

学位授与番号	乙第1572号
学位授与年月日	平成15年2月5日
氏名	瀬川 智也
学位論文題目	Fragile Histidine Triad Transcription Abnormalities and Human Papillomavirus E6-E7 mRNA Expression in the Development of Cervical Carcinoma (子宮頸癌の発生における分子機構解析, 特に FHIT 遺伝子の変異と HPV E6-E7 遺伝子の発現相関について)
論文審査委員	主査 教授 西條 清史 副査 教授 村上 清史 教授 佐藤 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

子宮頸癌の発生において HPV 感染は最も高いリスク因子である。しかしながら、子宮頸癌における癌細胞の進展には、第2の遺伝子変異が必要とされている。最近、3番染色体短腕の3p14.2領域にある *FHIT* 遺伝子の変異が肺癌をはじめ種々の悪性腫瘍で報告されている。今回われわれは、子宮頸癌および前癌病変(CIN II/III)における *FHIT* 遺伝子の変異と HPV E6-E7 遺伝子の発現について調べ、子宮頸癌の発生、進展についての分子機構を検索した。

対象

子宮頸癌 35 例、CIN II/III 13 例、正常子宮頸部 21 例。

方法

採取された組織は-80°Cで凍結保存後、total RNA、DNAを抽出した。子宮頸部組織に感染した HPV の typing を行うため、抽出した DNA より multiplex PCR-RFLP 法にて検出・同定を行った。total RNA より nested RT-PCR 法にて *FHIT* 遺伝子の発現を調べ、direct sequencing 法にて mutation、exon 欠失の有無を検索した。また RT-PCR 法にて HPV E6-E7 遺伝子の発現の有無を調べた。一部症例について免疫組織学的染色を行い、*FHIT* 蛋白の組織局在を調べた。統計学的有意差は Fisher 法により検定した。

結果

- ① *FHIT* 遺伝子の変異は、CIN II/III に比べ子宮頸癌で多く認められた ($p=0.0048$)。また子宮頸癌症例では、扁平上皮癌に比べより悪性度の強い小細胞癌で *FHIT* 遺伝子の変異を高率に認めた ($p=0.037$)。
- ② 子宮頸癌において *FHIT* 遺伝子の変異は、HPV E6-E7 遺伝子が発現している症例に比べ、発現していない症例に多く認められ、*FHIT* 遺伝子の変異と HPV E6-E7 遺伝子の発現との間には逆相関が認められた ($p=0.0005$)。
- ③ *FHIT* 蛋白の発現と RT-PCR の結果はよく相関していた。

考察

子宮頸癌の発生・進展には多くの遺伝子異常が関与する。なかでも HPV E6-E7 遺伝子の関与が多く症例で認められるが、HPV E6-E7 遺伝子の関与のない症例では *FHIT* 遺伝子変異の関与が示唆される。

以上、本論文は子宮頸癌の発生・進展に HPV 以外に *FHIT* 遺伝子が関与することを新たに示し、産婦人科領域における癌の悪性度に関する因子について究明したことから学位に値すると判断される。