

平成24年12月

森裕美 学位論文審査要旨

主 査 梅 北 善 久
副主査 山 元 修
同 林 一 彦

主論文

Association of Merkel cell polyomavirus infection with clinicopathological differences in Merkel cell carcinoma

(メルケル細胞ポリオーマウイルス感染の有無はメルケル細胞癌の臨床病理学的相違と相関する)

(著者：森（檜垣）裕美、桑本聡史、岩崎健、加藤雅子、村上一郎、長田佳子、佐野仁志、堀江靖、吉田雄一、山元修、足立香織、難波栄二、林一彦)

平成24年 Human Pathology 43巻 2282頁～2291頁

参考論文

1. Association of Merkel cell polyomavirus infection with morphologic differences in Merkel cell carcinoma

(メルケル細胞ポリオーマウイルス感染の有無はメルケル細胞癌の形態学的相違と相関する)

(著者：桑本聡史、檜垣裕美、金井亨輔、岩崎健、佐野仁志、長田佳子、加藤郁、加藤雅子、村上一郎、堀江靖、山元修、林一彦)

平成23年 Human Pathology 42巻 632頁～640頁

学 位 論 文 要 旨

Association of Merkel cell polyomavirus infection with clinicopathological differences in Merkel cell carcinoma

(メルケル細胞ポリオーマウイルス感染の有無はメルケル細胞癌の臨床病理学的相違と相関する)

近年、稀な皮膚癌であるメルケル細胞癌 (MCC) のゲノム上に、新種のポリオーマウイルスであるメルケル細胞ポリオーマウイルス (MCPyV) が高率に組み込まれていることが明らかになった。MCCのうちMCPyV陽性例と陰性例の相違については議論があるが、いくつかの報告では予後、生物学的特徴に違いがある可能性が示唆されている。著者らはこれまでにMCC症例をMCPyV陽性例／陰性例の2群に分け、MCPyV感染がMCCの形態的相違と相関することを初めて報告したが、本研究では、臨床的特徴・予後、細胞周期関連タンパク質の免疫染色、*p14ARF*遺伝子プロモーター領域の高メチレーションの有無、*TP53*がん抑制遺伝子の変異とMCPyV感染との相関について検討した。

方 法

実験は本学の倫理審査委員会の承認の下、附属病院および近隣各機関で採取されたMCC26例 (MCPyV陽性20例、陰性6例) を用いて行った。各症例の年齢、性別、腫瘍部位、腫瘍の大きさ、ステージ、初期治療、再発・転移の有無、転帰について臨床データを調査した。免疫染色にて細胞周期関連タンパク質p63、p53、MDM2、p14ARF、RBの発現を調べた。*p14ARF*遺伝子プロモーター領域のメチレーション状態はメチル化特異的PCRを用いて調べた。*TP53*がん抑制遺伝子の変異はダイレクトシーケンス法でエクソン4～9について検索した。以上の結果がMCPyV陽性例と陰性例の間で有意差がみられるかどうかをFisherの直接確率検定で解析した。予後に関してはlog-rank検定を行った。

結 果

MCPyV陰性例では疾患特異的生存期間、全生存期間ともに陽性例と比べて有意に予後が悪かった (疾患特異的生存期間 $P=0.008$ 、全生存期間 $P=0.021$)。興味深いことに、MCPyV陽性の1例では、生検後に病変が自然消褪していた。年齢、性別、腫瘍部位、腫瘍の大きさ、ステージ、初期治療、再発・転移の有無については有意差がなかった。免疫染色では、p53

はMCPyV陰性例で (P=0.0005)、RBはMCPyV陽性例で (P=0.0003) それぞれ有意に発現が強くみられた。*p14ARF*遺伝子プロモーター領域の高メチレーションの有無は2群間で有意差はなかった。*TP53*がん抑制遺伝子の変異の有無は2群間で有意差はみられなかった。しかし、紫外線によっておこる突然変異のパターンとして知られる“UV signature mutation”以外の変異である“non-UV signature mutation”については、MCPyV陰性例で有意に多くみられた (P=0.036)。

考 察

本研究ではMCPyV陽性例と陰性例との間で、予後、細胞周期関連タンパク質のRBおよびp53の免疫染色での発現、*TP53*がん抑制遺伝子のnon-UV signature mutationの頻度について違いがみられた。これは両群間で臨床病理学的、生物学的な差異があることを示唆し、予後、細胞周期関連タンパク質の発現についてはSihtoらの報告 (Clin Cancer Res、2011) と概ね同様の結果であった。最近の知見では、MCPyV-large T抗原 (LT) がRBタンパク質を阻害する事がMCCの発癌に関与することが示唆されている。一方、MCCに組み込まれたMCPyVは変異によりMCPyV-LTのp53結合部位を欠くとの報告があり (Shudaら、Proc Natl Acad Sci USA、2008)、p53の腫瘍化への関与は少ないのではないかと考えられている。MCPyV陽性例と陰性例にわけて*TP53*がん抑制遺伝子の変異について検討した報告は少なく、特に紫外線によっておこる突然変異のパターンについて検討した報告は過去にない。Sihtoらはエクソン5～9を検索し、MCPyV陽性例では全例に変異がなく、陰性例では11/23例にみられたと報告している。本研究ではエクソン4～9について調べ、UV signature mutationの頻度についても検討した。MCPyV陰性例では免疫染色でのp53発現の頻度が高いことに加え、*TP53*がん抑制遺伝子のnon-UV signature mutationが多くみられた。MCPyV陽性例では腫瘍化にMCPyV感染によるRB発現が大きな役割を果たしているのに対して、MCPyV陰性例では*TP53*がん抑制遺伝子の異常を含めたより複雑な発癌機序の関与が示唆される。

結 論

MCCにおいて、MCPyV陽性例と陰性例の間には、予後、細胞周期関連タンパク質のRBおよびp53の免疫染色での発現、*TP53*がん抑制遺伝子のnon-UV signature mutationの頻度について有意な相違があることが示された。2群間の間に臨床病理学的、生物学的な違いがあり、異なる発癌機序によって腫瘍化することが示唆された。