった。このうち、KSC/NKSC 群 16 例全例が HPV 陰性であったが、BC/WC 群の 4 例は全例 HPV 陽性であった。 2) 遺伝子異常を反映する fractional allelic loss は、HPV 陽性群に比し、HPV 陰性群で有意に高値であった。 3) p53 遺伝子変異は、HPV 陽性群に比し、HPV 陰性群で有意に高値であった。 4) p16^{INK4a} の過剰発現は HPV 陽性群の 75%に見られたが、HPV 陰性で勝つ pRb が保たれている 4 例でも認められた。

申請者は、以上の結果から、日本人における外陰部扁平上皮癌は、HPV の関与が見られない KSC/NKSC が多く、HPV 陰性群の発生には、p53 を含めたより多くの遺伝子異常の蓄積を必要としていると結論付けている。

本研究は、極めて稀な外陰部扁平上皮癌を集積し免疫組織学的、分子病理学的手法を駆使してその発生メカニズムの解明を試みた点で、大変意義のある研究であり、学位 (医学博士) に十分値するものと判断した。