

2. HPV ワクチンによる子宮頸癌予防

井上 正樹

金沢大学医学系研究科産婦人科学

20世紀後半からの腫瘍ウイルス学研究は HPV が子宮頸癌の原因ウイルスであることを明白にした。HPV は性行為にて感染することが疫学的にも明らかとなり、HPV 感染を予防することで子宮頸癌を撲滅する戦略が見えてきた。その基軸をなすものは HPV ワクチンの開発である。現在実用化されているワクチンは HPV の外殻蛋白をつくる L1 遺伝子を酵母菌や昆虫細胞で発現させる遺伝子組換え型ワクチンである。HPV-DNA 16/18 型に対する 2 価ワクチンと HPV16/18 型に尖圭コンジローマの原因ウイルスである 6/11 型を加えた 4 価ワクチンの 2 種類が実用化されている。ワクチンには重篤な副作用は無く「前癌病変」や「コンジローマ」をほぼ 100% 防衛する。既に世界の多くの国で承認され、若年女性を中心に接種が開始されている。

1. はじめに

乳頭腫（パピローマ）は古代ローマ時代から知られ艶笑話や美容上の話題になっても、医学的には注目されることはなかった。医学的に注目されるのは Ciuffo (1907 年) により乳頭腫がウイルス感染で生じると示された 20 世紀初頭からである。Shope により家兎からパピローマウイルスが分離され (1933 年)、この乳頭腫の癌化が Raus (1934 年) によって報告され、ウイルスによる発癌が多くの研究者の興味を引いた。腫瘍ウイルス学の勃興である。

20 世紀後半になり分子生物学の技術的進歩を背景として、人の乳頭腫に関して多くの発見が相継いだ。70 年代には Jablonska により疣贅状皮膚異常症は HPV が関与することが示され、それより発生した皮膚癌から Orth により HPV5 型、8 型が分離された。そして、1983 年には zur Hausen らによって子宮頸部癌組織に HPV16 型ゲノムが高率に存在することが報告され、大きな話題となった¹⁾。そして、多くの研究者が参画して基礎研究が進められ HPV-genome が細胞を癌化させることが示され子宮頸癌の原因ウイルス

であることが明確となった²⁾。また、膨大な疫学研究により HPV が性行為を通じて感染し子宮頸部癌を惹起することも明らかとなってきた。病理形態学的にも前癌病変が HPV で生じることが明らかにされた。HPV は、疫学的、病理形態学的、分子生物学的、臨床医学的に子宮頸癌の原因ウイルスであることが証明されたと言える。今日、これら研究の成果は予防医学の臨床現場で生かされようとしている。子宮がん検診への導入やワクチンの開発である。性交渉が低年齢化するなかで HPV 感染予防ワクチンは思春期からの接種が我が国を除く多くの国で実施されている。³⁾ 子宮頸部癌の撲滅が現実のものとなりつつある。医学の進歩による素晴らしい成果といえよう。この成果を踏えて、2008 年度のノーベル医学賞は Zur Hausen に与えられこととなった。

2. 高リスク HPV の持続的感染が 子宮頸癌・外陰癌を惹起する

HPV はパポバウイルス科に属する約 8k 塩基対の環状 DNA を持つ DNA ウイルスである。現在 120 種程度が分離されているが、性器癌に関連するのは粘膜に感染する約 35 種類である。これらのウイルス粒子は 72 個の capsomere から構成された直径約 50nm の正 20 面体の capsid 構造をなす。HPV ゲノムはウイルス蛋白がコードされた ORF と遺伝子発現をコントロールする LCR からなる。ORF は初期遺伝子 (*E1, E2, E4, E5, E6, E7*) と後期遺伝子 (*L1, L2*) からなり、特に *E6, E7* は発癌に強く関与する (発癌の分子機構は別項を参照されたし)。

連絡先

〒920-8641 金沢市宝町 13-1
金沢大学医学系研究科産婦人科学
TEL: 076-265-2425
FAX: 076-234-4266
E-mail: masaki-i@med.kanazawa-u.ac.jp

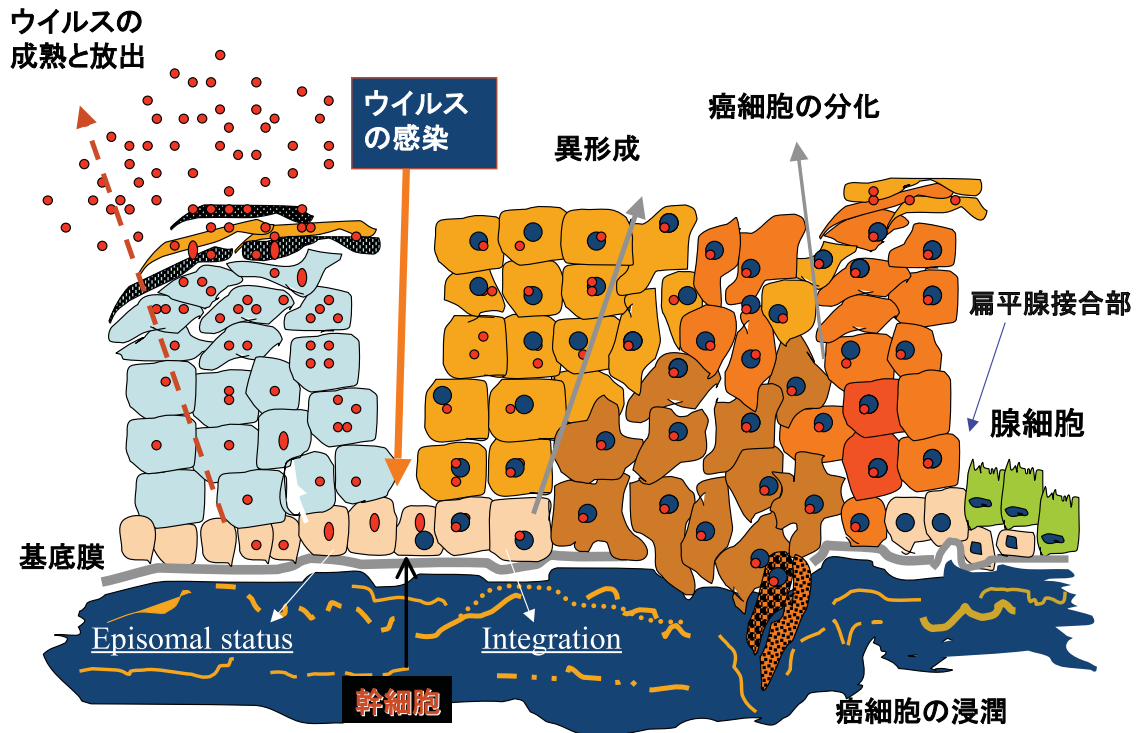


図1 子宮頸部における HPV 感染と癌発生

HPV による発癌で臨床的に重要な点は HPV-genotype により発癌リスクが異なる点である。癌組織に高率に発見される High-risk genotype (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66) と発癌率が極めて低い Low-risk genotype (6,11,26,30,68,73,82) に分類できる。その違いは high-risk type の生体滞在期間が長いことや high-risk type と low-risk type における E6/E7 の機能差に起因する。もう一つ重要な点は HPV-genome の宿主 DNA への組み込み(Integration)である。感染初期には HPV は宿主細胞 DNA とは離れた位置 (Episom) にいながら宿主細胞の情報経路に障害をもたらす。染色体 DNA の不安定な状況 (Chromosomal Instability) を惹起し、HPV が宿主 DNA に侵入し易い環境を作り出す。環状 DNA の E2 領域が切れて宿主 DNA に入りこむ (Integration) と、E6/E7 などのウイルス蛋白は安定して発現することができる。その結果核内では DNA 合成が旺盛となり、核クロマチンは粗大化する。軽度異形成 (前駆病変) では integration 率は 0% で正常上皮と変わらないが、中程度、高度異形成や癌ではそれぞれ 5%、16%、88% である^{4,5)}。さらに HPV を組み込んだ異型細胞は増殖能を獲得して Clonal growth を示す。さらに遺伝子の不安定性を増し更なる遺伝子変異(突然変異や欠失)が生じる。この時点においては E6/E7 はもはや重要ではないかもしれない。細胞増殖に不都合な遺伝子変異を蓄積した細胞は死滅するが、増殖に好都合な遺伝子変異を獲得した細胞は増殖する。さらに浸潤能を獲得して、臨床的な癌細胞に成長する。

3. HPV は性行為を介して感染する

Low-risk HPV は性行為にて感染し外陰部に尖圭コンジローマを惹起する。我が国では人口 10 万人あたり 30 ~ 40 人と報告されているが、実態はこの数字より遙かに多いと推定される。特に最近では 15 才 ~ 29 才の性交経験のある女性に多い。この原因は性交開始年齢が若年化し、性交相手も多数化・多様化しているためであろう。一般女性の年齢別 HPV 感染率は世界共通である⁶⁾。PCR を用いた高感度の検査では、性的に活発な若年女性の 80% が HPV 陽性である。特に性活動の活発な若年者ほど複数のタイプの HPV 感染が生じている。日本人健常男性を対象とした亀頭・包皮の擦過細胞での Hybrid Capture 法では HPV は約 7% (13/279) に検出され、尿道炎患者では 18.5% (24/130) が陽性であると報告されている。配偶者間での高率の感染も示されている⁷⁾。HPV が性行為を通じて伝播することは明らかである。

小児においても稀に外生殖器に尖圭コンジローマを見る。妊娠中の羊水からの感染、分娩時の産道感染、性的虐待、両親の手指から、あるいは衣服を介しての接触感染が想定される。学童期のプールでの感染例も報告されている。American Academy of Pediatrics は産道からの感染は 2 年以内に発症することから、2 年以上の乳幼児の性器コンジローマは性的虐待が原因である可能性が高いと注意を促している⁸⁾。小児期の HPV 感染症で呼吸器乳頭腫症 (Respiratory

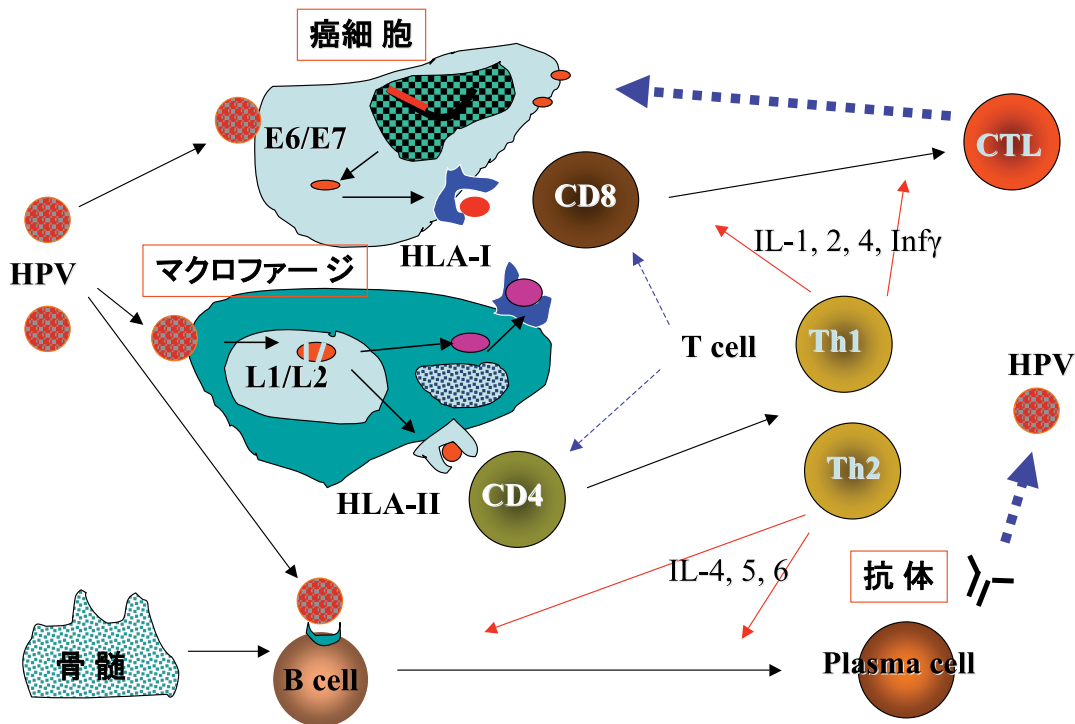


図2 HPV感染に対する宿主免疫応答

papillomatosis) が注目されている。極めて希な疾患で欧米では0.2人～4.3/10万人/年の罹患率とされている。4～11才の学童期に気道粘膜に乳頭腫を発生する。乳頭腫は良性であるが、再発を繰り返し最終的に気道閉鎖が原因となり死亡することもある。原因は分娩時のHPV6/11型の産道感染とされる。我が国での報告例は少なく実態調査が望まれる。最近では30代に発症する例が報告され分娩時の潜伏感染の再興あるいはオーラルセックスなどからのHPV感染が原因とされる。また、上咽頭がんとHPVの関連も指摘されている。

4. HPVは基底細胞に感染し病変を形成する。

HPVは扁平上皮に親和性が高いが、受容体は同定されていない。細胞に侵入後の転写によるHPV-genomeの活性化が上皮親和性を生んでいるのであろう。HPVは表皮に傷があると子宮頸部の扁平上皮腺上皮接合部の基底膜直上にある幹細胞に感染する。感染初期にはHPV-genomeは上皮細胞DNAに組み込まれず(episomal)、幹細胞から分裂した娘細胞の成熟分化と共にウイルスも増殖し細胞が角化し剥離脱落すると大量の成熟ウイルスも腔内に放出される(図1)。HPVは感染しても初期には炎症などの生体反応は生じない。これは、HBV(B型肝炎ウイルス)やHSV(単純ヘルペスウイルス)と大きく異なる点である。その原因はHPV粒子が血中に入らず局所の細胞内のみで成熟・分化を行うからである。HPVは細胞融解能がなく細胞の分化と共

に成熟する。角化細胞が終末成熟後、生体から脱落する際に体外に放出される。HPVのこの特性によりウイルス血漿を作らない。従って、自然免疫による抗体産生はHBVやHSVと異なり微弱である。この点がHPVのワクチン開発において重要な点である。

HPVに繰り返し暴露されると幹細胞に感染する機会が増え、持続的な感染状態が生じる。さらに、幹細胞の細胞分裂時にHPV-genomeの宿主genomeへの組み込みが時に生じる。そして長期の持続感染が成立することになる。HPV-genomeは宿主細胞の増殖制御を恒常的に乱し、癌化へのステップを歩みはじめる。多くの場合細胞表面にHPV関連の異種抗原が発現すると局所の免疫監視機構によりその細胞は排除される。特定のHLA型とHPVの感染の相関が指摘されている⁹⁾。

5. HPV感染により免疫応答が誘導される

尖圭コンジローマが妊婦や栄養失調の幼児などに多いことは古くから知られていたが、最近では子宮頸部癌や肛門癌の発生が免疫抑制剤使用中の腎移植患者やエイズ患者に報告されている。従って、HPV感染の成立やその後の癌発生に関して免疫監視機能が重要な働きをなすことは衆知の事実である(図2)¹⁰⁾。

1) 液性免疫

HPV粒子は生体と接すると局所の樹状細胞に貪食される。樹状細胞は貪食したウイルス蛋白を、エンドゾーム内

でプロセッシングを行い、7,8個のペプチドとして HLA-class II 抗原と共に細胞表面に提示する。この抗原を認識した未熟リンパ球は分化して CD4 陽性ヘルパー T (Th1 または Th2) 細胞となる。新たな抗原刺激を受けると周辺粘膜の memory-B 細胞は Th2 ヘルパー細胞の産生する IL-4 により活性化し、IL-5 にて増殖し、IL-6 により分化成熟し、プラズマ細胞となり抗原特異的な抗体を産生する。産生された抗体は HPV ウイルスに結合し補体を動員して HPV を破壊する。ウイルス抗原を持つ細胞は抗体の結合を介して Fc レセプター陽性の K 細胞 (NK 細胞の一部) が結合し、標的細胞を破壊する (ADCC: antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) ことも推定されている。

実際の臨床検体で調べると HPV 感染後 8 ヶ月で HPV の L1 蛋白に対する抗体が血清中に生じる。血清抗体の主体は IgG であるが、頸管粘液中には IgG や IgA 抗体が出現する。これらの抗体は近傍のリンパ節で産生され血流を介して粘液中にしみ出したと推定される¹¹⁾。血流を介さない粘膜免疫の役割は未だ不明である。これらの抗体価は極めて低値であるが最初の防波堤となっている。この局所での免疫監視機構が外性器での HPV 再感染の連鎖を防御している。

この生体システムを利用した HPV 感染予防のワクチンが開発されている。

2) 細胞性免疫

HPV により形質転換した細胞では E6, E7 蛋白が恒常的に発現している。HPV はプロテオゾーム内に取り込まれペプチドに分解され HLA-class I 抗原と共に細胞表面に提示される。この提示された抗原を認識した CD8 陽性 T 細胞は先の CD4 陽性細胞から分化した Th1 ヘルパー細胞より産生される IL-1, IFN- γ の刺激を受け増殖し、IL-2, や IL-4 の作用で CTL へと分化成熟し、細胞傷害活性を持つ。この CTL はプロテアーゼを遊離し、Fas を介するアポトーシスを誘導し、あるいは TNF α などのサイトカインを動員して標的細胞を死に至らしめる。この機構を利用して治療的ワクチンが開発途上にある。

実際に子宮癌患者の血清抗体価をリコンビナント E6/E7 蛋白や E6/E7 の合成ペプチドを抗原とした測定系で測定すると、HPV に対する抗体が癌患者の血清に検出され、病勢と相関し治療後には正常化する¹²⁾。HPV の E4 蛋白に対する抗体は性器のコンジローマを持つ子供では陽性を示すと報告もある。しかし、HPV 感染により E6, E7 抗体は誘導されるが、その血清抗体価は低く、HPV に対する全身的な自然免疫機能は極めて微弱である。

6. 子宮頸部に対するワクチンが開発中である

HPV ワクチンには HPV 粒子を中和して感染を予防する予防的ワクチンと HPV にすでに感染した細胞を排除する治療的ワクチンがある。

1) 治療的ワクチン

E6/E7 蛋白は発癌性に機能し、癌細胞に恒常的に発現している為、治療的ワクチンは E6/E7 蛋白を標的としたものが主流である。動物のみならずヒトにおいても E7 ペプチドが細胞傷害性 T リンパ球を誘導することが報告されている。しかし、臨床試験では、ペプチドや遺伝子組み換え蛋白の臨床的有効性は得られていない。ペプチドを用いる以外にも、E6/E7 DNA で免疫する方法も研究が進められている。DNA ワクチンの効果を高めるため抗原提示機能の増強方策として、E7 と組織適合抗原附属蛋白との融合蛋白や Lysosome-associated membrane protein type1 と E7 の融合蛋白を発現する DNA で免疫するなどが報告されている¹³⁾。HPV16-E7 蛋白の HLA-A2 認識部をコードする DNA (ZYC101) を用い HLA-A2 陽性の CIN2/3 患者を対象とした臨床試験では 33% の病変消失と 73% の免疫活性の増強が報告されている^{14, 15)}。E6/E7 の HLA 認識部をコードする DNA (ZYC101a) での CINII/III を対象とした臨床試験では 43% の奏効率 (プラセボ群で 27%) が得られ、特に 25 才以下ではワクチン投与群で 70% (プラセボ群で 23%) と優れた効果が報告されている¹⁶⁾。16 型 E7 と Heat shock protein の融合蛋白をコードする DNA を用いたワクチンも臨床試験中である。HPV による発癌に必須の蛋白である E6/E7 に絡む分子標的薬は今後に期待しうる領域である。

2) 予防的ワクチン

HPV が生体に最初に抗原刺激を与える部位は外郭の capsid であることから、HPV の感染を予防するためにはウイルスの外郭蛋白である L1/L2 蛋白に対するワクチンを作るとは古くから模索されてきた。牛やウサギのパピローマウイルス (PV) L1/L2 のリコンビナント蛋白で動物を免疫すると、その後接種された PV による乳頭腫の発生を予防できたとする報告や形成された乳頭腫では無効であったが、子牛では抗体価が高いほど予防効果が大きいとの報告もある。ウサギの実験系では高用量の粒子で免疫すると乳頭腫の消失が見られている¹⁷⁾。予防効果は血清中 IgG 抗体価と相関し、抗体誘導にはウイルス粒子の高次構造が重要である。ワクチン効果は全身的な免疫能の活性化と血中からしみ出した頸管粘液中の IgG 抗体により得られもので、局所免疫にて誘導される IgA は HPV 感染予防には担う役割は少ないとする意見が多い¹⁸⁾。

ヒトにおける HPV-ウイルス様粒子抗原 (HPV-VLP : HPV-virus like particle) の抗体誘導は、1993 年 Zhou らによるワクチニアウイルスを用いた HPV-16VLP の作製の成功により可能となった¹⁹⁾。1995 年、Kirnbauer や我々はそれぞれ昆虫ウイルス (baculovirus) や酵母を利用した蛋白発現系を開発し、HPV16-VLP の作製に成功した^{20, 21, 22)}。HPV16-VLP を抗原とした HPV 抗体価測定 ELISA 法を用いると HPV16 型感染者の約 60% において陰分泌液中に IgA 抗体が陽性、33% に IgG 抗体が陽性で中程度・高度異形成や子宮癌患者でも同様に高い陽性率を示した²³⁾。これらの

表 1 Gardasil® と Cervarix® の特徴

	Gardasil®	Cervarix®
開発メーカー	メルク・万有製薬	クラクソスミス・クライン
L1-VLP 抗原	HPV 6/11/16/18	HPV 16/18
発現系	イースト	バキュロビールス
アジバント	Proprietary Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate Aluminum Hydroxide	ASO4 + 3-deacyllated Monophosphoryl Lipid A
接種量と接種部位 接種方法	0.5 ml 筋肉注射 0, 2, 及び 6 ヶ月の 3 回	0.5 ml 筋肉注射 0, 1, 及び 6 ヶ月の 3 回
特徴と利点	尖圭コンジローマも標病変に含める。	特殊なアジバントを使用し, 16/18 近傍のタイプに対して交差免疫効果と抗体持続期間の延長を期待。
世界での承認状況	FDA が承認し, 北米を中心に多くの国で承認され接種が開始されている。日本では未承認	イギリスなどヨーロッパ諸国の多くの国で承認され接種が開始されている。日本では未承認

表 2 先進国における 2 種類の HPV ワクチンの推奨状況 (2008 年 8 月)

	定期接種対象	任意接種対象	費用負担
オーストラリア	12 ~ 13 歳女子	13 ~ 18 歳, 女子 19 ~ 26 歳, 女性	全額公費 (12 ~ 26 歳の女性)
アメリカ	11 ~ 12 歳女子	9 ~ 10 歳 (医師が必要と判断した場合) 13 ~ 26 歳 (性交渉ある者, 細胞診異常者, 及び高リスク HPV 感染者も含める)	全額公費 (テキサス, バージニアなど一部の州)
イギリス	12 ~ 13 歳女子	14 ~ 18 歳, 女性	全額公費
カナダ	9 ~ 13 歳女子	13 ~ 26 歳 (性交渉ある者, 細胞診異常者, 及び高リスク HPV 感染者も含める)	自費
イタリア	12 歳女子	なし	公費(12 歳女子)
ドイツ	12 ~ 17 歳女子	なし	一部公費

ことから VLP に対する抗体が人においても作られることが示され, VLP を用いた予防的ワクチン開発への弾みとなった。

7. 二価と四価の予防的ワクチンの開発

子宮頸部がんは HPV の持続的な感染が原因であり, HPV は性行為により感染する。したがって, HPV ワクチンで HPV の感染から防御することにより子宮頸部癌を予防しようとする試みである。開発されたワクチンは HPV-DNA 16/18 型に対する 2 価ワクチン (GSK 社: Cervarix®) と HPV16 /18 型に尖圭コンジローマの原因ウイルスである 6/11 型を加えた 4 価ワクチン (Merk 社: Gardasil®) の 2 種類である。いずれも HPV の外殻蛋白 (Capsid protein) である L1 遺伝子を酵母菌や昆虫細胞に発現させ人工的に作られたウイルス様粒子を用いた遺伝子組換え型ワクチンである²⁴⁾。このウイルス様粒子には発癌に働く遺伝子 E6・E7 由来の蛋白は含まれていないため腫瘍形成能はない。両者の違いを表 1 に示した。

Gardasil® は 2006 年 6 月米国 FDA (米国食品局) で承認され, 9 才 ~ 26 才の女性を対象に米国では \$360 で市販されている。オーストラリアでは公費での接種が推進され

ている。Cervarix® は EU27 カ国の他メキシコ, オーストラリア, シンガポール, フィリッピンを含め世界 65 ヶ国で承認され, 我が国や米国を含む 35 ヶ国で承認申請中である。イギリスでは 2008 年 9 月より 12-13 歳全ての女兒に HPV ワクチン (Cervarix®) の定期予防接種が開始された。欧米先進国の多くの国では全額公費や助成などが行われている (表 2)。

1) HPV ワクチンの臨床的效果

Merk 社はいくつかの臨床治験をまとめて対象者総数 18,742 人の結果を報告している。それによると Gardasil® は HPV16/18 型に関連した中程度・高度異形成を 100%, 他の型を含めた異形成では 95% を防御したとしている。尖圭コンジローマの予防効果は 99% であったと報告している²⁵⁾。その後も FUTURE-II と称する臨床試験を実施しほぼ 100% の有効性を報告している (表 3A)。GSK 社でも同様に 18,644 人 (15 才 ~ 25 才女性) を対象にした大規模二重盲検臨床治験 (PATRICIA) を実施している。Cervarix® は HPV16/18 型の 1 年以上の持続感染と軽度異形成以上の病変の予防効果はそれぞれ 76%, 96% であると報告している^{26,27)} (表 4)。Cervarix® は抗体価を高く持続させる特殊なアジバント (ASO4: アルミニウム塩とリン酸化脂質 A を

表3 Gardasil® (四価ワクチン) の病変予防効果

A) ワクチンの標的 genotype 病変の予防効果

診断名と HPV-DNA 型との関連	ガーダシル群 (n=9342)	対照群 (n=9400)	予防効果
HPV16/18 陽性の CIN3	0 例	47 例	100 %
HPV16/18 陽性の AIS	0	9 例	100 %
HPV6 陽性の外性器病変	0	23 例	100 %
HPV11 陽性の外性器病変	0	11 例	100 %
HPV16 陽性の外性器病変	0	10 例	100 %
HPV18 陽性の外性器病変	0	3 例	100 %

注：数字は多数の治験を集積したものである（米国医師向けパンフレットより引用）

CIN:異形成（子宮頸部癌の前駆病変）

AIS:腺上皮内癌

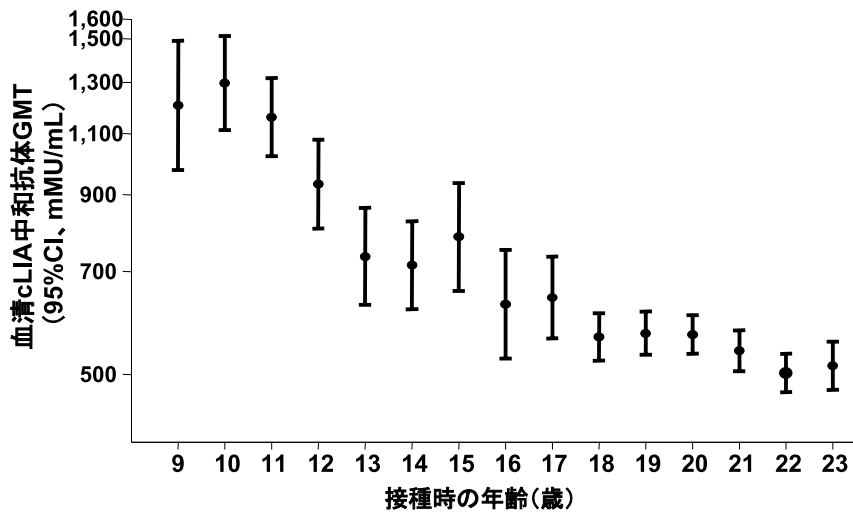
B) ワクチンの標的 genotype 以外の持続感染と病変の予防効果

CIN2/AIS 以上の病変 の予防	ガーダシル群 (n=4,616)	対照群 (n=4,675)	有効性	95 % CI
HPV31/45	8	21	62%	10.85
HPV31/33/45/52/58	27	48	43%	7.88
HPV31/33/35/39/45/51 /52/56/58/59	38	62	38%	6.60
持続感染(6ヶ月以上)の予防	(n=1,036)	(n=1,029)		
HPV45/31	41	73	45 %	18.63
31/33/45//52/58	109	148	28 %	7.44

(Brown D et al. ICAAC, 2007,9.17-20,シカゴにて発表)

表4 Cervarix® (二価ワクチン：HPV-genotypes 16/18) の予防効果

HPV-genotype とその関連病変	ワクチン投与群	プラセボ群	予防効果
CIN2 以上			
HPV16/18	0/7788 例	20/7838 例	100 %
HPV16	0/6701 例	15/6717 例	100 %
HPV18	0/7222 例	5/7258 例	100 %
HPV-genotype とその持続感染			
登録時の陰性が 12 ヶ月以上持続			
HPV16/18	11/3386 例	46/3437 例	76 %
HPV 16	7/2945 例	35/2972 例	80 %
HPV 18	4/3143 例	12/3190 例	66 %
HPV 45 型	3/3584 例	8/3601 例	62 %
HPV 31 型	15/3527 例	17/3568 例	11 %
HPV 33 型陽性	6/3574 例	11/3603 例	45 %
HPV 52 型陽性	16/3489 例	30/3508 例	47 %
HPV 58 型陽性	6/3563 例	6/3601 例	— 1 %
HPV31/33/35/39/45/51/52/56/58/59	112/3611 例	180/3632 例	38 %



評価可能な被験者数(n)															
年齢	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
n	68	129	166	141	166	148	109	85	137	440	511	624	576	564	400

注 GMT : Geometric mean antibody titres

図3 Gardasil 接種年齢別の抗 HPV 6 型中和抗体 GMT の値

表5 ワクチン (Gardasil®) の副作用

	全身性の副作用			接種局所の副作用			
	発熱	吐気	寒気	痛み	腫脹	発赤	かゆみ
ワクチン群 (5088 例)	10 %	4 %	3 %	84 %	25 %	25 %	3 %
プラセボ群 (3470 例)	9 %	4 %	3 %	75 %	16 %	18 %	3 %

注：数字は多くの臨床治験を集積したものである。

含む) を使い 31 型・45 型 HPV に対しても高い抗体価が得られていることから、子宮癌の 80 % (欧米では 16/18/31/45 が 80 % を占める) を予防できると期待している²⁶⁾。しかし、HPV 型 16 と 31, 18 と 45, 6 と 11, 31 と 33 は極めて相同性が高いため交差免疫は理論的には理解できるが、中間報告でのワクチンの標的 genotype 以外での効果は芳しくはない (表 3B)。現時点ではワクチンにより全ての前癌病変は防御できるのか、前癌病変の防御ができて実際に子宮頸部癌をどの程度予防できるかは不明である。

抗体価の持続期間は記憶 B の活性化に関連する。子宮頸部近傍のリンパ節に存在するリンパ濾胞内の B 細胞が持続的に活性化し IgG 抗体をどれほど永く産生できるかに、また HPV 再感染による自然ブースタがどのように有効なのか、不明な点も多い。臨床試験での結果では IgG 抗体価は免疫後 64 ヶ月後でも対照の 10 倍～100 の抗体価が維持されている。臨床的には性活動が高く HPV に暴露されるリスクが高い 10 代後半～30 代後半の 20 年間を防御すれば良いと考えれば、20 年間の持続効果が望まれる。

ワクチンによる抗体活性は 9～25 歳に良好に誘導され、最も強く誘導されるのは 9～12 歳である (図 3)²⁸⁾。実

際のワクチン投与の最適年齢は国の事情により異なる。欧米先進国では女性が最初に性交渉を持つのは平均 17～19 歳で、18 歳では 50 % 以上の女性に性交経験があるとの調査がある。従って、これらの年齢より前に開始する必要がある。多くの国では、思春期から 20 歳前半を対象としている。

HPV 感染者に対する病変形成の予防効果は不明であるが、ワクチン接種で動物の乳頭腫が排除される実験結果や理論的には持続感染の予防が可能であることから HPV 陽性にも有効であると推測される。

2) ワクチンの副作用

治験の段階では両ワクチンとも重篤な副作用は出ていない²⁴⁻²⁷⁾。免疫活性を上げるためワクチンに混入されているアジュバントによる反応が主で、発熱、かゆみ、吐気、接種部の軽い発赤・腫脹である (表 5)。AS04 をアジュバントとした Cervarix® では頭痛が主な副作用として報告されている²⁷⁾。しかし、ワクチンとしては最も安全であると FDA も認めているが、若い女性に投与するため長期的な観察、特に妊娠や新生児との関連や標的 genotype 以外の HPV の再興など、さらに大規模な市販後の調査が必要であろう。

3) ワクチン開発の我が国での現況

我が国では2006年春から二つのワクチンの臨床試験が行われている。ガーダシル®は18才~26才(当日,2,6ヶ月の3回筋肉注射),サーバリックス®は20才~25才(当日,1ヶ月後,6ヶ月後の3回筋肉注射)を対象にした二重盲検臨床試験である。2009年春には承認されるとの憶測が飛んでいる。

8. ワクチン開発の今後の問題点

子宮癌の原因であるHPV感染を撲滅するにはできるだけ多くの人々がワクチン接種を受ける必要がある。一定の割合のヒトが受ければウイルスを地球上から根絶できる。HPVは性行為を通じて感染するため,対費用効果を考慮すれば現時点では接種は女性を対象にすべきであろう。オーストラリアなどでは男性も接種が考慮されている。我が国の子宮頸癌におけるHPV型別頻度は欧米と一致しない。現在のワクチン16型18型を標的としたワクチンは,欧米では80%を防御できるとしているが²⁹⁾,欧米と異なり52型58型が比較的多い我が国を含む東南アジアでは60%程度で欧米ほどの効果は得られない可能性もある。他のタイプも組み合わせたワクチンも必要となろう。16型18型のHPVが消滅すれば他のタイプのHPVが増加するのではとの危惧もある。現在のL1によるワクチンはgenotype特異性が高い。L2ワクチンの抗原性は低いが,genotype特異性が少なく多くのgenotypeに対して中和抗体を誘導することが知られている。免疫原性を挙げるためVLPでは無くL2の合成ペプチドによるワクチン開発も有望視されている³⁰⁾。投与ルートも,上咽頭免疫系や消化管免疫系の活性化を促す鼻腔噴霧投与や経口接種の開発も期待される。現在開発された子宮癌ワクチンは効果と安全性に優れているが,抗体価の持続期間は不明であり,20年間の予防効果が維持できなければ再接種も必要となるかもしれない。再感染による自然ブースタがどの程度有効かも不明である。

子宮癌ワクチンは癌そのものの予防ではなくその原因となるHPVの感染予防ワクチンである。日本でこのワクチンが受け入れるためには国民に十分な情報提供と科学的な啓発活動が必要である。財政的にも子宮癌検診や治療に支出される医療費を補って余りあると思われる。アメリカの一部の州・オーストラリア・ベルギー諸外国ではすでに国の費用で強制的に接種するか否か大きな議論となっている³¹⁾。世界の国々で国家プロジェクトとして子宮頸癌撲滅戦略が開始されたと言っても過言ではない³²⁾。我が国での早急の対応が望まれる。

文 献

- 1) Durst M, et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cervical biopsy samples from different geographic regions. PNAS USA 80:3812-3815, 1983.
- 2) Zur Hausen H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. Virol 184:9-13, 1991.
- 3) Zur Hausen H. Papillomavirus and cancer. From basic studies to clinical application. Nature Review 5: 342-350, 2002.
- 4) Matsukura T, et al. Both episomal and integrated forms of human papillomavirus type 16 are involved in invasive cervical cancers. Virol 172:63-72, 1989.
- 5) Pirami L, et al. Analysis of HPV16, 18, 31, and 35 DNA in preinvasive and invasive lesions of the uterine cervix. J Clin Pathol, 50:600-604,1997.
- 6) Inoue M, et al. The evaluation of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population. Int J Gynecol Cancer. 16:1007-1013,2006.
- 7) Inoue M, et al. Human papillomavirus type 16 in semen of partners of women with HPV infections. Lancet 339:1114-1115, 1992
- 8) Sinclair KA, et al. Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infection among children: Age, Gender, and potential transmission through sexual abuse. Pediatrics 116:815-825, 2005.
- 9) Wank R. High risk of squamous cell carcinoma of the cervix for women with HLA-DQw3. Nature 325:723-725, 1991.
- 10) Roden R, Wu TC. How will HPV vaccine affect cervical cancer? Nature Review Cancer 6:753-763, 2006.
- 11) Passmore J-AS, et al. Cervicovaginal, oral and serum IgG and IgA responses to human papillomavirus type 16 in women with cervical intraepithelial neoplasia. J Med Virol 79:1375-1380, 2007
- 12) Sasagawa T, et al. Identification of antibodies against human papillomavirus type 16E6 and E7 proteins in sera of the patients with cervical neoplasias. Jpn J Cancer Res 83:705-713, 1992.
- 13) Brulet JM, et al. DNA vaccine encoding endosome-targeted human papillomavirus type 16E7 protein generates XD4+ T cell-dependent protection. Eur J Immunol 2007;37: 310-314, 2007
- 14) Klencke B, et al. Encapsulated plasmid DNA treatment for human papillomavirus 16-associated anal dysplasia: a Phase I study of ZYC101. Clin Cancer Res 8:1028-1037, 2002.
- 15) Sheets EE, et al. Immunotherapy of human cervical high-grade cervical intraepithelial neoplasia with microparticle-derived human papillomavirus 16E6 plasmid DNA. Am J Obstet Gynecol 188:916-926, 2003.
- 16) Garcia F, et al. ZYC101a for treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol.103:317-326, 2004.
- 17) Breitburd F, et al. Immunization with virus-like particles from cottontail rabbit papillomavirus(CRPV) can protect against experimental CRPV infection. J Virol 69:3959-63, 1995.
- 18) Lowe RS, et al. Human papillomavirus type 11(HPV-11) neutralizing antibodies in the serum and genital mucosal secretion of Africa green monkeys immunized with HPV-11 virus-like particles expressed in the yeast. J Infect Dis. 176:1141-1145,1997.

- 19) Zhou J et al. Expression of vaccine recombinant HPV 16 L1 and L2 proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 185:251-257,1991.
- 20) Borysiewicz LK, et al. A recombinant vaccinia virus encoding human papillomavirus type16 and 18 E6 and E7 proteins as immunotherapy for cervical cancer. *Lancet* 347:1523-27, 1996.
- 21) Kirnbauer R, et al. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *PNAS USA* 89:12180-12184,1992.
- 22) Sasagawa T, et al. Serological response to human papillomavirus type 6 and 16 virus like particles in patients with cervical neoplastic lesions. *Clin Diag Lab Immunol* 3:403-410, 1996.
- 23) Sasagawa T, et al. Immunoglobulin-A and -G responses against virus-like particles(VLP) of human papillomavirus type 16 in women with cervical cancer and cervical intar-epithelial lesions. *Int J Cancer* 75:529-535, 1998
- 24) Stanley M. Prophylactic HPV Vaccines. *J Clin Pathol* 60:961-965, 2007
- 25) Koutsky LA. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New Engl J Med.*356:1915-1927,2007.
- 26) Harper DM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillmavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet* 367:1247-1255, 2006.
- 27) Paavonen J, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvant bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interm analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial. *New Engl J Med.* 369:2161-2170, 2007.
- 28) Giuliano A et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrant HPV-VLP vaccines *J Infect Disease* 196:1153-1162, 2007.
- 29) Bosch FX, et al. International biological study on cervical cancer study group; a prevalaence of human papillomavirus in cervical cancer: world wide perspective. *J Natle Cancer Inst* 87:796-802, 1995.
- 30) Pastrana DV, et al. Cross-neutralization of cutaneous and mucosal papillomavirus types with anti-sera to the amino terminus of L2. *Virology* 337:365-372,2005.
- 31) Colgrove J. The ethics and politics of compulsory HPV vaccination. *The New Engl J Med.*355:2389-2391, 2006
- 32) Konno R, et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer prevention in Japan and Korea. *Vaccine* 26S,30-42, 2008.

Protection against uterine cervical cancer by HPV vaccines

Masaki INOUE, MD & PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kanazawa University

Research literature has definitively shown HPV to be a necessary cause of cervical cancer. HPV is highly prevalent in sexually active populations and its natural history is now traceable thanks to recent advances in technology. HPV-like particle can now be synthesized and assembled in vitro to constitute the major virion protein L1, and this technology has been exploited to produce HPV-L1-VLP vaccines. Now, HPV-related Diseases can thus be prevented by commercially available HPV prophylactic vaccines such as Gardasil (recombinant HPV genotype 6/11/16/18) and Cervarix (recombinant HPV genotype 16/18). These advances have dramatically changed the administration of cervical cancer screening programs.

