

(52)

氏名(生年月日)	ミツ 三	イシ 石	ツヨシ 剛
本籍			
学位の種類	博士(医学)		
学位授与の番号	乙第1780号		
学位授与の日付	平成9年9月19日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)		
学位論文題目	The presence of mucosal human papillomavirus in Bowen's disease of the hands (手指のボーエン病における粘膜型ヒト乳頭腫ウイルスの存在)		
論文審査委員	(主査) 教授 川島 眞 (副査) 教授 笠島 武, 鈴木 英弘		

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)は現在70型以上の遺伝子型が確認されており, 各々の塩基配列の相同性から皮膚型, 疣贅状表皮発育異常症型, 粘膜型に大別され, 良性病変ばかりでなく, 悪性病変の発生に関与することが示されている。

ボーエン病は表皮内癌と位置付けられるが, 外陰部に生じたボーエン病と HPV の関連は以前より認識されており, 種々の分子生物学的解析から, なかでも HPV 16DNA が主として外陰部ボーエン病の病変から検出され, 病因学的に重要な役割を担っているとされている。ところが他部位に生じたボーエン病と HPV の関連の報告は少なく, 手指に生じたボーエン病での HPV の検出例が少数報告されているのみである。そこで本研究では手指のボーエン病と HPV の関連性があるか否かを免疫組織学および分子生物学的にさらに検討した。

#### 〔対象および方法〕

手指のボーエン病12例の生検材料を対象とした。切除標本の一部は直ちに $-80^{\circ}\text{C}$ に凍結させ, 後日, 全 DNA を抽出し, PCR 法, シークエンス反応, Southern blot 法による検討で HPV DNA の検出と型の同定を試みた。残りの標本はホルマリン固定後パラフィン包埋し, HE 染色で光顕的に観察し, 免疫組織学的には抗パピローマウイルス抗体を用いて ABC 法で染色し, HPV 粒子抗原の存在を検索した。さらに PCR 法,

Southern blot 法による検討で HPV 陽性例については, パラフィン切片を用い, HPV DNA の局在を *in situ* hybridization 法により検討した。

#### 〔結果〕

免疫組織学的に HPV 粒子抗原が検出しえた例はみられなかったが, PCR 法, シークエンス反応, Southern blot 法による検討で12例中8例(66.7%)に HPV DNA が検出された。また検出された遺伝子型は16, 31, 54, 58, 61, 62, 73型 DNA であり, 全て粘膜型 HPV 遺伝子であった。HPV 陽性例について *in situ* hybridization 法による検討では7例中6例(85.7%)に角層内または有棘層中層から上層の腫瘍細胞の核に一致して陽性所見を認めた。

#### 〔考察〕

本研究での解析から手指のボーエン病12例中8例と高率に HPV DNA が認められ, 検出された型は16型 DNA をはじめ, 多種類に及んだ。これらのウイルス遺伝子は主として婦人科領域の疾患, すなわち膺上皮内癌, 子宮頸部上皮内癌および子宮頸癌の病変から検出される粘膜型の HPV であり, high risk 群または intermediate risk 群と呼称され, 発癌因子として考えられている。よって粘膜型の HPV 遺伝子が手指のボーエン病においても, その発症の因子として重要な役割を担っているものと推察された。

#### 〔結論〕

本邦において粘膜型の HPV が手指のボーエン病の

発症に重要な因子として関わっていることが示唆された。

## 論文審査の要旨

本研究では、手指に生じたボーエン病とヒト乳頭腫ウイルス (HPV) の関与を検索するために、抗パピローマウイルス抗体を用いた免疫組織学的検討と PCR 法, シークエンス反応, Southern blot 法, *in situ* hybridization 法などの DNA 解析を行った。その結果, 免疫組織学的に HPV 抗原は検出されなかったが, DNA 解析で HPV-16, -31, -54, -58, -61, -62, -73 DNA などの通常は子宮頸部と膣部の異形成, 上皮内癌ないし癌病変に検出される, high risk または intermediate risk 群の HPV DNA が高率に手指のボーエン病の病変から検出された。手指のボーエン病の発症に粘膜型の HPV が因子の一つとして重要な役割を果たしていることを示唆する, 意義ある研究と評価される。

### 主論文公表誌

The presence of mucosal human papillomavirus in bowen's disease of the Hands (手指のボーエン病における粘膜型ヒト乳頭腫ウイルスの存在)  
Cancer Vol 79 No 10, 1911-1917頁(1997年5月15日発行) 三石 剛, 佐多徹太郎, 松倉俊彦, 岩崎琢也, 川島 眞

### 副論文公表誌

- 1) Apocrine cystadenoma arising on the ear (耳に生じたアポクリン汗嚢腫). J Permatol 23(8) : 583-584 (1996) 三石 剛, 乃木田俊辰, 川島 眞
- 2) ヒトパピローマウイルスと皮膚悪性腫瘍. 臨床医 21(12) : 32-36 (1995) 三石 剛, 川島 眞
- 3) Novel streptococcal impetigo of the face in atopic dermatitis (アトピー性皮膚炎患者の顔面に生じたレンサ球菌性膿痂疹). Eur J Dermatol 5(8) : 740-741 (1995) 三石 剛, 檜垣祐子, 神 久美, 川島 眞
- 4) 指に生じた集簇性 clear cell hidradenoma. 臨皮 49(6) : 457-460 (1995) 三石 剛, 乃木田俊辰, 川島 眞
- 5) Psoriasiform sarcoidosis with ulceration (皮膚潰瘍を伴い, 乾癬様皮疹を呈したサルコイドーシス). Int J Dermatol 31(5) : 339-340 (1992) 三石 剛, 乃木田俊辰, 川島 眞