様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

# 科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成　２７　年　　５　月　　７　日現在

機関番号：　１２１０２
研究種目：　挑戦的萌芽研究
研究期間：　2013～2014
課題番号：　２５６７０６９３

研究課題名（和文）子宮頸癌発生過程とHLAクラスIIアレルに関する研究

研究課題名（英文）Association between carcinogenesis of the cervix and HLA class II polymorphism.

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

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,800,000円

研究成果の概要（和文）：HLAクラスIIと子宮頸部発癌の関連を解明するために健常者341名、CIN1/2 591名、CIN3/子宮頸癌321名を横断的研究で比較し、CIN1/2 454名ではCIN 3進展についてコホート研究も行った。健常者・CIN1/2と比べて、DRB1*0901、DRB1*1302頻度はCIN3/子宮頸癌で有意に低かった（P=0.00001, P=0.006）。CIN1/2 454名のコホート研究では、10年間のCIN3への進展リスクは、DRB1*1302患者で有意に減少していた（3.2% vs.23.7%, P=0.03）。DRB1*1302はCIN3/子宮頸癌進展への予防効果を有する。

研究成果の概要（英文）：The aim was to investigate associations between HLA class II alleles and risks of cervical cancer in a Japanese population. A cross-sectional analysis for HLA association with cervical cancer included 1253 Japanese women: normal cytology (n=341), CIN1/2 (n=591), and CIN3 or invasive cervical cancer (n=321). Furthermore, the CIN1/2 cases were prospectively monitored to analyze cumulative probability of progression to CIN3. Compared with women with normal cytology or CIN1/2, DRB1*0901 and DRB1*1302 frequencies were significantly decreased among women with CIN3/ICC (P=0.00001 and P=0.006, respectively). Based on follow-up data of 454 women with CIN1/2, the risk of progression to CIN3 within the next 10 years was significantly reduced among DRB1*1302-positive women (3.2% vs. 23.7%, P=0.03),. CONCLUSION: By using cross-sectional and prospective study designs, we demonstrated the protective effect of the DRB1*1302 allele against progression to CIN3/ICC. 965

研究分野：　婦人科腫瘍学

キーワード：　子宮頸がん　ヒトパピローマウイルス（HPV）　ヒト白血球型抗原(HLA)

1. 研究開始当初の背景

子宮頸癌になりにくいHLA クラスIIアレルとしてDRB1*1302（約 10%に存在）は世界的に共通であるが、なりやすい HLA クラス II アレルはDRB1*1501, DRB1*1502, DQB1*03032 などは比較的普遍的であるものの、民族によって差がある。抗原提示細胞の細胞膜に提示されたHPV ペプチドと HLA クラス II 分子の複合体を認識してヘルパーT 細胞が誘導される。感染から発癌までのどの過程にHLA クラスIIアレルが関与するかが不明である。

2. 研究の目的

子宮頸癌患者および前癌病変（CIN）において、関連するHPV DNA 型の同定、HLA クラスIIアレルの同定を行い、HLAクラスIIアレルが感染、持続感染、CIN 発生、CIN 存続・進展、子宮頸癌発生のどの段階で関与するかを明らかにする。

3. 研究の方法

（1）CIN2、CIN3、子宮頸がん症例からのリンパ球、子宮頸部擦過細胞、血清のsampling：（吉川、研究協力者）；CIN1/2 のコホート研究の症例登録施設9施設（筑波大、東北大、癌研、慶応大、千葉大、近畿大、佐賀大、琉球大、東大）において、新たに全体として CIN2、CIN3、子宮頸がんからのリンパ球の sampling を行う。
（2）HLA クラスIIアレルの決定：（前田）；CIN1/2、CIN3、子宮頸がん症例のHLAクラスIIアレルの同定を追加する。HLA は genotyping で group-specific primers を用い、PCR 産物をSSCP および RFLP で同定する。
（3）HPV 型の同定：（吉川）；CIN2、CIN3、子宮頸がん症例においても HPV 型の同定を行う。HPV 型は、すべての子宮頸がん関連 HPV を高感度で検出できる consensus primer-mediated L1-PCR での PCR-RFLP 法を用いる。この PCR では 30 型以上の HPV DNA の検出および型決定が可能である。

4. 研究成果

日本人においてHLAクラスIIと子宮頸癌もしくはその前駆病変の関連について研究することを目的として、健常者 341 名、CIN1/2 患者 591 名、CIN3/子宮頸癌 321 名を含む 1253 名の日本人女性を対象として、横断的研究を行い、加えて、CIN1/2 患者のうち 454 名については、経過観察し、CIN 3 への進展とHLAクラスIIとの関連についてコホート研究も行った。結果は次のようになった。HLA クラス II アレル頻度は、健常者とCIN1/2 患者では同様であった。健常者およびCIN1/2 患者と比べて、DRB1*0901、DRB1*1302 の頻度は CIN3/子宮頸癌患者に比べて、有意に低かった（P=0.00001, P=0.006）。454 名の CIN1/2 患者の経過観察データからは、10 年間の CIN3 への進展リスクは、DRB1*1302 患者で有意に減少していた（3.2% vs. 23.7%, P=0.03）。DRB1*0901 など他の HLA クラス II アレルとは関連がなかった。横断的研究とコホート研究により、DRB1*1302 アレルが CIN3/子宮頸癌への進展を予防する効果を有することを示した。HLA クラスIIアレルはHPV 感染、HPV 持続感染、CIN 発生に関与するのではなく、CIN 進展および子宮頸がん発生の段階で関与していることを明らかにした。他の HLA クラス II と子宮頸癌との関連性については確認できなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計26件）

(1) 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, Yoshikawa H. Association between carotenoids and outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. Int J Clin Oncol, 2013, 18(6):1091-1101. 査読有 doi: 10.1007/s10147-012-0486-5.

(2) 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.

(3) 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, 2013, 131(4):e127-132. 査読有 doi: 10.1016/j.thromres.2013.01.027.

(4) 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,2013, 38(4):794-801. 査読有doi: 10.1002/jmri.24058.

(5) Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, Saito T, Kuzuya K, Nakanishi T, Yasugi T, Yaegashi N, Yokota H, Kodama S, Mizunoe T, Hiura M, Kasamatsu T, Shibata T, Kamura T. Phase III randomized controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery versus radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: A Japan Clinical Oncology Group trial

(JCOG 0102). Br J Cancer, 2013,108(10):1957-1963. 査読有 doi: 10.1038/bjc.2013.179.

(6) Akiyama-Abe A, Minaguchi T, Nakamura Y, Michikami H, Shikama A, Nakao S, Sakurai M, Ochi H, Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Yoshikawa H. Loss of PTEN expression is an independent predictor of favorable survival in endometrial carcinomas. Br J Cancer,2013, 109(6):1703-1710.査読有doi: 10.1038/bjc.2013.455.

(7) Eto T, Saito T, Shimokawa M, Hatae M, Takeshima N, Kobayashi H, Kasamatsu T, Yoshikawa H, Kamura T, Konishi I. Status of treatment for the overall population of patients with stage IVb endometrial cancer, and evaluation of the role of preoperative chemotherapy: A retrospective multi-institutional study of 426 patients in Japan. Gynecol Oncol, 2013, 131(3):574-580. 査読有 doi: 10.1016/j.ygyno.2013.08.036.

(8) Takano M, Ochi H, Takei Y, Miyamoto M, Hasumi Y, Kaneta Y, Nakamura K, Kurosaki A, Satoh T, Fujiwara H, Nagao S, Furuya K, Yokota H, Ito K, Minegishi T, Yoshikawa H, Fujiwara K, Suzuki M. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? Br J Cancer, 2013, 109(7):1760-1765. 査読有 doi: 10.1038/bjc.2013.521.

(9) Tasaka N, Matsumotoa K, Satoh T, Minaguchi T, Tanaka YO, Sakata A, Noguchi M, Yoshikawa H. Therapeutic effect of dienogest on adenosarcoma arising from endometriosis: a case report. Springerplus, 2013, 2;618. 査読有 doi: 10.1186/2193-1801-2-618.

(10) Ohara R, Michikami H, Nakamura Y, Sakata A, Sakashita S, Satomi K, Shiba-Ishii A, Kano J, Yoshikawa H, Noguchi M. Moesin overexpression is a unique biomarker of adenomyosis. Pathol Int, 2014, 64(3):115-122. 査読有 doi: 10.1111/pin.12148.

(11) Morikawa A, Ueda K, Takahashi K, Fukunaga M, Iwashita M, Kobayashi Y, Takechi K, Umezawa S, Terauchi F, Kiguchi K, Aoki D, Nomura H, Yoshikawa H, Satoh T, Jobo T, Fujiwara H, Takei Y, Kamoi S, Terao Y, Isonishi S. Pathology-oriented treatment strategy of malignant ovarian tumor in pregnant women: analysis of 41 cases in Japan. Int J Clin Oncol. 2014, 19(6):1074-1079. 査読有 doi: 10.1007/s10147 -014-0669-3.

(12) Noguchi R, Abe K, Hamada H, Ogura T, Obata M, Miyazono Y, Yoshikawa H. Outcomes of patients with prenatally diagnosed agenesis of the corpus callosum in conjunction with ventriculomegaly. Arch Gynecol Obstet. 290(2):237-242, 2014

(13) Konno R, Yoshikawa H, Okutani M, Quint W, Pemmaraju S, Lin L, Struyf F. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women: open follow-up of a randomised clinical trial up to four years post-vaccination. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2014, 10(7): 1781-1794. 査読有 doi: 10.4161/hv.28712.

(14) Matsumoto K, Yaegashi N, Iwata T, Ariyoshi K, Fujiwara K, Shiroyama Y, Usami T, Kawano Y, Horie K, Kawano K, Noda K, Yoshikawa H for MINT Study Group. Monitoring the impact of a national HPV vaccination program in Japan (MINT study): rationale, design and methods. Jpn J Clin Oncol, 2014 44(10):1000-1003.査読有 doi: 10.1093/jjco/hyu097.

(15) 16 Satoh T, Aoki Y, Kasamatsu T, Ochiai K, Takano M, Watanabe Y, Kikkawa F, Takeshima N, Hatae M, Yokota H, Saito T, Yaegashi N, Kobayashi H, Baba T, Kodama S, Saito T, Sakuragi N, Sumi T, Kamura T and Yoshikawa H. Administration of standard-dose BEP regimen (bleomycin + etoposide + cisplatin) is essential for treatment of ovarian yolk sac tumor. Eur J Cancer, 2015, 51(3):340-351.査読有 doi: 10.1016/j.ejca.2014.

(16) Takeshima K, Nabekura T, Nagamune K, Hamada H, Yoshikawa H, Shibuya A. Increased CD11b+Gr-1+ cell population in the placenta after infection with Toxoplasma gondii. Microbiology and Immunology, 2015, 59(2):95-98. 査読有 doi: 10.1111 /1348-0421.12225.

(17) Inoue-Toyoda M, Kato K, Nagata K, Yoshikawa H. Glucocorticoids facilitate the transcription from the human

cytomegalovirus major immediate early promoter in glucocorticoid receptor- and nuclear factor-I-like protein-dependent manner. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 458(1):180-185. 査読有 doi: 10.1016/j.bbrc.2015.01.091.

(18) Kato T, Takashima A, Kasamatsu T, Nakamura K, Mizusawa J, Nakanishi T, Takeshima N, Kamiura S, Onda T, Sumi T, Takano M, Nakai H; Saito T, Fujiwara K, Yokoyama M, Itamochi H, Takehara K, Yokota H, Mizunoe T, Takeda S, Sonoda K, Shiozawa T, Kawabata T, Honma S, Fukuda H, Yaegashi N, Yoshikawa H, Konishi I, Kamura T. Clinical tumor diameter and prognosis of patients with FIGO stage IB1 cervical cancer (JCOG0806-A). Gynecol Oncol 2015, 137(1):34-39. 査読有 doi: 10.1016/j.ygyno.2015.01.548.

(19) Ebina Y, Yaegashi N, Katabuchi H, Nagase S, Udagawa Y, Hachisuga T, Saito T, Mikami M, Aoki Y, Yoshikawa H. Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) guidelines 2011 for the treatment of uterine cervical cancer. Int J Clin Oncol, 2015, 20(2):240-248. 査読有 doi: 10.1007/s10147-015-0806-7.

(20) Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nishimura S, Ushijima K, Takano M, Satoh T, and Yoshikawa H. Paclitaxel plus Carboplatin Versus Paclitaxel plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial (JCOG0505), J Clin Oncol, 査読有 in press. doi: 10.1200/JCO.2014.58.4391

(21) Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, Nishide K, Nozue A, Shimabukuro K, Endo S, Nagai K, Oki A, Morishita Y, Noguchi M, Yoshikawa H. Optimizing biopsy procedures during colposcopy for women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. Int J Clin Oncol, 査読有 in press. doi: 10.1007/s10147-014-0739-6

(22) Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, Nishide K, Nozue A, Shimabukuro K, Endo S, Nagai K, Oki A, Ochi H, Morishita Y, Noguchi M, Yoshikawa H. HPV genotyping for triage of women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. Int J Clin Oncol, 査読有 in press. doi:10.1007/s10147-015-0789-4

(23) Sakurai M, Satoh T, Matsumoto K, Michikami H, Nakamura Y, Nakao S, Ochi H, Onuki M, Minaguchi T, Yoshikawa H. High pretreatment plasma D-dimer levels are associated with poor prognosis in patients with ovarian cancer independently of venous thromboembolism and tumor extension. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(4):593-598. 査読有 doi: 10.1097/IGC.0000000000000415.

(24) Satoh T, Onda T, Tsuda H, Kanato K, Kimura A, Kaba H, Shibata T, Fukuda H, Konishi I, Kamura T, Yaegashi N and Yoshikawa H. A non-randomized verification study regarding selection of fertility-sparing surgery for patients with epithelial ovarian cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1203. Jpn J Clin Oncol, 査読有 in press. doi: 10.1093/jjco/hyv032

(25) Arimoto T, Kawana K, Adachi K, Ikeda Y, Nagasaka K, Tsuruga T, Yamashita A, Oda K, Ishikawa M, Kasamatsu T, Onda T, Konishi I, Yoshikawa H, Yaegashi N. Minimization of curative surgery for treatment of early cervical cancer: A review. Jpn J Clin Oncol, 査読有 in press. doi: 10.1093/jjco/hyv048

(26) Tanaka YO, Okada S, Satoh T, Matsumoto K, Saida T, Minami M, Yoshikawa H. Uterine cervical cancer volumetry using T2- and diffusion-weighted MR images in patients treated by primary surgery and neoadjuvant chemotherapy. Acta Radiol. 査読有 in press. doi: 10.1177/0284185115579077

〔学会発表〕(計9件)

1. 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)L2 タンパク質の交差性中和エピトープの解析」 第66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2014 年 4 月 18 日-20 日.東京
2. 澤田美由紀、吉川裕之、野田起一郎、田中宜之、Erin Moeller, Michael Ritter, Oliver Bautista, Joshua Chen, Alain Luxembourg.:「新規 9 価 HPV L1 ウイルス様粒子ワクチンの 16～26 歳女性における有効性及び免疫原性」 第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 7 月 17 日-19 日,2014.栃木
3. 田中宜之、吉川裕之、野田起一郎、澤田美由紀、Erin Moeller, Michael Ritter, Oliver Bautista, Joshua Chen, Alain Luxembourg.:

「新規 9 価 HPV L1 ウイルス様粒子ワクチンの 16～26 歳女性における安全性及び忍容性」 第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 7 月 17 日-19 日,2014.栃木

4. 吉川裕之:「子宮頸癌と HPV -本邦でのワクチン接種開始まで-」 第 2 回臨床研究教育ｾﾐﾅｰ 7 月 25 日,2014,仙台(東北大学)
5. Onuki M, Matsumoto K, Nakao S, Sakurai M, Ochi H, Minaguchi T, Satoh T, Yoshikawa H. Human papillomavirus (HPV) testing for women treated for CIN2/3 predicts recurrent or residual diseases: a systematic review. The 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society November 8-11, 2014, Melbourne, Australia,
6. 吉川裕之:「子宮頸癌以外の HPV 疾患と HPV ワクチン」 東京都医師会主催 日本医師会生涯教育講座, 2014 年 4 月 25 日. 東京
7. 吉川裕之:「子宮頸癌予防ワクチンについて」 茨城県産婦人科医会学術講演会 第 2 回茨城県小児科医会学術講演会,2014 年 5 月 16 日,2013.土浦
8. 吉川裕之:「HPV ワクチンと HPV 検査で子宮頸癌を予防しよう」 第 119 山形県産婦人科集談会 2013 年 5 月 25 日,山形
9. 吉川裕之:「HPV 関連腫瘍と HPV ワクチン」 つくば市ﾜｸﾁﾝﾌｫｰﾗﾑ 2013 年 6 月 5 日.つくば

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)研究分担者

前田 平生(MAEDA HIROO)
埼玉医科大学・医学部・教授
研究者番号:30134597