

平成 22 年 5 月 21 日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790273
 研究課題名（和文） 子宮頸部 HPV 関連腺癌と非関連腺癌における癌抑制遺伝子の動態
 研究課題名（英文） Antioncogenes in the uterine cervical HPV-related adenocarcinoma and non-HPV-related adenocarcinoma
 研究代表者
 刑部 光正（OSAKABE MITSUMASA）
 山形大学・医学部・助教
 研究者番号：60400561

研究成果の概要（和文）：子宮頸部腺癌は、子宮頸部扁平上皮癌と同様にヒト乳頭腫ウイルス(HPV)がその発生に関与していると言われているが、実際にどの程度関わっているのか、また、HPV 以外の発癌因子の関与については多くはわかっていないため、それらを明らかにすることを目的として、検討を行った。その結果、HPV は 37%の症例で認められるにとどまった。HPV 非関連例では特異的遺伝子異常は指摘できず、複合的な遺伝子異常が発癌に関与していると考えられた。

研究成果の概要（英文）：It is reported that human papillomavirus (HPV) contributes to the carcinogenesis of uterine cervical adenocarcinoma (UCAC). However, details concerning the relationship between UCAC and HPV are not still well understood. In this study, we aimed to grasp the accurate frequency of HPV-related UCAC and the status of antioncogenes at the presence or absence of HPV. HPV may play a role for the carcinogenesis in some cervical adenocarcinomas. However, we must pay attention to other factors more.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2008 年度 | 1,400,000 | 420,000 | 1,820,000 |
| 2009 年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 2,300,000 | 690,000 | 2,990,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理

キーワード：病理学、癌、ウイルス、子宮頸部腺癌

1. 研究開始当初の背景

(1)子宮頸部腺癌は増加傾向にあり、1970 年頃は全子宮頸癌の約 8%であったが、2003 年には 20%を超えるようになっている。子宮頸部腺癌も扁平上皮癌と同様に発癌には

human papilloma virus (HPV)が関与すると言われており、わが国における頸部腺癌での HPV 検出率は高いものでは約 80%と報告されている。しかし、検体が細胞診材料であったり、特異性が必ずしも高いとは言えない検

出方法を用いたりなど、信憑性が十分あるものとは言いがたい。

(2)私は女性の外陰癌で HPV が関連しているものとそうでないものとは癌抑制遺伝子の異常の起こり方に Fractional allelic loss の面からみて有意の差があること、p53 の変異にも大きな差があることを見出してきた。

(3)このように HPV の関連の有無により癌化の主要な因子が異なる可能性があるにもかかわらず、一方ではそういった認識なしに HPV ワクチンの予防的投与が議論されるという事態にもなっている。したがって、頸部腺癌の発生における HPV の関与の実態と癌化に関わる遺伝子異常の実態について可及的速やかに基礎資料が整えられることが有効な予防方法や治療法の確立のために求められている。

2 . 研究の目的

(1)子宮頸部腺癌における HPV の関与の正確な頻度を明らかにする。

(2)癌抑制遺伝子の異常の有無を通して、HPV 関連群と非関連群とにおける発癌経路の差を明らかにする。

3 . 研究の方法

(1)研究材料として、外科切除された子宮頸部腺癌症例のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを用いた。症例の内訳は、内頸部型粘液性腺癌 17 例、類内膜腺癌 11 例、明細胞腺癌 2 例を用いた。

(2)先の材料よりマイクロダイゼクションにより DNA を抽出し、分子病理学的検討をおこなった。

HPV の有無の確認と、タイピングはコンセンサスプライマーを用いた PCR-RFLP と Multiplex PCR 法を併用し、両法で検出されたものを HPV 陽性とした。

癌抑制遺伝子である APC 遺伝子と p53 遺伝子の変異を PCR-SSCP 法とダイレクトシーケンシング法を用いて検討した。

APC 遺伝子プロモーター領域のメチル化の有無を MSP 法を用いて検討した。

(3)p53 蛋白、Rb 蛋白、p16^{INK4a} 蛋白、APC 蛋白の発現については、p53 (MoAb, Pab1801, Novocastra, Newcastle-upon-Tyne, UK)、pRb (MoAb, Rb1, Dako, Glostrup, Denmark、p16^{INK4a} (MoAb, CINTec, Heidelberg, Germany、APC (PoAb, Santa cruz, CA, USA)のそれぞれの蛋白に対する抗体を用いて、免疫組織学的に検討を行った。

4 . 研究成果

(1)HPV は 30 例中 11 例 (37%) で陽性で、18 型が 8 例、16 型が 3 例であった。組織亜型別に見て、陽性率に有意な差は見られなかった。

(2)APC および p53 遺伝子の変異は HPV 関連群

では 1 例 (10%)、非関連群では 6 例 (30%) に認められたが、両群に有意な差は見られなかった。

(3)APC 遺伝子プロモーター領域のメチル化は HPV 関連群 5 例 (50%)、非関連群 6 例 (30%) に認めた。

(4)p16^{INK4a} 蛋白の過剰発現は HPV 関連群の全例に認め、非関連群 (39%) との間に有意差を認めた。同様に Rb 蛋白の発現低下も HPV 関連群 (60%) と非関連群 (17%) 間に有意差を認めた。

(5)子宮頸部腺癌における HPV の関与は、既存の報告のようにそれほど高頻度でない可能性が考えられる。また、HPV 非関連群における発癌機序では p53 および APC 遺伝子の変異が単独で関与するものではなく、おそらくは多因子の複合的な関与があるものと考えられる。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 2 件)

(1)刑部光正、Antioncogenes in the uterine cervical HPV-related adenocarcinoma and non-HPV-related adenocarcinoma、第 68 回日本癌学会学術総会、2009 年 10 月 1 日、横浜

(2)刑部光正、子宮頸部腺癌における HPV の関与及び癌抑制遺伝子の発現異常、第 97 回日本病理学会総会、2008 年 5 月 15 日、金沢

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者
刑部 光正 (OSAKABE MITSUMASA)
山形大学・医学部・助教
研究者番号：60400561