



Association between human papillomavirus particle production and the severity of recurrent respiratory papillomatosis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-11-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山田, 智史 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000040

論文審査の結果の要旨

再発性呼吸器乳頭腫症 (RRP) は、ヒトパピローマウイルス (HPV) タイプ 6 や 11 が関与することが多い良性腫瘍である。寛解期の喉頭粘膜から HPV DNA が検出されることから、HPV の持続感染が主病態と考えられているが、HPV の持続感染と疾患重症度との関係は未だ十分には分かっていない。本研究では、ナノスーツ-光電子相関顕微鏡 (CLEM) 法を用いて RRP における HPV 粒子形成過程の可視化を試み、さらに、HPV 粒子産生と疾患重症度の関連性を検討した。

29 例の患者から手術毎に得られた 68 検体を研究対象とした。PCR 法にて HPV 感染の有無を判定し、ダイレクトシーケンス解析により HPV タイプを決定し、リアルタイム PCR でウイルス負荷量・組み込み割合を測定した。また、免疫組織化学染色 (IHC) を p16、Ki-67 (MIB-1)、HPV-L1 (カプシドタンパク質)、HPV-E4 に対し行った。さらに、IHC での HPV-L1 陽性部位に対して、ナノスーツ-CLEM 法を用いた電界放出型走査電子顕微鏡 (FE-SEM) 及び透過型電子顕微鏡 (TEM) 解析を行った。本研究は、浜松医科大学の臨床研究倫理委員会の承認 (19-222) を得て行われた。

HPV は 19 例で検出され (タイプ 6 : タイプ 11 = 12 : 7)、HPV 陽性例は有意に手術回数が多かった ($p = 0.02$)。典型的な HPV 陽性 RRP では腫瘍表層にコイロサイトーシスを認め、その多くは HPV-L1 と -E4 の発現を伴っていた。ナノスーツ-CLEM 法を用いた FE-SEM/TEM 観察では HPV-L1 IHC 陽性核に 50-60 nm の微小粒子が充満しているのが認められ、総合的な評価から HPV 粒子と判断された。また、これが腫瘍最表層付近で急速に形成されることが示された。病理組織標本上での RRP における HPV 粒子形成の検出は世界初である。さらに、HPV-L1 IHC 陽性例は、手術間隔が短く ($p < 0.01$)、手術回数が多い ($p = 0.04$) 重症例であることが示された。一方で、p16 IHC、ウイルス負荷量・組み込み割合は、MIB-1 index や Derkay スコア等の重症度評価因子と関連しなかった。以上より、HPV-L1 に対する免疫染色という客観的な指標が、RRP の重症度評価に役立つ可能性が考えられた。

審査委員会では、RRP における HPV 粒子形成を初めて可視化した点、および、HPV-L1 IHC が RRP の重症度評価に有用である可能性を示した点を高く評価した。以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 新村 和也

副査 伊東 宏晃

副査 大塚 篤史