

# 論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	① 乙 第 号	論文提出者名	加藤世太
論文審査 委員氏名	主査 前田初彦  副査 栗田賢一  金森孝雄  千田彰		
論文題名	口腔扁平苔癬におけるヒトパピローマウイルス感染について		

インターネットの利用による公表用

扁平苔癬は皮膚や粘膜に生じる原因不明の慢性炎症性角化症の一つで、口腔粘膜に発現するものを口腔扁平苔癬 (OLP) と呼ぶ。OLP は口腔扁平上皮癌に悪性化することが知られているが、喫煙や飲酒は関係していないことが多く、原因は明らかになっていない。

ヒトパピローマウイルス (HPV) は子宮頸癌の最大のリスクファクターである。120 種以上の遺伝子型が見つかっており、がんと関連が示される高リスク型 (HR-HPV) と良性病変にとどまる低リスク型 (LR-HPV) とに大別されている。口腔において、特に HPV-6、11 は良性病変の白板症や乳頭腫から、HPV-16、18、33 は悪性病変の扁平上皮癌 (SCC) から多く検出されている。

OLP における HPV 感染率は正常粘膜よりも高いとされているが、OLP 悪性化における HPV の潜在的役割は解明されていない。本研究では、OLP および悪性化した OLP における HPV 感染率と感染 HPV の型の検索、さらに HPV 感染 OLP 上皮の細胞増殖能の評価を行い、HPV 感染が OLP 悪性化におけるリスクファクターの一つとなっている可能性について検討している。

実験には、生検による病理診断において OLP と診断された 200 例と、その中で後に SCC となった 8 例を使用している。

まず、コンセンサスプライマーを用いた PCR により HPV 感染の検索を行い、陽性率は 41.5% (83/200) との結果を得ている。次に、コンセンサスプライマーでの陽性症例について、口腔粘膜疾患において多く検出されてい

る LR-HPV-6、11 および HR-HPV-16、18、33 に関する HPV 型特異的 PCR を実施しており、HPV-16 の陽性率が最も高く、HPV-6、11、33 との間に有意差を認めている ( $p < 0.01$ )。HPV-16 は HR-HPV であり口腔の SCC においても高率に検出されていることから、HPV-16 感染が OLP 悪性化に関与している可能性を示唆している。HPV-16 についてはさらなる検討を行い、OLP 臨床型別の HPV-16 陽性率はびらん型が最も高いとの結果を得ている。

また、悪性化した OLP 8 例については、5 例 (62.5%) において HPV-16 が陽性と判定され、その臨床型は全てびらん型であるという結果を得ている。HPV は上皮基底細胞に感染するため、特にびらん型で感染する機会が多いことから、びらん型 OLP に HPV 関連の悪性化が起きやすいことを示唆している。

HPV DNA の *in situ* ハイブリダイゼーションでは、PCR による HPV 陽性 OLP の上皮全層の細胞核に陽性像がみられ、HPV の DNA が確認されている。また、HPV 免疫染色では、PCR による HPV 陽性 OLP の上皮上層の細胞核に陽性像がみられ、HPV のタンパクが確認されている。

PCR での HPV-16 陽性 OLP (陽性群) と陰性 OLP (陰性群) の上皮において、細胞増殖活性の指標となる Ki67 および Topoisomerase II  $\alpha$  の免疫組織化学的検索を行い、HPV-16 陽性 OLP および陰性 OLP の細胞増殖能を検討している。陽性群と陰性群の各 10 例を免疫染色し、1 例につき 5 ヶ所における 1,000 上皮細胞あたりの陽性細胞数を計測している。Ki67 については両群

の上皮ともに基底細胞層付近の細胞核に陽性像がみられ、両群の陽性細胞数に有意差を認めていない。Topoisomerase II  $\alpha$  については、陽性群の上皮では全層にわたり多くの細胞核に陽性像がみられるが、陰性群の上皮では陽性群と比較して陽性像は少なく、基底細胞層付近にみられており、両群における陽性細胞数について有意差を認め ( $p < 0.01$ )、陽性群の方が陽性細胞数が多いという結果を得ている。

Topoisomerase II  $\alpha$  は細胞増殖と DNA 修復に関連した細胞周期関連タンパクであり、Topoisomerase II  $\alpha$  の異常発現はアポトーシスの誘導と細胞活性に影響を及ぼすといわれており、HPV 感染した OLP ではその細胞増殖が亢進していることを示唆している。

以上のことより、本論文では、HPV 感染が OLP 悪性化のリスクファクターの一つであり、OLP がびらん型を示した場合、HPV 感染と OLP 悪性化を考慮し、生検などの検査をする必要性があると結論づけている。さらに、Topoisomerase II  $\alpha$  が HPV に関連した OLP 悪性化のマーカーとなり得る可能性があるとしている。

本研究は、OLP および悪性化した OLP において、HR-HPV である HPV-16 感染が高率にみられたとの貴重なデータを示しており、今後の口腔病理学、口腔外科学、口腔生化学、歯科保存学など関連諸学科に寄与するところが大きい。よって本論文は博士(歯学)の学位授与に値するものと判定した。