

〔B〕

1. ヒトパピローマウイルスと 子宮頸部前癌病変

広島大学医学部
産科婦人科助教授
永井 宣隆

座長：東京大学医学部分院
産科婦人科教授
川名 尚

はじめに

子宮頸癌は前癌病変である異形成の段階を経て発生し、その疫学的背景として性生活が深く関与することは指摘されてきたが、直接発癌の原因となる因子は検出されていなかった。1983年、西独の zur Hausen et al. により子宮頸癌組織内にヒトパピローマウイルス (human papillomavirus: HPV) の16型 DNA が同定されたことは子宮頸癌と HPV 感染の関連性を指摘する画期的な発見であった。子宮頸癌の発生に HPV が関与することから、頸癌のみでなく前癌病変における HPV 感染を検索することが頸癌の発生機序を解明するうえで重要であり、将来頸癌発生の high risk 群を同定する可能性も十分期待できる。

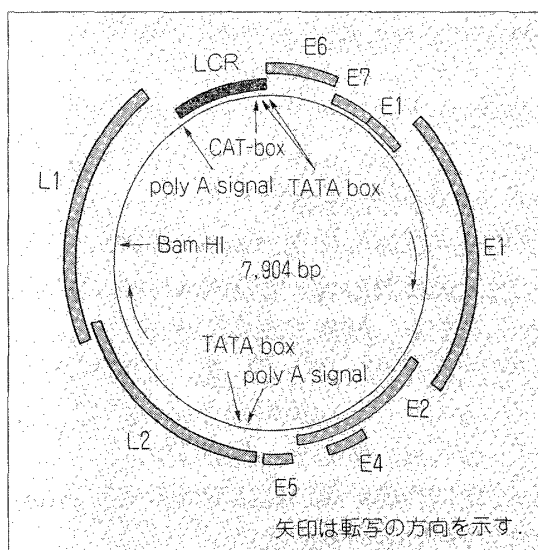
パピローマウイルスの性状

パピローマウイルスは皮膚、粘膜に乳頭腫をつくることに由来し、表1に示す特徴を持つ造腫瘍性の DNA ウイルスである。現在までに HPV は約70種類の型が同定され、型の決定はウイルス DNA 間の塩基組成の相同性が50%以下であるとき別の型とし、子宮頸癌と関連深い型として16, 18, 31, 33, 52, 56, 58型などがある。HPV の遺伝子 ORF (open reading frame) は2本鎖 DNA の一方のみにコードされ、感染初期に発現する初期遺伝子領域 E 1～E 7 (または E 8)。感染後期に発現しウイルス粒子の外殻蛋白を形成する後期遺伝子領域 L 1, L 2, これら二つの領域の上流で遺伝子発現の調節領域 LCR (long control region, NCR, URR とよばれる) があり、LCR にはエンハンサー、プロモーター、DNA 複製開始点が局在する。しかも E 6, E 7 領域は常に子宮頸癌組織に保存され、その遺伝子を発現している。HPV 16型の遺伝子構造を図1に示した。

HPV は感染部位により皮膚型と粘膜型に、臨床的に悪性化に関係する high risk 群 (16, 18型 など) と intermediate risk 群 (31, 33, 35, 52型など)、悪性化に関係しない low risk 群 (6, 11, 42, 43型など) に大

(表1) パピローマウイルスのウイルス学

- Papovavirusに属する小型DNAウイルス。
- ウイルス粒子は直径50～55nmで、正20面体様構造を示し、表面に72個のカプソメアを有す。
- ウイルスDNAは環状2本鎖で、分子量 5.0×10^6 Da、約8,000塩基対(bp)からなる。
- 各ウイルスDNA間の塩基配列の差より現在約70数種のtypeに分類されている。
- 宿種特異性、細胞特異性が強い。
- 造腫瘍性ウイルスである。



(図1) HPV16型のゲノムの構造

別されている。high risk群とlow risk群の生物学的な相違の一つに初期遺伝子E 6, E 7 領域が high risk 群では株化細胞（3 T 3 細胞など）をトランスフォームする能力を有しているのに対し、low risk 群ではトランスフォーム能を持たない点である。しかし初代培養細胞では high risk 群の E 6, E 7 遺伝子も感染細胞の寿命を延ばしたり、不死化させる作用はあるがトランスフォーメーションは起こさず、細胞の癌化には HPV 感染に加え他の癌遺伝子、癌抑制遺伝子の関与が必要と思える。現在、HPV 16, 18型などの E 6, E 7 蛋白はそれぞれ癌抑制遺伝子の p53, RB 産物に結合し変性分解することで、正常な癌抑制遺伝子の機能である細胞周期の G 1 期から S 期への制御がはずれ、細胞の増殖を促進させる。それは細胞増殖マーカーである PCNA などの検討より、とくに HPV high risk 群感染例で細胞の増殖能が亢進していることが知られている。

HPV の検出法

パピローマウイルスは宿種特異性が高く、通常使用される血清学的診断は困難であり、現在主に DNA 診断が実施されている。個々の診断法の詳細は割愛するが現在は少量の遺伝子を増幅して検出する PCR 法が主体である。なお、HPV 検出率は、検出方法、検出感度、型判定基準の違いにより報告者で多少差がみられる。また最近では大腸菌に HPV 遺伝子を組み込んで発現した HPV 蛋白や合成ペプチドを抗原とした血清診断も実施されている。

正常子宮頸部上皮と HPV

子宮頸癌の発生は扁平円柱上皮接合部（squamo columnar junction）の円柱上皮側で、円柱上皮下での予備細胞の出現、過形成、扁平上皮化生の過程を経て正常扁平上皮へと分化する。正常子宮頸部における HPV 検出率は SBH 法などで数%、PCR 法で約10%で、臨床病理学的に異常を認めない婦人の潜在 HPV 感染例は頸癌発生と HPV との関連を明らかにするうえで重要であるが、最近正常子宮頸部上皮の HPV 16, 18型検出例は非検出例に比べ高い相対危険度で異形成が発生した報告もある¹⁾。われわれは HPV 16, 18型を検出した異形成に隣接した扁平上皮化生領域の半数に同型の HPV を検出しており、HPV は扁平上皮化生の段階で感染し、異形成の発生に関与することが示唆された。

子宮頸部前癌病変と HPV

本邦における子宮頸癌の HPV DNA 検出率は16型がもっとも頻度が高く40.0%で、以下18型15.0%、52型11.0%、58型8.0%、33型6.0%で計91.0%となり、その中には未同定のもの“X”が5.0%含まれていた（平成4年度文部省がん特別研究）。

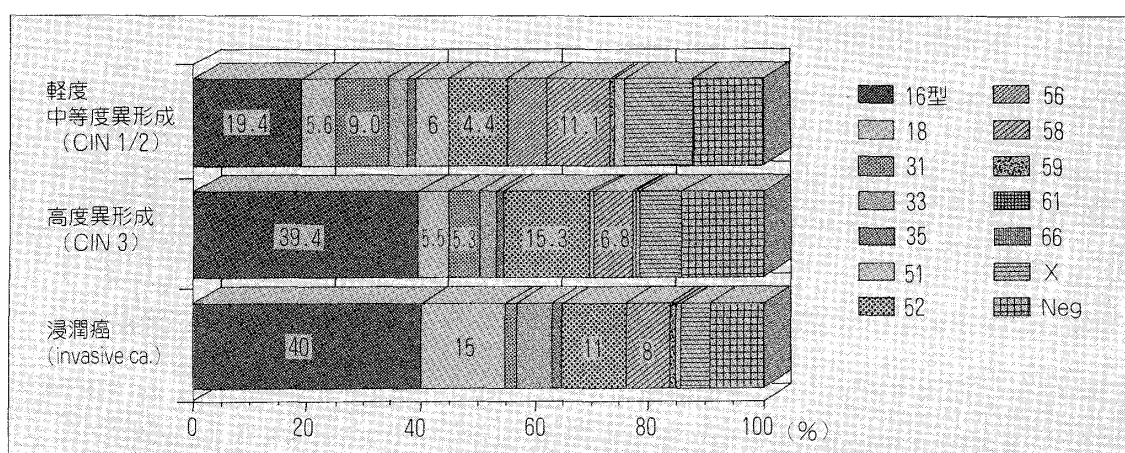
〔I. HPV の検出率〕

平成4年度文部省がん特別研究によると軽度異形成の76～92%、中等度異形成の73～96%、高度異形成・上皮内癌の81～89%に HPV DNA が検出され、型別では異形成の進行にともない頸癌で高率に検出される16型の比率が増加した。そして異形成と関連した HPV として18, 31, 33, 52, 58型などを認め、6, 11型は検出されなかった（図2）。

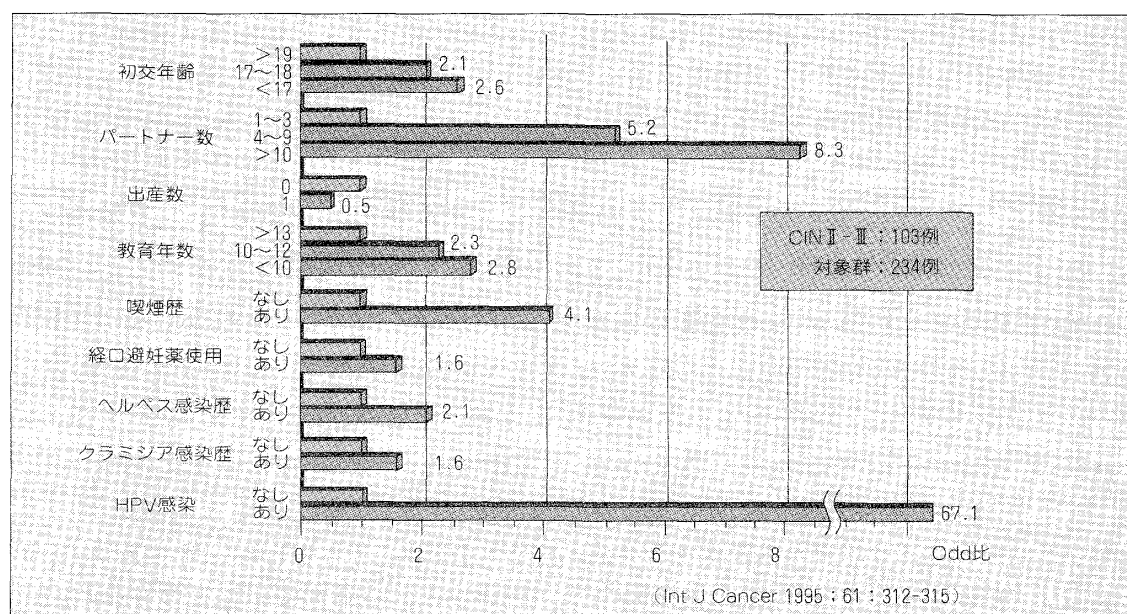
このように子宮頸部異形成の90%以上に HPV が検出され、HPV 感染は他の risk 因子である人種、教育歴、初交年齢、パートナー数、出産数、喫煙歴、経口避妊薬の使用歴などと比べ有意に高い比率で異形成発生に関与することがわかった（図3）²⁾。

〔II. HPV の感染様式〕

HPV 感染は HPV DNA が宿主細胞の核内にあり染色体外の状態にある episome form

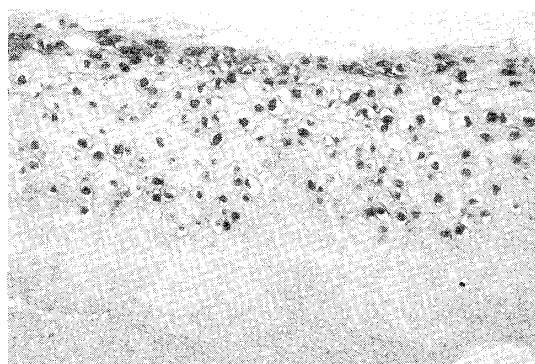


(図3) 子宮頸部異形成(CIN II, III)とHPV, 他の要因との関係

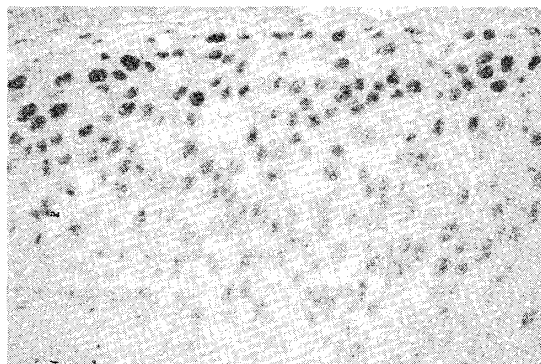


(図2) 子宮頸部前癌病変・頸癌におけるHPV DNA検出率(平成4年度文部省がん特別研究)

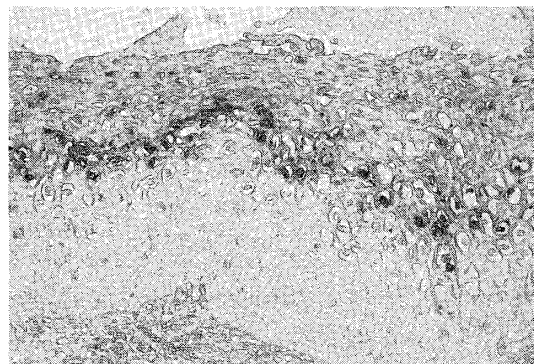
と染色体内に組み込まれる integration form の2種類がある。異形成における HPV の局在分布を ISH 法で観察すると HPV DNA が表層細胞に近づくにつれ増加するもの(図4)と、上皮の全層にわたり不均等に分布するもの(図5)がある。前者は基底細胞に感染した HPV が表層細胞へと移行する過程でウイルス数を順次増やす感染様式が示唆され、中層細胞や koilocyte にはウイルス粒子の外殻蛋白を形成する後期遺伝子 L1, L2 領域の発現も観察され episome form が推察される(図6)。一方、後者は高度異形成、上皮内癌などにみられ、核内の HPV も顆粒状でウイルス量も少なく個々の感染細胞で感染様式が異なり、integration form の含まれる可能性もある。子宮頸癌は異形成に比べ HPV が integration している



(図4) 中等度異形成における HPV 16型 DNA(ISH法)



(図5) 高度異形成における HPV 16型 DNA (ISH法)



(図6) 中等度異形成における HPV 16型 L1/L2mRNA (ISH法)

ことが多く、細胞の癌化と integration の関連は深い。われわれは HPV 感染様式を検索する目的で HPV16, 18型が検出された各種異形成例の正常な腔、外陰における HPV DNA の検出を試み、軽度、中等度異形成例に比べ高度異形成、上皮内癌例では外陰、腔の順で HPV の検出率が低下した。これは HPV が子宮頸部のみでなく広く女性生殖器に感染し、異形成が進行する時間的経過の中で HPV が病変以外は消失していく可能性を示した。

〔Ⅲ. 異形成病変の進退と HPV〕

子宮頸部異形成は本邦の調査では軽度異形成のほとんどは消退し、高度異形成の約20%が上皮内癌へと進行するが、異形成の進退を左右する因子は不明であった。最近6ヵ月以上の prospective な調査から異形成の存続もしくは進行に HPV high risk 群（とくに約30%は16型）の感染を認め、しかも同型の HPV の持続感染で、そのうえウイルス量の多いもの程高い比率で関与することが報告された³⁾。一方、経過観察中に high risk 群でも HPV DNA が消失したり、low risk 群の HPV 感染に異形成の進行例はなかった。

おわりに

子宮頸部前癌病変の90%以上に HPV DNA が検出され、異形成は HPV により形成され、病変の進行を促進する因子に HPV high risk 群、とくに16型の持続感染が重要であることがわかった。これらの成績から頸癌発生の high risk 群を選別することは可能となったが、一方では HPV のみでの発癌作用はなく、頸癌の発生機序は前癌病変での癌遺伝子、癌抑制遺伝子の検索に加え宿主の局所免疫能を含めた検討が必要であろう。

《参考文献》

- 1) Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, DeRoven TA, Galloway DA, Vernon D, Kiviat NB. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Eng J Med* 1992; 327: 1272-1278
- 2) Olsen AO, Gjen K, Sauer T, Orstavik I, Naess O, Kierulf K, Sponland G, Magnus P. Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia grade II-III: A population-based case-control study. *Int J Cancer* 1995; 61: 312-315
- 3) Ho GYF, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, Jayasri 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* 1995; 87: 1365-1371