

論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

| 報告番号 | ① 乙 第 号 | 論文提出者名 | 河合遼子 |
|--------------|---|--------------------------------|------|
| 論文審査 委員氏名 | 主査 副査 | 前田 初彦 千田 彰 栗田 賢一 | |
| 論文題名 | 口腔扁平上皮癌の頸部リンパ節転移における ヒトパピローマウイルス-16型感染について | | |

インターネットの利用による公表用

近年、喫煙や飲酒を主病因とする口腔扁平上皮癌（OSCC）の発生率は減少傾向にあるが、若年者の OSCC や中咽頭扁平上皮癌の発生率は増加傾向にある。これらの発生率増加には上記の主病因以外の関与が考えられており、ヒトパピローマウイルス（HPV）も病因の一つとして知られている。

HPV は、癌と関連が示される高リスク型（HR-HPV）と、良性病変形成にとどまる低リスク型（LR-HPV）に大別されており、特に HR-HPV-16 型は OSCC から多く検出される。

OSCC において、頸部リンパ節転移の有無は重要な予後推測因子であり、頸部リンパ節転移の病態を把握することは、適切な治療計画を選択するためには非常に重要である。しかし、現在までに HPV 感染と OSCC の頸部リンパ節転移に関連する報告はみられない。本研究では OSCC 原発巣と頸部リンパ節転移巣の HPV-16 型感染の検索を行い、さらに OSCC における HPV-16 型感染と細胞増殖能の関連についても検討している。

実験では、頸部リンパ節転移が認められなかった OSCC 100 症例、頸部リンパ節転移がみられた OSCC 30 症例の原発巣・頸部リンパ節転移巣を対象としている。全て WHO 分類・grade 1 の高分化型扁平上皮癌であった。

コンセンサスプライマーを用いた HPV 感染スクリーニングを行い、その HPV 陽性症例を用いて HPV-16 型の型特異的 PCR を行ったところ、頸部リンパ節転移が認められなかった OSCC 原発巣の HPV-16 型陽性率は、頸部リンパ節転移がみられた OSCC 原発巣のみの陽性率や、原発巣・頸部リン

パ節転移巢の両部位陽性率よりも高く、有意差を認めている ($p < 0.05$)。

この結果より、HPV-16型陽性OSCCは、陰性症例と比較して頸部リンパ節転移を起こすリスクが低いことを示唆している。

免疫組織化学的検索 (IHC) において、PCR検索にてHPV-16型陽性と判定された症例では、腫瘍細胞の核にHPV陽性像が認められた。また、細胞質にp16^{INK4A}陽性像が観察されている。p16^{INK4A}の過剰発現は、放射線感受性との関連が認められ、p16^{INK4A}陽性頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) 症例の放射線治療において治療効果が高いことが報告されている。本研究の結果では、p16^{INK4A}免疫染色で陽性像が多く観察されており、OSCCにおいても、HPVに関連したHNSCCと同様に良好な予後が予想されるとしている。

in situ ハイブリダイゼーションにおいては、ほとんどのHPV-16型陽性症例で、腫瘍細胞の核内にびまん性の陽性像を示す宿主細胞のゲノムに組み込まれていないDNAエピゾームの状態が確認されており、E6およびE7遺伝子の発現は比較的高くないと考えられ、OSCCにおける頸部リンパ節転移のリスクが低い可能性があるとしている。

HPV-16型陽性および陰性OSCCの細胞増殖能に関しては、細胞増殖活性の指標となるKi-67およびTopoisomerase II α のIHCを行っている。頸部リンパ節転移が認められなかったOSCC HPV-16型陽性群と陰性群、頸部リンパ節転移が認められたOSCC HPV-16型陰性群の各10症例と、頸

部リンパ節転移が認められた OSCC 原発巣 HPV-16 型陽性群 8 症例を免疫染色し、1 症例につき任意の 5 ヶ所における 1,000 腫瘍細胞あたりの陽性細胞数を検索している。HPV 陽性 HNSCC では、HPV 陰性 HNSCC より p16^{INK4a} および Ki-67 の陽性率が高かったと報告されており、本研究においても、Ki-67 陽性細胞数は、頸部リンパ節転移の有無に関わらず、HPV-16 型陽性症例の方が陰性症例に比べ多かったが、有意差は認められていない。

Topoisomerase II α は、腫瘍性病変よりウイルス感染関連病変で活性が高くなると報告されている。本研究においても、頸部リンパ節転移が認められなかった OSCC 原発巣において、HPV-16 型陽性群に多く陰性群との間に有意差が認められている ($p < 0.01$)。一方、頸部リンパ節転移がみられた OSCC では、HPV-16 型陽性症例の方が陰性症例に比べ陽性細胞数が多かったが、有意差は認められていない。これらの結果より、HPV-16 型感染により OSCC の細胞増殖活性は上昇するが、頸部リンパ節転移との関連は低いと考えられている。

本研究では、HPV-16 型陽性 OSCC 症例は頸部リンパ節転移のリスクが低い可能性が示唆され、OSCC における HPV-16 型感染検索は頸部リンパ節転移リスクの指標と成り得ることを示しており、今後の口腔病理学、口腔外科学、歯科保存学など関連諸学科に寄与するところが大きい。よって本論文は博士（歯学）の学位授与に値するものと判定した。