


三論三  
(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

論文題目

Detection of Human Papillomavirus DNA  
in Primary and Metastatic Lesions of  
Carcinoma of the Cervix in Women  
from Okinawa, Japan

(子宮頸癌原発巣と転移巣における  
ヒトパピローマウイルス DNA の検出について)

氏名 長井 裕 

【目的】婦人科悪性腫瘍の中で子宮頸癌（頸癌）は主要疾患であり，ヒトパピローマウイルス（human papillomavirus:HPV）は，その発癌因子のひとつであることが明らかになりつつある。しかし，本邦の頸癌におけるHPVの感染率，型別頻度に関する大規模な研究はほとんど見あたらない。本研究の目的は，①沖縄で発生した頸癌におけるHPV感染率，型別頻度を調査すること，②リンパ節，その他の組織におけるHPV DNAの検出と癌転移との関係を明らかにすることである。




【方法】1993年1月から1997年7月の期間に治療された子宮頸癌351例中，治療開始前に原発巣のHPV DNA検索が行いえた293例を研究対象とした。（1）検体採取 原発巣：擦過細胞。リンパ節：手術時摘出標本割面の擦過細胞および生検組織からの擦過細胞。肝臓，肺：生検組織からの擦過細胞。喀痰：洗浄細胞。同時に，それぞれの検体をHE染色組織診断，Papanicolaou染色細胞診断に供した。（2）

HPV DNA 検出および HPV 型の判定 PBS に保存した細胞から DNA を抽出後，L1 consensus primer を用いた PCR を 50 サイクル施行し，電気泳動法により HPV DNA を検出した。HPV DNA 陽性の検体に関して HPV 型特異的な primer を用いた PCR で HPV 型を判定した。

【成績】① 頸癌原発巣に関して，293 例中 250 例に HPV DNA が検出された。組織型別陽性率は，扁平上皮癌 89.9%，腺扁平上皮癌 93.8%，腺癌 51.4% であり，扁平上皮癌，腺扁平上皮癌は腺癌に比べそれぞれ有意に高い検出率であった ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.002$ )。HPV 型別分布に関して，HPV 16 型，18 型はそれぞれ 29.6%，3.6% に検出された。HPV 16 型は扁平上皮癌で最も高頻度に検出され (29.0%)，HPV 18 型は腺癌および腺扁平上皮癌において比較的高率に検出された。② 原発巣 HPV DNA 陽性の 250 例に関して，転移が疑われるリンパ節，その他の組織における HPV DNA は，組織学的転移陽性の 55 検体では全例に検出され，転

移陰性の434検体では12検体(10例)にのみ検出された。検出されたHPV DNAのHPV型は、いずれも原発巣のHPV型と一致していた。なお、原発巣HPV DNA陰性の43例に関しては、その転移巣、転移が疑われた病巣のすべてにおいて、HPV DNAは検出されなかった。次に、転移陰性でHPV DNA陽性の12検体について、その患者10例の臨床経過をみると、当該リンパ節に対して手術的摘出あるいは放射線照射が行われた3例においては同部位の再発は認められていないが、治療が行われなかった7例中6例においては同部位の再発を認めた。【結論】①沖縄女性の頸癌におけるHPV感染率、型分布は、欧米の報告と比較し、感染率はほぼ同じであったが、型別頻度で16型、18型はやや低率であった。②転移が疑われるリンパ節やその他の組織におけるHPV DNAの検出は、微小転移の成立を疑わせる所見であり、その部位に対する治療の必要性が示された。

論文審査結果の要旨

報告番号	* 論文博第 号	氏名	長井 裕
論文審査委員	平成 13年 10月 3 日		
	主査教授	福永利彦	
	副査教授	音見直己	
	副査教授	那中董雄	
(論文題目)			
Detection of Human Papillomavirus DNA in Primary and Metastatic Lesions of Carcinoma of the Cervix in Women from Okinawa, Japan			
(論文審査結果の要旨)			
上記論文に対し、研究の背景と目的、研究方法、研究成績、研究成果の意義と学術的水準、について慎重に審査し、次のような審査結果を得た。			
1. 研究の背景と目的			
Human Papillomavirus (HPV)は、子宮頸癌の発癌因子のひとつであることが明らかになりつつある。しかし、本邦の頸癌におけるHPVの感染率、型別頻度に関する大規模な研究はほとんど見あたらない。さらに、リンパ節、その他の組織におけるHPV DNAの検出の臨床的意義についても一定の見解はみられていない。本研究の目的は、①沖縄で発生した頸癌におけるHPV感染率、型別分布を調査すること、②リンパ節、その他の組織におけるHPV DNAの検出と癌転移との関係を明らかにすることである。			
2. 研究方法			
1993年1月から1997年7月に治療された子宮頸癌351例中、治療前に原発巣のHPV DNA検索が行いえた293例を対象とした。(1)検体採取 原発巣：擦過細胞。リンパ節：手術時摘出標本断面の擦過細胞および生検組織からの擦過細胞。肝臓、肺：生検組織からの擦過細胞。喀痰：洗浄細胞。(2) HPV DNA検出およびHPV型の判定：L1 consensus primerを用いたPCRを施行し、HPV DNAを検出した。HPV型は、型特異的なprimerを用いたPCRにて決定した。			

備考 1 要旨の規格は、A1とし縦にして左横書きとすること。  
2 \* 印は記入しないこと。

### 3. 研究成績

①原発巣に関して、293例中250例(85.3%)にHPV DNAが検出された。組織型別陽性率は、扁平上皮癌89.9%、腺扁平上皮癌93.8%、腺癌51.4%であり、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌は腺癌に比べそれぞれ有意に高い検出率であった( $p<0.001$ ,  $p=0.002$ )。HPV型別分布に関して、HPV16型、18型はそれぞれ29.6%、3.6%に検出された。本研究における成績は、欧米の報告と比較し、感染率ではほぼ同じであったが、型別分布では16型、18型がやや低率であった。②転移が疑われるリンパ節、その他の組織におけるHPV DNAは、組織学的転移陽性の55検体では全例に検出され、転移陰性の434検体では12検体(10例)に検出された。検出されたHPV DNAのHPV型は、いずれも原発巣HPV型と一致していた。なお、原発巣HPV DNA陰性の43例に関しては、その転移巣、転移が疑われた病巣のすべてにおいて、HPV DNAは検出されなかった。次に、転移陰性HPV DNA陽性の12検体について、その患者10例の臨床経過をみると、当該リンパ節に対して手術的摘出あるいは放射線照射が行われた3例においては同部位の再発は認められていないが、治療が行われなかった7例中6例においては同部位の再発を認めた。

### 4. 研究成果の意義と学術的水準

①頸癌におけるHPV感染率、HPV型別分布を、これまで本邦にはみられない多数例について検討し、欧米のデータと比較考察したことは、きわめて意義あるものと考えられる。②組織学的転移陰性であってもHPV DNA陽性である場合は、微小転移の成立を疑わせる所見であることを、freshな検体を用い、臨床経過の詳細な検討をとおして示した国際的にもユニークな研究であり、微小癌転移診断の臨床応用に向けてきわめて意義のあるものと考えられる。

以上の結果から、本論文は学位授与に十分値する内容であると判定した。