

第114回日本病理学会総会コンパニオンミーティング (9)
日本婦人科病理学会

子宮頸部扁平上皮内病変の病理診断チュートリアル
Basics of pathological diagnosis of
endocervical squamous intraepithelial lesion

座長

川上史 (琉球大学大学院 医学研究科 細胞病理学講座)
岩本雅美 (獨協医科大学医学部 病理学講座)

アンケート・ハンドアウト

矢野光剛 (大分大学 産科婦人科学講座)

1

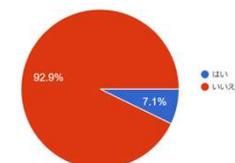
事前アンケートについて

- 講義で解説される 5 例の子宮頸部生検
- 様々な年代の病理医 28 名

病理診断の経験年数
28 件の回答

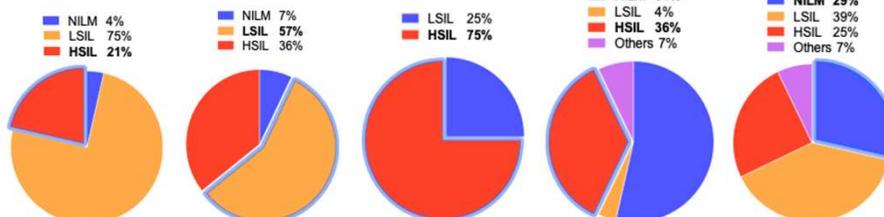
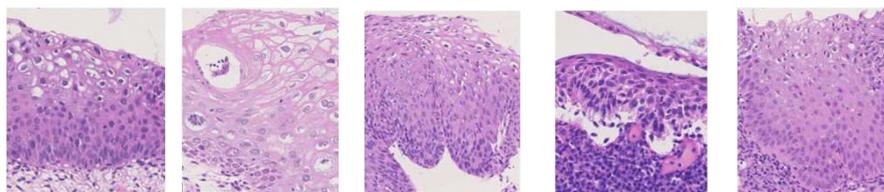


日本婦人科病理学会員ですか
28 件の回答



2

症例 1 症例 2 症例 3 症例 4 症例 5



※太字/水色アウトラインが出題者が正答と定義した選択肢

3

事前アンケートWSI閲覧手順

- URL (<http://133.95.89.120/nz/connect/home>)
- ユーザーID、パスワードを入力

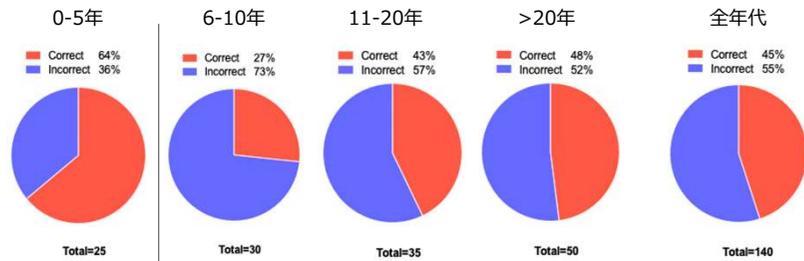
ID JSGYP2025APR

PW jsgyp-sendai

- フォルダ (Browse Images) ⇒ 「JSGYP2024DEC」
⇒ バーチャルスライドが閲覧できます

4

経験年数ごとの正答率

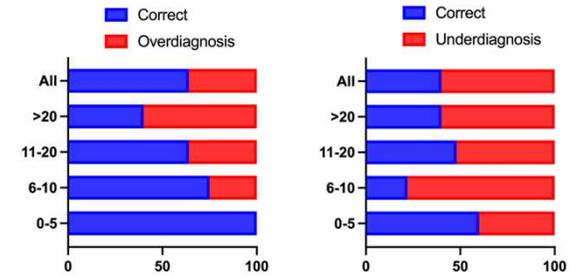


経験年数が多い方が正答率が低い傾向であった(p=0.03)。

5

Overdiagnosis vs Underdiagnosis

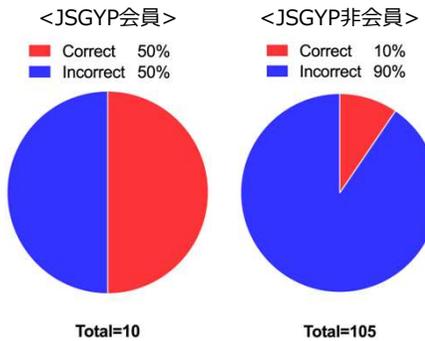
※OverdiagnosisはNILM/LSILをHSIL以上、UnderdiagnosisはHSILをNILM/LSILの回答と定義した。



Underdiagnosisが多い傾向がみられた。

6

日本婦人科病理学会へ是非、ご入会を！！



正答率の低い経験年数6年以上
の中でJSGYP会員は正答率が
有意に高かった(p=0.003)。

7

8

講演1. NILMとLSIL、LSILとHSILの鑑別

演者：美山 優 先生 (埼玉医科大学 国際医療センター 病理診断科)

講演2. HSILのバリエーション

演者：森谷 鈴子 先生 (滋賀医科大学 医学部附属病院 病理診断科)

講演3. p16の理解を深める—基本の再確認と話題の動向—

演者：外岡 暁子 先生 (公益財団法人がん研究会 がん研究所病理部)

9

講演1. NILMとLSIL、LSILとHSILの鑑別

美山 優 先生 (埼玉医科大学 医学部 国際医療センター 病理診断科)

学歴

2013(平成25)年3月 群馬大学医学部医学科 卒業
2019(平成31)年3月 東京大学大学院医学系研究科病因病理学専攻博士課程 修了

職歴

2013(平成26)年4月 東京大学医学部附属病院初期臨床研修プログラム (臨床研修医)
2015(平成27)年4月 国家公務員共済組合連合会虎ノ門病院病理診断科 医員
2016(平成28)年4月 東京大学医学部附属病院病理部 病院診療医
2019(平成31)年4月 東京大学医学部 人体病理学・病理診断学 助教
2020(令和2)年4月 埼玉医科大学 国際医療センター病理診断科 助教
2024(令和6)年4月 同 講師

10

講演2. HSILのバリエーション

森谷 鈴子 先生 (滋賀医科大学 医学部附属病院 病理診断科)

1994 京都府立医科大学 医学部 卒業
1994-1995 滋賀医科大学 病理学第一講座 大学院 (1996.3 同中退)
1996-2001 滋賀医科大学 病理学第一講座 助手
1999-2000 メリーランド大学 病理学講座自費留学(Dr. Steven G Silverberg's lab.)
2001-2003 済生会滋賀県病院 病理科 医長
2003-2015 国立病院機構 名古屋医療センター 病理診断科
2015- 滋賀医科大学 医学部附属病院 病理診断科 准教授

11

講演3. p16の理解を深める—基本の再確認と話題の動向—

外岡 暁子 先生 (公益財団法人がん研究会 がん研究所病理部)

学歴

1999年 札幌医科大学医学部医学科卒業
2006年 札幌医科大学大学院医学研究科卒業 (病理学第一講座)

職歴

聖路加国際病院 内科、病理診断科
がん・感染症センター都立駒込病院 病理科
札幌医科大学医学部附属病院 病理部
関東労災病院 病理診断科
がん・感染症センター都立駒込病院 病理科
2019年より公益財団法人がん研究会 がん研究所病理部 勤務
(2025年4月より主任研究員)

12

NILM,LSIL,HSILの鑑別

埼玉医科大学国際医療センター病理診断科
美山優

13

本日の内容

- LSIL – Condylomaの異型を再確認 –
- HSIL – LSIL・NILMとの鑑別ポイント –
- NILMのバリエーション –
- 生検検体で悩んだら、、、深切り標本も大切

症例①

症例⑤

症例②

14

Pathogenesis of LSIL

- 80-90%は一過性感染
- 66-90%はhigh-risk HPVが検出
 - 30-50%はp16 block (+)
 - p16 block (+) → LSIL vs HSILは形態で評価

Huang et al., Mod Pathol 2016
Wang et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004
Zhang et al., Int J Cancer 2007
Hariri and Oster et al., Int J Gynecol Pathol 2007
Darragh et al., Arch Pathol Lab Med 2012

15

Morphology of LSIL

- 常に1/3の異型はmildである (重要!!!)
- 上皮の肥厚
 - Papillomatosis
 - Acanthosis
 - Parakeratosis
 - Hyperkeratosis
- 中表層での多核、核腫大、クロマチン増量、しかし細胞質も広い
- 核分裂像は許容される (異型核分裂像は×)
 - WHO「significant mitotic activityは下1/3に限局」
LSILのessential diagnostic criteriaに記載
- Koilocytosis (E4蛋白が細胞骨格を歪め、空洞化)

16

Variants of LSIL

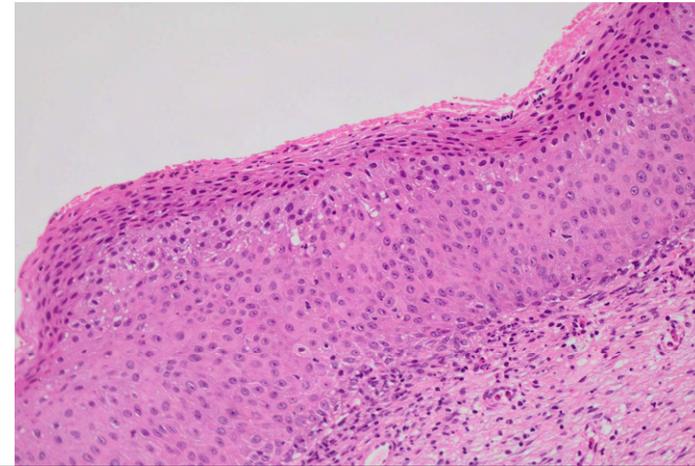
- Condyloma planum / Flat condyloma High-risk HPV
 - 軽度の肥厚、平坦病変、koilocytosis (+)

- 下1/3に軽度異型上皮、koilocytosis (-)
Fu et al. Int Gynecol Pathol 1988

- Condyloma acuminatum Low-risk HPV
 - Spiked condyloma (* コルポスコピーの所見)
 - 顕著な上皮肥厚、乳頭状間質
 - Immature condyloma/papillary immature metaplasia
 - Koilocytosisが不明瞭な場合
 - Papillary HSILやpapillary SCCとの誤認に注意

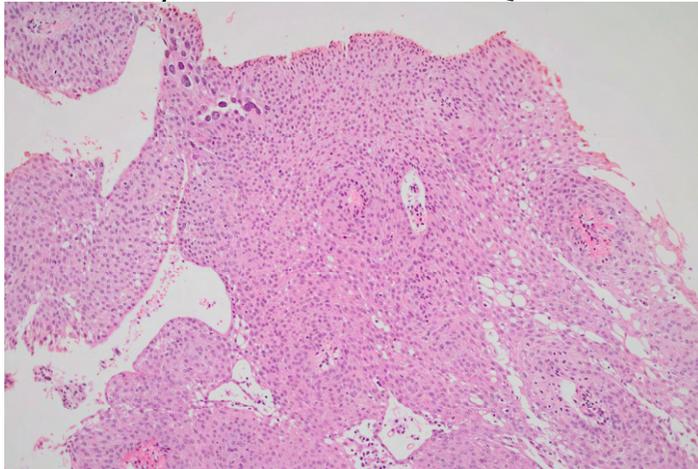
17

Flat condyloma



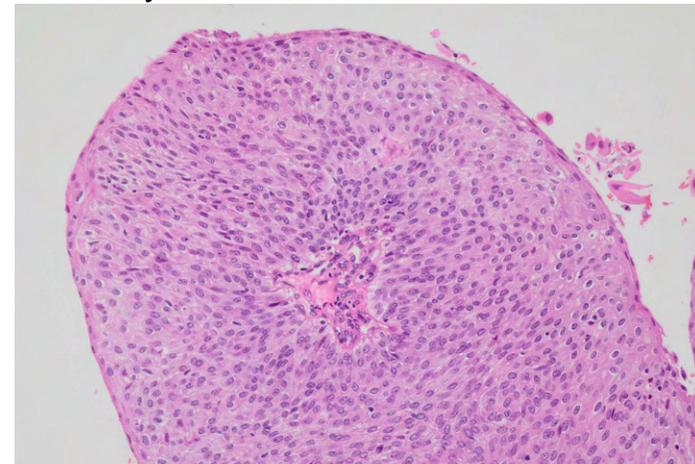
18

Condyloma acuminatum その1



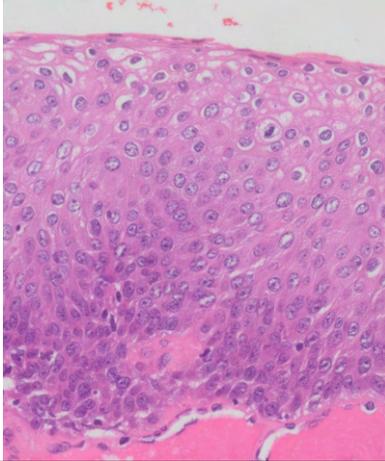
19

Condyloma acuminatum その2



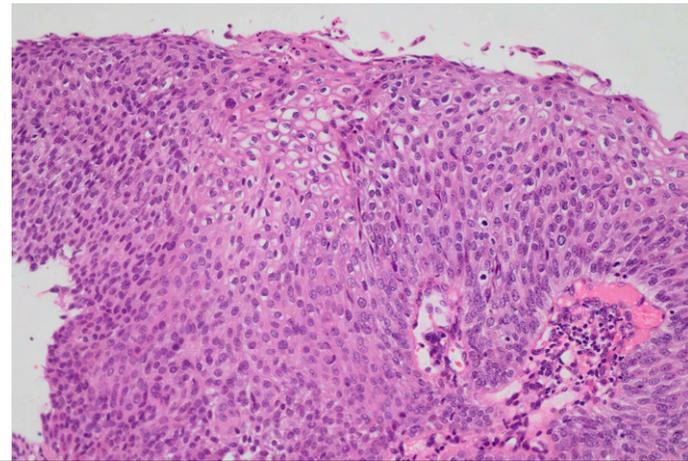
20

Condyloma acuminatum その3



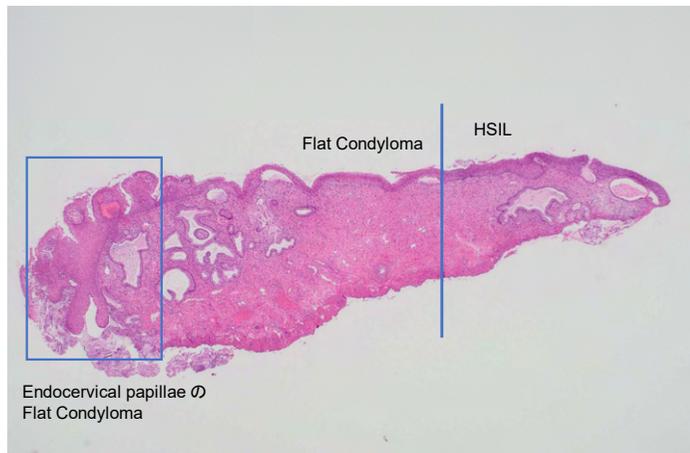
21

Condyloma acuminatum その4

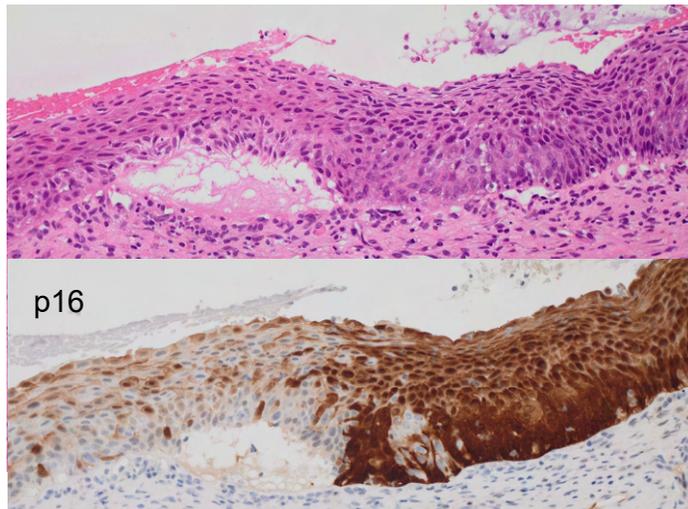


22

Flat Condyloma + HSIL

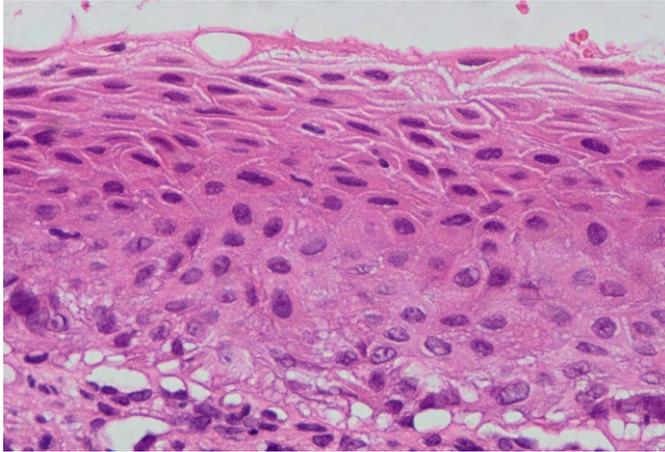


23



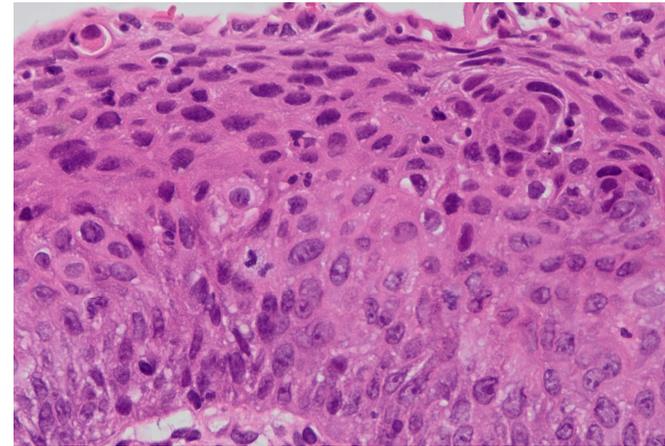
24

Flat Condyloma



25

HSIL



26

Pathogenesis of HSIL

- 浸潤癌へのリスクが高い腫瘍性病変
- 一部は自然消退、特にCIN2では生検の影響も?
Nasiell et al., Obstet Gynecol 1983
- 細胞周期に関わるE7 蛋白が宿主pRBを不活化
→ 異常増殖・不死化→ 変異蓄積・ゲノム不安定
- p16発現との関連は外岡先生のご講義をお楽しみに、、、
- 多くはウイルスgeneが宿主核にintegrate→ゲノム不安定
- 宿主核に組み込まれず (エピゾーム状態)、ウイルスプロモーターのメチル化→E7など蓄積→ゲノム不安定

Sciffman et al., Nat Rev Dis Primers 2016
TCGA, Nature 2017

27

Atypical mitotic figure (AMF)



- Atypical/abnormal mitosis/mitotic figure
- 異型/異常核分裂(像)

- AMFとaneuploidy (異数体)は強く相関

Nasiell et al., Obstet Gynecol 1983

- LSIL vs HSILの良い指標

Richart et al., Obstet Gynecol 1990

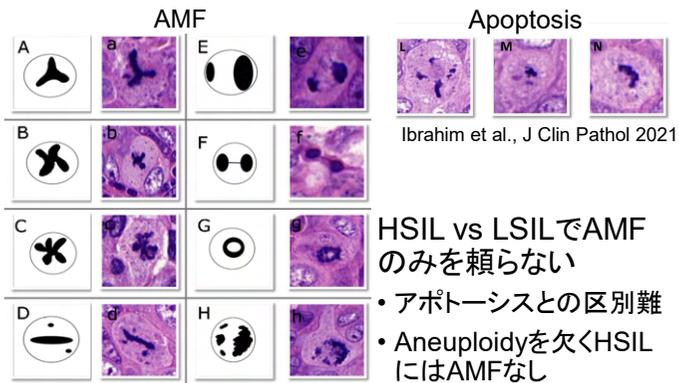
- 臓器横断的に癌細胞のゲノム不安定性と相関

Lengauer et al., Nature 1998



28

Atypical mitotic figure (AMF) と mimicker



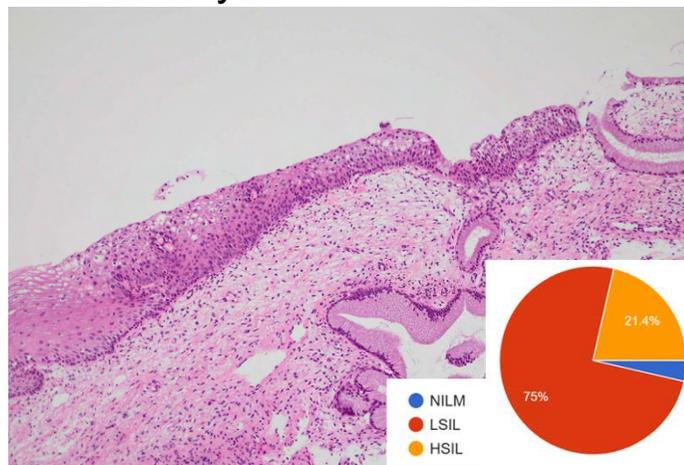
29

Morphology of HSIL

- Atypical mitotic figure (AMF)
- WHO「mitotic activityが2/1より上」
HSIL/CIN2 essential diagnostic criteriaに記載
- 核の重なり、極性の乱れ
- 核形不整、核縁肥厚、N/C増加
- これらが基底側1/3に限局していてもHSIL/CIN2
- variationは森谷先生のご講演をお楽しみに、、、

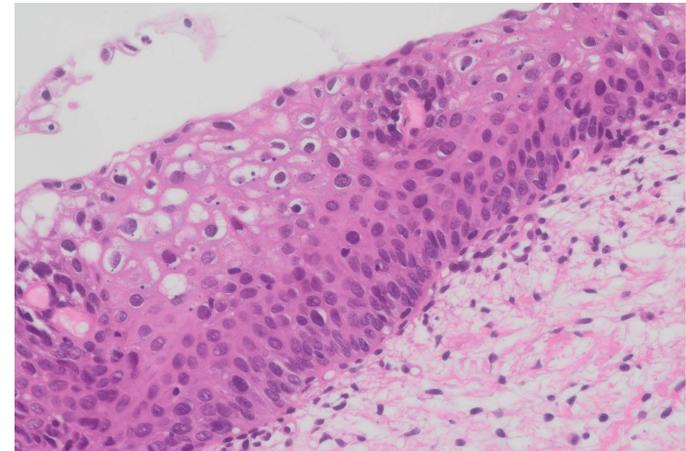
30

症例① 43 y.o.

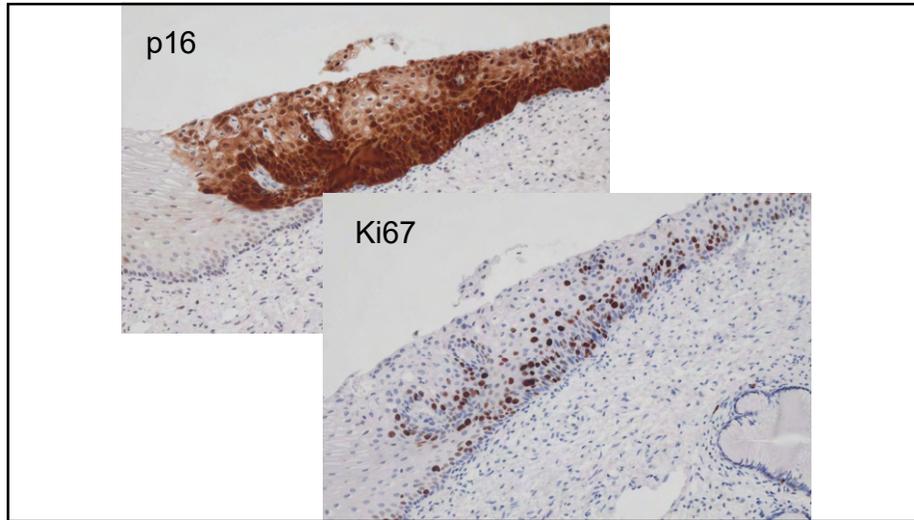


31

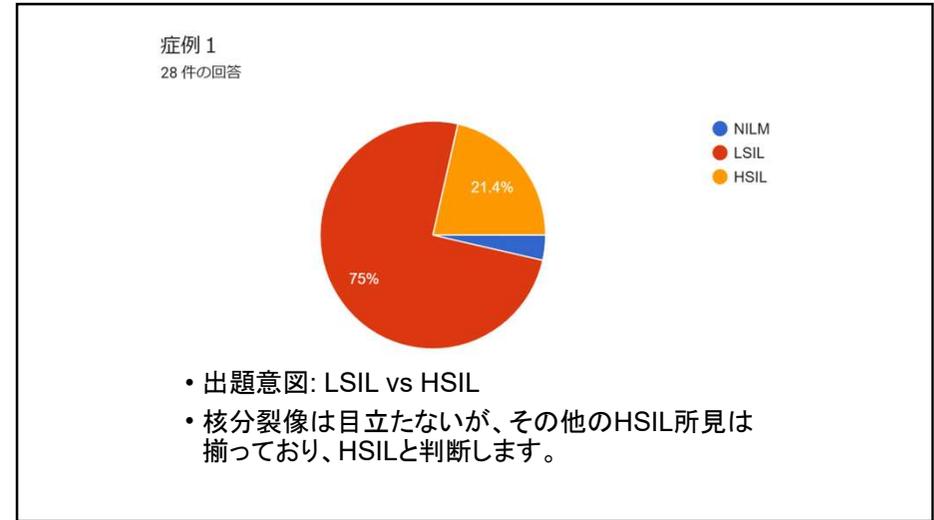
核の重なり、極性の乱れを下1/2に認める



32



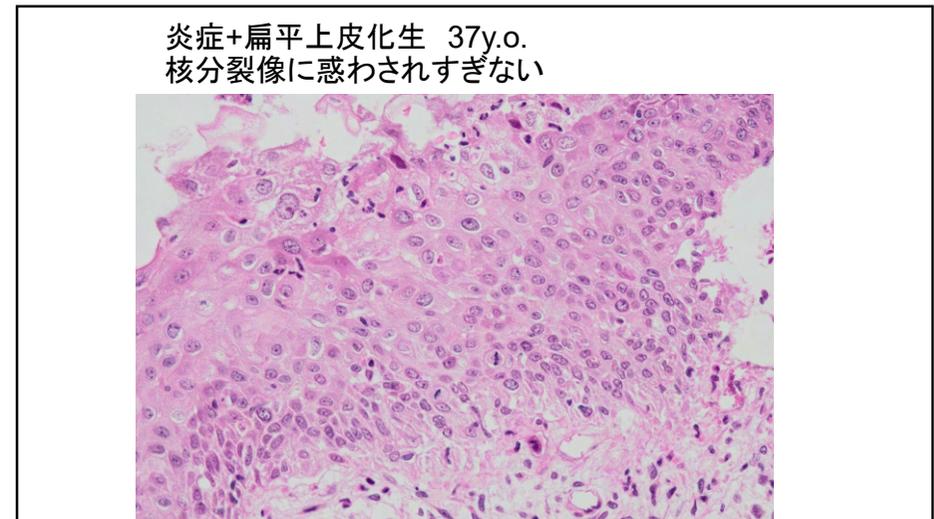
33



34

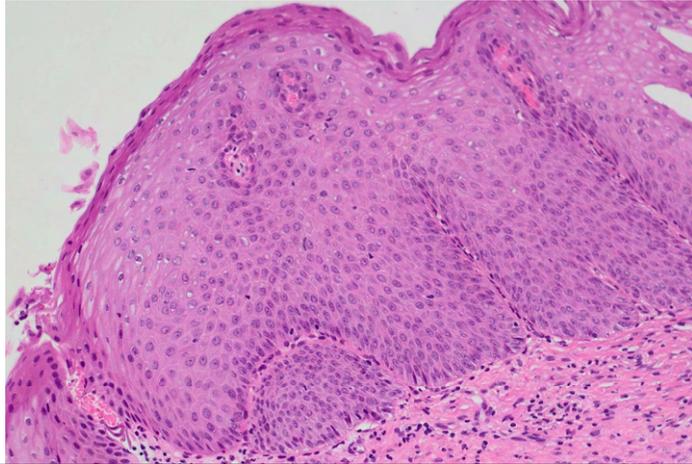
- ### Variants of NILM
- 炎症
 - 扁平上皮化生
 - 成熟...
 - 未熟...
 - 予備細胞過形成
 - 萎縮
 - 移行(尿路)上皮化生
 - 偽コイロサイトーシス
 - 萎縮でも化生でも起きうる

35



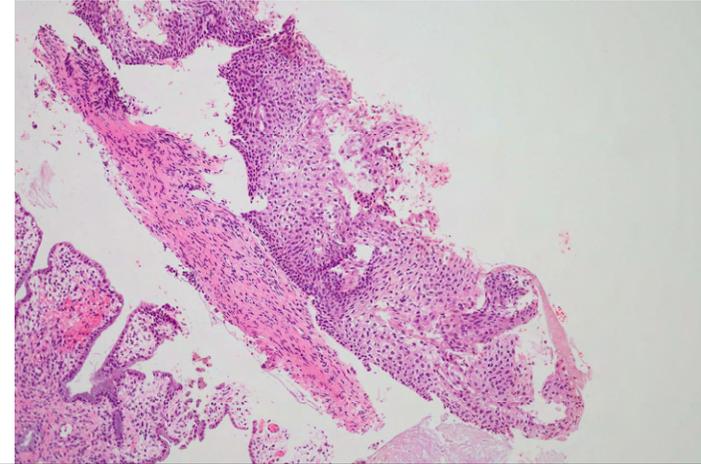
36

扁平上皮化生+錯角化 22 y.o.



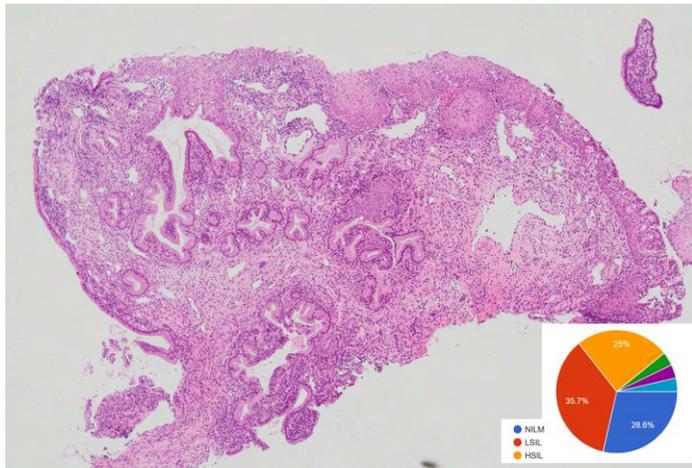
37

萎縮、偽コイロサイトーシス 68y.o.

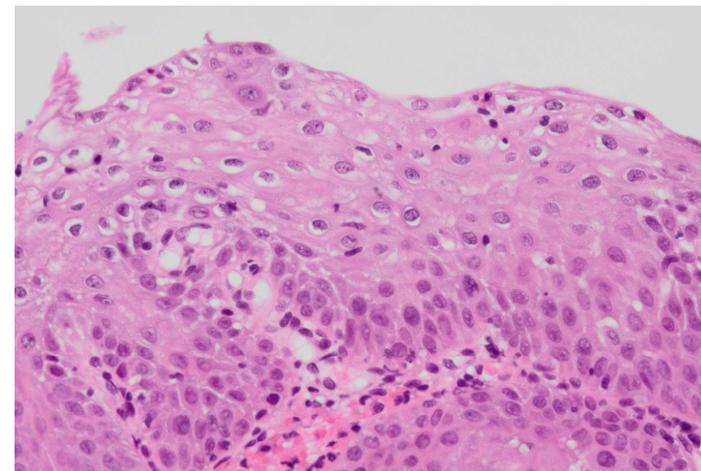


38

症例⑤ 34 y.o.



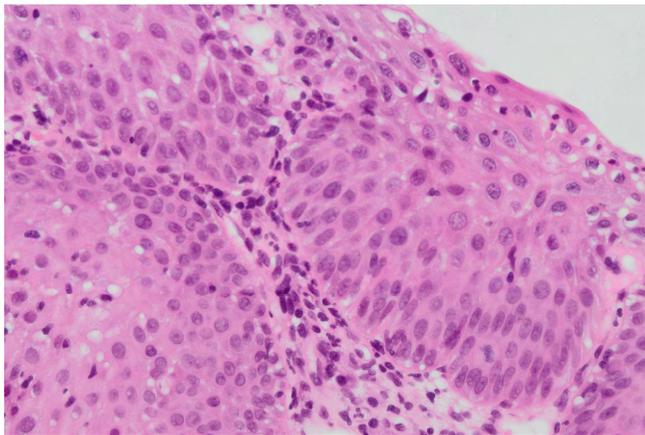
39



40

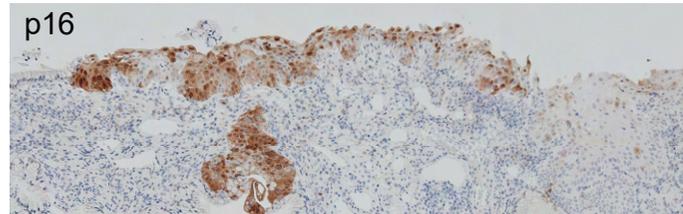
NILM

扁平上皮化生 + 炎症 + 偽コイロサイトーシス

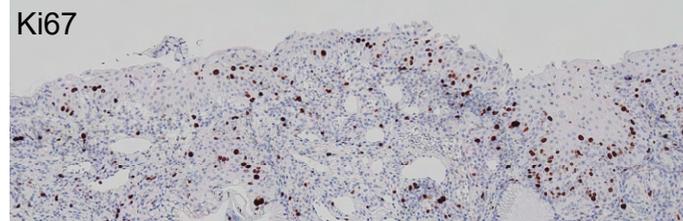


41

p16

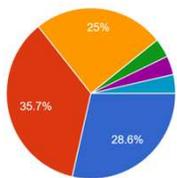


Ki67



42

症例 5
28 件の回答

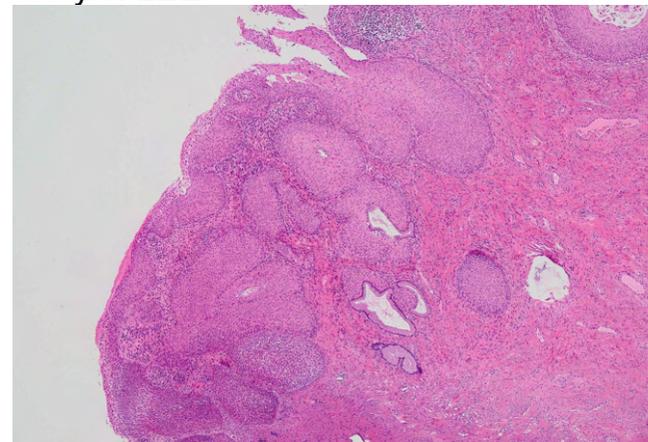


- NILM
- LSIL
- HSIL
- LSIL (HPV infection) 6割 NILM 4割
できればKi-67 見て決めたい
- LSIL and AIS
- HPV関連上皮内腺癌 (SMILE) が鑑別
上位に上がる。扁平上皮内病変もLSIL-
HSILも完全に否定できていない。免疫
染色と合わせて評価・診断確定したい...

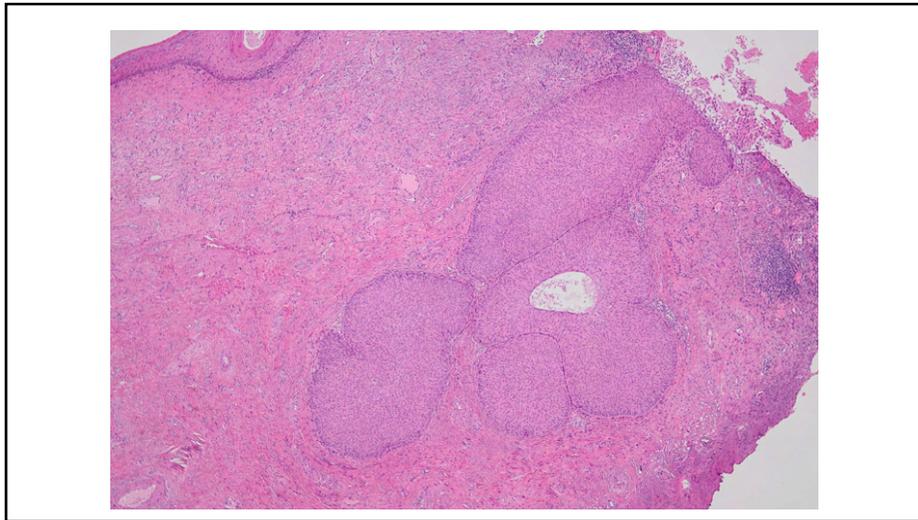
出題意図: NILM vs LSIL
HEだけでHSILの診断を避けたい症例でした
High-risk HPV RNAscope® 陰性

43

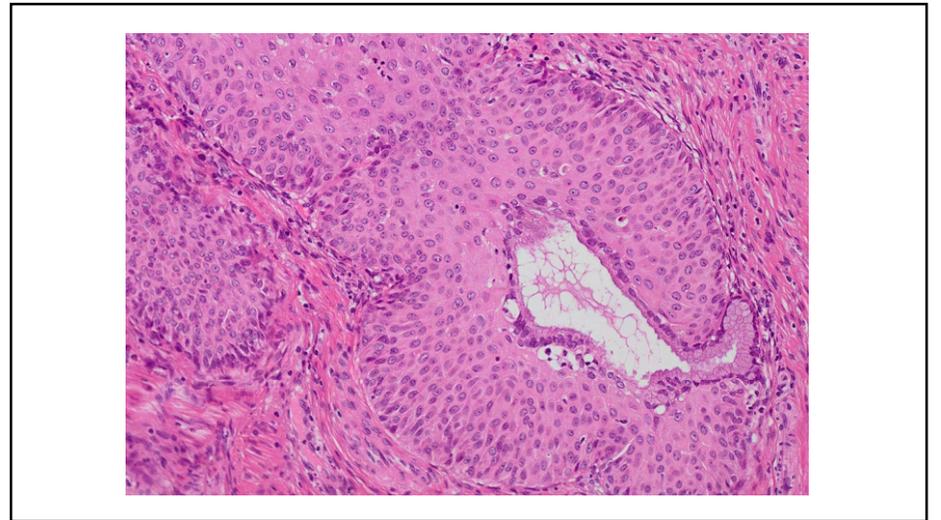
Glandular involvement ??
50 y.o. LEEP



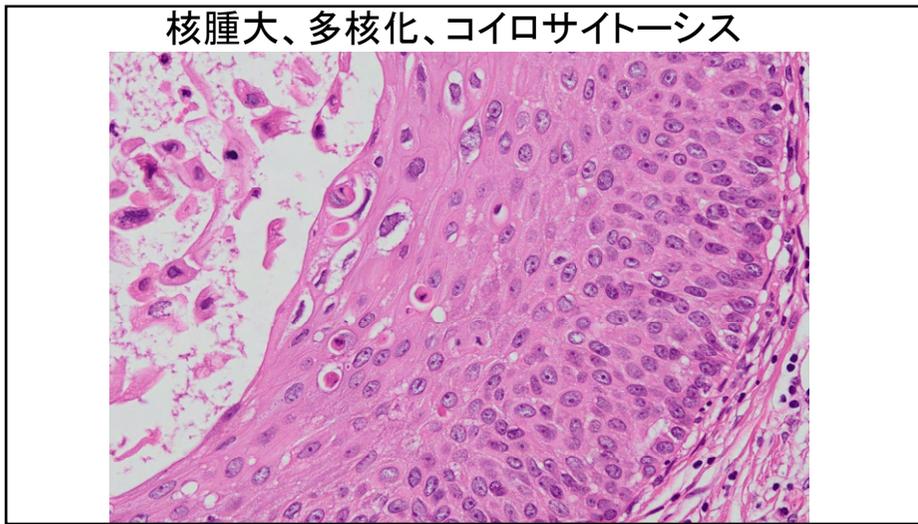
44



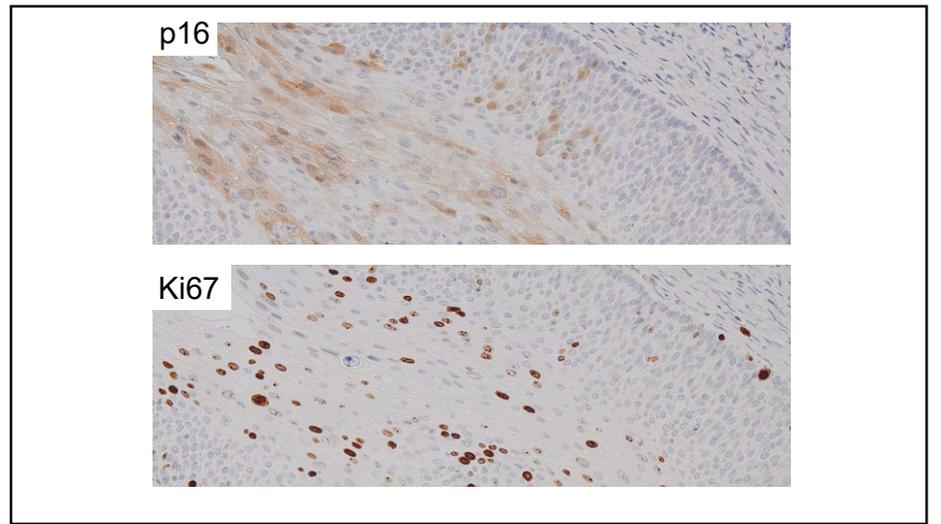
45



46



47



48

50 y.o. LEEP
Glandular involvement ??
→ LSIL

- 派手な扁平上皮化生+HPV感染

病歴

- HPV testingでLow-risk HPV検出
- Condyloma acuminatum の診断で数回の冷凍凝固歴があるも、再発を繰り返し、LEEP

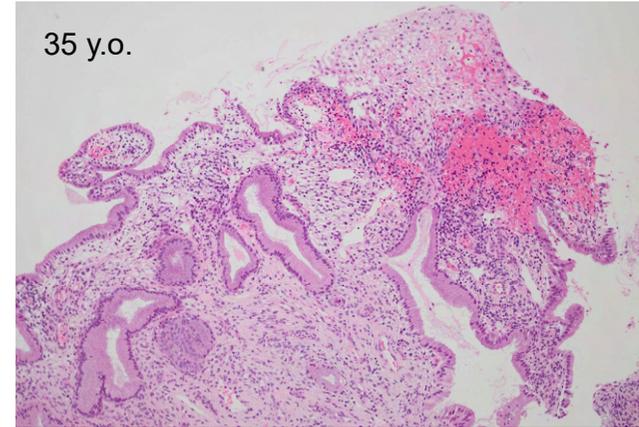
経過

- その後1年間再発なく、紹介元へ

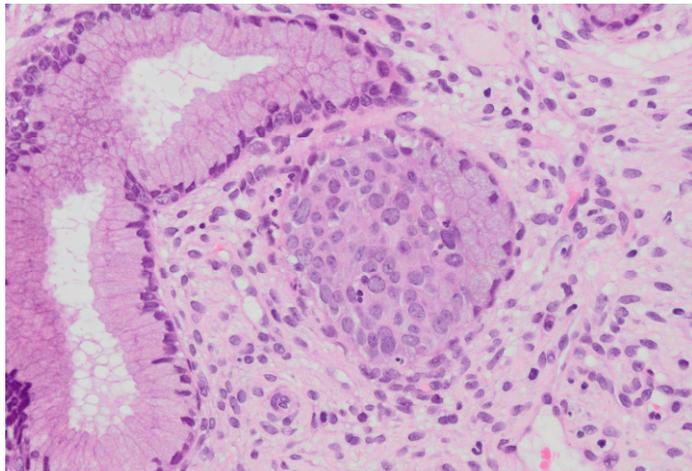
49

生検検体で悩んだら...深切り標本も大切

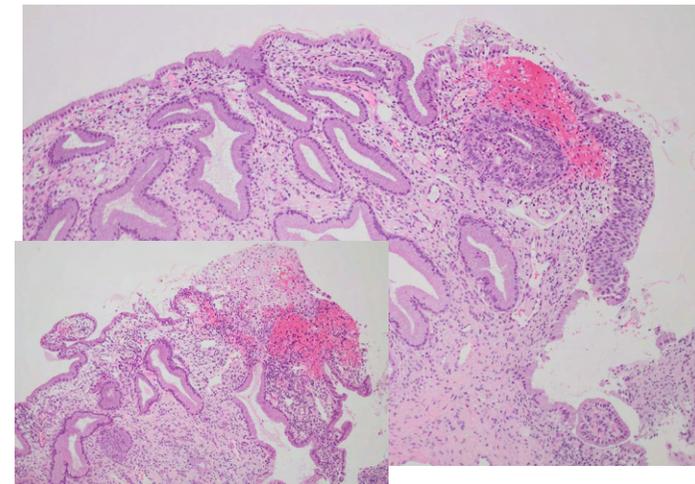
35 y.o.



50

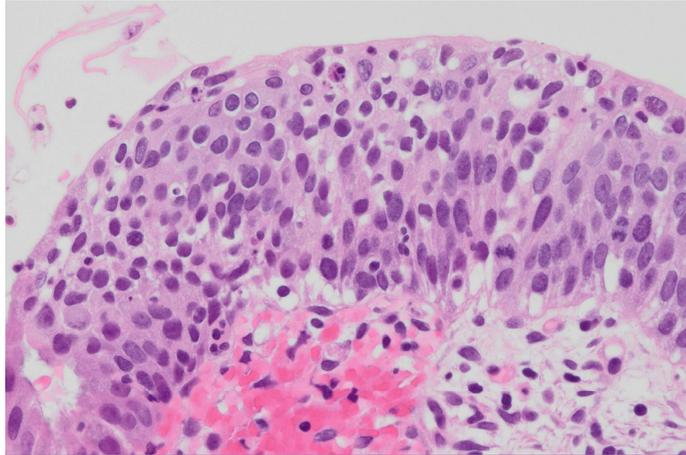


51



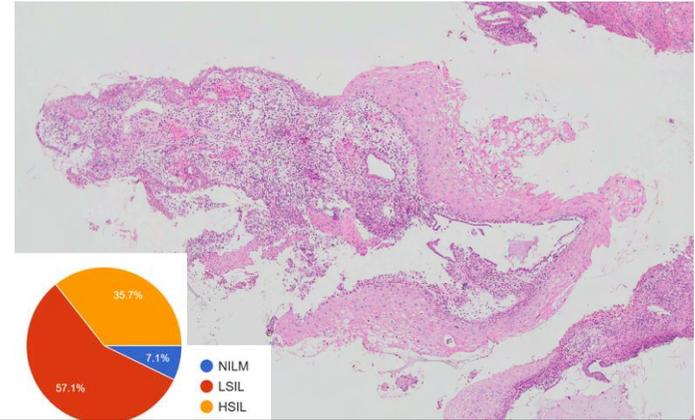
52

HSIL



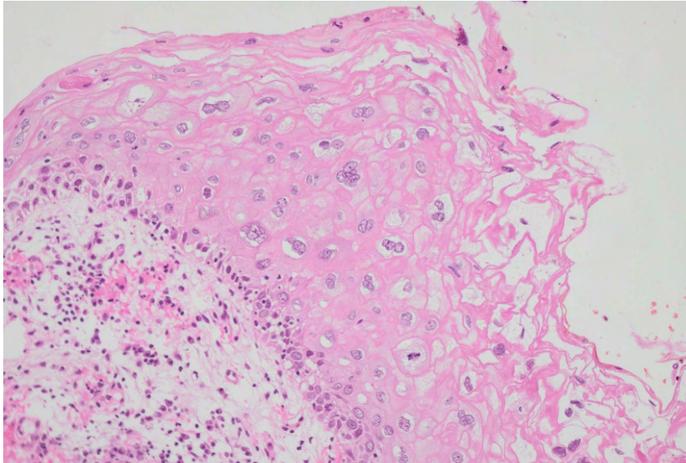
53

症例② 35 y.o.
LSILとして出題した(が・・・)



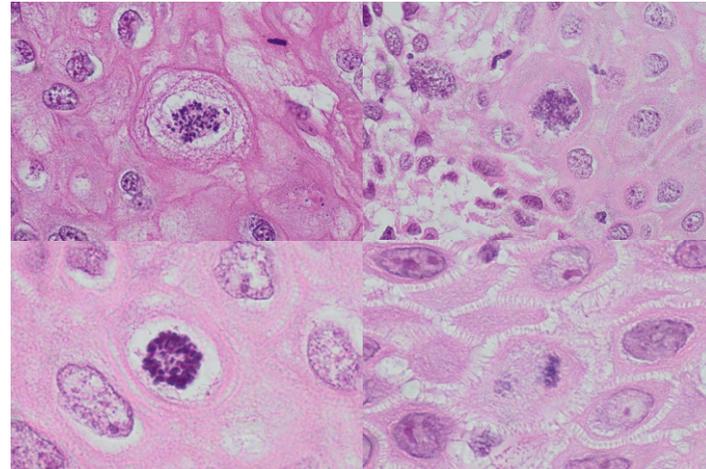
54

多核細胞、核分裂像、アポトーシス像



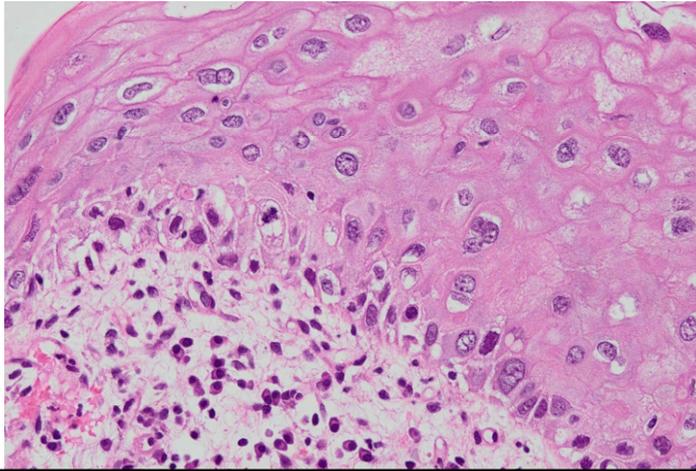
55

症例② 観察された核分裂像



56

傍基底層の核異型もmild ではない?

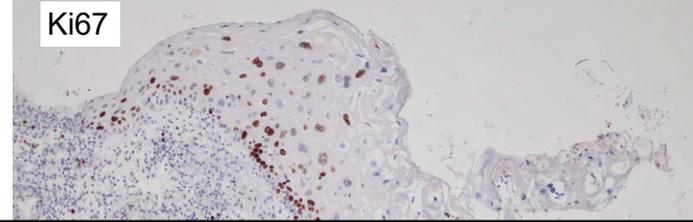


57

p16

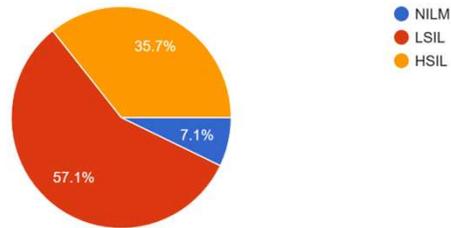


Ki67



58

症例 2
28 件の回答



- 出題意図: SILだけどどっち! ?
- 会場の皆さまにぜひご意見を、、、

59

私なりの見方

CIN2 vs CIN3
表層分化があるかどうか
病変の大きさ
迷ったらアンダーに (特に若年)

- LSIL vs NILM
 - 錯角化
 - コイロサイトーシス
 - クロマチン増加、核腫大、2核、分葉核 (中～表層)
 - 基底側1/3の軽度異型 (難)
- LSIL vs HSIL
 - 異型核分裂像
 - 核の重なり、極性の乱れ
 - 核形不整、核縁肥厚、N/C増加
- 修飾NILM vs HSIL
 - LSIL vs HSILの所見

細胞診

細胞診 >
p16, Ki67 免疫組織化学

p16, Ki67 免疫組織化学
> 細胞診

重要度

60

参考図書

- Thomas C. Benign Diseases of the Cervix. & Precancerous lesion of the cervix. In: Kurman RJ. editor. Pathology of the Female Genital Tract. 7th ed. New York, Springer-Verlag; 2019.p. 193-313
- Herrington, et al. Tumors of the uterine cervix. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours, Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. pp. 336–46. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). <https://publications.iarc.fr/592>.
- 安田政実・矢野光剛, 扁平上皮系腫瘍; SIL/CINと鑑別を要する病変, 安田政実・三上芳喜. 子宮頸癌 第2版. 文光堂, 26-35, 50-7
- 中原知美, HPV感染による腫瘍発生機構; 清川貴子, 子宮頸部扁平上皮病変; 笹島ゆう子, 子宮頸部腫瘍性病変と鑑別の必要な病変, 笹島ゆう子・大石善丈. 子宮I-子宮頸部-病理と臨床. 文光堂, 1131-39, 1157-64.

61

62

63

64

HSIL のバリエーション

滋賀医科大学医学部附属病院 病理部
森谷 鈴子

65

本講義の内容

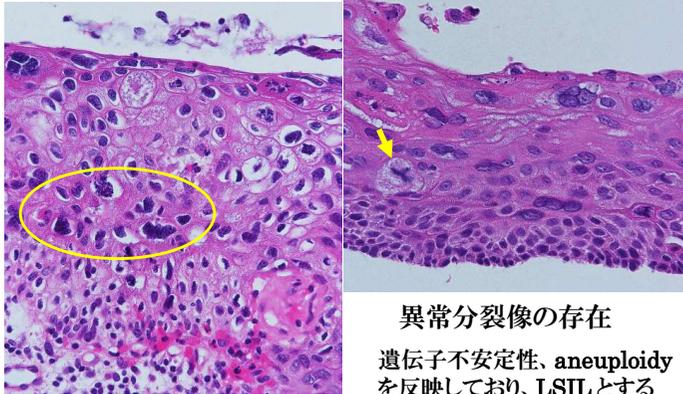
1. HSIL resembling LSIL
2. Thin HSIL
3. Papillary HSIL
4. Keratinizing HSIL
5. Pleomorphic HSIL

- underdiagnosis
- poor reproducibility (inter/intraobserver)
- interpretation of p16

細胞診で過剰診断されやすい

66

LSIL 類似のHSIL

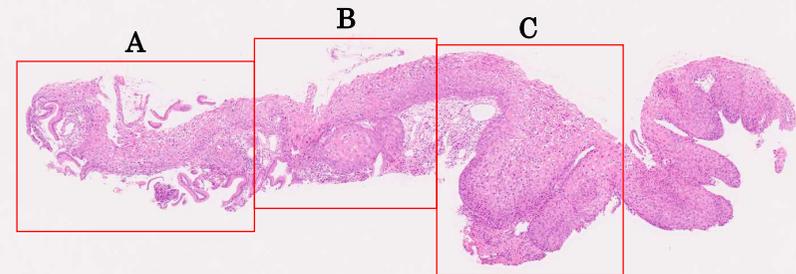


基底側1/3に高度の異型

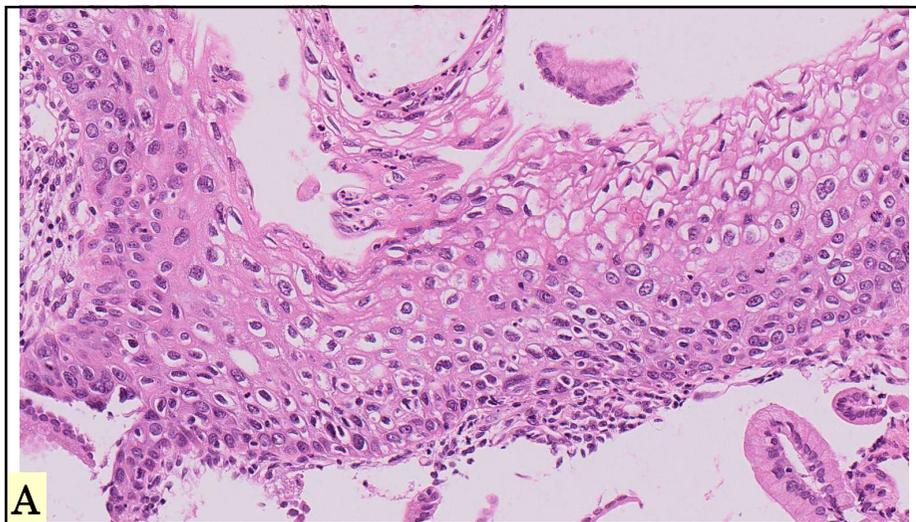
異常分裂像の存在
遺伝子不安定性、aneuploidy
を反映しており、LSILとする
べきではない

67

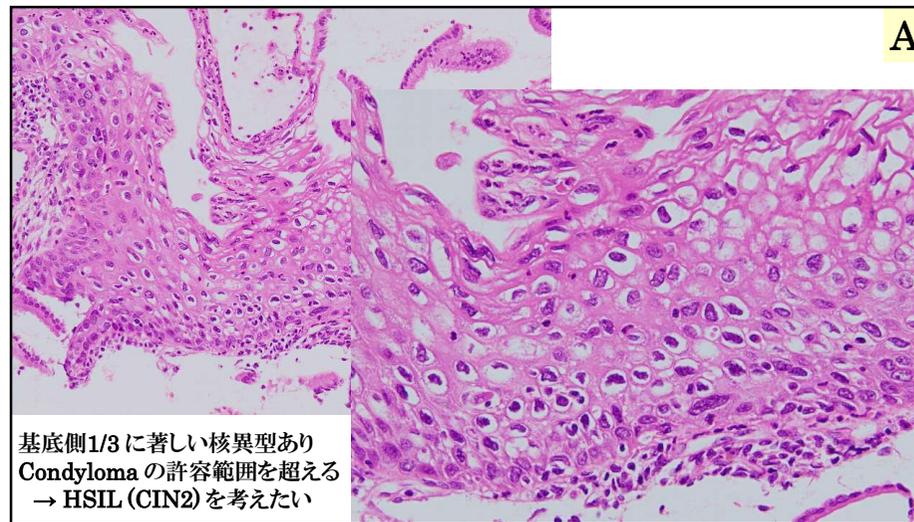
事前アンケート 症例 3



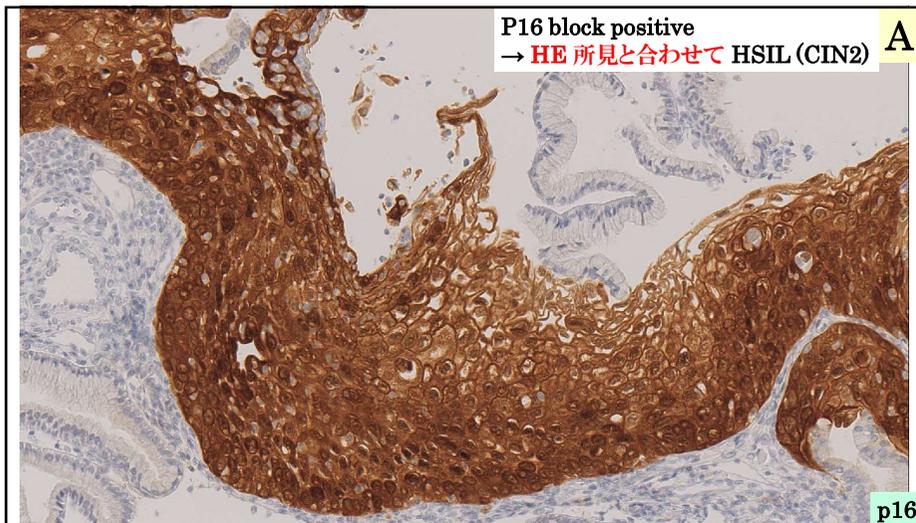
68



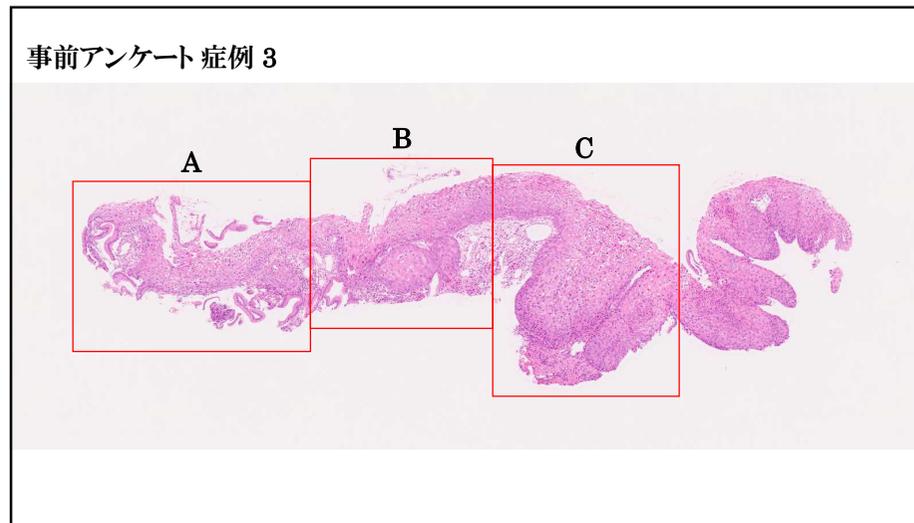
69



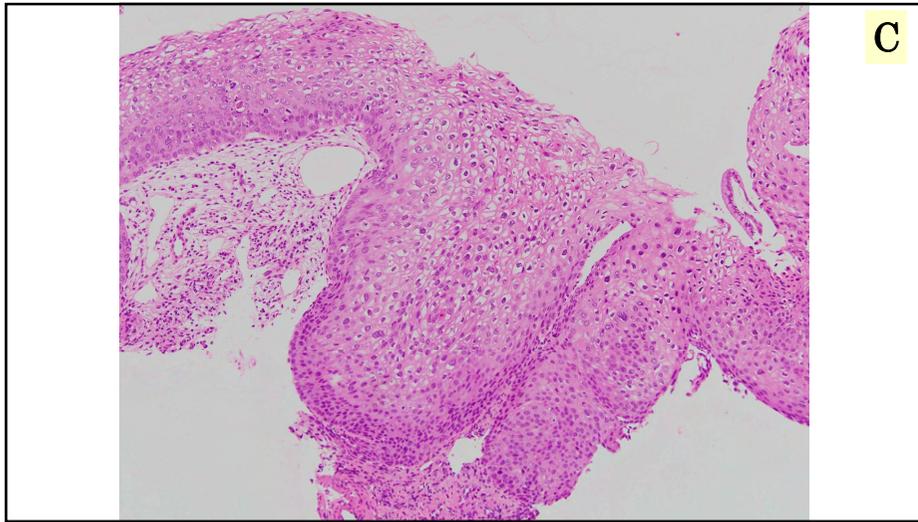
70



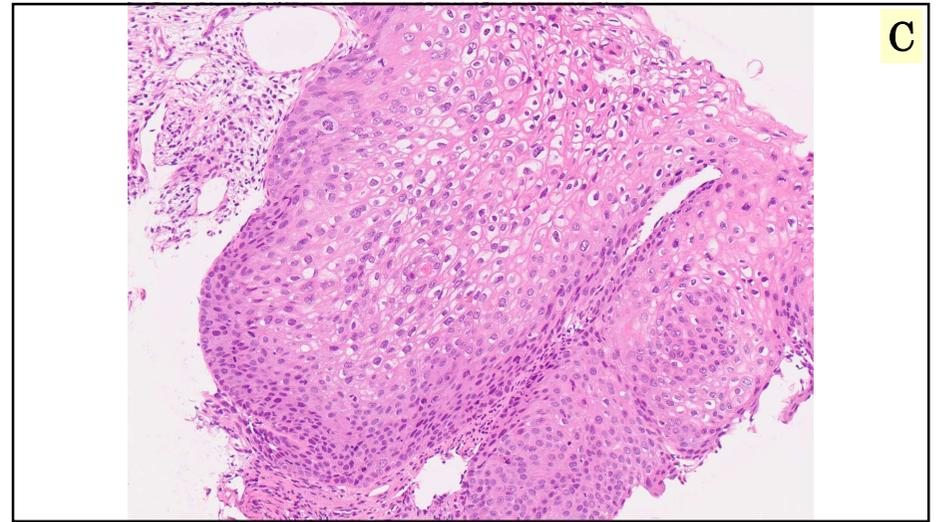
71



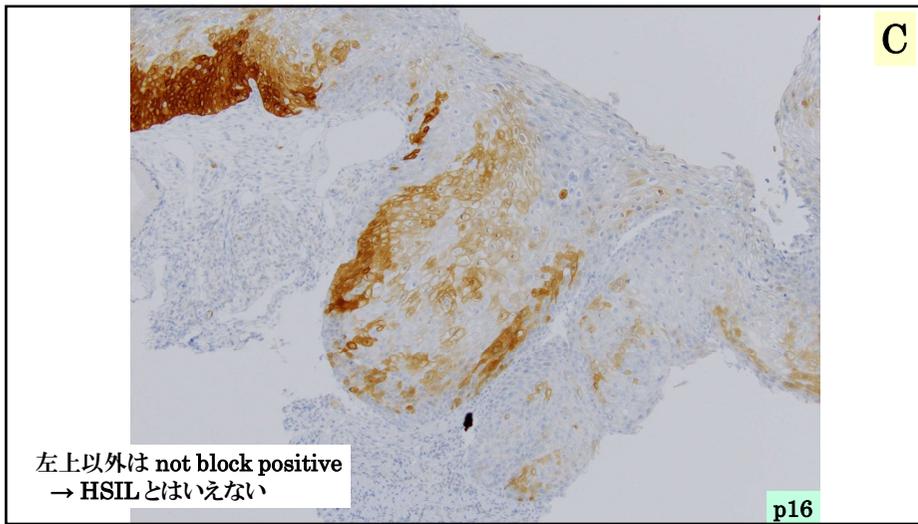
72



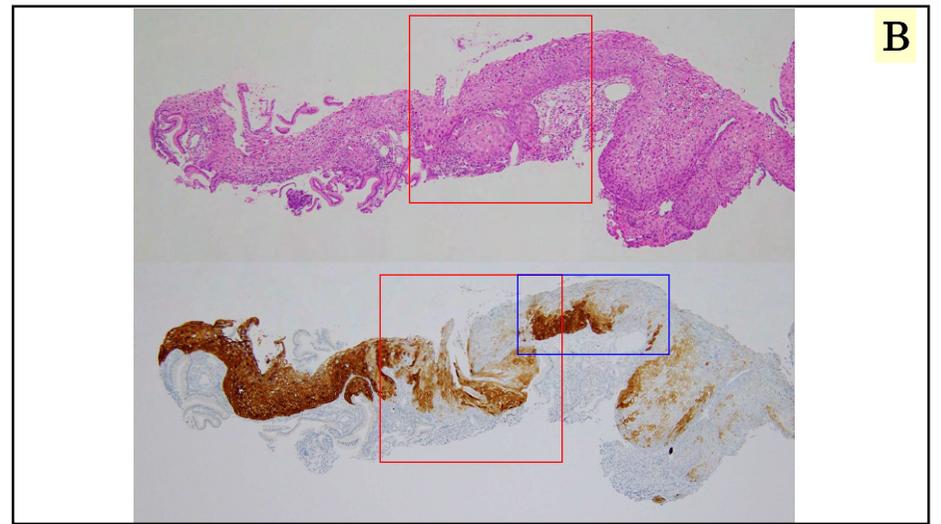
73



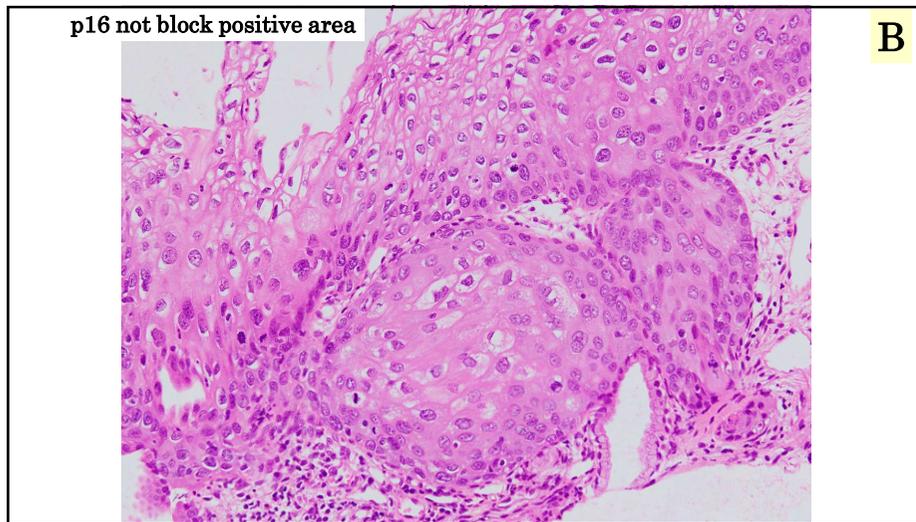
74



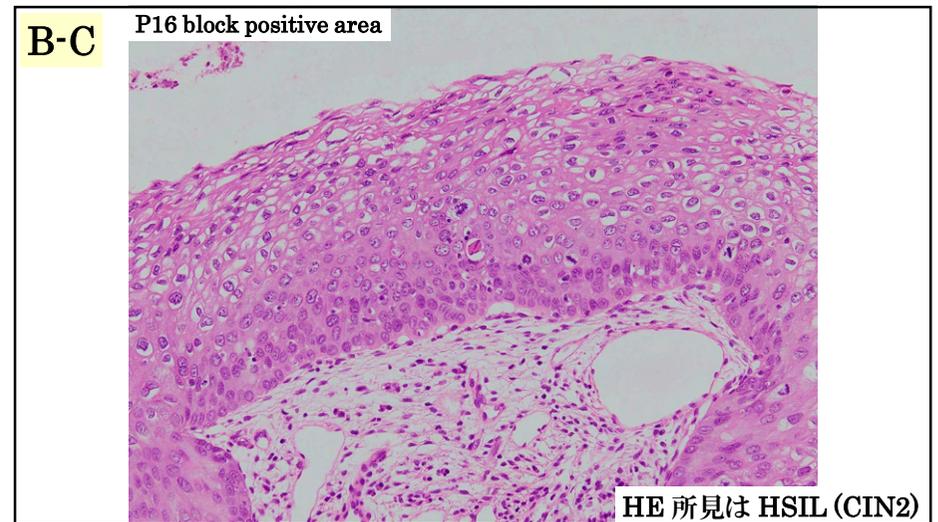
75



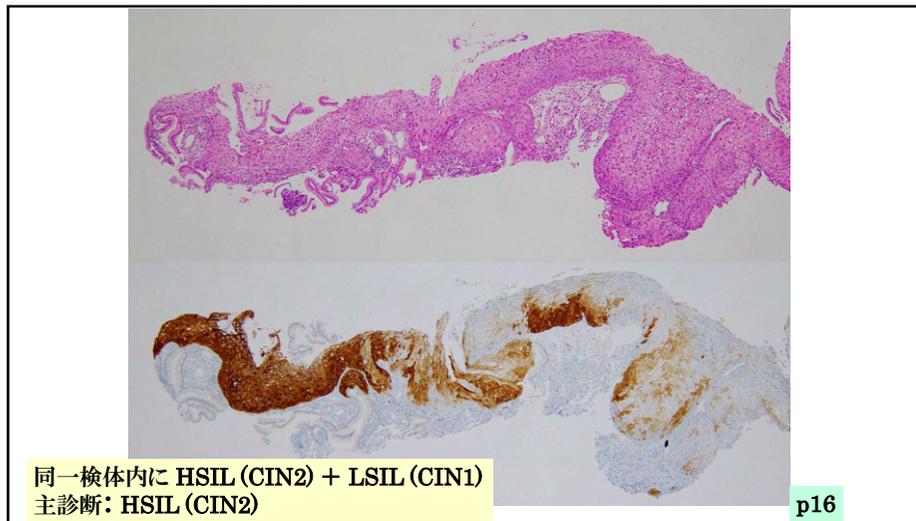
76



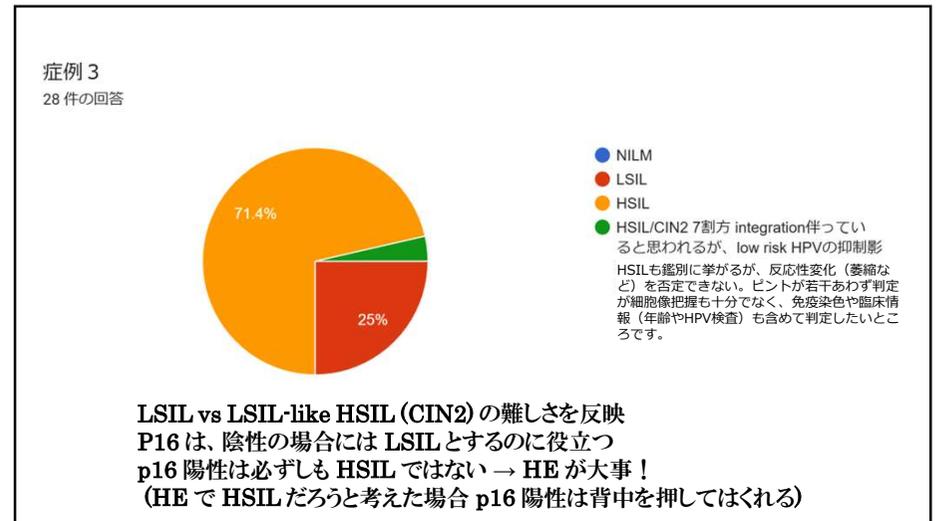
77



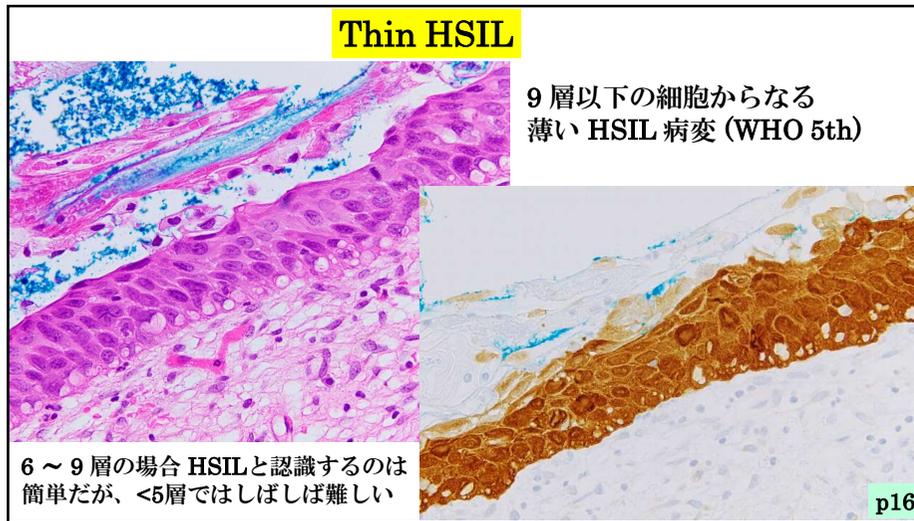
78



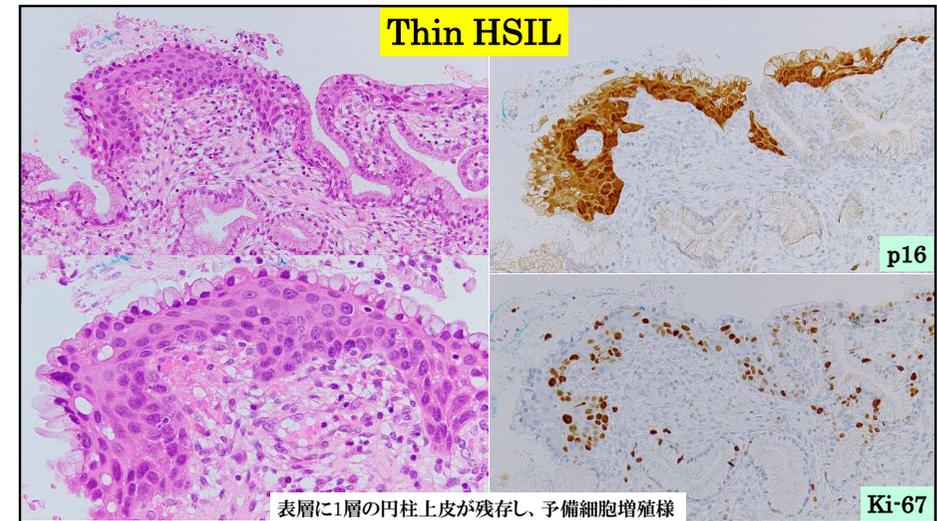
79



80



81



82

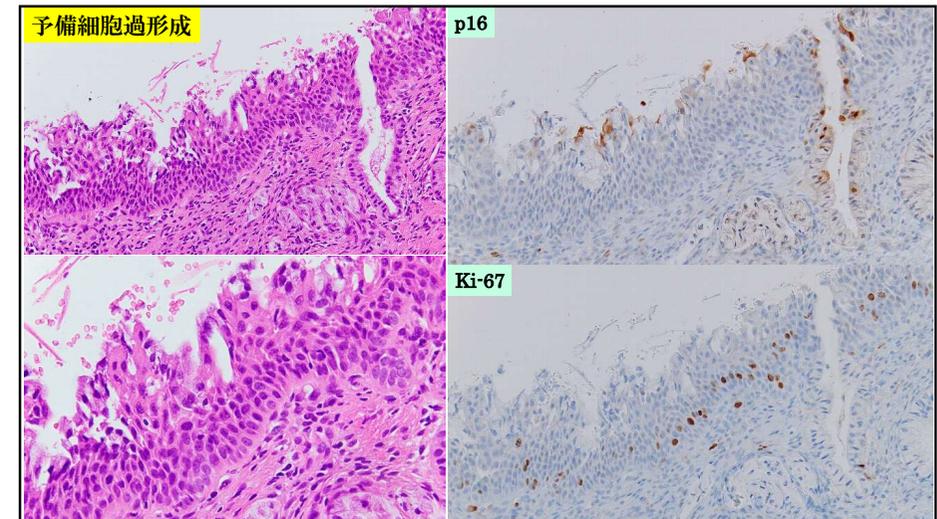
Thin HSIL

- 9 細胞以下の厚さ (WHO 5th)
- 部位: 内頸部のみ (19%), SCJ (65%), 内頸部 + SCJ (16%)
- common な病変で、classic HSIL と混在することも
- p16 登場前 **"atypical immature squamous metaplasia"** と診断されていた病変の多くが該当
- **non-high-risk HPV の感染率 20-25%** (classic HSIL では 4%)
 "possibly carcinogenic" (HPV53,54,73,82)
 "potentially carcinogenic" (HPV 68)
 "not classified" (HPV44)
 → HPV test で陰性になる可能性
 → classic HSIL より less aggressive ?

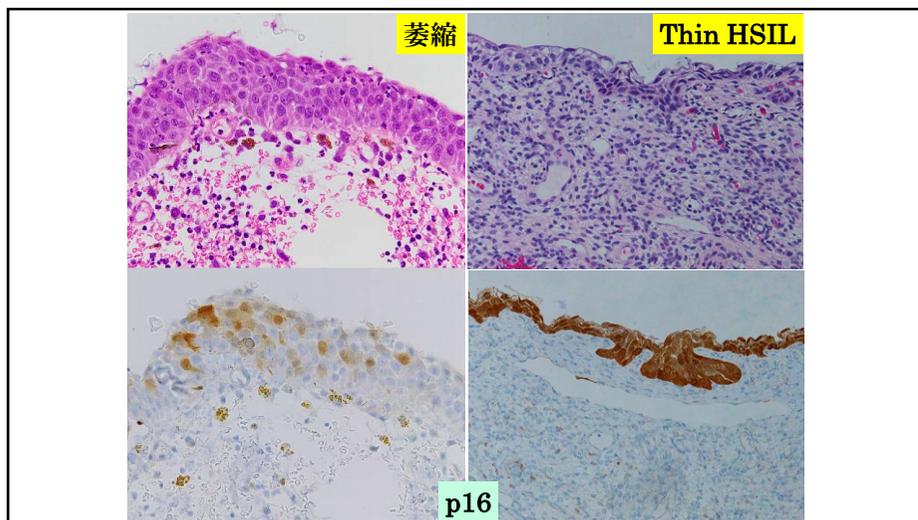
P16 免疫染色が
無いと診断が難しい

• Reich O, et al. *Int J Gynecol Pathol* (2016) 36: 71-75
 • Regauer S, et al. *Histopathology* (2019) 75: 405-412
 • Regauer S, et al. *Am J Surg pathol* (2022) 46: 519-527

83



84



85

Thin HSILは何を意味するか？

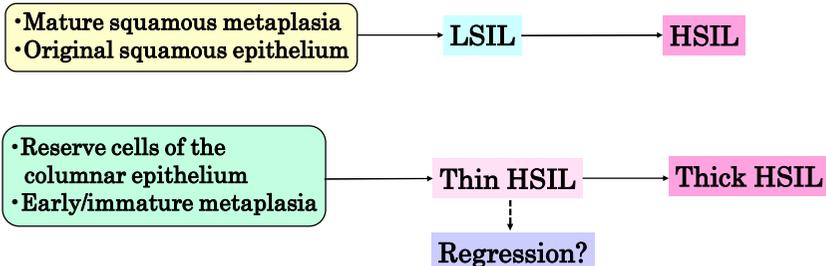
- ① thin HSIL が徐々に厚みを増して classic HSILに移行する像 (44%)
→ thin HSIL が classic HSIL になる可能性
- ② 近くの classic HSIL が水平方向に進展して円柱上皮の下にもぐりこんだものを見ている可能性
- ③ 分裂像を伴って活発に増殖する thin HSIL (85%)
分裂像を伴わず不完全な扁平上皮分化を示す萎縮性の平坦な上皮からなる thin HSIL (15%) → regression?

• Reich O, et al. *Int J Gynecol Pathol* (2016) 36: 71-75
• Regauer S, et al. *Am J Surg pathol* (2022) 46: 519-527

86

HSIL 発生の2つの pathway (仮説)

HPV が感染した時の扁平上皮の成熟度に左右される



Am J Surg Pathol (2014) 38: 1579-1580

87

Thin HSIL 診断上の問題

thin HSIL vs atypical immature metaplasia/reserve cell hyperplasia は、HE だけではかなり難しい (ほとんど不可能?)

- “atypical” かどうかの判断は主観的
- 全例 p16 を染めないといけないのか?
- P16 が推奨される immature metaplasia/reserve cell hyperplasia とは?

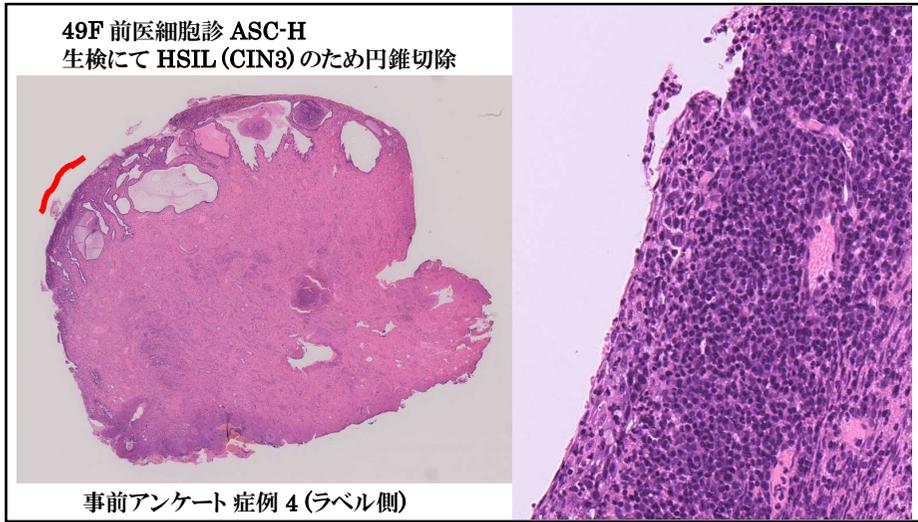
(個人的には・・・)

Immature metaplasia/reserve cell hyperplasia で

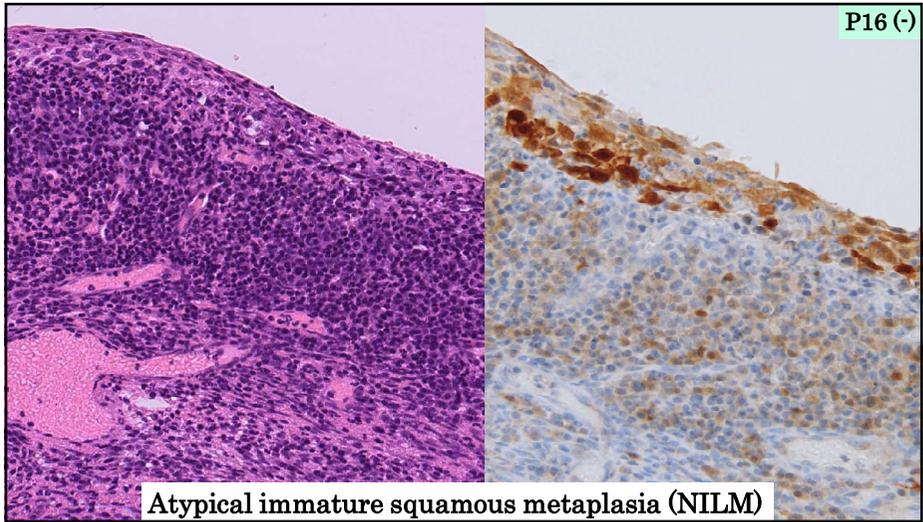
- 形態学的に “atypical” or “atypical かどうか迷う”
- 細胞診で ASC-US, ASC-H, HPV(+) であった生検
- 生検で “HSIL” と診断された後の円錐切除にて HSIL が不明瞭なとき

皆さんはどうされていますか？

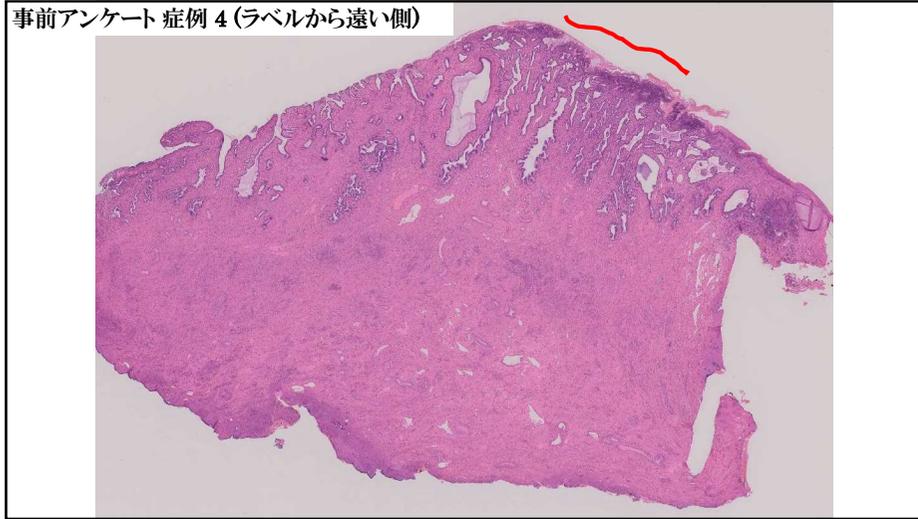
88



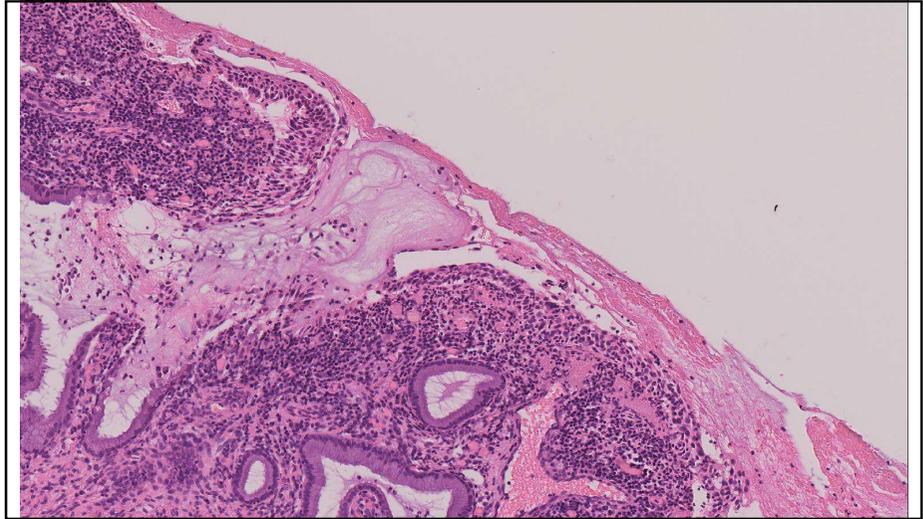
89



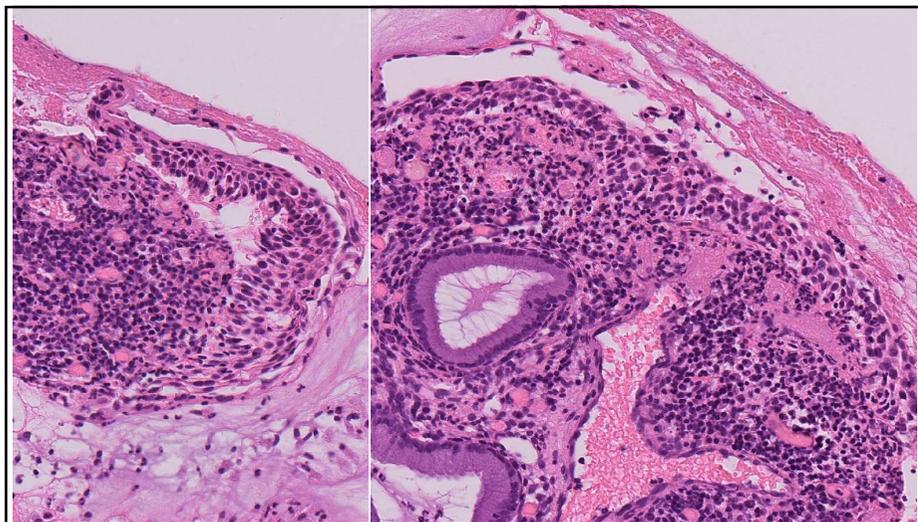
90



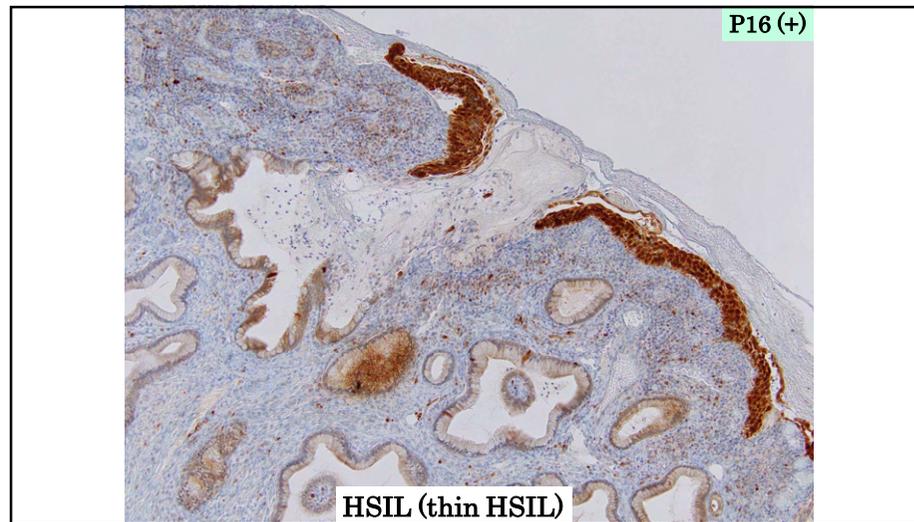
91



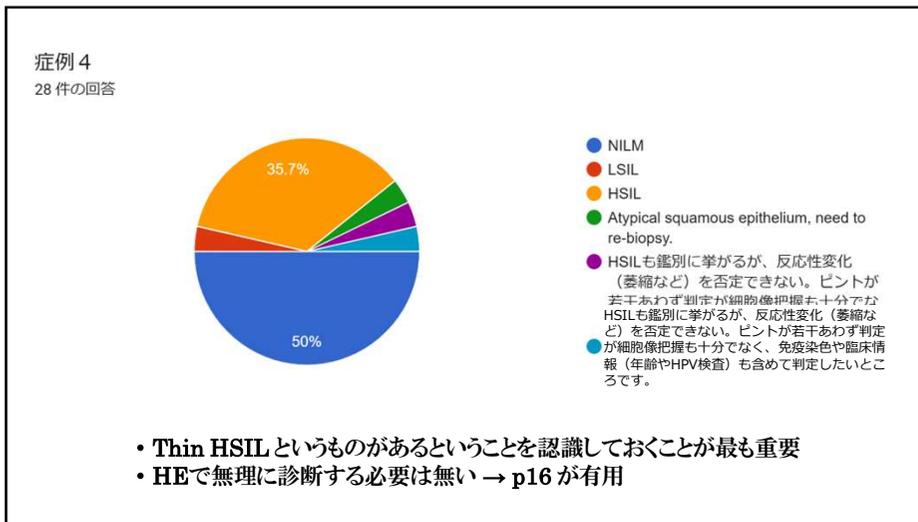
92



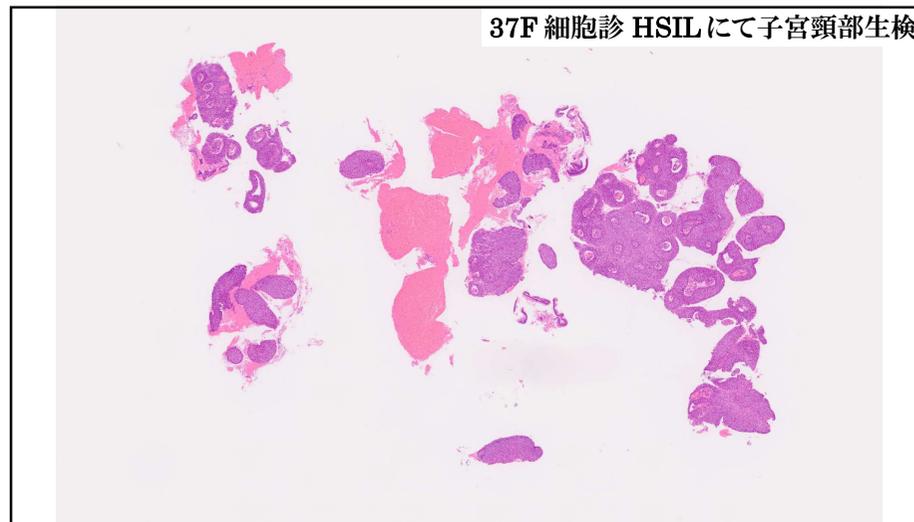
93



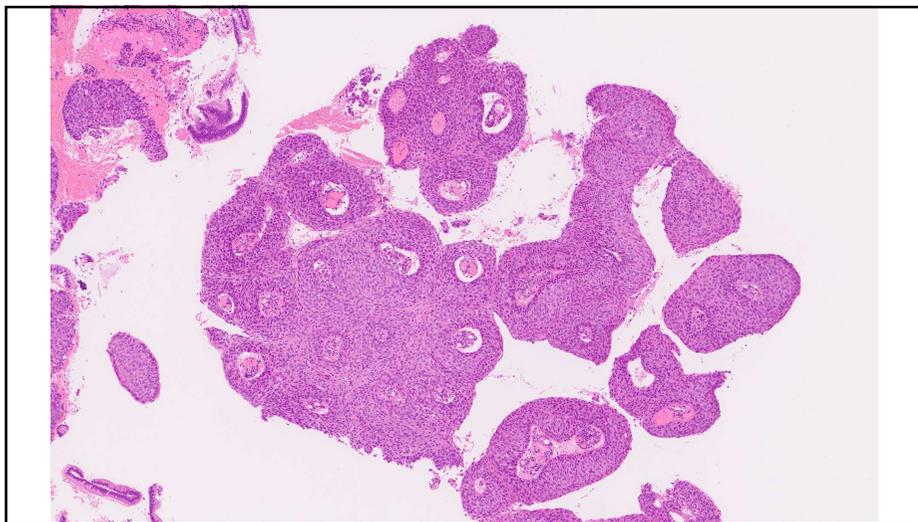
94



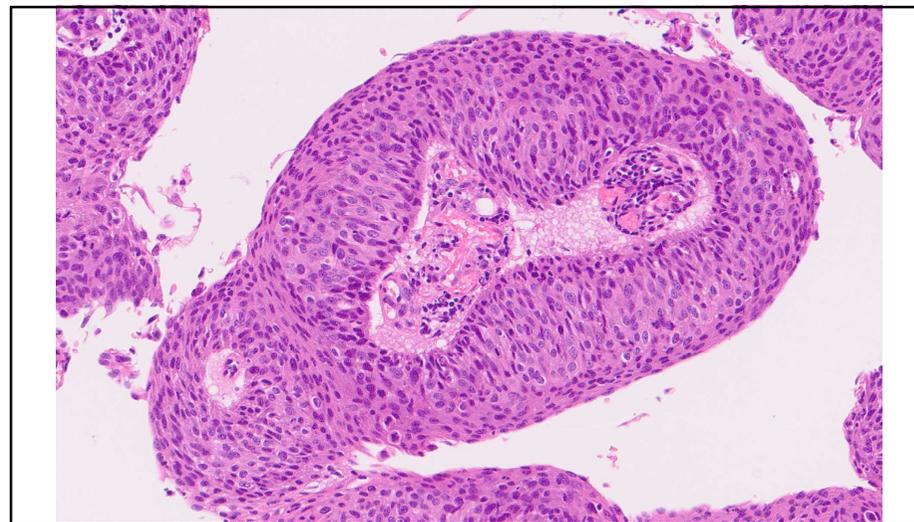
95



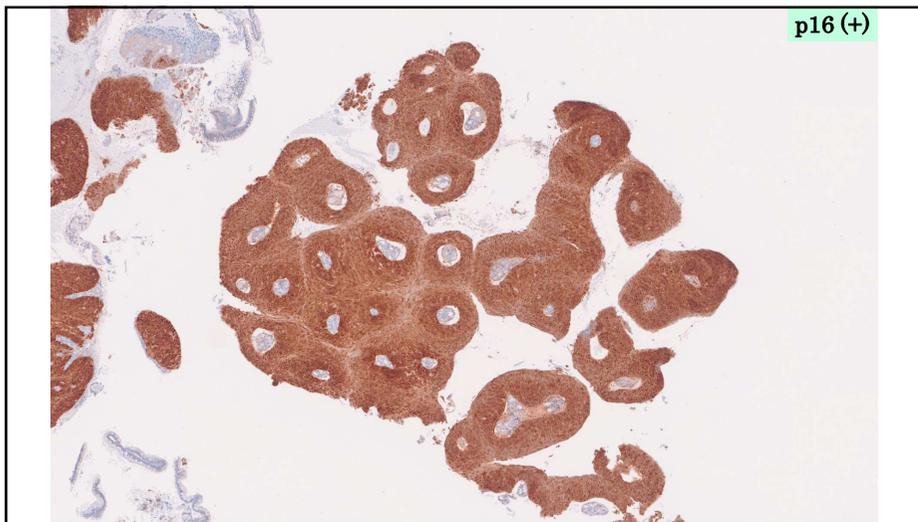
96



97



98



99

生検診断
 Papillary squamous cell neoplasm, see comment.
 表層のみの検体であるため、papillary HSILと papillary squamous cell carcinoma の鑑別が困難。

↓

円錐切除施行：HSIL with focal papillary growth
 間質浸潤なし

↓

HSIL with papillary pattern (papillary HSIL)

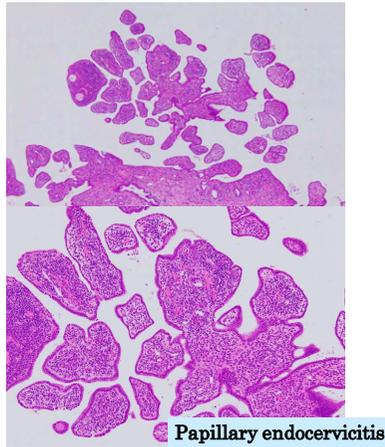
↓

現在術後 4年10ヶ月 細胞診 NILM で経過

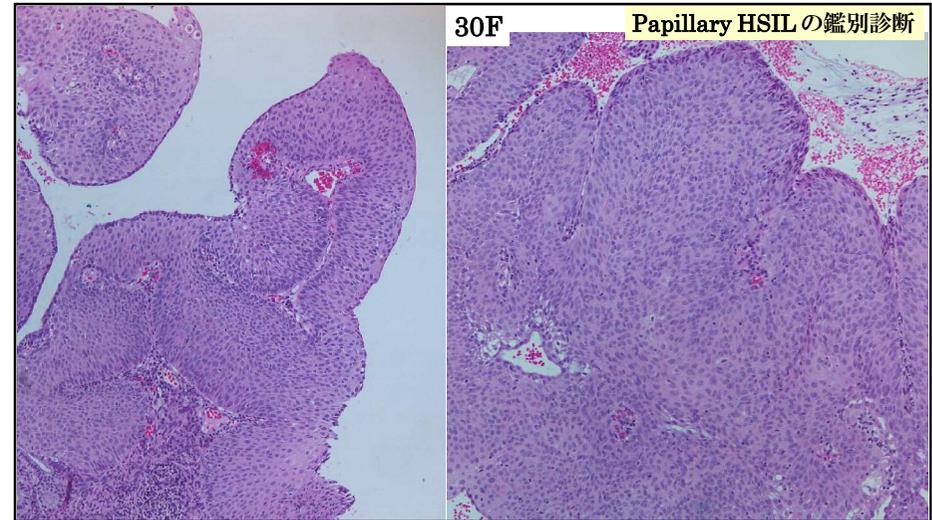
100

HSIL with papillary pattern (papillary HSIL)

- HSILが endocervical papillae を被覆すると、乳頭状構築を示すことがある
- 細長く、複雑な分枝を伴う繊細な繊維血管性の芯を有する乳頭状発育は示さない
- 乳頭状パターンを示す扁平上皮癌を除外してから診断する（生検ではしばしば困難）

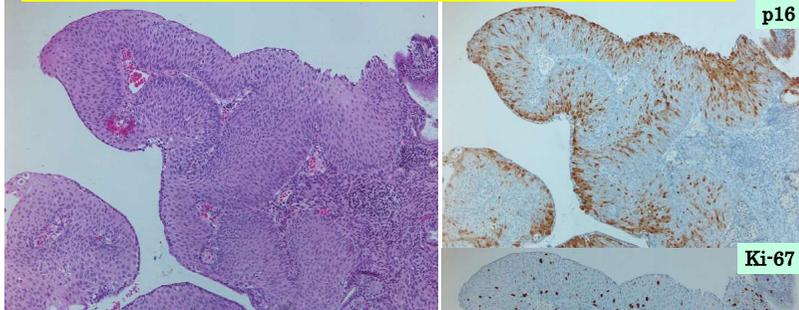


101



102

Papillary immature squamous metaplasia (immature condyloma)

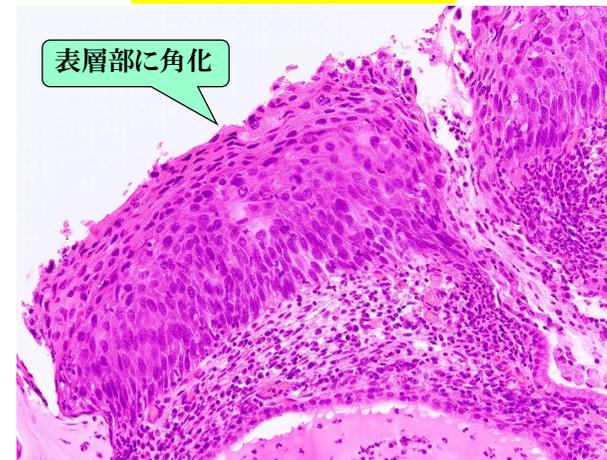


- Low-risk HPV 感染による
- Koilocytosis は不明瞭
- しばしば再表層に一層の円柱上皮が残存
- p16 は表層半分に sporadic, patchy
- Ki-67 index は低く、表層側に分布

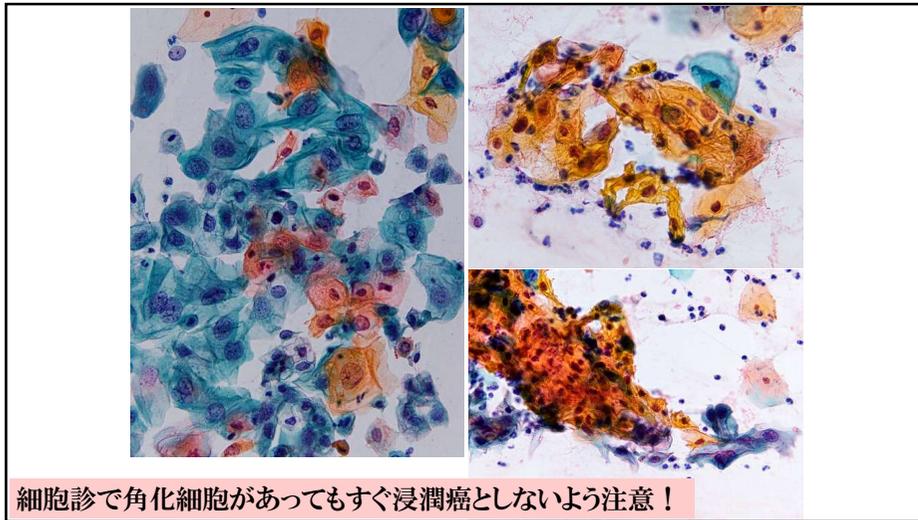
Hong SA, et al. Arch Pathol Lab Med (2018) 142: 973-981

103

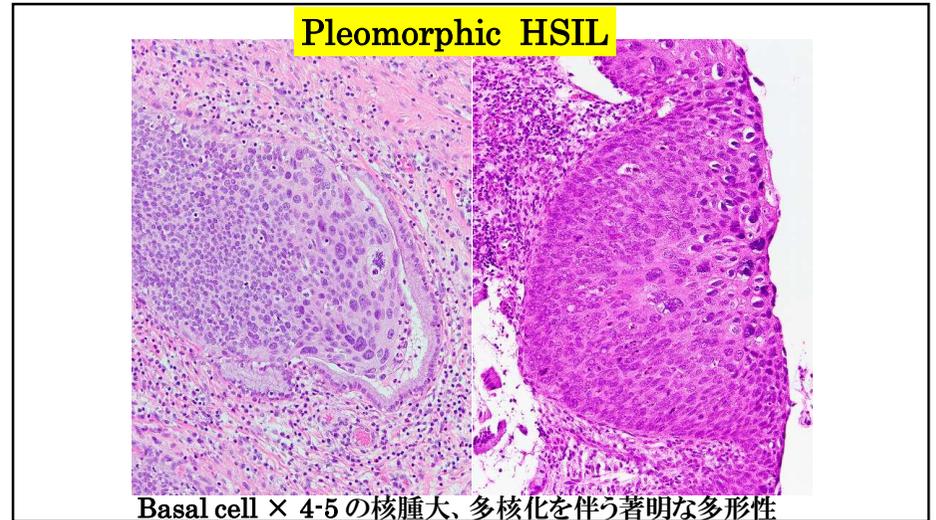
Keratinizing HSIL



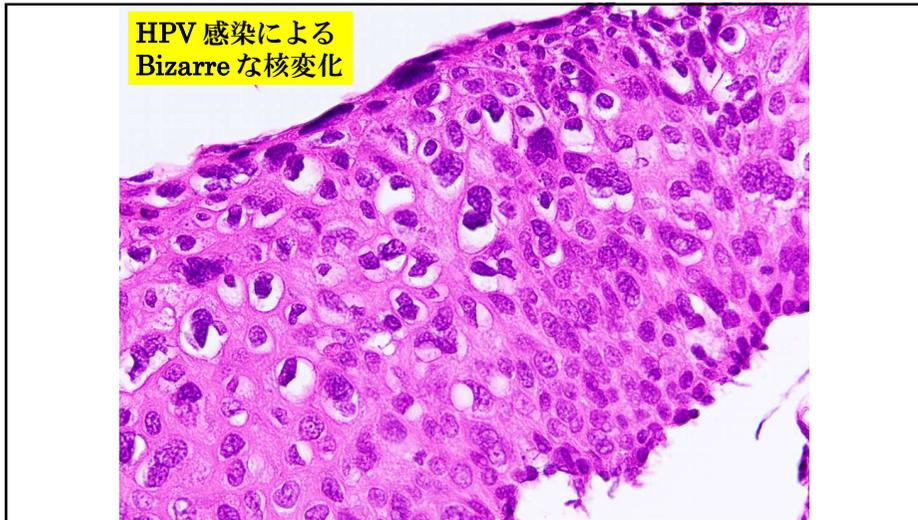
104



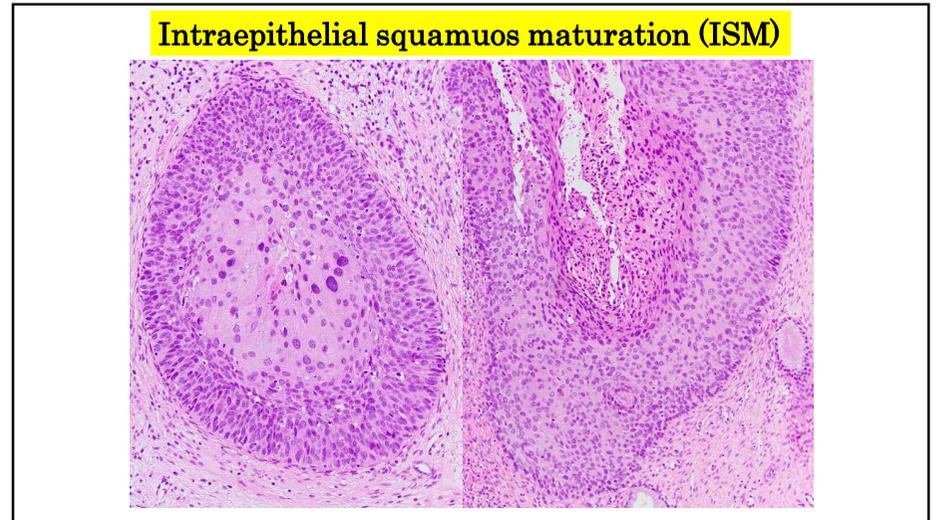
105



106



107



108

Pleomorphic HSIL

- 著明な核腫大・多核を伴う多形性の強い細胞からなる HSIL
- 奇怪な大型核の位置：表層<腺侵襲部
- 奇怪な大型核の ki-67 染色性は様々
 - 一部は degenerative phenomenon
- HPV感染による核の形態変化
- **intraepithelial squamous maturation (ISM)**
- 水平方向への広い進展、膨張性の腺侵襲、内腔壊死、ISM は表層浸潤合併リスクが高い

Stewart CJR. Pathology (2017) 49: 465-470

本日のまとめ

LSIL 類似の HSIL

- LSIL と思った時、少し拡大を挙げて、異型の強すぎる細胞や異常分裂像の有無を確認する。
- p16 陰性であれば HSIL を除外できる
- p16 陽性の場合には LSIL, LSIL-like HSIL の鑑別には役立たず

Thin HSIL

- HE だけでは診断が困難なことが多い
- まずその可能性を鑑別に挙げて p16 で確認

Papillary HSIL

Papillary SqCC を確実に除外してから診断 → 生検だけでの診断は危険

Keratinizing HSIL, pleomorphic HSIL

細胞診を見るとき、このような HSIL があることを頭においておく

109

110

111

112

2025.4.17(木) 第114回日本病理学会総会
婦人科病理学会コンパニオンミーティング
18:40-20:10

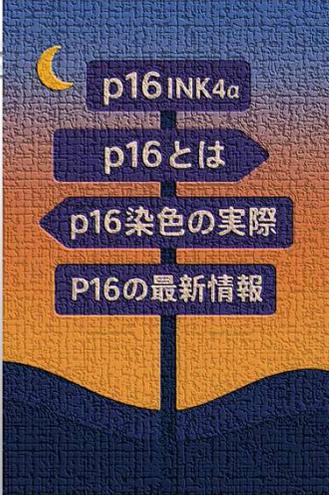
P16の理解を深める

基本の再確認と話題の動向

公益財団法人がん研究会がん研究所 病理部

外岡 暁子

113



本日のお話

- p16とは何か
- 子宮頸部病変におけるp16染色
- CINtec PLUSに関する最新話題

114

P16とは何か

-子宮頸部病変における意義-

115

P16^{INK4α}はhigh-risk HPV感染を知る サロゲートマーカー

P16^{INK4α} ≠ HPV

(ヒトパピローマウイルス)

サロゲートマーカー：本来の原因や状態を直接示すわけではないが、それを高い精度で代わりに示してくれる指標

116

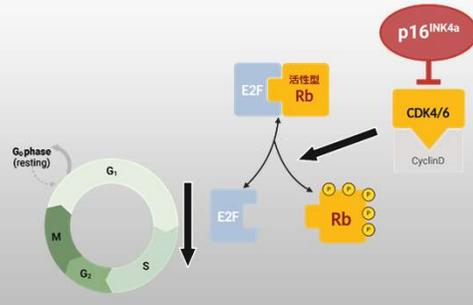
P16^{INK4a}の生物学的役割

細胞周期の制御

細胞がG₁期からS期へ進むには、CDK4/6-サイクリンD複合体がRbタンパクをリン酸化し、E2F転写因子を活性化させる必要がある。

p16^{INK4a}はCDK4/6を阻害することでRbのリン酸化を防ぎ、Rbを活性型のまま保持する。

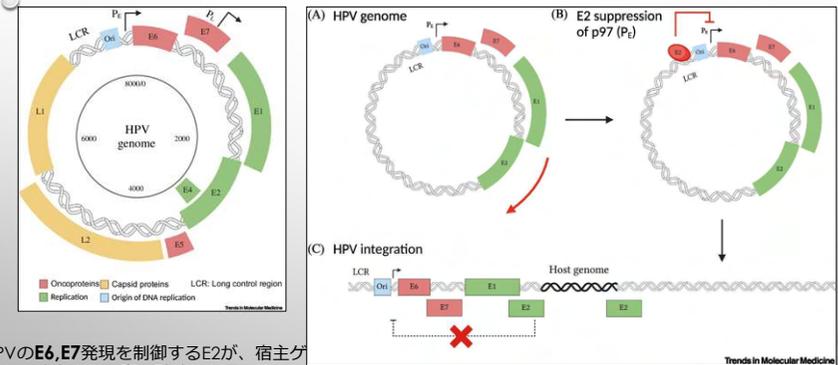
活性型RbはE2Fを抑制し、細胞周期をG₁期で停止させる。よって、**p16^{INK4a}は細胞増殖を抑制する腫瘍抑制因子として働く。**



Created in <https://BioRender.com>

117

HPV = Human papilloma virus



HPVのE6, E7発現を制御するE2が、宿主ゲノムに統合される際に破壊されることにより、E6, E7の発現制御がなくなる

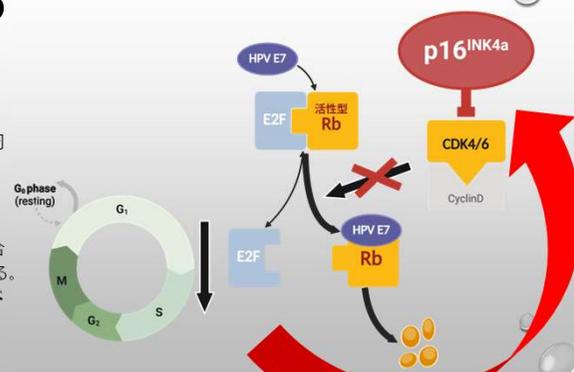
Trends in Molecular Medicine 30(9),890-902, 2024

118

HPVとp16^{INK4a}の関係

• High-risk HPVが細胞に感染すると、ウイルス由来のE7タンパク質が細胞周期を制御するRbタンパク質と結合し、その働きを抑制。

• Rbの抑制によりE2Fが活性化され、細胞周期が促進される。またE7の結合によりRbタンパクの分解も促進される。この異常な細胞増殖に対するフィードバックとして、細胞はp16^{INK4a}を過剰に発現するようになる。



Created in <https://BioRender.com>

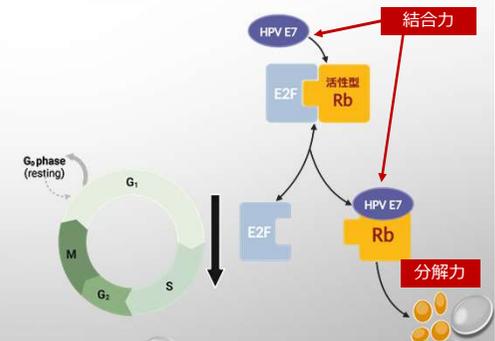
119

Low-risk HPV vs High-risk HPV

何が異なるのか？

High-risk HPVとLow-risk HPVではウイルス由来のE7タンパクのRbタンパクへの結合力およびRbの分解力が異なるといわれている

Low-risk HPVではE2Fの活性化が促進されない
= 細胞増殖が進まない
= p16^{INK4a}は発現しない



PNAS 103 (2) 437-442, 2005

Created in <https://BioRender.com>

120

子宮頸部病変における P16染色

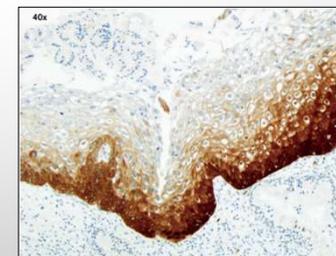
121

子宮頸部扁平上皮内病変の診断において CINtec p16免疫染色の保険点数が720点に

ポイント

- ・ CINの診断においてのみ算定可能
 - ×腺癌
 - ×浸潤癌
 - ×その他の腫瘍
- ・ Ventana optiview CINtec p16+
Ventana 自動免疫染色装置での染色に限る
 - ×上記以外の染色法

* 本日の話は基本的にCINtecでの染色によるものとなります

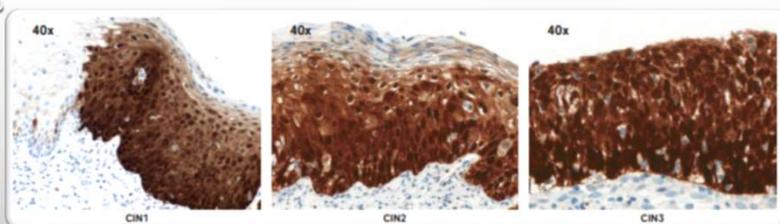


ベンタナ OptiView CINtec p16 (E6H4) 判定ガイド

122

P16 染色の判定— “BLOCK POSITIVE”

CIN病変においてはいわゆる陽性を“Block positive”と呼んでいる
基底細胞層 および傍基底細胞層からの連続的な染色パターンを“Block positive”としている

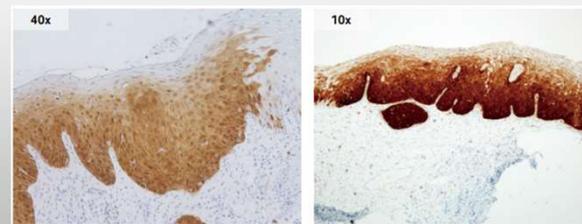


ベンタナ OptiView CINtec p16 (E6H4) 判定ガイド

123

判定に注意を要する像

染色強度は評価しない



どちらもBlock positive

ベンタナ OptiView CINtec p16 (E6H4) 判定ガイド

124

判定に注意を要する像

染色の程度をグレード判定に勘案しない

40x 基底層1/3~1/2 40x 基底層1/3~1/2 40x 全層

すべてCIN1

ベンタナ OptiView CINtec p16 (E6H4) 判定ガイド

125

このような症例は？

化生上皮内での異型細胞。核は濃染し、配列の乱れも。
 P16は基底細胞から傍基底、表層へ向かって連続性に陽性にも見えるが、...？

126

p16INK4αとRB染色併用の有用性が報告されている

注：腺癌での論文
 High-risk HPV(+)では
RbがPartial lossとなる

Group	p16 Status	Rb Status	High-risk HPV Status	n
(A) Primary endocervical adenocarcinomas	p16-positive	Rb partial loss	High-risk HPV (+)	83
		Rb preserved	High-risk HPV (-)	4
	p16-negative	Rb preserved	High-risk HPV (-)	21
		Rb preserved	High-risk HPV (-)	25
(B) Adenocarcinomas of control group	p16-positive	Rb preserved	High-risk HPV (-)	6
		Rb preserved	High-risk HPV (-)	13
	p16-negative	Rb preserved	High-risk HPV (-)	7
		Rb preserved	High-risk HPV (-)	7

Histopathology. 2024 Jun;84(7):1178-1191

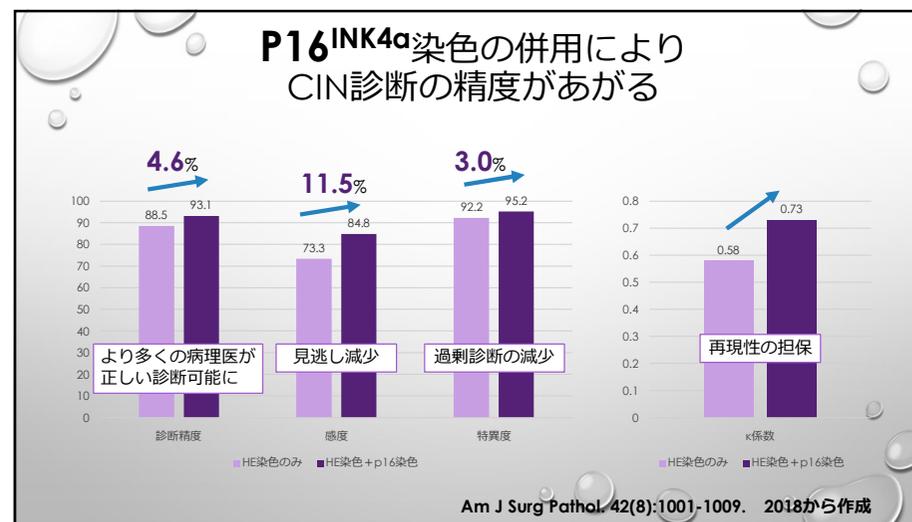
127

p16INK4α: Block positive **Rb**: partial loss

128



129



130

余談

131

P16^{INK4α}はCDKN2A遺伝子に コードされている

High-risk HPV感染とCDKN2Aのloss
(nonsense mutation etc.)
は共存しないのか？

→high-risk HPV感染下でCDKN2A遺伝子異常によるp16発現消失はかなり稀
(発現消失≡high-risk HPV感染なし)
と考えられているが、引き続いての研究課題

Pathol Int. 70(7):413-421. 2020

132

P16^{INK4a}とP53の関係

HPVに感染すると

ウイルス由来のE7がRbに、E6がp53タンパクに結合し、p53タンパクはE6によってユビキチン化され分解が促進される。すなわち、HPV感染→p16発現↑、p53発現↓と想定される。

逆にHPV感染下ではp53タンパクの過剰発現の可能性は低く、**p16^{INK4a}とp53がいずれも過剰発現している場合はHPV感染ではないと考える方が妥当。**ただし例外はありうる。

Korean journal of obstetrics and gynecology, 2409-2420, 1997. Created in <https://BioRender.com>

133

CINtec以外の抗体は？

CINtec p16 JC8 (ニチレイ)

134

P16関連の最新話題

135

子宮頸がん検診の流れと検診結果の判定

細胞診検査によるがん検診

- 異常なし (がんの疑いなし) (精検不要) → 2年後に細胞診によるがん検診
- 異常あり (がんの疑いあり) (要精検) → 直ちに医療機関を受診

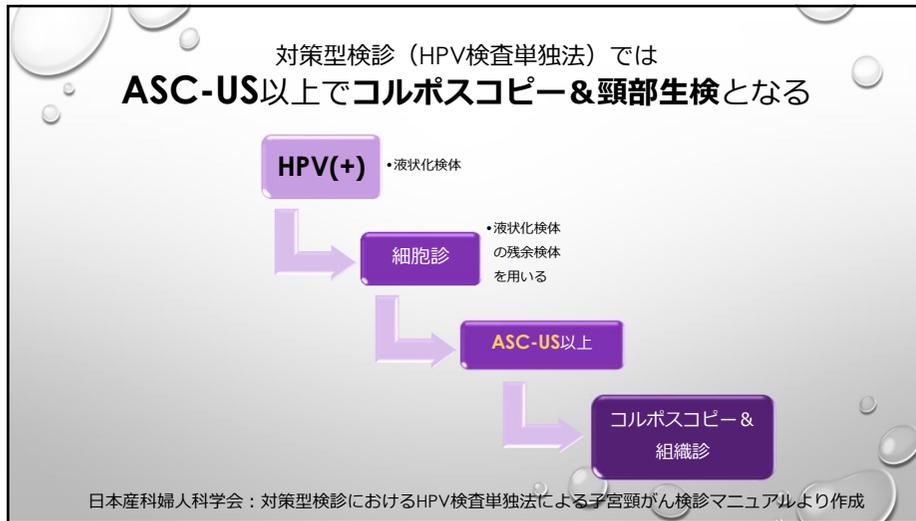
HPV検査によるがん検診

- 陰性 (精検不要) → 5年後にHPV検査によるがん検診
- 陽性
 - 細胞診異常なし (要追跡精検) → 1年後にHPV検査 (追跡精検)
 - 細胞診異常あり (要確定精検) → 直ちに医療機関を受診 (確定精検)

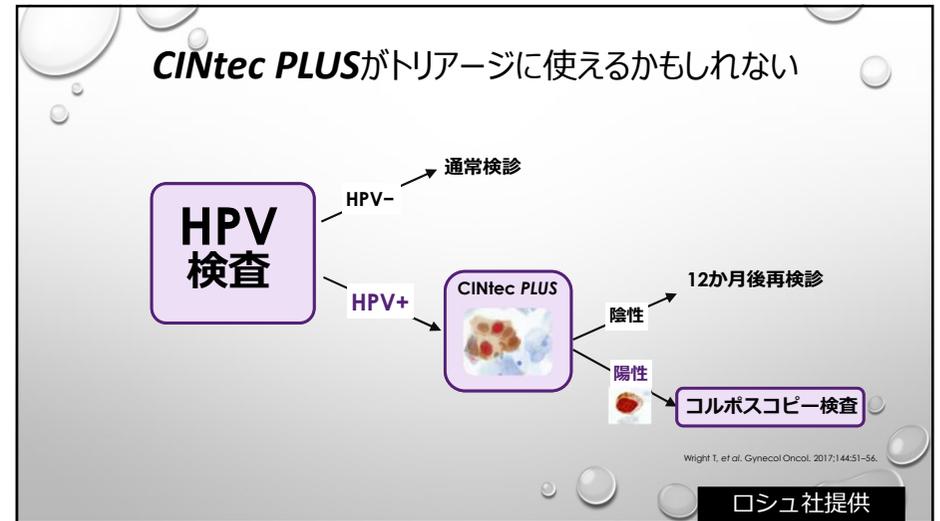
以下を参考に作成
国立がん研究センター 癌検診のためのマニュアル
日本産科婦人学会及び日本婦人科がん検診学会 対象型検診におけるHPV検査実施による子宮頸がん検診マニュアル

がん情報サービス：
https://ganjoho.jp/public/pre_scr/screening/cervix_uteri.htmlより

136



137



138

CINtec PLUS Cytology*

- 液状細胞診検体を用いて、P16タンパクとKi-67の二重染色が可能
- ハイリスクHPVにより生じる細胞周期の異常を検出
- 子宮頸がん検診において、より客観的な判断を可能とする検査法

DAB (細胞質&核) : p16タンパク
Fast Red (核) : Ki-67の発現

*CINtec PLUS Cytology Kit (ベンチマーク用) ; 日本では現在、研究用試薬

ロシュ社提供

139

p16/Ki-67 二重染色(CINtec PLUS)

ハイリスクHPVにより生じる細胞周期の異常を検出

DAB (細胞質&核) : p16タンパク
Fast Red (核) : Ki-67の発現

Expression of p16 (brown) signals halting of cell division
Expression of Ki-67 (red) signals progression of cell division
Co-expression of p16 and Ki-67 (brown and red) indicates cell cycle deregulation

p16のみ (+?) : 陰性 Ki-67のみ (+) : 陰性 p16およびKi-67 (+) : 陽性

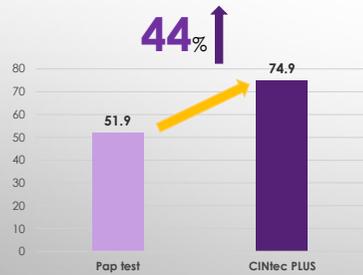
細胞周期停止状態 正常細胞
細胞周期活性状態 分裂能を持つ細胞
細胞周期逸脱状態 異常をきたした細胞

ロシュ社提供

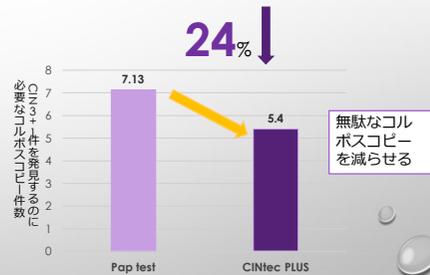
140

Pap testよりもより効率的なCIN3検出に期待

HPV test(+)症例でのCIN3の検出感度
Pap test vs CINtec PLUS = 51.9 vs. 74.9



CIN3を発見するために必要なコルポスコピー件数
Pap test vs CINtec PLUS = 7.13 vs. 5.4



Gynecol Oncol 144(1):51-56. 2017から作成

141

今日のお話のまとめ

p16の役割

p16はp16INK4aともいい、通常はRbタンパクのリン酸化調節により細胞増殖の制御に関与している。High-risk HPVに感染するとRbの不活化により細胞増殖が起こり、それを抑制しようとp16タンパクの発現が増す。

子宮頸部におけるp16染色

P16免疫染色はHSILの診断の精度を上げ、診断者間の診断一致率を高める。CINの診断のためのp16染色に720点が保険適用となった（抗体と染色装置に制限あり）。適切な症例選択と判定が必要。

最新の話

対策型健診でHPV検査単独法が主流になると、HPV陽性で細胞診がASC-US以上の場合にはすべてコルポスコピーとなる。そこで、HPV陽性のあとのトリアージに、液状化検体におけるp16/Ki67重染色が有用と期待されている。診断精度の向上と全体としてコスト減につながると言われている。

142