

4. ヒトパピローマウイルスと皮膚疾患

江川 清文

国立療養所奄美和光園

尋常性疣贅, 扁平疣贅, 尖圭コンジローマや疣贅状表皮発育異常症などの古典的 HPV 感染症以外にも, HPV は様々な皮膚・粘膜腫瘍に検出され, ミルメシアや色素性疣贅などの封入体疣贅, 足底表皮様嚢腫, ボーエン様丘疹症, 外陰部や指のボーエン病などが新たに皮膚の HPV 感染症と考えられるようになってきている. HPV 関連疾患の多様性が明らかになり, このウイルスの重要な細胞生物学的特性が分かって来た. その一つは, 尋常性疣贅が HPV2/27/57, 扁平疣贅が HPV3/10/28, 尖圭コンジローマが HPV6/11 を主な原因ウイルスとするなど, HPV に多様な遺伝子型があり, 型と良性・悪性を含む臨床病型とが特異相関することである. これを意味する「HPV 型特異的細胞変性あるいは細胞病原性効果」は, HPV 感染症を考える時の中心概念となっている. 他の一つは HPV 型特異的部位親和性であるが, そのメカニズムの問題は未解決のままである. 最近の知見からすると, HPV の感染標的とされる上皮幹細胞面からの検討が, 解明の糸口を与えてくれそうである. 疣贅状表皮発育異常症の責任遺伝子の発見も最近のトピックである. 感染症の責任遺伝子が同定された意義は大きい. HPV 各型相互の関連は, 構成塩基配列の相同性に基づき分子系統樹に描き表されるが, 型と疾患の相関は系統樹の位置関係と極めてよく一致しており, 臨床症状が系統樹の各枝に担われた遺伝情報の皮膚・粘膜表現であることが分る.

本稿では, E4 遺伝子機能解析モデルとしての封入対疣贅, HPV4/60/65 に特異的に起こるメラニン産生の亢進, 同一細胞における HPV1 と HPV63 の double infection が示唆するウイルス間相互作用, 指紋上に初発する疣贅が指し示す表皮幹細胞の局在部位, 新疾患概念としての HPV 関連嚢腫など, 皮膚 HPV 感染症に観察される諸現象とその意義について纏めた.

1. はじめに

近年の分子生物学の進歩を受けて大きな概念の変化を見せた一つが, ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus; HPV) 感染症である. 古典的には, HPV 感染症はウイルス性疣贅とほぼ同義で, 尋常性疣贅 (*verruca vulgaris*), 扁平疣贅 (*verruca plana*), 尖圭コンジローマ (*condyloma acuminatum*) や, 遺伝性高発癌性の特殊病型として疣贅状表皮発育異常症 (*epidermodysplasia verruciformis* :

EV) などが知られていた. これらの臨床像の違いは, HPV と言う単一ウイルスの主として感染部位の違いによると考えられていたが, 今では HPV に多くの遺伝子型があり子宮頸癌をはじめ疣贅以外の様々な皮膚・粘膜腫瘍にも検出されること¹⁾ や (表 1), 各遺伝子型と疾患との間に特異相関があり分子系統樹的位置関係と極めてよく一致することなどが明らかになっている (図 1)²⁾. 臨床症状が, 系統樹の各枝に担われた遺伝情報の皮膚・粘膜表現であることが分るが, 遺伝子型と臨床・病理組織所見の相関は「HPV 型特異的細胞変性あるいは細胞病原性効果 (cytopathic or cytopathogenic effect: CPE)」と呼ばれ^{3), 4)} HPV 感染症を考える上での中心概念⁵⁾ となっている.

本稿では, 皮膚病変に観察される諸現象について, 「HPV 型特異的 CPE」の観点から, 最近の PV 分類法である genus - species 分類²⁾ 別に纏めることにする.

連絡先

〒 894-0007 鹿児島県奄美市名瀬和光町 1700
 国立療養所奄美和光園
 TEL: 0997-52-6311
 FAX: 0997-53-6230
 E-mail: kuroibo@amamiwakou.hosp.go.jp

表1 皮膚 HPV 感染症の臨床・病理組織象とHPV型の相関

臨床 / 検出頻度の高い HPV 型	病理組織像
尋常性疣贅 HPV2/27/57 (Genus α - species4)	空胞細胞/粗大ケラトヒアリン顆粒
封入体疣贅： ミルメシア HPV1 (Genus μ -species1)	Gr 型細胞質内封入体
色素性疣贅 HPV65/4 (Genus γ -species1)	Hg 型細胞質内封入体
HPV60 (Genus γ -species4)	Hg 型細胞質内封入体
ridged wart HPV60 (Genus γ -species4)	Hg 型細胞質内封入体
点状疣贅 HPV63 (Genus μ -species2)	Fl 型細胞質内封入体
小疣状丘疹 HPV88 (Genus γ -species 5)	Fb 型細胞質内封入体
HPV95 (Genus γ -species 1)	Hg 様細胞質内封入体
HPV 関連表皮様嚢腫 HPV60	Hg 型細胞質内封入体/角質内空胞様構造
HPV57	空胞細胞/錯角化/粗大ケラトヒアリン顆粒
扁平疣贅 HPV3/10/28 (Genus α - species2)	bird's eye cell/ basket-weave 状過角化
疣贅状表皮発育異常症 (良性) HPV5/8/17/20 (Genus β - species1,2)	澄明細胞
(悪性) HPV5/8 (Genus β - species1)	SCC/ポーエン病等病理組織
尖圭コンジローマ HPV6/11 (Genus α - species10)	koilocytosis
ポーエン様丘疹症 HPV16 等ハイリスク粘膜型 (Genus α - species9)	ポーエン病様変化

Gr: granular, Hg: homogeneous, Fl: filamentous, Fb: fibrillar

2. HPV の分類

パピローマウイルス (PV) は小型 DNA ウイルスで長くパピローマウイルスと共にパポバウイルス科 (Papovaviridae) に分類されていたが、両者に遺伝子的類似性が無いことがわかり、現在ではパピローマウイルス科 (Papillomaviridae) という単独科を形成している²⁾。ウイルスゲノムは、ウイルス DNA の複製や感染細胞のトランスフォーム活性などを有する初期 (early, E) 遺伝子、ウイルス粒子構成蛋白の情報を担う後期 (late, L) 遺伝子、および転写複製の調節領域である long control region (LCR) より構成される。

PV の分類は、ゲノム DNA の塩基配列の違いに基づき遺伝子型で行われる。PV 間で最も良く保存されている L1 領域の構成塩基配列を最も近縁の PV と比較して、相同性が 90% 未満の場合異なる型、90% 以上 98% 未満の類似を示す場合その型の亜型、98% 以上の場合 variant とされる²⁾。HPV については、型毎に感染し易い部位や発症病変の悪性度が異なることが分かっており、部位親和性の面から粘膜

/粘膜・皮膚型、皮膚型と EV に関する型 (EV 型) に、発癌に関して高、中、低リスク型におおまかに分類される。このような HPV の型特異的な細胞生物学的特性は、HPV 感染症がケラチノサイトの増殖、分化、発癌や幹細胞の問題を含む皮膚の細胞生物学研究の有用なモデルになることを示している⁵⁾。

2004 年、PV の新分類法として、高次に α から σ まで 18 の genus を、その下に species を置く方法が提唱された²⁾。これによると HPV 型のうち塩基配列上相同性が高く生物学的性状の類似するものが集合して species が形成され、単数~複数の species が集合して genus が形成される (図 1)。従来の粘膜/粘膜・皮膚型が genus α 、EV 型が genus β に相当し、皮膚型のうち色素性疣贅や足底表皮様嚢腫の HPV4/60/65 などが genus γ 、ミルメシアの HPV1 と点状疣贅の HPV63 が genus μ を形成している。

3. Genus α PV

皮膚に感染し発症する主なものは、HPV3/10/28 (species 2)、HPV2/27/57 (species 4)、HPV16/31/33 (species 9)

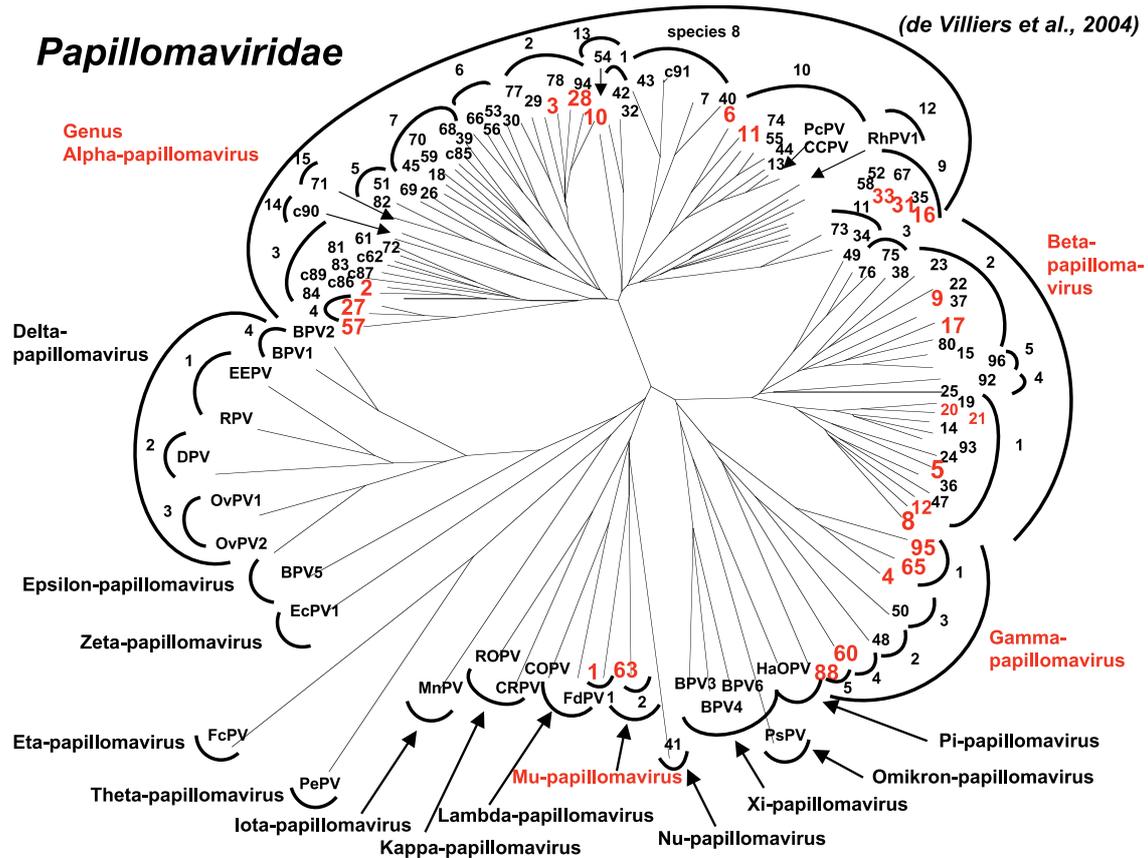


図1 PVの分子系統樹 (de Villiers 博士提供). 赤文字は皮膚病変に検出されることの多い HPV 型とその属する genus.

や HPV6/11 (species 10) である.

HPV3/10/28 (species 2) は、顔面、前腕や手背などに感染して扁平疣贅を発症する. basket-weave 状の角質肥厚と bird's eye cell の出現が病理組織学的特徴である⁶⁾. 自然消褪が観察されやすく、感染細胞表面の腫瘍抗原を標的に起こる拒絶反応 (腫瘍免疫) によることが分かっている⁷⁾. 腫瘍免疫の自然モデルとして重要であるが、扁平疣贅で起こり易い理由は不明のままである.

HPV2/27/57 (species 4) は、手足や膝に感染して、HPV 感染症の prototype である尋常性疣贅を発症する. 手背や膝では表面乳嘴状角化性丘疹の典型疹となるが (図 2a), 顔面や頸部では外方性増殖の顕著な糸 (指) 状疣贅, 足底では逆に目立たない足底疣贅となり, 臨床像に対する発症部位の影響が観察される. 乳頭腫症を伴う表皮肥厚, 空胞細胞や粗大ケラトヒアリン顆粒などを病理組織学的特徴とする (図 2b)⁸⁾. Species 4 は尖圭コンジローマにも, HPV57 は副鼻腔の反転乳頭腫や足底表皮様嚢腫 (後述) にも検出される. 部位特異性は HPV3/10/28 ほど厳密ではない.

HPV16/31/33 (species 9) は、子宮頸癌の主な原因であるが、ボーエン様丘疹症 (Bowenoid papulosis; BP)⁹⁾, 外陰部や手指のボーエン病 (Bowen's disease)¹⁰⁾ などにも

検出される. BP は、外陰部や肛門の皮膚・粘膜に生じる多発性黒褐色斑ないし丘疹で、ボーエン病様の病理組織所見を呈する. 自然消褪がある一方悪性の報告もあり、多段階的 HPV 発癌メカニズムを考える上で重要な位置を占める. ボーエン病は、皮膚の上皮内癌の一型である. 外陰部と手指発症例に同じ型が検出されることより、単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus; HSV) 同様に、HPV の外陰部-手指間の感染ルートが明らかになった.

HPV6/11 (species 10) は、肛門・性器の皮膚や粘膜に感染して尖圭コンジローマを発



図2 a.寻常性疣贅, b.寻常性疣贅の病理組織像

4. Genus β PV

HPV 5,8,12,20,21 (species 1) や HPV9,17 (species 2) などから構成される。これらは、最初の HPV 発癌モデルである疣贅状表皮発育異常症 (EV) から分離される特殊な HPV 群で EV 型と呼ばれる。

EV は、常染色体性劣性が考えられる遺伝性疾患で、幼小児期より癬癩や扁平疣贅様皮疹を生じ、長じて半数以上に皮膚癌を発症する。皮膚癌からは主に HPV5/8 が検出される¹²⁾。類円形の大きな核とやや好塩基性に染まる透明変性細胞が病理組織学的特徴である。主として露光部に発癌し、HPV 発癌の co-factor として紫外線の重要性を示唆している。

HPV 研究分野の最近の話題の一つは、「EV の責任遺伝子の発見¹³⁾」である。感染症である一方遺伝性疾患であり、散在する稀な家系に同一 HPV が保持される理由の解明は、HPV 研究分野の重要課題であった。EV 型に対する遺伝的高感受性が考えられたが、EV 型が腎移植患者など免疫抑制患者の癌や前癌病変にも検出されることが分かり¹⁴⁾、健康人にも普遍的に不顕性感染していることや、後天的免疫不全に伴う潜伏感染の顕性化が示唆された。責任遺伝子が担うものは EV 型に対する感染感受性よりむしろ発症に関する遺伝的制御の可能性が強い。制御機構の遺伝的あるいは後天的破綻が HPV 感染を顕性化させると考えられるからである。また、この遺伝的制御は、EV 型に限られたメ

カニズムとは考え難く、EV 型以外の HPV についても同様なメカニズムの存在が想像される。母集団に占める遺伝子保有集団の多寡が、遺伝性が臨床的に強調されるか否かを決定している可能性がある。「EV の責任遺伝子の発見」が臨床上の諸現象をどの様に説明するのか、その機能解明が待たれる。

EV はまた、HPV の感染標的/潜伏部位として毛包の可能性を示唆した。従来「PV は微小外傷を通じて皮膚・粘膜上皮幹細胞に感染する」¹⁵⁾と考えられて来たが、科学的に実証したものは無かった。Shmitt らの¹⁶⁾綿尾兎乳頭腫ウイルス (CRPV) の家兎への接種実験により初めて、PV の感染標的が毛隆起部にある表皮幹細胞であることが示された。HPV の標的細胞については EV 型についての知見が最初である。Shmitt らの結果を受けて、Boxman ら¹⁷⁾は腎移植患者と健康ボランティアの身体各部から毛包を抜去し PCR 法による EV 型の検出を試みた。これによると EV 型は健康人の毛包に普遍的に潜伏感染し保持されている。毛包からの HPV DNA の検出は、HPV6/11¹⁸⁾など EV 型以外にも広がりを見せつつある。

5. Genus γ PV

皮膚病変に検出されることが多いのは、HPV 4, 65, 95 (species 1), HPV 60 (species 4) や HPV 88 (species 5) である。それぞれの型に特異的な細胞質内封入体を形成する。

細胞質内封入体 (intracytoplasmic inclusion body) を

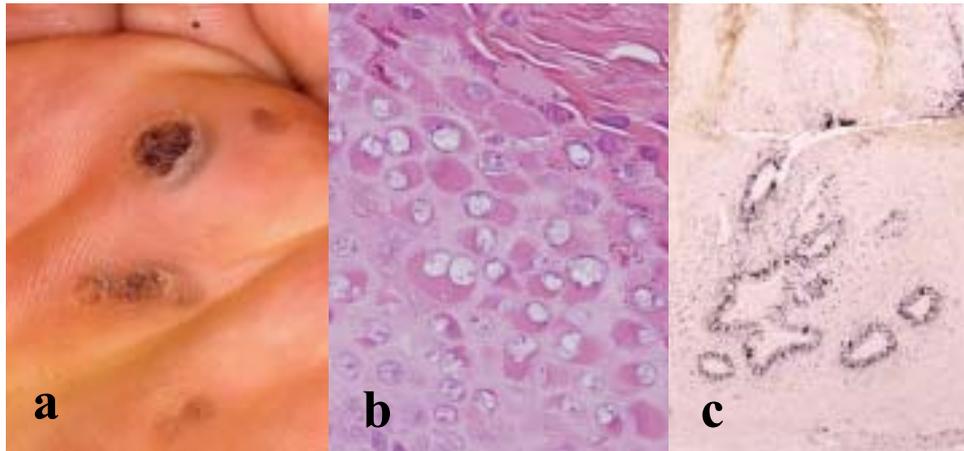


図3 a.色素性疣贅, b.HPV65の均質無構造細胞質内封入体,
c.病変部に限局したメラニンとメラノサイトの増加(マッソン-フォンタナ染色)



図4 足底表皮様嚢腫

形成する疣贅は特に封入体疣贅 (inclusion wart) と呼ばれ, HPV1 (genus μ -species 1) のミルメシア (myrmecia) を初め, HPV4/65 の色素性疣贅 (pigmented wart), HPV63 (genus μ -species 2) の点状疣贅 (punctate wart), HPV60 の色素性疣贅や ridged wart, HPV95 の小疣状丘疹などがある^{5,9)}. HPV型特異的 CPE の形態表現であるが, E4 の関与が分かっている.

HPV4/65 (species 1) は主として手足に感染し, 色素性疣贅 (pigmented wart : くろいぼ; 図 3a) を発症する^{9,19-21)}. 好酸性均質無構造 (homogeneous type:Hg 型; 図 3b) の細胞質内封入体の出現とメラニンやメラノサイトの増加(図 3c)²¹⁾

が病理組織学的特徴である. HPV4/65 特異的なメラニン生成の亢進が考えられるが, HPV 型特異的亢進のメカニズム解明はメラノサイトとケラチノサイトの相互作用の研究モデルを提供する.

HPV95 (species 1) は手足に感染し, 小型の疣状丘疹を生じる. Hg 型に類似した細胞質内封入体の出現が病理組織学的特徴である²²⁾.

HPV60 (species 4) は足底表皮様嚢腫 (plantar epidermoid cyst: 図 4) から分離されたが^{23,24)}, 色素性疣贅^{9,19-21)} や ridged wart²⁵⁾ にも検出される. 異なる臨床像に関連する理由は不明であるが, 色素沈着に加齢の影響が示唆されて

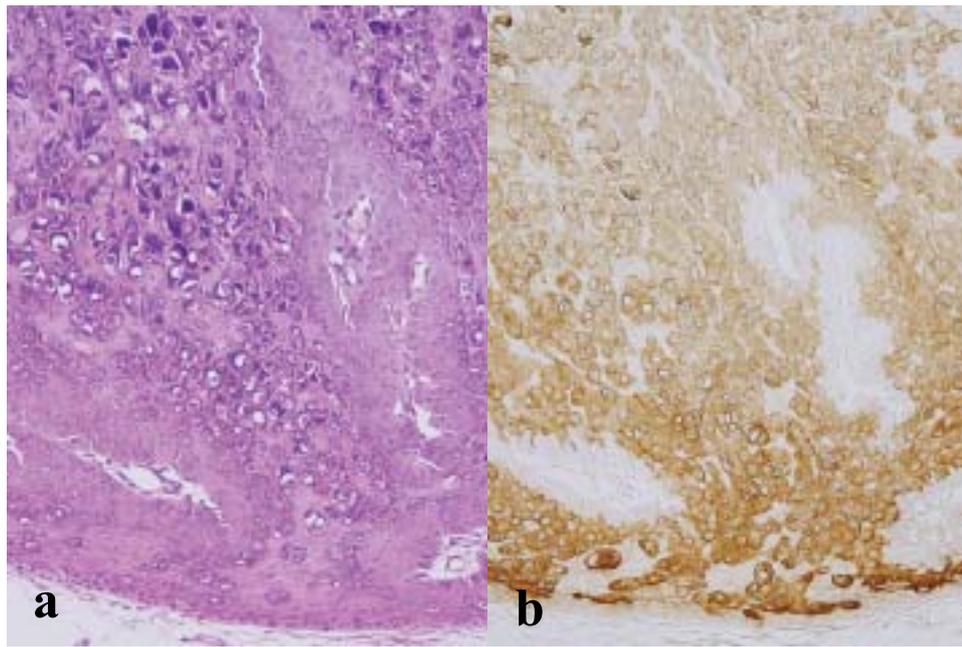


図5 a.HPV1の顆粒状封入体, b.封入体に一致した分布を示すE4陽性所見(抗HPV1E4抗体を用いた免疫組織化学)

いる²⁶⁾。

表皮様嚢腫(epidermoid cyst)は、毛包由来の皮膚腫瘍であるが、足底など毛包を欠く部に発症するものは、長く外傷による表皮の真皮内迷入説で説明されて来た。近年、病理組織学的に嚢腫壁のHg型封入体と角質内の空胞様構造を認めるものにHPV60が特異的に検出されることが分かり、HPV関連表皮様嚢腫の存在が考えられるようになった²³⁾。発症メカニズムとして、筆者らはHPV60感染によるエックリン汗管の類表皮化生を提唱している^{27,28)}。

その他、嚢腫あるいは嚢腫様病変としては、HPV57が足底表皮様嚢腫^{29,30)}と上顎洞の反転乳頭種に³¹⁾、HPV11が中耳の真珠種(cholesteatoma)³²⁾に検出されている。ウサギ、犬やマウスに類似病態がcystic papilloma³³⁾、反転乳頭種やinclusion cystとして記載されており、PV関連嚢腫は動物種や臓器を超えた新しい疾患概念の可能性がある。

HPV88(species 5)は、糸玉様の(fibrillar type: Fb型)細胞質内封入体を認める尋常性疣贅様小病変³⁴⁾から分離されたが、未だ十分な情報は無い。

6. Genus μ PV

HPV1(species 1)とHPV63(species 2)より構成され、共に型特異的に細胞質内封入体を形成する。

HPV1(species 1)は、小児の手掌足底皮膚に感染してミルメシア(myrmecia)と呼ばれるウオノメ様丘疹を生じる。最初に発見・記載された封入体疣贅で、顆粒状(granular type: Gr型; 図5a)細胞質内封入体の出現が特徴である^{9,20)}。

E4蛋白とケラチンなど宿主蛋白の相互作用が封入体形成に関与しており(図5b)³⁵⁾、E4機能の自然解析モデルとして重要視されているが、HPV1のGr型に対し、HPV4/60/65ではHg型、HPV88ではFb型とHPV型により異なる封入体が形成される理由など、E4遺伝子機能の詳細については尚不明の部分が多い。HPV16では、実験的にE4蛋白が細胞骨格(keratin network)をcollapseさせることが報告されている³⁶⁾。

十分な分化を示す表皮細胞とウイルスコピー数の多いミルメシアはまた、表皮角化細胞の分化と連動したHPVのライフサイクルを形態的に研究する上で優れた自然モデルとなっている。我々の検討³⁵⁾では、ウイルスDNAは基底細胞層から角質細胞層へと向かうepidermal flowにより表皮全層に分布するものの、ウイルスDNAの複製は基底細胞直上層から始まり表皮下層に局限していた(図6a)。成熟ウイルス粒子の形成部位は、これと明瞭に境界されて表皮上層に局限していた(図6b)。また、L1がL2に比べ表皮のより下層から発現していることが示された。成熟ウイルス粒子におけるL1対L2の分子比は30:1である。表皮上層で成熟ウイルス粒子形成に必要な30:1の分子比を得るメカニズムの詳細は不明のままであるが、L1とL2の発現に表皮角化細胞の分化過程上time-lagがあることは、極めて合目的な事のように思われる。また、E4蛋白は、基底層直上の細胞から表皮全層に認められた(図5b)。

HPV63(species 2)は、足底皮膚に感染して点状の白色角化性小病変(点状疣贅, punctate wart)を生じる。細

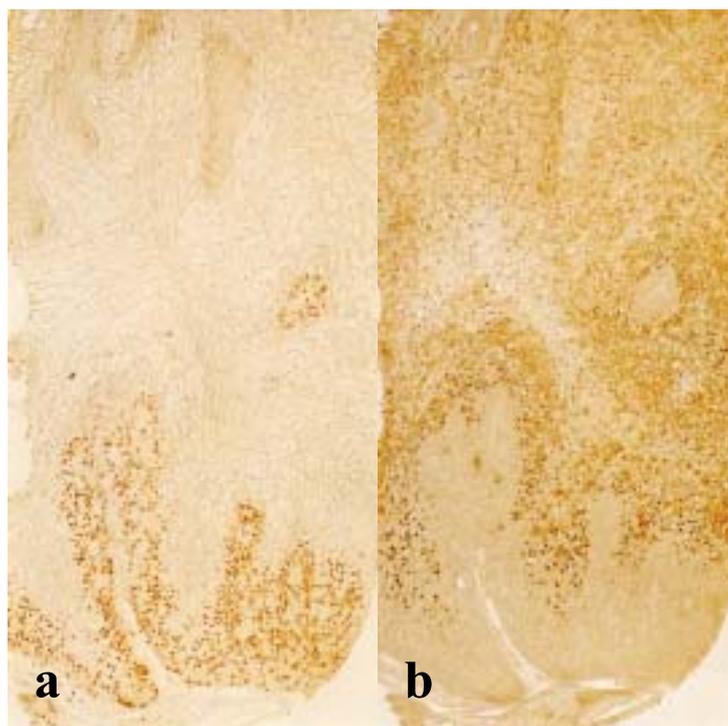


図6 a.BrđU法を用いたDNA複製部位の検出, b.抗L1抗体を用いたウイルス粒子構成蛋白の検出(免疫組織化学), aとbの分布はポジ・ネガの関係になっている。

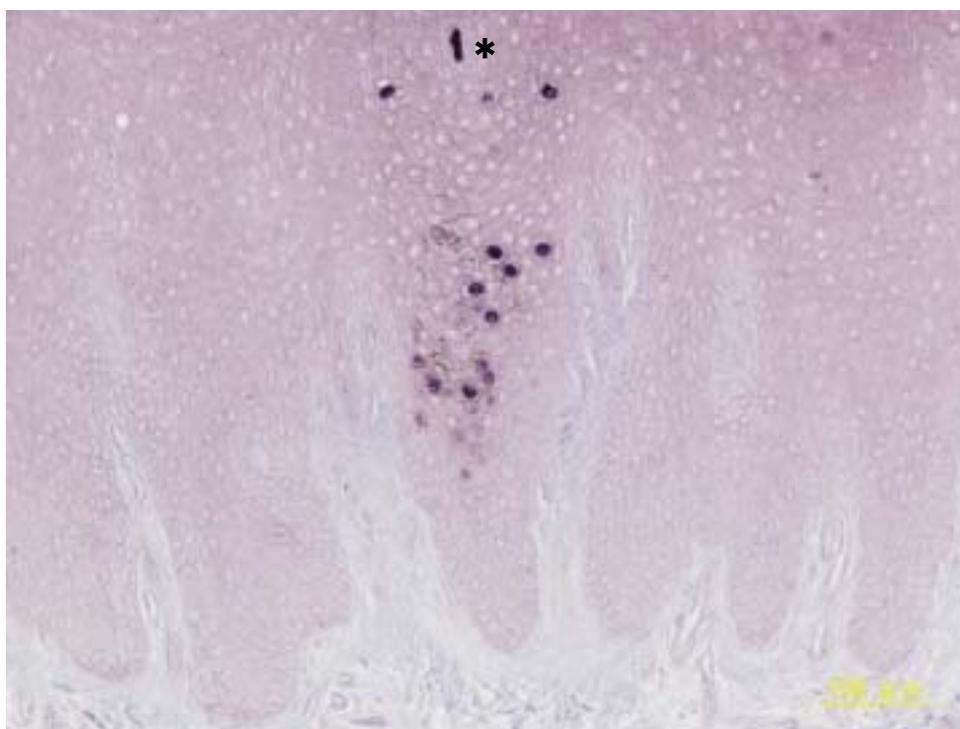


図7 表皮突起内に, エクリン汗管(*)周囲性に検出されたHPV63DNA(in situ hybridization法)

線維状 (filamentous type; FI 型) の細胞質内封入体が病理組織学的特徴であり^{9,19,20)}, その形成に HPV63E4 遺伝子の関与が分かっている。

HPV 63 に関する知見のうち最も興味深いのは, HPV1 と HPV63 の double infection である³⁷⁾。異なるウイルスの同一細胞への重感染が証明された初めての事例であるが, 興味深いことに, HPV63 の FI 型封入体のみが発現し, HPV 1 の Gr 型は全く認められなかった。感染細胞の形質発現における二つの異なるウイルスの競合的作用が示唆され重要な検討課題となっているが³⁸⁾, その詳細は不明のままである。

点状病変で, FI 型封入体が病理組織学的指標となる HPV63 感染疣贅は, 感染標的を組織学的に検討するに有利なモデルとなる。実際, 我々の HPV63 の初期病変を用いた検討で, 病変が例外なく皮膚紋理の隆線上に発し, 病理組織学的に深表皮突起に始まることが明らかになった³⁹⁾。

手掌・足底皮膚の表皮幹細胞は, 皮膚紋理の隆線に対応する深表皮突起 (deep rete ridge) の最深部に存在すると考えられている⁴⁰⁾。HPV の感染標的が表皮幹細胞であるという仮説⁴¹⁾ がこの部でも支持される結果となったが, 特記すべきはエックリン汗管が感染標的となる知見が得られたことである^{39,41)} (図 7)。HPV63 は, 正常表皮のエックリン汗管にも検出された³⁹⁾。手掌・足底では, エックリン汗管 (腺) が唯一の皮膚付属器であり, 毛包同様, 皮膚付属器共通の役割としてエックリン汗管 (腺) もまた表皮幹細胞の局在場所やある種の HPV の感染標的や潜伏感染部位となっている可能性がある。

HPV の感染標的に関する現在までの知見を纏めておくと, EV 型や尖圭コンジローマの HPV6/11 が毛包に検出されるが, 興味深いことに, EV 型が眉毛にも陰毛にも検出されるのに対し, HPV6/11 は陰毛には検出されるが眉毛には検出されない^{17,18)}。HPV63 は足底のエックリン汗管に検出されるが³⁹⁾, 現在まで HPV63 は足底の点状疣贅にしか報告されていない。また, 手背一面に生じて, HPV3/10 の扁平疣贅が手掌側に拡大した例を見ない⁴²⁾。HPV の標的細胞が幹細胞であるとの大前提に立てば, HPV は「皮膚付属器と関連して存在し, 解剖学的部位により細胞生物学的性状を異にする多様な上皮幹細胞の存在」を示唆しており, その厳密な認識が HPV 型特異的部位親和性の理由と考えられる⁴²⁾。この方面の研究は緒に就いたばかりであり, 真のメカニズム解明は今後の重要な検討課題である。

7. おわりに

結果として独立した genus を形成することになった HPV60,65,88 や 95 (genus γ) や HPV63 (genus μ)⁴³⁾ を初めとする, 筆者らの関与した最近の皮膚領域での HPV 発見の特徴は, 先ず疾患の臨床・病理組織学的特徴がまとめられ, それに対応する新 HPV 型の存在が予測され, 後に

そのことが分子生物学的に証明されると言うパターンをとっていることである。このことは, 「HPV 型特異的 CPE」の概念の正当性を支持する知見として評価されているが, double infection の提起する問題を初め, 皮膚 HPV 感染症が遺伝子型とその表現型との関連メカニズムを研究する上での優良なモデルシステムであることを示している^{43,44)}。HPV の型特異的標的細胞の存在はまた, 表皮幹細胞研究分野に HPV 感染症面からのアプローチと言う新しい切り口を示している^{42, 44)}。EV の責任遺伝子の発見は, HPV に留まらぬ感染症全般に関わる問題を投げかけている。

謝 辞

共同研究者の本田由美博士, 北里英郎博士, E-M. de Villiers 博士, 常に実り多きご討論を頂いた H. zur Hausen 博士と S. Jablonska 博士に深謝致します。

参考文献

- 1) zur Hausen H: Papillomavirus infections — a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1228: F55-F78, 1996.
- 2) de Villiers E-M, Fauquert C, Bernard HU, zur Hausen H: Classification of papillomaviruses, *Virology* 324:17-27, 2004.
- 3) Croissant O, Breitbart F, Orth G: Specificity of cytopathic effect of cutaneous human papillomaviruses. *Clin Dermatol* 3:43-55, 1985.
- 4) Egawa K: New types of human papillomaviruses and intracytoplasmic inclusion bodies: a classification of inclusion warts according to clinical features and associated HPV types. *Br J Dermatol* 130: 158-166, 1994.
- 5) Egawa K: Histochemical analysis of cutaneous HPV-associated lesions, *Methods in molecular medicine*, vol.119 Human Papillomaviruses: Methods and protocols (Davy C, Doorber J, eds), Humana Press Inc, Towata, NJ, 27-40, 2005.
- 6) 江川清文: 青年性扁平疣贅, 最新皮膚科学大系 15・ウイルス性疾患/性感染症 (玉置邦彦, 飯塚一, 清水宏, 富田靖, 宮地良樹, 橋本公二, 古江増隆編), 中山書店, 東京, 78-80, 2003.
- 7) 田上八朗: 疣贅の自然消退, カラーアトラス疣贅治療考-いぼ/コンジローマ/みずいぼ (江川清文編著), 医歯薬出版, 東京, 53 - 55, 2005.
- 8) 江川清文: 尋常性疣贅, 最新皮膚科学大系 15・ウイルス性疾患/性感染症 (玉置邦彦, 飯塚一, 清水宏, 富田靖, 宮地良樹, 橋本公二, 古江増隆編), 中山書店, 東京, 70-77, 2003.
- 9) 江川清文: いぼの基本病型 (典型像) と非典型像および臨床鑑別診断, カラーアトラス疣贅治療考-いぼ/コンジローマ/みずいぼ (江川清文編著), 医歯薬出版, 東京, 12-30, 2005.
- 10) Mitsuishi T, Sata T, Matsukura T, Iwasaki T, Kawashima M: The presence of mucosal human papillomavirus in Bowen's disease of the hands, *Cancer* 79: 1911-1917, 1997.

- 11) 江川清文:尖圭コンジローム, 最新皮膚科学大系 15・ウイルス性疾患/性感染症(玉置邦彦, 飯塚一, 清水宏, 富田靖, 宮地良樹, 橋本公二, 古江増隆編), 中山書店, 東京, 81-84. 2003,
- 12) 川瀬正昭: 疣贅状表皮発育異常症の治療, カラーアトラス疣贅治療考-いぼ/コンジローム/みずいぼ(江川清文編著), 医歯薬出版, 東京, 223 - 225, 2005,
- 13) Ramoz N, Rueda LA, Boudjar B, Montoya LS, Orth G, Favre M: Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis, *Nat Genet* 32:579-581, 2002.
- 14) de Villiers E-M, Lavergne D, McLaren K, Benton EC. Prevaling papillomavirus types in non-melanoma carcinomas of the skin in renal allograft recipients, *Int J Cancer* 108; 712-715, 1997.
- 15) 江川清文: 病因と病態, カラーアトラス疣贅治療考-いぼ/コンジローム/みずいぼ(江川清文編著), 医歯薬出版, 東京, 6-11, 2005.
- 16) Schmitt A, Rochat A, Zeltner R, Borenstein L, Barrandon Y, Wettstein FO, Iftner T: The primary target cells of the high-risk cottontail rabbit papillomavirus colocalize with hair follicles stem cells. *J Virol* 70: 1912-1922, 1996.
- 17) Boxman ILA, Berkhout RJM, Mulder LHC, Wolkers MC, Bavinck JNB, Vermeer BJ, ter Schegget J: Detection of human papillomavirus DNA in plucked hairs from renal transplant recipients and healthy volunteers. *J Invest Dermatol* 108:712-715, 1997.
- 18) Boxman ILA, Hogewoning A, Mulder LHC, Bavinck JNB, ter Schegget J: Detection of human papillomavirus 6 and 11 in pubic and perianal hair from patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 37:2270-2273, 1999.
- 19) Egawa K, Delius H, Matsukura T, Kawashima M, de Villiers E-M: Two novel types of human papillomavirus, HPV 63 and HPV65: comparison of their clinical and DNA sequences to other HPV types. *Virology* 194: 789-799, 1993.
- 20) Egawa K: New types of human papillomaviruses and intracytoplasmic inclusion bodies: a classification of inclusion warts according to clinical features and associated HPV types, *Br J Dermatol* 130: 158-166, 1994.
- 21) Egawa K, Honda Y, Inaba Y, Ono T: Pigmented viral warts: a clinical and histopathological study including human papillomavirus typing, *Br J Dermatol* 138:381-389, 1998.
- 22) Egawa K, Kimmel R, de Villiers E-M: A novel type of human papillomavirus type (HPV 95): Comparison with infections of closely related human papillomavirus types. *Br J Dermatol* 153; 688-689, 2005.
- 23) Egawa K, Inaba Y, Ono T, Arao T: "Cystic papilloma" in humans? - demonstration of human papillomaviruses in plantar epidermoid cysts, *Arch Dermatol* 126: 1599-1603, 1990.
- 24) Matsukura T, Iwasaki T, Kawashima M: Molecular cloning of a novel human papillomavirus (type 60) from a plantar cyst with characteristic changes, *Virology* 190:561-563, 1992.
- 25) Honda A, Iwasaki T, Sata T, Kawashima M, Morishima T, Matsukura T: Human papillomavirus type 60-associated plantar wart: ridged wart, *Arch Dermatol* 130:1413-1417, 1994.
- 26) Kashima M, Tanabe Y, Kaminishi K, Takahama H, Egawa K, Nakabayashi Y, Mizoguchi M: Human papillomavirus type 60 plantar warts are predominantly pigmented when discovered after early adulthood, *Br J Dermatol* 141: 601-603, 1999.
- 27) Egawa K, Honda Y, Inaba Y, Ono T, de Villiers EM: Detection of human papillomavirus and eccrine ducts in palmoplantar epidermoid cysts, *Br J Dermatol* 132: 533-542, 1995.
- 28) Egawa K, Egawa N, Honda Y: Human papillomavirus-associated plantar epidermoid cyst related to epidermoid metaplasia of the eccrine duct epithelium: a combined histological, immunohistochemical, DNA-DNA in situ hybridization and three-dimensional reconstruction analysis, *Br J Dermatol* 152:961-967, 2005.
- 29) Egawa K, Kitasato H, Honda Y, Kawai S, Mizushima Y, Ono T: Human papillomavirus 57 identified in an plantar epidermoid cyst, *Br J Dermatol* 138: 510-514, 1998.
- 30) Kitasato H, Egawa K, Honda Y, Ono T, Mizushima Y, Kawai S: A putative human papillomavirus type 57 new subtype isolated from plantar epidermoid cysts without intracytoplasmic inclusion bodies, *J Gen Virol* 79:1977-1981, 1998.
- 31) Syrjaenen S, Happonen RP, Virolainen E, Siivonen L, Syrjanen K: Detection of human papillomavirus (HPV) structural antigens and DNA types in inverted papillomas and squamous cell carcinomas of the nasal cavities and paranasal sinuses, *Acta Otolaryngol (Stockh)* 104: 334-341, 1987.
- 32) Bergmann K, Hoppe F, He Y, Helms J, Muller-Hermelink HK, Stremlau A, de Villiers E-M: Human papillomavirus DNA in cholesteatomas. *Int J Cancer* 59:463-466, 1994.
- 33) Rous P, Beard JW: The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papilloma (Shope), *J Exp Med* 62:523-548, 1935.
- 34) Egawa K, Honda Y, Ono T, Kitasato H: A case of viral warts with particular fibrillar intracytoplasmic inclusion bodies, *Dermatology* 200:275-278, 2000.
- 35) Egawa K, Iftner A, Doorbar J, Honda Y, Iftner T: Synthesis of viral DNA and late capsid protein L1 in parabasal spinous cell layers of naturally occurring benign warts infected with human papillomavirus type 1. *Virology* 268:281-293, 2000.
- 36) Doorbar J, Ely S, Mclean C, Crawford L: Specific interaction between HPV 16 E1-E4 and cytokeratins results in collapse of the epithelial cell intermediate filament network. *Nature* 352: 824-827, 1991.
- 37) Egawa K, Shibasaki Y, de Villiers E-M: Double infection with HPV 1 and HPV 63 in single cells of a lesion displaying only an HPV 63-induced cytopathic effect. *Lab Invest* 69: 583-588, 1993.

- 38) Gross G, Jablonska S: Skin warts: Gross morphology and histology, Human papillomavirus infection in Dermatovenereology (Gross G, von Krogh G, eds), CRC Press, Boca Raton, 243-258, 1997.
- 39) Egawa K: Eccrine-centered distribution of human papillomavirus 63 infection in the epidermis of the plantar skin. *Br J Dermatol* 152: 993-996, 2005.
- 40) Lavker RM, Sun T-T: Epidermal stem cells: properties, markers, and location, *Proc Natl Acad Sci USA*, 97: 13473-13475, 2000.
- 41) Egawa K: Do human papillomaviruses target epidermal stem cells? *Dermatology* 207: 251-254, 2003.
- 42) Egawa K: Human papillomavirus as a clue to the anatomical site-specific epidermal stem cells, *Stem cells and Cancer* (Parsons DW, ed), Nova Science Publishers, Inc, NY, 23-45, 2007.
- 43) Egawa K: Genus gamma- and mu-papillomaviruses: clinical and histopathological aspects suggestive of their important roles in virology and human pathology, *Current Topics in Virology*, 6:53-66, 2007.
- 44) 江川清文: ヒトパピローマウイルス感染症の基礎と最新の知見, *VIRUS REPORT* 2: 36-45, 2005.

HPV-associated cutaneous lesions

Egawa KIYOFUMI

National Sanatorium Amami-Wakouen
Naze-Wakou 1700, Amami 894-0007, Kagoshima, Japan
e-mail:kuroibo@amamiwakou.hosp.go.jp

More than 100 HPV genotypes are presently distinguished by comparing the DNA sequence of the L1 ORF of each HPV.

Two important aspects of the nature of this group of heterogeneous viruses are the way in which specific HPV genotypes are associated with distinct clinical and histological morphologies and the way specific HPV genotypes affect distinct anatomical sites.

The former is best evidenced by the HPV type specific cytopathic or cytopathogenic effect (CPE), whereas the latter is suggested by the marked preference of each HPV genotype for specific tissues and sites. Recent studies have also suggested that specific HPV genotypes may target epithelial stem cells at specific anatomical sites.

HPV type-specific CPE is the central schema when we analyze and understand the HPV-associated diseases. The concept was suggested by the characterization of distinct HPVs from different types of warts: HPV 2/27/57 from common warts, HPV 3/10/28 from flat warts, HPV 6/11 from condyloma acuminatum, and HPV 5/8 from lesions of epidermodysplasia verruciformis (EV).

In this paper, I summarize recent advances in HPV study field, especially on HPV-associated cutaneous lesions. These include inclusion warts, HPV-associated epidermoid cysts, HPV type specific activation of melanogenesis, a double infection with HPV 1 and HPV 63 within a single cell, primary target cells and life cycle of the virus, and the identification of novel genes that are associated EV.

The HPV-associated cutaneous lesions thus pose important problems to be resolved in virology and human pathology.