

本田財団レポート No. 133

第30回本田賞授与式 記念講演 (2009年11月17日)

「免疫を通じたがんの予防 — その過去・現在・未来」

オーストラリア・クイーンズランド大学
プリンセス・アレクサンドラ病院
ディアマンティナ・がん・免疫学・代謝薬協会局長

イアン・フレイザー博士

Cancer Prevention through Immunization – Past, Present and Future

Commemorative lecture at the 30th Honda Prize
awarding ceremony on the 17th November 2009

Dr. Ian Hector FRAZER

Director, Diamantina Institute for Cancer, Immunology and Metabolic Medicine
The University of Queensland
Princess Alexandra Hospital, Australia

財団法人 本田財団
HONDA FOUNDATION

イアン・フレイザー博士

オーストラリア・クイーンズランド大学
プリンセス・アレクサンドラ病院
ディアマンティナ・がん・免疫学・代謝薬協会局長

Director, Diamantina Institute for Cancer,
Immunology and Metabolic Medicine
The University of Queensland
Princess Alexandra Hospital, Australia

Dr. Ian Hector FRAZER



■ 生まれ

1953年1月6日 スコットランド・グラスゴー市生まれ (56歳)
* オーストラリア人

■ 学 歴

1974年 エジンバラ大学病理学部卒業
(スコットランド)
1977年 エジンバラ大学医学部卒業
(スコットランド)
1988年 メルボルン大学医学部博士課程修了

■ 職 歴

1977年 ルードランズ病院常駐幹部
(スコットランド・ハディントン市)
1978年 王立病院腎臓医療班常駐幹部
(スコットランド・エジンバラ市)
1980年 王立病院腎臓医療班研修医
(スコットランド・エジンバラ市)
1981~85年 メルボルン・ウォルター・エリーザ・
ホール協会 上席研究員
1989~99年 ブリスベン・プリンセス・アレクサンドラ
病院 局長
1989~93年 クイーンズランド大学医学部内科助教授
1991年~現在 クイーンズランド大学がん免疫学研究所
(現ディアマンティナ協会) 局長
1994年~現在 クイーンズランド大学医学部教授

■ 受賞歴

2006年 ニューヨークがん研究協会ウィリアム・
コーリー・メダル、王立病理医科大学名
誉研究者賞、今年のオーストラリア人、
今年のクイーンズランド州人
2007年 ノバーティス賞 (臨床免疫学・リオデジャ
ネイロ)、国際偉業サミット金賞、
国際生命賞 (科学研究分野)、メルク・シャ
ープ・ハワード・フローレイ・メダル、ク
ラニーブロス賞 (科学技術工学アカデミー)
2008年 バルザン賞 (予防薬)、ラマシオッティ・メ
ダル、(オーストラリア) 総理大臣賞 (科
学)、米皮膚病学アカデミー・リアグラバー
皮膚病理学賞
2009年 オーストラリア医学協会金賞、ゴールド
ハロルド医薬健康賞

■ 現公職

1988年~ 王立エジンバラ医学校・特別研究員
1989年~ オーストラリア王立病理医学校・特別研究員
2002年~ オーストラリア企業役員協会・特別研究員
2003年~ オーストラリア科学技術工学アカデミー・
特別研究員
2004年~ オーストラリア科学アカデミー・特別研究員

■ Born

6th January 1953, Glasgow, Scotland (Nationality : Australian)

■ Qualifications

1974 Bachelor of Science (Hons) Pathology, University of Edinburgh,
Scotland
1977 Bachelor of Medicine and Bachelor of Surgery, University of
Edinburgh, Scotland
1988 Doctor of Medicine, The University of Melbourne

■ Biographical details

1977 House Officer, Roodlands Hospital, Haddington, Scotland
1978 Senior House Officer, Medical Renal Unit, Royal Infirmary,
Edinburgh, Scotland
1980 Registrar, Medical Renal Unit, Royal Infirmary, Edinburgh,
Scotland
1981-1985 Senior Research Officer, Walter and Eliza Hall Institute,
Melbourne
1985-1999 Director, Div. of Clinical Immunology, Princess Alexandra
Hospital, Brisbane
1989-1993 Associate Professor, Department of Medicine, University
of Queensland
1991-present Director, Centre for Immunology and Cancer Research
(Now the Diamantina Institute), University of Queensland
1994-present Professor, Department of Medicine, University of
Queensland

■ Selected awards

2006: William Coley Medal, Cancer Research Institute, N. Y.,
Distinguished Fellowship Award, Royal College of Pathologists,
Australian of the Year, Queenslander of the Year.
2007: Novartis Prize for Clinical Immunology, Rio de Janeiro,
Golden Plate recipient, International Achievement Summit,
International Life Award for Scientific Research, Merck Sharp &
Dohme Howard Florey Medal, Clunies Ross Award, Academy of
Technological Sciences and Engineering.
2008: Balzan Prize for Preventative Medicine, Ramaciotti Medal,
(Australian) Prime Minister's Prize for Science, American Academy
of Dermatology Lila Gruber Award for Dermatology.
2009: Australian Medical Association Gold Medal, Winner of the
Gold Harold Health & Medicine Award

■ Fellowships

Royal College of Physicians of Edinburgh, since 1988,
Royal College of Pathologists of Australia, since 1989,
Australian Institute of Company Directors, since 2002,
Australian Academy of Technological Science and Engineering,
since 2003,
Australian Academy of Science, since 2004

このレポートは、2009年11月17日 東京、帝国ホテルにおいて行われた第28回本田賞授与式記念講演の要旨をまとめたものです。

This report is the gist of the commemorative lecture at the twenty eighth Honda Prize Awarding Ceremony on the 17th November 2009 Imperial Hotel, Tokyo.

免疫を通じたがんの予防 — その過去・現在・未来

イアン・フレイザー

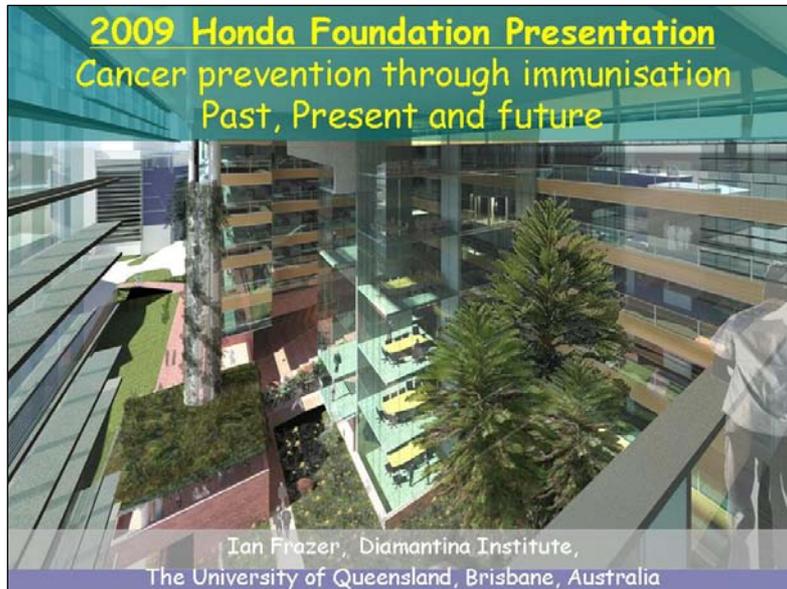


図-1

がんは 21 世紀の克服課題

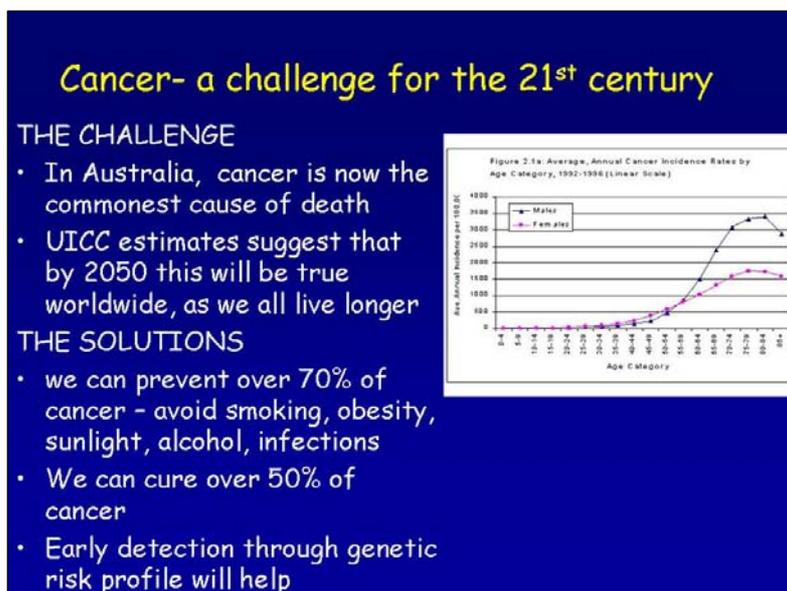


図-2 年代・男女別人口 10 万人当たりのがん発症件数の推移 (右上、黒:男性、赤:女性)

〈図-2〉 現在、がんはオーストラリア人の最大の死因となっています。国際対がん連合 (UICC) の予測によれば、西暦 2050 年には発展途上国での平均寿命の伸びに伴い、乳がん・子宮頸がんを除いて、50 歳以上のがん罹病率が高まり、地球規模で人類の最大の死因になると言われています。

こうした 21 世紀のがん問題を解決するには、がんの予防に最善を尽くすことが何よりも大切です。実際、喫煙、肥満、過剰な日光浴や飲酒、感染症などを避けることで、がんの 7 割は防げることがわかっています。発病後であっても、がんの半分は治療で治せます。私の医学生時代には 1 割しか治せなかったことを考えれば長足の進歩です。また、種類によってはがんの早期発見が可能になっています。将来的には、もっとリスク因子解析が進んで、どんな人が特定のがんに罹りやすく、従って入念なスクリーニング検査を必要とするかもわかるようになると思います。

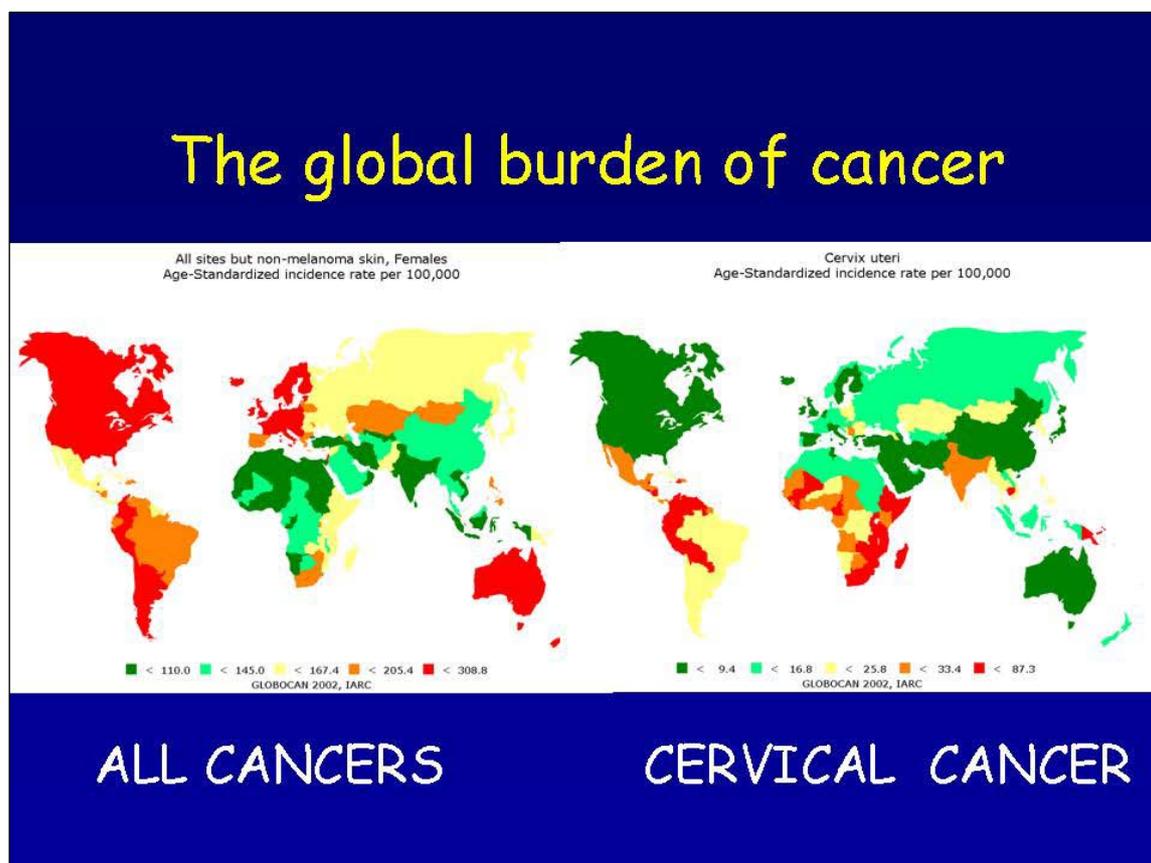
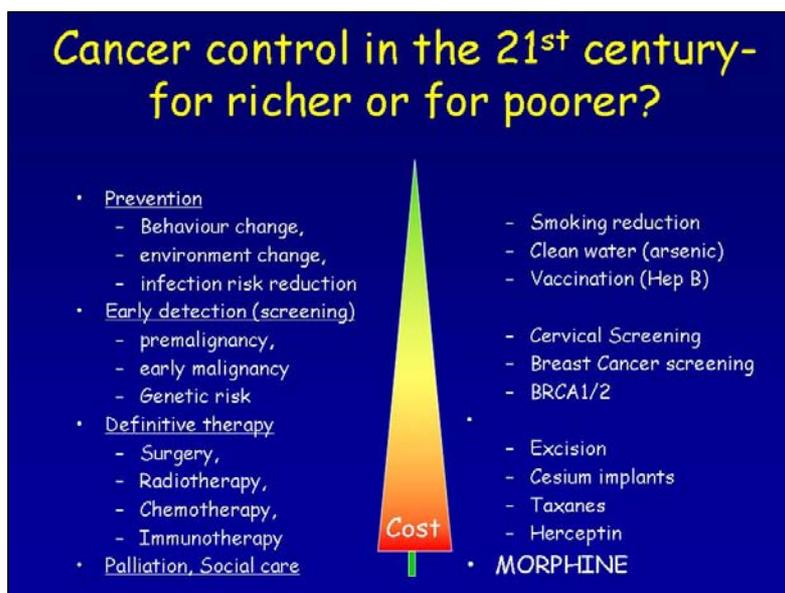


図-3 人口 10 万人当たりのがん全体の発症件数(右)と子宮頸がんの発症件数(左)
赤:多い、緑:少ない

〈図-3〉 世界的に見ますと、がんの分布は一様でなく、大半が先進国で発生しています。これは先進国の平均寿命が長く、それだけ発症リスクが高いためです。がんのなかでも 50 歳未満の罹病率が高い乳がんや子宮頸がんは、発展途上国で多く発生しています。こうした地域では地域が抱えるリスク因子の大きさに比べて、十分な医療体制の整っていないことが原因であると考えられます。

がん医療 21 世紀最大の課題は予防



図－４ 21 世紀がん医療の課題—予防の重要性

〈図－４〉 今後、がんは発展途上国で増大していくと予測されています。21 世紀がん医療の最大の課題は、こうした高額治療を施しにくい地域で、がんの発生を未然に防げる有効な予防方法を発見することにあります。

言うまでもないことですが、がんは起こさないに越したことはありません。がんの多くは「喫煙をやめる」「飲料水に含まれるヒ素などの発がん物質を環境から取り除く」「ワクチン接種で感染リスクを減らす」など人間の行動を変えるだけで、あまりお金をかけずに予防することができます。しかしながら、近い将来、発展途上国ではスクリーニング検査を実施し、がんを早期発見できる体制が整備される見通しはついていません。また、先進国では既にスクリーニング検査が普及しているがんに関しては、引き続きスクリーニングががん予防の柱となると思います。たとえば、子宮頸がんに対する PAP（パパニコロー塗抹）試験、乳がんに対する悪性腫瘍の早期発見を目的としたスクリーニング、BRCA1 や BRCA2 などのリスクマーカーを使った遺伝子検査などは、今後もがん予防の主力として活用されていくでしょう。

がんには広く知られた決定的治療法が存在していますが、ここではその詳細に立ち入りません。ただ、外科手術から免疫療法に至る治療法のリストのなかで、エタネルセプト、リツキシマブなどの免疫抑制薬を使った免疫治療は、その有効性が疑問視されるばかりでなく、費用も高額であり普及を望めない、という点だけ指摘しておきたいと思います。また、不治のがん患者に対する苦痛の緩和ということも忘れてはなりません。この方面で現在大きな課題は、がんが一般化しつつあるにもかかわらず医療の未発達な多くの発展途上国で、苦痛の緩和に用いる麻薬性鎮痛薬さえ普及していないという事実です。

免疫を通じたがん感染の予防

Infection causes >20 % of cancer

	%	Infectious agent	Associated Cancer
Viruses	5.2	Human Papillomavirus	Anogenital, Oropharyngeal
	3.9	Hepatitis B virus	Hepatocellular
	1.0	Epstein Barr Virus	Nasopharyngeal Ca + Lymphomas
	2.9	Hepatitis C virus	Hepatocellular Ca
	0.9	HIV	Potentiates viral cancers
	0.03	HTLV -1	T cell leukemia
	0.2	HHV -8	Kaposi sarcoma
Other	5.5	H. Pylorii	Gastric
	0.05	Parasites	Bladder, ?HCC

Parkin DM et al Int J Cancer 118. 3030 (2006)

図-5 がんを引き起こす各種ウイルス

〈図-5〉 本日は、がんの大きな原因である感染症の予防に関する見通しについて、特に人体の免疫機構を使って感染を防ぎ、コントロールする方法についてお話したいと思います。感染症は全世界のがんの20%を引き起こしています。感染の大半はウイルスによるもので、なかでもパピローマウイルス属とB型肝炎ウイルスが最大の感染症の原因となっています。

また、がんの5%を引き起こすヘリコバクター属という細菌の存在も忘れてはなりません。これは多くが胃がんに関わるウイルスで、胃がん患者の多い日本ではなおさら要注意のウイルスです。スライド上の緑色で表示されている病原菌に対しては、既にワクチンが開発されています。黄色の病原菌に対するワクチンは現在開発中で、これらのワクチンの完成が21世紀がん医療の大きなブレークスルーになると目されています。

この講演ではヒトパピローマウイルス (Human Papilloma Virus = HPV) 感染に起因するがんについてお話したいと思います。HPV が最も一般的に関わる子宮頸がんが話の中心になりますが、HPV は肛門や頭部や頸部といった他の部位に感染してがんを引き起こすこともあります。このウイルスが関係する病気は女性特有のものではなく、男性も発病します。今お見せしている病原菌のリストのなかでも、HPV 感染は最も一般的な感染のひとつですが、感染ががんにつながるケースは全体の中ではまれと言えます。



Papillomaviruses

- dsDNA viruses-Stable genome
- replicate only in skin
- promote cell proliferation and survival rather than cell death

4 main groups in man:

- cutaneous warts	β	(HPV1,2)
- genital warts	α10	(HPV6,11)
- genital cancers	α7, α9	(HPV16,18)
- Skin cancers	β	(HPV 5,8)

1852

図-6 HPV が属するパピローマウイルス属のウイルス

〈図-6〉 パピローマウイルス属について少しご説明しましょう。パピローマウイルス属のウイルスは現在 200 種以上確認されており、ごくありふれたウイルスです。遺伝子的に安定性の高い二本鎖 DNA ウイルスであり、ほとんど経年変化を起こさず、皮膚内でしか増殖しません。また種固有の生態が顕著で、ウイルスとしては珍しく感染した細胞を破壊せず、むしろ細胞の成長と増殖を促すため、がんの成長リスクが高まるのです。

パピローマウイルス属のなかで人体に寄生するのがヒトパピローマウイルス、いわゆる HPV と言われるもので、次の 4 種類のグループに分類できます。

- 最大のグループは、私たちの皮膚によく出来るイボに関係していますが、がんは引き起こしません。
- もうひとつの大きなグループは性器疣贅（ゆうぜい）、すなわち性器のイボに関与しますが、これもがんの原因にはなりません。
- 第三のグループは専門家が「A7」「A9」と呼ぶグループで、子宮頸がんなど性器のがんを引き起こすタイプ HPV-16 と HPV-18 を含みます。
- 第四のグループは皮膚のがんを引き起こします。がんに関係しているのが HPV-5、HPV-8 と呼ばれるタイプとベータウイルスです。

繰り返しになりますが、HPV はごくありふれたウイルスであり、HPV 感染ががんの発生につながるケースは率から言えば決して高くありません。

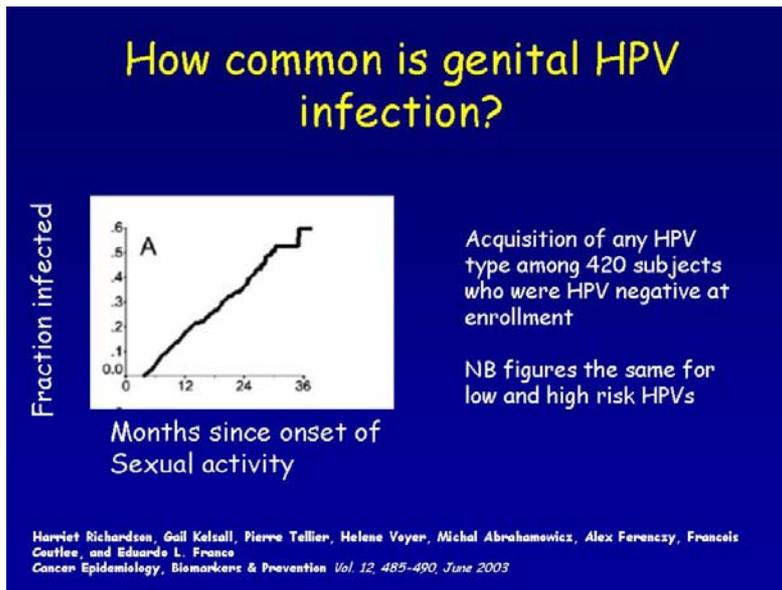


図-7 パピローマウイルス感染者の割合
(横軸: 性行動開始後の月数)

〈図-7〉 パピローマウイルス感染は非常に一般的な感染です。グラフをご覧くださいと、若年層において性行動の開始とともに、徐々にパピローマウイルスへの新規感染率が上がり、性行動の開始から3年のちには半数以上が、子宮頸がんの発生に関与する HPV に感染しています。

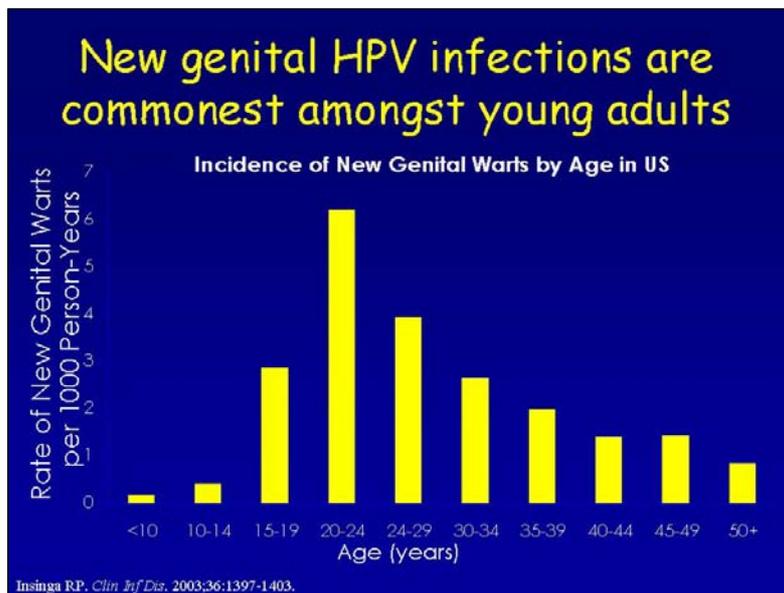


図-8 年代別の性器 HPV 新規感染率

〈図-8〉 予想される通り、新規 HPV 感染は 20 歳前後のヤングアダルト層で最大になっています。しかし他の年代の新規感染リスクがゼロであるわけではありません。男性も HPV には感染しますし、男性が HPV に起因するがんにかからないということでもありません。

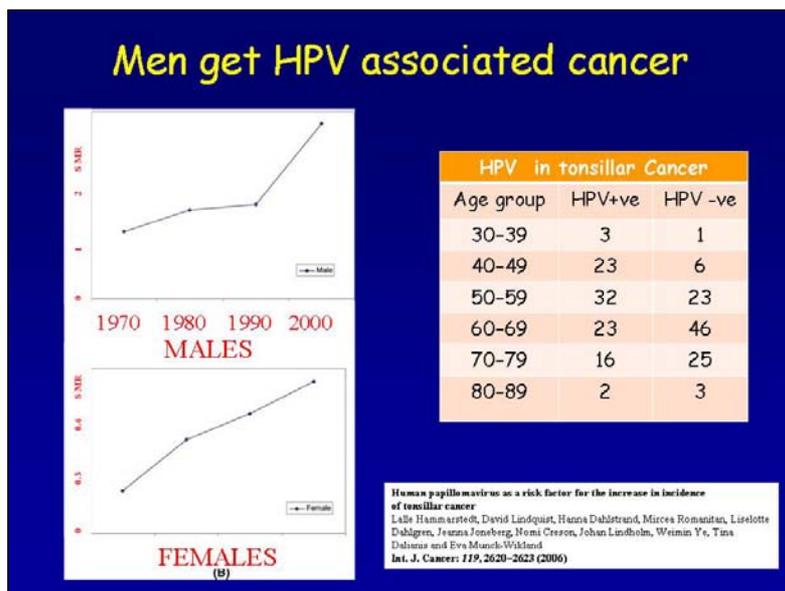


図-9 男女別の扁桃がん発症件数の推移(左)と年代別発症件数(右)

〈図-9〉 これは扁桃がんに関する統計です。男女の別なく罹病しており、罹病率も上昇傾向にあります。扁桃がんの発症リスクを高めている原因がパピローマウイルスへの感染です。扁桃がんになりやすいのは大別して、喫煙習慣があつて大量の飲酒を行う熟年男性と、タバコも酒も飲まないが HPV 感染した若い男女の 2 つのグループですが、前者の場合、患者数自体は増えていません。ただ、パピローマウイルスに起因する扁桃がんの発症数全体は増加傾向にあります。

HPV 研究と子宮頸がん予防ワクチンの開発

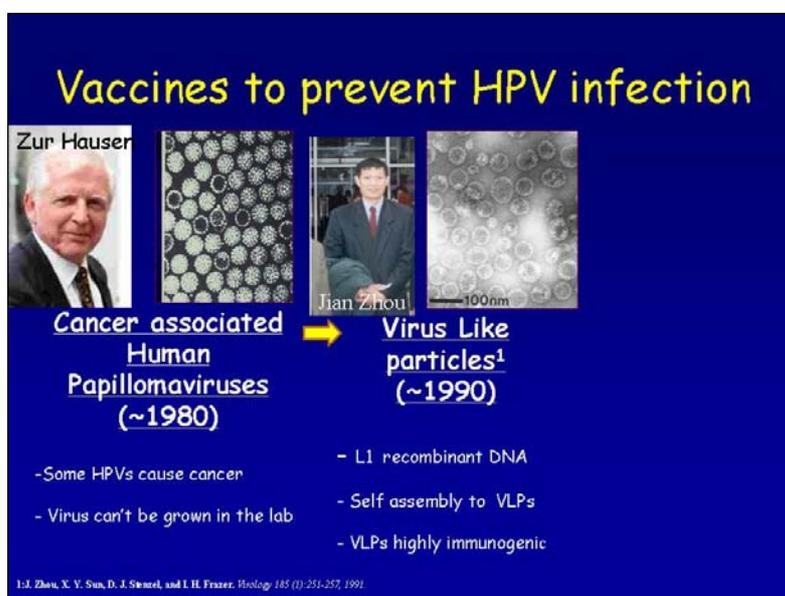


図-10 左から Harold zur Hausen 博士、HPV の顕微鏡写真、故 Jian Zhou 博士、ウイルス様物質 (VLP) の顕微鏡写真

〈図-10〉 HPV 感染の予防研究に話を移しましょう。1980 年代前半にドイツの Harold zur Hausen 博士によって、パピローマウイルスが子宮頸がんの原因であることが解明されました。博

士は当時の分子生物学の最新技術を利用して、パピローマウイルスの詳しいカテゴリー化を行い、このウイルス属が一種か二種のグループではなく、20 種以上のグループであること、さらには、そのうち数種が子宮頸がんに関与していることを突き止めました。この発見が「子宮頸がんを予防するにはパピローマウイルス感染を防止すればよい」というアイディアを生みました。

あいにくパピローマウイルスは細胞培養ができず、通常のワクチン開発手法は使えませんでした。1990 年、私は同僚の故 Jian Zhou 博士とともに、組み換え DNA 技術を利用して、外観上パピローマウイルスによく似た物質（ウイルス様粒子：VLP）を合成することに成功しました。下の図にあるように、L1 タンパク質をカプシド内で自己合成させると、360 個の L1 のコピーで構成される VLP が生成されます。私たちにとってラッキーだったのは、このタンパク質の合成過程は人為を介さず自動的に行われるため、非常に免疫原性の強い VLP の製造が可能になったことです。

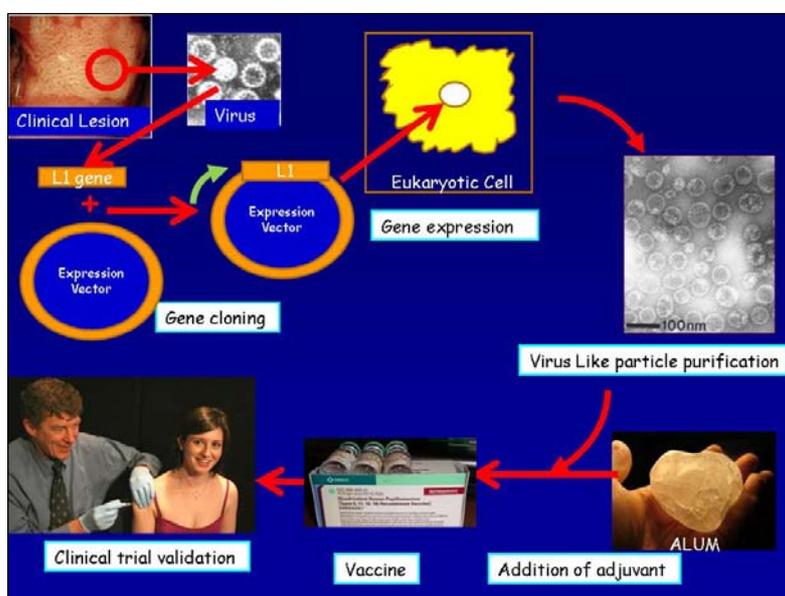


図-11 子宮頸がん予防ワクチンの生成原理

〈図-11〉 私たちの DNA 組み換え技術では、病変部位から本物の HPV を取り出し、HPV の遺伝子情報をもとにクローン遺伝子を作ります。そして体外において、クローンを HPV 粒子と同様の立体構造を持つ真核細胞に注入し、遺伝子上の正しい位置から L1 タンパク質を発現させます。こうした過程を経て、HPV 遺伝子を持たず外観だけ HPV 粒子に似たウイルス様粒子（VLP）が出来上がります。現在利用されている子宮頸がん予防ワクチンは、この VLP にアルミニウムを含むアジュバント（抗原性補強剤）を付加して製造されています。

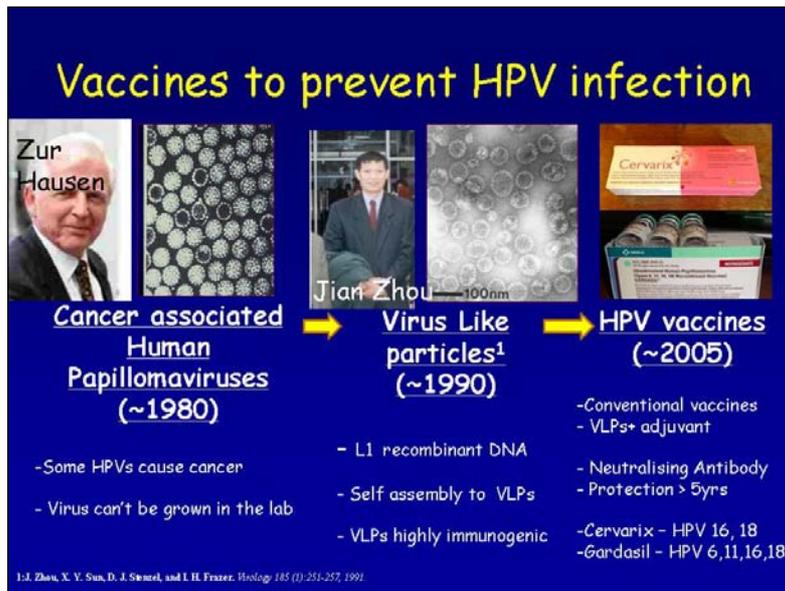


図-12 HPV 感染予防ワクチンの歴史

1990年にこのVLPの製造技術を開発してから、2005年にワクチンの発売にこぎつけるまでの間には、大規模な臨床研究と治験が必要でした。ワクチンは全世界約2,000人の科学者と60,000人の女性被験者の協力、そして総額150億ドルの研究費用のたまものです。従いまして、ワクチン開発のほとんどは私たち開発者以外の人々の努力の成果と言えるのです。VLPとアルミアジュバントをベースに製品化されたワクチンは二種類あって、どちらも中和抗体を作って長期的な感染耐性を生みだします。違いは、ひとつは子宮頸がんを発生させるHPV-16とHPV-18への感染を予防するのに対して(2価ワクチン)、もうひとつはHPV-16とHPV-18への感染予防とともに、性器イボの原因となるHPVへの感染も予防する点にあります(4価ワクチン)。

HPV vaccines- frequently asked questions

- Do the vaccines work?
- Are the vaccines safe?
- How long should protection last?
- Who should be vaccinated?
- What do we need to know next?

図-13

〈図-13〉 子宮頸がん予防ワクチンが利用できるようになったとお聞きになっても、皆様にはさまざまな疑問がおりかと思えます。たとえば本当にワクチンは効くのか、安全なのか、効果はど

れくらい持続するのか、誰が予防接種を受けるべきなのか、ワクチン研究の今後の展望はどうか等々、後半はこれらの疑問にお答えしていこうと思います。

(1) 予防ワクチンの効果

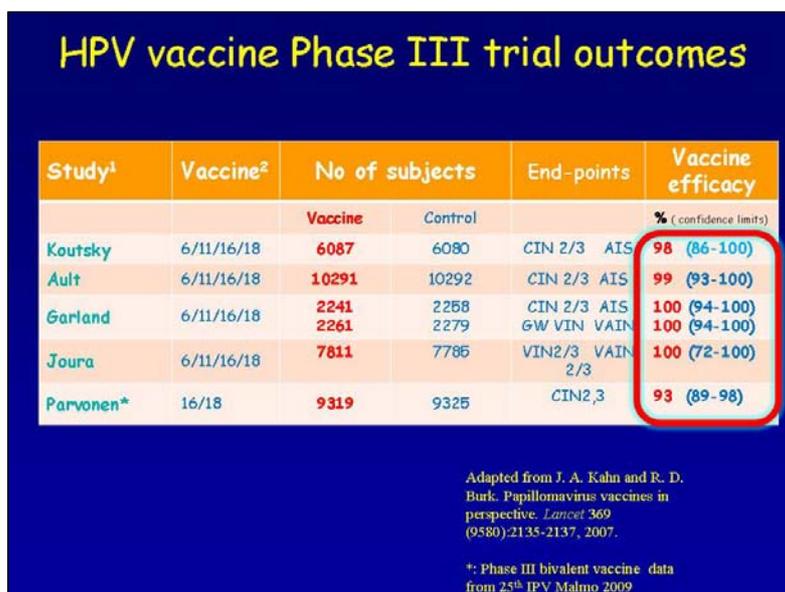


図-14 第 III 相試験(フェーズ 3)の試験結果

〈図-14〉 肝心な効果の点については、公正な基準に照らして子宮頸がん予防ワクチンはとても効果的であると実証されています。こちらのデータに示されているように、ワクチンに含まれる HPV-16 と HPV-18 に起因する病気はほぼ 100%予防できます。データはもちろん当該ウイルスに感染経験のない女性にワクチンを接種した理想的なケースをもとにしていますが、それでも前がん期子宮頸がんに対して、ほとんどの臨床試験において 100%の効果を示しています。

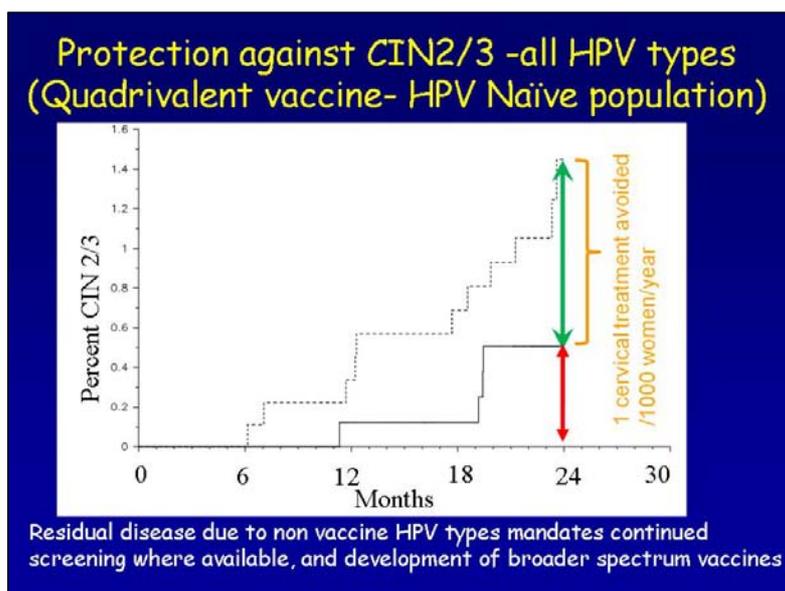


図-15 子宮頸がん予防ワクチンの予防効果

〈図-15〉 むろん実社会では、予防ワクチンに含まれていないウイルスが引き起こす子宮頸がんも珍しくなく、子宮頸がんの約三分の一はそうしたケースに当たります。スライドのデータにありますように、前がん期子宮頸がんはワクチン非接種の人の中で増えているのに対し、ワクチン接種済みの人の中では増えていません。ただし増えていないというのは、まったくゼロということではありません。緑の矢印はワクチン接種による罹病率の減少を示し、赤の矢印は、ワクチンに含まれていないタイプのパピロームウイルスが引き起こす残存疾患を示しています。この残存疾患の問題もあって、子宮頸がんの予防にはワクチン以外に、PAP 試験などのスクリーニング検査を併用して万全を期することが大事です。それでも緑の矢印は大きな公衆衛生上のメリットを表していて、ワクチン接種を全国的に実施した場合、毎年オーストラリア人女性 1,000 人につき一件、前がん期子宮頸がん手術を行わないで済むことになる計算です。

Cervical cancer vaccines are not therapeutic for existing HPV infections

Efficacy Against HPV 6,11,16, 18-Related Disease by Baseline Serostatus and PCR Status
MITT-2 Analysis* (Protocols 007, 013, and 015)

Endpoint	HPV Vaccine Cases (N = 9075)	Placebo Cases (N = 9075)	% Efficacy	95% CI
Sero Negative & PCR Negative				
CIN (any grade)	16	309	95	(92, 97)
EGL	11	303	96	(94, 98)
Sero Positive & PCR Negative				
CIN (any grade)	0	7	100	(29, 100)
EGL	0	8	100	(40, 100)
Sero Negative & PCR Positive				
CIN (any grade)	83	101	22	(-6, 42)
EGL	46	43	-4	(-42, 33)
Sero Positive & PCR Positive				
CIN (any grade)	105	113	5	(-25, 28)
EGL	14	16	12	(-9, 40)

* MITT-2: Received at least one dose, case counting starts 30 days after dose 1

Source : ACIP website 2008/03/30

図-16 予防ワクチンは非感染者のみに有効

〈図-16〉 予防ワクチン使用に関しては、もうひとつ制約があります。ちょっとわかりにくい表だと思いますが、緑で囲んだ部分は、先ほどお話したように、当該ウイルスに感染経験のない女性にワクチンを接種した場合、ワクチンはほぼ 100%有効であることを示しています。赤で囲んだ部分は当該ウイルスに感染経験のある女性にワクチンを接種した場合のデータであり、発病はしていないものの、ウイルスはすでに彼女らの体内にあり、ワクチンの効き目は事実上ゼロです。大事ななのは、ワクチンはウイルスに感染する前に接種しなければ治療的効果を期待できないという点です。

**Efficacy Against HPV 6/11/16/18-Related
External Genital Lesions in males
(Quadrivalent vaccine)
Mean 29 Months of Follow-Up**

Endpoint	Vaccine Cases (N = 2000)	Placebo Cases (N = 2000)	Efficacy %	CI
EGL Warts/PIN	3	31	90.4	69,98
All HPV infections	15	101	85.6	71,92

Oral presentation: Eurogyn 2008

図-17 4価ワクチンの効果

〈図-17〉 予防ワクチンは男性にも効果があります。このスライドは性器イボ対策も含んだ4価ワクチンを接種した男性のデータで、子宮頸がんの場合より多少効果は落ちますが、それでも85%ほどの性器イボ予防効果があります。

Why vaccinate males

- Men get HPV associated cancer
- Immunising men reduces the risk for women
- Immunising men and women reduces the overall burden of HPV associated disease

図-18 男性にもワクチン接種が必要な理由

〈図-18〉 どうしてわざわざ男性までワクチンを接種するのかと言えば、最大の理由は、男性もHPV感染でがんになるからです。世界のがん患者の10%は男性体内のパピローマウイルスに起因します。第二の理由は、男性に免疫を与えれば、その男性のパートナーである女性の感染リスクを減らせるからです。男性が病気でなければ、女性に病気は移しようがありません。第三の理由は、性別を問わない免疫付与は社会全般のパピローマウイルス感染を減らし、ひいてはパピローマウイルス感染に起因する病気の発生も減らすことにつながるからです。男性のワクチン接種の当否は、最終的には費用対効果の問題になります。もし全女性がワクチンを接種していれば、

男性の接種に大きな追加的効果は期待できません。しかし接種女性が7割程度であれば、男性の接種によって男女ともに、パピローマウイルス感染がんに関する大きな予防効果が期待できます。

(2) 予防ワクチンの安全性

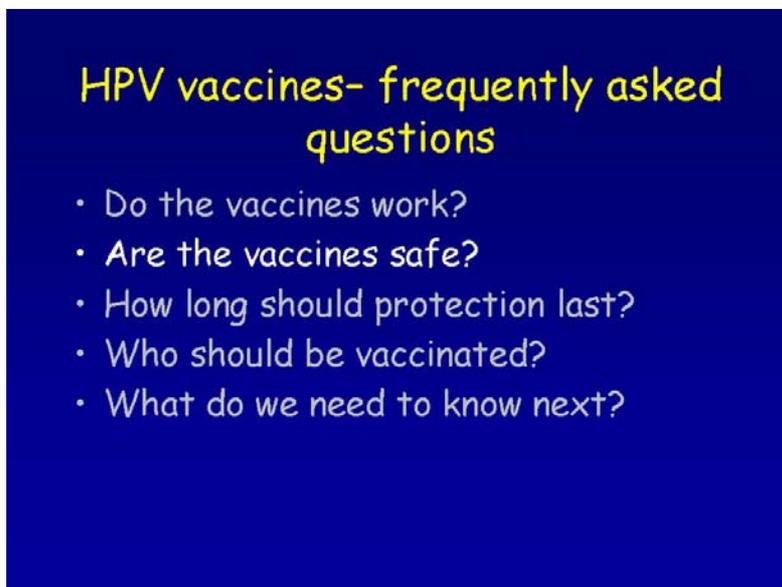


図-19

〈図-19〉 次にワクチンの安全性についてですが、大規模な第III相治験（フェーズ3）でワクチン接種に起因する局所的副作用に関する治験の結果があります。ワクチンを接種した場合、接種したワクチンを問わず、非接種者の一部に接種部位の痛みや腫れといった副作用の発生が予想されます。子宮頸がん予防ワクチンの場合、こうした副作用はパピローマウイルスのせいではなく、ワクチンに用いられたアジャバントのアルミ成分が人体の免疫系のスイッチを起動することで発生します。ワクチンのプラセボを接種した場合に類似の副作用が出るのに比べて、アジャバントを含まない生理食塩水をプラセボとして接種した場合、痛みはほとんど発生しません。しかし、こうした副作用は子宮頸がん予防ワクチン接種に限られた現象ではなく、あらゆるワクチン接種に共通して予測される現象です。

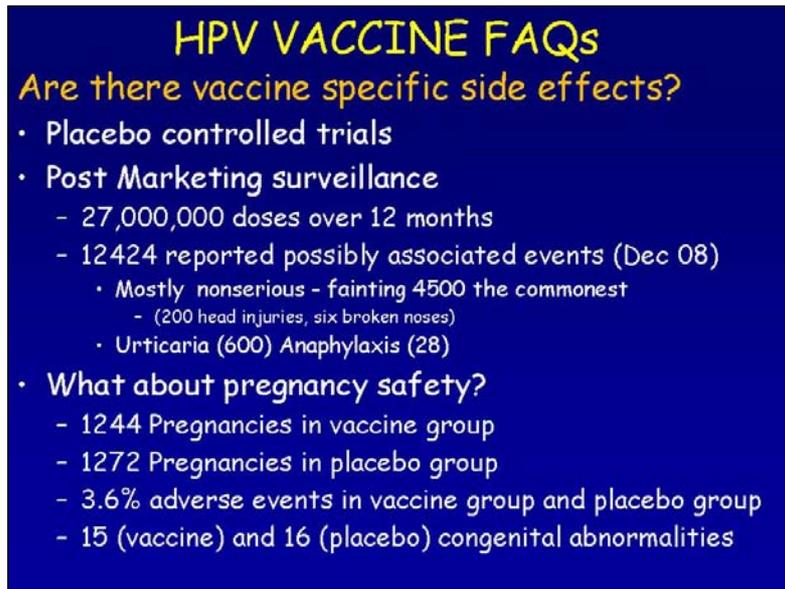


図-20 子宮頸がん予防ワクチンに固有の副作用は確認されていない

〈図-20〉 製造認可後の研究ではもっとまれな事例も報告されています。世界で 4,000 万人以上の女性が子宮頸がん予防ワクチンを接種していますが、アメリカでの 12 ヶ月間 2,700 万件の投与で 12,000 件の有害事象が報告されています。その大半はワクチン接種に起因せず、症状も深刻なものではありません。ワクチン接種の有害事象として最も一般的なのは失神で、失神による転倒で頭に怪我をしたり、鼻の骨を折ったりといった事故が発生しています。しかしワクチン接種の最も深刻な副作用はアナフィラキシー（急性アレルギー反応）にほぼ限定されています。そのアナフィラキシーにしても発生確率はおおよそ百万分の一であり、他のワクチン接種でも同様の確率でアナフィラキシーは起きています。

子宮頸がん予防ワクチンは妊娠可能期に入った女性に接種するワクチンなので、妊娠の安全性を保証できるかどうか最も重要です。ワクチンの治験に参加した女性には治験中の妊娠を避けるよう適切な避妊指導が行われましたが、現実には 12,000 人の治験者のうち 1,244 人が妊娠しました。そこでワクチンが妊娠を誘発するのではないかという噂が立ったのですが、プラセボを使った治験者のグループでも同様の確率で妊娠が発生しており、妊娠がワクチンのせいではなく、正常な性行動の結果であることが立証されています。以上をまとめれば、ワクチン接種者とプラセボ接種者の間で共通して 3.6%前後の女性が妊娠後の異常を経験しており、その異常が深刻な先天性異常につながる確率も両者に共通しています。

(3) 予防ワクチンの効果持続期間

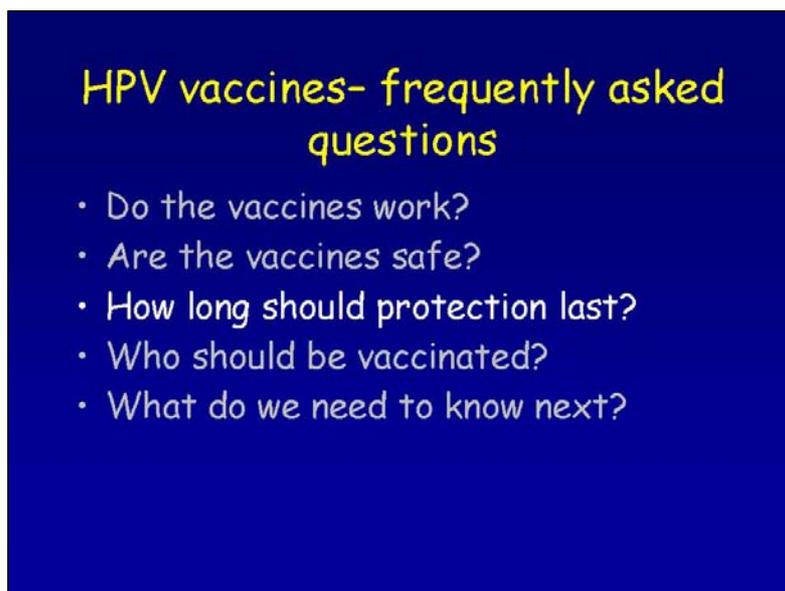


図-21

〈図-21〉 次はワクチンの効果がどのくらい持続するかについてお話します。

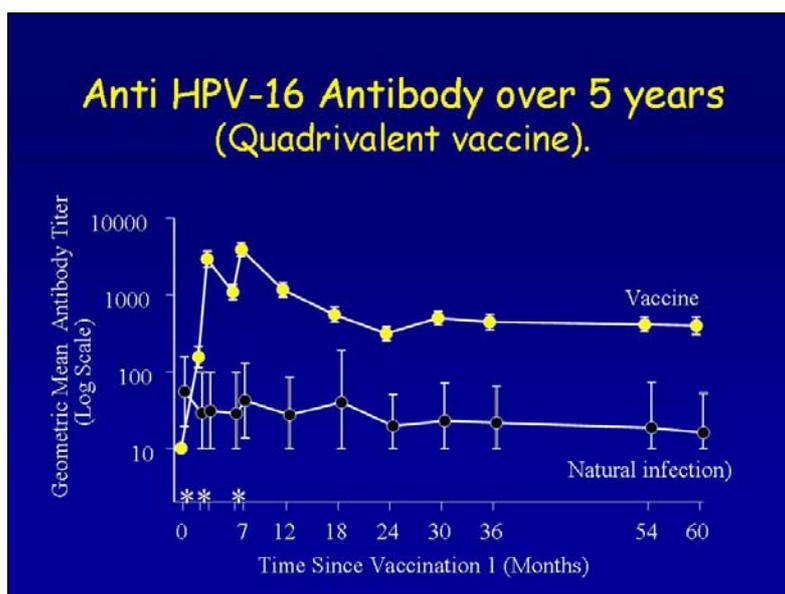


図-22 ワクチン接種後の抗体力価レベルの推移

〈図-22〉 ウイルス感染に対して働く人体の防御機構についてはまだ完全に解明されていませんが、抗体が防御の主体であることについてはほぼ確証が得られています。従って抗体を基準に測定するならば、黄色の丸で表されたワクチン接種により誘発される抗体力価は接種直後に最も高くなっています。接種後の2年間に力価のレベルは十分の一程度まで急激に下がっていきませんが、その後横ばいとなり、それ以上減少する兆候は見られません。どうしてこうなるのかは詳しくわかっていませんが、最低限言えることは、ワクチンを接種した場合、ワクチンを接種しない自然感染の場合に比べて抗体の反応レベルは、少なくとも5年間は自然状態の基準レベルよりも高

く推移するということです。あらゆる実証データから総合的に見れば、この免疫レベルは女性の生涯を通じて持続するものと考えてかまわないでしょう。今後さらに精査を進める必要はありますが、ワクチンには長期的効果を期待してよいと思います。

(4) HPV 感染疾患の予防に向けた展望

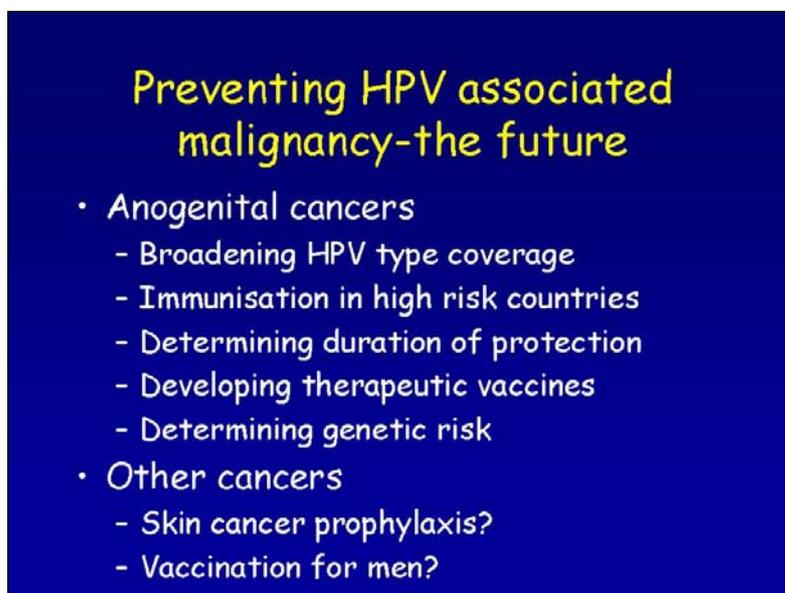


図-23

〈図-23〉 HPV 感染疾患の予防に関して今後克服すべき課題はいくつもあります。そのひとつは、ワクチンが効く HPV のタイプを増やして他の HPV 感染症にも対応することです。また医療資源の不足している途上国に予防ワクチンを普及させることも重要です。

さらには、抗体の正確な免疫持続期間はどのくらいか、予防ワクチンに加えて治療用ワクチンを開発できないか、どうすれば HPV 感染がんにかかりやすい人を正確に特定し、より効果的に免疫療法を受けさせられるか、皮膚がんなど他の HPV 感染がんの予防ワクチンは開発できないか—これらの課題への取り組みも重要です。それぞれについて、もう少し詳しくお話してみます。

新型予防ワクチンの開発

Protection against non vaccine HPV types in HPV naïve women

HPV type	Efficacy for prevention of 12 month persistent Infection	
	Bivalent	Quadrivalent
HPV-31	79.4% (66.1 to 88.1)	40.3% (13.9 -59.0)
HPV-31, -33, -45, -52, or -58	24.4% (10.0 to 36.5)	25.0% (5.0 - 40.9)
All non-vaccine A7 and A9 species	28.4% (19.8 to 36.1)	21.9 (0.6 to 38.8)

Presented at 25th IPV Meeting Malmo 2009; Paavonen et al Lancet 374, 301-316 (2009)

図-24 非対象 HPV タイプに対する部分的防御効果

〈図-24〉 子宮頸がん予防ワクチンの接種者のデータが強く示唆するところによれば、このワクチンは、ワクチンが対象としていないタイプの HPV に対しても一定の交差防御効果を持ち、そうした対象外 HPV に対して部分的な防御効果を発揮しています。もちろん既にお話したように、ワクチンの防御効果は絶対的なものではなく、だからこそ継続的なスクリーニング検査が大切なことになりはなりません。現在、数種の HPV を付加した新型予防ワクチンの開発が進んでおり、初期段階の治験を実施中です。

途上国へのワクチン普及

Preventing HPV associated malignancy-the future

- Anogenital cancers
 - Broadening HPV type coverage
 - Immunisation in high risk countries
 - Determining duration of protection
 - Developing therapeutic vaccines
 - Determining genetic risk
- Other cancers
 - Vaccination for men?
 - Skin cancer prophylaxis?

図-25

〈図-25〉 私たち研究者は HPV 感染のハイリスク国での免疫に関する研究を精力的に進めています。予防ワクチンを必要な場所に届ける上で最重要の課題のひとつが、ワクチンを導入する医療資源を持たない途上各国でのワクチンの普及にあるからです。

Vaccine deployment

- **Licenced in over 100 countries**
 - Mostly for males and females 12-25
 - USA, Malaysia, Canada - females only
- **Government sponsored universal immunisation programs (routine + catch-up) in:**
 - Australia (Quadrivalent)
 - (Girls 12 + 12-25) Commenced April 2007 through schools and GPs - 80% coverage in schools in most states
 - Germany, Italy, France (Q), Canada(Q), Great Britain (B) (Girls 11-13 + 13-18) - to commence in 2009
- **Developing world initiatives**
 - Gates Foundation, Merck/GSK, WHO collaborating on delivery to countries with GDP < US\$1000
 - Field trials - delivery strategies (eg Vanuatu) underway

図-26 子宮頸がん予防ワクチンは 100 カ国以上で使用認可済み

〈図-26〉 予防ワクチンは現在、世界 100 カ国以上で使用認可が下りています。そのうち一部の国は女性にしかワクチンの使用を認めていませんが、大半の国は男女の別なく使用を認めています。ただ使用認可が下りていても、政府の公的助成がある国は限られています。オーストラリアは政府が助成した最初の国々のひとつで、現在 12 歳から 25 歳の全女性を対象としてワクチン接種を実施しており、既に対象者の 80%への接種実績を持っています。ヨーロッパのほとんどの国々、カナダ、アメリカ、中南米の一部でも同様の助成プログラムが実施されています。問題となるのはワクチンの使用許可をとっていても実際に使用できない発展途上諸国です。

ワクチンのメーカーも、こうした国々でワクチンの普及を推進すべく、無料か、もしくは安価で接種をできるように尽力しています。ビル&メリンダ・ゲイツ財団の協力の下、ほぼすべての途上国にワクチンを配布する計画も進められています。ここでの最大の問題は、持続的かつ効果的にワクチンを接種するプログラムを構築できるかどうかです。予防ワクチンは性行動が盛んになる直前の 12 歳児に接種するよう設計されていますが、現在、そうした若年層を主対象とする接種プログラムは存在していません。

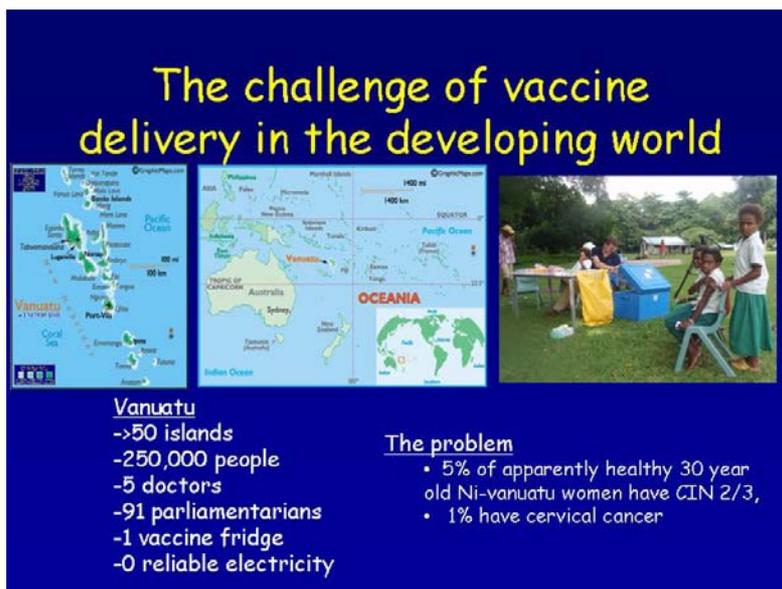


図-27 バヌアツ共和国での現地調査

〈図-27〉 こうした接種プログラムの構築を視野に、現在、南太平洋のバヌアツ共和国とアジアのネパールで現地調査を実施しています。バヌアツは 50 の島に人口 25 万人が暮らす島国で、オーストラリアのブリスベンから空路で 2 時間ほどの距離に位置します。国会議員 91 人に対して医師 5 人、首都ポートヴィラに国唯一のワクチン保冷庫がある、という状況に置かれています。ポートヴィラから一歩出れば、安定した電力はどこにも存在しません。

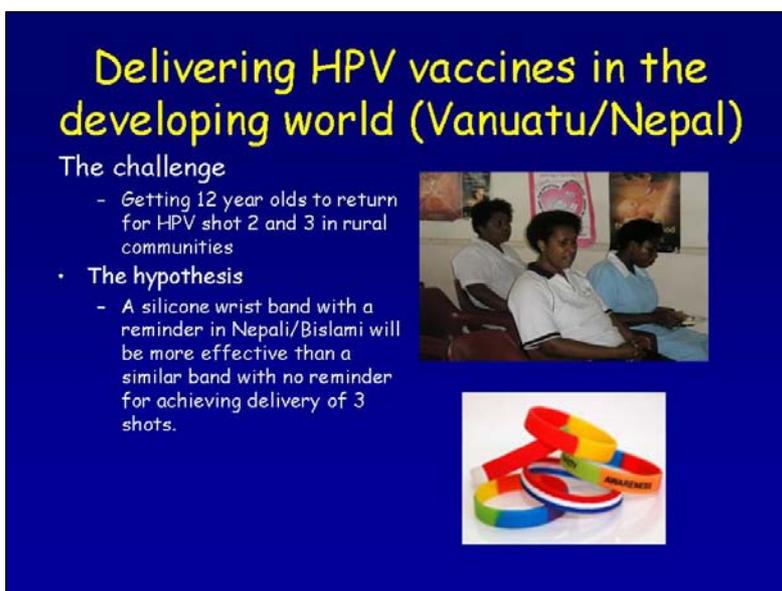


図-28 次回・次々回接種に関する注意書きを印字した腕輪(右下写真)

〈図-28〉 医療的見地から問題なのは、健康そうに見える 30 歳のバヌアツ女性の 5%以上が前がん状態にあり、1%が実際に子宮頸がんを発症した状態で暮らしている事実です。そこで私たちは、この国の 12 歳の少女たちにワクチン接種を行う試みを計画しました。接種は都合 3 回行わないと完全な防御となりませんが、あいにくバヌアツでは 12 歳の少女はたいてい学校を卒業していて、彼女らを一か所に集めるのは容易ではありません。そのため、接種を全部で 3 回受けるよう注

意書きしたシリコン製の腕輪（写真の色つきブレスレット）を彼女らに渡し、こちらの狙い通り全員が完全に接種を受けるかどうかを検証しています。この検証作業は現在進行中です。

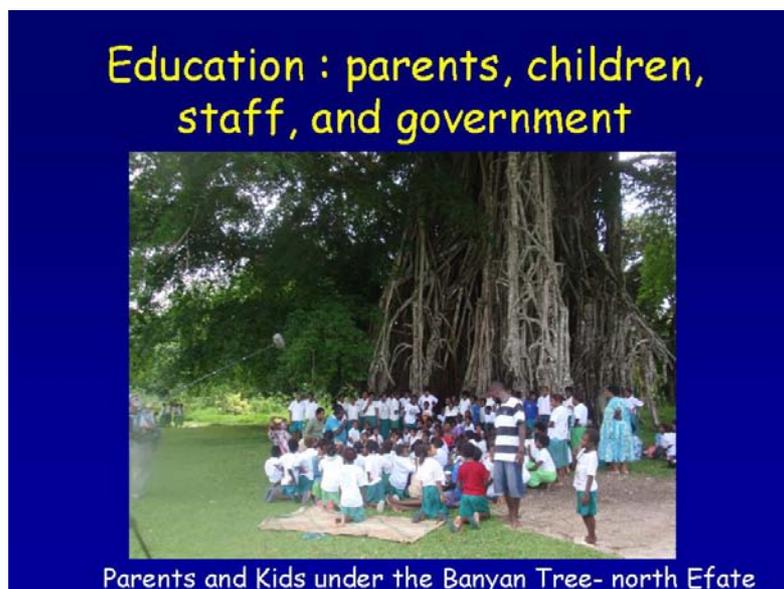


図-29 現地での衛生教育の様子

〈図-29〉 これはエファテ島北部で、バヌアツの子供たちをバンヤンの木の下に集め衛生教育をしているところです。子供たちの後ろには参観に来た親御さんたちが見えます。

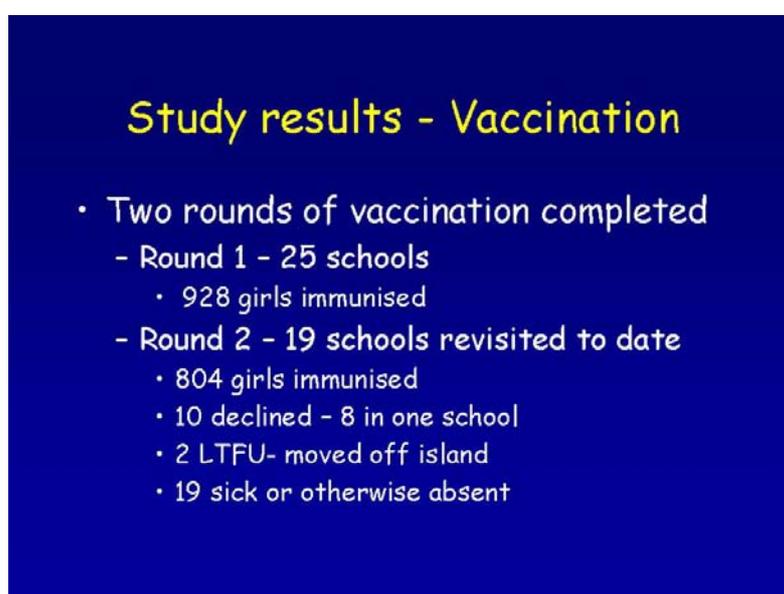


図-30 二回目が完了した予防接種

〈図-30〉 先ほどの予防接種の試みでは、現在2回目の接種が実施されています。1回目は900人以上に接種し、2回目もほぼ完了しています。幸い大きな欠員もなく、1回目の接種を受けたほぼ全員が免疫を獲得しています。2回目の半年後に行う3回目が最も重要ですが、その成果は今年の年末には報告できると思います。

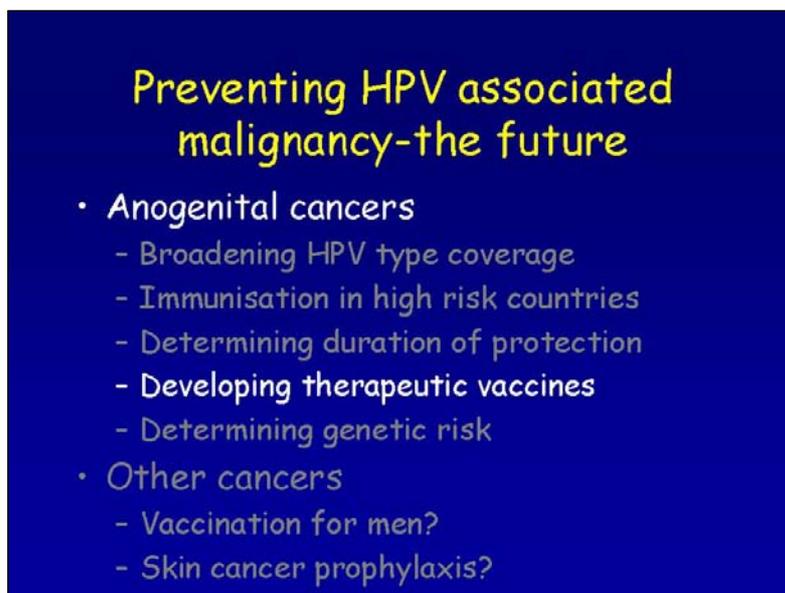


図-31

〈図-31〉 世界には、すでに HPV に感染していて予防ワクチンの恩恵に浴せない人が大勢います。こうした人々を治す治療用ワクチンの開発が、近年の私の重点研究テーマとなっています。

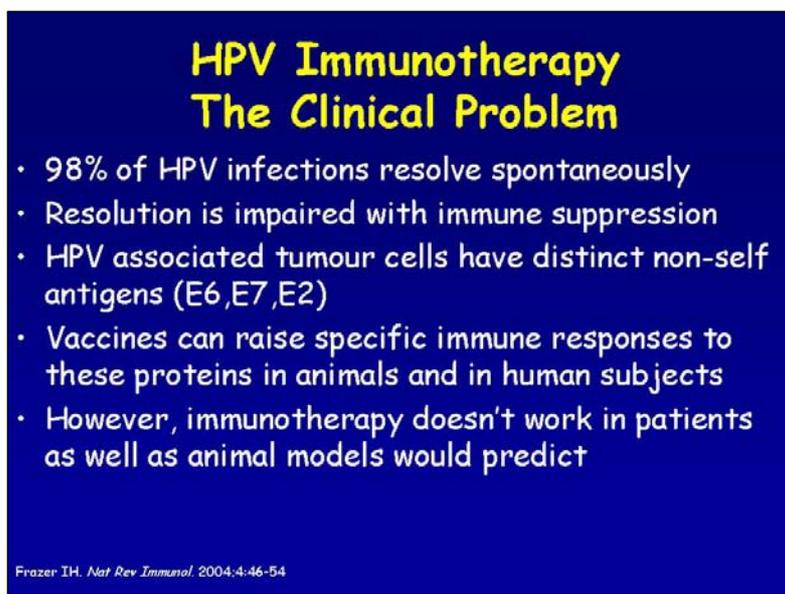


図-32 HPV 免疫療法の問題点
—免疫応答が HPV 抗原に対して期待通りに働かない

〈図-32〉 HPV 感染の大半は自然に解消します。治療用ワクチンを開発する上で大きな障害となるのは、感染者にワクチンを接種して体内で免疫抑制が起こると、この自然解消能力が低下する事実です。HPV ウイルスは感染細胞内で特定のタンパク質を誘発します。人体治験においても、ワクチンはこのタンパク質を抗原と見なし、優れた免疫応答を行うはずですが、しかし人体治験では、動物実験で見られたような免疫応答は得られていません。

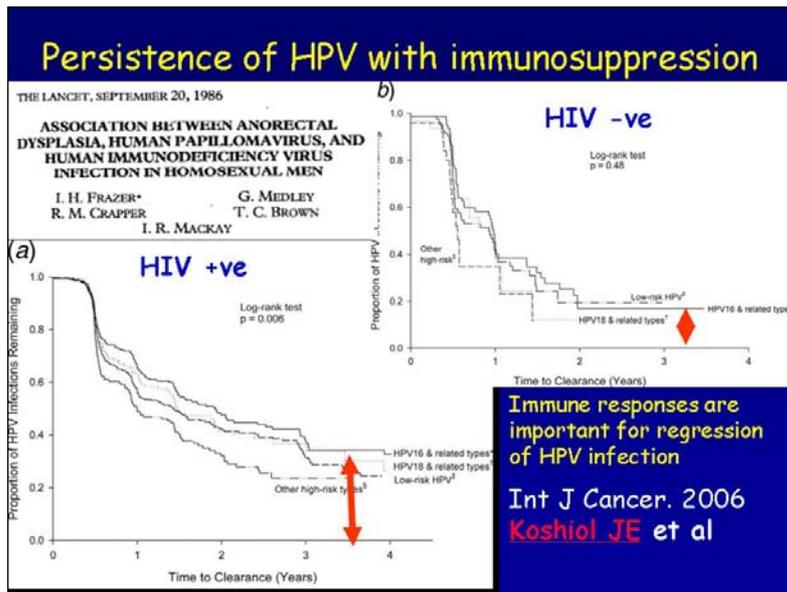


図-33 免疫抑制による持続性 HPV 感染

〈図-33〉 私は数十年前にこの分野の研究を始めましたが、最初のテーマがまさにこのパピローマウイルス感染と免疫抑制の関連を調べる研究でした。私たち研究者は、HIV 感染男性と HPV 感染男性で肛門がんの前がん状態の発症リスクが、免疫抑制によって高まる可能性を指摘しました。その後この指摘は事実認定され、さらには、免疫抑制が実際には感染の解消を妨害していることがわかりました。HIV 非感染者の場合、感染はほとんどの場合解消し、しかも感染の半数は一年以内に解消します。これに対して、HIV 感染者の感染が解消するには HIV 非感染者と比べて平均二倍の時間がかかります。さらに感染が解消しなくても、感染者の免疫系は感染の持続を選好していることが明白に観察されたのです。

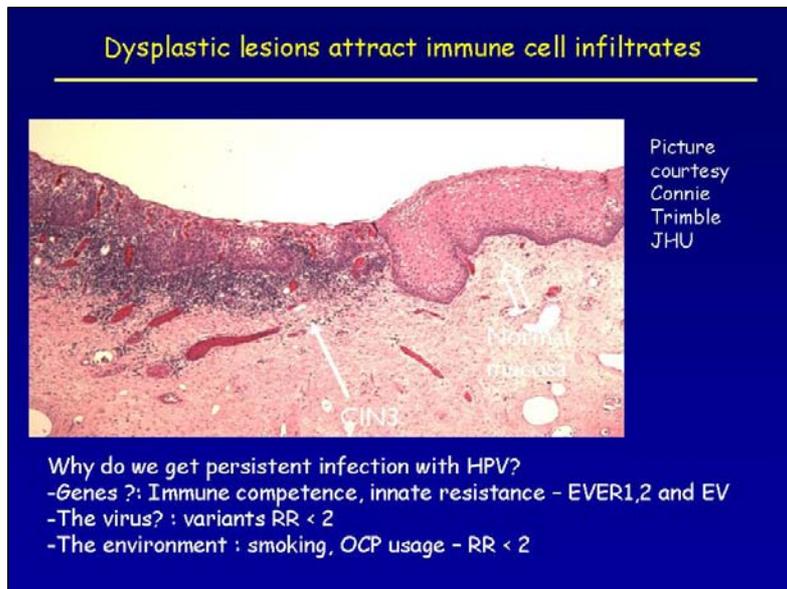
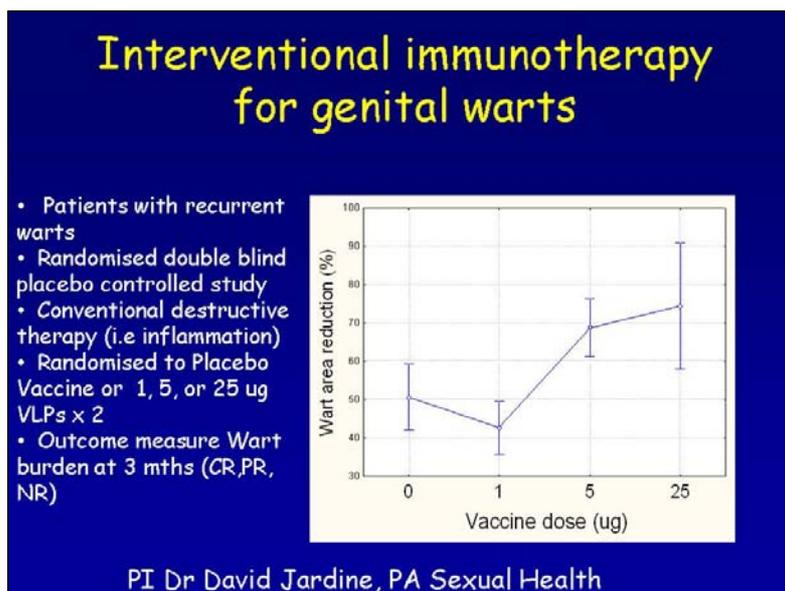


図-34 前がん状態の上皮組織(左側)と正常な組織(右側)

〈図-34〉 この写真はジョンホプキンス大学の Connie Trimble 博士が提供してくれたもので、左側が前がん状態の子宮頸がん部位、右が正常な上皮組織です。前がん状態の子宮頸がん部位の感

染は解消していないにもかかわらず、この部位に大量の免疫細胞が侵入しています。ここで問題になるのは、なぜ一部の人の HPV 感染には免疫が働かず、いつまでも感染が持続するのかという点です。ウイルス自体が原因とは考えられません。ウイルスの配列を調べると、持続性感染を起こしている病変部位でも、起こしていない病変部位でも配列に変わりはないからです。環境が原因とも考えられません。疫学研究でも、持続性感染のリスクを二倍以上高めるような環境因子は発見されていないからです。しかし一部の人は他の人に比べて持続性感染のリスクが高いのは厳然たる事実です。残る可能性は遺伝子的要因しか考えられません。感染者の遺伝的素因（遺伝子の突然変異）が持続性感染を引き起こしている可能性が高いのです。



図－35 免疫療法が持つ持続性感染の解消効果
(性器イボの侵襲的免疫療法と破壊的治療の併用)

〈図－35〉 私たちは、再発性イボの患者に免疫療法を施して持続性感染を解消することができるかどうかを調べました。従来の性器イボの破壊的治療に加えて免疫療法を行い、プラセボを使用したランダム化二重盲検試験を患者に行ったところ、ワクチンを5もしくは25 μ g投与した場合、治験期間中のイボウイルスの解消率が大幅に改善することが実証されました。これは免疫療法が感染の解消に一定の効果を持つ可能性を示唆しています。しかし解消率は100%に届いておらず、まだ未公表の予備的所見であるに留まります。

Preventing HPV associated malignancy-the future

- Anogenital cancers
 - Broadening HPV type coverage
 - Immunisation in high risk countries
 - Determining duration of protection
 - Developing therapeutic vaccines
 - Determining genetic risk
- Other cancers
 - Vaccination for men?
 - Skin cancer prophylaxis?

図-36

Proving "hit and run" causality for universally occurring HPV infections

2% of high risk genital HPVs lead to cervical cancer

- No clear viral cause
- No clear environmental cause (smoking and OCP add RR of <2 given HPV infection)

∴ - **must be genetic?**

図-37 一般的に生じる HPV 感染と突然変異による「奇襲攻撃」の因果関係

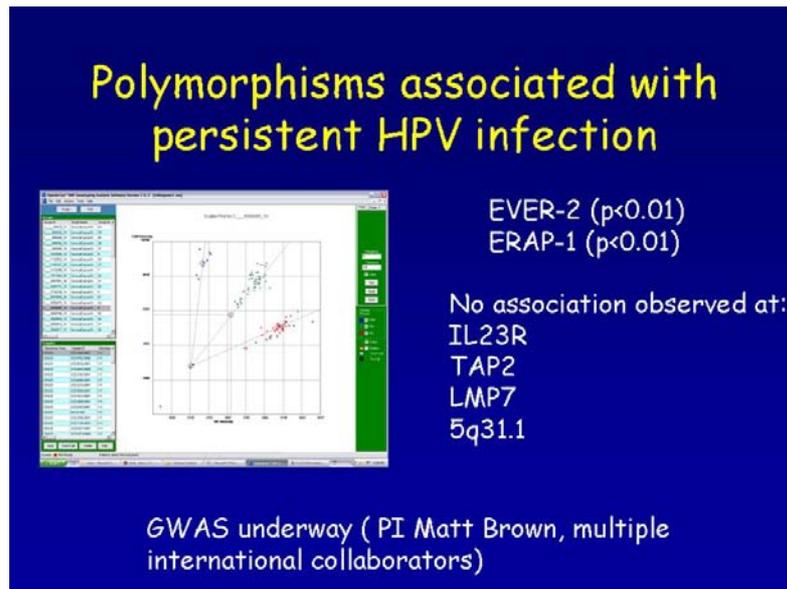
〈図-36〉〈図-37〉 持続性感染に罹りやすく、免疫療法から大きな恩恵を受ける可能性の高い人を特定するために、今私たちは持続性感染を起こした患者の遺伝的素因を調べています。

Cervical Cancer Genetics Project

- 748 CIN2 or CIN3 cases
 - White European self-reported ancestry
 - Either North American or Swedish
- 1245 healthy controls(1958 British Birth Cohort)
 - Typed with Affy540K SNP chip and IlluminaHumHap300 chip
- Where control genotypes not available, these were imputed (12 markers).

図-38 子宮頸がんの遺伝的素因調査

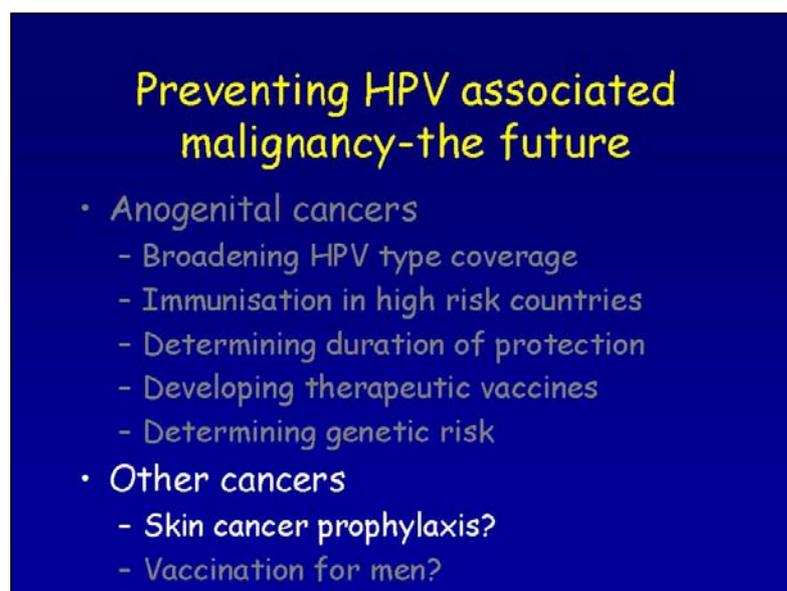
〈図-38〉 調査は、子宮頸に高悪性度の前がん病変を持つ 750 人の女性を選び、これに対する対照患者として健常者をランダムに選んだ上で実施しています。ゲノムワイド関連研究と呼ばれる手法を用いて、彼女らのゲノム遺伝子多型を調べました。



図－39 持続性 HPV 感染に関連する遺伝子多型の調査

〈図－39〉 調査はまだ実施中ですので、ここでは、予備的遺伝子マーカーの一部に、持続性感染に関連する可能性のあるものが見つかった、ということだけ申し上げておきたいと思います。予備的に試験した 12 個の遺伝子のうち、2 個が陽性反応を示しました。そのひとつは EVER2 と呼ばれるタンパク質をコードする遺伝子です。Gerard Orth 博士が数年前に示したように、持続性 HPV 感染はこの遺伝子の不在に関連しています。EVER-2 遺伝子の変異体が HPV 感染の持続リスクを大幅に高めるのです。同様に、小胞体内でペプチドの分解に関わる ERAP1 アミノペプチターゼの遺伝子が持続性 HPV 感染に関連しているようです。現在、ゲノムを構成する各遺伝子を本格的に調査中であり、来年中にも何らかの研究成果を発表できればと考えています。

皮膚がん予防ワクチンの開発



図－40

〈図-40〉 最後に、パピローマウイルス感染が引き起こす皮膚がんの予防についてお話したいと思います。1980年、Harald zur Hausen 博士がパピローマウイルスと子宮頸がんの関連を論じたのとはほぼ時を同じくして、Gerard Orth 博士が皮膚がんの発生についても、少なくともその一部の発生にパピローマウイルスの関与が認められるとの所見を公表しました。

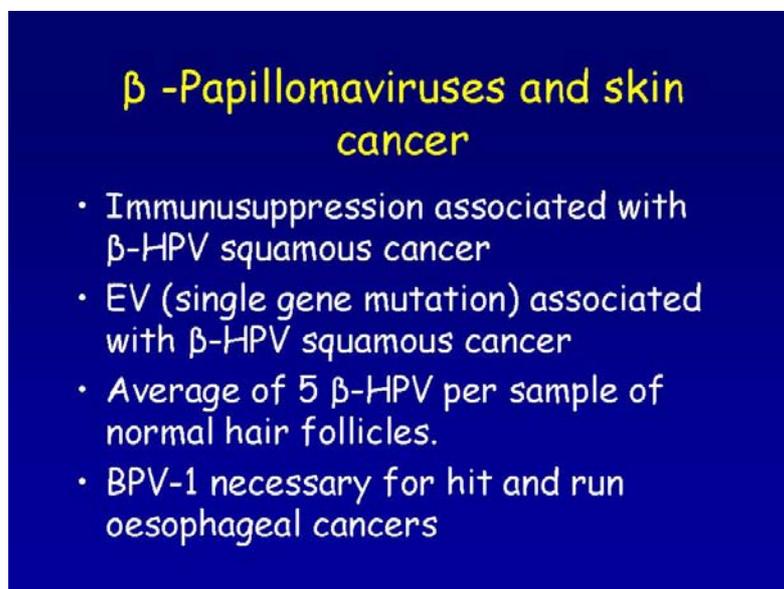


図-41 皮膚がんにはβ属パピローマウイルスが関与

〈図-41〉 皮膚の有棘（ゆうきょく）細胞がんの発症リスクを高める原因として、免疫抑制や、先ほどもお話した EVER2 遺伝子などの、疣贅状表皮発育異常症（EV）遺伝子の突然変異があることは長く知られていました。多くの人の正常な毛包にはβ属のパピローマウイルス数種が寄生しており、誰もがこれらのウイルスにさらされています。しかし皮膚の有棘細胞がんこれらのウイルスが発見されることはめったになく、パピローマウイルスが有棘細胞がんに関与しているとすれば、いわば突発性の「奇襲攻撃」のかたちで関与している可能性が大きいのです。同様のケースは蓄牛の食道がんにも見られます。牛パピローマウイルスが犯人であることはわかっていますが、がん細胞内にウイルスの存在は確認されないのです。

Few human tumors are increased in frequency with immunosuppression

TUMOUR	Relative risk
Lymphoma	8.1
- CNS	>1000
Skin Cancer(squamous)	>1000
- Melanoma	4.2
Kaposi's Sarcoma	>1000
Cancer - Cervix	5.4
Cancer - Vulva	31.6
Cancer - Oesophagus	7.3
Cancer - Stomach	1.3
Cancer - Breast	1.1
Cancer - Prostate	0.5

} HPV associated

Source: ANZ transplant registry reports 1296

図-42 免疫抑制の発がんリスクへの影響(がん種別相対リスク)

〈図-42〉 ヒトの免疫抑制は、HPV の関与する子宮頸がんや外陰がんの発症リスクを高めるだけでなく、皮膚有棘細胞がんの相対リスクを 1,000 倍以上に高めることも既知の事実です。このことは HPV が皮膚がんにも関与している動かぬ証拠と考えられます。

- What would an efficacy trial for HPV vaccination for skin cancer look like?**
- Find a sponsor with \$60bn and a lot of patience
 - Immunise around birth with >20 known β -HPVs (Randomised placebo controlled) - Cohort of perhaps 10,000 babies
 - Wait 60 years!
 - Look for significant reduction in skin cancer

図-43 膨大な費用と時間のかかる皮膚がんワクチンの有効性試験

〈図-43〉 問題は、皮膚がんを引き起こすパピローマウイルスは、子宮頸がんを引き起こすパピローマウイルスと違うタイプであることです。 β 属パピローマウイルスを対象とする新しいワクチンが必要になります。

しかし新しいワクチンの有効性試験もまた困難を極めます。というのも、幼少期にウイルス感染が起こり、成人後期までがんは発症しないとすれば、有効性試験は治験者の生涯にわたって行う必要があります。費用も莫大になりますし、そもそも実現性の低い話です。

Strategy B

- Demonstrate that immune intervention against HPV infection in a high risk group is effective
 - Transplant waiting list before immunosuppression
 - Therapeutic vaccination with HPV 5 or 8 or 20.
 - Wait 5 years and look at skin cancer incidence
- If it works, try prophylaxis

図-44 皮膚がんワクチンの代替治験方法

〈図-44〉 そこで私たちは別の方法を採用することにしました。高リスク患者のグループに HPV 感染に対する免疫療法を施し、その有効性を実証する方法です。私たちが希望する高リスク患者のグループは腎移植を受ける直前の両親です。腎移植後、そうした人には免疫抑制が働き、術後の3年間に皮膚がんを発症する確率が高いからです。調査の基本は、彼らに HPV 5 型、8 型、20 型を対象とした免疫療法を施し、その後5年間の皮膚がん罹患率の推移を見守ります。結果、HPV 起因の皮膚がんの発症が減れば、予防ワクチンの効果を十分証明するものとなります。

Conclusions

Vaccines designed to prevent HPV associated cancer are now available

- Universal immunisation can prevent
 - ~90% of genital warts
 - ~70% of cervical cancer in unscreened populations
 - Most abnormal pap smears in screened populations
- Vaccines are not therapeutic for existing infection
 - administration to pre-teen boys and girls is best
 - cervical cancer screening programs should continue

We can only claim a job well done when these vaccines are available in countries with high incidence and no screening
Immunotherapy will likely require heroic intervention that would not be acceptable for non-malignant disease.

図-45 まとめ

〈図-45〉 最後に今日お話ししたポイントをまとめますと、まずパピローマウイルスの関係するがんはワクチンで予防できるということです。子宮頸がんについては、現時点でも全国的なワクチン接種で予防が可能です。しかし予防ワクチンは既感染者には効かないため、現在、治療用ワクチンの開発を急いでいます。公衆衛生の観点からは性別を問わず10歳未満の児童に予防ワクチンを

接種して HPV に対する免疫を与える方策がベストと考えます。また、予防ワクチンを最も必要としている発展途上各国でのワクチン接種の実施は大きな課題です。

免疫療法に関しては、通常医療の一部として免疫療法による HPV 感染対策を行うことは、前がん状態の疾病に対する医療活動としては非常に思い切った医療介入とならざるを得ません。ただし、免疫療法は、皮膚がん予防ワクチンの治験における原理的証明手段としては有効な方策であると言えます。

子宮頸がんや皮膚がん以外のウイルス起因性のがんについても、同様の方策によって免疫を通じた有効な予防を実施していく必要があります。

ご静聴ありがとうございました。

〈MEMO〉

- このレポートは本田財団のホームページに掲載されております。
講演録を私的以外に使用される場合は、事前に当財団の許可を得てください。



財団法人 本田財団
HONDA FOUNDATION

発行責任者 原田 洋一
Editor in chief Yoichi Harada

104-0028 東京都中央区八重洲 2-6-20 ホンダ八重洲ビル
Tel. 03-3274-5125 Fax. 03-3274-5103
6-20, Yaesu 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-0028 Japan
Tel. +81 3 3274-5125 Fax. +81 3 3274-5103

<http://www.hondafoundation.jp>