

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 大熊 加恵

本研究は、ヒトパピローマウイルス（HPV）の長期感染が原因である子宮頸癌において、根治的な放射線治療による HPV の反応を経時的に調査したものであり、下記の結果を得ている。

1. 根治的放射線治療を行った子宮頸癌 72 症例について、治療前、治療中、治療後に HPV 検査を行ったところ、13 症例（18%）で一度も HPV が検出されず、残りの症例は治療前に HPV が検出された。このうち、20 症例（28%）では治療中に HPV が検出されなくなり、39 症例（54%）では治療後 6 カ月以内に HPV が検出されなくなった。
2. 既出の論文では症例によっては HPV が治療後も検出され続けていたが、HPV の検出法によっては、経時的に検査を行うことで HPV は全例で検出されなくなることがわかった。
3. 治療前から一度も HPV が検出されなかった症例については、病理学的検討を行うと、HPV は感染していたにも関わらず検出されなかった可能性が示唆された。
4. HPV が検出されなくなる時期について、A：HPV が治療中に検出されなくなった症例、B：HPV が治療後に検出されなくなった症例、C：HPV が一度も検出されなかった症例、の 3 群に分けると、無再発率について、A→B→C の順に治療成績がよかった。特に A-C 間については統計学的に有意差を認めた。既出の論文では HPV が検出されなかった群については、予後との関連については除外されて検討が行われていたが、この群が最も予後不良という新しい見地が得られた。
5. 今回の研究における HPV 検出については、PGMY-CHUV 法という、HPV L1 領域を同定する手法を用いたが、これは WHO 推奨のものである。この手法においても HPV 感染があるにも関わらず HPV を検出できない可能性があることから、子宮頸がんのスクリーニングにおいては子宮頸部細胞診も用いるべきと考えられた。

6. HPV が検出されなかった原因としては、HPV は子宮頸部の癌化を誘導するものの、子宮頸癌となった時点で HPV の機能はもはやあまり必要とされず、遺伝子不安定性が蓄積して発癌が促進されるため、HPV を伴わないまま癌の増殖が進んだためと予想された。
7. こうした遺伝子不安定性が高度な癌ほど治療抵抗性を獲得している可能性が高く、HPV が検出されない症例では予後が悪いという結果になったと考えられた。
8. 子宮頸癌における細胞構築については、①浸潤がごくわずかな扁平上皮癌 (26%)、②小～大胞巣状の細胞構築の扁平上皮癌 (31%)、③帯状の細胞構築の扁平上皮癌 (8%)、④乳頭状の細胞構築の扁平上皮癌 (8%)、⑤細胞浸潤が高度の扁平上皮癌 (3%)、⑥極小胞巣状の細胞構築の扁平上皮癌 (11%)、⑦扁平上皮癌以外 (13%) の 7 群に分類し、①～④群と⑤～⑦群の間においては予後に有意差が認められた。この分類法についてはさらに症例を増やすことで子宮頸癌のリスク因子として役立つ可能性があると考えられた。
9. 子宮頸癌に対する放射線治療において、HPV の検出の有無や検出されなくなる時期によって予後が異なることから、HPV がバイオマーカーとなることが示唆された。また、病理所見でも予後が予測される可能性も得られた。これらを用いて、より重点的な治療が必要と考えられる症例を選び出し、放射線治療の線量を増加させたり化学療法をさらに加えたりするなど、治療の個別化を図ることで将来的に治療成績が向上する可能性があると考えられた。

以上、本論文は子宮頸癌に対する放射線治療における HPV の検出や治療前病理組織の詳細な検討を行うことで、今後治療成績の向上を図れる可能性があることが示唆された。以上の点より学位の授与に値すると考えられる。