

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K11297

研究課題名(和文) 子宮頸癌の診断・治療における指標としてのHPV型の確立と型別病態メカニズムの解明

研究課題名(英文) Characterizing invasive cervical cancer by HPV genotyping

研究代表者

松本 光司 (Matsumoto, Koji)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：30302714

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：子宮頸がん135例の予後解析からHPV型によって予後が異なることを確認した。HPV型によって組織型の分布や予後が異なることから、子宮頸癌としての特徴を決定するメカニズムはHPVゲノムの中に存在すると考えられ、HPV16/18/52/58型の全ゲノム解析を行った。HPVゲノムの変異パターンからHPVのゲノム変異にはAPOBRC3蛋白質の関与が示唆された。HPV16ではバリエーションによって発癌リスクに有意な差が見られたが、HPV18/52/58では特定のバリエーションに著しく偏っていた。子宮頸癌の約半数から検出されるHPV16は変異することによってその発癌性を上げているのかもしれない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝炎でA型、B型、C型と原因ウイルスによって疾患が区別されているように、「HPV16型陽性頸癌」、「HPV18型陽性頸癌」、「HPV16/18型陰性頸癌」という疾患概念を確立できるのかもしれない。中咽頭癌ではHPV陽性癌と陰性癌では予後が大きく異なるため治療法を変えようとする動きが見られるが、同様に子宮頸癌でもHPVタイプングやウイルスゲノム解析によって放射線感受性・化学療法感受性が高く予後が良好な集団を特定できれば、治療強度の個別化を実現できる。子宮頸部前癌病変患者ではHPVゲノム解析を行うことによって、HPVタイプングよりも詳細な進展リスク評価が可能となるのかもしれない。

研究成果の概要(英文)：Based on HPV type-specific data from 135 women with invasive cervical cancer (ICC), we confirmed the prognostic impact of HPV genotypes on ICC. To address this mechanism, we analyzed genome variations of HPV16 (n=100), HPV18 (n=87), HPV52 (n=52) and HPV58 (n=48) detected from Japanese women with ICC or cervical intraepithelial neoplasia grade 1-3 (CIN1-3). Interestingly, viral genome variations were significantly associated with cervical carcinogenesis for HPV16, but not for HPV18, HPV52 or HPV58. These data suggested that intratypic variations may elevate the carcinogenicity of HPV16. However, we did not clarify the mechanism by which HPV genotypes may contribute to prognoses and histology of ICC.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：ヒトパピローマウイルス HPV 子宮頸癌 子宮頸部上皮内腫瘍

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

子宮頸癌はヒトパピローマウイルス (HPV: human papillomavirus)の持続感染によって生じるウイルス発癌である。子宮頸癌のほぼ 100%から HPV DNA が検出される。我々のグループは大規模なコホート研究により、これまでに数多くの HPV 疫学データを報告してきた。わが国の子宮頸癌では、HPV16 型が 40-50%を、HPV18 型が 15-20%を占め、発癌性 HPV といわれる 13 タイプの中でも HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 型の 8 タイプが子宮頸癌の 90%以上を占める (Int J Cancer 2006;119:2713-5, Cancer Sci 2009;100:1312-6)。この 8 タイプが陽性の軽度前癌病変患者では、実際に高度病変への進展リスクが高いことも前方視的に確認した (Int J Cancer 2011;128:2898-910)。

HPV タイプによって子宮頸癌の臨床病理像が異なることがこれまでに国内外から報告されているが、そのデータはまだ十分でない。我々のグループでは頸癌 146 例を解析し、HPV18 型、HPV16 型の順に発症年齢が若く、HPV18 型陽性頸癌では腺癌が多いことや、HPV18 型陽性頸癌では腺癌のみならず扁平上皮癌においても予後が悪いことを 20 年前に世界に先駆けて報告した (Cancer 1996;78:1935-41)。しかし、この 20 年間のあいだに腺癌の占める割合は 2 倍以上に増加し、頸癌患者の若年化がしばしば指摘されるようになった。解析する症例数も増やして HPV 型別の特徴を多方面から再評価する必要があると考える。

2. 研究の目的

HPV タイピングは子宮頸部前癌病変の進展リスク評価に臨床応用されているが、頸癌における有用性は確立していない。わが国の頸癌では HPV16 型が 40-50%、HPV18 型が 15-20%を占め、その他の型が残りの 30-40%を占める。HPV18 型陽性癌では腺癌が多く予後が悪いという報告があるが、HPV 型別の臨床病理学的解析は十分ではない。本研究では「HPV16 型陽性頸癌」、「HPV18 型陽性頸癌」、「HPV16/18 型陰性頸癌」という疾患概念を確立させ、診断・治療に役立てることを目的とする。

HPV 型によって組織型の分布や予後が異なることから、頸癌としての特徴を決定するメカニズムは HPV ゲノムの中に存在すると考えられる。本研究では統合的なウイルスゲノム・エピゲノム解析によってそのメカニズムを解明する。HPV タイプ別の個別化治療・新しい治療戦略の確立を目指す。

3. 研究の方法

HPV 型別の臨床病理学的特徴を確立するためにはたくさんの症例数と長期の予後データを必要とするので、まず大規模な後方視的解析を行う。目標症例数は 500 例以上で、登録施設から過去 5-10 年に遡って FIGO 臨床進行期 1b1 期以上の頸癌患者を対象に、病理標本の中央診断・ホルマリンプロック検体から HPV タイピングを行う。同時に治療内容・予後などの臨床データを収集する。一方、同時に前方視的研究もスタートする。データ収集は後方視的研究と同様に行う。50 例以上を毎年登録し、後方視的研究で得られた結果を前方視的にも確認する。

ウイルスゲノム解析では、次世代シーケンサーを用いて HPV ゲノムの細胞ゲノムへの組み込み部位およびゲノム変異の解析を行う。ホルマリンプロック検体からの HPV ゲノム DNA では DNA 自体の経年変化によりタイピングは可能でも詳細なゲノム解析は難しいことから、ウイルスゲノム解析は前方視的研究からのフレッシュな検体を用いて行う。組み込み部位の解析は、HPV DNA を断片化した合成ピオチン化 DNA を用いて、HPV DNA をキャプチャーして配列解読する系を新たに構築して、子宮頸癌ゲノムでの HPV 組み込み部位を網羅的に決定する。同じ型の中のわずかな DNA 配列の違いが癌の特性に関連している可能性もあるため、臨床検体の全長 HPV ゲノムを PCR 増幅後、網羅的に配列解読することで、HPV ゲノム全体での変異部位とその頻度を調べる。

4. 研究成果

1) 子宮頸がんの予後解析: 子宮頸がん 135 例の予後を HPV 型別に解析した。III-IV 期の 10 年生存率は HPV16 陽性者で予後良好であった (73.7% vs. 39.5%, $P=0.04$)。患者年齢や組織型を含む多変量解析においても、同様の結果であった ($P=0.02$) (Papillomavirus Res 2018; 6: 41-5. にて発表)

2) HPV52/58 の全ゲノム解析: 次世代シーケンサーを用いて、日本人女性の子宮頸癌および CIN 病変から検出される HPV52/58 の全ゲノム配列を決定しその配列多様性を解析した。HPV52/58 のバリエーション分布は HPV52 で lineage B (50/52 検体)、HPV58 では lineage B (47/48 検体) に著しく偏っていた (Infect Agent Cancer 2017; 12 :44 にて発表)

3) 同一患者内の HPV ゲノムの多様性解析: HPV16/52/58 陽性の検体 130 例から HPV 全ゲノム解析を行った。0.5%以上の頻度で多様性を示すゲノム部位配列が多数見つかったが、その大部分が C to T もしくは G to A 置換変異であったことから、APOBEC3 タンパク質の関与が示唆された (J Virol 2018; pii: JVI.00017-18. にて発表)

4) HPV16 の全ゲノム解析 -日本人女性における HPV16 variant と発がんリスク- : 子宮頸癌およびその前癌病変 (CIN) の患者 100 名から検出された HPV16 の全ゲノム解析を行った。CIN2/3 と子宮頸癌における各種バリエーションの検出頻度の違いから、日本人女性では A4 バリエーションの発癌リスクが有意に高いことがわかった ($P < 0.001$) (Viruses 2019; 11: 350.にて発表)

5) HPV18 の全ゲノム解析 : 次世代シーケンサーを用いて、日本人女性の子宮頸癌 (n=59)および CIN 病変 (n=28) から検出される HPV18 の全ゲノム配列を決定しその配列多様性を解析した。日本人女性における HPV18 バリエーションは sublineage A1 に極端に偏っており、発癌性や組織型との関連は認められなかった (Infect Genet Evol 2020; 83: 104345 にて発表)

5) HPV ゲノムの組込み部位解析 : 子宮頸癌や高度前癌病変における HPV 組込み部位を次世代シーケンサーを用いて組み込まれた HPV ゲノム側から隣接するヒトゲノムを網羅的にシーケンスして同定する方法では、結局解析系を確立できなかった。次に mRNA 解析により予後良好な子宮頸癌と予後不良の子宮頸癌のあいだで発現に差が見られる遺伝子群を同定することで再発リスクの高い組込み部位を同定することを試みているが、現在までに十分な成果を得られていない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Yamaguchi-Naka Mayuko, Onuki Mamiko, Tenjimbayashi Yuri, Hirose Yusuke, Tasaka Nobutaka, Satoh Toyomi, Morisada Tohru, Iwata Takashi, Sekizawa Akihiko, Matsumoto Koji, Kukimoto Iwao	4. 巻 83
2. 論文標題 Molecular epidemiology of human papillomavirus 18 infections in Japanese Women	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Infection, Genetics and Evolution	6. 最初と最後の頁 104345 ~ 104345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meegid.2020.104345	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hirose Yusuke, Yamaguchi-Naka Mayuko, Onuki Mamiko, Tenjimbayashi Yuri, Tasaka Nobutaka, Satoh Toyomi, Tanaka Kohsei, Iwata Takashi, Sekizawa Akihiko, Matsumoto Koji, Kukimoto Iwao	4. 巻 11
2. 論文標題 High Levels of Within-Host Variations of Human Papillomavirus 16 E1/E2 Genes in Invasive Cervical Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 596334 ~ 596334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2020.596334	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kukimoto Iwao, Matsumoto Koji, Takahashi Fumiaki, Iwata Takashi, Tanaka Kohsei, Yamaguchi-Naka Mayuko, Yamamoto Kasumi, Yahata Hideaki, Nakabayashi Makoto, Kato Hisamori, Tsuda Naotake, Onuki Mamiko, Yaegashi Nobuo, MINT Study II Group	4. 巻 251
2. 論文標題 Human Papillomavirus (HPV) Genotyping Assay Suitable for Monitoring the Impact of the 9-Valent HPV Vaccine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 287 ~ 294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.251.287	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takayanagi Daisuke, Hirose Sou, Kuno Ikumi, Asami Yuka, Murakami Naoya, Matsuda Maiko, Shimada Yoko, Sunami Kuniko, Komatsu Masaaki, Hamamoto Ryuji, Kato Mayumi Kobayashi, Matsumoto Koji, Kohno Takashi, Kato Tomoyasu, Shiraishi Kouya, Yoshida Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Comparative Analysis of Genetic Alterations, HPV-Status, and PD-L1 Expression in Neuroendocrine Carcinomas of the Cervix	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1215 ~ 1215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13061215	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirose S, Murakami N, Takahashi K, Kuno I, Takayanagi D, Asami Y, Matsuda M, Shimada Y, Yamano S, Sunami K, Yoshida K, Honda T, Nakahara T, Watanabe T, Komatsu M, Hamamoto R, Kato MK, Matsumoto K, Okuma K, Kuroda T, Okamoto A, Itami J, Kohno T, Kato T, Shiraishi K, Yoshida H	4. 巻 156
2. 論文標題 Genomic alterations in STK11 can predict clinical outcomes in cervical cancer patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 203 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2019.10.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto K, Yaegashi N, Iwata T, Yamamoto K, Aoki Y, Okadome M, Ushijima K, Kamiura S, Takehara K, Horie K, Tasaka N, Sonoda K, Takei Y, Aoki Y, Konnai K, Katabuchi H, Nakamura K, Ishikawa M, Watari H, Yoshida H, Matsumura N, Nakai H, Shigeta S, Takahashi F, Noda K, Yoshikawa H	4. 巻 110
2. 論文標題 Reduction in HPV16/18 prevalence among young women with high grade cervical lesions following the Japanese HPV vaccination program	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3811 ~ 3820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14212	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirose Yusuke, Onuki Mamiko, Tenjimbayashi Yuri, Yamaguchi-Naka Mayuko, Mori Seiichiro, Tasaka Nobutaka, Satoh Toyomi, Morisada Tohru, Iwata Takashi, Kiyono Tohru, Mimura Takashi, Sekizawa Akihiko, Matsumoto Koji, Kukimoto Iwao	4. 巻 11
2. 論文標題 Whole-Genome Analysis of Human Papillomavirus Type 16 Prevalent in Japanese Women with or without Cervical Lesions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 350 ~ 350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v11040350	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirose Yusuke, Onuki Mamiko, Tenjimbayashi Yuri, Yamaguchi-Naka Mayuko, Mori Seiichiro, Tasaka Nobutaka, Satoh Toyomi, Morisada Tohru, Iwata Takashi, Kiyono Tohru, Mimura Takashi, Sekizawa Akihiko, Matsumoto Koji, Kukimoto Iwao	4. 巻 11
2. 論文標題 Whole-Genome Analysis of Human Papillomavirus Type 16 Prevalent in Japanese Women with or without Cervical Lesions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 350 ~ 350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v11040350	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Onuki Mamiko, Matsumoto Koji, Tenjimbayashi Yuri, Tasaka Nobutaka, Akiyama Azusa, Sakurai Manabu, Minaguchi Takeo, Oki Akinori, Satoh Toyomi, Yoshikawa Hiroyuki	4. 巻 6
2. 論文標題 Human papillomavirus genotype and prognosis of cervical cancer: Favorable survival of patients with HPV16-positive tumors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Papillomavirus Research	6. 最初と最後の頁 41~45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pvr.2018.10.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tenjimbayashi Y, Onuki M, Hirose Y, Mori S, Ishii Y, Takeuchi T, Tasaka N, Satoh T, Morisada T, Iwata T, Miyamoto S, Matsumoto K, Sekizawa A, Kukimoto I.	4. 巻 12
2. 論文標題 Whole-genome analysis of human papillomavirus genotypes 52 and 58 isolated from Japanese women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Infect Agent Cancer	6. 最初と最後の頁 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13027-017-0155-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirose Y, Onuki M, Tenjimbayashi Y, Mori S, Ishii Y, Takeuchi T, Tasaka N, Satoh T, Morisada T, Iwata T, Miyamoto S, Matsumoto K, Sekizawa A, Kukimoto I.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Within-Host Variations of Human Papillomavirus Reveal APOBEC-Signature Mutagenesis in the Viral Genome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Virol	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00017-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小貴麻美子、松本光司	4. 巻 72
2. 論文標題 子宮頸がんとHPVゲノム変異	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床婦人科産科	6. 最初と最後の頁 387-393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 柗元巖、岩田卓、小貫麻美子、松本光司
2. 発表標題 日本人女性でのHPV18ゲノム配列の分子疫学解析
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中磨祐子、小貫麻美子、天神林友梨、廣瀬佑輔、森定徹、岩田卓、田坂暢崇、佐藤豊実、関沢明彦、松本光司
2. 発表標題 日本人女性の子宮頸部から検出されたHPV18のゲノム配列解析
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本光司
2. 発表標題 会長企画シンポジウム6 HPV関連癌の疫学からみる予防戦略 「婦人科がんにおけるHPV疫学」
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣瀬佑輔、天神林友梨、小貫麻美子、岩田卓、清野透、松本光司、柗元巖
2. 発表標題 HPV16バリエーションと子宮頸癌の進展リスクの関連
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirose Y, Tenjimbayashi Y, Onuki M, Iwata T, Matsumoto K, Kukimoto I
2. 発表標題 APOBEC signature mutagenesis in HPV16/52/58 genomes and its relevance to cervical carcinogenesis
3. 学会等名 International Papillomavirus Conference 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本光司
2. 発表標題 臓器別シンポジウム5 診断・治療の現状と展望 (子宮頸癌)「HPVと子宮頸癌」
3. 学会等名 第55回 日本癌治療学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Iwao Kukimoto, Yuri Tenjimbayashi, Yusuke Hirose, Mamiko Onuki, Takashi Iwata, Koji Matsumoto.
2. 発表標題 Whole-genome analysis of HPV52/58 isolated from Japanese women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer
3. 学会等名 AOGIN2017 Tokyo (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 天神林友梨, 廣瀬佑輔, 小貫麻美子, 中尾砂理, 岩田卓, 松本光司, 柊元巖
2. 発表標題 日本人女性から検出されるHPV52/58の全ゲノム解析
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 廣瀬佑輔, 天神林友梨、小貫麻美子, 水口剛雄, 岩田卓, 松本光司, 柊元巖
2. 発表標題 次世代シーケンサーによるヒトパピローマウイルスゲノムの患者内多様性の解析
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	柊元 巖 (Kikimoto lwao) (70291127)	国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター・室長 (82603)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------