

6 子宮頸がん HPV感染

大部分の子宮頸がんが高リスク型ヒトパピローマウイルス(HPV)の子宮頸部への持続感染によって発生することが明らかになり、その成り立ちの理解は近年大きく深まってきました。子宮頸がんの診断は、子宮頸部細胞診、コルポスコピーおよび組織診により行われてきましたが、最近ではそれにHPV感染の有無、HPV型の種類も大切な情報になっています。それに伴って、細胞診の報告様式や子宮頸部上皮内腫瘍の組織分類に、近年、大きな変更が行われています。また、最近、HPV感染を予防するワクチンが登場し、一次予防が現実のものとなっています。病理診断シリーズ最終回の今回は子宮頸がん HPV感染について概説したいと思います。

子宮頸がんの原因ウイルスとしてのHPVの役割

1983年にドイツのzur Hausenらによって子宮頸がん組織からHPV 16型が検出され、その後の研究からHPVが子宮頸がんの原因であることが明らかになりました(*Virology* 1991; 184: 9-13)。その業績でzur Hausenは2008年のノーベル生理学・医学賞を受賞しております。

HPVは、early region(E1, E2, E4, E5, E6, E7), late region(L1, L2)とURRまたはLCRと呼ばれる3つの遺伝子領域から構成される小型環状の二重鎖DNAウイルスで、E6, E7はウイルスがん遺伝子、L1, L2はウイルス構造蛋白をコードする遺伝子です。HPVは遺伝子の塩基配列の相違から、現在100種類以上の型(genotype)が知られ、女性生殖器関連のHPVは40種類前後の型が知られており、がんを引き起こす危険性の違いによって「高リスク群」と「低リスク群」に二分されます。

高リスク群にはHPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82型(日本では、HPV 16, 18, 31, 33, 35, 52, 58型の7タイプが特に高リスク)などが挙げられています。

HPVによる発がん機序には高リスク型HPVのE6とE7遺伝子の発現が大きな鍵を握っています。持続感染が続きHPVが宿主DNAに組み込まれる(図1左)と、E6, E7の発現に対して抑制的に働いているE2のDNA複製機能が消失し、がん遺伝子であるE6とE7の転写が亢進します。

E6蛋白はがん抑制遺伝子p53がコ

ードする蛋白に結合し、p53機能を不活化します。一方、E7蛋白は転写因子であるE2Fと結合したリン酸化Rb蛋白に直接結合し、Rb機能を消失させ、negative feedback機構によって、上流にあるRb抑制機能を持つp16蛋白の過剰発現をもたらします(図1右)。E6, E7蛋白質の高発現は細胞のがん化には必要条件ですが、十分条件ではなく、子宮頸がんの発症には他の細胞遺伝子の変異の蓄積も必要といわれています。

細胞診ベセスダシステム・LBC・HPV

子宮頸部扁平上皮内腫瘍として、従来、組織診では「異形成dysplasia(軽度・中等度・高度)と上皮内がん(CIS)」の4段階分類が診断名として用いられてきましたが、2012年4月改訂の「第3版子宮頸癌取り扱い規約」からは、CIN(cervical intraepithelial neoplasia子宮頸部上皮内腫瘍：CIN 1, CIN 2, CIN 3の3段階分類)が診断名として用いられるようになっています。

1987年、米国の*Wall Street Journal*で子宮頸部細胞診の精度管理の問題点が大きく指摘され、社会問題となりました。その後、HPV感染が子宮頸がんの原因であるとの基本認識から出発した子宮頸部細胞診の国際標準報告様式であるベセスダシステムと液状細胞診(liquid based cytology: LBC)が登場しました。現在使用されている2001年に改訂された「ベセスダシステム2001」では、細胞診標本の適正・不適正の評価の記載、Papanicolaouクラス分類の廃止、臨床に正確な内容を伝える



(株)ジェネティックラボ 病理診断部 病理専門医 高木 芳武



北海道大学名誉教授 (株)ジェネティックラボ会長 吉木 敬

ための記述的報告が重要視されています。

ベセスダシステムでは、子宮頸部の扁平上皮内病変の記述表現としてSIL(squamous intraepithelial lesion)を用い、一過性のHPV感染症を含む細胞群にLSIL(low SIL)の診断名を用い、CIN 2およびCIN 3を含む腫瘍的性格の強い細胞群をHSIL(high SIL)とする2段階分類がなされています。最近では組織診断でもこの診断名が用いられるようになってきました。わが国では、2013年4月から、旧日本母性保護産婦人科医会(日母)分類を廃止し、「ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式」に統一され、クラス分類は廃止されることになっています。

LBCは採取された細胞を直接標本ガラスに塗抹する従来法ではなく、採取細胞を固定液中に遊離した状態で保存し、固定液中の細胞を用いて標本作製する方法です。細胞の回収性が高く、また、細胞の乾燥や重なりが少ないため、施設間格差のない標準化が可能で、均一な標本作製できます。細胞検査士にとっても検鏡視野の減少による検鏡負担軽減と見落としの減少といったメリットがあります。さらに未染のLBC標本は免疫細胞化学や保存液中の残存細胞とともに遺伝子解析に使用することができるなど多くの利点があります(図2)。米国では既に約90%がLBCで標本作製が行われていますが、わが国では、LBCの普及はまだ約10%程度といわれています。

HPVワクチンの開発(予防・治療)

HPVワクチンには、予防ワクチン

とHPVに既に感染した細胞を排除する治療ワクチンがあります。これまでの子宮頸がん予防は検診により行われてきましたが、HPV感染を予防するワクチンが実用化され、一次予防が現実のものとなっています(*New Engl J Med* 2007; 356: 1915-1927, *Lancet* 2007; 369: 2161-2170)。わが国でも遺伝子組み換えL1蛋白を用いたHPV 16/18に対する2価ワクチン(サーバリックス®)とHPV 6/11/16/18に対する4価ワクチン(ガーダシル®)が市販され、いずれも公費助成の対象となっています。HPV 6/11は尖圭コンジローマ(condyloma acuminatum)の原因ウイルスですので、4価ワクチンは尖圭コンジローマも予防できます。

治療ワクチンの実用化は遅れていますが、最近になり特殊なアジュバントを用いたHPV 16/18に対するワクチンが、HPV 16/18に関連したCIN 2に92.9~98.1%の効果があり、全てのCIN 2に70.2%、CIN 3に87.0%の効果があつたという報告がなされました(*Lancet* 2009; 374: 301-314)。近い将来進行子宮頸がんに対する治療ワクチンの実用化も可能性があるとあります。

今後の課題

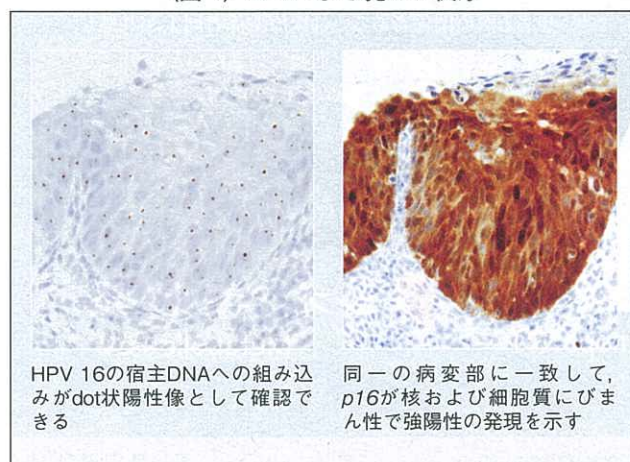
LBCで採取された細胞の一部は即HPV遺伝子検査に用いることができることから、わが国でも早急に従来法からLBCへ移行することが望まれるところです。

HPV予防ワクチンに関しては性交渉の低年齢化が進んでいる現在、HPV感染と子宮頸がんの関係についての国家的な啓発活動の強化とワクチン接種の奨励が必要でしょう。さらに、日本におけるHPVの型分布が欧米とはかなり異なっていることも注目すべき重要な点だと思います。

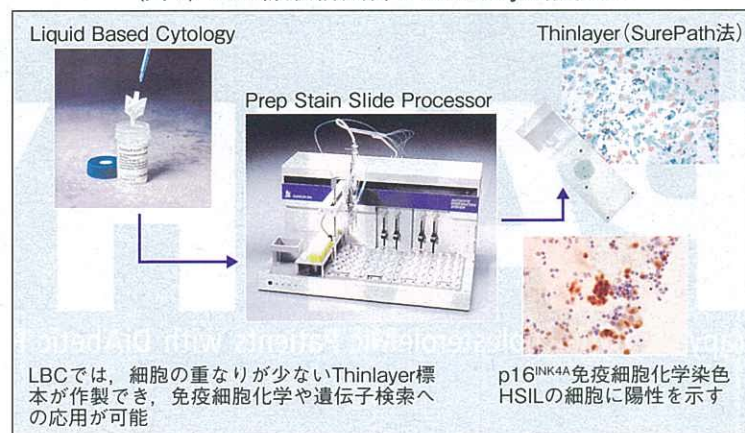
最近の研究でわが国におけるHPV 16/18の頻度は欧米に比べて低く、HPV 52型や58型の頻度が有意に高いことが分かってきました。つまり、現在実用化されているHPV 16/18に対するワクチンの日本での効果は70%程度と予測されており、HPV 52/58をカバーするワクチンの実用化が待たれるところです。また、治療ワクチンの実用化は、近い将来、子宮頸がん撲滅の中心的な役割を担うものと期待されます。

最後に、欧米(約70~80%)に比べて、約20%と低いわが国の子宮頸がん検診(二次予防)の受診率向上も依然として大きな課題です。子宮頸がん検診受診率の向上とともに検診の際には細胞診検査とHPV検査を同時に行うことが大切であるという点を強調しておきたいとあります。

(図1) HPVによる発がん機序



(図2) LBC(液状細胞診)からThinlayer標本まで



(図1, 2ともジェネティックラボ病理解析センター提供)