

## HPVの生活環とワクチン

## 次世代ワクチンの開発

理化学研究所 新興・再興感染症研究NW推進センター

神田忠仁

# HPVの生活環

性行為で生じた傷から侵入

DNA合成が停止している細胞で増殖するために、DNA合成系を再活性化し、細胞分裂を誘導

分化している細胞に感染すると、ウイルスは増殖する。

ウイルス増殖

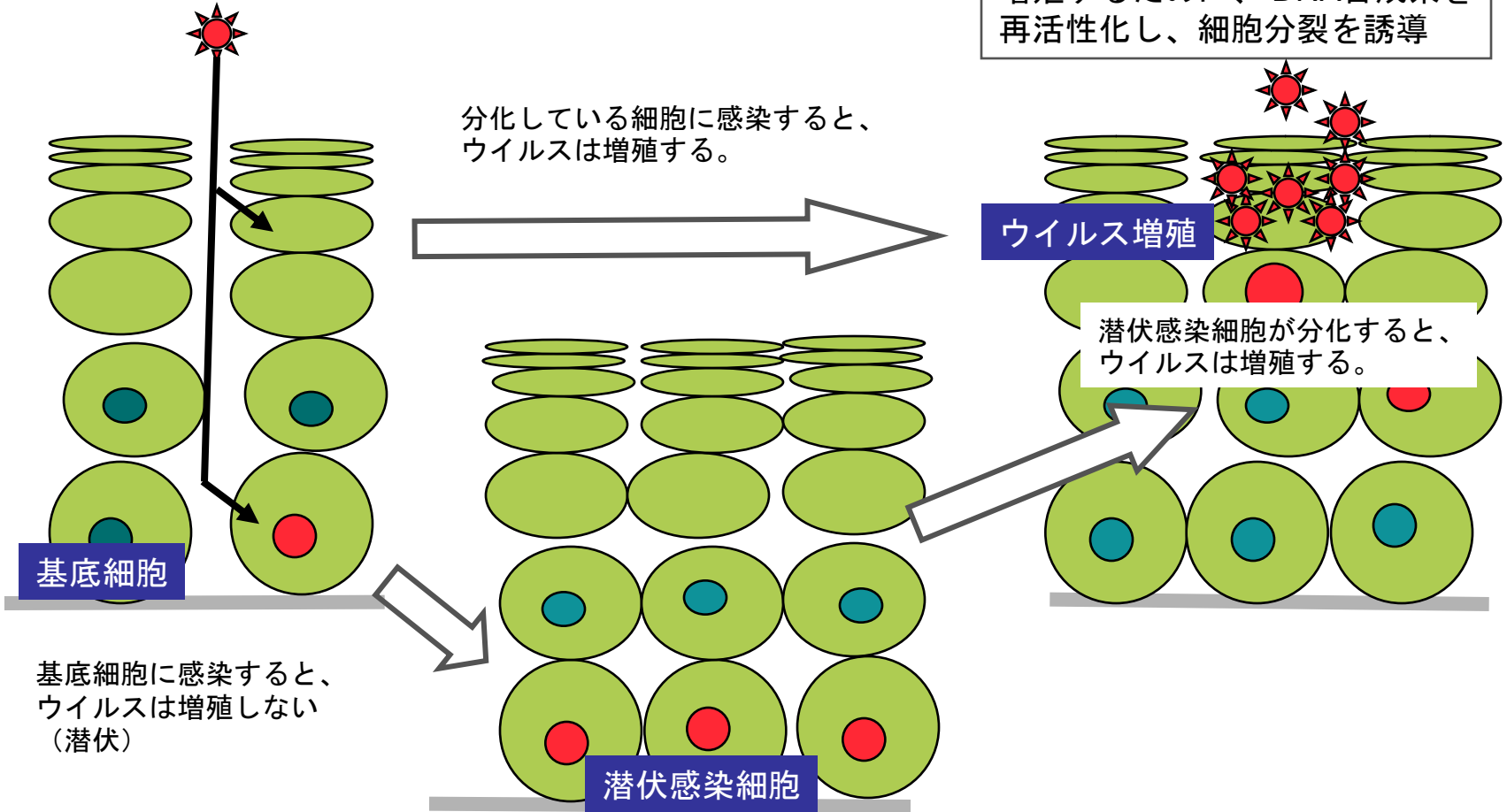
潜伏感染細胞が分化すると、ウイルスは増殖する。

基底細胞

基底細胞に感染すると、ウイルスは増殖しない（潜伏）

潜伏感染細胞

感染細胞の分裂に同調してゲノムが複製し、娘細胞に分配される。（潜伏感染の維持）



## 子宮全摘出手術を受けた女性からのHPV検出

米国、16-34歳50人、35-44;45-54;55-64歳各125人、65歳以上175人のage-stratified random samples

	子宮摘出無し (n=581)	子宮摘出 (n=573)
HPV 検出		
陽性	93(16.0%)	79(13.8%)
陰性	488(84.0%)	494(86.2%)
検出されたHPV型数		
>2	17(2.9%)	13(2.3%)
1	55(9.5%)	50(8.7%)
HPV16	9(1.6%)	8(1.4%)
高リスク型HPV	29(5.0%)	18(3.1%)
低リスク型HPV	55(9.5%)	53(9.2%)

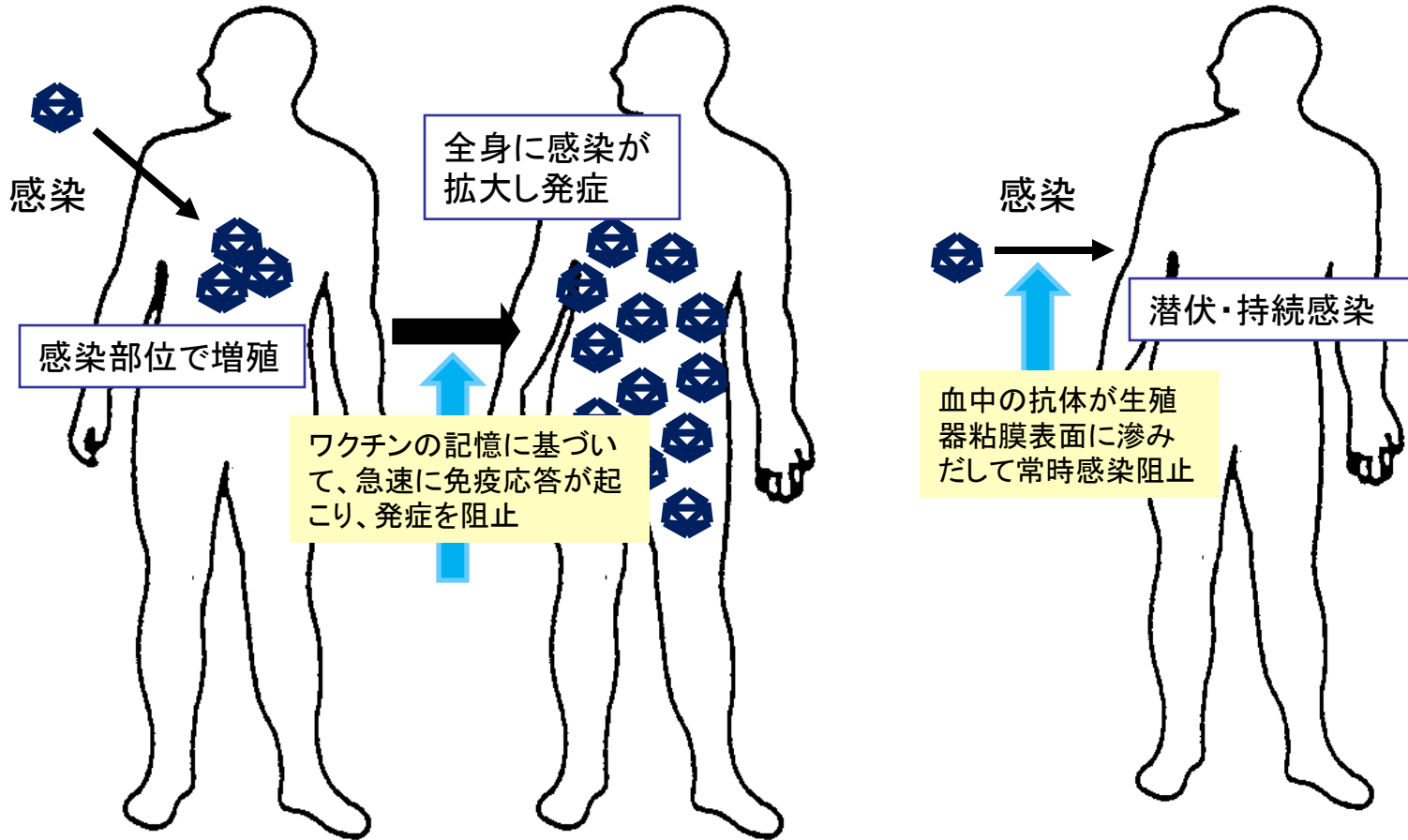
Castle, P., et al., JID, 2006:194

HPVは子宮頸管部だけでなく、生殖器粘膜全体に潜伏持続感染する。

# HPVワクチンの特徴

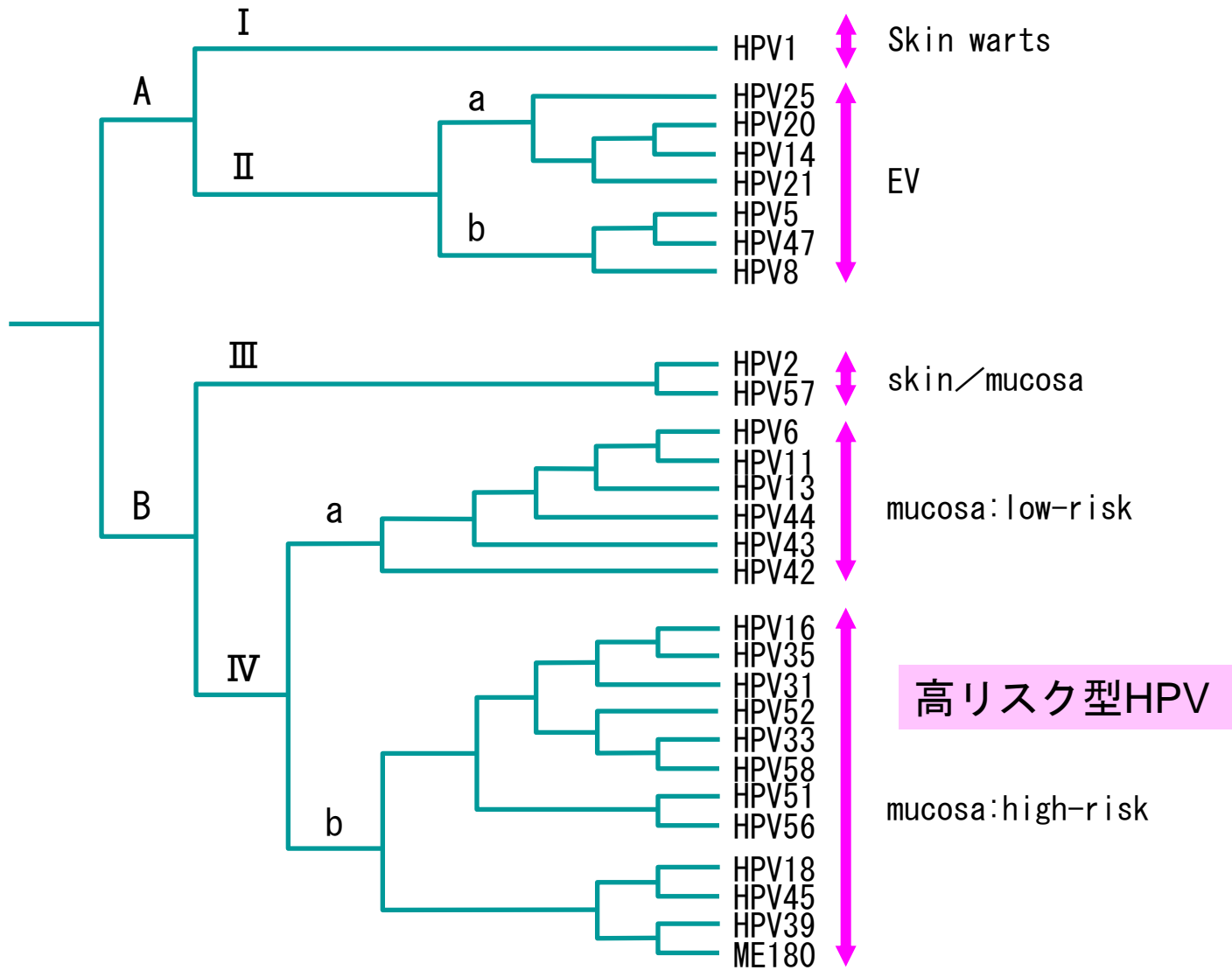
これまでに成功したワクチンは感染拡大を防いで発症を予防する

HPVワクチンは感染そのものを防ぐ



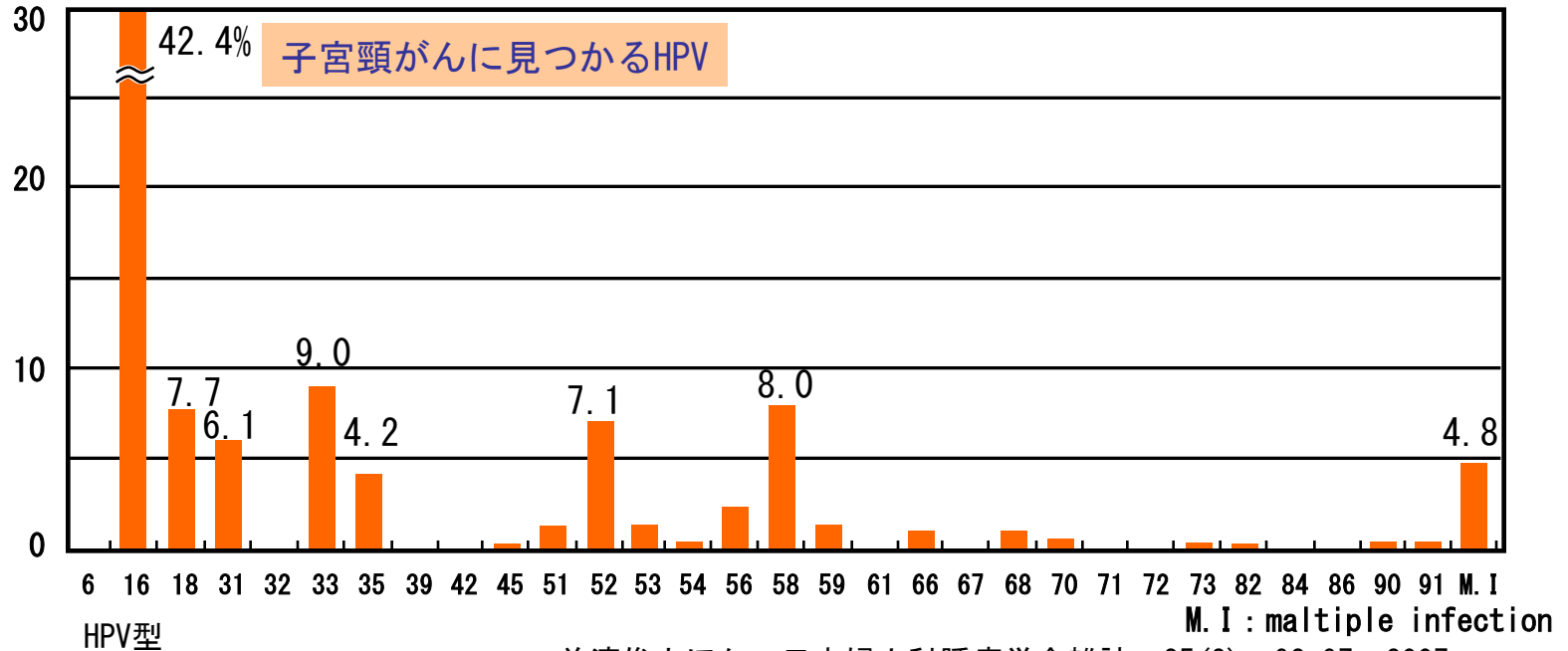
# HPV 遺伝子型

遺伝子型 : L1遺伝子の塩基配列が互いに10%を超えて異なる



## 我が国の女性患者から見つかるHPV DNA

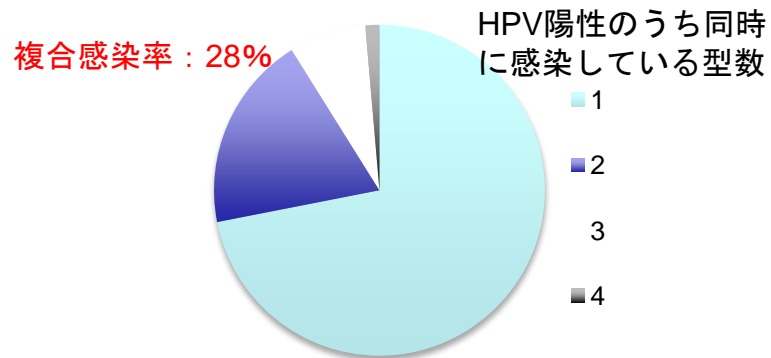
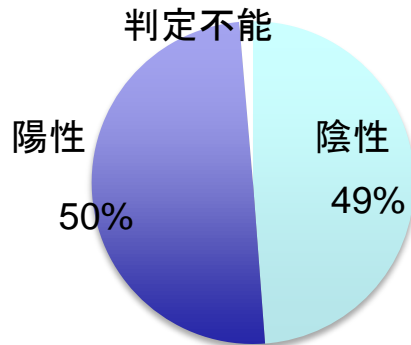
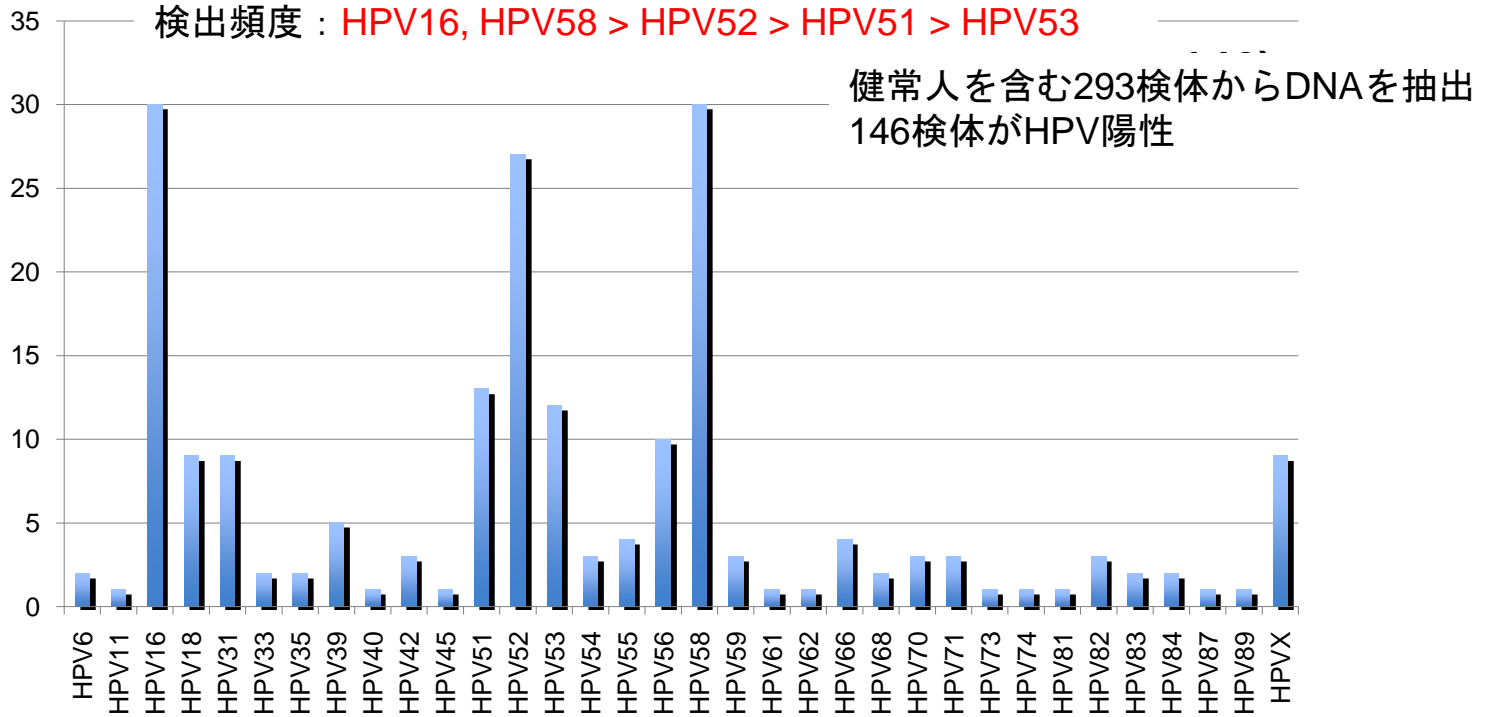
(%)



前濱俊之ほか：日本婦人科腫瘍学会雑誌. 25(2), 92-97, 2007

複数の大学の医局等で小規模に調べた成績が報告されている。  
核酸増幅（PCR）を含む手技にもかかわらず、診断ラボの基準を満たしていないため、信頼度は不明。

# 我が国に流行しているHPV遺伝子型の調査



従来のHPVDNA検出法は、複数のHPV型を含む試料での感度と特異性が低い

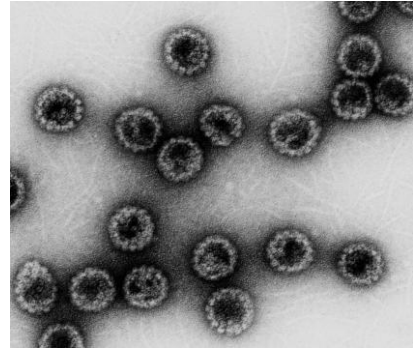
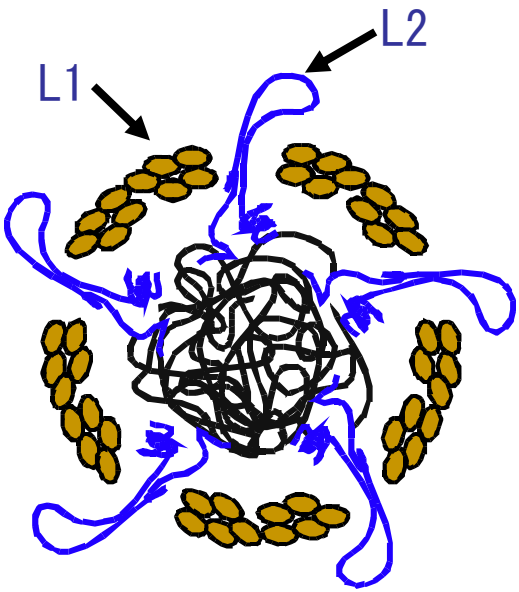
従来の検出法

サンプルNo.	L1C1/L1C2L1C2M	PGMY09/11	MGP	MY09/11	GP5+/6+
#165	18	16.18	16.18.31	16.18.31	16.18
#235	18	18.58	18.58	18.58	18
#258	16.52.58	16.52.58	16.52.58	16.58	16
#340	18	18.31	18.31	18.31	18.31
#352	-	16.52	16.52	16	16
#370	58	52.58	52.58	58	-
#402	51.52	51.52.16	16.52	16.52	16
#403	52	6.52.58	52.58	6.52.58	-
#480	18	6.18	6.18	6.18	18
#720	51	51.58	51.58	58	58

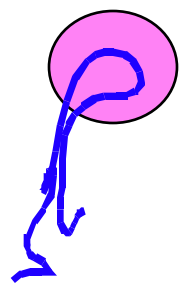


# HPV ワクチン抗原

VLP



L2蛋白質表面領域



## ウサギ抗VLP血清の中和特異性

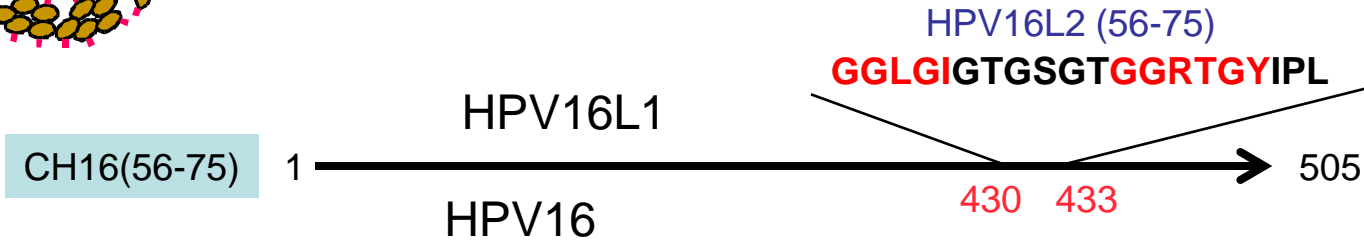
	PsV 16	PsV 18	PsV 31	PsV 52	PsV 58
Anti-16L1 VLP	81,920	<40	320	<40	<40
Anti-18L1 VLP	<40	512,000	<40	<40	<40
Anti-31L1 VLP	1,280	<40	512,000	<40	<40
Anti-52L1 VLP	<40	<40	<40	64,000	(2,560)
Anti-58L1 VLP	<40	<40	<40	2,560	128,000

HPV VLPに対する中和抗体は極めて型特異性が高い。

## HPV L2表面領域のアミノ酸配列

HPV16	56-GGLGIGTGSGTGGRTGYIPL-75
HPV18	55-*****-74
HPV31	56-*****S*****V**-75
HPV58	55-*****V**-74
HPV33	55-*****S*****V*I-74
HPV35	56-*****S*****S**V**-75
HPV39	55-*****T*****-74
HPV45	55-*****S*****V**-74
HPV51	55-*****S*****-74
HPV52	55-*****A*S***A**V**-74
HPV56	55-*****T*S***A**V**-74
HPV59	55-*****-74
HPV66	55-*****S***A**V**-74
HPV68	55-*****-74
HPV73	57-*****S***S*****V**-76

## 次世代ワクチンの開発



型共通抗原を持つキメラ HPV16 VLP

キメラ HPV16 VLPで誘導される抗体による中和

確認済み HPV16、HPV18、HPV31、HPV 33、HPV35、  
HPV51、HPV52、HPV58

他の型もアミノ酸配列の相同性から中和は確実

## HPVワクチンの現状

HPV6、11、16、18型VLPワクチンは有害な副作用はなく、中和抗体を効率よく誘導し、HPV16、18によるCIN2、3病変の予防効果を示している。

従来のウイルスワクチンは急性で重篤な感染症を対象とし、予め免疫記憶を与え、感染が拡大するのを防ぐ----**感染は許すが発症を予防する。**

HPVはいったん感染すると潜伏持続感染し、一部が発癌する----**感染そのものを予防する。**

感染予防に有効な血清抗体レベルが不明----- 3回接種が必要か？追加免疫必要か？  
感染予防効果の継続性は？

市場導入後の大規模な追跡調査が必要。

型特異的な感染防御抗体を誘導する ----- 他が発癌性HPV群への対応は？  
ワクチン接種を受けても、引き続き  
定期検診を受診する必要がある。

わが国の前癌病変に多いHPVの型は、再検討が必要。

全ての発癌性HPV群に有効なワクチンが必要。