

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： ゲノム・エピゲノム解析による子宮頸癌前駆病変（CIN）患者の子宮頸癌発癌リスクの特定とそれに基づく CIN 患者の個別化リスク低減法に関する研究
2. 研究開発代表者： 東京大学医学部附属病院 准教授 川名 敬
3. 研究開発の成果

子宮頸癌は、発癌性(**high-risk**)ヒトパピローマウイルス(**HR-HPV**)感染が原因で発生する癌で、治療を必要とするその前癌病変（CIN3）を含めると年間約 2 万人が罹患している。子宮頸癌の前駆病変である子宮頸部上皮内腫瘍(以下、CIN)には、軽度(CIN1),中等度(CIN2),高度(CIN3)病変の3つある。子宮頸癌の発生は、HPVによる発癌（進展）方向と、宿主免疫応答による進展抑制方向の両方向によって規定される。本研究では、CIN患者の個人の発癌（進展）リスクを特定するために、HPV感染細胞、CIN細胞におけるウイルスおよび宿主遺伝子の発現解析、進展制御因子である宿主免疫応答の個のリスクを同定し、子宮頸癌リスク低減法の個別化をめざしている。

平成 27 年度は下半期からの研究開発開始となり、まず全施設での研究倫理審査の申請を行った。のべ 1000 例近くの CIN・癌患者からの臨床サンプルを多施設で共有する研究であることから、倫理審査には時間を要した。臨床サンプルを採取する臨床グループ（東京大、千葉大、慶応大の各大学病院）では、倫理審査の承認を得て、研究参加登録を開始している。基礎系では、秋田大学、国立がん研究センター、国立感染症研究所が研究倫理審査の承認を得ている。臨床研究のうち、コホート研究では 100 例超のコホートへの登録が終わり、追跡を始めている。既に CIN の病理標本は、秋田大に郵送され、中央病理診断を行っている。

基礎グループでは、平成 28 年度に臨床サンプルは供与されていないため、バイオマーカーになりうる分子についての基礎的検討を行った。E1-NFκB の負のフィードバック機構による持続感染と CIN 進展の関連性を検討した。E1 による DNA 損傷応答活性化は、IFN stimulated genes(ISG)の発現上昇を誘発する結果を得た（清野）。IFN や NFκB によって誘導される integration を促進する候補因子の同定を行う。HPV E6 が転写因子 ZNF384 の活性化を介して APOBEC3B の発現を増強することがわかったので、これら宿主因子の発現と病態進展との関係を調べている（森）。CPR では、本研究の対象症例（CIN 及び癌）の病理組織検体について、婦人科病理を専門とする病理医が、統一された診断基準のもとに見直しを行い、一貫性のある中央病理診断を行っている。その際に、全症例について、免疫担当細胞の組織内浸潤を病理学的に評価する。炎症性背景、リンパ球・好中球浸潤、上皮内浸潤・粘膜下浸潤、など組織標本から得られる情報を CIN の予後との関連性を検討するとともに、岩田、川名らによる定量的免疫学的評価との Validation にも用いることができる。免疫学的評価として Tissue studio 等のイメージング解析ツールを用いて、免疫担当細胞の浸潤の評価を定量的に実施する。CPR で得られた形態学的評価と連動させ、Validation するとともに、実臨床への応用できるバイオマーカーを探索している（岩田、前田）。免疫抑制系による CIN 進展促進を調べるために、子宮頸部リンパ球（cervical mononuclear cell: CMC）を用いた解析を検討している。パイロット実験として CMC の DNA を用いた FOXP3 プロモーター領域の脱メチル化を検討してきた。米国の企業との共同研究を開始して CMC のエピゲノム解析を始めている（川名）。平成 28 年度から臨床サンプルによる、口腔内・腔内細菌叢のメタ解析を開始するために、早川に加え、国立感染症研究所病原体ゲノムセンターの黒田博士を研究協力者に加えた。黒田によってメタ解析を国立感染研で実施する。CIN 進展との関与を網羅的に解析する（早川、森（黒田））。