

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号： 13301
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2022 ~ 2022
課題番号： 22H04348
研究課題名 前立腺におけるヒトパピローマウイルス感染の局在と疫学および関連性についての検討

研究代表者

加藤 佑樹 (Kato, Yuki)

金沢大学・医学系・協力研究員

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000 円

研究成果の概要：前立腺癌に対してロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘術を受けた日本人男性106名の前立腺標本（パラフィン包埋切片）を使用し、前立腺癌部および前立腺部尿道からDNAを抽出。ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）およびFlow-through hybridization法を用いて、HPV およびHPVサブタイプを同定した。さらにHPV陽性検体に対しては、その局在を評価するためにin situ hybridization（ISH）法を用いた。かつ、免疫染色によりp16INK4aの発現を調べHPV感染による癌の影響を調査した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当研究により、前立腺組織内にもHPV-DNAが存在していることが判明した。HPVは尿道に感染することが既に知られているが、当研究は前立腺尿道にHPV-DNAが存在していることを証明し、これを支持する結果となった。それだけでなく、前立腺癌組織内、すなわち前立腺腺組織内にもHPV-DNAが存在することを証明したことは、HPV-DNAが尿道から前立腺組織内に移行し、精液の通過経路、すなわち精路に逆行性に感染していく可能性をしめしている。HPVは前立腺組織内にも感染し、HPV精液感染に影響をおよぼす可能性が示唆された。

研究分野： 尿路性器感染症

キーワード： HPV 前立腺癌

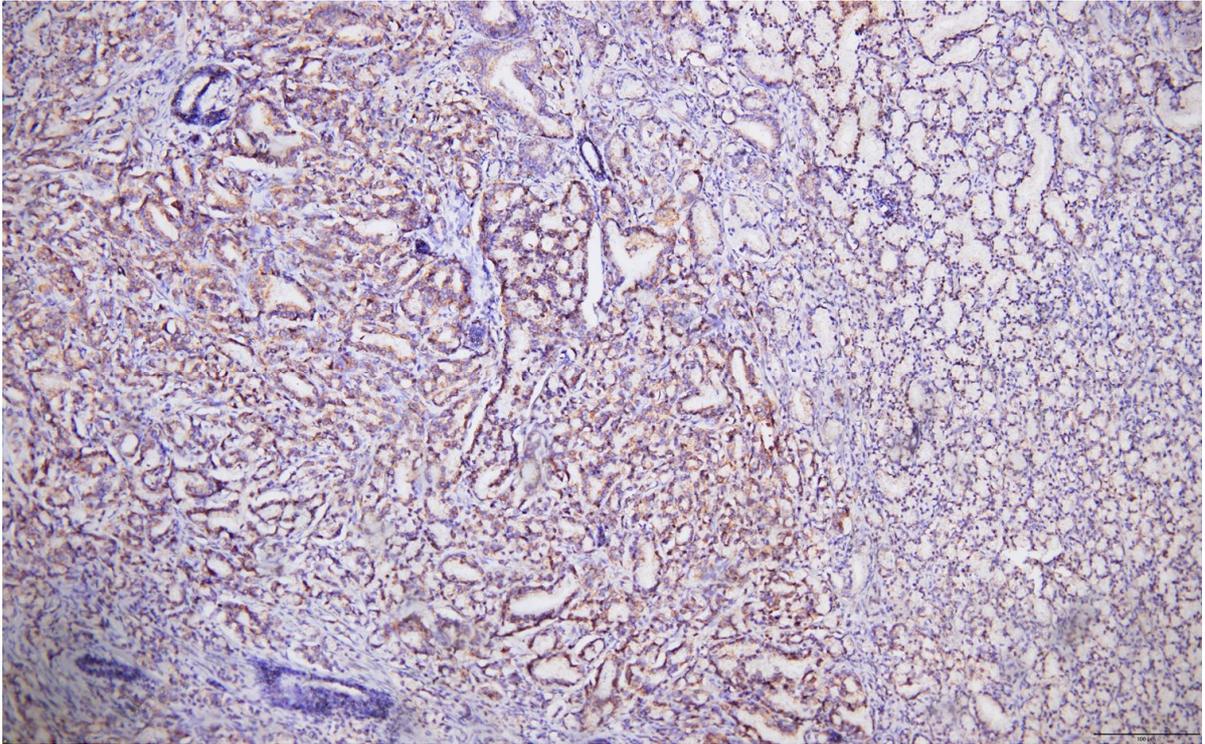
1. 研究の目的

ヒトパピローマウイルス (human Papillomavirus; HPV) は、子宮頸癌の原因として知られているが、男性も女性と同等の HPV 感染率であることが判明しており、男性においても重要な健康問題の一つとなっている。我々は本研究の指導者である重原一慶を筆頭に精液 HPV 感染と男性不妊の関連について報告してきており、日本人男性不妊患者の精液から比較的高率 (12.5%) に HPV-DNA が検出されること、HPV 感染した精液は精子運動率および濃度が有意に低いこと、in situ hybridization 法で精子への HPV の感染を確認できること、無精子症患者の精液からも非無精子症患者と同率 (14.2% vs. 13.1%; $P=0.953$) で HPV-DNA が検出されることを明らかにした (中間結果は日性感染症学会誌 2020; 31(1): 1-8 に報告、最終結果は Int J Infect Dis. 2021 Nov; 112:294-299 に報告済) (図参照)。これまでの海外からの報告も含め、精液中の HPV-DNA の検出を以って精液 HPV 陽性と判定されているが、射精された精液を用いて HPV の調査を行う場合、精液中から検出される HPV には尿路のコンタミネーションも含まれるという問題がある。前述の我々の先行研究でも精子への HPV 感染が確認できることが判明しているが、一方で、無精子症の患者からも精液 HPV 感染が確認されている。我々は、2010 - 2012 年に日本人男性尿道炎患者 142 例を対象として、外性器 (亀頭) の HPV 検出率を検討したところ、HPV 感染率は 31% であったことを報告した。また本邦における泌尿器科を受診した男性 510 例を対象とした大規模調査において男性の亀頭検体における HPV 検出率は 23.1% であったことも報告してきており、尿路性器 HPV 感染が精液 HPV 感染へのコンタミネーションとなっていることは論をまたない。海外からは、尿路以外にも精路である前立腺および精管からの HPV 検出が報告されているが極めて少ない。特に、前立腺には尿路・精路の両方を担っており、われわれは前立腺が精路の HPV 感染部位 1 つであると考えており、前立腺への HPV 感染の局在および分子細胞的な役割を検討することは、精液 HPV 感染が男性不妊に影響を与える仕組みの解明に大きな役割を果たすものと考えている。そこで本研究は前立腺組織内の HPV-DNA 感染および局在を確認した上で泌尿器科患者における前立腺 HPV 感染率の疫学調査をする。我々の先行研究のデータである精液 HPV 感染率および尿路性器 HPV 感染率と比較することも可能であり、前立腺 HPV 感染が精液 HPV 感染に与える影響についてさらに考察できるものと考えている。HPV は子宮頸がんの原因となるが、のみならず精液からの HPV 検出は不妊と関連していると多数報告されている。本研究は、HPV 陽性前立腺癌患者の前立腺組織における高リスク HPV の存在を調査し、その局在を確認した。および、確認された前立腺内の HPV が前立腺癌への影響があるかどうかを調査した。

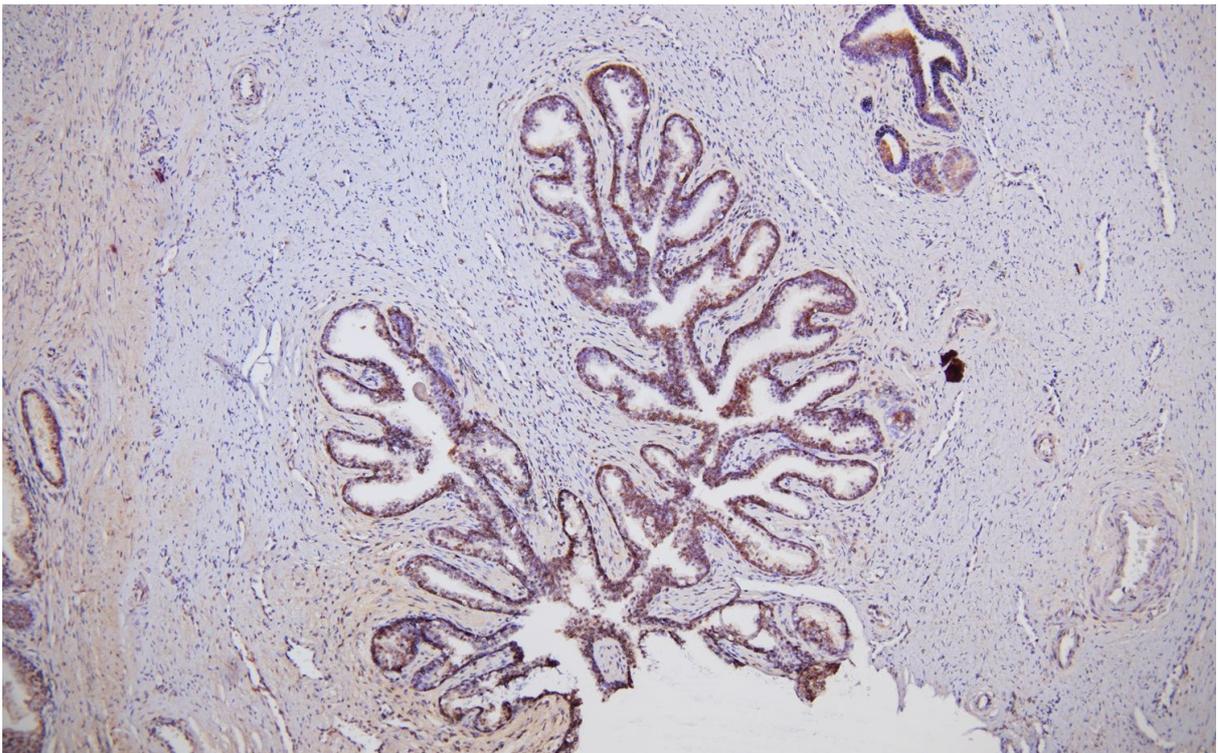
2. 研究成果

- 1). 【方法】前立腺癌に対してロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘術を受けた日本人男性 106 名の前立腺標本 (パラフィン包埋切片) を使用し、前立腺癌部および前立腺部尿道から DNA を抽出、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) および Flow-through hybridization 法を用いて、HPV および HPV サブタイプを同定した。さらに HPV 陽性検体に対しては、その局在を評価するために in situ hybridization (ISH) 法を用いた。かつ、免疫染色により p16INK4a の発現を調べ HPV 感染による癌の影響を調査した。
- 2). 【結果】HPV L1 遺伝子は、前立腺部尿道 10 例 (9.4%) と前立腺癌部 2 例 (1.8%) で同定された。また、高リスクである HPV52 型が前立腺癌部 2 例の両方から確認された。同様に高リスクである HPV58 型および 31 型はそれぞれ前立腺部尿道の 2 例 (20%) で確認された。HPV サブタイプ 44, 66 も同定された。ISH 法では、高リスク HPV-DNA は前立腺部尿道および前立腺癌部に局在していることが観察された (図参照)。いずれの検体も免疫染色では p16INK4a 高発現は確認されなかった。
- 3). 【結論】HPV-DNA は前立腺部尿道および前立腺癌部に局在していた。これら HPV が精液中の HPV であることが示唆された。また高リスク HPV 感染前立腺細胞はいずれも p16INK4a の高発現は確認されず HPV が癌化に関連しているとはいえなかった。
- 4). 【議論】当研究により、前立腺組織内にも HPV-DNA が存在していることが判明した。HPV は尿道に感染することが既に知られているが、当研究は前立腺尿道に HPV-DNA が存在していることを証明し、これを支持する結果となった。それだけでなく、前立腺癌組織内、すなわち前立腺組織内にも HPV-DNA が存在することを証明したことは、HPV-DNA が尿道から前立腺組織内に移行し、精液の通過経路、すなわち精路に逆行性に感染していく可能性をしめしている。HPV は前立腺組織内にも感染し、HPV 精液感染に影響をおよぼす可能性が示唆された。

(図)



HPV52 陽性 前立腺癌 グリソンスコア 4+4: 茶色の点が HPV-DNA である



HPV58 陽性 前立腺尿道 茶色の点が HPV-DNA

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------