

色石に引  
(別紙様式第3号)

# 論 文 要 旨

## 論 文 題 目

Human Herpesvirus 8 (HHV 8) Sequence Variations in HHV 8-Related  
Tumours in Okinawa, a Subtropical Island in Southern Japan  
(沖縄のヒトヘルペスウイルス 8 型 (HHV8) 関連腫瘍における HHV8  
塩基配列の検討)

氏 名 神 山 和 也



目的：日本においてカポジ肉腫は非常に稀であるが、沖縄ではかなり多数の古典型カポジ肉腫症例を我々は報告している。カポジ肉腫には Human Herpesvirus 8(HHV8) の感染が報告され、塩基配列の解析により 5 つの genotype が示され地域的な相違があるとされてきた。この論文では沖縄における古典型症例と AIDS に関連したカポジ肉腫の塩基配列の解析、およびその genotype を分類し沖縄における HHV8 の特徴を検討した。さらに HHV8 の感染が報告されているカポジ肉腫以外の病変について検討した。

方法：古典的カポジ肉腫 8 例、AIDS 関連のカポジ肉腫 1 例、granuloma pyogenicum 5 例、inflammatory pseudotumor 2 例、Castleman's disease 2 例、angiosarcoma と pleural effusion lymphoma(PEL) のそれぞれ 1 例を用いた。コントロールとして HHV8 陽性の PEL 細胞 (TY-1) を使用した。組織学的検査は H&E 染色と VEGF、IL-6、factor VIII 関連抗原、エストロゲンレセプター、bFGF、サイクリン D1 の免疫組織染色を行った。HHV8 の感染は PCR 法と in situ

hybridization(ISH) で検討した。HHV8 の ORF26、K1、K15 の RHS 領域、gBN、gBC と gHM 遺伝子は PCR により増幅し日立の SQ5500 sequencer と LI-COR DNA Sequencer 4200 で塩基配列の解析を行った。

結果：ウイルスの genotype によるカポジ肉腫の組織学的な相違はみられなかった。HHV8 はカポジ肉腫の全症例と 1 例の PEL、1 例の granuloma pyogenicum とコントロールの PEL(TY-1) から検出された。しかし granuloma pyogenicum の 4 例と 2 例の inflammatory pseudotumors、2 例の Castleman's disease と 1 例の angiosarcoma に HHV8 は検出されなかった。

興味深いことに HHV8 陽性の granuloma pyogenicum の症例では小範囲にカポジ肉腫様の病変がみられ、ISH によってもウイルスが同定された。古典型カポジ肉腫 8 例と granuloma pyogenicum の 1 例で HHV8 は genotype II/C (K1 領域の genotype 分類) あるいは subtype C (ORF26 領域の subtype 分類) で、K1 の VR2 領域には 5 アミノ酸の欠失がみられた。他方、AIDS 関連のカポジ肉腫と PEL は type I/A ウイルスに感染しており、コントロー

ルの PEL は I/C ウイルスに感染していた。



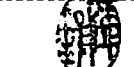
考察： AIDS 関連カポジ肉腫症例は、アメリカにおいて HIV と HHV8 に感染したと考えられた。

沖縄の症例にはすべて II/C タイプの HHV8 が感染し、中国にその高頻度感染地域があることから歴史的な人の移動との関連が考えられ

た。全ての症例の HHV8 で 8 つの N-グリコシル化とシステイン残基および C 末端の ITAM 配列はよく保存されているが、これまでに報告された塩基配列と比較して沖縄の genotype II/C HHV8 は K1 遺伝子、特に VR2 領域に軽度の変異がみられた。

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	神山和也
論文審査委員	平成 15年 12月 25日		
	主査教授	岩永正明	
	副査教授	吉見直己	
	副査教授	陣野吉廣	

(論文題目)

Human Herpesvirus 8 (HHV 8) Sequence Variation in HHV8-Related Tumours in Okinawa, a Subtropical Island in Southern Japan

(論文審査結果の要旨)

上記の論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準等につき慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。

1. 研究の背景と目的

日本においてカポジ肉腫は非常に稀であるが、沖縄ではかなり多数の AIDS とは関連しない古典的カポジ肉腫症例がみられる。沖縄では HHV8 の抗体陽性率は 6.5% で本土の報告では 1~2% である。他方 1994 年に Chang らによりカポジ肉腫における HHV 8 の感染が報告され、塩基配列の解析も進み、現在では Meng や Zong らにより 5 つ、Poole らにより 2 つの genotype (ないし subtype) が示され、地域的な相違があるとされてきている。沖縄における古典的カポジ肉腫症例と AIDS に関連したカポジ肉腫より HHV8 を検出し、その塩基配列の解析、およびその genotype を分類し沖縄における HHV8 の特徴を検討することを目的とした。

2. 研究内容

古典的カポジ肉腫、AIDS 関連のカポジ肉腫、granuloma pyogenicum、inflammatory pseudotumor、Castleman's 病、angiosarcoma と pleural effusion lymphoma を用いた。組織学的検査は H&E 染色と VEGF、IL-6、エストロゲンレセプター、bFGF、サイクリン D1 の免疫組織染色を行った。HHV8 の感染は PCR 法と in situ hybridization で検討した。HHV8 の ORF26、K1、K15 の RHS 領域、gBN、gBC と gHM 遺伝子は PCR により増幅し日立の SQ5500 sequencer と LI-COR DNA Sequencer 4200 で塩基配列の解析を行った。ウイルスの genotype によるカポジ肉腫の組織学ならびに免疫組織学的な相違はみられなかった。HHV8 はカポジ肉腫の全症例と 1 例の PEL、1 例の granuloma pyogenicum とコントロールの PEL から検出された。しかし granuloma pyogenicum の 4 例と 2 例の inflammatory pseudotumors、2 例の Castleman's disease と 1 例の angiosarcoma に HHV8 は検出されなかった。興味深いことに HHV8 陽性の granuloma pyogenicum の症例では小範囲にカポジ肉腫様の病変がみられ、ISH によってもウイルスが同定された。古典型カポジ肉腫 3 例と granuloma pyogenicum の 1 例で HHV8 は genotype II/C (K1 領域)、subtype C (ORF26 領域)、K15 領域は M で、K1 の VR2 領域には 5 アミノ酸の欠失がみられた。他方、AIDS 関連のカポジ肉腫と PEL は type I/A ウイルスに感染しており、コントロールの PEL は I/C ウイルスに感染していた。カポジ肉腫 3 例と granuloma pyogenicum 1 例は新鮮凍結標本であったが、他の 5 例のカポジ肉腫はパラフィンブロックで抽出した DNA 量が少なく ORF26 と K15 領域しか分析出来なかった。しかし、それぞれ C と M であり、新鮮標本の 4 例と同様の subtype のウイルスであると考えられた。このタイプの HHV8 は最も感染率が高いと報告されている中国の新疆ウイグル地区から世界に広がったと現在推測されている。

(Dilnur ら、2001)

### 3. 研究成果の意義と学術的水準

沖縄県における古典型カポジ肉腫と AIDS 関連カポジ肉腫、HHV8 が感染した granuloma pyogenicum の K1 領域での塩基配列多型やその genotype と組織学的特徴の関係について検討した研究は類がなく、独創性に富むものである。本研究は、今後の沖縄県におけるカポジ肉腫の組織発生のメカニズム、さらなる地域的特徴の解明に一端をひらき、国際的にも高く評価されるものであると判断される。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。