OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	単純ヘルペスウイルスと子宮癌
Author(s)	高橋, 理明
Citation	癌と人. 1984, 11, p. 8-10
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/24107
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

単純ヘルペスウイルスと子宮癌

高　橋　理　明*

子宮頸部癌（以下子宮癌と記す）の原因の一つとして単純ヘルペスウイルス感染があげられてからかなり久しい。一方，単純ヘルペスウイルス感染は若年者の間に急速に拡がりつつあり，今や陰部ヘルペスは性病の一つとさえなりつつある。子宮癌と単純ヘルペスウイルスの因果関係はどうなっているのかの問題を歴史的にふりかえりつつその現状を簡単に説明する。

1．単純ヘルペスウイルスとは

単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus 以下ＨＳＶとする）は口唇の水疱よりよく分離される１型（ＨＳＶ－１）と陰部より分離される２型（ＨＳＶ－２）とに分離される。但しＨＳＶはヒトに感染しても必ずしも症状を呈しない。ＨＳＶ－１の初感染は一般に年少児に始まり年令とともに抗体保有率は上昇し思春期にはほぼ100％に達する。一方ＨＳＶ－２は思春期頃からその抗体保有率の上昇がはじまる。このようにＨＳＶ－１とＨＳＶ－２では感染の様相が大きく異なっておりＨＳＶ－２は思春期以後に主として性行為により感染すると考えられており，このことはＨＳＶ－２と子宮癌との関連性について考える上で大きな意義をもっている。

ＨＳＶの感染の特徴としてウイルスは初感染後体内にとどまり神経節に潜伏感染する。潜伏したウイルスは熱性疾患，紫外線照射，月経，妊娠その他の要因で活性化され，口唇周辺や陰部に水疱を生じる。ＨＳＶにより自然感染をおこすのは人間だけであるが実験的にはマウス，ウサギ，モルモット，ラット，ハムスターや一部のサルが感染をおこし，研究に用いられている。

2．ＨＳＶ－２と子宮癌との関連性

１）疫学特に血清疫学的研究

子宮癌が性病の一つであるとか性行為と関係が深いのではないかとの疑いはかなり古くからもたれていた。1843年にはイタリヤの研究者が子宮癌が修道女に非常に少ないことを発表し性行為と子宮癌との関連性を示した。以後の多くの統計上の研究も修道女には子宮癌が少なく出産経験者に多いことを示している。また以前よりユダヤ人の女性には子宮癌が少ないといわれ，その理由として宗教上からの貞淑性また男性の割礼などが上げられている。そして性行為の相手の数が重要で男性からの感染が原因であるらしいと考えられてきた。そして1969年には実際に 245人の陰部ヘルペス症の患者をしらべると58人に頸部の上皮形成異常（前癌状態）がありそのうち16人に癌が見出されたことが報告され，ＨＳＶと子宮頸部癌に関連性のあることが予想されるようになった。

つづいて子宮癌とＨＳＶ－２に関する血清疫学が盛んに行われるようになった。そして子宮癌の患者の血清と対照者の血清のＨＳＶ－２に対する中和抗体価をしらべると子宮癌患者の方が有意に抗体保有率が高いことが，多くの研究者により報告された。しかし一方では両者に有意の差が見出せないという報告もあらわれ結論を出しにくい状態となった。

そこでＨＳＶの特異抗原を精製しその抗原を用いて抗体をしらべる方法が行はれてきた。特異抗原の中でも特定の抗原を用いて子宮癌患者と対照者との間に著明な差のみられることが報告され，これらの報告はかなりの注目をあびているがＨＳＶと子宮癌との関連性についての決定的な証拠とはなりえずこれらの蛋白抗原が単に細胞の増殖を促進しているだけで癌化とは関

*大阪大学教授（微生物病研究所，麻疹部門）

係がないという可能性も考えられる。

2）子宮頸部癌組織中のウイルス抗原，ウイルスDNA，RNAの検索

一方では直接に子宮頸部癌組織中のHSV抗原，ウイルスDNA，ウイルスRNAの検索もなされてきた。そして子宮頸部細胞をバイオプシーしてHSVの特定の抗原に対する抗体を用いて蛍光抗体法でしらべてみると，子宮癌患者に有意に高率にHSVの抗原が検出され又，子宮癌組織中にHSVのDNA，RNAが見出され対照者中からは見出されないことも報告されている。しかし症例数が少なく，何れも証拠としては間接的なものであり，HSVが真に子宮癌の発癌要因となっているかどうかを結論づける直接の証拠とはなりえない。

3）HSVによる培養細胞のトランスフォーメーション（悪性化）

1972年アメリカのRapp らは紫外線不活化したHSV－2をハムスター胎児培養細胞に感染させて細胞のトランスフォーメーションに成功した。この報告はHSVが腫瘍原性をもっていることを直接に示したものとして非常な注目をあびた。その後この発表は多くの研究者により追試され，紫外線不活化のみならず温度感受性変異株（低温ではよくふえるが高温例えば39℃ではふえられない変異株）でもトランスフォーメーションのおこることが確認された。しかしトランスフォーメーションの頻度は他の腫瘍原性ウイルスに比べてはるかに低い。

そしてトランスフォームをした細胞中にHSVのDNAが存在するかどうかしらべられ，HSVDNAの一部が存在することが報告された。しかし細胞の継代数が進むにつれて量が少なくなり，見出せないものもあることがわかった。他の腫瘍原性ウイルスであるアデノウイルスやSV40ウイルス等ではトランスフォームした細胞中にはウイルスDNAの特定の部分内至は全部が細胞中に存在し，継代を重ねても消失することはない。この点でHSVは腫瘍原があるとはいえ他の腫瘍原性DNAウイルスとはかなり異なることが予想された。

更にトランスフォームした細胞中にどんなウイルス蛋白が存在しているかをしらべると多数のウイルス特異蛋白が存在していることがわかった。1978年に入るとHSVのDNAを制限酵素（DNAの特定の塩基を切断する酵素）で切断しそれをアガロースゲルで分子量の大きさにより分離し，その切片DNAを細胞に移入しトランスフォーメーションをおこさせる試みがなされた。そしてHSV－1，HSV－2のDNAのある特定の領域のDNAを用いるとラットやマウスの細胞がトランスフォームすることが報告された。従って少くともHSVのDNAが培養動物細胞に腫瘍原性を有していることは間違いのない事実となってきた。そしてHSVのトランスフォーメーションに関係する遺伝子産物すなわちこれまでのDNA腫瘍ウイルスで知られているT抗原といわれる腫瘍抗原に相当する蛋白質の同定も間近かと思われた。しかし最近になってこのようにしてトランスフォームした細胞にはトランスメーションをおこすに必要なことが確認されたDNA断片が保持されておらず更にそのDNA断片中には蛋白質を作るに必要な塩基配列を含む完全な遺伝子が１つも含まれていないという事実が報告された。即ちHSVのトランスフォーメーションはウイルスDNAにコードされているポリペプチドの作用によるものでないということである。そこでHSVによる細胞の悪性化は他のDNA腫瘍ウイルスによるものと異なったものであることも考えられ〝hit-and-run〟説が唱えられている。即ちHSVは発がんの引き金にはなっているがその後はなくなっているという考え方である。実際HSV感染細胞やHSVでトランスフォームした細胞では染色体の損傷や異常，突然変異が高頻度で生じているという報告があり，HSVはがん化におけるイニシェーター（誘発因子）の役割だけをしているのかもしれない。最近子宮癌組織にヒトのパピローマウイルスという腫瘍ウイルスが見出されるという報告もあり子宮癌の成立にはHSVとこのようなウイルス又は他の化学物質などの協同作用が必要なのかもしれない。さてそれではHSVと子宮癌との関係はどうなるであろうか。この問題を考えるには次の事実を考慮する必要がある。

1）HSVのある特定領域のDNAはラット

マウス等の動物細胞をトランスフォームさせる。

2）しかしトランスフォームさせた細胞中にその特定領域のＤＮＡは見出されてない。そして更にあるウイルスが培養動物細胞でトランスフォームさせることは必ずしも動物，人に腫瘍原性を発揮することをいみしない。例えばアデノウイルスはハムスター，ラット，マウスの細胞をトランスフォームさせるが人癌との関連性は多くの努力がなされたにも抱らず否定的である。

3）ＨＳＶの感染は普遍的におこっている

以上の事実をもとに考察してみると子宮癌組織にＨＳＶＤＮＡ，蛋白が見出されてもそれはＨＳＶが子宮癌の原因となっている直接の証拠とはなりえない。又2）の事実から考えるとＨＳＶのＤＮＡ又は蛋白が見出せなくてもＨＳＶが子宮癌の原因ではないとはいえない。結論的にいえばＨＳＶＤＮＡが腫瘍原性を有していることはみとめられているが子宮癌の原因かどうかをつきとめることは極めて困難であり，ＨＳＶ感染が子宮癌の原因の一つとなっている可能性はあるが少くとも現段階では決定的なことはいえない。