

論 文 要 旨

論 文 題 目

Human papillomavirus infection in carcinomas of the lung in Okinawa.
(ヒトパピローマウイルスの感染と沖縄の肺癌)

- (1) Recent striking changes in histological differentiation and rate of human papillomavirus infection in squamous cell carcinoma of the lung in Okinawa, a subtropical island in southern Japan.
(最近の肺扁平上皮癌の分化度とヒトパピローマウイルスの感染率の変化)
- (2) Extremely high Langerhans cell infiltration contributes to the favourable prognosis of HPV infected squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung.
(ランゲルハンス細胞の浸潤とヒトパピローマウイルス感染が認められる肺扁平上皮癌および腺癌の予後)

氏 名 宮 城 淳 印

論文要旨

【目的】沖縄県において肺扁平上皮癌にヒトパピローマウイルス(HPV)が高頻度に感染していることを報告してきた。そこで今回は肺扁平上皮癌の頻度および分化度の年次推移とHPVの感染について検討し、HPV感染とLangerhans細胞浸潤の予後に与える影響についても検討を行うことにした。

【対象】1986年から98年までの国立沖縄病院、琉球大学付属病院等において切除された原発性肺癌症例902例。

【方法】①形態学的検討：H.E.染色および免疫組織化学的検討(AE1/AE3, SP-A, S-100A, CD1, p53等)を行った。②HPV-DNA検出：DAKO社の型特異的プローブを用いた *in situ hybridization* 法およびPCR法にて検討を行った。DNAの抽出は凍結標本(-80℃)およびパラフィン切片を用い、プロテアーゼKにて処理後、フェノールにて除蛋白を行い、エタノール沈殿を行った。PCRのプライマーはHPV6, 11, 16, 18のE6領域に関してはMcNicolら

論文要旨

の報告(1994, J. Med. Virol.)したものを用い、16E7と18E7は我々のものを用いた。③ HPV-DNA塩基配列の検討：PCR産物をベクター(p-Bluescript)に挿入後、大腸菌にて増幅し、SQ5500(日立社製)で解析した。④統計学的検討：SASおよびKaplan-Meier法(Wilcoxon検定)を用い $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】①肺扁平上皮癌の組織像とHPV検出率の変化：1986-96年は扁平上皮癌が腺癌よりも多くみられたが、1997年に腺癌が40%、扁平上皮癌は26%となり本土や欧米諸国と同様に腺癌が多くなった。癌の分化度は、1986年から95年には高分化で癌真珠を認めるものが多数を占めていたが、1996年より高分化型が少なくなり、1998年には高分化型5例、中分化型12例、低分化型4例となった。分化度からも本土や欧米諸国に近づいてきた。他方、HPVは1993年までは70%以上の症例から検出されていたが、1995年には68%、96年には35%、97年23%、98年24%と減少し、

論文要旨




高分化型扁平上皮癌の減少とよく一致している。② HPV 感染例の予後について：Langerhans 細胞の浸潤が著しく強いもの（強拡大 1 視野あたり 100 個以上）は，全例 HPV 感染がみられる肺癌であり，予後が追跡できた HPV 感染のみられた 29 例は，Langerhans 細胞が多数浸潤し，Langerhans 細胞の浸潤が少なく HPV の感染がみられない症例に比べて有意に予後が良かった ($p=0.007$)。

腺癌についても，Langerhans 細胞が多数浸潤し HPV (+) である症例 (12 例) は少数浸潤した HPV (-) 症例に比べて予後が良い傾向がみられた ($p=0.108$)。しかし，腺癌では HPV に感染した症例数が少なく，統計学的な有意差を得ることが出来なかった。

【考察】① 肺扁平上皮癌，とくに，高分化型の減少と，HPV 感染率の減少には密接な関係がみられた。② HPV 感染により，著しく多数の Langerhans 細胞浸潤がみられ，予後が HPV 非感染症例より有意に良い結果が得られた。

論文審査結果の要旨

(1)

報告番号	課程博 ※ 第 号 論文博	氏名 宮城 淳
	平成 12 年 9 月 25 日	
論文審査委員	主査教授 伊藤 悦男 	
	副査教授 福永 利彦 	
	副査教授 白 謙 景春 	
(論文題目)		
Human papillomavirus infection and carcinomas of the lung in Okinawa.		
(論文審査結果の要旨)		
<p>上記論文に関して、研究に至る背景と目的、論文の内容とその学術的水準および研究の成果とその意義について慎重に審査し、下記のような審査結果を得た。</p> <p>1. 研究に至る背景と目的</p> <p>これまで、沖縄県において、肺扁平上皮癌に HPV が高頻度に感染していることが報告されてきた。今回は肺扁平上皮癌の頻度および分化度の年次推移と HPV の感染について検討し、さらに HPV 感染と Langerhans 細胞浸潤の予後に与える影響について検討した。</p>		

- 備考
- 1 用紙の規格は A4 とし、縦にして左横書きにすること。
 - 2 要旨は、800～1200 字以内でまとめること。
 - 3 ※印は記入しないこと。

2.論文の内容

1986年から98年までの国立沖縄病院，琉球大学付属病院等において切除された原発性肺癌症例902例を対象として検討を行ない，以下の結果を得た。

①肺扁平上皮癌の組織像とHPV検出率の変化

1986-96年は扁平上皮癌が腺癌よりも多くみられたが，1997年には腺癌が40%，扁平上皮癌が26%となり本土や欧米諸国と同様に腺癌が多くなった。扁平上皮癌の分化度は，1986年から95年までは高分化で癌真珠を認めるものが多数を占めていたが，1996年より高分化型は少なくなり，分化度からも本土や欧米諸国に近づいてきた。他方，HPVは1993年までは，70%以上の症例から検出されていたがしだいに減少し，98年には24%となり，高分化型扁平上皮癌の減少とよく一致している。

②HPV感染例の予後について

Langerhans細胞の浸潤が著しく強いものは，全例HPV感染がみられる肺癌であり，予後が追跡できたHPV感染のみられた扁平上皮癌29例はLangerhans細胞が多数浸潤し，HPVの感染がみられず，Langerhans細胞の浸潤が少ない症例(30例)に比べて有意に予後が良かった($p=0.007$)。

腺癌についても，Langerhans細胞が多数浸潤しHPVの感染が見られる症例(12例)は，少数のLangerhans細胞が浸潤を示したHPV非感染症例(40例)に比べて予後が良い傾向がみられた($p=0.108$)。

以上の結果より，肺扁平上皮癌とくに高分化型の減少とHPV感染率の減少には密接な関係がみられ，HPVに感染し，多数のLangerhans細胞浸潤がみられる例は，HPV非感染症例より予後が有意に良いことが明らかになった。

3.研究成果と意義

沖縄県の肺扁平上皮癌には，発生，組織型，予後等にHPVの感染が深く関わっていると考えられ，それを組織形態学ならびに免疫組織化学，さらにPCR法やin situ hybridization法を用いて明らかにした。さらにHPV感染が見られる少数の腺癌もLangerhans細胞が著しく多数浸潤し，予後が良い傾向にあった。HPV感染症例の治療上にも示唆を与えらる。と考えられる。

以上の研究内容は，方法論的にみても成果の上でも，国際的に認められる高水準にあるものと判断される。

以上により，本論文は学位授与に十分値する内容であると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格はA4とし，縦にして左横書きにすること。
 - 2 要旨は，800～1200字以内でまとめること。
 - 3 ※印は記入しないこと。