

## 学位論文審査の結果の要旨

平成 29 年 1 月 16 日

審査委員	主査	上野 正樹			印
	副主査	杉元 幹史			印
	副主査	村尾 孝見			印
願出者	専攻	分子情報制御医学	部門	分子腫瘍学	
	学籍番号	13D732	氏名	小椋 聖子	
論文題目	Investigation of the possible cytopathological effect of human papillomavirus infection on p16 <sup>INK4a</sup> overexpressed urothelial carcinomas of the bladder in the urine.				
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 ・ <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)				
<p>〔要旨〕</p> <p>近年、膀胱癌における HPV 感染について数多くの研究が行われているが、その発癌性については未だ十分な証拠は得られていない。本研究は HPV 陽性尿路上皮癌と HPV 陰性尿路上皮癌の細胞診像を比較し、HPV 感染による腫瘍細胞の形態学的変化の有無を明らかにすることを目的とし行った。</p> <p>対象は膀胱原発尿路上皮癌と診断された 63 名の組織標本 91 検体とその術前尿細胞診 76 検体とした。方法はホルマリン固定パラフィン包埋組織標本を用いて HPV 感染の代理マーカーとされる p16 タンパクの免疫染色を行い、過剰発現を呈した症例に対し、in situ hybridization (ISH) 法にて HPV-DNA の検出を行った。この結果に基づき、HPV-DNA 陽性症例と陰性症例に分類し、それぞれの術前尿細胞診において、腫瘍細胞の有無と細胞像（背景所見、出現形式、細胞の多形性、クロマチンパターン、核小体の有無、細胞質の境界と性状）を比較した。また子宮頸部擦過細胞診で HPV 感染を示唆するとされる細胞所見の有無を術前尿細胞診において検索した。</p> <p>p16 タンパクの免疫染色において過剰発現を示した症例は 29 検体、31.9%であった。このうち ISH により HPV-DNA を検出できたのは 11 検体、12.1%であった。HPV-DNA 陽性症例は全例、integrated パターンであった。HPV-DNA 陽性症例と陰性症例の術前尿細胞診に出現する腫瘍細胞の所見および HPV 感染を示唆する細胞所見の出現率には相違は認められず、統計学的有意差も認められなかった。</p> <p>膀胱尿路上皮癌の組織標本において HPV-DNA を検出することができたが、HPV-DNA 陽性症例と陰性症例の尿細胞診像には統計学的有意差は認められなかった。この結果により尿路上皮癌の発癌の本質には関与しない可能性も示唆された。</p>					

平成 29 年 1 月 16 日に行われた学位論文審査委員会においては、以下に示す様々な質疑応答が行われたが、それぞれに対して適切な回答が得られた。

1. 膀胱癌における HPV 感染と予後の関係
2. p16 陰性症例で ISH を用いて HPV-DNA 陽性となる頻度
3. 非腫瘍性上皮に HPV 感染のある可能性
4. 子宮は扁平上皮、膀胱は尿路上皮なので上皮の違いは今回の結果に関連があるか
5. p16 タンパクの過剰発現が初発・再発間で有意差がみられた理由
6. E2F の検出は行ったか
7. Integrate pattern, Episomal pattern は HPV のどのような状態を指すのか
8. 膀胱粘膜への HPV の感染経路はどう考えるか
9. コイロサイトーシスは観察されなかったのか、コイロサイト様細胞との違いは何か
10. 子宮頸癌との違いはどう考えているか

本論文は膀胱尿路上皮癌における HPV 感染が尿細胞診像に影響を与えるかについて研究したものであり、HPV 感染の有無により腫瘍細胞、非腫瘍細胞の形態学的所見に差異がみられないことを明らかにした。膀胱尿路上皮癌において HPV 感染が細胞形態にあたる影響が子宮頸部扁平上皮病変のそれとは異なることを示唆した点で意義があり、本審査委員会では審査員全員一致して博士（医学）論文に相応しいものと判断し、合格とした。

以上

掲載誌名	Journal of Cytology & Histology	第 4 巻, 第 6 号
(公表予定) 掲載年月	2015年 6月 on line published	出版社(等)名 OMICS PUBLISHING GROUP

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。