

4. 子宮頸癌発症機構における Human papillomavirus (HPV) の役割と抗 HPV ワクチン療法の開発

刈谷 方俊, 藤井 信吾

1) 始めに

子宮頸癌は、我が国で最も多い婦人科悪性腫瘍である。細胞診による癌検診の普及により、浸潤癌になる前の上皮内腫瘍 (CIN: cervical intraepithelial neoplasia) の段階で診断される例が多い。浸潤癌でも早期で局所に留まるものであれば、子宮頸癌に対する標準治療である手術療法あるいは放射線療法で治癒が可能である。しかし、手術療法あるいは放射線療法はいずれも局所療法という限界を有し、全身に広がった進行癌では治癒させることはできない。このような症例では全身に作用しうる化学療法を含めた治療が試みられているが、その予後は未だ良好とはいえず、新しい視点からの治療法の開発が待望されている。

一般に悪性腫瘍は遺伝子異常を原因とし、複数の癌遺伝子や癌抑制遺伝子の異常が経時的に蓄積した結果発症すると考えられている。このような癌遺伝子や癌抑制遺伝子等の分子レベルでの異常を明らかにしようとする molecular profiling が各種の悪性腫瘍で進められている。この分子レベルでの病態の解析は新たな分子標的治療の可能性につながるという点で臨床的に期待される。

近年、子宮頸部扁平上皮癌ではその発癌過程や病態に Human papilloma virus (HPV) が関与することが疫学的に明らかにされ、その作用機序が分子レベルで解析されつつある。本稿ではその解析の現状と、さらに新しい予防法あるいは治療法として検討が進められている子宮頸癌に対するワクチン療法について概説したい。

2) 子宮頸癌と HPV

子宮頸癌の発癌過程に Human papilloma virus (HPV) が関与することは疫学的にあきらかとなっている (Bosch, 2002)。すなわち、適切な組織採取を行えば、子宮頸癌の90-100%に HPV の感染が確認される。常に子宮頸癌発症の数年前に HPV の感染が先行していることが確認される。Case-control study では子宮頸癌の90-100%にHPVDNAを認めたのに対し、対照群ではその感染率は5-20%であり、20を越える odds ratio の値が報告されている。このようなことから HPV が子宮頸癌の発生に強く、しかも殆ど全ての例で関与すると考えられている。

3) HPV について

HPV は2本鎖 DNA を有する腫瘍ウイルスである。ヒトの皮膚や粘膜などの上皮に感染する。サブタイプは100を越え、癌との関連が強いハイリスクタイプは16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68などがあるが、子宮頸癌ではこの内、HPV16, 18, 45, 58が多く、特に HPV16は約50%に同定されることが報告されている (Wright TC et al, 2001)。その DNA は環状で7.9kbであり、遺伝子構成は遺伝子発現の調節領域である URR (upstream regulatory region), ウイルスの複製に関与する early region と呼ばれる E1, E2, E4, E5, E6, E7 の6遺伝子、そしてウイルスキャプシドをコードする late region と呼ばれる L1, L2 に別れている。この中で発癌過程に関与しうる機能を示すのは E6, E7 であり、最近 E5 もその可能性が報告されている (Hausen HZ, 2000)。そこでまず、この E6, E7 の癌化と関連する機能を述べる。

4) E6, E7 分子の機能

4-1) 増殖亢進作用

制御を受けない無秩序で自律的な増殖亢進は悪性腫瘍の主要な特徴のひとつであるが、HPV は感染細胞に増殖刺激作用を及ぼす。細胞周期が進み増殖サイクルに入る場合、G1期からS期への移行が大きなチェックポイントと

京都大学大学院医学研究科器官外科学(婦人科学産科学)
(〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54)

The role of human papillomavirus in carcinogenesis of cervical cancer and vaccination for HPV

Masatoshi Kariya, Shingo Fujii

Department of Gynecology and Obstetrics, Kyoto University Graduate School of Medicine

54 Shyogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507

TEL: 075-751-3267

FAX: 075-761-3967

e-mail: msts@kuhp.kyoto-u.ac.jp

なるが、この移行を進める上で転写因子 E2F は、c-myc 等の細胞周期を進める様々な蛋白の発現を誘導する重要な機能を有する。この E2F は通常、pRB と結合しており、増殖刺激により pRB がリン酸化されると E2F は遊離され、その機能を遂行するという pRB を介した制御を受けている。HPV の E7 はこの pRB との結合能を有し、pRB と結合することで Rb-E2F の結合を阻害する (Hausen HZ, 2000)。その結果 E2F は遊離し細胞を G1 期から S 期へ移行させる。このような機序で E7 は増殖活性を亢進させるのである。

この pRB は後に述べる p53 とともに代表的な癌抑制遺伝子であり、殆どすべての癌で両分子あるいはそれぞれを制御する関連分子の異常が報告されており、正常細胞の癌化過程における主要因子と考えられている。HPV E7 はこの主要な癌抑制遺伝子の機能を阻害するわけであり、発癌過程における重要性が伺われる。

なお増殖活性を亢進させる E2F は同時に増殖抑制作用を有する p14^{ARF} 発現も誘導することが知られている。p14^{ARF} は p53 のユビキチンリガーゼである MDM2 と結合することで p53 の分解を抑制する。従って E2F による p14^{ARF} の過剰な誘導は p53 の蓄積をきたし、それにより p21 が誘導されて細胞に G1 停止を誘導したり、あるいはアポトーシス誘導遺伝子群が活性化されて細胞をアポトーシスに陥らせたりする。p14^{ARF} は c-myc の過剰発現や ras の変異に基づく活性化によっても誘導されることから、異常な細胞増殖シグナルを感知しこれを p53 経路を使って抑制したり、細胞そのものをアポトーシスに陥らせることで、細胞の増殖活性の制御に関わっていると思われる。

このように正常細胞は異常な増殖を制御する機能を有するが、HPV はこの制御を E6, E7 の協調作用により回避することが可能である。すなわち、E6 には p53 抑制機能があり、また E7 は細胞周期抑制因子である p21, p27 を抑制する機能も有する (Hausen HZ, 2000)。従って HPV は E7 による増殖活性亢進時に作動する p14^{ARF} による抑制シグナルを担っている p53, p21 の機能を抑制し、E7 による増殖活性亢進を維持しうるのである。

なお HPV による増殖活性亢進作用は、本来 HPV が自らを複製するために必要な機能と思われる。HPV は扁平上皮に感染する場合、その基底細胞に感染する。HPV が感染する際の受容体の役目を果たすのは alpha 6 integrin と考えられており、この分子は扁平上皮の中では基底細胞にのみ発現していることが知られている (Evander M, 1997)。感染した基底細胞では HPV DNA は細胞 1 個あたり数十から百コピー程度で維持されており、またキャプシドは作られないことからウイルスは形成されない。すなわち潜伏感染の状態である。そして、より上層の分化した細胞では数万から数十万コピーまで増え、キャプシドも作られてウイルスが多数形成されており、組織学的には

koilocytosis として見られる (Wright TC, 2001)。この、より分化した細胞でのウイルスの複製の際にウイルス DNA の複製も行われるが、これに必要な蛋白分子は多くを宿主細胞に依存している。従って HPV が自らを複製させるためには宿主細胞を増殖サイクルに入らせ DNA 合成に必要な分子を発現させる必要があるのである。一方正常の扁平上皮では中層以上の細胞は増殖サイクルに入ることはない。従って HPV はこのような中層以上のある程度分化して、生理的には増殖することのない細胞を E6, E7 を使って強制的に増殖サイクルに入らせ、自らを複製していると考えられる。

4-2) アポトーシスに対する抵抗性亢進

HPV の E6 は p53 と結合し、そのユビキチン化を促すことによりプロテアソームによる分解機構を促進し結果的に p53 の機能を喪失させる (Hausen, 2000)。p53 は細胞が DNA に障害を受けたときやストレスを受けたときに発現亢進し、cyclin dependent kinase inhibitor である p21 を誘導して細胞周期を止め、DNA 修復機構が働いて障害を受けた DNA を修復する時間を確保したり、あるいはその障害の程度が強く修復が困難な場合は細胞をアポトーシスに陥らせる。P53 はこのような機能により細胞の有する遺伝情報の恒常性維持に重要な働きをしており、E6 により p53 機能が抑制を受けた場合、仮に細胞に何らかの遺伝子異常が発生してもアポトーシスによる排除ができなくなるわけである。p53 は主要な癌抑制遺伝子として知られており、この機能の喪失の発癌過程における重要性が理解される。

このような HPV による p53 機能抑制によるアポトーシスに対する抵抗性亢進は、癌が複数の遺伝子異常の蓄積の結果生じることを考えると大きな意味を有すると思われる。子宮頸癌においては c-erbB, EGFR, ras 等の様々な癌遺伝子の異常も報告されており、子宮頸癌の悪性性格に関与していると思われるが、p53 抑制により、このような遺伝子異常が生じてアポトーシスを起こさず、そのような異常の蓄積が容認されることになると思われるからである。

またアポトーシス抵抗性は、癌細胞が必ずしも酸素や栄養の補給という点で恵まれた環境にないことを考えても腫瘍の発生過程において重要な機能であり、あるいは薬剤感受性に関連するという点で臨床的にも重要と思われる。なお HPV の E6 によるアポトーシス抵抗性の亢進はこの p53 機能抑制を介したものだけではなく、詳細はあきらかではないが p53 を介さない経路もあることが知られている。

4-3) 血管新生誘導

一定の大きさ以上の腫瘍の形成のためには血管新生を伴う必要のあることが知られているが、HPV はこの機能とも関連していることが示唆されている。すなわち免疫組織化学にて検討した血管密度との関係では正常あるいは

CIN I に比べ、子宮頸癌病巣では血管密度が高く、さらにこれは HPV16 あるいは HPV18 感染、およびその E6 蛋白発現とも有意に相関していたとの報告があり (Nair, 1999)、子宮頸癌でも血管新生亢進が確認され、またその血管新生に E6 の関与が示唆される。さらに子宮頸癌組織で血管新生の主要な誘導因子である VEGF の発現亢進を認め、E6 蛋白は VEGF プロモーター活性を亢進することが報告されている (Lopez-Ocejo, 2000)。

なお E6, E7 は前述した以外にも複数の蛋白と結合することが知られており、さらに多彩な機能が今後明らかになると思われる。

5) E6, E7 分子の子宮頸癌の病態における重要性

以上のように HPV E6, E7 により癌の基本的な性格である増殖活性の亢進やアポトーシス抑制、血管新生誘導を来しうることが明らかとされている。実際に HPV の E6, E7 により細胞を癌化させることができるか否かについては、子宮頸癌発症の高リスクである HPV16 か HPV18 の E6 あるいは E7 遺伝子を正常細胞に遺伝子導入した場合、不死化が誘導されることが報告されている。また、すでに不死化した細胞株に導入すると、足場非依存性増殖能の獲得やマウスでの腫瘍形成という悪性転化が誘導されることが報告されている (Hausen, 2000)。なお不死化過程では近年、テロメラーゼ活性の亢進が中心的な事象と考えられているが、E6 はテロメラーゼ活性を亢進させることが報告されている (Stoppler, 1997)。

さらに子宮頸癌細胞においては E6, E7 の mRNA が常に高発現していることが認められる (Stoler, 1992) が、子宮頸癌の悪性腫瘍としての性格に、この E6, E7 の機能発現が重要であることは次のような報告から示唆されている。すなわち子宮頸癌細胞の E6, E7 をアンチセンスなどで抑制すると増殖活性が抑制されることが報告されている。また HPV18 陽性の子宮頸癌細胞株の E6, E7 発現をアンチセンス等を用いて抑制するとマウスでの造腫瘍能などの悪性性格を失い、発現を再現すると悪性性格が復活することを示した報告がある (Doerberitz, 1994)。

以上より、HPV E6, E7 が子宮頸癌の病態や発癌過程に機能的に深く関与することは明らかと思われる。

6) 子宮頸癌発癌過程と HPV

次に子宮頸癌の発癌過程に実際に HPV がどのように作用しているかについて述べたい。CIN の多くが移行帯に発生することより、扁平上皮化生により生じた上皮の基底細胞が子宮頸癌の起源である可能性が高いと考えられている (Wright, 2000)。まず通常の HPV 感染細胞の状態を考えてみると、先述したように HPV は扁平上皮化生で生じた上皮の基底細胞に感染するが、この基底細胞では、HPV DNA は細胞 1 個あたり数十から百コピー程度で維持

されており発癌と関与する E6, E7 の発現は少ないと考えられている。腫瘍化という点では扁平上皮の中層以上の細胞では、感染しても結局、表層まで移動し剥離脱落してしまうため、HPV の扁平上皮の基底細胞への感染は重要である。一方、子宮頸部上皮にたとえ子宮頸癌発症の高リスクである HPV16 や 18 が感染してもその多くは数カ月でウイルス DNA が消失し自然に治癒することが知られている (Wright, 2001)。すなわち、通常の HPV 感染では、基底細胞に感染が成立するが、発癌と関連する E6, E7 の発現は低い状態にあり、しかも殆どの例が数カ月でおそらく宿主の免疫応答により排除されてしまうのである。

従って、子宮頸癌細胞での HPV 遺伝子の E6, E7 の持続的な高発現状態と比較すると、発癌過程で、基底細胞の HPV が持続感染の状態に至り、また低レベルであった E6, E7 の発現が持続的に亢進されるという変化が生じていることが推測される。この発現亢進は CIN I では E6, E7 発現が非常に低いのにに対し CIN II, III では高発現を認めることより CIN I の段階で生じると考えられる (Stoler, 1992)。また HPV が持続感染となることと、発癌との関連については、これを示唆する疫学的報告がある (Ho, 1995)。次に如何に HPV 持続感染が生じるか、そして如何に E6, E7 の発現亢進を来すかに注目したい。

7) HPV 感染に対する免疫応答と HPV の免疫回避機構

子宮頸癌発症の高リスク群の HPV を含め、HPV 感染病巣の 70% 以上が自然治癒することが知られている (Ho, 1998)。米国 CDC は年間に 3 億人の子宮頸部 HPV 感染例があり、しかし浸潤癌に進行するのはそのうち、40 万人、およそ 0.13% 以下であるとの概算を報告している (CDC, 1999)。一方 HIV 感染者や臓器移植を受けた患者などの免疫機能が低下している場合子宮頸癌の発症率が高く、また CIN から浸潤癌へもより早く進展することが知られており (Petry, 1994)、従って、多くの HPV 感染が一過性感染におわるのは宿主の免疫応答によると考えられている。

生体のウイルスに対する免疫応答は、NK 細胞、マクロファージなどの細胞群、インターフェロンなどのサイトカインが機能し、感染直後より作動する自然免疫 (innate immunity) と呼ばれる非特異的な機構と、適応免疫 (adaptive immunity) と呼ばれ、発現に 3-4 日間を要するウイルス抗原特異的な機構からなる。さらに後者は液性免疫と細胞性免疫に分けられるが、HPV に対する免疫応答では、NK 細胞と細胞障害性 T リンパ球による感染細胞の排除に至る細胞性免疫が主体と考えられている。NK 細胞は HPV 感染時に最初に作動する免疫細胞と考えられ、その重要性については NK 活性が HPV 陽性の CIN I の自然退縮と相関するとの報告 (Garzetti, 1995) から示唆される。また特異的な細胞性免疫の重要性については HPV16 の E7 に対する遅延型アレルギー反応が CIN の退縮と相関するこ

とから、E7に特異的なヘルパーT細胞がHPV感染の制御に重要であることが示唆されている (Hopfl, 2000). さらに HPV type 16のE6/E7に対する細胞性免疫をリンパ球増殖を指標として検討した結果では反応の強さがHPVの排除やCINの退縮と相関することが報告されている (Kadish, 1997).

HPVに対する液性免疫についてはHPVウイルスのキャプシドに対する抗体がHPV感染者に高頻度に見られ (Kirnbauer, 1996), また子宮頸管液中に同じくキャプシドに対するIgA抗体が見い出されており (Wang, 1996), HPVに対して液性免疫応答があることが確認されているが、この抗体の存在はHPVの排除とは相関しないことが報告されており (Leiserowitz, 1997), ウイルス排除において主要な担い手ではないと考えられている。ただし、細胞性免疫による感染細胞の破壊は同時にウイルスの散布という側面を有する為、このことで拡散したウイルスの排除において補助的な機能を果たす可能性が考えられている。

一方でHPVは宿主の免疫攻撃を回避する様々な手段を有することが知られている。例えば、宿主側の免疫担当細胞にHPV感染を認識されないようにHPVはそのライフサイクルの中でウイルス血症を起こさない。皮下のランゲルハンス細胞やリンパ球といった免疫担当細胞に最も異常を補足されやすい基底細胞での感染したHPVのコピー数が少ない。また上皮の剥離とともに多数のウイルス粒子を放出して周囲に感染を広げるが、この場合もやはり血中に入らないため免疫系に補足されにくい (Koromilas, 2001).

細胞障害性T細胞が標的細胞となるHPV感染細胞の認識にこの他にも宿主細胞の組織適合抗原クラスIが必須であるが、HPV感染細胞ではその発現が抑制されており (Bontkes, 1998), 細胞障害性T細胞に認識されにくくなっている。一方、子宮頸部異形細胞では通常発現がみられないMHC class IIの発現亢進が報告され (Cromme, 1993), 免疫機能抑制作用を有するCD4+CD25+細胞の誘導を介して免疫抑制に関与する可能性が考えられている。さらに抗原提示細胞として重要なランゲルハンス細胞がCINの病巣で減少していることが報告されている (Morelli, 1993). またT細胞の活性化に重要なT細胞受容体の ζ 鎖の発現低下がCIN及び子宮頸部浸潤癌で見られることが報告されている (Kono, 1996). さらに免疫抑制作用を有するTGF- β が異なる10系統の子宮頸癌細胞株で発現亢進が示唆され (Hazelbag, 2001), またHPVのE6, E7はインターフェロンの発現や機能を抑制することが報告されている (Koromilas, 2001).

このようにHPVの感染を受けた宿主は免疫機能によりこれを排除しようとし、一方HPVはその免疫応答を回避する様々な機能を有している。最終的にHPVと宿主免疫応答との相互作用の結果、殆どのHPV感染が自然治癒し、ごく一部が持続感染となると考えられる。どのように

排除され、あるいは癌化につながる感染維持が成立するかという機序が明らかにされれば、子宮頸癌の高リスク群を同定する判断基準として有用である。また免疫機能をワクチン等で高めることでHPVの持続感染を防げれば、子宮癌への進展が予防できることになる。従って、このHPV感染が自然治癒する場合と持続感染に至る場合の差異の解析は興味深い課題である。この差異を生ずる機序の詳細は明らかではないが、遺伝的な背景との関連についてHLAの多型性を用いた解析がなされており、例えば、HLA-DQ3を有する場合に子宮頸癌発癌のリスクが高いことを示唆する報告がある (Gregoire, 1994).

8) E6, E7分子の発現制御

次に基底細胞で低レベルであったE6, E7の発現が如何に亢進するかについてであるが、子宮頸癌発症の高リスクであるHPV16かHPV18の、E6あるいはE7遺伝子をいずれか、あるいは両方を同時に正常細胞に遺伝子導入した場合、不死化が誘導されるのは先に述べたとおりである。しかしこの場合、悪性転化は誘導されない。このことはHPV感染だけでは、子宮頸癌の発癌に不十分であることを示唆している。すなわちE6, E7だけでは癌化誘導能が不十分で、他の因子が発癌に必要な可能性があるが、近年、むしろE6, E7だけでも正常細胞の癌化に十分な機能を有するが、正常細胞ではその癌化誘導能を阻害するような機構が働いているために癌化しないという可能性が考えられている。このE6, E7の機能抑制機構の存在は子宮頸癌細胞株を正常細胞と細胞融合させると腫瘍形成能を失うという報告から示唆されている (Bosch, 1990). この場合、E6, E7は発現していながら腫瘍形成能が失われており、細胞内に何らかのE6, E7の機能阻害を生じる機構が存在すると考えられているが、この機構の分子レベルでの詳細は今のところ不明である。

また、HPV18 E6, E7を持つ、しかし腫瘍造成能のない不死化細胞をヌードマウスに移植したところ、移植された細胞のE6, E7 mRNAの発現量が培養時よりも経時的に早く低下することを示した報告がある (Bosch, 1990). さらに同じ不死化細胞をマクロファージと共培養すると、*in vitro*でもE6, E7 mRNAの発現が抑制され、これがTNF α を介した作用であることが示唆された (Rosl F et al, 1994). すなわちE6, E7の遺伝子発現が細胞外からも抑制的な制御を受けていることが示唆された。

HPVのE6, E7の発現については以上のような細胞内の機能抑制、及び細胞外からの発現抑制機構の存在することが示唆されることから、子宮頸癌発癌にあたってはこの抑制機構の制御からの逸脱が生じ、その結果としてE6, E7の発現亢進に至るという機序が考えられる。ただしこの機構の詳細な解析、およびその制御からの逸脱機序については今後の検討課題である。

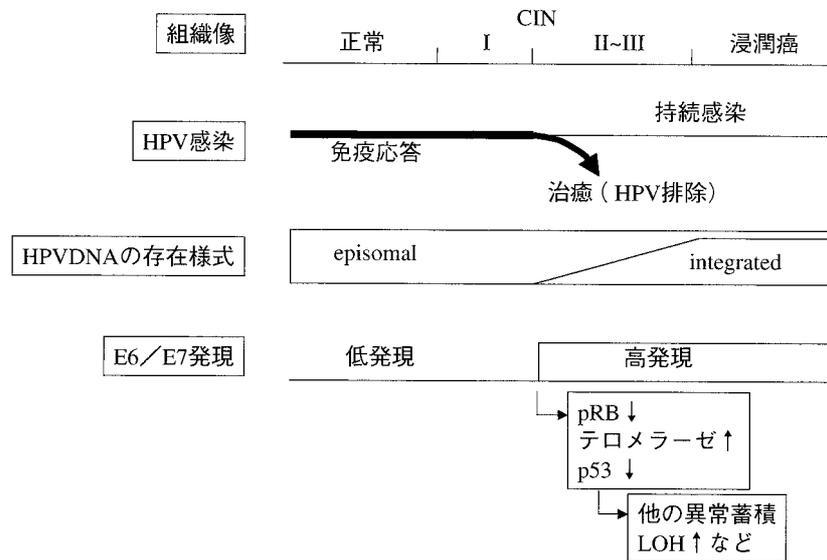


図1 子宮頸癌発癌過程 (仮説)

子宮頸癌発癌過程の仮説を図示した。子宮頸癌は組織学的に正常上皮 (おそらく扁平上皮化生を生じている上皮) から CIN (子宮頸部上皮内腫瘍性病変) を経て浸潤癌へ至ると考えられている。まず HPV 感染がその過程の端緒となり CIN I を形成するが、殆どが一過性の感染に終わり、数カ月後には自然治癒する。一部が、持続感染となり、これが発癌過程において最初の重要な事象である。この HPV の排除は宿主の免疫応答により生じ、逆に排除しえなかった一部が持続感染になると考えられている。そして、持続感染を生じた HPV の E 6, E 7 の作用が発癌と強く関連することが知られているが、その発現は CIN I の段階では殆ど見られず、CIN II の段階から発現が見られるようになる。この E 6, E 7 は癌化に重要と考えられる pRB の抑制を介した増殖亢進、不死化において重要なテロメラーゼの活性化や p53 の抑制を来す。そしてこの p53 抑制を背景として他の遺伝子異常の蓄積を経て最終的に癌化すると考えられている。E 6, E 7 の発現亢進機序も、HPV 持続感染に至る機序と同様、明らかでないが、この両者に HPVDNA の宿主細胞 DNA への組み込み過程が関与する可能性が示唆されている。HPV は感染時、まず環状 DNA としてそのまま存在する episomal な状態であるが、CIN II の段階から宿主 DNA に組み込まれた (integrated) 状態となる例が見られるようになる。ただし、一部の子宮頸癌ではこの組み込みが見られない例があり、癌化に必須の変化とはいえない。

一方 E 6, E 7 発現の促進については HPV 遺伝子の存在様式についても注目されている。HPV は上皮細胞に感染すると episomal に、すなわち宿主 DNA に組み込まれずに環状 DNA の状態で存在する。尖形コンジローマといった良性腫瘍や CIN I でも殆ど episomal に存在している。これに対し、CIN II あるいは III では HPVDNA の宿主 DNA への組み込み (integration) 例が見られるようになり、HPV16, 18 陽性の子宮頸癌では HPV16 の 75%, HPV 18 の殆どすべてが integration され宿主の DNA に組み込まれた状態にある。さらにこの組み込みが見られた殆どの例で E 6, E 7 の発現が誘導されることが報告されている (Klaes, 1999)。この発現誘導の機序としては次のような仮説が報告されている。宿主細胞に組み込まれる過程で環状 DNA は断裂、開環を伴うが、その断裂は E 2 の領域によくおこる。この E 2 は E 6, E 7 の発現調節機能を有し

ているため、E 2 領域の断裂により、その機能が失われた結果、E 6, E 7 が持続的に発現するようになるという仮説である (Stoler, 1992)。

9) E 6, E 7 発現後

CIN から浸潤癌に至る過程の中で CIN II 以降 HPV E 6, E 7 の発現が見られ、その作用を受けているとしても、その後浸潤癌に至るまでになお年単位の長い期間を要する。そしてこの間には、p53 の機能抑制に伴い、様々な遺伝子異常が蓄積され最終的に子宮頸癌を発症すると考えられている (図 1)。例えば子宮頸癌においては染色体の 3 p, 4 p, 4 q, 11 q といった領域で loss of heterozygosity が高頻度に見られ、特に 3 p14-p21 の領域に別の癌抑制遺伝子が存在する可能性が示唆されている (Larson AA et al, 1997)。

10) HPV に対するワクチン

以上のように HPV が子宮頸癌発症の主要因子と考えられ、免疫機構によりその排除が可能と考えられることから、この HPV に対する免疫的な排除機構を HPV 感染予防や発癌予防さらには子宮頸癌の治療に利用するため抗 HPV ワクチンの開発が試みられている。

抗 HPV ワクチンとして様々なものが開発されているが、代表的なものとしてはウイルス DNA のないキャプシド成分 (L1 単独あるいは L1 と L2) よりなる HPV-like particle (VLP) と、これに発癌機序に関与する機能蛋白である E6, E7 を組み合わせた (蛋白としてあるいは部分的なペプチドとして) chimeric HPV-like particle (CVLP) がある (Da Silva et al, 2001, Lehtinen M et al, 2002)。

VLP では HPV に対する中和抗体が誘導され、HPV 感染に対する予防に有効ではないかと考えられている。子宮頸癌で最も頻度の高い HPV16, 18由来の L1 が通常使われている。VLP により誘導される抗体は HPV のサブタイプに特異的であり、他の HPV サブタイプとの交差反応性はない。臨床試験により、このワクチンの安全性と強力な抗体誘導能が報告された。また外陰部疣贅を有する患者へのこのワクチンの投与で投与した VLP 特異的な産生と、L1 蛋白に対する遅延型のアレルギー反応、そして疣贅の半分以下の大きさへの退縮を認めたとの報告がある。ただし分泌型免疫グロブリンである IgA 型は誘導されないという報告もあり、実際に膣分泌物内への産生抗体の分泌の有無や、このワクチンにより実際に HPV 感染防御が可能か否かなどの重要な点が今後の検討課題として残されている。なお主として中和抗体の誘導が中心のため、このワクチンでは子宮頸癌治療への応用は期待しがたい。

HPV の E6, E7 は子宮頸癌のほぼ全ての細胞に発現しており癌特異的抗原として利用できる可能性がある。すなわち、この両蛋白に対する細胞免疫を誘導できればこの蛋白を発現している腫瘍細胞を特異的に攻撃できる可能性があり、子宮頸癌治療への応用が期待される。実際に HPV 16, 18由来の E6, E7 を組み込んだ CVLP ワクチンを使った臨床試験が行われており、特異的な細胞障害性リンパ球の誘導が確認され、今後、実際の治療効果の有無についての検討が待たれている。

11) おわりに

子宮頸癌と、その病態や発癌過程で中心的な役割を果たしていると考えられている HPV との関連について概説した。HPV 感染から子宮頸癌発癌に至るか否かは感染した HPV と免疫機構を中心とした宿主の反応との相互作用に依存すると考えられるが、例えば HPV への免疫応答、それと関連する持続感染に至る機序、あるいは E6, E7 発現の細胞内、細胞外抑制機構の解明とそこからの逸脱機序

など、いまだ未解決の問題が多いと思われる。さらに HPV 以外にも重要な因子が存在する可能性も十分考えられ今後の解析が期待される。最後に現在精力的に進められている抗 HPV ワクチンについて概説したが、いまのところ試験段階にあり、実用化に向けての検討が進められている。

参考文献

- 1) Bontkes HJ, Walboomers JMM, Meijer CJLM, Helmerhorst TJM, Stern PL. : Specific HLA class I down-regulation is an early event in cervical dysplasia associated with clinical progression. *Lancet*. **351** : 187-188, 1998.
- 2) Bosch FX, Schwartz E, Boukamp P, Fusenig NE, Bartsch D, Hausen H. : Suppression *in vitro* of human papillomavirus type 18 E6-E7 gene expression in nontumorigenic Hela×fibroblast hybrid cells. *J Virol*. **64** : 4743-4754, 1990.
- 3) Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV. : The causal relation between human papilloma virus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. **55** : 244-265, 2002
- 4) Centers for disease control and prevention. Division of STD prevention. Prevention of genital HPV infection and sequelae : Report of an External Consultants' meeting. Department of Health and Human services, Atlanta, 1999.
- 5) Cromme FV, Meijer CJ, Snijders PJ, Uytendinck A, Kenemans P, Helmerhorst T, Stern PL, van den Brule AJ, Walboomers JM. : Analysis of MHC class I and II expression in relation to presence of HPV genotypes in premalignant and malignant cervical lesions. *Br J Cancer*. **67** : 1372-1380, 1993.
- 6) Da Silva DM, Eiben GL, Fausch SC, Wakabayashi MT, Rudolf MP, Velders MP, Kast WM. : Cervical cancer vaccines : Emerging concepts and developments *J. Cell. Physiol*. **186** : 169-182, 2001.
- 7) Doeberitz MK, Rittmuller C, Aengeneyndt F, Jansen-Durr P, Spitkovsky D : Reversible repression of papillomavirus oncogene expression in cervical carcinoma cells : Consequences for the phenotyp and E6-p53 and E7-pRB interactions. *J Virol*. **68** : 2811-2821, 1994.
- 8) Evander M, Frazer IH, Payne E, Qi YM, Hengst K, McMillan NAJ. : Identification of the $\alpha 6$ Integrin as a Candidate Receptor for Papillomaviruses. *J Virol*. **71** : 2449-2456, 1997.
- 9) Garzetti GG, Ciavattini A, Goteri G, De Nictolis M, Menso S, Muzzioli M, Fabris N. : HPV DNA positivity and natural killer cell activity in the clinical outcome of mild cervical dysplasia : integration between virus and immune system. *Gynecol Obstet Invest*. **39** : 130-135, 1995
- 10) Gregoire L, Lawrence WD, Kukuruga D et al. Association between HLA-DQB1 alleles and risk for cervical cancer in African-American women. *Int J Cancer*. **57** : 504-507, 1994.
- 11) Hausen HZ : Papillomaviruses causing cancer : Evasion from host-cell control in early events in carcino-

- genesis. *J Natl Cancer Inst.* **92** : 690-698, 2000.
- 12) Hazelbag S, Fleuren GJ, Baelde JJ, Schuurin E, Kenter GG, Gorter A. : Cytokine profile of cervical cancer cells. *Gynecol Oncol.* **83** : 235-243, 2001.
 - 13) Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, Basu J, Tachezy R, Lewis R, Romney S. : Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst.* **87** : 1365-1371, 1995.
 - 14) Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk A. : Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* **338** : 423-428, 1998.
 - 15) Hopfl R, Heim K, Christensen N, Zumbach K, Wieland U, Volgger B, Widschwendter A, Haimbuchner S, Muller-Holzner E, Pawlita M, Pfister H, Fritsch P. : Spontaneous regression of CIN and delayed-type hypersensitivity to HPV-16 oncoprotein E7. *Lancet.* **356** : 1985-1986, 2000.
 - 16) Kadish AS, Ho GY, Burk RD, Wang Y, Romney SL, Ledwidge R, Angeletti RH : Lymphoproliferative responses to human papillomavirus (HPV) type 16 proteins E6 and E7 : outcome of HPV infection and associated neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* **89** : 1285-1293, 1997.
 - 17) Kirnbauer R, Chandrachud LM, O'Neil BW, Grindlay GJ, Armstrong A, McGarvie GM, Schiller JT, Lowy DR, Campo MS. : Virus-like particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunisation. *Virology.* **219** : 37-44, 1996.
 - 18) Klaes R, Woerner SM, Ridder R, Wentzensen N, Duerst M, Schneider A, Lotz B, Melsheimer P, and Doeberitz MK. : Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated Papillomavirus oncogenes. *Cancer Res.* **59** : 6132-6136, 1999.
 - 19) Kono K, Rensing ME, Brandt RM, Melief CJ, Potkul RK, Andersson B, Petersson M, Kast WM, Kiessling R. : Decreased expression of signal-transducing zeta chain in peripheral T cells and natural killer cells in patients with cervical cancer. *Clin Cancer Res.* **2** : 1825-1828, 1996.
 - 20) Koromilas AE, Li S, Matlashewski G : Control of interferon signaling in human papillomavirus infection. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* **12** : 157-170, 2001.
 - 21) Larson AA, Kern S, Curtiss S, Gordon R, Cavenee WK, Hampton GM. : High resolution analysis of chromosome 3p alterations in cervical carcinoma. *Cancer Res.* **57** : 4082-4090, 1997.
 - 22) Lehtinen M, Dillner J. : Preventive human papillomavirus vaccination. *Sex Transm Inf.* **78** : 4-6, 2002.
 - 23) Leiserowitz GS, Hall KS, Foster CA, Hitchcock ME, Christensen ND, Heim KM, Smith LH. : Detection of serologic neutralizing antibodies against HPV-11 in patients with condyloma acuminata and cervical dysplasia using an *in vitro* assay. *Gynecol Oncol.* **66** : 295-299, 1997.
 - 24) Lopez-Ocejo O, Vilorio-Petit A, Bequet-Romero M, Mukhopadhyay D, Rak J, Kerbel RS. : Oncogenes and tumor angiogenesis : the HPV-16E6 oncoprotein activates the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene promoter in a p53 independent manner. *Oncogene* **19** : 4611-4620, 2000.
 - 25) Morelli AE, Sananes C, Di Paola G, Paredes A, Fainboim L. : Relationship between types of human papillomavirus and Langerhans' cells in cervical condyloma and intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol.* **99** : 200-206, 1993.
 - 26) Nair P, Gangadevi T, Jayaprakash PG, Nair MB, Nair MK, Pillai MR. : Increased angiogenesis in the uterine cervix associated with human papillomavirus infection. *Pathol Res Pract.* **195** : 163-169, 1999.
 - 27) Petry KU, Scheffel D, Bode U, Gabrysiaak T, Kochel H, Kupsch E, Glaubitz M, Niesert S, Kuhnle H, Schedel I. : Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions. *Int J Cancer.* **57** : 836-840, 1994.
 - 28) Rosl F, Lengert M, Albrecht J, Kleine K, Zawatzky R, Schraven B, zur Hausen H. : Differential regulation of the JE gene encoding the monocyte chemoattractant protein (MCP-1) in cervical carcinoma cells and derived hybrids. *J Virol.* **68** : 2142-2150, 1994.
 - 29) Stoler MH, Rhodes CR, Whitbeck A, Wolinsky SM, Chow LT, Broker TR. : Human papillomavirus type 16 and 18 gene expression in cervical neoplasias. *Hum Pathol.* **23** : 117-128, 1992.
 - 30) Stoppler H, Hartmann DP, Sherman L, Schlegel R. : The Human papillomavirus type 16E6 and E7 oncoproteins dissociate cellular telomerase activity from the maintenance of telomere length. *J Biol Chem.* **272** : 13332-13337, 1997.
 - 31) Wang ZH, Hansson BG, Forslund O, Dillner L, Sapp M, Schiller JT, Bjerre B, Dillner J. : Cervical-mucus antibodies against human papillomavirus type 16, type 18, and type 33 capsids in relation to presence of viral DNA. *J Clin Microbiol.* **34** : 3056-3062, 1996.
 - 32) Wright TC. : Pathogenesis and diagnosis of preinvasive lesions of the lower genital tract. *Principles and practice of gynecologic oncology.* 3rd ed. Eds : Hoskins WJ et al., Lippincott Williams and Wilkins, 735-774, 2000.