

## ◆特集：HPV ワクチン

# HPV 感染から子宮頸癌発生までの自然史

金沢大学大学院医学系研究科保健学専攻  
准教授 笹川 寿之

### はじめに

zur Hausen がノーベル賞を授与されたことから、子宮頸癌の原因がヒトパピローマウイルス(human papillomavirus : HPV)であることは広く認知されたと思われる。高リスク型 HPV は 13 タイプ以上存在し、これらが長期間感染すると癌が発生する。主に HPV16 型の研究から、HPV-DNA が細胞遺伝子に組み込まれることが発癌の重要なステップであること、E6, E7 蛋白には多彩な機能があり、発癌を誘発する能力が備わっていると考えられている。しかし、これら高リスク型 HPV の感染は特殊なものではなく、約 8 割の女性は一生のうちに一度は感染するほどありふれたものである。しかし、ほとんどの人では自然に治癒するのに、なぜ一部の人に持続感染が成立するのかについては不明である。HPV が宿主の免疫応答をうまく回避できるウイルスであることや感染後に炎症を伴う免疫反応が誘導されるかどうか、持続感染成立の鍵を握っていると考えられる。現在、判明している HPV 感染から発癌までの自然史について解説する。

### 1. 癌を誘発する高リスク HPV タイプ

ヒトパピローマウイルス(HPV)は皮膚の疣の原因として知られていたが、1983年にドイツの zur Hausen et al. のグループが子宮頸癌組織から HPV16 型を分離して<sup>1)</sup>以来、世界中で

子宮頸癌に関連する新しい HPV タイプの探索が始まった。HPV の分類に血清学的分類はなく遺伝子配列の違いによって分類されている。現在では 100 タイプ以上の HPV が発見されており、性器などの粘膜上皮に感染する、いわゆるアルファ属の HPV は 61 タイプ以上あり、そのうち 40 数タイプが子宮頸部などの粘膜に感染することが判明している(図 1)<sup>2)</sup>。子宮頸癌を誘発するタイプを癌誘発型(oncogenic type)あるいは高リスク型(high-risk type)と呼ぶ。国際的に認定されている高リスク型 HPV は、HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 型など 13 タイプある<sup>3)</sup>。稀ではあるが癌組織から見つかったタイプはさらに 7 タイプあり、HPV26, 53, 66, 73, 82 は欧米の頸癌<sup>3)</sup>、HPV53, 67, 69, 70, 73, 82 は日本の頸癌<sup>4)~6)</sup>から発見されている。

高リスク型 HPV は子宮頸部扁平上皮癌の 95% 以上から検出されており<sup>3)7)</sup>、子宮頸部腺癌の 40~95% に検出される<sup>4)7)8)</sup>。子宮頸部腺癌では組織型によって HPV の検出率は異なり、内頸部型腺癌に多く、類内膜腺癌や悪性腺種ではほとんど検出されない<sup>9)</sup>。また、高齢者の腺癌に HPV は検出されにくい<sup>8)</sup>。HPV は婦人科領域以外にも、皮膚、咽喉頭、食道、肺、肛門、陰茎などの癌からも検出されている<sup>10)</sup>。

属・種	タイプ (種)	頸部扁平 上皮癌	頸部腺癌	カテゴリー	属・種	タイプ (種)	頸部扁平 上皮癌	頸部腺癌	カテゴリー	
Alpha 1	HPV32			low-risk	Alpha 7	HPV18	11.27%	37.3%	high-risk	
	HPV42			low-risk		HPV45	5.21%	5.95%	high-risk	
Alpha 2	HPV3			cutaneous	Alpha 8	HPV59	1.05%	2.16%	high-risk	
	HPV10			cutaneous		HPV39	0.82%	0.54%	high-risk	
	HPV28			cutaneous		HPV68	0.37%		high-risk	
	HPV29			cutaneous		HPV70	0.50%		high-risk*	
	HPV77			cutaneous		HPV85				
	HPV78			cutaneous		HPV97				
	HPV94			cutaneous						
Alpha 3	HPV61			low-risk	Alpha 9	HPV16	54.38%	41.8%	high-risk	
	HPV62			low-risk		HPV31	3.82%	1.08%	high-risk	
	HPV72			low-risk		HPV33	2.06%	0.54%	high-risk	
	HPV81	0.04%		low-risk		HPV35	1.27%	1.08%	high-risk	
	HPV83	0.04%		low-risk		HPV52	2.35%		high-risk	
	HPV84			low-risk		HPV58	1.72%	0.54%	high-risk	
	HPV86					HPV67	1.33%		high-risk**	
	HPV87					Alpha 10	HPV6	0.07%		low-risk
HPV89				HPV11	0.07%			low-risk		
HPV102				HPV13				low-risk		
Alpha 4	HPV2			cutaneous	HPV44				low-risk	
	HPV27			cutaneous	HPV55		0.04%		low-risk	
	HPV57			cutaneous	HPV74				low-risk	
Alpha 5	HPV26	0.22%	0.54%	high-risk*	Alpha 11	HPV34			high-risk*	
	HPV51	0.75%		high-risk		HPV73	0.49%		high-risk*	
	HPV69	0.40%		high-risk**		Alpha 13	HPV54			low-risk
	HPV82	0.26%		high-risk*			Alpha 15	HPV71		
Alpha 6	HPV30				HPV90				low-risk	
	HPV53	0.04%		high-risk***	HPV106					
	HPV56	1.09%		high-risk						
	HPV66	0.19%		high-risk*						

\*：欧米の癌で検出されているタイプ。 \*\*：日本の癌で検出されているタイプ。

図1 アルファ属(粘膜・皮膚型)のHPV分類(文献11から引用一部改変)

## 2. HPV感染パターンと発癌

HPVは感染する組織の特異性が高いことが知られている。しかし、上皮細胞に感染するために特別なレセプターはなく、HPV粒子が細胞表面の硫酸ヘパリンと $\alpha 6$ インテグリンに結合

することによって細胞内に取り込まれる<sup>11)</sup>。取り込まれたウイルスは脱殻してウイルス遺伝子は核内に運ばれる。HPVは子宮頸癌を誘発するが、子宮頸部のSC-junctionにのみ感染するわけではない。HPV陽性の患者をコルポスコピーで観察すると、特に若い女性では腔や子宮頸部

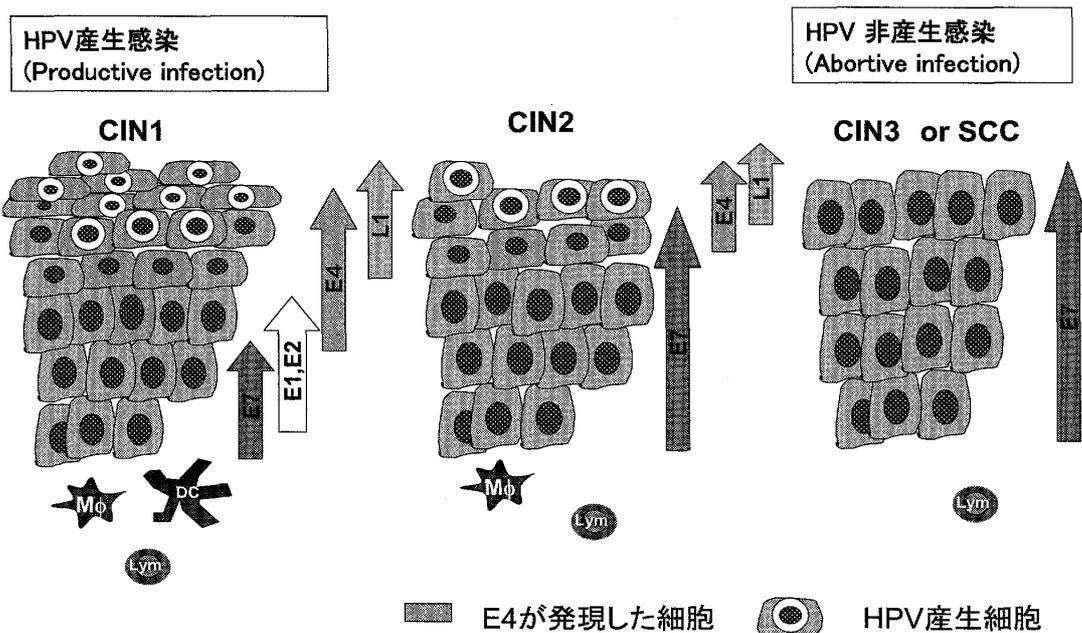


図2 HPV感染と遺伝子発現のパターン

の扁平上皮部分にも病変が存在する<sup>12)</sup>。子宮頸部の腺細胞には直接感染する可能性があるが、扁平上皮細胞への感染では、皮膚の疣と同様に、上皮の傷からウイルスが進入し、基底部の細胞に到達する必要がある。HPVは扁平上皮基底部に感染しないと複製することができないからである。腺細胞への感染ではウイルスは複製されないため、扁平上皮への化生が必要と考えられる。

扁平上皮基底部の感染細胞にE7蛋白が発現すると細胞分裂が開始される(図2)。これはHPVが自分の遺伝子を複製するために、細胞のDNA合成酵素を利用するためである。細胞が分裂して上層部に移動するとE1, E2蛋白が発現し、HPV-DNAの複製が開始する。E1はE2の共同作用のもとでHPV-DNA複製を行う。E2蛋白は早期遺伝子の発現プロモーター(HPV16; P97)に対する転写因子であり、E6, E7などの早期遺伝子の発現を制御している。E2蛋白による転写活性化は2面性をもっており、低レベルの発現では早期遺伝子の発現を促すが、高レベルの発現では逆に発現を阻止す

る<sup>11)</sup>。上皮中表層部では、細胞分化に関連して早期遺伝子プロモーター(HPV16; P97)から後期遺伝子プロモーター(HPV16; P670)への転換が行われ、表層では後期遺伝子のL2, L1蛋白が発現する。L1は5個集まってcapsomereを形成し、それが72個集合して複製されたDNAを取り込んで新しいウイルス粒子を形成する。L2蛋白は各capsomereの中心を貫き、内部にあるウイルスDNAに接着していると考えられている。E4蛋白は上皮中層から表層の細胞で発現し、細胞分裂を中断させる(G2 arrest)作用と細胞骨格を形成するケラチンを分断する作用がある。このようなE4の作用によって新生されたHPV粒子は細胞外に放出される。

このようにウイルスが新生される感染をproductive infectionと呼び(図2)、すべてのHPVに共通した感染様式である。ところが、高リスク型HPV感染ではウイルスの複製が起こらないabortive infectionの形をとることがある(図2)。どのようなメカニズムでabortive infectionになるかは不明である。明らかなこと

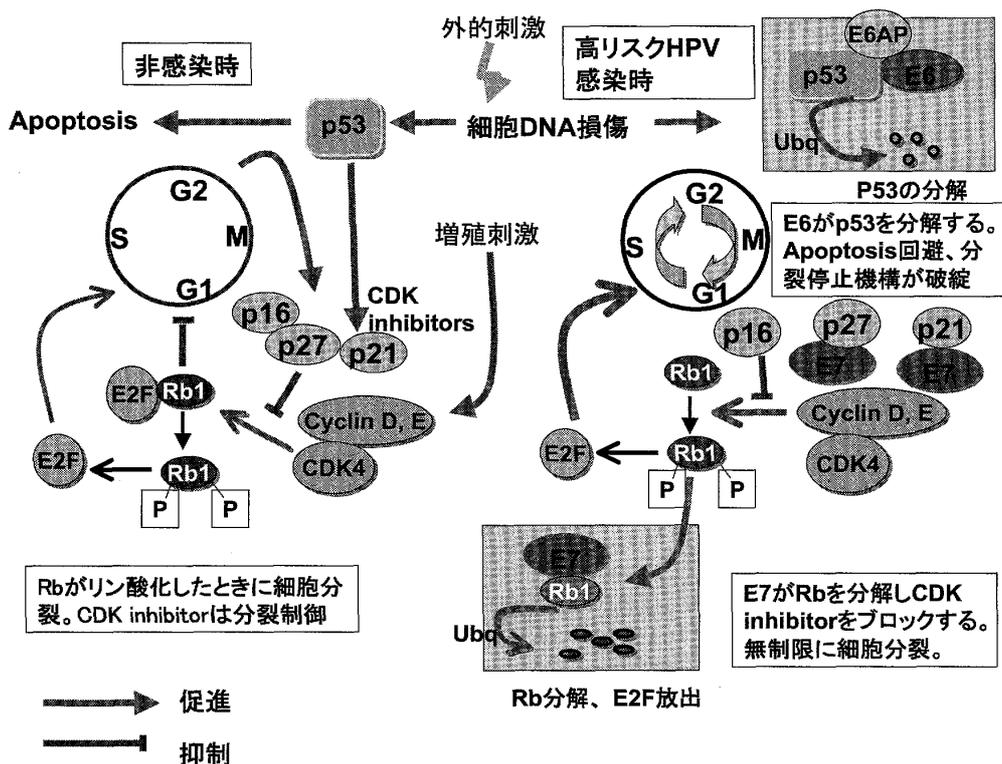


図3 E6, E7 遺伝子発現と細胞増殖

は productive infection におけるウイルスの複製には、ウイルス DNA が plasmid 状態で維持されることと扁平上皮の分化が必要であるという事実である。したがって扁平上皮以外の細胞では productive infection は成立しない。

子宮頸癌やその前癌病変では HPV 遺伝子が細胞遺伝子内に組み込まれる (integration) ことが知られている。この組み込みによって、ウイルスの複製は傷害され、E6, E7 遺伝子の発現は増加する。この組み込みの際に E2 領域近くが分断されるため、E2 蛋白が発現できなくなる。E2 の作用が欠落すれば E6, E7 の発現を制御できなくなる。また、E6, E7 遺伝子をコードする mRNA の下流にある特定の遺伝子配列は E6-E7 mRNA の不安定性に関与しているが、HPV 遺伝子の組み込みによって、この領域が欠落し E6-E7 mRNA が安定化する。HPV 遺伝子の組み込みは偶然によるものであるとされているが、E6, E7 遺伝子がより安定して発現するような組み込み pattern を成立させた細

胞が選別されて生き残ってきた可能性がある。HPV 遺伝子の組み込みは abortive infection の原因の一つと考えられる。恒常的な E6, E7 蛋白発現は癌化を誘導する。

### 3. HPV16 型 E6, E7 蛋白による発癌メカニズム

HPV16 型など高リスク型の E6, E7 遺伝子は多くの細胞蛋白に結合し、さまざまな形で細胞増殖に関わっている<sup>11)</sup>。

生体内では、正常細胞の多くは細胞周期の G0, G1 期の休止期の状態にあるが、この時 Rb 蛋白は細胞核内蛋白 E2F に結合した状態にある (図 3 左)。細胞が何らかの増殖刺激を受けると Cyclin-D, E と cycline-dependent kinase (CDK)-4 が結合し活性化して Rb 蛋白をリン酸化する。リン酸化された Rb は E2F を放出する。E2F は細胞分裂を促進する多くの蛋白の転写を活性化して細胞は分裂を開始する。しかし、細胞分裂が始まると p16, p21,

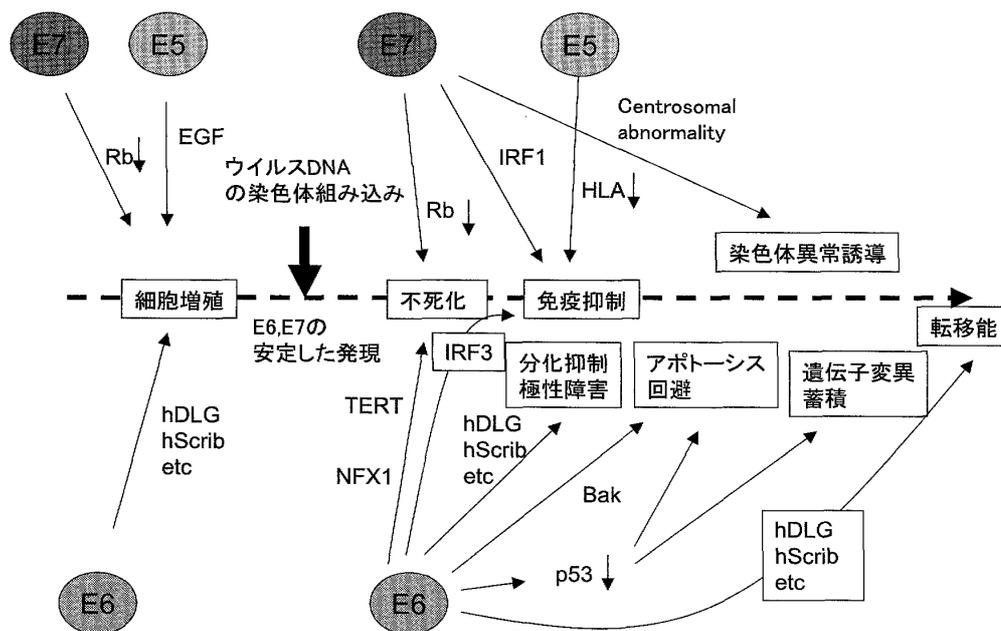


図4 初期遺伝子の発現と発癌メカニズム

p27と呼ばれるCDK inhibitorが発現誘導され、これらがCyclin-CDK結合体に結合してRbのリン酸化を抑制するために細胞分裂は停止する。このような形で細胞増殖は通常は制限されている。紫外線や薬物などの外的刺激が細胞に加わり、細胞遺伝子が損傷した場合にp53が誘導される。p53は遺伝子損傷した細胞にapoptosisを誘導して死に至らしめ、またp21(CDK inhibitor)を介して細胞分裂を中断させる。この細胞分裂停止作用は、DNA修復の時間稼ぎのために必要である。このようなp53の作用は、損傷した遺伝子が次の世代の細胞に引き継がれないために重要である。

HPV16型が感染した細胞でE7蛋白が発現すると(図3右)、E7はRb蛋白に結合し、さらにRb蛋白の分解を促進する。この作用によりE2Fが常に放出され、細胞は分裂を開始する。さらにE7蛋白はp21やp27などのCDK inhibitorとも結合できるため、これらの細胞分裂阻止作用を阻止することで、増殖に関する2重の制御が外れることになる(図3)<sup>11)</sup>。

E6蛋白はPDZドメインを有する蛋白(hDLG, h-Scribなど)と結合できる。PDZ

蛋白は細胞の極性や接着に関係する蛋白であり、E6蛋白はPDZ蛋白の作用を破壊することにより細胞増殖を促す(図4)。したがって、E6, E7蛋白が同時に作用すると、無制限な増殖が開始されることになる<sup>13)</sup>。またE6蛋白はp53と結合してその分解を促進することによってp53のgate keeperとしての役割を止める。すなわち、何らかの理由で高リスク型HPV感染細胞に遺伝子損傷が発生した場合には、遺伝子修復が起こらずに細胞分裂が繰り返されることになる(図3, 図4)。この時に急激な遺伝子変異が起こるとmitotic crisisが誘発され細胞は死んでゆく<sup>14)</sup>が、わずかな変異はそのまま引き継がれ蓄積してゆく。他の癌と同じように、子宮頸癌組織でも多数の遺伝子変異が誘導されていると報告されている。高リスク型HPVのE6, E7蛋白は共同作用して、細胞遺伝子の変異が蓄積しやすい環境を提供している。図4に示すように、HPV遺伝子の作用によって、この他にも多くの細胞変化が誘発される。E7蛋白は直接染色体に作用して変異誘導する可能性もある。このようなHPV遺伝子の多彩な作用から、最近では子宮頸癌の発生はHPV感染のみで充分成

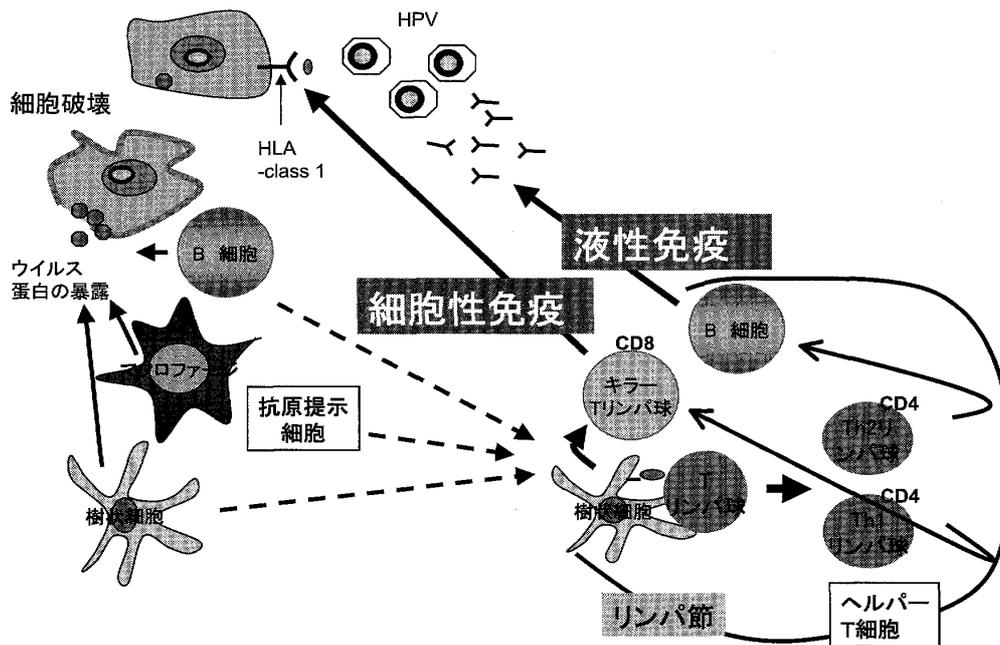


図5 ウイルス感染と免疫応答

立すると考えられている。しかし、発癌までの過程には、遺伝子変異の蓄積と癌形質を獲得したクローンが出現し、選別されて増殖するまでの長い時間が必要である。子宮頸癌の発生のピークは40～50歳であるが、CIN3は20～30歳代であることから、この過程には10年以上の年月が必要と考えられる。

#### 4. HPVの免疫回避と免疫学的排除

他のウイルス感染、例えばインフルエンザウイルスを例に挙げると、感染成立後にウイルスは感染宿主細胞内で複製され、その細胞を破壊して放出される(lytic infection)(図5)。放出されたウイルスによってさらに感染が広がり、組織ダメージを広げると同時に血中内にウイルスが移行する(viremia)。このような感染では、組織損傷によって誘導された炎症が発熱、倦怠感などの全身症状を起こす。同時に、ウイルスに対する免疫が誘導され、ウイルスを排除するための抗体産生やキラーT細胞の活性化が起こる(図5)。時間がたてば、免疫系が優位となりウイルスは排除される。しかし、このような免

疫応答はHPV感染では起こりにくいと考えられている。なぜなら、HPVは感染細胞を殺さないためlytic infectionは起こらず(HPVは扁平上皮上層部の分化して死んでゆく細胞から放出される)、ウイルス抗原の曝露が起こりにくいからである。また、ウイルス粒子は扁平上皮の表層部で大量に産生されるが、組織外に放出されるため、樹状細胞などの抗原提示細胞はウイルスに接触する機会が少ない(図2)<sup>15)</sup>。また抗原提示細胞がアクセスできる扁平皮下層部ではごく微量のE1、E2、E6、E7蛋白の発現しかみられない(図2)。さらにE6、E7蛋白は感染細胞内のIFN産生を抑制して免疫応答を抑制している(図4)。このような作用機序によって、HPVは免疫を回避して巧妙に潜伏感染することができると考えられる。また、炎症反応を伴わない状態で少量のHPV16型E7蛋白を曝露した場合には、免疫誘導どころかむしろ免疫寛容を誘発するという報告もある<sup>16)</sup>。したがって、HPV感染では基本的に免疫は誘導されず、何らかの原因によって、抗原の曝露や炎症が誘発された場合にのみ免疫が誘導されると考えられ

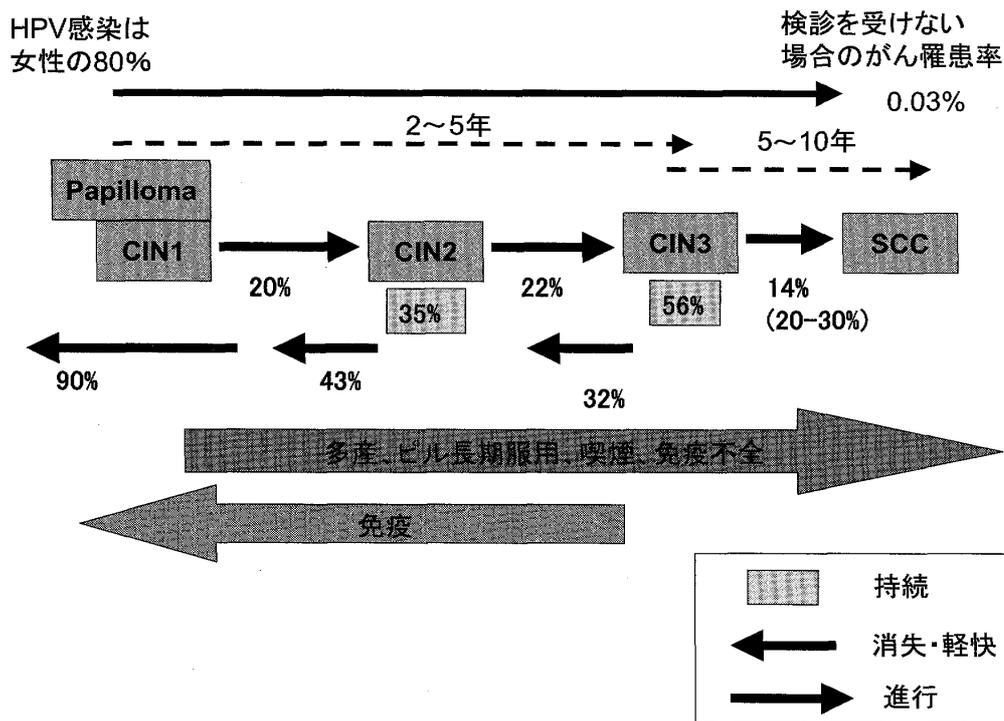


図6 HPV感染から子宮頸部発癌までの自然史

る。若い女性でHPV感染が治癒しやすい<sup>17)</sup>のは、免疫力が旺盛であることと、活発な性行動や併発するSTDによって、抗原曝露や炎症が起こりやすいからではないかと筆者は疑っている。

## 5. HPV感染から発癌までの自然史

産婦人科を訪れた若い女性の子宮頸部のHPV-DNAを調査したところ、10歳代後半の女性の半数、20歳代前半の36%に高リスク型HPVに感染していた<sup>18)</sup>。また、女子大生を5年間追跡した米国の調査から、のべ6割がHPVに感染すること<sup>19)</sup>が明らかになっている。このようにHPV感染は女性にとってありふれたものである。しかも、若い女性のHPV感染は3年以内に約9割が自然治癒することが知られている<sup>17)</sup>(図6)。

CIN1からCIN2への進展は20%、CIN2からCIN3への進行は22%<sup>20)</sup>、CIN3から浸潤癌への進展については一定の見解がなく、CIN3を追跡した古いデータから5~10年間で20

%から30%が癌に移行するとされている<sup>21)</sup>(図6)。CIN1のほとんどは自然治癒するが、CIN2では43%、CIN3では32%のみ消失または軽快する。CIN1では低リスク型から高リスク型までさまざまなHPVが検出されるために、CIN1はさまざまなHPVタイプのproductive infectionと考えられる(図2)。一方、CIN3は主として高リスク型のabortive infection(前癌状態)と考えられる。したがって、CIN1は原則的に追跡、CIN3は治療の対象となっている。CIN2ではリスク不明型や高リスク型HPVが検出され<sup>5)</sup>、productive infectionとabortive infectionが混在した病態と考えられる。しかし、CIN1に比べてCIN2は自然治癒しにくいということや、分子生物学的にCIN2は前癌病変の性格を有していることから、CIN2は米国では治療対象になっている<sup>21)</sup>。多産、ピル長期服用、喫煙、免疫不全などはHPV感染に従属した発癌の危険因子とされている<sup>22)</sup>。免疫不全はHPV感染の持続化を誘発し、多産、ピルはE6、E7遺伝子の発現を亢進させる可能性があ

り、喫煙は細胞変異の誘導や免疫を抑制する。

### おわりに

欧米では、子宮頸癌検診に HPV 検査を積極的に用いる動きがあり、また HPV ワクチンの公的資金による一般接種も始まりつつある。HPV の発見により CIN や子宮頸癌に対する概念が大きく変わり、子宮頸癌は予防できる時代になったと考えられている。しかし、残念ながら日本では若い女性の子宮頸癌死亡率が増加している<sup>23)</sup>。これは、先進国として憂慮すべき事態である。世界の趨勢に遅れないよう、日本の婦人科医が結束してこの事態を收拾すべく努力する必要があるのではないかと感じる。

### 文 献

1. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80: 3812—3815
2. Narechania A, Chen Z, DeSalle R, Burk RD. Phylogenetic incongruence among oncogenic genital alpha human papillomaviruses. *J Virol* 2005; 79: 15503—15510
3. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518—527
4. Sasagawa T, Basha W, Yamazaki H, Inoue M. High-risk and multiple human papillomavirus infections associated with cervical abnormalities in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 45—52
5. Matsukura T, Sugase M. Human papillomavirus genomes in squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Virology* 2004; 324: 439—449. Erratum in: *Virology* 2005; 331: 204—205
6. Asato T, Maehama T, Nagai Y, Kanazawa K, Uezato H, Kariya K. A large case-control study of cervical cancer risk associated with human papillomavirus infection in Japan, by nucleotide sequencing-based genotyping. *J Infect Dis* 2004; 189: 1829—1832
7. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12—19
8. Andersson S, Rylander E, Larsson B, Strand A, Silfversvärd C, Wilander E. The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. *Eur J Cancer* 2001; 37: 246—250
9. Kawauchi S, Kusuda T, Liu XP, Suehiro Y, Kaku T, Mikami Y, Takeshita M, Nakao M, Chochi Y, Sasaki K. Is lobular endocervical glandular hyperplasia a cancerous precursor of minimal deviation adenocarcinoma?: a comparative molecular-genetic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 2008; 232: 1807—1815
10. Hausen HZ. Papillomaviruses—to vaccination and beyond. *Biochemistry (Mosc)* 2008; 73: 498—503 Review
11. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110: 525—541 Review
12. 笹川寿之. ヒトパピローマウイルスの診断と治療. *クリニカルプラクティス* 2007; 26: 298—303
13. Narisawa-Saito M, Kiyono T: Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: roles of E6 and E7 proteins. *Cancer Sci* 2007; 98: 1505—1511 Review
14. Minemoto Y, Gannon J, Masutani M, Nakagama H, Sasagawa T, Inoue M, Masamune Y, Yamashita K. Characterization of adriamycin-induced G2 arrest and its abrogation by caffeine in FL-amnion cells with or without p53. *Exp Cell Res*

- 2001; 262: 37—48
15. 笹川寿之. ヒトパピローマウイルス(HPV)と感染と免疫. 炎症と免疫 2007; 15: 69—81
  16. Tindle RW. Immune evasion in human papillomavirus-associated cervical cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 59—65 Review
  17. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, Miller S, Canjura-Clayton KL, Farhat S, Broering JM, Daragh TM. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364: 1678—1683
  18. Sasagawa T, Tani M, Yasuda H, Khadijeh KA, Sakai A, Fukae T, Ukita T, Yamazaki H, Satake S, Nakano T, Inoue M. Sexual behaviour and high risk human papillomavirus infections in Japanese women. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 280—282
  19. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 218—226 Erratum in: *Am J Epidemiol* 2003; 157: 858
  20. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Wright T, Sarkar A, Richards-Kortum R, Hong WK, Schottenfeld D. Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; 21: 17—25 Review
  21. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis* 2007; 11: 223—239
  22. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Co-factors in human papillomavirus carcinogenesis—role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 20—28
  23. 笹川寿之. ヒトパピローマウイルス(HPV)感染と子宮頸癌—現状と対策. 臨床と微生物 2007; 34: 363—371

## The Natural History of Human Papilloma Virus Infection for Cervical Cancer

Toshiyuki SASAGAWA

*Graduate School of Medical Science, Health Science, Kanazawa*

**Key words :** Human papillomavirus · Cervical cancer · Natural history · Immunity and immune-evasion

**索引語 :** ヒトパピローマウイルス, 子宮頸癌, 自然史, 免疫応答と免疫回避