慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	子宮頸部腫瘍におけるP16INK4a蛋白質過剰発現の解析
Sub Title	
Author	石川, 光也
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.1 (2005. 3) ,p.21-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050302-0021

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

子宮頸部腫瘍におけるp16^{INK4a}蛋白質過剰発現の解析

石　川　　光　也

内容の要旨

ハイリスク型ヒトパピローマウイルス（以下HR-HPVと略す）は子宮頸部扁平上皮癌の発癌因子とされている。HR-HPVのウイルス遺伝子産物であるE7蛋白質は宿主細胞の癌抑制遺伝子産物Rb蛋白質の機能を抑制して宿主の細胞周期を撹乱しているが、この時同時に細胞周期調節蛋白質であるp16^{INK4a}蛋白質の過剰発現を導いている。このためp16^{INK4a}蛋白質の過剰発現はHR-HPVのE7蛋白質によるRb蛋白質不活化の指標として解析することが可能である。ところでHR-HPV感染者が発癌に至るか否かを決める因子はわかっておらず、HR-HPV感染による子宮頸部扁平上皮癌の発癌機構にはまだ不明の点が多い。また子宮頸癌の一組織型である頸部腺癌の発癌機構にHR-HPV感染が関与しているのか否かは不明である。そこで本研究では子宮頸部扁平上皮系病変および頸部腺癌についてHR-HPV感染とp16^{INK4a}蛋白質過剰発現の相関を検討することにより、子宮頸部発癌機構におけるHR-HPVの関与を分子生物学的に解析した。

PCR法およびDirect sequencing法でHR-HPV感染が検出された子宮頸部扁平上皮系病変患者を対象として、免疫組織化学染色にてp16^{INK4a}蛋白質過剰発現の検出を行ったところ、p16^{INK4a}蛋白質は病変に限局して高率に過剰発現していた。さらにp16^{INK4a}蛋白質過剰発現の頻度は病変の進行と共に増加し、特に軽度異形成から中等度異形成に進行する際に有意に上昇していた。この結果、HR-HPV感染による発癌機構においてRb蛋白質の不活化は中等度異形成に進行する際に生じていることが判明した。

子宮頸部腺癌症例を対象としてp16^{INK4a}蛋白質過剰発現の検出およびnested PCR法によるHPV16型、18型感染の検出を行ったところ、頸部腺癌の65%の症例でHR-HPVが検出されその内の94%の症例はp16^{INK4a}蛋白質過剰発現を示した。頸部腺癌の61%を占めるこれらの症例では、発癌にHR-HPV感染が関与していた可能性が強く示唆された。

さらに子宮頸部擦過細胞浮遊液を用いてp16^{INK4a}蛋白質免疫細胞化学染色を行ったところ、組織検体と同様に正常細胞と腫瘍細胞が容易に鑑別することができた。

本研究では、p16^{INK4a}蛋白質過剰発現とHR-HPV感染を指標として子宮頸癌の分子生物学的解析を試みた。その結果、扁平上皮系病変においてはHR-HPV感染により引き起こされる宿主の変化と病変の進行との関連を解析することができ、頸部腺癌においてもHR-HPV感染と発癌を結びつけることができた。また細胞診検体を用いた臨床応用の可能性も示唆された。以上から、p16^{INK4a}蛋白質の過剰発現を解析することは、子宮頸癌における発癌機構の解明や診断ツールに利用可能であることが明らかとなった。

論文審査の要旨

ヒトパピローマウイルス（HPV）は子宮頸部扁平上皮癌の発癌因子とされているが、HPVによる発癌機構にはまだ不明の点が多い。また頸部腺癌とHPVの関連も明らかにされていない。そこで本研究では、ハイリスク型HPVによるRb蛋白質の不活化から誘導されるp16^{INK4a}蛋白質（p16蛋白質）過剰発現を指標として頸部扁平上皮系病変および頸部腺癌の発癌機構におけるHPVの関与を解析した。扁平上皮系病変においてp16蛋白質は病変に限局して過剰発現し、過剰発現の頻度は軽度異形成から中等度異形成に進行する際に有意に上昇しており、HPVによるRb蛋白質の不活化は中等度異形成に進行する際に生じることが判明した。頸部腺癌の61%の症例でハイリスク型HPVとp16蛋白質過剰発現が検出され、発癌にHPVが関与していた可能性が強く示唆された。また頸部擦過細胞を用いて免疫細胞化学染色を行ったところ、組織検体と同様に腫瘍細胞でp16蛋白質過剰発現が検出された。以上から、p16蛋白質過剰発現を解析することは子宮頸部発癌機構の解明や診断ツールに利用可能であることが明らかとなった。

審査では、p16蛋白質の過剰発現は何を意味するのかという質問がなされた。これに対して、p16蛋白質過剰発現がもたらす効果は解明されていないが、p16蛋白質の発現とRb蛋白質の機能には逆相関が成り立つことからp16蛋白質過剰発現はHPVに起因しているものと考えられると回答された。HPV E7蛋白質は免疫染色で検出可能かという質問がなされた。これに対して、E7蛋白質には有効な抗体がなく免疫染色での検出は不可能であると回答された。ハイリスク型とローリスク型のE7蛋白質に分子生物学的な差異はあるのかという質問がなされた。これに対して、E7蛋白質とRb蛋白質の結合親和性に差が認められ、その違いはE7蛋白質のアミノ酸配列に起因していると回答された。p16蛋白質が過剰発現をしている症例が将来高度の病変に進行していくのかという質問がなされた。これに対して、本研究では軽度異形成症例の追跡調査を行ったが症例が少なく観察期間が充分でないため、未だ結論は得られていないと回答された。頸部腺癌とHPVの関連についてこれまで分かっている事項は何かという質問がなされた。これに対して、頸部腺癌でのHPV検出頻度は報告により差がありHPVが発癌に関与しているか否かは明らかにされておらず、また検出されたHPVは18型と16型が多いため本研究ではこの２型に絞ってHPV感染を検出しp16蛋白質過剰発現との関連を解析したと回答された。

以上のように、本研究ではなお検討すべき課題を残しているものの、子宮頸部扁平上皮系病変の進行と頸部腺癌におけるHPVの関与を分子生物学的に解析した点および細胞診への臨床応用の可能性を示した点で価値ある研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　産婦人科学　吉村　泰典
　　先端医科学　河上　　裕　　病理学　坂元　亨宇
　　病理学　岡田　保典
学力確認担当者：北島　政樹、河上　裕
　　審査委員長：河上　裕
　　研究指導者：野澤　志朗（産婦人科学）

試問日：平成17年 1月18日