

我が国のHPV感染と子宮頸部発がんに関する 臨床疫学的・免疫学的研究

Clinicoepidemiological and immunological study of HPV infection and cervical carcinogenesis in Japan

昭和医科大学医学部 産婦人科学講座 教授 松本 光司

要 約

子宮頸がんはヒトパピローマウイルス（HPV：human papillomavirus）の持続感染に起因する代表的なウイルス発がんであり、我が国においても若年女性を中心に依然として重要な課題となっている。本研究は、HPV感染から前がん病変、浸潤がんに至る自然史に影響を及ぼす臨床疫学的・免疫学的因子を多角的に解析し、我が国における発がんリスク層別化と予防戦略の最適化を目指した。前向きコホート研究により、特定のHPV型、ヒト白血球型抗原（Human Leukocyte Antigen; HLA）クラスIIアレル、喫煙などが前がん病変の進展・消退に与える影響を明らかにし、発がん過程における宿主免疫の重要性を示した。また、HPV16型変異とHLAとの相互作用を解析し、ウイルスの免疫逃避機構の一端を解明した。さらに、多施設共同研究MINTスタディにより、我が国におけるHPVワクチンの実地効果を検証し、若年世代で子宮頸がんに対するワクチン効果を示した。加えて、E7を標的とした治療ワクチン研究では、皮膚移植モデルを用いてE7が免疫学的に特殊な抗原であることを示し、細胞傷害性T細胞の増幅と持続的活性化を組み合わせた併用免疫療法の有効性を提唱した。本研究は、疫学・免疫学・臨床研究を統合し、日本における子宮頸がん制御戦略の科学的基盤を提示するものである。

はじめに

世界では毎年、20～39歳の若年女性を中心に約60万人が子宮頸がん罹患し、約34万人が死亡している。これはリプロダクティブ・ヘルス／ライツの観点から深刻な課題である。我が国でも毎年約1万人が子宮頸がん罹患し、約3,000人が死亡している。2000年以降、本邦では患者数・死亡率とも増加しており、近年は出産の高齢化と子宮頸がんの若年化により、出産年齢と子宮頸がん罹患年齢のピークが重なりつつある。いわゆる「マザーキラー」とも呼ばれる子宮頸がんは、リプロダクティブエイジの若年女性にとって大きな脅威となっている。

子宮頸がんはヒトパピローマウイルス（HPV：human papillomavirus）の持続感染により生じるウイルス発がんである。1983年にドイツのzur HausenらがHPV16型DNAを子宮頸がん病変から分離して以降30年余りでHPVと子宮頸がんに関する疫学・分子生物学研究は飛躍的に進展した。子宮頸がん病変からは極めて高率（95%以上）にHPV DNAが検出

され、HPVがコードする発がん蛋白E6/E7の機能など、発がんの分子機構も解明されてきた。子宮頸がん発生の自然史は、HPV持続感染→軽度前がん病変 [low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) / cervical intraepithelial neoplasia grade 1 (CIN1)] の発生→軽度前がん病変の持続→高度前がん病変 [high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) / CIN2-3] への進展→浸潤がんへの進展という多段階過程として理解されている。

本稿では、HPV感染から子宮頸部発がんに至る自然史に影響を及ぼす臨床疫学的・免疫学的因子に関する研究成果、ならびに本邦におけるHPVワクチンの有効性評価データについて報告する。なお、これらの研究は当該施設の倫理審査委員会の承認のもとで実施された。

HPV感染の疫学

HPVは正二十面体キャプシドに包まれた小型（直径50-60 nm）のウイルスで、ゲノムは約8,000塩基対

の二本鎖DNAである。ゲノムDNAの相同性により型分類され、現在200以上の型が同定されている。皮膚に感染して良性疣贅の原因となるもの（1型、2型など）、粘膜に感染して尖圭コンジローマ（外陰部疣贅）の原因となるもの（6型、11型）、子宮頸がんの原因となるもの（16型、18型、31型、33型、52型、58型など）など、型により感染部位と関連疾患は異なる。

細胞診正常女性1,517例の解析において子宮頸部HPV DNA陽性率は全体では23%であったが、10代後半では36%、20代でも29%と高く、我が国でも若年女性を中心に不顕性感染が少なくないことを示した（図1）¹。閉経前後に再び上昇する「第二のピーク」は、多くの海外研究でも確認されており、加齢による免疫機能低下に伴う潜伏感染の再活性化やエストロゲン低下による腔上皮バリア機能・局所免疫の変化が原因と推定されている。

バキュロウイルスベクター／夜盗蛾細胞発現系でHPV主要キャプシド蛋白L1を大量発現させて得られるウイルス様粒子（VLP：virus-like particle, 図2）を抗原とする抗体測定系（ELISA）により、感染に

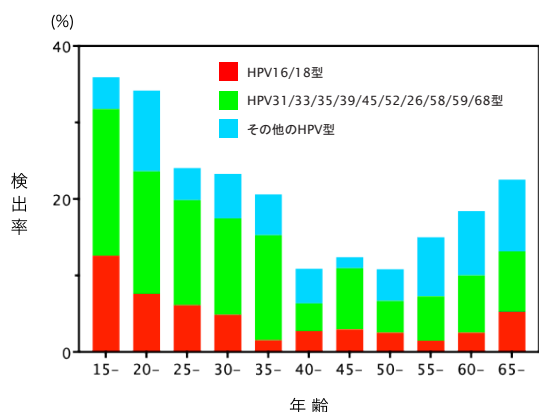
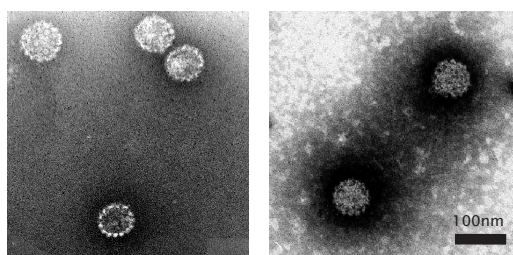


図1 日本人女性（子宮頸部細胞診正常）における年齢別HPV陽性率 文献1より作図



HPV16 L1-VLP (x200,000)

HPV18 L1-VLP (x200,000)

図2 HPV16/18型ウイルス様粒子（VLP）の電子顕微鏡像

よって惹起される血清中抗L1抗体をほぼ型特異的にモニターできる²。性交パートナー数が多い女性ほど複数型抗体保有割合が増加することから、HPVが性交渉で伝播すること、複数型抗体保有が交差反応ではなく複数型感染の結果であることが示唆される。複数型に対する抗体を保有するCIN患者の存在は、ある型の感染で得られた獲得免疫が別の型の感染に対する予防免疫としては十分に機能しない可能性を示す。HPV16/52/58のいずれかに対する抗体は健康女性でも30%が保有していた。血清疫学からも、HPV感染が日本人において広く蔓延していることが示唆される。

HPVタイプと発がんリスク

子宮頸がんから検出されるHPV型の分布は国や地域によって大きく異なる（図3）^{3,4}。このことはHPV型別の発がん/進展リスクが国や地域によって異なり、日本独自の解析が必要であることを意味する。図4に子宮頸部病変の進展に伴うHPVタイプ別検出

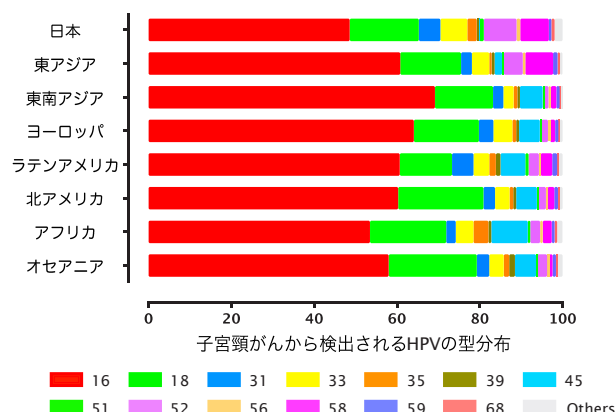


図3 子宮頸がんから検出されるHPV型の国/地域別分布 文献3, 4より作図

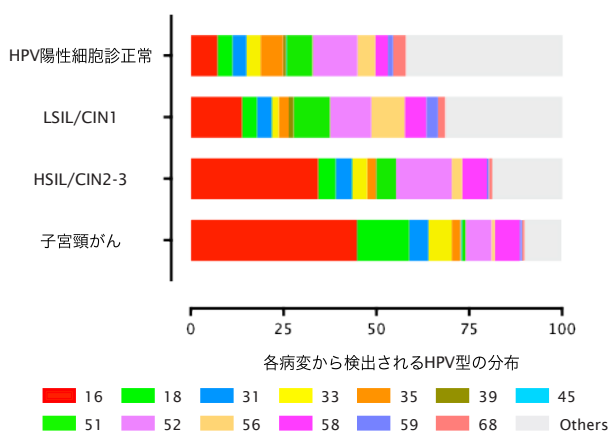


図4 日本人女性の子宮頸部病変から検出されるHPV型の分布 文献3より作図

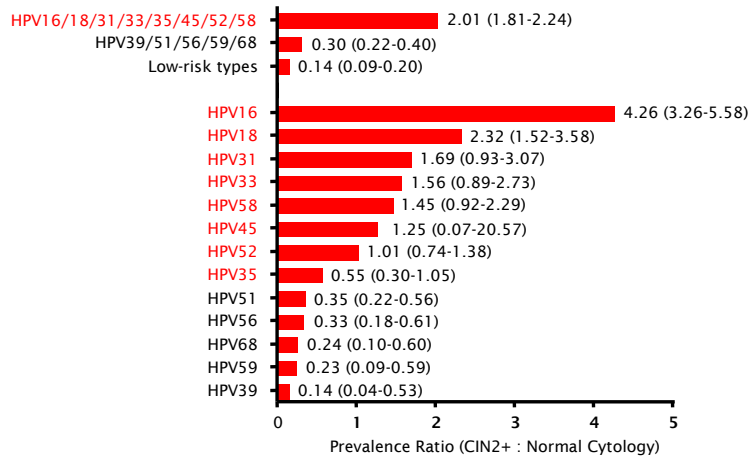
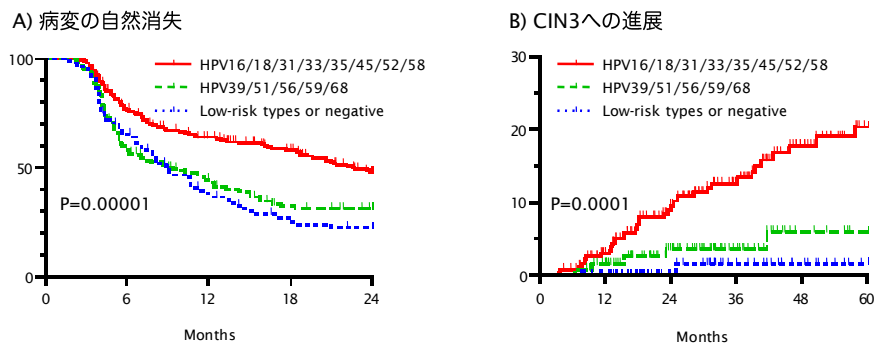


図5 HPV型と子宮頸がん/高度前がん病変への相対的進展リスク (95%信頼区間) 文献3より作図



	2年以内の消失率 (%)	消失までの時間 (月, 中央値)	5年以内の進展 (%)	ハザード比 (95%信頼区間)
HPV16/18/31/33/35/45/52/58	51.6%	22.7 m	20.5%	12.0 (1.64-88.3)
HPV39/51/56/59/68	68.7%	9.4 m	6.0%	4.04 (0.47-34.7)
その他のHPV型	77.4%	9.0 m	1.7%	1.00 (reference)

図6 HPV型とCIN1/2病変の自然消失 (A) および CIN3への進展 (B) との関係 文献5より改変

頻度を示した。細胞診正常かつHPV陽性女性では多様なHPVタイプがほぼ同頻度で検出されるのに対し、病変の進行に伴い特定の型の割合が増加することがわかる。そこで病変別検出頻度から、HPVタイプ別のHSIL/CIN2-3以上への進展リスクを算出したものが図5である³。病変進行に伴い、HPV16型は4.26倍、18型は2.32倍に増加することが示された。これにより、日本ではハイリスク13タイプのうち、とくにHPV16、18、31、33、35、45、52、58の8タイプが高リスク群と考えられ、実際にこれら8タイプが子宮頸がんから検出されるHPVの大部分を占める。HPV45型は我が国では検出頻度が比較的低いが、海外では16型、18型に次いで3番目に多く検出される型であり、検出時には高リスクと評価すべきである。

これらの横断的知見を前向き研究で検証するた

め、軽度前がん病変患者570例（平均追跡期間39か月）を対象とする多施設共同コホート研究を実施した⁵。観察期間中に46例がCIN3へ進展し、361例が自然消退した。横断研究同様、前述の8タイプ陽性例ではLSILの自然消失率が有意に低く（ $P < 0.0001$ ）、CIN3進展率が有意に高かった（ $P = 0.0001$ ）（図6）。CIN2が5年以内にCIN3へ進展する確率は8タイプ陽性例で40%、それ以外では8%であった。同様にCIN1が5年以内にCIN3へ進展するリスクは、8タイプ陽性例16%、それ以外3%であった。これらの結果を受け、日本の産婦人科診療ガイドラインでは、CIN1/2患者のフォローアップでHPVタイプ検査を実施する場合、HPV16、18、31、33、35、45、52、58のいずれか陽性例とそれ以外を区別して管理することが推奨されている。本研究成果に基づきHPVタイプ

ング検査は保険収載され、日常診療で活用されている。

HPV16ゲノム変異と発がんリスク

HPV型により発がんリスクが異なることは前述したが、塩基配列が2%未満しか異ならないvariant間でも発がんリスクが異なることが、スウェーデンの研究グループにより初めて報告された。HPV16では、E6蛋白83番目のアミノ酸がロイシン (L) からバリン (V) に置換したL83V variantで発がんリスクが高いとされた。しかし、その後の研究で、HPV16 variantの発がんリスクは地域・民族により大きく異なることが明らかとなった。

我が国では、欧米でほとんど検出されないD25E variant (E6の25番目のアミノ酸がアスパラギン酸からグルタミン酸に置換)において、prototypeと比較して子宮頸部発がんリスクが4.8倍 (95%信頼区間1.4-16.4, P=0.01) 高いことを報告した⁶。E6蛋白はがん抑制遺伝子蛋白p53と結合し発がんに関与するが、これらの変異はハイリスク HPV 間で保存された機能部位を避けて生じており、E6蛋白の機能を維持しつつ抗原性のみを変化させ宿主免疫からの回避を可能にしていると考えられる。

さらに、特定variantとHLAタイプの関連を解析した結果、prototype陽性頸がん患者ではDRB1*1501の頻度が、D25E陽性患者ではDRB1*1502の頻度が有意に高いことを明らかにした⁷。すなわち、地域差・民族差によるvariant分布や発がんリスクの違いはHLA分布の違いで説明可能であることを示した。これは、ウイルスが変異により特定HLAを有する宿主免疫から逃避しやすくしている可能性を示唆するもので、HIVなど他のウイルス感染症でも同様の機序が報告されている。

HPV co-factorsとしての喫煙

HPV感染者すべてが子宮頸がんを発症するわけではないことから、感染から発がんに至る過程にはco-factorの存在が考えられる。その代表的因子が喫煙である。

23研究 (子宮頸がん13,541例、対照23,017例) を統合したレビューでは、HPV感染などを補正後も、喫煙者は非喫煙者に比べ子宮頸部扁平上皮がんリスクが1.87倍 (95%信頼区間1.65-2.13) 高いと報告されている。機序としては発がん物質によるDNA損傷

や免疫抑制が考えられる。禁煙によりリスクは低下するが、非喫煙者と同等レベルに戻るには10年以上を要する。一方、肺がんでは禁煙後もリスクは非喫煙者レベルに戻らず、両者で喫煙の関与様式は異なるかと推察される。

我々は前向きコホート研究により、喫煙が軽度前がん病変の自然消失を有意に阻害することを明らかにした。喫煙者ではHPV持続感染リスクが2.5倍 (95%信頼区間1.30-4.81, P=0.006) であった⁸。CIN3進展との有意な関連は認められず、喫煙は直接的な発がん促進よりもHPVに対する免疫応答抑制が中心と考えられた。さらに、18歳未満で喫煙開始した女性や幼少期に受動喫煙曝露を受けた女性では、前がん病変の自然消退率が有意に低かった。思春期以前の曝露が免疫系に長期的影響を及ぼす可能性が示唆される。

HPV感染を制御するためのHLA クラスII

ヒト白血球型抗原 (Human Leukocyte Antigen; HLA) クラスIIと子宮頸がんの関連を示す動物モデルとして、Hanらが報告したウサギパピローマウイルス (CRPV; cottontail rabbit papillomavirus) 感染実験が知られている。CRPV感染で生じる皮膚病変には自然消失するものもあれば、進行して発がんに至るものもあるが、これに主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex; MHC) クラスIIが関連していることを示した。これらの結果は、ヒトでもHLA領域の遺伝学的多型が子宮頸がん発症リスクと関連しうることを示唆する。

HLAが子宮頸がんリスクに関与するならば、子宮頸がんには遺伝的素因が存在することになる。あまり良く知られていないが、家族内に頸がん患者がいない女性と比べ、母親または姉妹に頸がん患者がいる場合は約2倍、片親の血縁姉妹に頸がん患者がいる場合は約1.5倍、発症リスクが上昇するとの報告がある。一方、血縁のない継母や姉妹が頸がん患者であってもリスクは上昇しない。

我が国からの報告も含めて、これまでに多数のケース・コントロールスタディにおいて頸癌およびCINとHLAクラスIIの関連が検討されてきた。とくに報告が多いアレルは①DQB1*03アレル (DQB1*0301, DQB1*0302, DQB1*0303)、②DRB1*1501とDQB1*0602アレル (両者は連鎖不平衡の関係にある)、③DRB1*13 (DRB1*1301-1305) とDQB1*0603

アリル（両者は連鎖不平衡の関係にある）の3つである。①と②は子宮頸がん発症のリスクを上げるアリル、③はリスクを下げるアリルと考えられている。

DQB1*03アリルおよびDRB1*1501/DQB1*0602アリルについては、その後多数の追試・再検討が行われたが、リスク上昇を支持する報告から逆にリスク低下を示す報告まで存在し、結果は一貫していない。

これまで最も報告結果が一致しているのは、DRB1*13アリル（またはDQB1*0603アリル）である。このアリルを検討した40論文中を調べたところ、31論文（78%）で子宮頸がん発症リスクを下げる効果が報告され、その半数で統計的に有意であった。他のアリルと異なり、リスク上昇を示す報告は一つもなかった。ケースコントロール研究に加え、我々が行った軽度前癌病変患者の前向きコホート研究でも、DRB1*13アリルはCIN3進展リスクを下げる因子として統計的に有意であった⁹。最も結果が一致しているアリルが「リスク低下」に関与する点は興味深い。HPV抗原を認識できないアリルは他の対立遺伝子により機能が補完され検出されにくいのが、HPV抗原を認識し宿主免疫に効果的に提示できるアリルを一つでも持てば、子宮頸がんリスクを下げるには十分なのかもしれない。

HPVに対する免疫応答

腎移植患者やHIV感染者などの免疫不全患者で頸がんや前がん病変の発症率が有意に高いことから、HPV感染に対し適切な免疫応答が誘導されない場合には持続感染を経て発がんに至ると考えられる。

抗L1抗体陽性の前がん病変患者では、惹起された免疫応答によりHPV感染の制御や前がん病変の消失が促進されると考えがちである。しかし我々は、抗L1抗体保有者ではむしろ病変が持続しやすく、CIN3へ有意に進展しやすいことを報告した¹⁰。抗L1抗体は持続感染による長期の抗原刺激を反映している可能性があるが、液性免疫優位の応答が生じたため病変を排除できずCIN3へ進展しやすいという逆の解釈も可能である。IgGサブクラスのうちIgG2優位の抗L1抗体産生がみられる患者では、CIN病変が有意に消失しやすいことも明らかにした¹¹。ヘルパーT細胞（Th）のうち主に細胞性免疫を誘導するTh1はIgG2優位の抗体産生を促進することから、IgG2優位を示す患者ではウイルス感染細胞を排除し得る細胞性免疫が誘導されている可能性が示唆される。

さらに、液性免疫応答を促進するサイトカインの一つであるIL-10について、高分泌型プロモーター保有割合が健常人より頸がん患者で有意に高かった¹²。細胞性免疫優位か液性免疫優位かという宿主免疫応答の方向性を規定する“スイッチ”には、遺伝的因子が関与している可能性がある。

我が国におけるHPVワクチンの有効性評価

現在、日本国内で使用可能なHPVワクチンは、感染予防可能なHPV型の範囲により、2価ワクチン（サーバリックス：2009年10月承認）、4価ワクチン（ガーダシル：2011年6月承認）、9価ワクチン（シルガード9：2020年7月承認）の3種類である。海外では、国家接種プログラムによる子宮頸がん予防効果が2020年以降、スウェーデン、英国、デンマークなどで報告されている。

一方、我が国では2010年11月に公費助成による接種プログラムが開始され、2013年4月から定期接種に組み込まれた。しかし副反応報告を受け、2013年6月から積極的接種勧奨が差し控えられ、接種率は約70%からほぼ0%まで低下した。2022年4月に積極的接種勧奨は再開されたが、約9年間の差し控えの影響は大きく、接種率は依然十分に回復していない。

我々が実施している多施設共同研究MINTスタディでは、ワクチン特異的効果検証のため、2012年以降に新規診断された40歳未満の子宮頸がんおよびその前がん病変であるCINや子宮頸部上皮内腺がん（Adenocarcinoma in situ; AIS）の患者を対象に、2価/4価ワクチンで予防可能なHPV16/18の陽性率を継続的にモニターしてきた。9価ワクチンが定期接種に導入されたのは比較的最近（2023年4月）であり、現時点で効果検証の中心は2価および4価ワクチンである。

CIN2-3/AIS患者におけるHPV16/18陽性率解析から、初交前接種ではワクチン効果が100%であること、このためワクチン効果は初回接種年齢と極めて強く関連すること、さらに接種率の高い世代では未接種者にも集団免疫効果が認められることを明らかにした^{13,14}。加えて、全国がん登録および日本産科婦人科学会腫瘍登録データを用いて年齢層別に統計解析したところ、20代女性に限り、子宮頸がん罹患率が増加傾向から一転し、2011年以降有意に減少していることを示した（図7）。この傾向は両データベースで一致していた。HPV16/18陽性率も20代で2017

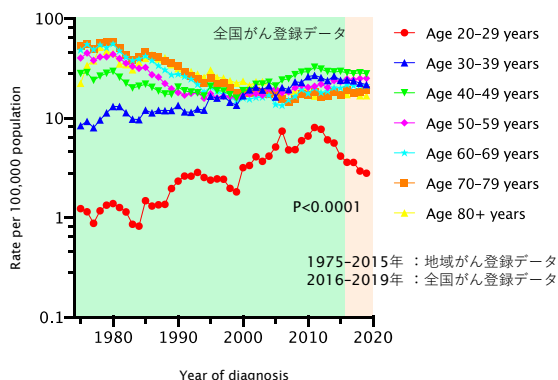


図7 日本における年齢別子宮頸がん罹患率の推移
文献15より改変

年までにCIN/AISで低下し¹⁵、続いて2017年以降は子宮頸がんでも低下していたことから、日本でも一定のワクチン効果が認められることを我が国で初めて報告した¹⁶ (図8)。

副反応問題により約9年間積極的接種勧奨が中止されていた状況下で、HPVワクチンの子宮頸がん予防効果が我が国でも初めて確認されたことは、社会的インパクトの大きい成果であり、子宮頸がん予防推進に資することが期待される。

子宮頸がんに対する免疫治療

E7を標的とする従来のワクチンはE7特異的T細胞を誘導できるものの治療効果は乏しく、臨床応用例はまだない。K14プロモーター下でケラチノサイトのみでHPV16型E7を発現するトランスジェニックマウスの皮膚 (E7皮膚) を正常マウスに移植する皮膚移植モデルでは、E7皮膚を移植されたレシピエントは抗E7抗体を産生するが、E7皮膚を拒絶できなかった¹⁷。これは、HPVがコードする発がん蛋白E7が免疫学的に特殊な抗原であることを示唆する。E7皮膚はワクチン単独やCTL養子免疫療法単独では拒絶を誘導できなかったが、両者の併用により有効な拒絶が可能となった。したがって子宮頸癌に対する免疫治療ではCTL増幅と持続的活性化を組み合わせた戦略が有効である可能性を報告した。この基礎実験モデルから導かれた仮説は、のちに他の研究グループにより子宮頸癌患者で実証されている¹⁸。

今後の展望

HPV型分布の解析結果から、今後9価ワクチンが十分に普及すれば、子宮頸がんおよび高度前がん病変に対する予防効果は約90%に達すると試算される¹⁹。HPVワクチンの普及は感染状況に大きな影響を及ぼ

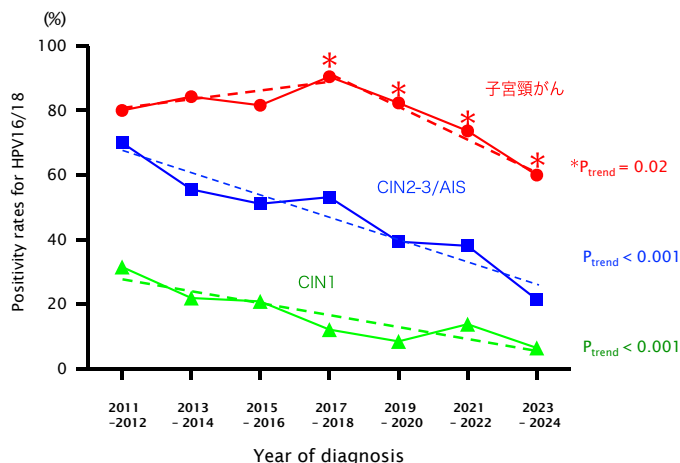


図8 20代患者における疾患別HPV16/18陽性率の年次推移
文献15,16より作図・更新

すと考えられ、日本でも今後10~20年でHPV感染の疫学的様相は大きく変化すると予想される。将来の子宮頸がん予防戦略の構築には、我が国におけるHPV感染の実態および型別罹患状況を継続的にモニターすることが不可欠である。2023年4月から定期接種に導入された9価ワクチンの実地効果の評価、ならびに積極的接種勧奨差し控えにより定期接種機会を逃した世代へのキャッチアップ接種効果の検証が、当面の重要課題である。

論文リスト

1. Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, et al. Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci* 2009; 100: 1312-1316.
2. Matsumoto K, Yoshikawa H, Yasugi T, et al. IgG antibodies to human papillomavirus 16, 52, 58, and 6 L1 capsids: case-control study of cervical intraepithelial neoplasia in Japan. *J Med Virol* 2003; 69: 441-446.
3. Matsumoto K, Yoshikawa H. Human papillomavirus infection and risk for cervical cancer in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 7-17.
4. Wei F, Georges D, Man I, et al. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. *Lancet* 2024; 404: 435-444.
5. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, et al. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2011; 128: 2898-2910.
6. Matsumoto K, Yoshikawa H, Nakagawa S, et al. Enhanced oncogenicity of human papillomavirus type 16 (HPV16) variants in Japanese population. *Cancer Lett* 2000; 156: 159-

- 165.
7. Matsumoto K, Yasugi T, Nakagawa S, et al. Human papillomavirus type 16 E6 variants and HLA class II alleles among Japanese women with cervical cancer. *Int J Cancer* 2003; 106: 919-922.
 8. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, et al. Tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities. *Cancer Sci* 2010; 101: 2065-2073.
 9. Matsumoto K, Maeda H, Oki A, et al. Human leukocyte antigen class II DRB1*1302 allele protects against cervical cancer: at which step of multistage carcinogenesis? *Cancer Sci*. 2015; 106: 1448-1454.
 10. Ochi H, Matsumoto K, Kondo K, et al. Do neutralizing antibody responses generated by human papillomavirus infections favor a better outcome of low-grade cervical lesions? *J Med Virol* 2012; 84: 1128-1134.
 11. Matsumoto K, Yoshikawa H, Yasugi T, et al. Balance of IgG subclasses toward human papillomavirus type 16 (HPV16) L1-capsids is a possible predictor for the regression of HPV16-positive cervical intraepithelial neoplasia. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 258: 128-131.
 12. Matsumoto K, Oki A, Satoh T, et al. Interleukin-10 -1082 gene polymorphism and susceptibility to cervical cancer among Japanese women. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 1113-1116.
 13. Onuki M, Yamamoto K, Yahata H, et al. HPV vaccine effectiveness by age at first vaccination among Japanese women. *Cancer Sci* 2022; 113: 1428-1434.
 14. Onuki M, Yamamoto K, Yahata H, et al. Changes in HPV16/18 prevalence among unvaccinated women with cervical intraepithelial neoplasia in Japan: assessment of herd effects following the HPV vaccination program. *Vaccines* 2022; 10: 188.
 15. Matsumoto K, Yaegashi N, Iwata T, et al. Reduction in HPV16/18 prevalence among young women with high-grade cervical lesions following the Japanese HPV vaccination program. *Cancer Sci* 2019; 110: 3811-3820.
 16. Onuki M, Takahashi F, Iwata T, et al. Human papillomavirus vaccine impact on invasive cervical cancer in Japan: preliminary results from cancer statistics and the MINT study. *Cancer Sci* 2023; 114: 4426-4432.
 17. Matsumoto K, Leggatt GR, Zhong J, et al. Impaired antigen presentation and effectiveness of combined active/passive immunotherapy for epithelial tumors. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1611-1619.
 18. Stevanović S, Draper LM, Langhan MM, et al. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1543-1550.
 19. Onuki M, Matsumoto K, Iwata T, et al. Human papillomavirus genotype contribution to cervical cancer and precancer: implications for screening and vaccination in Japan. *Cancer Sci* 2020; 111: 2546-2557.

Abstract

Cervical cancer, caused by persistent infection with oncogenic human papillomavirus (HPV), remains a preventable yet substantial public health burden among young women in Japan. We conducted integrated epidemiological, immunogenetic, and clinical investigations to elucidate host and viral determinants of cervical carcinogenesis and to inform optimized prevention strategies. Our prospective cohort study of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grades 1 and 2 (CIN1/2) demonstrated that specific high-risk HPV genotypes (HPV16/18/31/33/35/45/52/58), host human leukocyte antigen (HLA) class II alleles, and smoking significantly modify the risks of disease persistence and progression, underscoring the central role of host immunity in shaping the natural history of HPV infection. Analyses of HPV16 genomic variants revealed population-specific differences in oncogenic risk, partly explained by interactions between viral mutations and host HLA distribution, supporting an immune-driven selection model in cervical carcinogenesis. To assess vaccine impact in a real-world setting, we conducted the nationwide multicenter MINT study. We first demonstrated a reduction in HPV16/18 positivity among cervical precancerous lesions in young women aged 20–24 years. We also showed greater HPV vaccine effectiveness among those vaccinated at a younger age, indirect herd effects among young unvaccinated women, and vaccine impact on invasive cervical cancer among women aged 20–29 years. Finally, therapeutic modeling indicated that effective targeting of HPV16 E7 requires combined cytotoxic T-lymphocyte expansion and sustained activation. These findings provide immuno-epidemiological evidence to guide cervical cancer elimination strategies in Japan.