

## クリニカルレクチャーシリーズ

## 7) HPV ワクチンの現況

金沢大学医学系研究科産婦人科学  
教授  
井上 正樹

座長：筑波大学教授  
吉川 裕之

## HPV 研究の始まり

子宮癌は古くから性との関連が深いことが疑われ、その原因として種々のものが想定されてきたが、実証には至らなかった。20世紀後半の分子生物学の技術的進歩を背景として1983年、Zur Hausen et al. によって子宮頸部癌組織に HPV(human papillomavirus) 16型ゲノムが高率に存在することが初めて報告され、原因ウイルスとして急速に注目を浴びた<sup>1)</sup>。そして、多くの研究者が HPV 研究に参画し、疫学研究や分子レベルの基礎研究が進められ HPV が子宮頸部癌の原因ウイルスであることが明確になった<sup>2)</sup>。今日、これら HPV 研究の成果は臨床現場で生かされようとしている。がん検診への導入や予防的ワクチンの開発である。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。

## HPV ゲノムが細胞の癌化を引き起こす

HPV はパポウイルス科に属する約8k 塩基対の環状 DNA ウイルスである。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-genome 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。E6は癌抑制蛋白 p53の分解促進以外に、アポトーシス誘導蛋白 Bax と結合しアポトーシスを抑制する。E6は c-myc を介して hTERT のプロモーターに結合してテロメラーゼ活性を挙げ、細胞不死化を誘導する。E6は DLG と APC(adenomatous polyposis coli)蛋白の結合部に割り込み APC 蛋白の細胞増殖抑制機能を阻害する。一方、E7は Rb と結合することにより、E2F を RB から遊離させ細胞周期回転を促進させる。HPV ゲノムは細胞の癌化へ作用するが、人の癌発生には HPV に加えて宿主細胞側に2次的な要因が必要である<sup>2)4)</sup>。

## HPV は性行為を介して感染する

多くの疫学調査で HPV はセックス・パートナー間で感染することが示されている。日本人を対象とした調査では、性交経験のある女性の約10%において子宮腔部擦過細胞に高リスク型 HPV-DNA が検出されるが、性交経験のない女性には発見されず、HPV が性行為を通じて感染することが示唆される。特に性活動の活発な若年者には細胞診正常で

## The Development of HPV Vaccines

Masaki INOUE

Department of Obstetrics and Gynecology, Postgraduate Medical School, Kanazawa University, Kanazawa

**Key words :** Cervical cancer · HPV · Prophylactic vaccine · Virus like particle · Cancer prevention

②

あっても30~60%に検出される。同一人に複数のタイプの HPV 感染も約半数にみられ、若い人ほど多種類のタイプに感染している。HPV-DNA は尿道からはげ落ちた精液中の上皮細胞に存在し、夫が HPV 陽性であると、その配偶者にも高率に HPV-DNA を認め、HPV が性行為を通じて伝播することは明らかである<sup>5)</sup>。

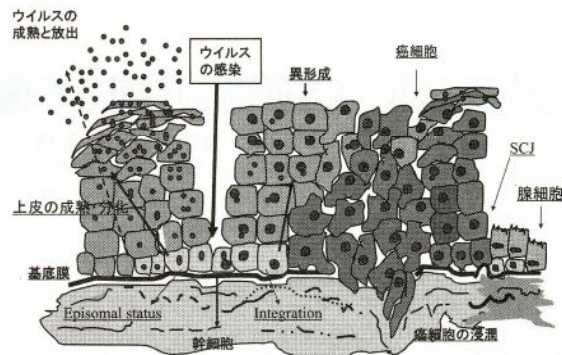
### HPV の感染には宿主免疫監視機能が重要な働きをなす

低リスク型 HPV により惹起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。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多いとする報告もある。HPV 感染の成立やその後の癌発生に免疫監視機能不全が重要な働きをなす<sup>6)</sup>。

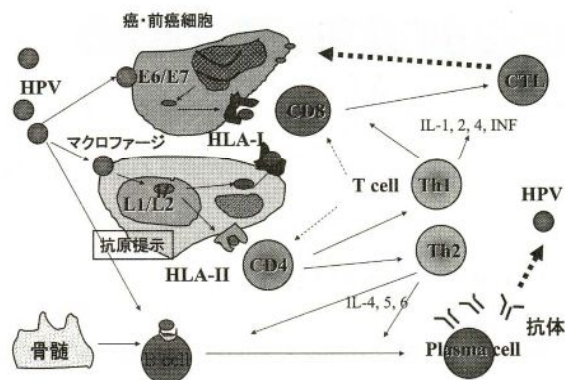
HPV は扁平上皮に親和性が高い。表皮に傷があると子宮頸部の扁平上皮接合部の基底膜直上にある幹細胞に感染する。この領域では幹細胞は扁平上皮に化生・成熟し増殖が旺盛な領域である。感染初期には HPV-DNA は細胞 DNA に組み込まれず(episomal status)、幹細胞から分裂した娘細胞の成熟分化と共にウイルスも増殖し細胞が剥離脱落すると大量のウイルスも腔内に放出される(図1)。一方感染が持続すると、幹細胞は細胞分裂時に HPV-DNA が宿主 DNA に組み込まれる状態(integration status)が時に生じる。HPV-DNA の E6、E7領域は宿主細胞の増殖制御を乱し異形成から癌化へのステップを歩みはじめる。CIN1では宿主細胞 DNA に組み込まれず感染も自然消滅することが多い。CIN2以上では持続感染であることが多く integration 状態に移行する率が高いと考えられる。しかし、細胞表面に異種抗原が発現すると免疫監視機構によりその細胞は排除される。

HPV に感染すると、ウイルス蛋白がマクロファージなどの抗原提示細胞に貪食され、エンドソーム内でプロセッシングを受け、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される。この抗原を認識した CD4陽性リンパ球は分化してヘルパー 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 B 細胞は活性化して、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、抗原に特異的な抗体を産生する。産生された抗体は HPV ウィルスに結合し補体を動員して HPV を破壊する。また、ウイルス抗原を持つ上皮細胞に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)機構が働く。

一方、HPV により形質転換した癌・前癌細胞では E6、E7蛋白が恒常的に発現している。E6/E7はプロテオソ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



(図1) HPV の子宮頸部感染とその発癌



(図2) HPV 感染に対する宿主免疫応答

IL-1, IFN- $\gamma$  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, 細胞障害活性を持つ(図2). 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 $\alpha$  などのサイトカインを誘導して標的細胞を死に至らしめる.

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て測定すると, HPV に対する抗体が検出され, 病勢と関連する<sup>7)</sup>. HPV-E4 蛋白に対する抗体価は性器コンジローマを持つ子供では 3 倍以上の陽性率であるとの報告もあるように HPV 感染により抗体は誘導される. しかし, その血清抗体価は低い.

### 子宮頸部癌のワクチン開発には 2 つの戦略がある

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ウイルスにすでに感染した細胞を攻撃する治療的ワクチンがある<sup>8)</sup>.

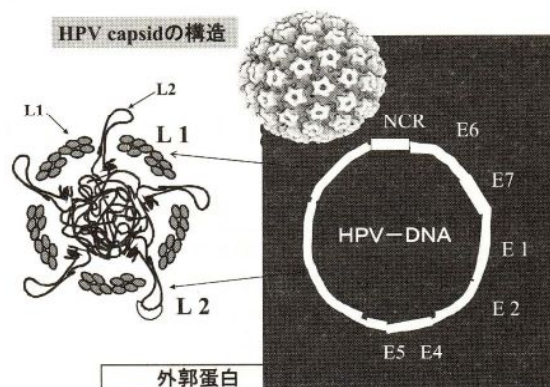
#### 1) 治療的ワクチン

HPV-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ため, 有力な治療の分子標的となる. 動物実験で E7 ペプチドが CTL (細胞障害性 T 細胞) を誘導し HPV で癌化した細胞の増殖を抑えることが報告されている. ヒトにおいても E7 ペプチドによる CTL の誘導は実証されているが, 臨床試験での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, RNA を用いる方法, E6/E7 を組み込んだアデノウイルスベクターを直接接種する方法や抗原提示能の強い樹状細胞にあらかじめ感染させ接種する方法, 患者本人の幼弱リンパ球を E7 蛋白で刺激した後患者に戻す方法, サルモネラ菌のベクターを用いる方法なども報告され, いずれも動物実験での効果は認められている. その一部は, ヒトにおいても CTL の誘導が報告されているが, 現在のところ臨床的な有効性は実証されていない<sup>9)</sup>.

#### 2) 予防的ワクチン

ウイルスが生体に最初に抗原刺激を与える部位は外郭の capsid 抗原であることから, 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ことが合理的である. 予防ワクチンの有効性は動物実験系で多くの報告がなされた. 牛パピローマウイルスやウサギパピローマウイルスの L1/L2 リコンビナント蛋白で動物を免疫すると, その後接種されたパピローマウイルスによる乳頭腫の発生を予防できたとする報告やすでに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. 予防効果にはウイルス様粒子の高次構造が重要である.

ヒトにおける HPV-ウイルス様粒子抗原(HPV-VLP: HPV-virus like particle)による抗体誘導の試みは, 1991 年 Zhou et al. によるワクチニアウイルスを用いた HPV-16 VLP の作製の成功により可能となった<sup>10)</sup>. 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(図3)<sup>11)</sup>. 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% において腔分泌物に IgA 抗体が陽性, 33% に IgG 抗体陽性となった. CIN 2/3 や子宮癌患者でも同様に高い陽性率を示した. これらのことから VLP に対する抗体が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<sup>12)13)</sup>.



(図3) HPV-VLP(ヒトパピローマ様粒子)

### 予防的ワクチンの開発が進んでいる

子宮頸癌は HPV の持続的な感染が原因である。HPV は性行為により感染する。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は合理的である。現在開発中のワクチンは HPV-DNA 16/18型に対する 2 価ワクチン(GSK 社：サーバリックス<sup>®</sup>)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：ガーダシル<sup>®</sup>)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(VLP: Virus like particle)を用いた遺伝子組換え型ワクチンである<sup>14)</sup>。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。ガーダシルは 2006 年 6 月米国 FDA(米国食品局)で承認され、9~26 歳の女性を対象に米国では接種可能となっている。サーバリックスは 2006 年 3 月 EMEA(欧州医薬品審査庁)に、2007 年 3 月に FDA 承認申請を行っている。両者の違いを表 1 に示した。

#### 1) HPV ワクチンの臨床的効果

メルク社はいくつかの臨床治験をまとめて対象者の総数 18,742 人の結果を報告している。それによるとガーダシル<sup>®</sup>は HPV16/18型に関連した CIN2/3 を 100%、他の型を含めた CIN では 95% を防御し、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(表 2)<sup>14)</sup>。GSK 社でも同様に 1,113 人の 15~25 歳女性を対象にした二重盲検臨床治験(001 研究：観察期間 27 カ月；007 研究：観察期間は 53 カ月)でサーバリックスは HPV16/18 型の持続感染と CIN1 以上の病変の予防効果はそれぞれ 100%、93% であると報告している。HPV-DNA の型を考慮しない全ての CIN2 以上の病変では予防効果は 73% である。

(表 1) ガーダシル<sup>®</sup>とサーバリックス<sup>®</sup>の特徴

|                    | ガーダシル <sup>®</sup>                            | サーバリックス <sup>®</sup>                                            |
|--------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 開発メーカー             | メルク・万有製薬                                      | グラクソスミス・クライン                                                    |
| L1-VLP 抗原          | HPV 6/11/16/18                                | HPV 16/18                                                       |
| 発現系                | イースト                                          | バキュロウィルス                                                        |
| アジバント              | Proprietary Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate | ASO4 Aluminum Hydroxide + 3-deacyllated Mono-phosphoryl Lipid A |
| 接種量と接種部位<br>接種方法   | 0.5 ml 筋肉注射<br>0, 2, および 6 カ月の 3 回            | 0.5 ml 筋肉注射<br>0, 1, および 6 カ月の 3 回                              |
| 接種対象<br>(臨床試験での対象) | 女性および男性 (9 歳~ 15 歳)                           | 女性 (10 歳~ 14 歳)<br>男性 (10 歳~ 18 歳)                              |

(表 2) ガーダシル<sup>®</sup>の病変予防効果

| 診断名<br>HPV-DNA 型との関連   | ワクチン投与群<br>(9,342 例) | プラセボ群<br>(9,400 例) | 予防効果 |
|------------------------|----------------------|--------------------|------|
| HPV16 あるいは 18 関連の CIN3 | 0 例                  | 47 例               | 100% |
| HPV16 あるいは 18 関連の AIS  | 0                    | 9 例                | 100% |
| HPV6 関連の外性器病変          | 0                    | 23 例               | 100% |
| HPV11 関連の外性器病変         | 0                    | 11 例               | 100% |
| HPV16 関連の外性器病変         | 0                    | 10 例               | 100% |
| HPV18 関連の外性器病変         | 0                    | 3 例                | 100% |

注：数字は多数の治験を集積したものである

(表3) サーバリックス®の病変予防効果

| 診断名<br>HPV-DNA 型との関連      | ワクチン投与群<br>(505 例) | プラセボ群<br>(497 例) | 予防効果  |
|---------------------------|--------------------|------------------|-------|
| ASCUS                     |                    |                  |       |
| 16 あるいは 18 型関連            | 2 例                | 54 例             | 100%  |
| 16 型関連                    | 1 例                | 32 例             |       |
| 18 型関連                    | 1 例                | 17 例             |       |
| HPV 型を考慮しない場合             | 90 例               | 138 例            | 39.8% |
| LSIL                      |                    |                  |       |
| 16 あるいは 18 型関連            | 2 例                | 28 例             | 100%  |
| 16 型関連                    | 1 例                | 22 例             |       |
| 18 型関連                    | 1 例                | 6 例              |       |
| HPV 型を考慮しない場合             | 41 例               | 70 例             | 44.6% |
|                           | 481 例              | 481 例            |       |
| CIN1 以上の病変<br>(16/18 型関連) | 0                  | 8 例              | 100%  |
| 16 型関連                    | 0                  | 8 例              |       |
| 18 型関連                    | 0                  | 0                |       |
| HPV 型を考慮しない場合             | 12 例               | 24 例             | 51.5% |
| CIN2 以上の病変                |                    |                  |       |
| 16 あるいは 18 型関連            | 0                  | 5 例              | 100%  |
| 16 型関連                    | 0                  | 5 例              |       |
| 18 型関連                    | 0                  | 0                |       |
| HPV 型を考慮しない場合             | 3 例                | 11 例             | 73.3% |

注：001 研究と 007 研究をまとめた。

(表4) ワクチン(ガーダシル®)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 (5,088 例) | 10%     | 4% | 3% | 84%      | 25% | 25% | 3%  |
| プラセボ群 (3,470 例) | 9%      | 4% | 3% | 75%      | 16% | 18% | 3%  |

注：数字は多くの治験を集積したものである。

としている(表3)。サーバリックスは抗体価を高く持続させる特殊なアジバント(AS04：アルミニウム塩とリン酸化脂質 A を含む)を使い31型・45型 HPV に対しても感染予防効果が得られたことから、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<sup>15)</sup>。しかし、現時点ではワクチンにより前癌病変は防御できても実際に子宮頸癌をどの程度予防できるかは不明である。

## 2) ワクチンの副作用

治験の段階では重篤な副作用は出ていない。免疫活性を上げるためワクチンに混入されているアジ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4)。ワクチンとしては最も安全であると FDA も認めている。しかし、若い女性に投与するため長期的な観察や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治験が行われている。ガーダシル®は18~26歳(当日、2、6カ月の3回筋肉注射)、サーバリックス®は20~25歳(当日、1カ



月後、6カ月後の3回筋肉注射)を対象にした二重盲検臨床試験が行われている。

### ワクチン開発の将来

子宮癌の原因であるHPVの感染を地球規模で防ぐためにはできるだけ多くのヒトがワクチン接種を受ける必要がある。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。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ので将来は日本独自のワクチンの開発も望まれる<sup>16)</sup>。ウイルス粒子の構成蛋白L2は型特異性が低いことから型共通のワクチンとして開発することも考えられる<sup>17)</sup>。投与ルートも、上咽頭や消化管免疫系の活性化を促す鼻腔投与や経口投与の開発も期待される。

### 産婦人科医に啓発活動の指導的役割が求められている

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、癌自体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。したがって、子宮癌検診は堅持する必要がある。しかし検診間隔を延長できる可能性もある。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・ヨーロッパ諸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<sup>18)</sup>。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ようとしている。

我が国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。産婦人科医が指導的役割をなさなければならないことはいうまでもない。

#### 《参考文献》

1. Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, Zur Hausen. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cervical biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 3812—3815
2. Zur Hausen H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 1991; 184: 9—13
3. Kiyono T, et al. Binding of high-risk human papillomavirus E6 oncoproteins to the human homologue of the Drosophila discs large tumor suppressor protein. *PNAS* 1997; 94: 11612—11616
4. Segawa T, Sasagawa T, Yamazaki H, Inoue M. The inverse relationship between FHIT abnormalities and HPV E6-E7 mRNA expression in the development of cervical Cancer. *Cancer* 1999; 85: 2001—2010
5. Inoue M, Nakazawa A, Fujita M, Tanizawa O. Human papillomavirus type 16 in semen of partners of women with HPV infection. *Lancet* 1992; 339: 1114—1115
6. Zur Hausen H. Papillomavirus and cancer. From basic studies to clinical application. *Nature Review* 2002; 5: 342—350
7. Sasagawa T, Inoue M, Tanizawa O, Yutsudo M, Hakura A. Identification of antibodies against human papillomavirus type 16E6 and E7 proteins in sera of the patients with cervical neoplasias. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 705—713
8. Roden R, Wu TC. How will HPV vaccine affect cervical cancer? *Nature Review Cancer* 2006; 6: 753—763
9. Borysiewicz LK, et al. A recombinant vaccinia virus encoding human papillomavirus type 16 and 18 E6 and E7 proteins as immunotherapy for cervical cancer. *The Lancet* 1996; 347: 1523—1527
10. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccine recombinant HPV 16 L1 and L2 proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991; 185: 251—257
11. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JTI. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 12180—12184
12. Sasagawa T, Inoue M, Lehtinen M, et al. Serological response to human papillomavirus type 6 and 16 virus like particles in patients with cervical neoplastic