

## シンポジウム2 (腫瘍)

## 子宮頸部腫瘍の病態に関する新知見—診断・治療法の開発に向けて—

1) CIN 進展リスクの新たな指標の探索と子宮頸癌における  
病態バイオマーカーとしての HPV タイプ

筑波大学 松 本 光 司

## 【目的】

子宮頸癌は13-14タイプのハイリスク HPV の持続感染によって発症する。そのなかでも HPV 16/18/31/33/35/45/52/58 の8つの型では子宮頸癌への進展リスクが高いことをこれまでに報告してきた。このデータはエビデンスとしてガイドラインに取り入れられ、HPV タイピング検査は CIN フォローアップ時の進展リスク評価に臨床応用されているが、8タイプ陽性の CIN1 であっても5年以内に CIN3 へ進展するのは10%のみである。より精度の高い CIN 管理を行うためには8タイプ陽性の CIN のなかでどの症例が CIN3 へ進展しやすいのか、新たな指標が必要である。このような指標として、HPV に対する免疫応答と関連する HPV L1 中和抗体 (NA) や HPV 抗原の提示に関与する HLA ClassII タイプの有用性を検討した。

HPV タイピング検査は CIN の進展リスク評価に有用であるが、子宮頸癌において HPV 型別の病態解析は十分に行われていない。頸癌の予後や治療効果を演繹するバイオマーカーとしての HPV タイピングの有用性も検討した。

## 【方法】

以下の2つのスタディから得られたデータを解析した。

I) CIN の自然史に関するコホート研究 (平成10~16年度文科省特定領域研究「HPV 感染と子宮頸部発がんに関するコホート研究」:細胞診が LSIL かつ組織診にて CIN1 または CIN2 と確認された患者570名を4か月ごとにフォローアップし、CIN3 への進展に関するデータを得た。HPV

タイピングは L1-RFLP 法で行い、登録時および CIN3 への進展時の細胞診と組織診はすべて中央診断を行った。また、登録時に血清中の HPV16 型 L1 中和抗体 (NA) 検査・HLA タイピングを行った。

II) 子宮頸癌と HLA に関するケースコントロール研究 (平成21, 22年度文科省挑戦的萌芽研究「子宮頸部発がんの宿主要因としての HLA 遺伝子多型に関する民族疫学的研究」): 1b1 期以上の頸癌患者276名 (ケース) と健常人女性332例 (コントロール) の末梢血から HLA データを得た。全症例で組織診 (生検および手術検体) の中央診断を行った。クリニチップ HPV による HPV タイピングが行われた260例を HPV16 陽性患者 (H16 群: N=124)・HPV18 陽性患者 (H18 群: N=55)・HPV16/18 陰性患者 (N16/18 群: N=81) の3群に分類して HPV 型別の病態解析を行った。

## 【成績】

解析 (1) CIN3 への進展と HPV16L1 中和抗体 (NA) の関連

HPV16 DNA 陽性 LSIL 患者42名のうち、フォローアップ期間中 (平均48.5か月) に6名が CIN3 へ進展した。HPV16DNA 陽性 LSIL 患者のなかで、CIN3 へ進展した6名はすべて NA 陽性であり、進展リスクに有意差を認めた ( $P=0.04$ )。中和抗体はそれまでの持続感染による抗原刺激を反映して産生されと考えられる。

解析 (2) HLA ClassII アリルと子宮頸部発癌リスクに関する解析

日本人女性1,199例 (健常人女性332例・CIN1-2 症例591例・頸癌症例276例) の HLA データ

を解析した。海外において子宮頸癌リスクを減少させると報告されている HLA ClassII DRB1\*1302 のアリル頻度は、健常人 (12.4%) と比較して CIN 1-2 患者 (12.2%,  $P=0.94$ ) では全く差がみられなかったが、頸癌患者 (6.9%, 多重比較補正  $P=0.005$ ) では有意に低かった。LSIL 患者のコホート研究においても、DRB1\*1302 アリル陽性者では CIN3 への進展は 1 例もみられず、DRB1\*1302 アリルが CIN3 への進展リスクを有意に減少させるアリルであることを世界で初めて前方視的に示した ( $P=0.03$ )。HLA 分子は免疫細胞への抗原提示に関与するので、DRB1\*1302 アリルは CIN3 へ進展するときに発現量が増加するとされる E6/E7 癌タンパクの抗原提示に関与するのかもしれない。

頸癌患者では HPV 型によって HLA ClassII アリルの頻度は大きく異なった。例えば、DRB1\*1502 アリルの頻度は HPV16 陽性癌と比べて HPV18 陽性癌で有意に高かった (18.8% vs. 49.0%,  $P=0.0002$ )。HPV16 陽性頸癌において発癌リスクと関連するアリルは E6 領域の変異 (=E6 variant) によって異なることを報告した。頸癌発症リスクに関連するアリルは HPV 型によって、さらに同じ型のなかでも variant によって異なるのかもしれない。

### 解析 (3) 子宮頸癌における HPV 型別病態解析

頸癌患者の平均年齢は H16 群 (47.4 歳  $\pm$  13.0) と H18 群 (46.0 歳  $\pm$  11.2) では N16/18 群 (53.5 歳  $\pm$  14.7) と比較して有意に若かった (各々  $P=0.003$ ,  $P=0.002$ )。各群のあいだで臨床進行期には差が認められなかったが、腺癌などの非扁平上皮癌の割

合は H18 群 (60.0%) では H16 群 (21.8%) や N16/18 群 (27.2%) と比較して格段に高かった ( $P<0.0001$ )。血清腫瘍マーカーでは、SCC 陽性率は H16 群で有意に高く ( $P=0.001$ )、CA125 と NSE の陽性率は H18 群で有意に高かったが (各々  $P=0.01$ ,  $P=0.01$ )、CEA と CA19-9 の陽性率については差を認めなかった。II 期以上の症例における 5 年無増悪生存率 (5y-PFS) を比較すると、H16 群ではそれ以外の群と比較して有意に予後良好で (75.8% vs. 49.6%,  $P=0.001$ )、扁平上皮癌に限った解析でも同様であった (78.4% vs. 48.6%,  $P=0.001$ )。CCRT が主治療となる III 期以上の症例において H16 群はとくに予後がよく (5y-PFS: 67.4% vs. 38.0%,  $P=0.02$ )、HPV16 陽性頸癌では化学療法や放射線治療に対して感受性の高い癌が多いと考えられる。なお、扁平上皮癌と非扁平上皮癌のあいだで予後に差がみられたが、統計的に有意ではなかった (II 期以上の 5y-PFS: 65.3% vs. 53.9%,  $P=0.22$ )。

### 【独創点】

CIN 進展リスクの新指標として中和抗体や HLA タイピングの有用性を初めて前方視的に示した。HPV 型は組織型よりも予後と強く関連している。HPV16 陽性頸癌・HPV18 陽性頸癌・HPV16/18 陰性頸癌という疾患概念の確立は子宮頸癌の診断・治療に役立つ可能性がある。中咽頭癌では HPV 陽性癌と陰性癌で予後が大きく異なるため治療法を変えようとする動きがみられるが、検出されるウイルスの「型」によって疾患概念や治療法を区別して考えることは悪性腫瘍では初めての試みである。