様式Ｆ－１９

科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年　5 月　9 日現在

機関番号：１２１０２
研究種目：挑戦的萌芽研究
研究期間：2011～2012
課題番号：２３６５９７７０
研究課題名（和文）　子宮頸癌の病態と原因ＨＰＶ型について；特にＨＰＶ１８に注目して
研究課題名（英文）　Clinical features of cervical cancer and type of human papillomavirus; especially the features and HPV18.
研究代表者
吉川　裕之（YOSHIKAWA HIROYUKI）
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号：40158415

研究成果の概要(和文)：IB1期以上の子宮頸癌199例では16型陽性が104例（52.3%)、18型陽性が48例（24.1%)、他のHPV型陽性が47例（23.6%)で、発症年齢は16型陽性（47.7歳)、18型陽性（47.4歳)、他のHPV型陽性（55.0歳)(P<0.01)。腺癌は16型陽性で27.9%、18型陽性で47.9%(P=0.004)。II期以上では18型陽性で予後不良（P=0.03)。

研究成果の概要（英文）：Clinical features were compared among the following 3 groups: Group 18 (48 patients positive for HPV 18), Group 16 (104 patients positive for HPV 16) and Group 0 (47 patients positive for the other HPV types). Occurrence of adenocarcinoma was higher in Group 18 (47.9%) than in Group 16 (27.9%) (P =0.004). The mean age of the patients at onset was different among the 3 groups (Group18, 47.4 years; Group 16, 47.7 years; Group 0, 55.0 years (P < 0.01). In patients with stage II or more, Group 18 had a poorer prognosis than Groups 16 and Group O (P =0.03).

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
交付決定額	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野:産科婦人科学
科研費の分科・細目:外科系臨床医学・産婦人科学
キーワード:HPV、子宮頸がん、組織型、HPV 型

1. 研究開始当初の背景

(1) HPV DNA の子宮頸癌における存在様式は HPV 型によって異なる。特徴的にいえば、HPV18 では integrated のみ、HPV16 では integrated に加えて約半数で episome が共存、他の HPV では多くが episome であって、integrated は一部である。そのため、HPV16, HPV18 以外の細胞株は1つを除いて存在しない。Transforming activity も HPV18, HPV16 が特に強く、Target cell も異なるようで、HPV18 は腺癌で特に多く検出され、予後不良の報告がある。

2. 研究の目的

HPV18 型陽性の子宮頸癌と HPV16 型陽性の子宮頸癌、その他の HPV 型陽性の子宮頸癌を、病理組織学的所見、放射線感受性、生命予後などの臨床病理学的特徴、病態を比較し、肝炎が A, B, C 型と原因ウイルスによって疾患を区別するように、「HPV18 型子宮頸癌」「HPV16 型子宮頸癌」などという HPV 型特有の子宮頸癌の疾患概念を確立し、診断・治療に役立てること。

3. 研究の方法
平成23年度
症例対照研究で全国9施設より登録された子宮頸癌症例においては、その研究実施計画にあるように中央病理診断を取り入れている。HLA クラスI とクラスII との関連を研究する場合に、組織型を考慮することが目的であったが、HPV 型と組織型の関係はこれまで指摘されている以上に関連性が深いことが判明しつつある。子宮頸部腺癌には多くの組織型が存在するので、特殊染色を用いて細分類する。これに臨床情報として得られている腫瘍マーカー（SCC、CA125、CA19-9、CEA、NSE）を加えて検討する。臨床情報としては、子宮頸癌の病態を示す基本情報として、罹患年齢、喫煙などの疫学情報、放射線治療効果、化学療法効果、生命予後が含まれるので、組織型以外にこれら病態とHPV 型との関連を解析する。

平成24年度
平成23 年度での組織診断をもとに、細分類に必要な特殊染色・免疫組織化学検査などを継続して行う。HPV 型同定、臨床情報の収集、整理、解析も完成させる。以上から、本研究の目的とする解析が平成24 年度中に終了することが見込まれる。

4. 研究成果
病変から検出されたHPVタイプの内訳は、HPV16陽性が104例（52.3%）、HPV18陽性が48例（24.1%）、そのほかのハイリスクHPV陽性が47例（23.6%）であった。発症時の平均年齢は、HPV16陽性患者（47.7±12.6歳）とHPV18陽性患者（47.4±10.8歳）ではそのほかのハイリスクHPV陽性患者（55.0±14.3歳）と比較して統計的に有意に若かった（各々 P=0.002 およびP=0.004）。臨床進行期III/IV期の進行癌は、HPV16陽性患者（29.9%）や HPV18陽性患者(27.6%)のあいだで差が見られなかった（P=0.79）。近年増加していると報告されている腺癌（腺扁平上皮癌を含む）の割合は、HPV16陽性癌の27.9%に対してHPV18陽性患者では47.9%と統計的に有意に高かった（P=0.004）。臨床進行期1b期の患者ではHPVタイプによる予後の差は見られなかったが、II期以上の症例に限るとHPV18陽性患者の方がHPV16陽性患者よりも有意に予後が不良であった（P=0.03）。

5. 主な発表論文等
〔雑誌論文〕（計 22 件）

(1) Matsumoto K, Maeda H, Oki A, Takatsuka N, Yasugi T, Furuta R, Hirata R, Mitsuhashi A, Fujii T, Hirai Y, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H. HLA Class II DRB1*1302 1 allele protects against progression to cervical intraepithelial neoplasia grade 3: A multicenter, prospective, cohort study. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(3):471-478. 査読有 doi: 10.1097/IGC.0b013e3182439500.
(2) Ochi H, Matsumoto K, Kondo K, Oki A, Furuta R, Hirai Y, Yasugi T, Takatsuka N, Maeda H, Mitsuhashi A, Fujii T, Kawana K, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Kanda T, Yoshikawa H. Do neutralizing antibody responses generated by human papillomavirus infections favor a better outcome of low-grade cervical lesions? J Med Virol,2012, 84(7):1128-1134. 査読有 doi: 10.1002/jmv.23258.
(3) Kitagawa R, Katsumata N, Ando M, Shimizu C, Fujiwara Y, Yoshikawa H, Satoh T, Nakanishi T, Ushijima K, Kamura T. A multi-institutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer. Gynecol Oncol,2012, 125(2):307-311. 査読有 doi: 10.1016/j.ygyno.2012.02.009.
(4) Takeda T, Wong TF, Adachi T, Ito K, Uehara S, Kanaoka Y, Kamada M, Kitagawa H, Koseki S, Gomibuchi H, Saito J, Shirasu K, Sueoka K, Sugimoto M, Suzuki M, Sumi T, Takeda S, Tasaka K, Noguchi Y, Fujii S, Fujii T, Fujiwara M, Maeda T, Matsumoto K, Momoeda M, Morita M, Yoshimura K, Hirai Y, Kubota T, Sakuragi N, Kawabata M, Yoshikawa H, Kobayashi H, Yaegashi N. Guidelines for office gynecology in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists 2011 edition. J Obstet Gynaecol Res, 38(4):615-631, 2012. 査読有 doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01858.x.
(5) Matsumoto K, Hirai Y, Furuta R, Takatsuka N, Oki A, Yasugi T, Maeda H, Mitsuhashi A, Fujii T, Kawana K, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H. Subsequent risks for cervical precancer and cancer in women with low-grade squamous intraepithelial lesions unconfirmed by colposcopy-directed biopsy: results from a multicenter, prospective, cohort study. Int J Clin Oncol, 17(3):233-239, 2012. 査読有 doi: 10.1007/s10147-011-0280-9.
(6) Inamine M, Nagai Y, Mitsuhashi A, Nagase S, Yaegashi N, Yoshikawa H, Aoki Y. Cigarette smoke stimulates VEGF-C expression in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1 and 2 lesions. Int J Clin Oncol, 17(5):498-504, 2012. 査読有 doi: 10.1007/s10147-011-0322-3.
(7) Nakao S, Mori S, Kondo K, Matsumoto K,

Yoshikawa H, Kanda T. Monoclonal antibodies recognizing cross-neutralization epitopes in human papillomavirus 16 minor capsid protein L2. Virology, 2012, 434(1):110-117. 査読有 doi: 10.1016/j.virol.2012.09.006.

(8) Satoh T, Matsumoto K, Fujii T, Sato O, Gemma N, Onuki M, Saito H, Aoki D, Hirai Y, Yoshikawa H. Rapid genotyping of carcinogenic human papillomavirus by loop-mediated isothermal amplification using a new automated DNA test (Clinichip HPV). J Virol Methods, 188(1-2):83-93, 2012. 査読有 doi: 10.1016/j.jviromet.2012.10.014.

(9) Matsumoto K, Yoshikawa H. Human papillomavirus infection and risk for cervical cancer in Japan. J Obstet Gynaecol Res, 2013, 39(1):7-17. 査読有 doi: 10.1111/j.1447 -0756.2012.01977.x.

(10) Michikami H, Minaguchi T, Ochi H, Onuki M, Okada S, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Yoshikawa H. Safety and efficacy of substituting nedaplatin after carboplatin hypersensitivity reactions in gynecologic malignancies. J Obstet Gynecol Res,2013, 39(1):330-335. 査読有 doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01893.x.

(11) Abe A, Minaguchi T, Ochi H, Onuki M, Okada S, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Yoshikawa H. PIK3CA overexpression is a possible prognostic factor for favorable survival in ovarian clear cell carcinoma. Human Pathology, 2013, 44(2):199-207. doi: 10.1016/j.humpath.2012.05.005.

(12) Fujii T, Takatsuka N, Nagata C, Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Kawana K, Mitsuhashi A, Hirai Y, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, and Yoshikawa H. Association between carotenoids and outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. Int J Clin Oncol, 査読有 in press

(13) Yoshikawa H, Ebihara K, Tanaka Y, Noda K. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine (GARDASIL®) in Japanese women aged 18 to 26 years. Cancer Science, 2013, 104(4):465-472. 査読有 doi: 10.1111/cas.12106.

(14) Satoh T, Matsumoto K, Tanaka YO, Akiyama A, Nakao S, Sakurai M, Ochi H, Onuki M, Minaguchi T, Sakurai H, Yoshikawa H. Incidence of venous thromboembolism before treatment in cervical cancer and the impact of management on venous thromboembolism after commencement of treatment. Thrombosis Research, in press, 査読有 doi: 10.1016/j.thromres.2013.01.027.

(15) Matsumoto T, Hiura M, Baba T, Ishiko O, Shiozawa T, Yaegashi N, Kobayashi H, Yoshikawa H, Kawamura N, Kaku T. Clinical Management of Atypical Polypoid Adenomyoma of the Uterus. A Clinicopathological Review of 29 Cases. Gynecol Oncol, 2013, 129(1):54-57. 査読有 doi: 10.1016/j.ygyno.2012.12.040.

(16) Tanaka YO, Okada S, Satoh T, Matsumoto K, Oki A, Saida T, Yoshikawa H, Minami M. Diversity in size and signal intensity in multilocular cystic ovarian masses: New parameters for distinguishing metastatic from primary mucinous ovarian neoplasms. J Magn Reson Imaging. in press, 査読有 doi: 10.1002/jmri.24058.

(17) 吉川裕之:「HPV DNA テスト」産科と婦人科(増刊号)診断と治療社 79(suppl):121-125.2012.査読無

(18) 吉川裕之:「局所進行子宮頸癌のシスプラチン併用化学放射線療法に初めて優った臨床試験」 CRITICAL EYES 42:2, 2012. 査読無

(19) 吉川裕之:「子宮頸がんの発生-我が国および世界の動向-」 婦人科がん 日本臨牀社 70(増刊号 4):73-76,2012, 査読無

(20) 松本光司、紀 美和、小泉基生、平井康夫、吉川裕之:「HPV 核酸検出検査試薬「インベーダー®Cervista ®HPVHR」の評価」 医療と検査機器・試薬 宇宙堂八木書店 35(3):387-394, 2012, 査読無

(21) 近藤一成、吉川裕之:「HPVブロードペクトラム・ワクチンの開発」 産婦人科の実際 金原出版 62(3):315-321.2013. 査読無

(22) 監修 井上裕美、峯岸 敬、大場 隆、松崎利也、鈴木(堀田)眞理、緒方 勤、竹下俊行、三鴨廣繁、北村邦夫、若槻明彦、吉川裕之、深谷孝夫、林 保良、新倉 仁、小林浩、松井英雄、中原健次、苛原 稔、杉浦真弓、福富隆志、松村譲兒:病気がみえる Vol.9 メディックメディア 東京 2013 年 査読無

〔学会発表〕(計 13 件)

(1) 小宮春奈、小貫麻美子、加藤 敬、田中勝洋、吉川智之、櫻井 学、八木洋也、越智寛幸、水口剛雄、松本光司、佐藤豊実、吉川裕之:「子宮頸部最小偏倚型粘液性腺癌(MDA)と鑑別を要した分葉状頸管腺過形成(LEGH)の一例」 第 124 回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会 10 月 28 日.2012. 山梨

(2) 吉川裕之:「HPV ﾜｸﾁﾝと HPV 検査による子宮頸癌予防」 第 51 回日本臨床細胞学会秋期大会 11 月 10 日, 2012, 新潟
(3) 吉川裕之:ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ「子宮頸がん治療の近未来展望 化学療法への期待と縮小手術」第 50 回日本癌治療学会学術集会 10 月 25 日.2012 横浜
(4) Tanabe H, Kitagawa R, Shibata T, Saito M, Okamoto A, Takakura S, Sasaki H, Ochiai K , Yoshikawa H , Kamura T: Does paclitaxel plus carboplatin (TC) substitute for paclitaxel plus cisplatin (TP) in cervical cancer without prior platinum treatment? (subset analysis of Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0505). The 37th ESMO, September 28 – October 2, 2012, Vienna, Austria
(5) 喜多川 亮、勝俣 範之、柴田 大朗、中西 透、西村 貞子、西尾 真、高野 政志、佐藤 豊実、横田 治重、落合 和徳、紀川 純三、小林 裕明、金戸 啓介、吉川裕之、嘉村 敏治:「IVb 期・再発子宮頸癌に対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法と Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験(JCOG0505)」 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会 7 月 26 日～28 日.2012.大阪 A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVB or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). The 10th Annual Meeting of Japan Society of Medical Oncology.
(6) 志鎌あゆみ、佐藤豊実、新 夏樹、加藤 敬、道上大雄、吉川智之、越智寛幸、小貫麻美子、水口剛雄、松本光司、櫻井英幸、吉川裕之:「当院における子宮頸癌 4 期の治療成績」 第 52 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 7 月 19 日～21 日.2012.東京
(7) 吉川裕之:発表・座長「子宮頸部発癌における喫煙の関与とそのしくみ−子宮頸部前癌病変の消失・進展と喫煙との関連に関する総合解析−」 平成 23 年度助成研究発表会 7 月 18 日.2012.東京
(8) 吉川裕之:「子宮頸がんと HPV −ワクチンと HPV テスト−」 HPV ワクチンフォーラム 7 月 14 日.四日市(三重)
(9) 吉川裕之:「サーバリックス 海外、国内における最新の臨床試験結果」 第 1 回ワクチンフォーラム 6 月 24 日.東京
(10)中村優子、松本光司、島袋剛二、西出 健、永井公洋、佐藤豊実、沖 明典、吉川裕之:「コルポスコピー下生検の見逃しを減らすための前方視的研究」 第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 13 日～15 日.2012.神戸
(11)小貫麻美子、松本光司、越智寛幸、岡田智志、水口剛雄、佐藤豊実、沖 明典、吉川裕之:「CICIN2-3 治療後のフォローアップにおける HPV DNA 検査の有用性:メタアナリシス解析による検討」 第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 13 日～15 日.2012.神戸
(12)中尾砂里、松本光司、近藤一成、吉川裕之:「ヒトパピローマウイルス(HPV)16 型副キャプシド蛋白質L2 の交差性中和エピトープの解析:型共通 HPV ワクチンの開発を目指して」第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 13 日～15 日.2012.神戸
(13)松本光司、中村優子、島袋剛二、西出 健、永井公洋、佐藤豊実、沖 明典、吉川裕之:「LSIL・HSIL トリアージのための HPV タイピング検査の有用性」 第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 13 日～15 日.2012.神戸

6. 研究組織

(1)研究代表者
吉川 裕之(YOSHIKAWA HIROYUKI)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号:40158415

(2)連携研究者
佐藤 豊実(SATHO TOYOMI)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号:80344886

松本 光司(MATSUMOTO KOUJI)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号:30302714