

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

最新医学 (2005.02) 60巻2号:238～244.

【感染症の続発症】

ウイルス感染

パピローマウイルス感染と子宮頸癌

山下剛、石川睦男

パピローマウイルス感染と子宮頸癌

山下 剛*¹ 石川 睦男*²

要 旨

zur Hausen らによる子宮頸癌組織中のヒトパピローマウイルス (HPV) DNA の証明以降さまざまな研究結果から、感染した HPV 遺伝子の機能発現が子宮頸癌発症の重要な因子であることは疑いのない事実となっている。しかしながら、現在に至ってもいまだ子宮頸癌発症の全貌が解明されたとは言えない状況にある。本稿では、ウイルスの構造と機能および子宮頸部への感染機序と子宮癌発生、さらに現在研究対象となっている2つの重要な分野、すなわち子宮頸癌に対する腫瘍感受性と治療法としてのワクチン療法の現状について概説する。

ヒトパピローマウイルス (HPV) とその型分類

パピローマウイルス (papilloma virus) はパピローマウイルス科パピローマウイルス属に属する小型の DNA ウイルスで、約 8,000 塩基対の環状 2 本鎖 DNA をゲノム構造とし、直径 50~60nm の正二十面体キャプシドを形成する。哺乳類および鳥類の良性腫瘍であるイボの原因ウイルスとして知られている。なお、パピローマウイルスはかつてはポポーウイルス科の1つのウイルスに分類され、この科の他のウイルス属では SV40、ポリオーマウイルスなどが知られている。ヒトに対する腫瘍原性を持つのは HPV のみとされている。ウイルスのゲノム構造を図1に示す。

HPV の型分類は、すべての血清型ではなく遺伝子型により分類される。L1 と呼ばれる遺伝子領域の相同性が既知の HPV に対し 90% 未満であるとき、新しい型とされる¹⁾。ウイルスのゲノム全長が解析されたものについては分類、登録がなされている。現在では 100 型以上が同定され、そのうち 30 種類以上が生殖器から同定されている。このウイルスは上皮 (皮膚、粘膜) に感染し、その感染により上皮の肥厚増殖を引き起こす。その皮膚病変はイボそのものであるが、粘膜では主に乳頭腫となり、肛門外陰部では尖圭コンジローマとなる。その感染部位により皮膚型、粘膜型、性器型などに分類されているが、厳密なものではない。性器型、粘膜型についてはその癌化とのかかわり合いの度合いにより低リスク型、(中等度リスク型)、高リスク型に分類され (表1)、病変部の癌化の追跡において PCR などによる遺伝子診断が利用されている。現在使用可能な診断用キットを表

*¹ 旭川医科大学 産婦人科 講師

*² 旭川医科大学附属病院長

図1 ウイルス遺伝子の構造

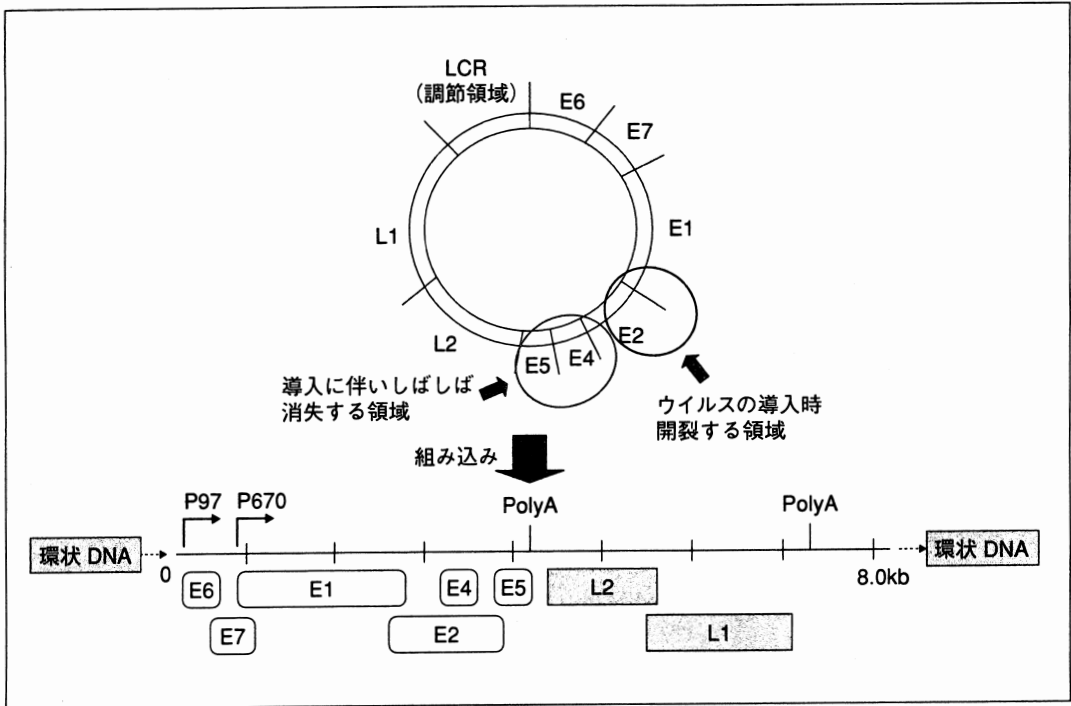


表1 ヒトパピローマウイルス (HPV) 分類とそのリスク型

低リスク型	6, 11, 41, 42, 43, 44
高リスク型	16, 18, 31, 33, 35, 45, 51~55, 56, 57~59, 66, 68, 73, 82

2に示す²⁾.

HPV の構造と機能

HPV 遺伝子は片方の DNA 鎖のみにコードされ、そこから初期タンパク質 (E1, E2, E4, E5, E6, E7), および後期タンパク質 (L1, L2) が形成される (図1)。後期タンパク質は正二十面体キャプシドを形成するタンパク質である。初期タンパク質はウイルスの感染持続や増殖にとって有利な細胞内環境を形成するために機能し、キャプシド内に取り込まれる。したがって宿主とのかかわりでは初期遺伝子タンパク質の機能とその影響が重要となる。E1 は複製に必要な DNA ポリ

メラーゼをリクルートし、E2 は初期プロモーターを調節するリプレッサーとして機能するが、同時に E1 と結合してその機能を促進する。E4 はサイトケラチンネットワークを破壊し、ウイルス粒子の放出にかかわる。E5 はアポトーシスの抑制にかかわるが、子宮頸癌では機能していないことが多いとされる。また E6, E7 はそれぞれ p53 および Rb 遺伝子産物の機能抑制を通してケラチノサイトの不死化に働く。これらの初期遺伝子のうち E6, E7 は常にその領域が保存されたまま存在し、癌遺伝子として機能していると考えられている (図2)。ウイルス遺伝子が形成するタンパク質の機能は、ウイルス自身の増殖に有利な環境を宿主細胞内に整えることにある。基底細胞に感染した HPV は通常小規模な自己複製を行う感染力のないエピソームの状態で存在しているが、基底細胞が基底膜を離れて分化を開始すると細胞の分化とともに爆発的なウイルスの産生が起こり、表層

表2 市販されている HPV 診断試薬

方法	市販されているキット名	HPV 型
1. ドットブロット法 (dot blot hybridization)	バイラプローブ HPV	HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 35
2. PCR 法 (polymerase chain reaction)	TaKaRa PCR Human-Papillomavirus Detection	HPV16, 18, 33
	TaKaRa PCR Human-Papillomavirus Typing Set	HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 52, 58
3. PCR-LBA 法 (polymerase chain reaction-line blot assay)	Amplicor HPV test	高リスク型 13 タイプ
4. ハイブリッドキャプチャー法 (hybrid capture assay)	ハイブリッドキャプチャー法	低リスク型 (HPV6, 11, 42, 43, 44)
	Digene HPV Test HC	高リスク型 (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68)
5. <i>in situ</i> hybridization 法	PathoGene <i>in situ</i> Screening Assay for Human Papillomavirus	すべての HPV
	PathoGene <i>in situ</i> Typing Assay for Human Papillomavirus	HPV6/11, 16/18, 31/33/51
6. 免疫染色法	Viroactiv HPV screening kit	pan HPV-L1
		high-risk HPV-L1
		HPV16, 18, 16/18-L1

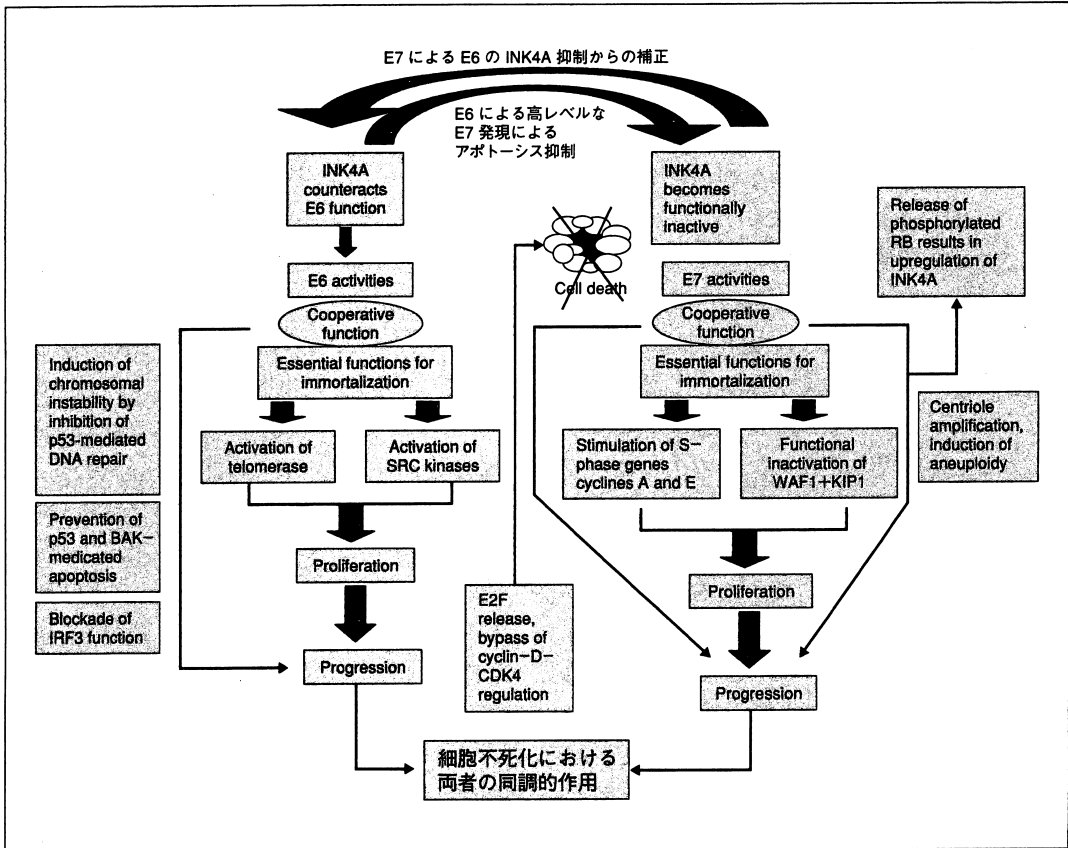
細胞では完全ビリオンの形成とともに子孫ウイルスが産生される。現在までにウイルスの受容体候補としてさまざまな分子が報告されているが、完全には同定されていない³⁻⁵⁾。一方その過程で、E2 遺伝子の分断に伴って宿主の染色体 DNA にウイルス遺伝子の組み込みが起こり (integration), 基底細胞の分裂とともにウイルスゲノムの一部がその機能を保ったまま保存されることがある。このような非増殖感染の状態では細胞の DNA 複製機構を利用することができないため E7 が発現し、pRb, p21 などの機能を阻害することで DNA 複製に必要な遺伝子群が強制発現され細胞分裂が持続する。E6 はこのような宿主にとって異常な細胞周期を感知して起こるアポトーシスを回避させるため、p53, BAK の機能を抑制していると考えられる。しかしながら結果的にはウイルス粒子を形成するこ

とはできないまま宿主の細胞機能が変化し、ウイルス遺伝子機能がウイルスの複製ではなく結果的に宿主細胞の正常な細胞機能の喪失へと機能し、宿主にとっては癌化へ導かれるきっかけとなっていくと考えられている。

HPV の子宮頸部への感染と 子宮頸癌の発生

HPV の子宮頸部への感染形態としては、主として性行為による感染と医療機器や衣類などを介した感染が考えられる⁶⁾。性行為などにより HPV 粒子の存在する上皮が相手方の粘膜に接触し、そこに何らかの感染機転があれば宿主の基底細胞に感染すると考えられる。しかし子宮頸部細胞に感染した HPV はすべて存続できるわけではなく、宿主の免疫機構などによって一定の割合で排除されると考えられている^{7,8)}。その潜伏期間は数週間か

図2 不死化に至るまでの経路における E6, E7 タンパク質の作用と相互関係 (文献²²⁾ より引用改変)



略語：巻末の「今月の略語」参照

ら 10 ヶ月程度と考えられている。HPV 感染細胞は臨床的には良性疾患である尖圭コンジローマをはじめさまざまな病変を形成するが、子宮頸癌とのかかわりで見た場合、上皮内腫瘍 (CIN) が重要である。実際には HPV 感染細胞は健常婦人の 10% 程度にそのゲノムが確認されるにもかかわらず、臨床的に無症状であり、細胞学的に感染を示唆する所見も認められないことから不顕性感染と考えられる。このような中で、細胞診により特徴的な細胞、すなわちコイロサイト (koilocyte) や異角化細胞 (dyskeratocyte) として認識され、さらに p53, Rb 遺伝子機能の異常による細胞周期の異常と核酸の合成異常に起因する核異型細胞 (dysplastic cell) と

認識されれば、CIN あるいは SIL へと分類できる異形成上皮と診断される。ただし、これらの分類で表現されるさまざまな変化は単純に HPV の感染から癌化へのステップを表現しているのではなく、少なくとも発癌に至らない単なる感染細胞像と、真に腫瘍化していく細胞像が混在していることを認識してはならない。実際、CIN1 では低リスク型の HPV である 6, 11 などが検出され、そのわずか 5~10% が上皮内癌に進行するにすぎない。しかし、CIN3 では高頻度に HPV16, 18, 33, 35 などの高リスク型 HPV が検出され、それらの中の 40~60% のものがさらに何らかの要因を加えつつ臨床的浸潤癌へ向かうと考えられる⁹⁾¹⁰⁾。

子宮頸癌に対する腫瘍感受性

1998年 Storey らにより、パピローマウイルスによる子宮頸部細胞の癌化に対し、宿主の p53 コドン 72 の遺伝子多型が重要であり、コドン 72 の Arg/Pro の多型のうち Arg/Arg 型では E6 を介したユビキチンによるタンパク質分解能の感受性の差により、その癌化リスクはヘテロ型の7倍にも及ぶとの論文が『Nature』に発表された¹¹⁾。これにより、患者の遺伝子多型を検索することで浸潤癌に移行する高リスクなグループを抽出し観察できることが示唆されたため、その後多数の施設で再検討され相反する結果を生むこととなった¹²⁻¹⁷⁾。2004年、Jee らは本邦の4報告例を含むこれまでの報告された論文の中から一定の評価が可能な70の論文をメタ解析し、以下の結果を得ている¹⁸⁾。その解析総数は23,194例(症例14,999例,対照8,195例)であった。そのオッズ比は1.2(95%CI 1.1~1.3)で、低いながらもリスクはあると考えられる。しかしながら、このうちギリシャとスウェーデンの2報告を除くと有意差は認めなくなる、すなわち国や人種による違いがあると考えられる。サブグループ解析では、Arg/Arg 型では Pro/Pro 型に比較し、腺癌においてはオッズ比が1.5であったが、扁平上皮癌では有意差を認めず、また Arg/Arg 型においては HPV16 との関連が認められた(対 Arg/Pro 型オッズ比 1.5)。現状においては20%のリスク比の上昇が確認されたわけであるが、なぜギリシャとスウェーデンでは高率になるのか、あるいは遺伝子多型が発癌にかかわる環境因子よりもより強力な因子であるのかどうかなどさまざまな疑問がわき上がってきており、結論づけるには至らないのが現状である。したがって、遺伝子解析による高リスク患者の抽出などへの応用はさらなる検討が必要である。

HPV ワクチンとその実際

癌化の過程のうえで E6, E7 遺伝子の宿主内での機能発現が重要であるという認識にたてば、この経路を遮断することで癌化に向かう経路を遮断できる可能性が自ずと浮かび出る。この領域を利用した治療的ワクチン(CVLP)は欧米ですでに開発され臨床試験されているが、その成果は上がっていない。しかし最近、細胞障害性T細胞の誘導が確認されたとの報告があり、今後の成果が待たれるところである。一方、感染の予防の観点からは、ウイルスの外郭タンパク質である L1, L2 領域を用いた中和抗体を誘導するワクチンの利用が考えられる。2002年『N Engl J Med』において Koutsky らが、二重盲検試験で16~23歳の2,392人の若年女性に対し、プラセボあるいは HPV16 ウイルス様粒子ワクチン(HPV-L1VLP)(単回量40 μ g)を試験開始時、2ヵ月後、6ヵ月後の3回投与する群に無作為に割り付けた結果、HPV16 持続感染の発生率は、プラセボ群では感染リスクがある女性100人年当たり3.8人であり、ワクチン群では感染リスクがある女性100人年当たり0人であったことを報告した¹⁹⁾。この結果として、CIN 症例を含む HPV 持続感染はすべてプラセボ群に起きていることになり、このことは HPV ワクチン投与による子宮頸癌予防への臨床導入の可能性を示しており、他のウイルス型での臨床研究が行われる根拠となっている(表3)。本邦では川名らが L2 領域を用いたワクチンの開発を進めており、臨床試験を行っている²¹⁾。

おわりに

子宮頸癌の最終的な治療標的の1つは、子宮を摘出せずに治療する、あるいは生殖能力を保ったまま治療することにある。近年の若年者での罹患数の上昇を考えると、この目標

表3 欧米での L1 および L2 base 型の予防ワクチンの検討 (文献²⁰⁾より引用改変)

研究	ウイルス	投与量と種類	投与スケジュール	ELISA 力価	Challenge (weeks)
L1 base					
Harro	HPV16	3×10 or 50 μ g ; VLP	0, 1, 4 months	10,000	N/A
Evans	HPV11	3×3, 9, 30, 100 μ g ; VLP	0, 1, 4 months	2,786~6,400	N/A
Zhang	HPV6b	3+×1, 5, 10 μ g ; VLP	2×month	>100	N/A
Koutsky	HPV16	3×40 μ g ; VLP : alum	0, 2, 6 months	1,510 μ molU/mL	Natural transmission
Dubin	HPV16 and 18	3×HPV16/18 ; VLP : Deacylated Monophosphoryl lipidA	0, 1, 6 months		Natural transmission
L2 base					
Thompson Lacey	HPV6	3×300 μ g ; alum L2-E7 fusion	0, 1, 4 months		ND

略語：巻末の「今月の略語」参照

は重要である。最近では本邦でも、初期癌については光線力学療法や子宮頸部広汎全摘手術などにより、患者の希望と癌治療の両立を図ろうとする工夫が見られるようになってきた。進行癌の治療についてはほぼ臨床進行期による治療法が確立され、標準的な治療法を行っている限り施設間による生存率の差はほとんどないと思われる。しかしながら一方で、長らく生存率向上が認められなかったのも事実である。最近ではネオアジュバント化学療法や放射線化学同時療法の導入により、これらが生存率向上に寄与できるかどうかを検討されている。このような取り組みのほかに、発生率を減少させるか、あるいは進行例を90%以上の生存率が見込める初期癌の段階でいかにして発見治療できるかが、もう1つの鍵になることは明らかである。そのためには多種類の HPV に有効なワクチンの開発・実用化が急務であり、またこの予防法が有効でないケースに対する早期発見のための細胞診受診システム、遺伝子診断などの医療環境の整備が、やがて子宮頸癌で死亡することのない時代到来への有効な手段となるであろう。

文 献

- 1) De Villers E M: Papillomavirus and HPV typing. Clin Dermatol 15: 199-206, 1997.
- 2) 笹川寿之: 子宮頸癌の診断. 日臨 62: 103-108, 2004.
- 3) Evander M, et al: Identification of the alpha 6 integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. J Virol 71: 2449-2456, 1997.
- 4) Joyce J G, et al: The L1 major capsid protein of human papillomavirus type 11 recombinant virus-like particles interacts with heparin and cell-surface glycosaminoglycans on human keratinocytes. J Biol Chem 274: 5810-5822, 1999.
- 5) McMillan N A, et al: Expression of the alpha 6 integrin confers papillomavirus binding upon receptor negative B-cells. Virology 261: 271-279, 1999.
- 6) Bergeron C, et al: Underwear; contamination by human papillomavirus. Am J Obstet Gynecol 162: 25-29, 1990.
- 7) Schiffman M H: Commentary - Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. J Natl Cancer Inst 84: 394-398, 1992.
- 8) Garry R, et al: Relationship between cervical condyloma, pregnancy and subclinical papillomavirus infection. J Reprod Med 30: 393-399.

- 1985.
- 9) Lorincz A, et al: Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *J Obstet Gynecol* 79: 328-337, 1992.
 - 10) Kurman R, et al: Analysis of individual human papillomavirus types in cervical neoplasia: a possible role for type 18 in rapid progression. *Am J Obstet Gynecol* 159: 293-296, 1988.
 - 11) Storey A, et al: Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. *Nature* 393: 229-234, 1998.
 - 12) Minaguchi T, et al: No evidence of correlation between polymorphism at codon 72 of p53 and risk of cervical cancer in Japanese patients with human papillomavirus 16/18 infection. *Cancer Res* 58: 4585-4586, 1998.
 - 13) Rosenthal A N, et al: p53 codon 72 polymorphism and risk of cervical cancer in UK. *Lancet* 352: 871-872, 1998.
 - 14) Helland A, et al: p53 polymorphism and risk of cervical cancer. *Nature* 396: 530-531, 1998.
 - 15) Josefsson A M, et al: p53 polymorphism and risk of cervical cancer. *Nature* 396: 531, 1998.
 - 16) Hildesheim A, et al: p53 polymorphism and risk of cervical cancer. *Nature* 396: 531-532, 1998.
 - 17) Comar M, et al: p53 at codon 72 polymorphism, human papillomavirus infection and cervical lesions: a cross-sectional study from northeastern Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 114: 210-214, 2004.
 - 18) Jee S H, et al: Polymorphism p53 codon-72 and invasive cervical cancer: a meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet* 85: 301-308, 2004.
 - 19) Koutsky L A, et al; Proof of Principle Study Investigators: A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 347: 1645-1651, 2002.
 - 20) Roden R, et al: Vaccination to prevent and treat cervical cancer. *Hum Pathol* 35: 971-982, 2004.
 - 21) Yoshikawa H: Cervical cancer and HPV-strategy for cancer prevention. *Medical Science Digest* 29: 543-545, 2003.
 - 22) zur Hausen H: Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2: 342-350, 2002.
-

Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer

Tsuyoshi Yamashita, Mutsuo Ishikawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College