

上咽頭癌におけるEpstein-Barrウイルス遺伝子産物 およびp53蛋白,bcl-2蛋白の発現に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15383

学位授与番号	医博甲第1228号		
学位授与年月日	平成8年3月25日		
氏名	室野重之		
学位論文題目	上咽頭癌におけるEpstein-Barrウイルス遺伝子産物およびp53蛋白, bcl-2蛋白発現に関する研究		
論文審査委員	主査	教授	古川 伋
	副査	教授	清木 元治
		教授	中西 功夫

内容の要旨及び審査の結果の要旨

上咽頭癌におけるEpstein-Barrウイルス (Epstein-Barr virus, EBV) の関与を, 病理組織学的にEBV遺伝子およびその産物を検出することにより検討した。また, 癌抑制遺伝子産物p53蛋白, 癌遺伝子産物bcl-2蛋白の検出も試み, これらの上咽頭癌への関与およびEBVとの関連を検討した。EBVがコードする核内小RNA (EBV encoded small RNAs, EBERs) および初期遺伝子BHLF1に対するオリゴヌクレオチドプローブを用いて生体内局所ハイブリダイゼーション (in situ hybridization) を行った。また, 潜伏感染遺伝子にコードされる潜伏膜蛋白1 (latent membrane protein 1, LMP1), EBV関連核抗原2 (EBV-associated nuclear antigen 2, EBNA2), 増殖サイクルの前初期遺伝子にコードされるBZLF1蛋白およびp53, bcl-2蛋白に対するモノクローナル抗体を用いて免疫組織化学染色を行った。また, EBERsに対するin situ hybridizationとPCR法によるEBV-DNAの検出を比較した。

その結果,

1. 上咽頭癌56症例中, EBERs陽性は46例 (82%), BHLF1陽性は6例 (11%), LMP1陽性は17例 (30%), BZLF1蛋白陽性は18例 (32%) であった。EBNA2は全例で陰性であった。
2. 世界保健機構の上咽頭癌病理組織分類別には, 分化型非角化癌では32例中30例 (94%), 未分化癌では17例中16例 (94%) においてEBERsが陽性であったが, 扁平上皮癌5例および腺癌2例ではEBERsは陰性であった。
3. 上咽頭癌組織からPCR法を用いてEBV-DNAを増幅したところ, 分化型非角化癌24例中22例 (92%), 未分化癌13例中全例でEBV-DNAの検出が見られたが扁平上皮癌3例および腺癌2例からは検出されなかった。これらの結果から分化型非角化癌と未分化癌においてEBVの密接な関与が証明され, EBVの潜伏感染遺伝子の発現様式による分類では, II型であることが示された。
4. EBERsの検出とEBV抗体価の上昇には相関がみられ, EBV抗体価の上昇は上咽頭癌のスクリーニングに有効であると考えられた。
5. bcl-2蛋白陽性は50例 (89%) であったが, その発現はLMP1蛋白の発現に依存していなかった。
6. 潜伏感染から増殖サイクルへのスイッチ機能を有するBZLF1蛋白は主に細胞質に発現しており, BHLF1の発現が僅かに散在するのみであることより, BZLF1蛋白の発現があっても増殖サイクルには移行しておらず, 細胞質に発現したBZLF1蛋白はスイッチ機能を有さないと考えられた。
7. p53蛋白陽性は31例 (55%) であったが, その発現はBZLF1蛋白の発現と相関しており ($P < 0.001$), 両者の相互作用がBZLF1蛋白およびp53蛋白の機能低下をもたらし, 発癌の一因になりうるということが病理組織学的に示された。

以上本論文は, 上咽頭癌における発癌要因を病理組織学的に明らかにしたものであり, 学位論文に値する論文と評価された。