

これらのワクチンは型特異性が高く HPV-16, -18 の感染による子宮頸癌 (約 70%) には効果が期待できるがその他の型の HPV 感染には効果が弱いか全くない。ワクチンは 3 回の接種が必要で、4 年を超える感染予防効果はまだ確認されていない。ワクチンの接種率が 100% であっても検診やあらたな治療・予防法の開発が必要であることはいうまでもない。

今回紹介した HPV 研究の例からも明らかのように、ウイルスによる発癌機構の研究はウイルス発癌に限局されず広く発癌機構の解明につながるもので、正常細胞のもつ増殖・分化・老化・細胞死といった基本的生命機能の根底理解に通じる架け橋ともいえよう。

文献

- zur Hausen, H.: Nature Rev. Cancer, 2: 342-350, 2002
- Gewin, L. et al.: Genes Dev., 18: 2269-2282, 2004
- Veldman, T. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100: 8211-8216, 2003
- McMurray, H. R. & McCance, D. J.: J. Virol., 77: 9852-9861, 2003
- Nicolas, M. et al.: Nature Genet., 33: 416-421, 2003
- Talora, C. et al.: Genes Dev., 16: 2252-2263, 2002
- Veeraraghavalu, K. et al.: J. Virol., 79: 7889-7898, 2005
- Huh, K. W. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102: 11492-11497, 2005
- Nguyen, D. X. et al.: EMBO J., 23: 1609-1618, 2004
- Avvakumov, N. et al.: Oncogene, 22: 3833-3841, 2003
- Menges, C. W. et al.: Cancer Res., 66: 5555-5559, 2006
- Pim, D. et al.: Oncogene, 24: 7830-7838, 2005
- Wise-Draper, T. M. et al.: J. Virol., 79: 14309-14317, 2005

- Bischof, O. et al.: Mol. Cell Biol., 25: 1013-1024, 2005
- Duensing, S. & Munger, K.: Int. J. Cancer, 109: 157-162, 2004
- Duensing, S. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97: 10002-10007, 2000
- Duensing, A. et al.: Oncogene, 25: 2943-2949, 2006
- Duensing, S. & Munger, K.: Cancer Res., 62: 7075-7082, 2002
- Patel, D. et al.: Cancer Res., 64: 1299-1306, 2004
- Ferber, M. J. et al.: Cancer Genet. Cytogenet., 154: 1-9, 2004
- Wu, S. Y. et al.: Genes Dev., 20: 2383-2396, 2006
- Grm, H. S. et al.: Oncogene, 24: 5149-5164, 2005
- Gammoh, N. et al.: J. Virol., 80: 1787-1797, 2006
- Macville, M. et al.: Cancer Res., 59: 141-150, 1999
- Brake, T. & Lambert, P. F.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102: 2490-2495, 2005
- Nair, H. B. et al.: Cancer Res., 65: 11164-11173, 2005
- Zhang, Y. et al.: J. Biol. Chem., 280: 33165-33177, 2005

参考図書

『わかる細胞周期と癌』(田矢洋一/編, 2章3) p93-101, イラスト医学&サイエンスシリーズ, 羊土社, 2000

Profile

筆頭著者プロフィール

瀧川 誠至: 1998年筑波大学大学院生物科学研究所にて学位を取得後、理化学研究所奨励研究員を経て、'99年から約4年間米国 NIH, NCI-Frederick にて外来研究員。この間一貫して、マウスレトロウイルスによる白血病誘導の分子機構に関する研究を続けた。2003年から国立がんセンター研究所ウイルス部研究員。HPV E6 タンパク質の機能解析をもとに、上皮角化細胞の増殖・分化機構に関する研究に臨んでいる。

辞書としても、教科書としても使える便利なガイドブック!

羊土社

阻害剤 活用ハンドブック

作用機序・生理機能などの重要データがわかる

編/秋山 徹 (東京大学分子細胞生物学研究所)
河府和義 (東北大学加齢医学研究所)

■ 定価 (本体 4,600円+税) ■ B6判 ■ 469頁 ■ ISBN4-7581-0806-4

好評発売中



特集 子宮頸癌発生の予防に向けての戦略

3. 子宮頸癌の発癌分子機構に関する overview

清野 透

国立がんセンター研究所ウイルス部

Key Words/p53, Rb, テロメラーゼ

要旨

一般に癌細胞では、p53 経路の異常、Rb 経路の異常、テロメラーゼの活性化が高頻度に認められる。HPV 陽性の子宮頸癌では E6 と E7 遺伝子の発現に依存してこれら 3 つの異常が獲得されている。そのため、E6 と E7 の発現は癌化のみならず癌形質の維持にも必要であり、HPV 陽性の子宮頸癌細胞から E6 と E7 の発現や機能を抑えることができれば、癌細胞の増殖を止めることができる。

はじめに

子宮頸癌発生の予防に向けての戦略を練るには、子宮頸癌発生の分子機構を理解することが必要である。本稿では、子宮頸癌の 90%以上を占めるヒトパピローマウイルス (HPV) 陽性子宮頸癌を対象に、HPV の特徴と子宮頸癌発生の分子機構を概説し、どのような予防法が有効かを考えるうえでの基盤を提供したい。

HPV 感染と子宮頸癌の因果関係

子宮頸癌の 90%以上からは特定の型 (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58 型など) の内、いずれかの HPV DNA が検出され、そのうち、約半数は 16 型である。癌細胞中ではウイルス遺伝子のうち、E6 と E7 が必ず発現しており、この 2 つが癌化および癌形質の維持における責任遺伝子であることは疑いない。E6 と E7 は癌細胞内で p53 と RB を不活化しているが、HeLa などの子宮頸癌由来の培養細胞株で、これらの発現を阻害すると、細胞の増殖はほぼ完全に停止する。ほかの癌では高頻度に見られる p53 の

変異や p16^{INK4} の発現低下が子宮頸癌ではほとんど見られない。また、通常の癌に比べ、好発年齢が若い。これらはすべて HPV 感染と E6, E7 の発現が子宮頸癌発症の主要な原因であることを示している。HPV 感染を伴わずに発生する子宮頸癌は多く見積もっても 10%以下である。将来、仮にワクチンなどで HPV が撲滅されれば子宮頸癌の罹患数は現在の 10%以下となる。

ウイルスの構造と生活環

HPV は約 8,000 塩基対からなる小型の 2 本鎖 DNA ウィルスである (図 1)。HPV は傷などを介し、扁平重層上皮の基底細胞の $\alpha 6$ インテグリンに接着し、感染する²⁾。感染した基底細胞の核内では 50 ~ 100 コピーのウィルスゲノムが複製維持される。ウィルスゲノムの複製や分配には E1 と E2 が重要な働きをしている。E2 は転写因子として複製起点近傍にあるウィルスプロモーターに結合するとともにヘリケースである E1 を複製起点にリクルートする。E2 は E6 にも結合し、相互に発現・機能を修飾しあっているようである³⁾。さらに、Brd4 との結合を介して細胞分裂時にウィルスゲノムを宿主染色体につなぎ止める働きをもつ⁴⁾。細胞の分化に伴い、潜伏感染状態にあったウィルスは溶解感染状態に入り、ウィルスゲノムは数百倍から数千倍に複製増幅される。また、キャプシド蛋白質 L1, L2 の発現が誘導され、ウィルスゲノムは正 20 面体からなるキャプシド蛋白質に包まれ、ウィルス粒子が形成される。すなわち、HPV は同一病変部位において宿主組織幹細胞で潜伏感染しながら分化細胞では溶解感染を起こし、ウィルス粒子を放出することができる。また、抗原性の高いウィルス粒子は、免疫防御機構の働きにくい粘膜表層あるいは皮膚角化層で初めて形成されるため、免疫学的にも排除されにくい。

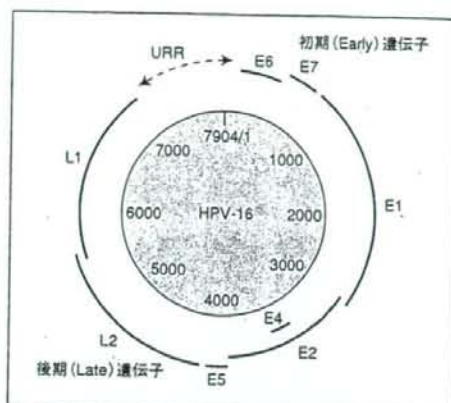


図 1 HPV-16 のゲノム構造

パピローマウィルスは環状 2 本鎖 DNA をゲノムに持つ。URR (upstream regulatory region あるいは LCR (long control region) と呼ばれる領域には複製起点やプロモーターが存在する。便宜上、決められた第 1 番目の塩基は多くのパピローマウィルスで Hpa I 認識配列に相当し、ヘリケースである E1 の結合配列 (複製起点) であった。E1 は E2 の助けを借りて環状の 6 量体 2 つを形成し、2 本鎖 DNA を解すとともに複製に必要な DNA ポリメラーゼ、プライメラーゼ、RPA などをリクルートする。E7 はそれらの細胞因子の転写を活性化する (本文参照)。L1, L2 はキャプシド蛋白質をコードする。その転写と mRNA の安定化には細胞の分化特異因子が必要である。

このような特異な生活環により、HPV は同一感染巣から長期間ウィルス粒子を産生し続けることができる。

HPV 感染から子宮頸癌発生まで

HPV 感染から子宮頸部扁平上皮癌の発生過程を概観してみよう。HPV が病変を形成するには上皮幹細胞に感染する必要がある。扁平重層上皮から単層円柱上皮へ移行する子宮頸部の SCJ (squamocolumnar junction) は解剖学的にも HPV 感染の標的として申し分ない。基底細胞に HPV が感染してから数週間程度で HPV が産生

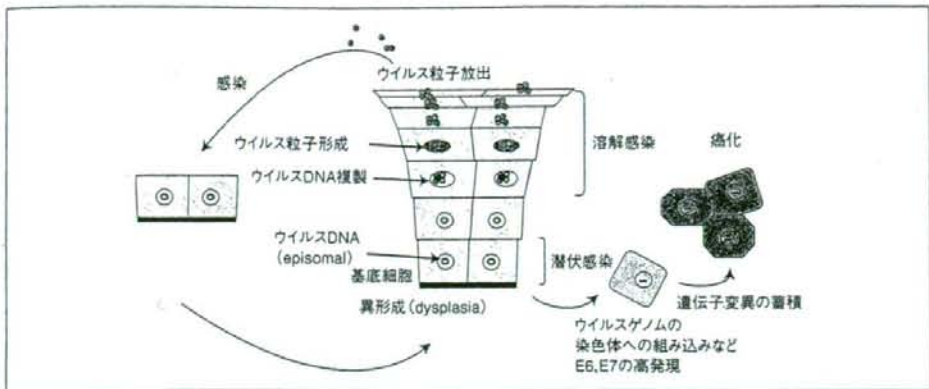


図2 パピローマウイルスの生活環と癌化

基底細胞が分裂すると1つは基底細胞層に留まり、もう一方は第2層へと押し出されていく。基底細胞が分裂するたびに上方へと押し出される細胞は最終分化へ向かい、やがて表皮あるいは粘膜の表面から剥がれ落ちていく。したがって、パピローマウイルスが病変を維持するためには基底細胞に感染する必要がある。パピローマウイルスは宿主細胞の分化と共に爆発的なウイルスゲノム複製と capsid 蛋白発現によりウイルス粒子を産生し、分化した粘膜あるいは表皮細胞と共に剥がれ落ちる。ウイルスが潜伏感染状態にある基底細胞においてはE6とE7の発現は低い、細胞DNAへの組み込みなどによりこれが高くなることが癌化への岐路になると考えられる。

(文献(14)より改変)

され、微細なCIN1 (mild dysplasia) 病変を形成しているはずであるが、肉眼病変として検出されるには被感染細胞が基底(細胞)層で一定以上の面積を占める必要がある。あらたなHPV感染の多くは1年以内に自然治癒すると考えられているが、CIN1の一部は持続感染し、CIN2 (moderate dysplasia) ~ CIN3 (severe dysplasia, carcinoma in situ) へと進行する。CIN1では基底細胞におけるE6とE7を含めたウイルス遺伝子発現は低く、分裂により基底層を離れた細胞の分化に伴いウイルス遺伝子発現が増加する。細胞分裂像はほぼ基底細胞層に限られる。これに対し、CIN2 ~ CIN3への進展に伴い、基底細胞でのE6とE7の発現は次第に増加し、これに由来する細胞は傍基底細胞層や有棘細胞層でも分裂像を示すようになり、病変全体がよりクローナルな細胞集団へと置き換わってゆく(図2)。この病変の進行に伴う変化としては、宿主染色体へのHPV DNAの組み込みが知られており、多くのCIN3やほとんどの子宮頸癌

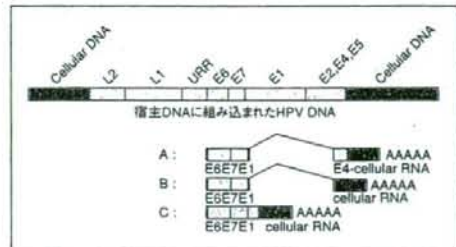


図3 細胞DNAに組み込まれたHPV DNAからの転写

宿主DNAに組み込まれたHPV DNA由来のmRNAは、A、B、Cいずれかのパターンに分けられるが、いずれもE6とE7のみが発現される。このような組み込まれ方をした細胞のみがクローナルに増殖してくると考えられる。このようなmRNAはAPOT (Amplification of Papillomavirus Oncogene Transcripts) 法により比較的簡単に検出できる¹⁹⁾。

症例から染色体へ組み込まれたHPV DNAが検出される。組み込まれた領域から転写されるmRNAは3つのパターンに分けられるが、いずれもE6とE7のみが発現される(図3)。実際、E6とE7を高発現させたケラチノサイトを3次

元培養すると CIN3 に匹敵する組織像を示す。E6 と E7 の高発現は短期間に染色体不安定性誘導による染色体異常をもたらす、これらの細胞の中から癌遺伝子の活性化や癌抑制遺伝子の不活化などにより、さらに増殖優位性を獲得した細胞集団が出現する。こうした繰り返しを経て癌細胞が出現すると考えられる。この中で、最も確率的に起きにくいステップは染色体への組み込みなどによる E6 と E7 の高発現細胞の出現で、その後のステップはかなりの確率で進行していくのではないかと筆者らは推測している。HPV の“リスク”を規定しているのは、後述する E6, E7 の生物活性の強弱や免疫逃避機構のほかに、染色体への組み込み頻度も関係しているかも知れない。エストロゲンは子宮頸癌のリスク因子の1つであるが、E7 あるいは E6E7 トランスジェニックマウスモデルでは子宮頸癌の発生と進展に寄与していることが示されている⁹⁾。子宮頸部腺癌からは HPV16 のほか、HPV18 DNA が相対的に高頻度に見つかるが、この場合も幹細胞における HPV DNA の組み込みと E6, E7 の高発現が重要であると考えられる。E6 と E7 の高発現に加え、子宮頸癌では、PIK3CA, myc, ErbB2, cIAP1 の増幅、ras の変異、PTEN, TSLC1 の発現低下などが報告されている。

HPV 感染と癌化における E6 と E7 の働き

では、E6 と E7 の既知の機能を概説し、癌化と癌形質の維持に関わる機能をウイルスの生活環における意義と対応させながら推測してみよう。

1. E7 による RB ファミリー蛋白質の不活化
E7 蛋白質は RB ファミリー蛋白質と直接結合し、その機能を阻害することが知られている

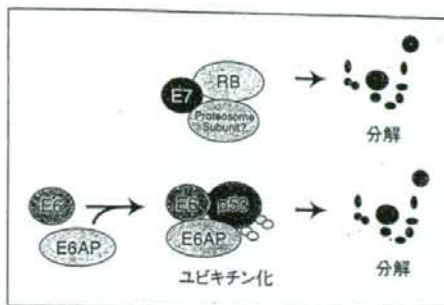


図4 E6 と E7 による p53 と RB の不活化機構

E6 は細胞のユビキチンリガーゼ (E3) の一つである E6AP と結合する。E6 あるいは E6AP それぞれ単独では p53 にはほとんど結合しないが、両者の複合体は p53 と結合し、E6AP のユビキチンリガーゼ活性により p53 をユビキチン化する。ユビキチン化された p53 はプロテオソームに認識され分解を受ける。E6-E6AP 複合体による p53 のユビキチン化は HDM2 と異なり、p53 のリン酸化や p14^{ARF} により阻害されないため、p14^{ARF} が誘導されたり DNA 損傷により p53 のリン酸化が起きても E6 発現細胞では p53 のレベルは低く保たれる。E7 は N 末の LXCXE モチーフを介して RB と結合し、また、分解も促進することが知られている。しかし、E6AP に相当するユビキチンリガーゼは同定されていない。E7 は 26S プロテオソームの S4 サブユニットと結合により RB をプロテオソームによる分解に導いている可能性も示唆されている。

(図4)⁹⁾。E7 蛋白質は約 100 アミノ酸から成り、1つの Zn フィンガードメインをもつ。一部の例外を除いてパピローマウイルスの E7 の N 末側には SV40 などのポリオーマウイルスの大型 T 抗原やアデノウイルスの E1A にも保存された領域 CR1 (conserved region 1) と CR2 (conserved region 2) とがある⁹⁾。これらのウイルス蛋白質は CR2 に保存された LXCXE モチーフ (L:ロイシン, X:任意のアミノ酸, C:システイン, E:グルタミン酸) を介して RB ファミリー蛋白質に結合する。HPV16 など高リスク型 HPV の E7 は RB の分解をも促進する。細胞には HDAC1, 2, Brg1 といったヒストン修飾やクロマチンリモデリングにかかわる蛋白質が、LXCXE または類似モチーフを持っており、RB

のBポケットと呼ばれるドメインを介して結合することが知られている。転写因子E2Fは、A、Bポケットの両方を介してRBと結合する。E7はCR1にもRBとの弱い結合活性がありRBとE2Fの結合阻害にはこの領域が必要だとされている。正常細胞がG1期からS期に進入する際には、RBはリン酸化され不活化される。RBを最初にリン酸化するのはサイクリンDとCDK4(または6)の複合体であるが、サイクリンD自身もLXCXE類似モチーフを介してRBと結合する。CDK4(または6)インヒビターの1つであるp16^{INK4}はこのサイクリンD/CDK4複合体と結合し、RBのリン酸化(不活化)を抑

える。E7などによるRBの不活化はp16^{INK4}の高発現を誘導するが、RB自身がE7により不活化されているため、細胞はp16^{INK4}を高発現したまま増殖する。したがって、p16^{INK4}の高発現はE7の高発現を反映しており、CIN3や浸潤癌のよいマーカーとなることが示されている。

HPVの生活環を考えた場合、ウイルスゲノムの複製は本来細胞周期を抜け分化に向かう細胞で起きるため、そのままでは複製因子群の供給は期待できない。そこで、ウイルスはE7によりRBを不活化することで、ウイルスゲノムの複製に必要なDNA複製関連遺伝子群の発現を誘導する戦略をとったと考えられる。このよう

表1 E6, E7の標的蛋白と機能との関連

推測(観察)される生物学的機能		
E6	E6AP/p53	p53の分解促進
	DLG	細胞間接着による細胞増殖抑制の解除?
	Scrib	細胞間接着による細胞増殖抑制の解除?
	MUPP1	細胞間接着による細胞増殖抑制の解除?
	MAGI-1, 2, 3	PTENの機能制御?
	NFX1	テロメラーゼの活性化, 不死化
	paxillin	細胞骨格の破壊?
	ERC55 (E6BP)	細胞最終分化の抑制?
	IRF3	インターフェロンの誘導抑制
	Bak	アポトーシスの抑制
	Tyk2	インターフェロンによる応答抑制
	CBP/p300	細胞の分化抑制?
	MCM7	細胞DNA複製の制御?
E7	Rb, p107, p130	E2F放出によるG1/S移行の促進 (ヒストン脱アセチル化酵素複合体)
	Mi2	細胞周期の調節(Rbを介した結合?)
	cyclin A	細胞周期の調節(p107を介した結合?)
	cyclin E	細胞周期の調節(p107を介した結合?)
	p27	cdk活性阻害の解除
	p21	cdk活性阻害の解除
	AP1 (c-jun, c-fos等)	特定遺伝子の転写活性化
	TBP	特定遺伝子の転写活性化?
	TAF110	特定遺伝子の転写活性化?
	26S proteasome S4 subunit	Rbの分解促進?
	MPP2	特定遺伝子の転写活性化?
	hTid1	ゲノムの複製?
	p48	インターフェロンによる応答抑制
	M2 pyruvate kinase	解糖系酵素の活性調節
	p600	インテグリンを介した生存信号に関連?

にRBの不活化はウイルス増殖にとって不可欠な活性である。

E7にはRBファミリー蛋白質以外にも多くの標的蛋白質が同定されている(表1)。しかし、E7の生物学的活性の多くは、おおむねRB機能の不活化に依存していると考えられる。実際、E7と結合できない変異を加えた“正常”Rbのノックインマウスと、E7トランスジェニックマウスを掛け合わせると、E7により引き起こされていた異常がほとんど見られなくなる⁷⁾。

2. E6によるp53の不活化とアポトーシスの抑制

高リスク型HPVのE6はユビキチンリガーゼ(E6AP)と結合し、E6APの基質特異性を変えるアダプターとして機能し、p53などのユビキチン化と分解を促進する(図4)。E6の基本的な役割の1つは宿主細胞をアポトーシスから守ることであると考えられる。E7などによる異常なRBの不活化はアポトーシスを誘導する。E6はRBの不活化によるアポトーシス誘導を抑えることでウイルスの増殖を可能にしていると考えられる。また、高リスク型と低リスク型HPVのE6は共通して、アポトーシス誘導因子Bakや⁸⁾、ヒストンアセチラーゼであるCBP/p300とも結合する⁹⁾¹⁰⁾。CBP/p300は、p53やAP1、NF κ Bをはじめ、種々の転写因子と結合し、転写補助因子として働くが¹¹⁾、E6はp300によるp53のアセチル化の抑制を介して転写活性化能を抑制していることが報告された。したがって、高リスク型HPVのE6はp53の転写促進活性の抑制に加え、p53の分解を促進することで2重にp53を不活化する。

3. E6によるテロメラーゼの活性化

テロメラーゼの活性化は、ヒト癌で最も共通(約85%)に見られる変化である。E6や癌遺伝子c-mycはTERTの転写を活性化することでテロメラーゼ活性を誘導することができる。TERTのプロモーターやイントロンにはMyc結

合配列が多数存在する。Myc/Max複合体はこの配列に結合して直接TERTの転写を活性化するが、E6によるTERTの転写活性化機構は転写抑制の解除だと考えられている。一つの機構として、TERTプロモーターに結合し、転写抑制因子として働くNFX-1の91kDaアイソフォームがE6/E6APにより特異的に分解促進されることが報告されている。ウイルス学的に考察すると、1つの被感染細胞から肉眼的病変を作り長期間病変を維持するためにはテロメア長の短小化を抑えることが有利に働く可能性と、テロメラーゼの活性化がテロメア長非依存的に細胞増殖を活性化する可能性などが考えられる。

4. E6によるトランスフォーメーション

p53の不活化やテロメラーゼの活性化と独立して、E6には細胞をトランスフォームする活性がある。3Y1細胞の接触阻止能を抑え、NIH3T3細胞などにヌードマウスでの腫瘍原性を与えるほか、皮膚で特異的に発現するE6トランスジェニックマウスは皮膚の過形成や時に皮膚癌を引き起こす。これらの活性はE6のC末端にあるクラスIのPDZドメイン結合モチーフ

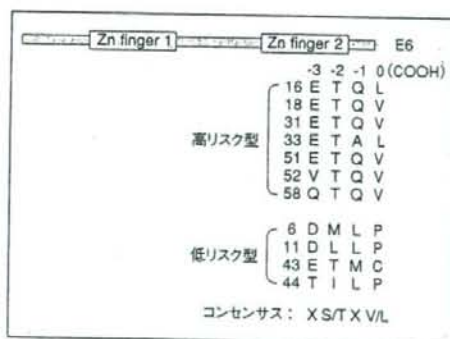


図5 高リスク型HPVのE6のC末に保存されたPDZドメイン結合モチーフ

子宮頸癌から分離される高リスク型HPVのE6蛋白質のC末にはすべてPDZドメイン結合モチーフが保存されている。これまでに、DLG, Scrib, MUGL-1, -2, -3, MUPP1などがこのドメインに結合し、分解促進されることが示されている。

フ (XS/TXV/L/I, X:任意のアミノ酸, S/T:セリンまたはスレオニン, V/L/I:バリン, ロイシン, またはイソロイシン) に依存しており, このモチーフは低リスク型 HPV の E6 などにはいっさい保存されていない (図5). このモチーフを介した標的蛋白質として DLG1, Scrib, MAGI-1, -2, -3, MUPP1 といった PDZ ドメインをもつ蛋白質群が同定されている. これらの PDZ ドメインを持つ蛋白質群は細胞極性の維持, 細胞分化を保証する不等分裂, 細胞間接着装置の形成, そこからの増殖抑制シグナルの伝達に関わっていると推測されており, E6 はこれらの蛋白質群の分解を促進することで, トランスフォーメーションや過形成を引き起こすと考えられる.

5. E6 による角化細胞の分化抑制

E6 は角化細胞の分化を抑制することが知られ

ている. この活性は E7 による RB 経路の不活性化と協調して細胞周期を S 期へ向かわせるのに役立つと考えられる. その分子機構は不明だが, 複数の機構が関与していると考えられる. AP1 ファミリーなどの転写因子と E6 は共に CBP/p300 の CH3 ドメインを介して結合する. AP1 ファミリーは角化細胞の分化に重要だと考えられており, E6 はこれらの転写因子の活性を抑えることで分化を抑制している可能性が考えられる⁹⁾. 最近, 皮膚角化細胞において Notch1 が癌抑制遺伝子として機能していることが皮膚特異的遺伝子欠損マウスの解析により示された¹⁰⁾. すなわち, Notch1 を欠損させると皮膚の正常な分化が抑制され過形成が誘導される. Notch1 はこれまで癌遺伝子としての側面がよく知られていた. 子宮頸癌においては Notch1 が癌遺伝子として機能するという報告と癌抑制遺

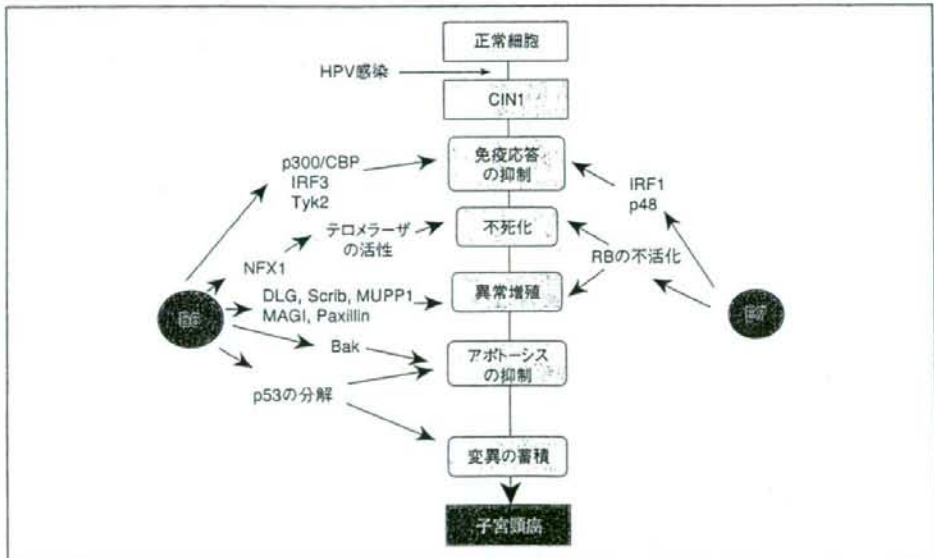


図6 HPVによる子宮頸癌の発生機構

HPV感染が排除されないと CIN1 (mild dysplasia) 病変が形成される. 基底細胞における E6 と E7 の発現がいったん増加するとその細胞は癌化に必要なかなりのステップを一度に獲得することになる. RB と p53 が不活性化しテロメラーゼ活性をもつ細胞がクローナルに異常増殖する間にさらなる変異の蓄積が起きると考えられる.

(詳細は本文参照)

伝子として機能するという一見相反する報告があり、Notch1の2面性を示しているのかもしれない。筆者らは子宮頸部角化細胞に活性型Notch1を発現させると細胞は増殖停止すること、E6を導入するとNotch1の発現が低下することなどを見つけており、E6によるNotch1シグナルの抑制も分化抑制機構の一つだと考えている。

6. E6とE7による免疫監視機構からの逃避
ウイルス蛋白質は外来性抗原であり、免疫監視機構の標的である。実際、HPV感染症は子宮頸部異形成を含め多くが自然治癒するが、AIDSや腎移植後の免疫抑制状態ではHPVの持続感染が問題となる。また、尖圭コンジローマの原因であるHPV6、11の母子感染により発症するRRP (recurrent respiratory papillomatosis) は、免疫寛容により自然治癒が期待できないために難治性となる。HPVが他のウイルスに比べ免疫学的に排除されにくい生活環を持っていることはすでに述べたが、E6とE7自身は免疫監視機構から積極的に逃れる働きも担っているようである(図6)。E6はIRF3 (Interferon regulatory factor 3) と結合し、インターフェロンの発現誘導を阻害する¹³⁾。また、E6とE7はTyk2, p48とそれぞれ結合してインターフェロンにより誘導される遺伝子群の発現を抑えることが報告されている。実際に、HPV感染病変ではMHC (主要組織適合性遺伝子複合体) クラスIの発現やランゲルハンス細胞やT細胞の数が減少しているという報告もある。コンジローマの治療に使われるイミキモドはTLR (Toll-like receptor) の活性化などを介してサイトカインの産生を促し、免疫監視機構を活性化させ、HPV感染巣の排除に寄与していると考えられている。

子宮頸癌予防と治療の将来

子宮頸癌の予防を発癌機構に基づいて考えると、1) 感染防御、2) 感染排除、3) 前癌細胞、癌細胞の排除、などが考えられる。これらのうち、現在最も進んでいるのは、1) の感染防御ワクチンであるが、これについては他稿に詳しいので、本稿では2)、3) の現状と将来の可能性についても考えてみよう(図7)。

HPV感染あるいはCIN1の大部分が自然治癒することを考えると、CIN1-2の持続感染者に対する免疫系の賦活化治療が期待できる。インターフェロンなどに加えイミキモドのような免疫系賦活修飾薬でさらに効果の高い薬剤が開発されれば、フォローアップのコストや患者の精神的負担の軽減が期待できる。CIN1に対してはE1, E2阻害薬など、ウイルスゲノムの複製を特異的に阻害するような薬剤も有効であろう。E2を標的とした治療ワクチンがCRPV (Cottontail rabbit papillomavirus) のモデルでは成功しており、既存のパピローマの消退や新たなパピローマ形成を抑制できることが示されている。それでも、子宮頸癌になる人は残る。子宮頸癌の治療は切除が基本であるが、進行癌では放射線療法、化学療法が主流となる。癌細胞としての形質維持をE6とE7が担っていることから、E6とE7は絶好の標的である。E6とE7を標的とした治療ワクチンはCRPVのモデルでは成功しており、すでに臨床試験も始まっている。E6とE7は外来抗原であり、癌特異抗原であるため特異性も高く期待も大きい。しかし、前述したように、E6とE7には自身の抗原提示やそれに引き続く免疫反応を抑制する機能が備わっており、種々の工夫が必要であろう。先に述べた免疫系賦活修飾薬との併用などが有効かも知れない。また、癌細胞におけるE6とE7の発現を止める治療も考案されている。RNA干渉

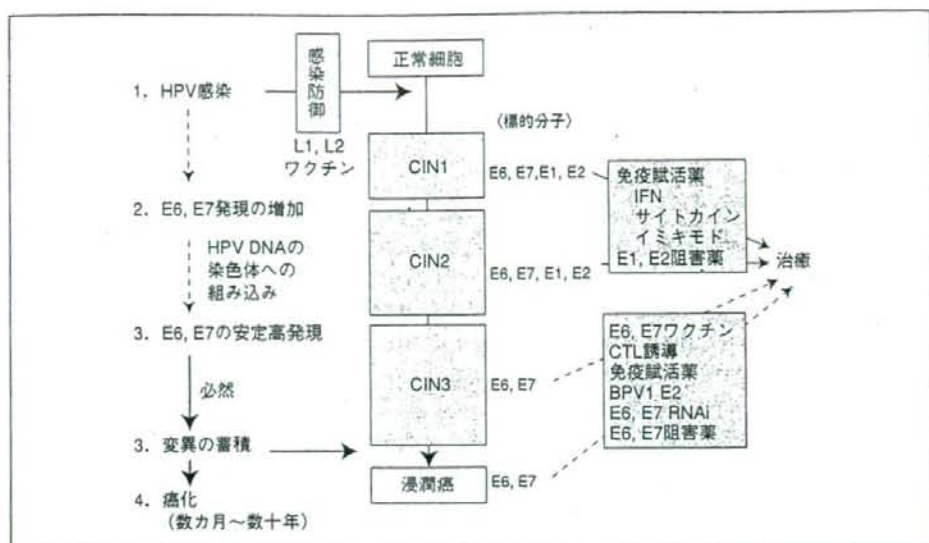


図7 子宮頸癌の発生機構からみた将来の予防と治療戦略

HPV感染予防、HPV感染病変の排除、E6、E7高発現細胞の排除と各ステップで異なる予防と治療戦略が必要である。大部分のHPV感染は自然治癒することから持続感染例に対する免疫賦活化は有効な手段だと考えられる。CIN3から浸潤癌に対してはE6、E7が特異的分子標的となる。(詳細は本文参照)

法やウイルスプロモーターを負に制御するBPV1のE2発現などで細胞増殖を止めたりアポトーシスを誘導したりする試みは*in vitro*では成功している。

おわりに

E6E7トランスジェニックの解析からも基底細胞でのE6とE7の高発現から癌化に至る過程はかなり短いと考えられる。よりよい予防、治療法の開発には、自然治癒、持続感染、細胞DNAへの組み込みとE6、E7の高発現機構、男性におけるHPVの生活環などの解明が重要だと思われる。

文献

- 1) Yoon CS, et al.: alpha (6) Integrin is the main receptor of human papillomavirus type 16 VLP. *Biochem Biophys Res Commun* 283:668-673, 2001.
- 2) Grm HS, et al.: Crosstalk between the human papillomavirus E2 transcriptional activator and the E6 oncoprotein. *Oncogene*, 2005.
- 3) You J, et al.: Interaction of the bovine papillomavirus E2 protein with Brd4 tethers the viral DNA to host mitotic chromosomes. *Cell* 117:349-360, 2004.
- 4) Brake T, Lambert PF: Estrogen contributes to the onset, persistence, and malignant progression of cervical cancer in a human papillomavirus-transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:2490-2495, 2005.
- 5) Dyson N, et al.: The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblas-

- toma gene product. *Science* 243:934-937, 1989.
- 6) Schmitt A, et al.: Comparison of the properties of the E6 and E7 genes of low- and high-risk cutaneous papillomaviruses reveals strongly transforming and high Rb-binding activity for the E7 protein of the low-risk human papillomavirus type 1. *J Virol* 68:7051-7059, 1994.
 - 7) Balsitis S, et al.: Examination of the pRb-dependent and pRb-independent functions of E7 in vivo. *J Virol* 79:11392-11402, 2005.
 - 8) Thomas M, Banks L: Human papillomavirus (HPV) E6 interactions with Bak are conserved amongst E6 proteins from high and low risk HPV types. *J Gen Virol* 80:1513-1517, 1999.
 - 9) Patel D, et al.: The E6 protein of human papillomavirus type 16 binds to and inhibits co-activation by CBP and p300. *Embo J* 18:5061-5072, 1999.
 - 10) Zimmermann H, et al.: The human papillomavirus type 16 E6 oncoprotein can down-regulate p53 activity by targeting the transcriptional coactivator CBP/p300. *J Virol* 73:6209-6219, 1999.
 - 11) O'Connor MJ: Targeting of transcriptional cofactors by the HPV E6 protein: another tale of David and Goliath. *Trends Microbiol* 8:45-47, 2000.
 - 12) Nicolas M, et al.: Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin. *Nat Genet* 33:416-421, 2003.
 - 13) Ronco LV, et al.: Human papillomavirus 16 E6 oncoprotein binds to interferon regulatory factor-3 and inhibits its transcriptional activity. *Genes Dev* 12:2061-2072, 1998.
 - 14) Kiyono T: 癌ウイルス蛋白質による細胞周期の攪乱. In: Y Taya (ed.), わかる細胞周期と癌. 羊土社, 2000.
 - 15) Klaes R, et al. Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes. *Cancer Res* 59: 6132-6136, 1999.

〔一〇メモの引用文献〕

- 16) DeMasi J, et al.: Bovine papillomavirus E7 transformation function correlates with cellular p600 protein binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 11486-11491, 2005.
- 17) Huh KW, et al.: Association of the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein with the 600-kDa retinoblastoma protein-associated factor, p600. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:11492-11497, 2005.
- 18) Nakatani Y, et al.: From the Cover: p600, a unique protein required for membrane morphogenesis and cell survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 15093-15098, 2005.

著者連絡先

(〒 104-0045)

東京都中央区築地 5-1-1

国立がんセンター研究所 ウイルス部

清野 透



新たな E7 の標的蛋白質 p600

ウシに線維乳頭腫を引き起こす BPV1 などの E7 では、RB ファミリー蛋白質との結合が報告されていないがトランスフォーミング活性を持つ。最近、BPV1, HPV16 の E7 の N 末の CR1 に結合する蛋白質として p600 が報告された¹⁰⁻¹²⁾。

p600 は核と細胞質の両方に存在し、核では Rb と結合し、クロマチン スキャフォールドとして働いているらしい。細胞質ではクラスリンとメッシュ構造を作り、ラメリポディアなどで局在する。RNA 干渉法でノックダウンすると integrin を介した細胞生存シグナルが抑えられ、癌細胞のアポトーシスが誘導されるため、癌治療における標的蛋白質候補としての意義が示唆されている。

(清野 透)

【HPVによる発がん機構】

Mechanism of HPV mediated carcinogenesis

齋藤 真子・清野 透

Saito Masako Kiyono Toru

Key words

E6, E7, p53, Rb, teromerase

要約

子宮頸がんの90%以上を占めるHPV陽性腫瘍の細胞ではウイルス遺伝子のE6及びE7が発現している。E6はp53の不活化、テロメラーゼの活性化を、E7はRbの不活化などを介してがんの発症・進展に寄与している。本稿では主に子宮頸がんの発症・進展の分子機構を概説し、有効な予防・治療法確立の一助としたい。

はじめに

子宮頸がんの予防ワクチンとして、ヒトパピローマウイルス(HPV)に対するワクチンが、米国ではすでに食品医薬品局(FDA)より承認された。日本でも臨床試験が開始された。現在日本国内では、年間約7千人が子宮頸がんと診断され、約2400人が死亡している。一方HPV感染から発症まで通常10~30年とされており、感染予防と同時に、子宮頸がんの発症・進展機構の理解を深め、より侵襲の少ない有効な予防・治療法の確立が望まれる。

1. HPVとがん

HPVは約8,000塩基対からなる環状二本鎖DNAをゲノムとして持つDNAウイルスで(図1)、100種類以上の型が同定され、うち30種類以上のタイプが生殖器に感染する。これらは高リスク型と低リスク型に分けられ、子宮頸がんの90%以上からは高リスク

型(16, 18, 31, 33, 45, 51型等)が検出されている。そのうち16型が、約半数を占める。また、頭頸部がんと高リスク型HPV因果関係も示唆されており、舌癌の50%がHPV陽性であるとの報告がある¹⁾。

高リスク型HPVが宿主細胞のDNAに組み込まれたがん細胞ではウイルス遺伝子由来のE6とE7蛋白が高発現しており、がんの発症・進展の原因因子であると考えられる。

がん抑制遺伝子p53あるいはRb (retinoblastoma)の不活化はヒトのがん発生において高頻度に認められる。E6はp53のE7はRbの分解をそれぞれ促進し・不活化する。

2. HPVの生活環とがん化

HPVは上皮細胞に親和性が高く子宮頸部の擦過傷等から扁平重層上皮の基底細胞に達し細胞上の α 6インテグリンを介して感染する²⁾。感染した基底細胞の核内では50~100コピーのウイルスゲノムがエピソーム(細胞のゲノムに組み込まれていないDNA)として存在する。扁平重層上皮の基底細胞は分裂すると一つは基底層に留まり、もう一方は上層へと押し出されていく。細胞の分化が進むとともに、潜伏感染(ウイルスの産生が無い)状態にあったウイルスは溶解感染(ウイルス産生)状態に入りウイルスゲノムが複製増幅され最終分化した表皮細胞では成熟ウイルスであるビリオン(感染可能なウイルス粒子)の形成が起こる。ビリオンは分化した表層細胞と共に剥がれ落ちる。

このように、基底細胞層に持続感染しながら、分

HPV16の遺伝子構造

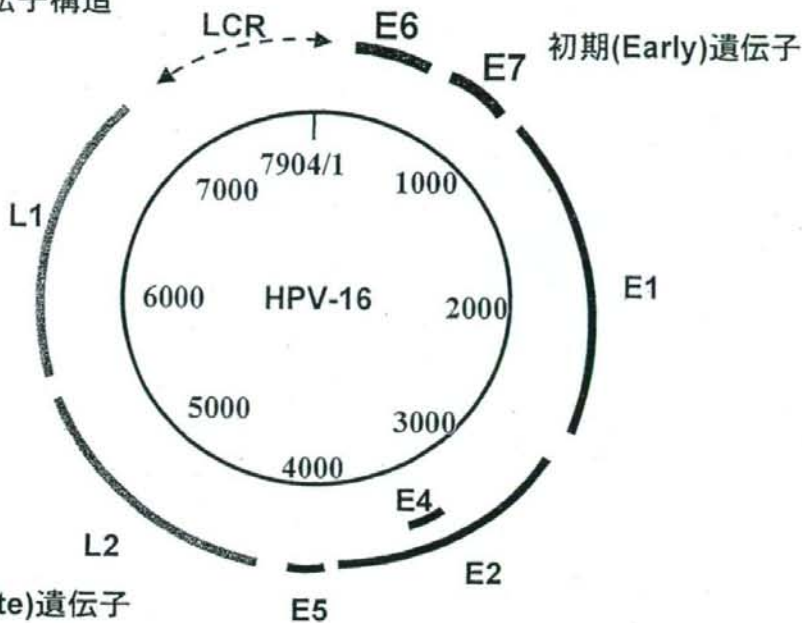


図1 HPV16の遺伝子構造

HPVは二本鎖DNAをゲノムとして持つ。L1とE6の間の領域、LCR (long control region) には複製起点やプロモーターが存在する。

転写は便宜上決められた第一番目の塩基(7904/1)から時計方向に初期遺伝子(E)後期遺伝子(L)と進む。

がん細胞中でウイルスDNAは宿主細胞DNAに組み込まれている。細胞DNAとの組み換えがLCR, E6, E7を維持したパターンで起こり、E6, E7のみを高発現する細胞ががん細胞としてクローナルに増殖すると考えられる。

化細胞でウイルスの産生が起り、抗原性が高いピリオンは、宿主の免疫防御機構の働きにくい表層角化層で始めて形成されるため、排除されにくい。

3. HPV感染から子宮頸がん発症

子宮頸がんの発症部位は膣部と膣上部に分かれる。子宮膣部の扁平上皮と子宮頸部の円柱上皮の境界は扁平円柱上皮境界 (squamocolumnar junction, CJ) と呼ばれる。

この部位は機械的な刺激に弱い円柱上皮で覆われ、易感染性で子宮頸がんの母地になり易い。HPV感染後数週間後のCIN1 (mild dysplasia) 病変ではHPV-DNAはエピソームに存在し非腫瘍性の異形成が見られ、E6, E7の発現も低い。CIN1の多くは1年以内に自然治癒すると考えられているが、一部は

CIN2 (moderate dysplasia), それ以上のCIN3 (severe dysplasia, carcinoma in situ)へと進行する。

この過程でHPV-DNAの一部が宿主DNAに組み込まれた細胞が出現し、組み換えがLCR, E6, E7を維持したパターンで起こり、E6, E7を高発現する細胞ががん細胞としてクローナルに増殖すると考えられる。

実際、多くのCIN3やほとんどの子宮頸がん症例から染色体へ組み込まれたHPV DNA が検出される。高発現したE6, E7は染色体不安定性を誘導し短期間のうちに染色体異常が起こる。

がん遺伝子の活性化やがん抑制遺伝子の不活化等の増殖優位性を付加する異常が起こった細胞集団が増殖し、さらに変異が蓄積され、悪性度の高いがん細胞が出現すると考えられる。

HPV感染から子宮頸がん発症までのステップで、

表

推測 (観察) される生物学的機能	
E6	p53の分解促進
DLG	細胞間接着による細胞増殖抑制の解除?
Scrib	細胞間接着による細胞増殖抑制の解除?
MUPPI	細胞間接着による細胞増殖抑制の解除?
MAGI-1,2,3	細胞間接着による細胞増殖抑制の解除?
fibulin-1	細胞間接着による細胞増殖抑制の解除?
NFX-1	テロメラーゼの活性化, 不死化
paxillin	細胞骨格の破壊?
ERC55(E6BP)	細胞最終分化の破壊
IRF3	インターフェロンによる応答抑制
Bak	アポトーシスの抑制
FADD	アポトーシスの抑制
procaspase 8	アポトーシスの抑制
GADD34/PP1	アポトーシスの抑制
Tyk2	インターフェロンによる応答抑制
CBP/p300	細胞分化抑制
MCM7	細胞のDNA複製の制御?
TSC2(tuberin)	mTORの活性化?
CAL	小胞輸送の破壊?
E7	E2F放出によるG1/S移行の促進
Mi2	(ヒストン脱アセチル化酵素複合体)
cyclin A	細胞周期の調節 (Rbを介した結合?)
cyclin E	細胞周期の調節 (p107を介した結合?)
p27	cdk活性阻害の解除
p21	cdk活性阻害の解除
AP1(c-jun,c-fos)	特定遺伝子の転写活性化
TBP	特定遺伝子の転写活性化?
TAF110	特定遺伝子の転写活性化
26S proteasome S4subnit	Rbの分解促進
MPP2	特定遺伝子の転写活性化?
hTid1	ゲノムの複製
p48	インターフェロンによる応答抑制
M2 pyruvate kinase	解糖系酵素の活性調節
P600	インテグリンを介した生存信号に関連?

HPV-DNAの宿主DNAへの組み込みによるE6、E7高発現細胞の出現が最も起こりにくいステップであると推測される。生殖年齢の女性の50-80%が一度はHPVに感染すると言われているが、殆どの場合感染は一過性でHPVは免疫機構によって排除される。HPV-DNAが宿主DNAに組み込まれた僅かな症例から更にがんが発症すると考えられる。染色体への組み込み頻度もHPVのリスクを規定している因子であるかも知れない。E6、E7高発現細胞出現後はかなりの確率でがん細胞へと変異していくのではないかと筆者らは推測している。

E6、E7高発現に加え子宮頸がんでは、PIK3CA、myc、ErbB2、cIAP1の増幅、rasの変異、PTEN、TSLC1の発現低下などが報告されている。

4. HPVのウイルスがん遺伝子、E6とE7の機能

1) E7によるRbファミリー蛋白質の不活化

Rb遺伝子は網膜芽細胞腫の原因遺伝子として同定されたがん抑制遺伝子である。Rb蛋白質は転写因子E2Fと結合して複合体を形成しE2Fを不活化し細胞周期が進行しないように細胞をG0期に停止させる。E7は98アミノ酸よりなる核内たんぱく質で、Znフィンガードメインを1つ持つ。

N末にはCR1(conserved region 1)、CR2(conserved region 2)と呼ばれる保存された領域があり、CR2にあるLXCXEモチーフを介してE7はRbファミリー蛋白質に結合する。HPV16などの高リスク型HPVのE7はRbの分解も促進する。E7蛋白質がRbファミリー蛋白質と結合すると、Rb蛋白質とE2F複合体が解離してE2Fは遊離し活性化され、細胞周期が回転する。

正常な細胞周期ではG1からS期にかけて、Rb蛋白質はサイクリンD/CDK4 (cyclin dependent kinase 4) 複合体によりリン酸化され不活化する。不活化(リン酸化)したRb蛋白質はE2Fを遊離する。CDK4のインヒビターであるp16はサイクリンD/CDK4複合体に結合しCDK4の活性を阻害してRb蛋白質の不活化を抑える。通常p16の発現が高い細胞は増殖停止するが、HPV感染細胞ではRb蛋白質がE7により不活化されているためp16の発現が高いまま増殖する。p16の高発現はE7の高発現を反映しており、CIN3や浸潤がんの良い指標となることが示唆されている。

HPVのウイルス増殖は前述した様に、増殖・分裂

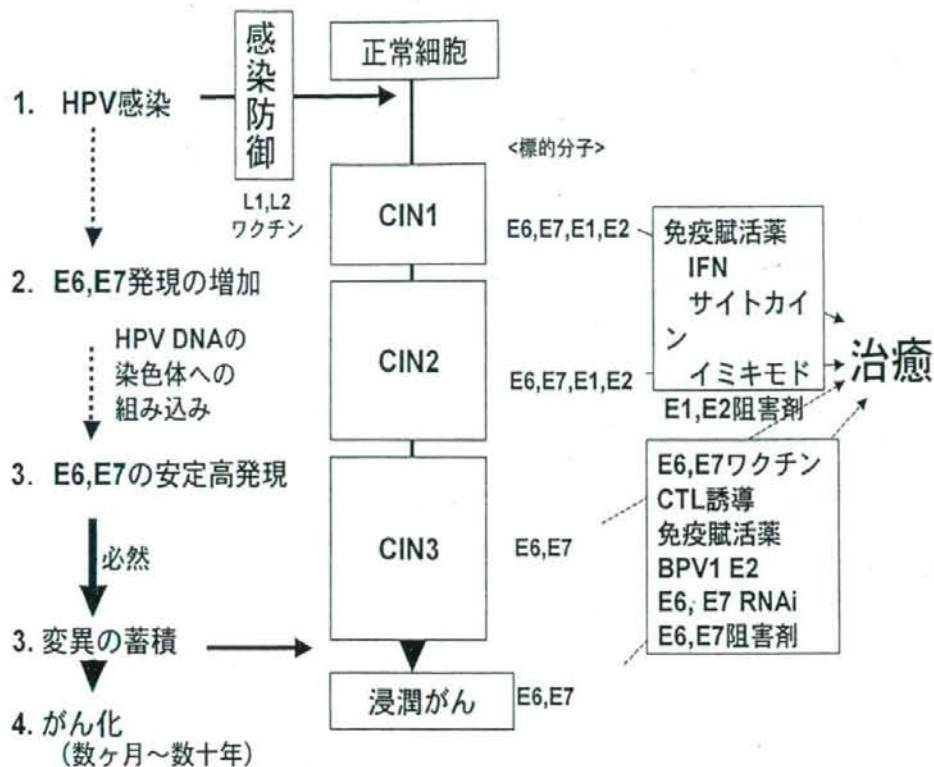


図2 子宮頸がんの発症機構とその予防・治療法戦略

ている基底細胞層ではなく、それ以降の分裂を停止し分化に向かう細胞層(有棘層以降)で起こるため、そのままではウイルスゲノムの複製に必要な因を宿主細胞から供給できない。そこでウイルスはE6,E7によりRbを不活化し複製に必要なDNA複製関連伝子群の発現を誘導していると考えられる。

E7にはRbファミリー蛋白質の不活化以外にも多くの機能が報告されている(表)。近年、Rb蛋白質に結合する蛋白質として発見されたp600蛋白質は、核と胞質の双方に存在し、培養がん細胞中で増加することが示された。これをノックダウンすると多くの培養がん細胞がアポトーシスで死ぬことが、がん治療のターゲットとして注目されている。

P600p600はE7とも結合することが判明しており今後の機能的解析が待たれる。しかしE7との結合能のみを欠き、その他の機能は正常に保たれているRbのノックインマウスと、E7トランスジェニックマウスを掛け合わせると、E7により誘導される異常が殆ど見られなくなる⁴⁾。これらのことから、E7による生物学的活性の多くはRbファミリー蛋白質の不活化に依存していると考えられる。

2) E6によるp53の不活化

がん抑制遺伝子p53の機能は細胞周期をG1期に停止させ、また、DNA損傷時にはその修復を、損傷が高度な場合はアポトーシスを誘導する。E7による

異常なRbファミリー蛋白質の不活化はp53を介したアポトーシスを誘導する。一方、高リスク型HPVのE6は宿主細胞内のユビキチンリガーゼ (E6AP) と結合し、その基質特異性を変えるアダプターとして機能し、p53のユビキチン化と分解を促進することでウイルスの増殖を可能にしていると考えられる。

3) E6によるテロメラーゼの活性化

ヒトがん細胞の85%でテロメラーゼの活性化が認められる。テロメラーゼは、テロメア配列に相補的な配列を含む鋳型RNAと、逆転写酵素活性をもつサブユニットのTERTからなる。E6はTERTの転写抑制因子、NFX-1の91kDaアイソフォームを分解促進することでTERTの転写活性化を誘導している⁹⁾。

4) E6によるトランスフォーメーション

上述した活性以外にE6には細胞をトランスフォームさせる活性がある。皮膚特異的にE6を発現するトランスジェニックマウスでは皮膚の過形成や皮膚がんが見られる¹⁰⁾。これらの活性はE6のC末にあるPDZドメイン結合モチーフに依存し、このモチーフは高リスク型HPVのE6に保存されている。

E6はPDZドメインを有するDLG1, Scrib, MAGI-1, -2, -3, MUPP1などの蛋白と会合しその分解を促進する。これらE6標的蛋白質は細胞極性の維持、細胞分化を保証する不等分裂、細胞間接着装置の形成、そこからの増殖シグナルの制御等に関わっていると考えられ、これらの蛋白質群を分解促進することでトランスフォーメーションや過形成を引き起こすと考えられる。

5) E6のその他の標的分子

がん抑制遺伝子であるtuberin;TSC2は増殖シグナルの下流で中心的役割を果たすmTOR (mammalian target of rapamycin)を不に制御している。

HPV 16E6がTSC2の分解を促進することが報告されており¹¹⁾、がん化との関連の解析が待たれる。さらに、がん遺伝子として研究されているNotch1が皮膚角化細胞ではがん抑制遺伝子として機能していることが報告された¹²⁾。

筆者らは子宮頸部角化細胞に活性型Notch1を発現

させると細胞は増殖停止すること、E6がNotch1を負筆者らは子宮頸部角化細胞に活性型Notch1を発現させると細胞は増殖停止すること、E6がNotch1の発現を低下させることなどを見出し、E6によるNotch1シグナル抑制が分化抑制機構の一つではないかと考えている。

まとめ

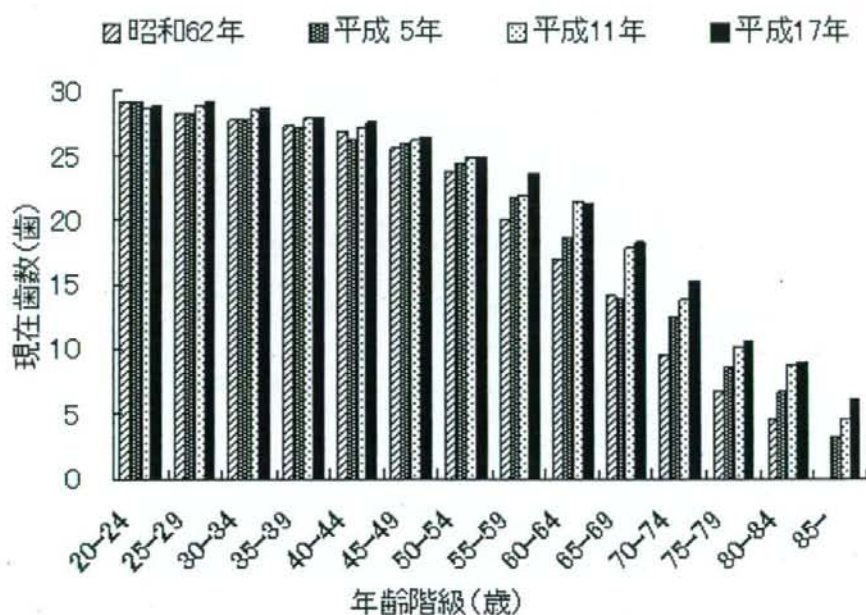
細胞の不死化、がん化、がん形質の維持にHPVのE6、E7が重要であると考えられ、これらの発現や機能をペプチド、薬剤やRNA干渉法で抑える試みもなされている。感染防御に加え、これらのウイルス蛋白質の機能を抑える薬剤の開発が必要であると思われる。

文献

- 1) Tran N, Rose BR, O'Brien CJ.: Role of human papillomavirus in the etiology of head and neck cancer. *Head Neck*. 2006
- 2) Yoon CS, Kim KD, Park SN, et al.: alpha(6) Integrin is the main receptor of human papillomavirus type 16 VLP. *Biochem Biophys Res Commun*. 283:668-73, 2001
- 3) Huh KW, DeMasi J, Ogawa H, et al.: Association of the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein with the 600-kDa retinoblastoma protein-associated factor, p600. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:11492-7, 2005
- 4) Balsitis S, Dick F, Lee D, et al.: Examination of the pRb-dependent and pRb-independent functions of E7 in vivo. *J Virol*. 79:11392-402, 2005
- 5) Gewin L, Myers H, Kiyono T, et al.: Identification of a novel telomerase repressor that interacts with the human papillomavirus type-16 E6/E6-AP complex. *Genes Dev*. 18:2269-82, 2004
- 6) Nguyen ML, Nguyen MM, Lee D, et al.: The PDZ ligand domain of the human papillomavirus type 16 E6 protein is required for E6's induction of epithelial hyperplasia in vivo. *J Virol*. :6957-64, 2003
- 7) Lu Z, Hu X, Li Y, et al.: Human papillomavirus 16 E6 oncoprotein interferences with insulin signaling pathway by binding to tuberin. *J Biol Chem*. 279:35664-70, 2004

V. 參考資料

平成17年度歯科疾患実態調査



グラフは各年代別の残存歯数を示す。平成17年度においては50歳代までは平均歯数が24本と20本以上の自分の歯で噛んでいるが、80歳代では平均歯数が4.6本と顕著に減少する。平成5年と比較して若干の改善が伺えるが、厚生労働省が提唱・推進している生涯を通じて20歯以上を保つ「8020運動」の目標から大きく下回る現状が伺える。したがって歯の喪失の最大の要因である歯周病への対処と咀嚼機能の維持、回復のための新しい治療技術の開発は、健全な咀嚼能力を維持し、健やかで楽しい生活を過ごそうという「8020運動」の一層の推進を図るものである。



第2フロア

斎藤正寛
神奈川歯科大学
歯科保存学講座

案内人

各務秀明*1 上田 実*2
*1名古屋大学医学部組織工学(日立メディコ)寄附講座
*2名古屋大学大学院医学系研究科 頭頸部感覚器外科学講座

1 2 3 4 5 6

第2フロア

歯周組織の再生医療

—歯周外科における現状と将来—

キーワード：GTR法、エムドゲイン®、細胞療法



第2フロアへようこそ

第1フロアでみなさんは、近年の急速な科学進歩により再生医療の分野が生まれ、臓器再生を目指した新たな治療技術の開発がなされていることをご覧になってこられたと思います。

ご存じのように、歯周病とは、歯周組織を炎症性崩壊へと導き、最終的に歯を喪失させ咀嚼障害を引き起こす疾患です(図1)。では歯周病によって失われた組織は、どこまで元通りに戻す、つまり再生させることができるのでしょうか？ ここ、第2フロアでは、歯

周組織の再生医療について、ご案内します。

GTR法

歯科界においても、歯周病再生医療として組織再生誘導法(Guided Tissue Regeneration Technique: GTR法)が開発され、過去10年間、その手術技術は向上してきました。

従来の歯周外科処置では、術後に歯肉上皮の下方増殖による歯根膜の再生不良が起り、思うように歯周ポケットを減少させることができませんでした(図2)。そこで、フィルターやゴアテックス®膜などの遮断膜を用

information		
第6フロア	再生医療の将来と歯科	各務 秀明 名古屋大学医学部組織工学 上田 実 名古屋大学大学院医学系研究科
第5フロア	歯の再生はできるか?	本田 雅規 東京大学医科学研究所
第4フロア	インプラント治療のための骨再生	岡崎 恭宏 津島市民病院
第3フロア	骨髄幹細胞を用いた歯周組織再生	山田 陽一 名古屋大学医学部付属病院
第2フロア	歯周組織の再生医療	斎藤 正寛 神奈川歯科大学
第1フロア	オリエンテーション—再生医療とは—	各務 秀明 名古屋大学医学部組織工学 上田 実 名古屋大学大学院医学系研究科

◀再生医療パビリオン案内版。今号では第2フロアをご案内します。

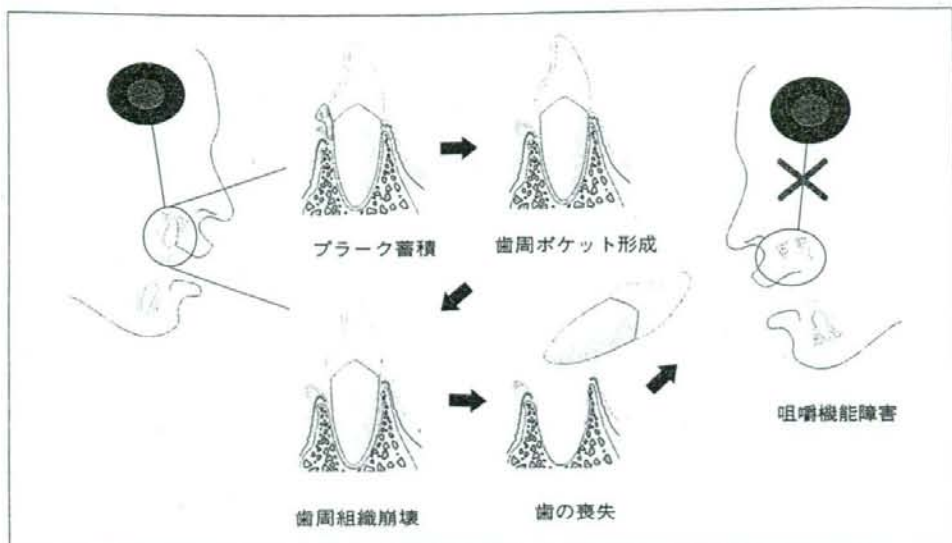


図1 歯周病の進行と咀嚼機能の崩壊。

歯周病はプラークの蓄積からはじまり、歯周ポケット形成、歯周組織の崩壊、そして最終的には歯の喪失まで至り、咀嚼機能障害を導く。

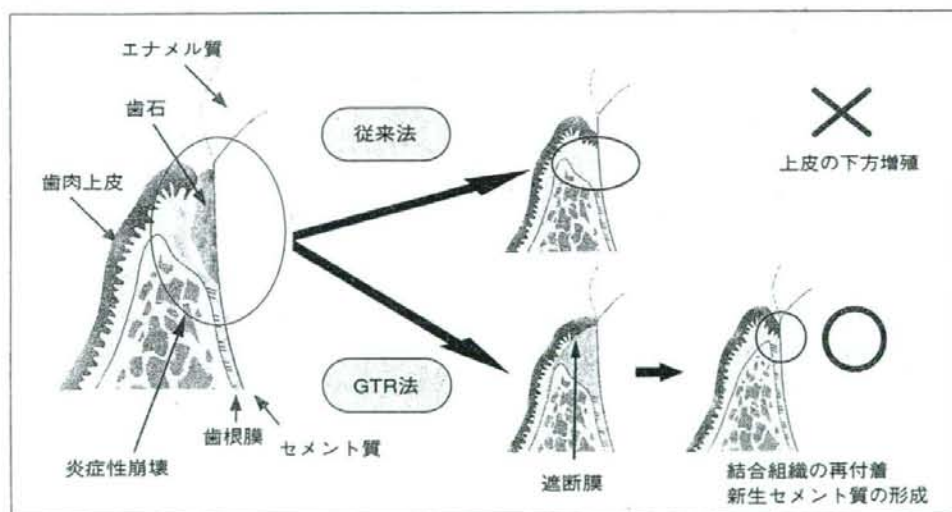


図2 歯周外科手術の従来法とGTR法の比較。

骨縁下欠損症例において従来の歯周外科処置では、ルートプレーニング後に歯肉上皮が根尖側へ下方増殖するため、歯根膜の再生を阻害する。これに対し、GTR法では、遮断膜を用いて歯肉の下方増殖を抑え、歯根膜の再生スペースを確保する。その結果として新生セメント質が形成され歯周ポケットが減少する。

いて、外科処置後における歯肉上皮の下方増殖を抑えるという方法がGTR法です。そうしてスペースを確保することにより、歯根膜再生と新生セメント質形成を誘導するのです。

エムドゲイン®

また、最近では、エナメルマトリックスを