

## 14.子宮頸癌におけるメルケル細胞ポリオーマウイルス検出の試み

今城雅之<sup>1)</sup>、橋田裕美子<sup>1)</sup>、根本由以子<sup>1)</sup>、小栗啓義<sup>2)</sup>、前田長正<sup>2)</sup>、降幡睦夫<sup>3)</sup>、深谷孝夫<sup>2)</sup>、  
大畑雅典<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>高知大学医学部微生物学講座、<sup>2)</sup>高知大学医学部産科婦人科学講座、<sup>3)</sup>高知大学医学部病理学講座

### 1. 研究の背景と目的

メルケル細胞ポリオーマウイルス (MCPyV) は2008年に米国のメルケル細胞癌と呼ばれる皮膚癌の8割で発見され、ウイルスゲノムが染色体に組み込まれ、腫瘍関連タンパク質を持つことなどからポリオーマウイルス初の癌ウイルスであることが示唆されている。その後、MCPyVは欧州諸国のメルケル細胞癌でも高頻度で検出され、本邦では55~79%の頻度で見つかっている。一方、最近の国外の研究動向からメルケル細胞癌以外の腫瘍でMCPyVの検出報告が増加している。我々はこの点に注目し、これまでに本邦における皮膚扁平上皮癌 (SCC) でMCPyV陽性例について報告した。本研究では、1) 主な組織型をSCCとすること 2) メルケル細胞癌と組織学的に近似した神経内分泌癌の好発部位であること 3) 性的接触により感染する可能性があること、などから子宮頸癌に注目しMCPyVの関与を調べることを目的とした。

### 2. 方法

検体には64例の子宮頸癌パラフィン包埋標本を用いた。組織学的内訳はSCC 48症例、腺癌 (AC) 16症例であった。MCPyVゲノムの検出は、組織切片から抽出したDNAを鋳型として、腫瘍タンパク質のlarge T (LT) 抗原とVP1カプシドタンパク質の遺伝子領域を標的とした2種類のプライマーを用いたPCR法で行った。増幅産物はゲル精製により回収し、ダイレクトシーケンス法で塩基配列を解析した。MCPyV陽性例については、ヒトパピローマウイルス (HPV) 遺伝子の汎用的増幅が可能なGP5+/GP6+プライマーを用いたPCR産物のダイレクトシーケンス法でHPVのタイピングを行った。LT抗原の検出はLT抗原に対する市販のマウスモノクローナル抗体と分与で入手したウサギポリクローナル抗体を用いた免疫染色で行った。本研究の実施にあたり、高知大学医学部倫理委員会の了承を得た。

### 3. 結果

PCRの結果、LT領域での陽性例は、SCCが48例中8例、ACが16例中1例、VP1領域での陽性例は、SCCが48例中2例、ACが16例中3例となり、累計でSCCが48例中9例、ACが16例中4例となった。遺伝子解析の結果、VP1領域での塩基配列の違いが3つのMCPyV陽性AC間で認められ、144番目のAが1例でT、166番目のTが1例でC、190番目のGが2例でA、219番目のAが2例でG、263番目のCが2例でGにそれぞれ変異していた。免疫染色の結果、LT抗原の特異的シグナルはSCCとAC共にMCPyV陽性例のみで認められ、多くは癌細胞の核に局在して観察された。HPVのタイピングの結果、9つのMCPyV陽性SCC例のうち、16型HPVが6例、31型HPVが1例、58型HPVが2例で、また4つのMCPyV陽性AC例のうち、16型HPVが2例、18型HPVが2例で検出され、すべて高リスク型HPVであった。

### 4. まとめ

今回、本邦における子宮頸癌でMCPyV陽性例を初めて見出した。陽性率については、SCCは19%、ACは25%となり組織型での大きな差異は認められなかった。これらの検出頻度は以前明らかとした皮膚SCCと類似していた。MCPyVの塩基配列の違いは少なくとも3つの変異株の存在を示しており、

子宮頸癌での MCPyV の遺伝的多様化が示唆された。子宮頸癌の発症には HPV が密接に関係するとされているが、SCC と AC の MCPyV 陽性例からも例外なく高リスク型 HPV が検出された。同時に MCPyV LT 抗原の発現が癌細胞の核で確認できたことから、MCPyV の発癌機序が子宮頸癌において発揮されていることが支持され、MCPyV が HPV による子宮頸癌の癌化にコファクターとして働いている可能性が示唆された。