

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業

(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 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

(英語) The research to investigate the biomarkers for the progression to cervical cancer from the aspect of genomic and epigenomic analysis, and the application of personalized intervention

研究開発担当者 (日本語) 医学部 教授 川名 敬

所属 役職 氏名： (英語) Kei Kawana, Chief Professor, Nihon University School of Medicine

実施期間： 平成28年9月1日～平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 高リスクCIN病変のゲノム・エピゲノム、局所免疫状態

開発課題名： (英語) Research on genomic, epigenomic and local immunological status of high-risk CIN lesions

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター研究所 分野長 清野 透

所属 役職 氏名： (英語) Tohru Kiyono, Chief, Division of Carcinogenesis and Cancer Prevention, National Cancer Center Research Institute

分担研究 (日本語) 局所免疫応答・膣細菌叢と子宮頸部病変の進展

開発課題名： (英語) Study on the association between progression of CIN and local immune responses and vaginal flora

研究開発分担者 (日本語) 日本大学医学部 教授 早川 智

所属 役職 氏名： (英語) Satoshi Hayakawa, Chief Professor, Nihon University School of Medicine

分担研究 (日本語) ゲノム・エピゲノム解析による発がんリスクの探索  
開発課題名 : (英 語) Investigation of the risk for cervical cancer development with genomic and/or epigenomic analysis  
研究開発分担者 (日本語) 京都大学ウイルス再生医科学研究所 准教授 酒井 博幸  
所属 役職 氏名 : (英 語) Hiroyuki Sakai, Associate Professor, Institute for Frontier life and Medical Sciences, Kyoto University

分担研究 (日本語) 子宮頸癌発癌リスク評価のためのバイオマーカーの探索：宿主遺伝子発現  
開発課題名 : と膣細菌叢  
(英 語) The research for the biomarkers for the progression to cervical cancer: host gene expression and vaginal flora  
研究開発分担者 (日本語) 国立感染症研究所 主任研究官 森 清一郎  
所属 役職 氏名 : (英 語) Seiichiro Mori, researcher, National Institute of Infectious Diseases

分担研究 (日本語) 臨床サンプルの収集・発癌リスク症例へのリスク低減手術への提言  
開発課題名 : (英 語) Collection of clinical samples and proposal for risk-reducing surgery for high-risk CIN patients  
研究開発分担者 (日本語) 千葉大学大学院医学研究科 准教授 三橋 曜  
所属 役職 氏名 : (英 語) Akira Mitsuhashi, Associate Professor, Chiba University Graduate school of Medicine

分担研究 (日本語) 中央病理診断  
開発課題名 : (英 語) Central pathological review  
研究開発分担者 (日本語) 秋田大学大学院医学系研究科 准教授 前田 大地  
所属 役職 氏名 : (英 語) Daichi Maeda, Associate Professor, Department of Cellular and Organ Pathology, Graduate School of Medicine, Akita University

分担研究 (日本語) ・ケース・コントロール研究およびコホート研究のプロトコール実行  
開発課題名 : ・臨床サンプルの収集・発癌リスク症例へのリスク低減手術  
・CIN 細胞に浸潤する免疫担当細胞の解析・既存の予後マーカーの解析  
(英 語) ・Carrying out the protocol of Case-control and Cohort studies  
・Collection of clinical samples and proposal for risk-reducing surgery for high-risk CIN patients  
・Analysis of tumor infiltrating immune cells and identification of prognostic biomarkers of CIN2 lesions

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 講師 岩田 卓  
所属 役職 氏名 : (英 語) Takashi Iwata, Assistant Professor, Keio University School of Medicine,

分担研究 (日本語) • ケース・コントロール研究およびコホート研究のプロトコール立案実行  
開発課題名 : • 臨床サンプルの収集・発癌リスク症例へのリスク低減手術  
• CIN の予後を規定するウイルス因子および免疫因子の網羅的解析  
(英 語) • Conduction and practice of the protocol of Case-control and Cohort  
studies  
• Collection of clinical samples and proposal for risk-reducing surgery  
for high-risk CIN patients  
• Comprehensive Analysis of virological and immunological factors for  
the fate of CIN lesions

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医学部附属病院 助教 富尾 賢介  
所属 役職 氏名 : (英 語) Kensuke Tomio, Assistant Professor, The University of Tokyo Hospital,

## II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究班の目的は、子宮頸癌の前駆病変である CIN に罹患した患者が子宮頸癌に進展するリスクを個々の患者について特定し、進展することが予期される患者に対して子宮頸癌のリスク低減治療を勧めることである。本研究班では、子宮頸癌前癌病変にあたる CIN3 をエンドポイントとして CIN3 への進展を予測するために CIN1-2 症例をコホートとして登録し、子宮頸部病変からの検体と臨床情報を回収し、追跡開始時のゲノム、エピゲノム情報、免疫学的情報等の個の情報をデータベース化している。またケース・コントロール研究では、進展例と治癒例の違いを cross-sectional に解析している。本研究班の特徴は、多因子（遺伝子変異、遺伝子発現、免疫因子など）をデータベース化してアウトカム（進展 vs 治癒）と照合させ、これをコンピューターに予測学習させるべくニューラルネットワークを用いて解析する。ケース（CIN3 もしくは子宮頸癌）とコントロール（正常もしくは治癒例）の横断的解析から各因子の重みづけを行い、データベースを作成してニューラルネットワークに用いるという 2 段構えである。

### （1）コホート研究：

CIN3 をエンドポイントとしてイベント発生数から算定して 600 例（年間 200 例 x 3 年）を登録することとしている。東大、千葉大、慶應大の各附属病院で 2015 年度末から患者登録を開始し、2016 年度末までの約 1 年間で 316 例の CIN 患者を登録した。セントラルラボにて組織・細胞からの核酸を抽出し、これらを基礎チームである国立がん研究センター、国立感染症研究所、京都大、東大の各施設に搬入した。中央病理診断として、全症例の組織標本を秋田大にてレビューした。患者登録は順調に進行している。CIN3 進展例は 2 例であった。

### （2）ケース・コントロール研究：

- ・国立感染研の森博士は、CIN の APOBEC（発癌に関する遺伝子改編酵素）発現を検討中である。HPV E6 が TEAD を介して APOBEC3A/3B 発現を増強することを見出した。HPV の過剰変異 hyper-mutation についても検討したが、CIN1/2/3 の進行度と hyper-mutation には相関はなかった。膣細菌叢を 16S-メタゲノム解析で検討したところ、CIN 患者では対照患者と比べ、*Gardnerella*を中心とする異常細菌叢になり CIN 出現との関連が示唆された。
- ・慶應大学の岩田博士は、免疫組織化学を用いた局所免疫マーカーの発現を検討した。CIN2 からの進展例、退縮例で比較したところ、CD4、APOBEC3G 陽性細胞が少ない場合に退縮しやすいことを見出した。
- ・国立がん研究センターの清野博士は、HPV 感染から発癌へ転じる HPV 生活環の崩壊に関するバイオマーカーを探索している。HPV E1 と NFkB のフィードバック機構の破綻に注目している。E1 増加を探知するマーカーをマイクロアレイ解析によって探索している。また、CIN の細胞分子レベルの進展機構を調べるための細胞株を樹立している。
- ・日本大学の川名博士と東京大学の富尾博士は、トランスクリプトーム解析によって HPV 粒子を形成する L1 発現が CIN の進展と負の相関があることを見出した。
- ・京都大学の酒井博士は、ハイリスク型 HPV 陽性細胞の RNAseq を行い、発現プロファイルから CIN 進展に関わるバイオマーカーを探索中である。

以上から、本年度は候補となるバイオマーカーの探索を中心に研究を進め、APOBEC、局所免疫細胞浸潤等の共通項を見出した。

The purpose of this study is to predict the risk of each patient with cervical intraepithelial neoplasia (CIN), a precursor lesion of cervical cancer, more definitely than previous biomarker and to propose risk-reducing therapy for cervical cancer to CIN patients, that is one of “precision medicine”. We conducted two prospective studies; cohort and case-control studies. In the cohort study, primary endpoint is progression to CIN3, a pre-cancer lesion, and patients with CIN1-2, precursor lesions, are enrolled and clinical samples (cervical exfoliated cells and tissues of the lesions) are collected from 2016, March at three cancer centers. Basic scientists analyze genomic and epigenomic features using clinical samples. We will analyze multi-markers of each CIN patient including genomic/epigenomic markers using neural network (deep learning) according to the outcome after follow-up of CIN. In the case-control study, the clinical samples obtained from cases (CIN3/cancer) and controls (normal/regression to normal) are collected and basic scientists explore candidates of predictive biomarkers for progression and/or regression by comparing between case-control. These selected markers will be used for neural network analysis for decision of the risk of each CIN patient.

- (1) Cohort study: We registered 316 patients with CIN for cohort and case-control studies from February, 2016 to March, 2017. Among them, about 250 patients with CIN1-2 were enrolled into the cohort. Samples of DNA and total RNA at the first visit was isolated from the cervical exfoliated cells or tissues collected from all patients by central laboratory (The University of Tokyo) and sent to laboratories of basic scientists in our team. Central pathological review was performed by Prof. Maeda (Akita University). HPV typing was performed by Dr. Mori Lab. (NIID).
- (2) Case-control study: About 50 patients with CIN3/cancer or normal histology were enrolled into the case-control.
  - Dr. Mori demonstrated HPV E6 enhances APOBEC 3A/3B through TEAD although hypermutation in HPV genome is not associated with CIN progression. Dr. Mori and his colleague, Dr. Kuroda, found vaginal flora of CIN patients changed dysbiosis containing *Gardnerella* which may be a risk for progression to CIN3.
  - Dr. Iwata revealed the CIN lesion with high frequency of positive cells for immunostaining for CD4 and APOBEC3G is likely to regress.
  - Dr. Kiyono explores biomarker related to disrupt of viral life cycle of HPV focusing HPV E1 and NFkB negative feedback and performed microarray for analysis of genes with E1 over-expression.
  - Dr. Tomio and Dr. Kawana examined HPV L1 expression assay in CIN lesions. They revealed that positivity of L1 expression was associated negatively with progression to CIN3. They investigated characteristics of infiltrating immune cells into CIN lesion and suggested patterns of infiltrating immune cells may be a biomarker for the fate of CIN.
  - Dr. Sakai established high-risk HPV-positive keratinocyte and RNA sequence of the cell was done to explore candidate of predictive biomarker for CIN progression.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 3 件、国際誌 10 件)

1. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Intracellular signaling entropy can be a biomarker for predicting the development of cervical intraepithelial neoplasia. *PLOS One*, 2017 doi: 10.1371/journal.pone.0176353
2. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T, Regeneration of cervical reserve cell-like cells from human induced pluripotent stem cells (iPSCs): A new approach to finding targets for cervical cancer stem cell treatment, *Oncotarget*, doi: 10.18632/oncotarget.16783, 2017
3. Nakamura H, Taguchi A, Kawana K, Yoshida M, Fujimoto A, Ogishima J, Sato M, Inoue T, Nishida H, Furuya H, Tomio K, Adachi K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T, STAT3 activity regulates the sensitivity of cervical cancer cells to TRAIL-induced apoptosis, *Int J Oncol*, 2016 doi: 10.3892/ijo.2016.3681.
4. Fujimoto A, Kawana K, Taguchi A, Adachi K, Sato M, Nakamura H, Ogishima J, Yoshida M, Inoue T, Nishida H, Tomio K, Yamashita A, Matsumoto Y, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T, Inhibition of endoplasmic reticulum (ER) stress sensors sensitizes cancer stem-like cells to ER stress-mediated apoptosis, *Oncotarget*, 7: 51854-51864, 2016 doi: 10.18632/oncotarget.10126.
5. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Takahashi J, Kojima S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T, Spheroid cancer stem cells display reprogrammed metabolism and obtain energy by actively running the tricarboxylic acid (TCA) cycle, *Oncotarget*, 7: 33297-33305, 2016 doi: 10.18632/oncotarget.8947
6. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Takahashi J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Nagamatsu T, Wada-Hiraike O, Oda K, Osuga Y, Fujii T, Decreased Expression of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1(PAI-1) Is Involved in Degradation of Extracellular Matrix Surrounding Cervical Cancer Stem Cells, *Int J Oncol*, 48: 829-835, 2016 doi:10.3892/ijo.2015.3283
7. Sato M, Kawana K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Takahashi J, Adachi K, Nagasaka K, Matsumoto Y, Wada-Hiraike O, Oda K, Osuga Y, Fujii T, Clinical significance of gremlin 1 in cervical cancer and its effects on cancer stem cells maintenance, *Oncol Reports*, 35: 391-397, 2016 doi: 10.3892/or.2015.4367.
8. 足立克之・川名 敬、HPV 感染細胞を標的とした免疫療法の開発、医学のあゆみ、258: 165-169, 2016
9. 川名 敬、ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの現状、感染症・炎症・免疫、46: 2-9, 2016

- 1 0. Mori S, Takeuchi T, Ishii Y, Yugawa T, Kiyono T, Nishina H, Kukimoto I. Human Papillomavirus 16 E6 Up-regulates APOBEC3B via the TEAD Transcription Factor. *Journal of Virology*. 2017, 91, e02413-16.
- 1 1. 森清一郎. HPV による発癌機構:変異原としての HPV. *医学のあゆみ*. 2016, 258, 139-43
- 1 2. Chopjitt P, Pientong C, Sunthamala N, Kongyingyo B, Haonon O, Boonmars T, Kikawa, S, Nakahara T, Kiyono T, Ekalaksananan, T. E6D25E, HPV16 Asian variant shows specific proteomic pattern correlating in cells transformation and suppressive innate immune response. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016, 478 (1), 417-23.
- 1 3. Takada K, Komine-Aizawa S, Hirohata N, Trinh QD, Nishina A, Kimura H, Hayakawa S: Poly I:C induces collective migration of HaCaT keratinocytes via IL-8, *BMC Immunol*. 2017, 18:19. doi: 10.1186/s12865-017-0202-3.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Detection of HPV L1 gene expression in cervical exfoliated cells from CIN patients by RT-PCR using consensus primers. ポスター, Kawana K, A. Taguchi, K. Adachi, D. Maeda, S. Mori, I. Kukimoto, T. Iwata, A. Mitsuhashi, International Papillomavirus Conference 2017 (Cape Town, South Africa) , 2017/3/4, 国外
2. Development of a novel HPV E7-expressing Lactobacillus-based vaccine for induction of mucosal immune responses to HPV-related neoplasia. ポスター, Kawana K, Hara A, Taguchi A, Igimi S, Society for Reproductive Investigation 64<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting, (Florida, USA) , 2017/3/18, 国外
3. HPV 感染に対する免疫制御～予防と治療の将来展望～, 口頭, 川名 敬, 第 29 回日本性感染症学会 (岡山) , 教育講演, 2016/12/3, 国内
4. HPV を標的とした乳酸菌を用いた治療ワクチンの開発, 口頭, 川名 敬, 第 33 回日本産婦人科感染症学会 (東京) , シンポジウム, 2016/7/10, 国内
5. Activation of human APOBEC3B promoter by HPV16 E6 through TEAD transcription factors. ポスター, Mori S, Kiyono T, Nishina H, Kukimoto I, 第 64 回日本ウイルス学会学術総会, 2016/10/24, 国内
6. TEAD-dependent, YAP/TAZ-independent activation of human APOBEC3B promoter by HPV16 E6. ポスター, Mori S, Nishina H, Kukimoto I, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/7, 国内
7. E3 ubiquitin ligase that mediates NF $\kappa$ B dependent degradation of the HPV16 E1. ポスター, Tomomi Nakahara, Katsuyuki Tanaka, Takashi Yugawa, Tohru Kiyono, ポスター、国際パピローマウイルス会議, 2017/3/4, 国外.
8. Mechanism for degradation of human papillomavirus E1 protein. 口頭, 中原知美、温川恭至、清野透, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/25, 国内.

9. Mechanisms the E1 helicase degradation involved in the viral persistence of human papillomavirus. 口頭, Tomomi Nakahara, Takashi Yugawa, Tohru Kiyono, ポスター、第 75 回日本癌学会学術総会 2016/10/8, 国内.
10. 伊藤 駿, 蔵持 智也, 高田 和秀, 相澤 志保子, 早川 智、TLR3 刺激はヒト粘膜型 NK 細胞の SGK1 発現を誘導する、第 44 回日本臨床免疫学会総会、2016/9/8, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. HPV ワクチンの必要性と今後の行方、川名 敬、市民公開講座 NPO 法人 医師と団塊シニアの会主催「ワクチンを考える講演会：定期接種化に向けて、いま何をしなければいけないか」, 2017/1/21, 国内

(4) 特許出願

無し

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事 業 名 : (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業  
(英 語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名 : (日本語) 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

(英 語) The research to investigate the biomarkers for the progression to cervical cancer from the aspect of genomic and epigenomic analysis, and the application of personalized intervention

研究開発担当者 (日本語) 医学部附属病院 助教 富尾 賢介

所属 役職 氏名 : (英 語) Kensuke Tomio, Assistant Professor, The University of Tokyo Hospital,

実 施 期 間 : 平成 28 年 9 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) ・ケース・コントロール研究およびコホート研究のプロトコール立案実行

開発課題名 : ・臨床サンプルの収集・発癌リスク症例へのリスク低減手術

・CIN の予後を規定するウイルス因子および免疫因子の網羅的解析

(英 語) ・Conduction and practice of the protocol of Case-control and Cohort Studies

・Collection of clinical samples and proposal for risk-reducing surgery for high-risk CIN patients

・Comprehensive Analysis of virological and immunological factors for the fate of CIN lesions

研究開発分担者 (日本語) 医学部附属病院 助教 富尾 賢介

所属 役職 氏名 : (英 語) Kensuke Tomio, Assistant Professor, The University of Tokyo Hospital,

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：日本大学医学部・産婦人科学系産婦人科分野・川名 敬 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

（1）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 6 件）

1. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Intracellular signaling entropy can be a biomarker for predicting the development of cervical intraepithelial neoplasia. *PLOS One*, 2017 doi: 10.1371/journal.pone.0176353
2. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T, Regeneration of cervical reserve cell-like cells from human induced pluripotent stem cells (iPSCs): A new approach to finding targets for cervical cancer stem cell treatment, *Oncotarget*, doi: 10.18632/oncotarget.16783, 2017
3. Nakamura H, Taguchi A, Kawana K, Yoshida M, Fujimoto A, Ogishima J, Sato M, Inoue T, Nishida H, Furuya H, Tomio K, Adachi K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T, STAT3 activity regulates the sensitivity of cervical cancer cells to TRAIL-induced apoptosis, *Int J Oncol*, 2016 doi: 10.3892/ijo.2016.3681.
4. Fujimoto A, Kawana K, Taguchi A, Adachi K, Sato M, Nakamura H, Ogishima J, Yoshida M, Inoue T, Nishida H, Tomio K, Yamashita A, Matsumoto Y, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T, Inhibition of endoplasmic reticulum (ER) stress sensors sensitizes cancer stem-like cells to ER stress-mediated apoptosis, *Oncotarget*, 7: 51854-51864, 2016 doi: 10.18632/oncotarget.10126.
5. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Takahashi J, Kojima S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T, Spheroid cancer stem cells display reprogrammed metabolism and obtain energy by actively running the tricarboxylic acid (TCA) cycle, *Oncotarget*, 7: 33297-33305, 2016 doi: 10.18632/oncotarget.8947
6. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Takahashi J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Nagamatsu T, Wada-Hiraike O,

Oda K, Osuga Y, Fujii T, Decreased Expression of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1(PAI-1) Is Involved in Degradation of Extracellular Matrix Surrounding Cervical Cancer Stem Cells, *Int J Oncol*, 48: 829-835, 2016 doi:10.3892/ijo.2015.3283

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

## 平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金

### (革新的がん医療実用化研究事業) 成果報告書

#### I. 基本情報

事業名 : (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業  
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

補助事業課題名 : (日本語) 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  
(英語) The research to investigate the biomarkers for the progression to  
cervical cancer from the aspect of genomic and epigenomic analysis,  
and the application of personalized intervention

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 主任研究官 森 清一郎  
所属 役職 氏名 : (英語) National Institute of Infectious Diseases, Researcher, Seiichiro Mori

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 子宮頸癌発癌リスク評価のためのバイオマーカーの探索：宿主遺伝子  
発現と膣細菌叢

分担課題名 : (英語) The search for the biomarkers for the progression to cervical cancer:  
host gene expression and vaginal flora

補助事業分担者 (日本語) 国立感染症研究所 主任研究官 森 清一郎  
所属 役職 氏名 : (英語) National Institute of Infectious Diseases, Researcher, Seiichiro Mori

## II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者：日本大学医学部・産婦人科学系産婦人科分野・川名 敬  
総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

### （1）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 1 件）

1. Mori S, Takeuchi T, Ishii Y, Yugawa T, Kiyono T, Nishina H, Kukimoto I. Human Papillomavirus 16 E6 Up-regulates APOBEC3B via the TEAD Transcription Factor. *Journal of Virology*. 2017, 91, e02413-16.
2. 森清一郎. HPV による発癌機構:変異原としての HPV. *医学のあゆみ*. 2016, 258, 139-43

### （2）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Activation of human APOBEC3B promoter by HPV16 E6 through TEAD transcription factors. ポスター, Mori S, Kiyono T, Nishina H, Kukimoto I, 第 64 回日本ウイルス学会学術総会, 2016/10/24, 国内
2. TEAD-dependent, YAP/TAZ-independent activation of human APOBEC3B promoter by HPV16 E6. ポスター, Mori S, Nishina H, Kukimoto I, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/7, 国内

### （3）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み なし

### （4）特許出願 なし