様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　７ 年　 ６ 月 ２７ 日現在

機関番号：３２６２２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2020～2024
課題番号：２０Ｋ０９６７７

研究課題名（和文）HPVワクチンの有効性：ブレイクスルー症例の解析

研究課題名（英文）The effectiveness of HPV vaccine and the breakthrough cases

研究代表者
小貫　麻美子（Mamiko, Onuki）

昭和大学・医学部・准教授

研究者番号：２０５７３７４４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,300,000円

研究成果の概要（和文）：AMED感染症実用化事業『思春期女性へのHPVワクチン公費助成開始後における子宮頸癌のHPV16/18陽性割合の推移に関する疫学研究』に登録された40歳未満の日本人女性を対象にHPVワクチンを接種後HPV16/18陽性の子宮頸癌及び前癌病変を発症した症例を広義のブレイクスルー症例と定義した。当該症例での初交年齢・ワクチン接種年齢との関係を検討し接種時に既感染である割合を検討した。本研究期間中に広義のブレイクスルー症例は100名以上登録された。ワクチン接種年齢と初交年齢との関係が判明している集団において全症例が初交年齢よりも遅くワクチン接種を行っておりワクチン接種時に既感染と推測できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
HPVワクチン接種後かつHPV16/18陽性の子宮頸部病変患者を対象に接種年齢、初交年齢など詳細に解析した。ワクチンの恩恵を最大に受けるためには接種時期が重要であることを日本人女性のデータとして学会発表や論文により公表できたと考えている。また本邦での定期接種年齢の上限が16歳であることが、世界と比較しても遅い上に、本邦でも16歳接種ではワクチン効果が一部不十分となる集団がいることをデータとして示し、定期接種年齢上限の引き下げについても学会や講演会などで提言を行った。

研究成果の概要（英文）：Cases of HPV16/18-positive cervical cancer and precancerous lesions after HPV vaccination in Japanese women under 40 years of age registered in “Study for Monitoring project for the Impact of National HPV vaccinaTion program in Japan” were defined in the broad sense. Breakthrough cases were defined as cases in which HPV16/18-positive cervical cancer or precancerous lesions developed after HPV vaccination. We examined the relationship between the age of first sexual intercourse and the age of vaccination in these cases, and examined the proportion of cases who were already infected at the time of vaccination. More than 100 breakthrough cases in the broad sense were enrolled during the study period. In the population for which the relationship between age of vaccination and age of first intercourse was known, all cases were vaccinated later than the age of first intercourse and could be assumed to have been previously infected at the time of vaccination.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：HPVワクチン　子宮頸癌　子宮頸部上皮内腫瘍

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

ヒトパピローマウイルス（HPV: human papillomavirus）は子宮頸癌やその前癌病変の原因ウイルスである。現行の HPV ワクチンは人工ウイルス粒子を抗原とし、中和抗体を誘導することで HPV 感染をブロックするが、既感染者に治療的効果はないので初交前に接種することが重要とされる。国内外で HPV ワクチンの有効性を実証する研究結果が多数あるが、その一方でワクチン接種後に本来ワクチンで予防されるはずの HPV16/18 に感染し子宮頸部病変を生じる"ブレイクスルー症例“が存在する。

２．研究の目的

ブレイクスルー症例を対象に初交年齢・ワクチン接種年齢を聴取することで接種時に既感染が疑われる患者の割合を推定する。また初交前に適切にワクチンを接種されていた症例では HPV ゲノム解析・pseudovirion を用いた中和活性測定を行い、現行のワクチンでは予防できない変異ウイルス を探索する。現行の定期接種プログラムの定める接種推奨年齢が適切かを検証するとともに、ブレイクスルーを許さない次世代 HPV ワクチン開発のための貴重な基礎データを提供することを目的とした。

３．研究の方法

1)ブレイクスルー症例の抽出: 2019 年度より日本医療研究開発機構（AMED）感染症実用化事業として HPV ワクチンの有効性を検証する疫学研究「思春期女性への HPV ワクチン公費助成開始後における子宮頸癌の HPV16/18 陽性割合の推移に関する疫学研究」(MINT スタディ II)（研究代表者：松本光司，研究事務局：小貫麻美子）を行っている。この研究は国内 24 施設で子宮頸癌及び前癌病変と診断された 40 歳未満の女性の HPV ワクチン接種状況と HPV16/18 型感染率を調べ HPV ワクチンの有用性を検証する疫学研究である。本研究ではこの AMED 研究で登録された症例の中からブレイクスルー症例を抽出し、詳細に解析する。

2)ワクチン接種状況と性交歴のデータ収集： ワクチン接種状況 [初回接種年齢・接種回数・ワクチンの種類（2 価/4 価/9 価)] については、AMED 研究の症例登録の際に担当医師から直接聴取される。初交年齢については、登録時に研究 ID 番号が印刷されたアンケートと封筒を配布する。記入したアンケートを後日郵送してもらうことで初交歴の情報を回収する。

3) HPV フルゲノム解析： 国立感染症研究所（研究分担者：柊元巌）では、次世代シークエンサーを用いて子宮頸部擦過細胞検体から HPV ゲノム全長を PCR 増幅後に網羅的に配列解読する系をすでに確立している。得られた全長ゲノム配列と variant のリファレンス配列を用いて分子系統樹を作成し、検体に含まれる HPV16/18 の variant lineage を決定する。すでに HPV ワクチン非接種者を対象にした HPV16 型や HPV18 型の variant に関する疫学データが蓄積されているので、対象患者と HPV ワクチン非接種者の両群間で各種 variant の分布に違いがないかどうかを検討する。

4) 血清中和抗体測定： 対象患者を診療する施設の担当医師から対象患者に対して本研究について改めて説明を行い、新たに同意を得たのちに採血する。血清を昭和医科大学で収集し、HPV16/18 型の pseudovirion を用いた中和抗体測定系にて中和抗体価を測定する。

5) ブレイクスルー症例の実態解析：全てのデータを連結させてブレイクスルーの原因を推定する。ワクチン接種時に既感染が疑われる症例（初交後にワクチン接種）の割合を推定する。初交前にかつ

適切にワクチン接種を行っていた症例では中和抗体陽性であることを確認したのち、非接種者データと比較して検出頻度の高い variant を探す。現行のワクチンでは予防できない可能性のある変異ウイルスが同定された場合はバキュロウイルス発現系で新たに pseudovirion を作成し、ワクチン接種者から得た抗血清がこの変異 pseudovirion を中和できるか、中和活性を測定する。

４．研究成果

1) ブレイクスルー症例の抽出

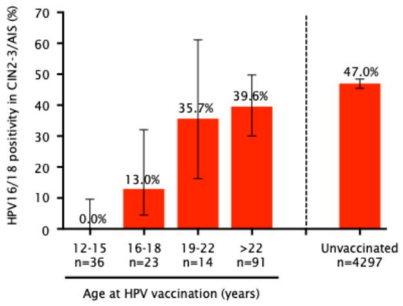
MINT スタディ II へ 2020 年 1 月から 2024 年 12 月までに 4477 名（うち子宮頸癌 529 名、高度前癌病変　3301 名、軽度前癌病変 647 名）が登録された。さらに HPV DNA 型判定が可能だった症例で HPV16/18 型の陽性率はそれぞれ子宮頸癌 68.5%、高度前癌病変 41.0%、軽度前癌病変 16.7%であった。HPV ワクチン接種ありと回答した集団での HPV16/18 陽性率は子宮頸癌 1.2%(n=6)、高度前癌病変 1.1%(n=36)、軽度前癌病変 2.0%(n=13)であった。

2) ワクチン接種状況と性交歴のデータ収集

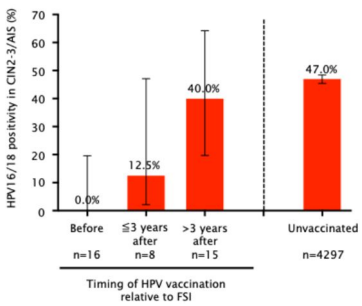
MINT スタディで施行されたアンケートの回答率は例年約 60-65%と比較的高率に回収できている。このデータを用いて HPV ワクチンの接種状況、接種年齢と初交年齢について検討した(Onuki M, et al. Cancer Sci. 2022 Apr;113(4):1428-1434）。

① ワクチン接種年齢と HPV16/18 陽性率（下左図）：高度前癌病変症例で HPV ワクチン接種年齢と HPV16/18 陽性率を比較した。12-15 歳で接種した場合は効果が確認できたが年齢が上がるに従って HPV16/18 陽性率は増加し、23 歳以降では未接種者との割合は有意差がなかった。

② 初交年齢及び接種年齢と HPV16/18 陽性率（下右図）：高度前癌病変症例で初交年齢とワクチン接種年齢が判明している症例でその関係を検討した。初交前に接種された症例では HPV16/18 症例は存在しなかった。しかし初交経験後での接種症例の中にはワクチン効果が得られない症例も存在し、初交後 3 年を超えるとワクチン未接種者と HPV16/18 陽性率が変わらなかった。



ワクチン接種年齢と **HPV16/18** 陽性率



初交年齢及び接種年齢と **HPV16/18** 陽性率

その後も 2024 年 12 月まで症例を集積したが、初交前接種症例において真のブレイクスルー症例は存在しなかった。この結果より、本邦の定期接種対象年齢上限である 16 歳においてワクチン効果が発揮されない患者集団が存在することを論文で発表した。

3) HPV フルゲノム解析，4) 血清中和抗体測定　上記２）結果より、フルゲノム解析を行う必要のある症例は存在しなかったため、本研究では遂行する必要がなかった。

5) ブレイクスルー症例の実態解析　本研究では、HPV ワクチン接種後に HPV16/18 陽性子宮頸癌及び前癌病変と診断された症例で接種年齢と初交年齢を検討するとその殆ど全てが初交後の接種だった。接種年齢の検討だけではなく、いずれの HPV ワクチンにおいても接種後に抗体価が低下することも広く知られているため、今後も引き続きブレイクスルーについて検討を続けたい。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計11件（うち査読付論文　8件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　6件）

１．著者名 Onuki Mamiko,Kukimoto Iwao,Matsumoto Koji et al, for the MINT Study Group	４．巻 114
２．論文標題 Human papillomavirus vaccine impact on invasive cervical cancer in Japan: Preliminary results from cancer statistics and the <scp>MINT</scp> study	５．発行年 2023年
３．雑誌名 Cancer Science	６．最初と最後の頁 4426～4432
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15943	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Kogure Gota、Tanaka Kohsei、Matsui Tomoya、Onuki Mamiko、Matsumoto Koji、Iwata Takashi、Kukimoto Iwao	４．巻 15
２．論文標題 Intra-Patient Genomic Variations of Human Papillomavirus Type 31 in Cervical Cancer and Precancer	５．発行年 2023年
３．雑誌名 Viruses	６．最初と最後の頁 2104
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/v15102104	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Nakazawa Hiroshi、Yamaguchi Satoshi、Onuki Mamiko、Kitai Miho、Yahata Hideaki、Aoki Yoichi、Horie Koji、Mimura Takashi、Okadome Masao、Kato Hisamori、Takehara Kazuhiro、Kamiura Shoji、Shigeta Shogo、Matsumoto Koji、For MINT Study II Group	４．巻 53
２．論文標題 Age at first sexual intercourse among young women with invasive cervical cancer: implications for routine vaccination against human papillomavirus in Japan	５．発行年 2023年
３．雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	６．最初と最後の頁 530～533
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyad017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 小貫麻美子	４．巻 30
２．論文標題 わが国におけるHPVワクチン接種プログラムの有用性と課題	５．発行年 2023年
３．雑誌名 日本女性医学学会雑誌	６．最初と最後の頁 476-478
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Kogure Gota、Onuki Mamiko、Hirose Yusuke、Yamaguchi-Naka Mayuko、Mori Seiichiro、Iwata Takashi、Kondo Kazunari、Sekizawa Akihiko、Matsumoto Koji、Kukimoto Iwao	4．巻 19
2．論文標題 Whole-genome analysis of human papillomavirus 67 isolated from Japanese women with cervical lesions	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Virology Journal	6．最初と最後の頁 157
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12985-022-01894-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Kukimoto Iwao、Onuki Mamiko、Yaegashi Nobuo、Matsumoto Koji、MINT Study Group	4．巻 52
2．論文標題 Regional differences in human papillomavirus type 52 prevalence among Japanese women with cervical intraepithelial neoplasia	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6．最初と最後の頁 1428-1434
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyac127	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Tanaka Kohsei、Kogure Gota、Onuki Mamiko、Matsumoto Koji、Iwata Takashi、Aoki Daisuke、Kukimoto Iwao	4．巻 14
2．論文標題 Ancient Evolutionary History of Human Papillomavirus Type 16, 18 and 58 Variants Prevalent Exclusively in Japan	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Viruses	6．最初と最後の頁 464
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/v14030464	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Onuki Mamiko、Kukimoto Iwao、Yoshikawa Hiroyuki、Yaegashi Nobuo、Matsumoto Koji、for the MINT Study Group	4．巻 113
2．論文標題 Human papillomavirus vaccine effectiveness by age at first vaccination among Japanese women	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Cancer Science	6．最初と最後の頁 1428～1434
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15270	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Onuki Mamiko、Kukimoto Iwao、Matsumoto Koji、for the MINT Study Group	４．巻 10
２．論文標題 Changes in HPV16/18 Prevalence among Unvaccinated Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia in Japan: Assessment of Herd Effects following the HPV Vaccination Program	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Vaccines	６．最初と最後の頁 188～188
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/vaccines10020188	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Onuki M, Matsumoto K, Iwata T, Yamamoto K, Aoki Y, Maenohara S, Tsuda N, Kamiura S, Takehara K, Horie K, Tasaka N, Yahata H, Takei Y, Aoki Y, Kato H, Motohara T, Nakamura K, Ishikawa M, Kato T, Yoshida H, Matsumura N, Nakai H, Shigeta S, Takahashi F, Noda K, Yaegashi N, Yoshikawa H.	４．巻 117
２．論文標題 Human papillomavirus genotype contribution to cervical cancer and precancer: Implications for screening and vaccination in Japan.	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Cancer Sci.	６．最初と最後の頁 2546-2557
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14445	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Kukimoto I,Matsumoto K, Takahashi F, Iwata T, Tanaka K, Yamaguchi-Naka M, Yamamoto K, Yahata H, Nakabayashi M, Kato H, Tsuda N,Onuki M, Yaegashi N; MINT Study II Gr	４．巻 251
２．論文標題 Human Papillomavirus (HPV) Genotyping Assay Suitable for Monitoring the Impact of the 9-Valent HPV Vaccine.	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Tohoku J Exp Med.	６．最初と最後の頁 287-294
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1620/tjem.251.287	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計9件（うち招待講演　2件／うち国際学会　1件）

１．発表者名 柊元 巖，小暮剛太，小貫麻美子，岩田 卓，松本光司
２．発表標題 ヒトパピローマウイルス31型の全長ゲノム配列の統合的解析（Integrated analysis of the full-genome sequence of human papillomavirus 31)
３．学会等名 第82回日本癌学会学術総会
４．発表年 2023年

１．発表者名
小暮剛太，小貫麻美子，廣瀬佑輔，岩田 卓，近藤一成，関沢明彦，松本光司

２．発表標題
日本人女性の子宮頸部病変から検出されたHPV67型の全長ウイルスゲノム解析

３．学会等名
第75回日本産科婦人科学会学術講演会

４．発表年
2023年

１．発表者名
中澤浩志，山口 聡，小貫麻美子，八重樫伸生，松本光司.

２．発表標題
若年子宮頸癌患者における初交年齢　HPVワクチン定期接種における対象年齢は適切か?

３．学会等名
第75回日本産科婦人科学会学術講演会

４．発表年
2023年

１．発表者名
小貫麻美子

２．発表標題
日本人女性におけるHPVワクチンの有効性　MINT studyの結果(Human papillomavirus vaccine effectiveness among Japanese women: Results from the MINT study)

３．学会等名
第64回日本婦人科腫瘍学会学術講演会　基調講演1 HPV Vaccine in Asia and Japan(英語）（招待講演）

４．発表年
2022年

１．発表者名
小貫麻美子

２．発表標題
我が国におけるHPVワクチン接種プログラムの有用性と課題

３．学会等名
第37回日本女性医学学会学術集会学術奨励賞受賞講演（招待講演）

４．発表年
2022年

１．発表者名
柊元巌，小暮剛太，小貫麻美子，八重樫伸生，松本光司

２．発表標題
子宮頸部上皮内腫瘍におけるHPV52検出率は日本の東西で異なる

３．学会等名
第81回日本癌学会学術総会

４．発表年
2022年

１．発表者名
小貫麻美子，渡利英道，島田宗昭，藤原寛行，佐藤豊実，藤原恵一，横田治重，岩田卓，石川光也，金尾祐之 ，加藤久盛，平島泰之，万代昌紀，松村謙臣，上浦祥司，山口聡，中村圭一郎，竹原和宏，矢幡秀昭，岡留雅夫，牛嶋公生，本原剛志，青木陽一，八重樫伸生，松本光司

２．発表標題
我が国におけるHPVワクチンの直接予防効果と集団免疫効果：MINTスタディ10年の軌跡

３．学会等名
第74回日本産科婦人科学会学術講演会

４．発表年
2022年

１．発表者名
小貫麻美子

２．発表標題
HPVタイピング・ウイルスゲノム解析によるCIN進展リスク評価と我が国における9価ワクチンの効果予測

３．学会等名
第73回日本産科婦人科学会学術講演会

４．発表年
2021年

１．発表者名
Gota Kogure, Mamiko Onuki, Takashi Iwata, Koji Matsumoto, Iwao Kukimoto

２．発表標題
Whole-genome analysis of possibly carcinogenic HPV67 isolated from Japanese women WITH CERVICAL CANCER/PRECANCER

３．学会等名
34th International Papillomavirus Conference - IPVC 2021（国際学会）

４．発表年
2021年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

―

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	松本　光司 (Matsumoto Koji) (30302714)	昭和大学・医学部・教授 (32622)	
研究分担者	柊元　巌 (Kukimoto Iwao) (70291127)	国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター・室長 (82603)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関