

ヒトパピローマウイルス（HPV）と口腔疾患

愛知学院大学歯学部病理学講座教授

前田 初彦

●がんになる可能性があるヒトパピローマウイルス感染●

ヒトパピローマウイルスは、パピローマウイルスの一種です。パピローマウイルスは、ヒトをはじめ脊椎動物に広く分布していて、腫瘍を形成する一群の小型DNAウイルスです。

まず最初に、ヒトパピローマウイルスの発見の経緯を話します。

ヒトの皮膚にみられる疣贅（簡単にいいますとイボ）が、伝染性の良性腫瘍であることは早くから知られていました。パピローマウイルスについての本格的な研究は、アメリカの微生物学者R. E. Shopeが、北米に生息するワタオウサギの皮膚にできる腫瘍に興味をもったことによります。

このきっかけは、アイオワ州のハンターから「角の生えたウサギ」の話を聞いたことによります。Shopeは、そのハンターに同行して4日間狩りをしましたが、角の生えたウサギを得ることはできませんでした。そこで、「もしウサギの角が得られたら、私のところに送ってくれないか」と頼み、1羽につき5ドルの懸賞金を出す約束をしたところ、1週間後に送られてきました。このウサギの角を調べるとパピローマ（乳頭腫）でした。この組織から、1933年にパピローマウイルスを発見したのです。これは、哺乳動物で初めて発見された癌ウイルスです。

その後、電子顕微鏡の開発によりウイルスの形態を詳細に観察できるようになり、1949年にヒトパピローマウイルス粒子が皮膚の疣贅で確認されます。さらに、1980年代に入ると事情は一変して、組換えDNA技術が導入されて一気に研究が進みました。1983年には、ドイツのがん研究所のH. zur Hausenらにより、子宮頸がん組織からヒトパピローマウイルスの16型および18型が見つかり、子宮頸がんの原因として研究がさらに進みました。

このヒトパピローマウイルスは、極めて多様性に富む集団をなしており、そのなかには前がん病変やがん化に関連する、いわゆる悪性型のウイルスが含まれることがわかり、ヒトのがん研究に大きなインパクトを与えました。これにより、ヒトパピローマウイルスは新たなヒトがんウイルスとして注目されるようになりました。こうして、ヒトパピローマウイルス感染による病変は婦人科、皮膚科領域ばかりではなく、口腔・消化器、泌尿器領域に及ぶことがわかってきました。1980年から90年半ばの短期間にヒトパピローマウイルスの新しい型の発見ラッシュが起り、現在では100種以上の型が報告されています。

ヒトパピローマウイルスには皮膚型と粘膜型があり、そのなかでさらに良性型と悪性型に分けられています。良性型は疣贅を形成し、悪性型はがんを発生させます。感染経路は、

接触感染だと考えられています。ヒトパピローマウイルスは、子宮頸がんから90%検出され、頭頸部、外陰部などの扁平上皮がんからも検出されます。さらに、組織学的に正常な組織からも検出されています。

口腔領域におけるヒトパピローマウイルス感染について話しますと、白板症、口腔乳頭腫、尋常性疣贅、focal epithelial hyperplasiaなどの良性病変の発生に、また、口腔領域で最も多い悪性病変である扁平上皮がんの発生にヒトパピローマウイルスの関与が現在多く報告されています。

ここで注意しなくてはならないことがあります。子宮頸部においても口腔領域においてもですが、ヒトパピローマウイルスが感染すれば全てががんになるわけではありません。長い持続感染の後にがんになりやすいということです。がん化の一つの要因と考えて下さい。ですから、子宮頸がん検診において、ヒトパピローマウイルスの感染が見つかった患者さんにおいては、がんのハイリスクグループとしての経過観察が必要であるということになります。この子宮頸がんを起こすヒトパピローマウイルスの型は悪性型の16、18であることがわかっています。口腔領域の扁平上皮がんでも同様にこれらの型が検出されます。

どうしてヒトパピローマウイルスが悪性化を起こすかというと、このウイルスが感染すると、細胞内の“がん化抑制因子”の働きを阻害してしまいます。そのため、その細胞は抑制がないので、自由に異常分裂を続けられるようになり、不死化してしまい、その異常増殖の結果、がんへと発展していくのです。

もう少し病理学的に言いますと、ヒトパピローマウイルスの八つの遺伝子のなかには、E6、E7遺伝子があり、これらが、癌抑制遺伝子産物であるp53タンパク質やRbタンパク質と結合することにより、異常な細胞をアポトーシスにより排除する機能を阻止してしまい、細胞が異常増殖してがん化するということです。

●口腔ケアを行うことでヒトパピローマウイルス感染を減少させる●

ヒトパピローマウイルスは、正常な口腔粘膜でも検出されます。我々は、愛知県における口腔領域のヒトパピローマウイルスの感染率を調べた結果、37.9%のヒトに感染が認められることを報告しました。また、アジア諸国でも調査しましたが、モンゴルにおいても同様に33.1%のヒトに感染がみられました。これらの感染で最も多い型は16でした。これは、アジア諸国において、口腔領域におけるヒトパピローマウイルス感染は、比較的多いことを示しています。最新の研究では、口腔はヒトパピローマウイルスのリザーバー（貯蔵庫）であり、特に歯肉接合上皮がその役目を果たしていることが報告されています。

そこで我々は、口腔衛生状態とヒトパピローマウイルス感染の関係を調べるために、老人健康施設での要介護認定を受けている患者さんのヒトパピローマウイルス感染を調べました。この調査では、看護師により口腔ケアを受けている患者さんと比較して、口腔ケアを受けていない患者さんでは、ヒトパピローマウイルス感染率は高いことがわかりました。

また、別の研究では高校生のヒトパピローマウイルス感染率を1年から3年まで経時的に調査しました。その結果、口腔衛生状態の改善により、口腔領域のヒトパピローマウイルス感染が減少することが判明しました。このことは、ヒトパピローマウイルス感染に関連した粘膜疾患の予防に口腔ケアが有効な一つの方法であることが考えられました。

ここで、どうして子宮頸部や口腔領域にヒトパピローマウイルス感染が多いかという疑問がでてきます。これは非常に難しい問題ですが、一つは両者とも粘膜に傷ができやすい環境であることがあげられます。ヒトパピローマウイルスは、上皮の基底細胞にのみ感染することができます。基底細胞に感染するためには、表層の硬い角化層を突き破る必要があります。粘膜に傷ができやすい環境では、この基底細胞への感染が容易であると考えられます。子宮頸部と口腔領域はよく似た環境であることが、ヒトパピローマウイルスの感染のしやすさに関与していると思われます。

パピローマウイルスによるがんはワクチンによる予防が可能で、抗ウイルス薬の開発により治療することができるという希望があります。我々はこの点に注目して、DNAワクチンの開発・作成を行ってきました。

DNAワクチンとは、病原体の遺伝子の一部を含む合成DNAをプラスミドと呼ばれる環状の遺伝子にあらかじめ組み込んでおいて、注射などで体内に入れて細胞内で病原体のたんぱく質の一部をつくらせ、免疫反応を起こさせる新しいワクチンです。DNAワクチンは、安価で病原性が少なく、作成が簡単で安定性が高いという特徴を持っています。

現在、2007年9月に「サーバリクス」、12月に「ガーダシル」が申請されています。これらの効果についてはいろいろ言われていますが、予防に関してのみ有効であり、既に感染している場合には有効ではなく、もちろんがん治療には使用できないとのことです。我々は、将来的にはがん治療に使用できるDNAワクチンが開発できると期待して研究しています。

ヒトでのDNAワクチンの使用においては、免疫を効率良く我々の体の中で作るために、その投与方法が非常に重要であることが言われています。我々も、ドラッグデリバリーシステムの開発を現在進めており、将来的には、口腔粘膜への塗布による投与、もしくは食べるワクチンなどの開発が有用と考えています。

最後にまとめますと、口腔領域では、白板症、扁平上皮がんなどの口腔粘膜疾患にヒトパピローマウイルスが関与しています。また、口腔ケアを行うことにより、その感染が少なくなることがわかってきています。今後、我々、歯科医が果たす役割は非常に大きいと考えます。

(生涯研修コード 030601)

◆番組1タイトル(1研修コード)の研修で、日本歯科医師会生涯研修の1単位を取得できます。詳しくは日本歯科医師会へ。