

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 山田 真紀子

現在では特定のHuman papilloma virus (以下HPVの16,18,31,33,52,58型など) 感染が子宮頸癌やその前駆病変である子宮頸部異型上皮症の発生に深く関与していると考えられる。近年、HPV16型ではE6 variantと発癌リスクの関連が報告されている。HPV18, 33, 52, 58型などのハイリスクHPV についてはそのvariantと発癌リスクの関連についてこれまで報告がない。HPV16とhomologyの高いHPV18, 33, 52, 58に注目し、それらの型のE6 variantと発癌との関連を調べることを本研究の目的として、下記の結果を得ている。

1. E6 癌蛋白は癌抑制蛋白である P53 を、ユビキチンを介するメカニズムで分解し、E7 癌蛋白は癌抑制蛋白である pRb を結合し、それを不活性化することにより発癌に関与すると考えられている。HPV は DNA の homology によりどのタイプとも 10%以上異なるものは新しい type に、2~10%の範囲内で最初に同定された prototype と異なるものは subtype に分類されるが、prototype と 2%未満の変異を持ったものは variant と分類される。子宮頸部浸潤癌 (ICC) およびその前癌病変である異型上皮症 cervical intraepithelial neoplasias (CIN) の患者において、HPV18 DNA 陽性患者 16 例、HPV33 DNA 陽性患者 20 例、

HPV52 DNA 陽性患者 46 例、HPV58 DNA 陽性患者 41 例から検出された各 HPV の E6 領域を PCR 法で増幅し、DNA シークエンスを行いその variation を解析した。各サンプルから得られた DNA シークエンスのデータはシーケンサー(ABI PRISM 377)を用いて解析した。

2. HPV18、33、52、58 型 DNA シークエンスの比較

HPV33 型では DNA シークエンスで 14 ヶ所に variation が見付き、アミノ酸シークエンスである 9 ヶ所の variation が見つかったが、その中で 35 番目のリシン (K) がアスパラギン (N) に置き換わった variant である K35N がもっとも高頻度に見つかった。HPV18 型においては、2 ヶ所の DNA mutation が見つかったが、そのほとんどが silent mutation で、アミノ酸シークエンス上の variant は Q62H variant のみであった。HPV52 型においては、4 ヶ所の DNA mutation が見つかったが、その多くが silent mutation で、アミノ酸シークエンス上の variant は K93R variant のみであった。46 例中 45 例が K93R variant であった。浸潤癌の 1 例のみで prototype が検出された。HPV58 型においても 3 ヶ所の DNA variation が見つかったが、その多くが silent mutation で、アミノ酸シークエンス上の variant は D86E variant のみであった。40 例の中で 39 例は prototype で、CIN III の 1 例のみで D86E variant が検出された。

3. 今までの研究によると、HPVは二つの癌遺伝子であるE6, E7の発現によるヒトの癌抑制蛋白であるP53,Rbの不活性化により発癌に関与すると考えられているが、異型上皮症から癌化に至るまでには他の癌と同

様、宿主因子や環境因子それに確率的な偶然が関わっていると考えられる。HPV33型陽性軽度異型上皮症 (CIN I)/中度異型上皮症 (CIN II) では7例中、variantsは5例で71%の比率であったのに対して、高度異型上皮症、上皮内癌 (CIN III)/浸潤癌 (ICCs)では13例中、variantsは2例のみで15%の比率であった。この分布の違いには統計的有意差が認められた。したがって、HPV33型のprtotypeは初期前癌病変から高度の前癌病変及び浸潤癌への進展するリスクが有意に高いと考えられた。variantと比較した相対危険度は13.8倍でした。HPV18, 52, 58ではvariationそのものがほとんど存在なかった。

以上、本研究はHPV E6 variationが子宮頸部発癌のリスクに関連する可能性があり、E6 variationの解析はHPV33 DNA陽性CIN患者において、フォローアップの方針や、疾患の管理の決定に有用となる可能性が示唆されて、学位の授与に値するものと考えられる。