

〈7〉 子宮頸癌前癌病変に対する乳酸菌を利用した治療的ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの開発に関する基礎的・臨床的研究

東京大学大学院医学系研究科産科婦人科学 川名 敬

子宮頸癌の原因がヒトパピローマウイルス(以下 HPV)であることが明らかとなり、近年、感染予防の HPV ワクチンが使用できるようになってきた。しかし、現存の HPV ワクチンでは、子宮頸癌の 60-70%しか予防できない。また既感染者や有病者には治療効果がない。本研究では、子宮頸癌前癌病変(CIN2-3)に対する治療を目的とした HPV 治療ワクチンの開発を目指した。

これまでの HPV 治療ワクチン開発では全身性免疫を誘導し、末梢血中の HPV 特異的細胞傷害性 T 細胞(以下 CTL)の誘導を指標にしてきたが、子宮頸部病変に対する確実な臨床効果は得られなかった。CIN2-3 は粘膜内病変であることから、粘膜免疫に注目した。子宮頸部粘膜中の抗 HPV-CTL を指標にするアッセイ系を開発し、粘膜免疫へのアプローチとして乳酸菌を利用した経口接種ワクチンを開発した。

子宮頸部から採取された擦過細胞内に含まれるリンパ球(以下子宮頸部リンパ球)は、50-70%が腸管粘膜由来であることを発見した。CIN2-3 患者においては HPV の癌蛋白質である E7 に対する CTL を ELISPOT 法によって検出する系を樹立した。CIN2-3 患者のうち、自然退縮した症例では、根治治療を要した症例と比べて、子宮頸部リンパ球の抗 E7-CTL 数が有意に高値を示した。この結果から、粘膜免疫は高感度に CIN2-3 の病状を把握できるバイオマーカーであることを見出した。

Lactobacillus casei 株に HPV16 型の E7 蛋白質を発現させた乳酸菌 HPV ワクチン(以下 LacE7)をマウスに経口投与したところ、腸管粘膜に抗 E7-CTL が誘導された。これは筋注・皮下注接種よりも優位であった。前述の腸管粘膜から子宮頸部粘膜に粘膜リンパ球がホーミングすることから、子宮頸部病変に作用すると考えた。LacE7 を GMP 製造した製剤を作製し、現在、当該施設で臨床試験を実施しているが、4 例投与し、明らかな因果関係のある有害事象は認めていない。子宮頸部リンパ球に抗 E7-CTL が誘導されることが確認された。臨床的有効性は明らかではない。dose-escalation をしながら、試験継続中である。

参考文献

1. Adachi K, Kawana K, Yokoyama T, Fujii T, Tomio A, Miura S, Tomio K, Kojima S, Oda K, Sewaki T, Yasugi T, Kozuma S, Taketani Y. Oral immunization with *Lactobacillus casei* vaccine expressing human papillomavirus (HPV) type 16 E7 is an effective strategy to induce mucosal cytotoxic lymphocyte against HPV16 E7. Vaccine, Feb 16th: E-pub, 2010.
2. Kawana K, Yasugi T, Taketani Y. Human papillomavirus vaccines: current issues and future: Review. Indian J Med Res, 130: 341-347, 2009.
3. Sato H, Kusumoto-Matsuo R, Ishii Y, Mori S, Nakahara T, Shinkai-Ouchi F, Kawana K, Fujii T, Taketani Y, Kanda T, Kukimoto I. Identification of nucleolin as a protein that binds to human papillomavirus type 16 DNA. Biochem Biophys Res Commun, 387: 525-530, 2009.

4. Iwasawa Y, Fujii T, Nagamatsu T, Kawana K, Okudaira S, Miura S, Matsumoto J, Tomio A, Hyodo H, Yamashita T, Oda K, Kozuma S, Aoki J, Yatomi Y, Taketani Y. Expression of autotaxin, an ectoenzyme that produces lysophosphatidic acid, in human placenta. *Am J Reprod Immunol*, 62: 90-95, 2009.
5. Shoji K, Oda K, Nakagawa S, Hosokawa S, Nagae G, Uehara Y, Sone K, Miyamoto Y, Hiraiki H, Hiraiki-Wada O, Nei T, Kawana K, Kuramoto H, Aburatani H, Yano T, Taketani Y. The oncogenic mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in endometrial carcinomas. *Br J Cancer*, 101: 145-148, 2009.
6. Huang Z, Hyodo H, Fujii T, Nagamatsu T, Matsumoto J, Kawana K, Yamashita T, Yasugi T, Kozuma S, Taketani Y. Effect of progesterone on HLA-E gene expression in JEG-3 choriocarcinoma cell line. *Am J Reprod Immunol*, 61: 221-226, 2009.