

総説

子宮頸癌とヒトパピローマウイルス —子宮頸癌は予防できるのか?—

那波 明 宏*

1 はじめに

ワクチンによりウイルス感染を予防するという行為は、各種のウイルス感染の蔓延予防に貢献してきた。ヒトパピローマウイルス (human papilloma virus: HPV) が多くの子宮頸癌の重要な発癌因子であることを、HPV と子宮頸癌に関する研究が明らかにしてきたが、この HPV の子宮頸部への感染を予防するためのワクチンが医療市場にでてくるにあたって、まさに子宮頸癌は、「予防できる癌」という可能性が出てきた。すなわち HPV と子宮頸癌の研究は、研究室から臨床応用される時代に突入した感がある。本稿では、子宮頸癌と HPV を取り巻く現状について概説したい。

2 ヒトパピローマウイルス (HPV) とは

ヒトパピローマウイルス (human papilloma virus: HPV) は、約8,000塩基からなる環状二重鎖 DNA をゲノム (遺伝子情報を担う物質) とし、キャプシドと呼ばれる正20面体構造をした外被タンパク質に囲まれた、一群の小型 DNA 腫瘍ウイルスである。キャプシドは、major な成分である L1 蛋白と minor な成分である L2 蛋白から成り立っている。後期遺伝子 L1 ORF の遺伝子配列の相同性が90%未満である場合、その HPV は新しい型であるとの定義に従って、HPV は現在130種類以上の遺伝子型に分類されている (図1)。これまでに行われた子宮頸癌検体の検索により、子

宮頸癌に関連する、いわゆるハイリスク型として15種類 (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82型) が同定され、ハイリスクの可能性の高い型として3種類 (HPV 26, 53, 66型) に分類されている。このなかでわが国では、HPV16, 18, 52, 58が子宮頸癌からの検出が高いとされている¹⁾ (図2)。以上の研究成果より、特定の遺伝子型 HPV 感染が子宮頸癌発症の最大リスクファクターであり、子宮頸癌が性感染症から発生する癌であることが広く支持されるに至っている。ただし、ハイリスク型 HPV

- Based on DNA sequence differences within the coding region of the late protein L1
- Genotypes have < 90% DNA sequence homology in this region; over 130 have been described, to date.
- Subtypes have 90-98% homology within a genotype.
- Variants have $\geq$ 98% homology within a subtype.

図1 HPV classification

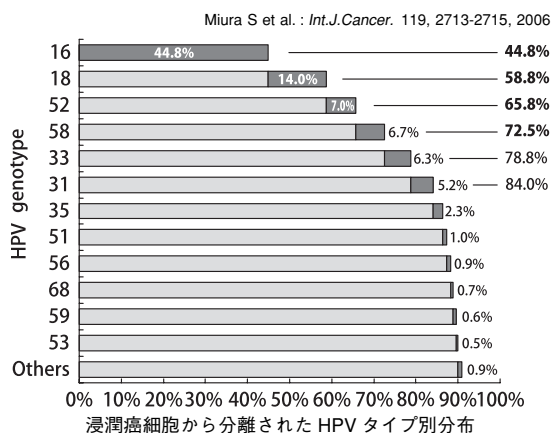


図2 日本における子宮頸癌に関連する発癌性 HPV の遺伝子型

*名古屋大学大学院医学系研究科
発育・加齢医学講座産婦人科学 (なわ・あきひろ)



図3 HPV copy 数とテロメラーゼ活性

の検出のみでは子宮頸癌発症の直接的な predict marker には成り得ず、ハイリスク型 HPV の DNA 量あるいは mRNA 量が重要であることも示唆されている^{2,3)}。我々も HPV16型 DNA 量とテロメラーゼ活性に相関関係があることを確認したが(図3)、単にハイリスク型 HPV 検出だけをもって子宮頸癌発症の predict marker とするのは現段階では時期尚早ではないだろうか。ただし、HPV 遺伝子検出の意義を臨床的に応用しようとするならば、30才以上で細胞診異常を認めない女性の場合、もしハイリスク型 HPV も陰性であれば、3-5年以内に CIN 2 或いは CIN 3 に進展する可能性は極めて低いとの指摘があり、このようにハイリスク型 HPV DNA 検査を追加することにより、ある一定期間、細胞診検査を省略し得る可能性は残っていると考える⁴⁾。

3 HPV の発癌機構

これまでに、HPV がコードしている初期遺伝子のなかで、E6, E7 遺伝子が協調してヒト上皮細胞を不死化し、子宮頸癌由来細胞株の増殖能はこれら遺伝子発現に依存していることが多くの基礎実験として示されてきた。ただし、in vitro において、HPV を感染ウイルス粒子として扱うことができないために、その遺伝子機能の解析を中心に研究が行われてきている。E7 は RB タンパク質と L-X-C-X-E モチーフ⁵⁾を介して結合し、RB タンパク質を不活化させる。これにより、サイクリン依存性キナーゼによらず、RB タンパク質より細胞転写因子である E2F を恒常的に放出さ

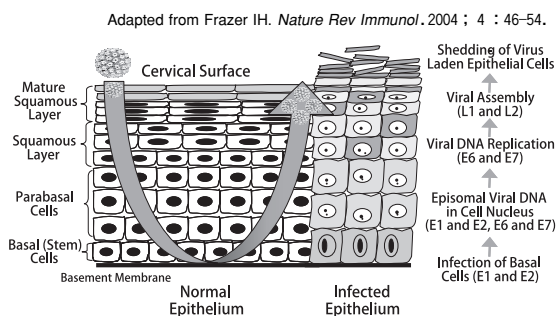


図4A HPV Infection and Life Cycle

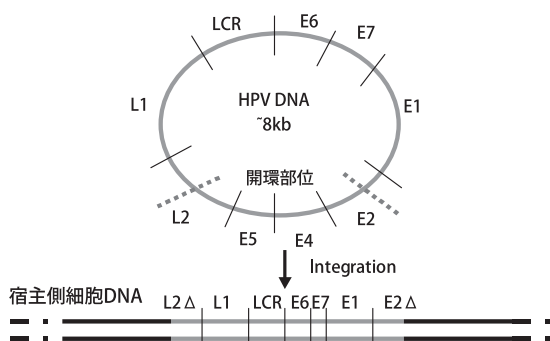


図4B HPV DNA と宿主細胞 DNA への Integration

せ、細胞周期を S 期に向かわせることになる⁶⁾。この E2F により転写が活性される遺伝子として、細胞増殖に関連するチミジンカイネース、リボヌクレオリダクターゼ、DNA ポリメラーゼ α などがあげられる。また、p14^{ARF} も過剰に誘導され⁷⁾、結果 p53 を不活化する MDM2 の機能障害がおこり、P53 蛋白が蓄積する。こうしたなか、さらに、図 4A, B に示すように、HPV の生活環の過程で通常、HPV 遺伝子は、CIN 2 の段階で開環し、宿主側の遺伝子に挿入されるとされている。このような状態になると、今まで E6 発現のプロモーターに対してリプレッサーとして働いていた E2 遺伝子の機能が失われるため、E6 の発現がより亢進してくる。E6 産物は P53 蛋白と結合し、P53 蛋白の分解を促進し、不活化する。この際、細胞中の E6-associate protein (E6 AP) が E3 ユビキチンタンパクライゲースとして働くことがわかっている。そうすると、E7 より蓄積されていた p53 蛋白は分解され、細胞周期停止やアポトーシス誘導が抑制され、これも細胞増殖

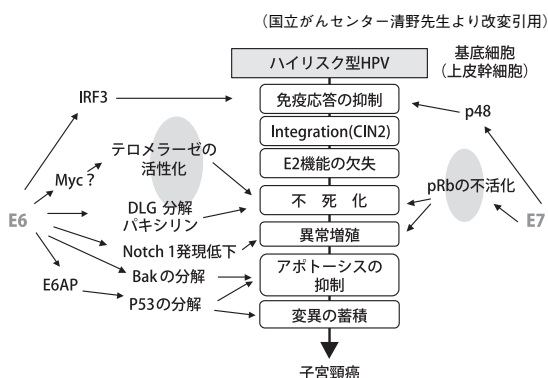


図5 HPVによる子宮頸癌の発生機構

が促されることになる。こうして、最終的に細胞側の遺伝子変異の蓄積により発癌すると考えられている(図5)。

4 子宮頸癌の最近の動向

さて、子宮頸癌はがん検診による早期発見で減少傾向にあるものの、わが国では年間15000人が発症し、2500人が死亡している疾患である。しかし、最近の子宮癌統計から指摘されることは、最近20～30歳代の死亡率が急増している点であり、さらに1991年から10年間で35～39歳では死亡率が2倍になっている点である(図6)。この現象に若年者のHPV感染が関わっているかについては現在のところ不明である。しかし、HPV感染は若年者を中心に性交渉を通じて広く蔓延しており、WHOの推定によれば、全世界で年間約3億人の

HPV感染キャリア(持続感染者)が存在するとされている。HPV感染後、80～90%近くの感染者はHPVに対する免疫応答によりウイルスが排除される。この免疫応答は主にHPVに対する中和抗体によるが、残りの10～20%の感染者が12～18ヶ月でいわゆる『持続感染』となり、検査において常にHPVが検出される状態になる。子宮頸癌やその前駆病変はこの持続感染者から発生することになると考えられている。さらに、理由は分かっていないが、細胞診正常の内、50代以降でのHPV陽性率が再上昇することが指摘されているが、今後この点については注意が必要になる⁸⁾。

5 子宮頸癌発症に関与するHLA抗原

前述したが、HPV感染後、80～90%近くの感染者はHPVに対する免疫応答によりウイルスが排除される。この免疫応答は主にHPVに対する中和抗体によるが、残りの10～20%の感染者が12～18ヶ月でいわゆる『持続感染』となり、子宮頸癌やその前駆病変はこの持続感染者から発生することになると考えられている。こういったHPV感染者の免疫応答の差は、どんな因子によって規定されるのであろうか? 近年HLAと子宮頸癌発症との関連に関する報告が数多くされている。HLA分子は外来抗原を宿主側免疫細胞に提示する役割を持つため、HPV感染細胞の排除に密接

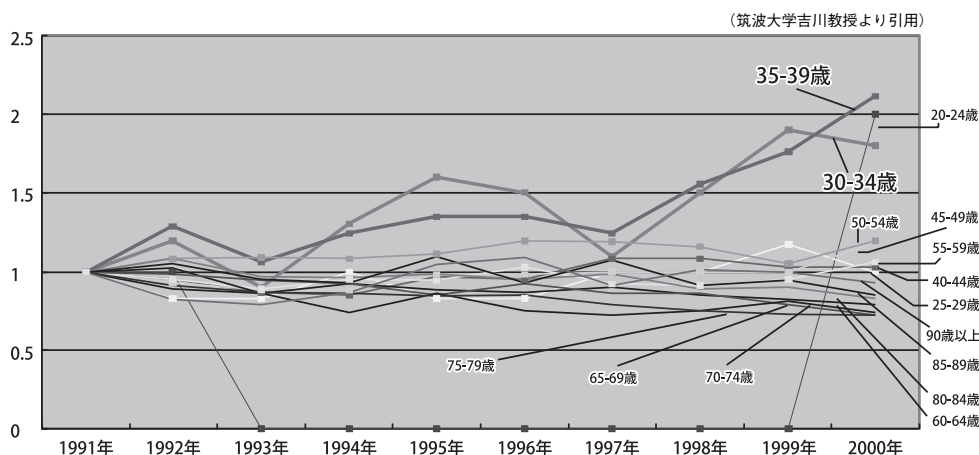


図6 1991年から2000年までの各年齢階級別子宮癌死亡率の変化

表1 HLA・DQw 3 と若年性子宮頸癌(浸潤癌と上皮内癌)
HLA Class II Phenotype Frequency(%)of Cervical Cancer Patients With HPV

HLA	IWC (n=307)	CIS (n=7)	Chi-square	Corrected P value	Invasive Carcinoma (n=13)	Chi-square	Corrected P value
DQw1 (5,6)	67.3	85.7		NS	92.3	3.57	0.047
DQw2	2.6	0		NS	0		NS
DQw3 (7,8,9)	49.4	71.4	1.32	NS	92.3	9.14	0.0019
DQw4	28.8	0	2.79	NS	0	5.14	0.014

NS : NOT SIGNIFICANCE

Nawa et al. : *Cancer*, 1995

に關与していることが考えられる。特に、HLA class II の polymorphism と子宮頸癌発症に關する論文が多い⁹⁾。HLA class II である DQB1 * 03 アリル保有者が白色人種における子宮頸癌発症のリスクを上げるということを Wank と Thomssen が1992年に最初に Nature 誌に報告し、注目を集めた¹⁰⁾。我々もこの報告があつてから、日本人における若年性子宮頸癌症例を検討したが¹¹⁾、やはり浸潤癌においては DQB1 * 03 アリルの保有が高いことが判明した(表1)。これまでの報告36論文の内、22論文で子宮頸癌のリスクを上げる因子であることが指摘されている¹²⁾。一方、子宮頸癌のリスクを下げるアリルとしては、HLA class II である DRB1 * 13 (DQB1 * 0603 と連鎖不均衡) が指摘されている¹³⁾。これらの研究結果から、あるアリルを有することで、HPV 抗原の認識様式が変わることは、HCV, HIV の場合から容易に推測できるが¹⁴⁾、この現象を直接的に証明した論文は今のところ見あたらない。

6 ワクチン開発

HPV 感染自体をワクチンで予防するという試みが、日本でも開始された。現在認可されたワクチンは、サーバリックス (GSK 社) という HPV 16或いは18の L1-VLP (virus like particle) をアジュバンドとともに筋肉内接種を3回するものであり、本ワクチンにより誘導された血清中抗 HPV IgG 抗体が、子宮頸部粘膜より滲出し、ウ

表2 CIN 3 十に対するワクチンの有効性

	TVC 群		TVC-naive 群	
	有効性 (96.1%CI)	P 値	有効性 (96.1%CI)	P 値
HPV 16/18	33.6% (-1.1-56.9)	0.0422	100% (64.7-100)	<0.0001
すべての 発がん性 HPV	33.4% (9.1-51.5)	0.0058	87.0% (54.9-97.7)	<0.0001

(文献14より)

イルスの感染をブロックすると考えられている。最新の報告でも、このワクチンは HPV 感染予防効果に対して、すぐれた有効性を示している。海外で実施された15-25歳の女性18644例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験 (PATRICIA) において¹⁴⁾ (対照：不活化 A 型ワクチン使用)、表2に示すように、TVC, TVC-naive 両群の CIN 3 + (CIN 3 以上を示した群) 群において、特に TVC-naive 群では、サーバリックス使用では新たな HPV16/18の検出はなく、HPV16/18の感染防止という点からみて、100%の有効性を示している。ただし、TVC-naive 群はワクチン接種時において、細胞診の異常がなく、過去に発がん性 HPV に感染歴のなかった集団であるため、HPV16/18以外の発がん性 HPV により CIN 3 + になったものと考えられる。なお、TVC 群はワクチン接種時において、細胞診の異

常例や、発がん性 HPV に感染している集団であり、性行動のある一般集団を想定したものである。またこの study において HPV16/18 と近縁ではない HPV52, 58 に関しては有意な予防効果は認められなかったが、近縁関係にある HPV31, 45 とのクロスプロテクションを考え合わせると、11-16%の追加予防効果が得られることが推測される。一方、もう一つの HPV6, 11, 16, 18 型に対する 4 価ワクチン（ガーダシル：メルク-ワ有）は現在承認を待っているところである。この「ガーダシル」の感染予防効果はどのようなものであろうか？ phase II 試験が 5 年で打ち切られているが、抗体価の持続と子宮頸部での抗体陽性率がやや「サーバリックス」に劣っている点が指摘されている¹⁵⁾。また、16歳から26歳の男性に対しては、HPV6, HPV11によるコンジローマ病変発症に対して、2.4年間の予防効果が認められたと報告されている¹⁵⁾。ワクチンのブーストの必要性に関しては、今後の課題である。一般的に HPV 16, 18 に対するワクチン効果が15年持続しなければ、子宮頸癌の発症は劇的に減少しないと予測されている。これまでの抗体価減衰率から観れば、抗体価は持続しそうだが、両ワクチン共に、あと10年ほどはその減衰を実際モニタリングしていく必要があるであろう。

7 HPV 感染予防ワクチン使用後に子宮癌検診システムはどう変わるか？

通常のスクリーニングにおいて、CIN 2 以上の病変を検出する場合、細胞診の予想される検出感度は、50%~70%程度であり¹⁶⁾、決して高いものとはいえない。一方、HPV DNA 検査の感度は、85%以上であるが、特異性に関しては細胞診に劣っており、HPV DNA 検査が細胞診に取って代われない理由の1つである。これらをふまえた上で、HPV 感染予防ワクチンが臨床の場に導入されるにあたって、どのような検診法が効率のよいものとして今後推奨できるであろうか？ 最近、日本、米国より様々なシミュレーションの結果が報告された。それによると、1) ワクチン接種を

行わない場合では、21歳までに3年毎の細胞診を開始、ASCUS (atypical squamous cell of undetermined significance; 細胞異型はあるが CIN の基準に達しないもの) に対しては HPV DNA 検査で追跡する。30歳以降は HPV DNA 検査を先行させ、ハイリスク型 HPV 陽性例に対して細胞診にて follow up する。2) 12歳前にワクチン接種を行った場合は、25歳で3年毎の細胞診を開始、ASCUS に対しては HPV DNA 検査で追跡する。35歳以降は HPV DNA 検査を先行させ、ハイリスク型 HPV 陽性例に対して細胞診にて follow up する。これらの検診法は、全年齢の女性に対して、1~2年毎に細胞診単独或いは細胞診・HPV DNA 検査を併用するのに比べて、対効果、対費用効果の観点から明らかに有効な検診法であるとの予測がなされている¹⁷⁾。また、今野らの報告によれば、このワクチン使用により、将来の子宮頸癌の発生件数や死亡者数を約73%減らし、社会的に疾病負担が約190億円（12歳の単年齢集団の場合）さらに約430億円（10-45歳の多年齢集団の場合）減ることが示唆されている¹⁸⁾。

8 おわりに

欧米では、特に白色人種において、子宮頸癌受診率が非常に高く、一方、先進国とされる我が国では30%にも満たないのが現状である。子宮頸癌の原因として HPV が発見されてから25年が経過するにあたり、ようやくその感染予防ワクチンが臨床の場に登場してきた。まさに、研究室での研究成果が臨床の場で結実されようとしている。しかし、実際このワクチンを使用するにあたって、compliance を上げるための工夫はどうすればよいのか？ ワクチンの cost は自費であるのか？（13-14歳のワクチン接種に対しては、名古屋市において、2010年9月から14,927円/回の援助がなされる。）、経過観察していく際、HPV DNA 検査が必要と考えるが、新規に導入された健康保険での運用など周辺の諸問題の整備について議論し、解決していかなければならないであろう。また、くれぐれも留意したい点として、このワクチンは

HPV 感染をブロックすることで、重要な子宮頸癌発症因子を除き、子宮頸癌を予防していこうとするものであり、直接的な子宮頸癌の予防ワクチンではないことである。しかも、今回発売されたワクチンは、HPV16/18に対する2価ワクチンであり、ある程度のクロスプロテクション能はあるにしても、今後このワクチンで中和されない他のハイリスク型の蔓延によって、予想されている程には子宮頸癌の発症が減少しない可能性も考えられる。そのために、その結果を見極めるまでは、今以上に、子宮頸癌受診が重要になってくることを忘れてはならない。

我々は、21世紀にふさわしい、新たな子宮癌検診法・予防法の確立に向けて、文部・科学省や厚生・労働省などの行政機関、大学をはじめとする研究機関、そして各地の医療第一線の医師達が一体となり、真剣に対応する時期に来ている。

参考文献

- Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tunoda H, Yasugi T, Taketani Y, Yoshikawa H: Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer* 119: 2713-2715, 2006.
- Schlecht NF, Trevisan A, Duarte-Franco E, Rohan TE, Ferenczy A, Villa LL, Franco EL: Viral load as a predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 103: 519-524, 2002.
- de Boer MA, Jordanova ES, Kenter GG, Peters AA, Corver WE, Trimbo JB, Fleuren GJ: High Human Papillomavirus Oncogene mRNA Expression and Not Viral DNA Load Is Associated with Poor Prognosis in Cervical Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 13, 132-138, 2006.
- Wright TC, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, Hatch K, Noller KL, Roach N, Runowicz C, Saslow D: Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 103, 304-9, 2004.
- Defeo-Jones D, Huang PS, Jones RE, Haskell KM, Vuocolo GA, Hanobik MG, Huber HE, Oliff A: Cloning of cDNAs for cellular proteins that bind to the retinoblastoma gene product. *Nature* 352, 251-254, 1991.
- Dyson N: The regulation of E2F by pRB family proteins. *Gene Dev* 12, 2245-2262, 1998.
- Bates S, Phillips AC, Clark PA, Stott F, Peters G, Ludwig RL, Vousden KH: p14 ARF links the tumor suppressors RB and p53. *Nature* 395, 124-5, 1998.
- de Sanjose DS, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, Bosch FX: Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7, 453-9, 2007.
- Zoodsma M, Nolte IM, Meerman GJ, De Vries EG, Van der Zee AG: HLA genes and other candidate genes involved in susceptibility for (pre)neoplastic cervical disease. *Int J Oncol* 26, 769-84, 2005.
- Wank R, Thomssen C: High risk of squamous cell carcinoma of the cervix for women with HLA-DQw3. *Nature* 352, 723-5, 1991.
- Nawa A, Nishiyama Y, Kobayashi T, Wakahara Y, Okamoto T, Kikkawa F, Suganuma N, Goto S, Kuzuya K, Tomoda Y: Association of human leukocyte antigen-B*103 with cervical cancer in Japanese women aged 35 years and younger. *Cancer* 75, 518-21, 1995.
- 松本光司: 子宮頸がんリスクと HLA クラス II. *産科と婦人科* 77, 23-30, 2010.
- Sastre-Garau X, Loste MN, Vincent-Salomon A, Favre M, Mouret E, de la Rocheforiere A, Durand JC, Tartour E, Lepage V, Charron D: Decreased frequency of HLA-DRB1*13 alleles in French women with HPV-positive carcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 69, 159-64, 1996.
- Paavonen J, Naud P, Wheeler CM, Chow S-N, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Popper WAJ, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV test (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet* 374, 301-314, 2009.
- Harper DM: Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines* 8(12), 1663-1679, 2009.
- Fahey M T, Irwig L, Macaskill P: Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 141, 680-9, 1995.
- Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KK, Goldie SJ: Cost-Effectiveness of Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus DNA Testing and HPV-16, 18 Vaccination. *J Natl Cancer Inst* 100, 308-320, 2008.
- 今野 良, 笹川寿之, 福田 敬: 日本人女性における子宮頸癌予防ワクチンの費用効果分析. *産婦人科治療* 97, 530-542, 2008.