

ふ り が な 氏 名	やすだ のりひろ 安田 典泰
学 位 の 種 類	博士（歯学）
学 位 記 番 号	甲 第 810 号
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 10 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項に該当
学 位 論 文 題 目	Study of infection and malignant transformation of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma (口腔扁平上皮癌におけるヒトパピローマウイルスの感染と 癌化に関する研究)
学位論文掲載誌	Journal of Osaka Dental University 第 51 巻 第 1 号 平成 29 年 4 月
論 文 調 査 委 員	主 査 森田 章介 教授 副 査 田中 昭男 教授 副 査 中嶋 正博 教授

### 論文内容要旨

口腔扁平上皮癌は、最も頻度の高い悪性腫瘍である。同じ扁平上皮から構成されている子宮頸部の扁平上皮癌では HPV 感染が重要因子となっており、近年、咽頭癌においてもその関与が強く示唆されている。一方、口腔扁平上皮癌においても HPV との関連が示唆されているものの、その関わりは明らかになっていない。本研究では、口腔粘膜の上皮性異形成および扁平上皮癌における HPV 感染状況を調べ、その関連因子についても検索した。

研究材料は大阪歯科大学附属病院において診断された口腔粘膜の papilloma (OP) 11 例、low grade dysplasia (LGD) 14 例、high grade dysplasia (HGD) 10 例、well to moderately differentiated squamous cell carcinoma (W-MSCC) 21 例および poorly differentiated squamous cell carcinoma (PSCC) 8 例である。それらを用いて HPV L1、HPV 16/18 E6、p53 および p16<sup>INK4a</sup> に関して免疫組織化学染色を用いて検討した。なお、HPV 16/18 E6 および HPV L1 に関しては Catalyzed signal amplification method (CSA 法) を用いて検討した。

HPV L1 では、OP は 6 例で陽性(55%)、LGD では全例陽性(100%)、HGD では 4 例で陽性(40%)、W-MSCC では 13 例で陽性 (62%)、PSCC では 4 例で陽性 (50%) であった。HPV 16/18 E6 では、OP は 5 例で陽性 (45%)、LGD では 12 例で陽性 (86%)、HGD では 7 例で陽性 (70%)、W-MSCC では 12 例で陽性(57%)、PSCC では 4 例で陽性(50%) であった。p53 では、OP は 5 例で陽性(45%)、LGD では 9 例で陽性 (64%)、HGD では 4 例で陽性 (40%)、W-MSCC では 12 例で陽性 (57%)、PSCC では 6 例で陽性 (75%) であった。p16<sup>INK4a</sup> では、OP は 8 例で陽性 (73%)、LGD では 8 例で陽性 (57%)、HGD では 6 例で陽性 (60%)、W-MSCC では 13 例で陽性 (62%)、PSCC では 5 例

で陽性（63%）であった。W-MSCC において HPV 16/18 E6 陽性症例では、p16<sup>INK4a</sup> が有意に陽性であった（ $p < 0.05$ ）。また、Oral dysplasia において HPV L1 が陽性であった症例では、p53 が有意に陽性であった（ $p < 0.05$ ）。

今回の結果より上皮性異形成および口腔扁平上皮癌の関連因子として HPV の感染が示唆された。また、CSA 法で HPV 検出率が従来の報告よりも上がったこと、p16<sup>INK4a</sup> の検索を行うことにより HPV 感染との関係性が明確になったことから、今後の臨床応用に有用であることが示唆された。

### 論文審査結果要旨

本研究は、多くの子宮頸癌の原因とされている human papillomavirus (HPV) について、口腔粘膜の乳頭腫、上皮性異形成および扁平上皮癌において感染の状況を調べ、その関連因子についても検索したものである。

研究材料は大阪歯科大学附属病院において診断された口腔粘膜の papilloma (OP) 11 例、low grade dysplasia (LGD) 14 例、high grade dysplasia (HGD) 10 例、well to moderately differentiated squamous cell carcinoma (W-MSCC) 21 例および poorly differentiated squamous cell carcinoma (PSCC) 8 例である。

それらを用いて HPV L1、HPV 16/18 E6、p53 および p16<sup>INK4a</sup> に関して免疫組織化学的手法を用いて検討した。なお、HPV 16/18 E6 および HPV L1 に関しては超高感度な手法である Catalyzed signal amplification method (CSA 法) にて検討した。評価基準は、HPV L1 および HPV 16/18 E6 は陽性細胞の有無によって－および＋の 2 段階とし、p16<sup>INK4a</sup> および p53 は細胞の陽性率に従って 10% 陽性をしきい値として－および＋の 2 段階とした。発現と病変との関連は、Fisher's exact test を用いて検討し、P value が 0.05 以下のものを有意差ありと判定した。

その結果、CSA 法を用いた免疫組織化学染色による HPV L1 検出率は 61.4% で、HPV 16/18 E6 の検出率は 51.8% であった。また、oral dysplasia において HPV L1 が陽性であった症例では、p53 陽性が優位に多かった（ $p < 0.05$ ）。そして、W-MSCC において HPV 16/18 E6 陽性症例では、p16<sup>INK4a</sup> 陽性が優位に多かった（ $p < 0.05$ ）。

以上、CSA 法では HPV 検出率が従来の報告よりも高かったこと、および p16<sup>INK4a</sup> の検索を行うことにより W-MSCC と HPV 感染との関係性が明確になったことから、HPV 感染を推察する手法として p16<sup>INK4a</sup> 免疫組織化学染色が有用であることが示唆された点において、本論文は博士（歯学）の学位を授与するに値すると判定した。