

審査の結果の要旨

氏名 利安隆史

本研究は、中咽頭扁平上皮癌 40 症例を対象に、ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus: HPV) の検出、免疫組織学的に p16、p53、Ki67 の発現、HPV 関連腫瘍と HPV 非関連腫瘍の病理組織像の特徴を明らかにすると共に、HPV の陽性の有無と臨床背景因子、治療予後との相関について解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1、Clinichip®HPV を用いた LAMP 法にて、40 例中 25 例に高リスク HPV-DNA が検出された。ISH 法では 40 例中 28 例に HPV-DNA が検出された。Clinichip®HPV で陰性、ISH で陽性であった 3 例については、さらに 16 型、18 型 DNA の E6 領域について、Nested PCR 法を施行した結果、最終的に 40 例中 28 例に HPV-DNA を同定した。そのタイピングは 26 例が HPV16 型、1 例が HPV33 型、1 例が HPV35 型であった。

2、p16 IHC の染色パターンは、腫瘍細胞において瀰漫性に強く染まるか、全く染まらないかのどちらかであり、陽性、陰性の判別は容易であった。p16 陽性は、40 例中 29 例に認められた。HPV 関連腫瘍 28 例はすべて p16 陽性であった。一方 HPV 非関連腫瘍 12 例中 11 例は p16 陰性であったが、1 例は p16 陽性であった。

3、p53 IHC では、HPV 関連腫瘍 28 例中 27 例は特徴的な染色パターンを示した。それは、核が淡く染まる腫瘍細胞が瀰漫性に存在し、その中に強く核が染まる腫瘍細胞がスポット状に点在する染色パターンであった。HPV 関連腫瘍 28 例中 1 例のみが、瀰漫的で強い p53 染色パターンを示した。一方 HPV 非関連腫瘍 12 例中 10 例は腫瘍細胞内に瀰漫性に強い p53 の染色が確認された。HPV 非関連腫瘍 12 例中 2 例の p53 染色は陰性であった。HPV 関連腫瘍の染色パターンは完全に陽性と判別できるものではないが、HPV 非関連腫瘍に認める瀰漫性に強い染色とは明らかに異なるパターンであった。

4、HPV 陽性 28 例中 27 例 (96%) で p16 陽性/p53 陰性であり、HPV 陰性 12 例中 10 例 (83%) で p16 陰性/p53 陽性であった。p16 と p53 とは、有意差をもって逆の相関関係を認めた。

5、HPV 関連 SCC 28 例の分化度は、高分化 1 例、中分化 23 例、低分化 3 例、未分化 1 例であった。大部分は中分化に分類され、その病理組織像の特徴は、境界不明瞭な楕円形から紡錘

状の細胞形態であり、所々で角化巣を認める像であった。一方 HPV 非関連 SCC12 例は、高分化 9 例、中分化 2 例、低分化 1 例で、大部分は高分化に分類され、その病理組織像は、細胞質が大きく核小体が目立ち、細胞境界明瞭であり癌真珠などの角化像が認められるのが特徴であった。分化度で HPV 関連腫瘍と非関連腫瘍を区別することはある程度可能であった。

6、 HPV 感染と関連の深い子宮頸癌では、ECAC (Ectopic chromosome around centrosome) と呼ばれる特殊な核分裂像が特異的に出現することが報告されている。本研究では、中咽頭癌扁平上皮癌でも HPV 関連腫瘍の 64% に ECAC が検出され、非関連腫瘍には一例もみられなかった。この結果より、HPV 関連腫瘍に特異的な異常核分裂像の 1 つである ECAC の検出は、HPV 関連腫瘍の診断においてきわめて特異度が高く、非常に有用と考えられた。

7、 HPV 関連腫瘍と HPV 関連腫瘍の治療予後に有意差は認めなかったが、HPV 関連中咽頭癌の予後良好性は明らかであった。進行症例でも HPV 関連腫瘍では制御可能な例も認められた。HPV 関連腫瘍では症例によっては過剰治療になっている可能性もあり、患者の QOL 向上のため治療強度の低減を検討する必要性が示唆された。

以上、本論文は、本邦でのまとまった症例数の中で中咽頭側壁癌の HPV 関連腫瘍の割合を示し、HPV 関連腫瘍と非関連腫瘍との病理組織像、p16、p53、Ki67 の IHC の発現パターンの相違を明確化した。さらに中咽頭 HPV 関連腫瘍の診断における ECAC の有用性を示した。中咽頭癌治療における HPV 因子の重要性が指摘されている中、本論文は今後の中咽頭扁平上皮癌の臨床および基礎研究上有用な知見を示したと考え、学位の授与に値すると考える。