

令和 4 年 9 月 1 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K11309

研究課題名(和文)細胞転写因子TEAD4を介したヒトパピローマウイルス発癌機構の解明

研究課題名(英文)Mechanisms of human papillomavirus carcinogenesis mediated by TEAD4

研究代表者

柊元 巖(KUKIMOTO, IWAO)

国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター・室長

研究者番号：70291127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトパピローマウイルスの癌タンパク質E7はAPOBEC3B遺伝子の発現を誘導することが知られているが、その分子機構は明らかでない。本研究により、E7がRbへの結合及び分解を介して、細胞転写因子TEAD4の発現誘導を引き起こすことが示された。TEAD4はAPOBEC3B遺伝子の発現に関与することから、E7はTEAD4を介してAPOBEC3Bを誘導することが示唆された。また子宮頸癌の進展リスクが異なる三つのHPV16パリアント(A1、A4、A5)がコードするE7は、それぞれ異なる細胞遺伝子群を変動させることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトパピローマウイルス(HPV)の持続感染は子宮頸癌の原因であることから、HPV感染による子宮頸癌の発症メカニズムを解明することは、子宮頸癌の新たな治療・予防法の開発に結びつくと考えられる。本研究で、HPV癌タンパク質E7が細胞癌化を引き起こす分子機構の一端が明らかになり、HPV発癌機構の理解が進むことが期待される。

研究成果の概要(英文)：The human papillomavirus oncoprotein E7 is known to induce APOBEC3B gene expression, but the molecular mechanism is not clear. In this study, we show that E7 induces expression of the cellular transcription factor TEAD4 via binding to and degradation of Rb. TEAD4 is involved in APOBEC3B gene expression, suggesting that E7 induces APOBEC3B via TEAD4. E7s, encoded by three HPV16 variants (A1, A4, and A5) showing different risks of cervical cancer progression, were also found to alter expression patterns of different cellular genes.

研究分野：ウイルス学

キーワード：ヒトパピローマウイルス 子宮頸がん TEAD4 Rb

## 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)の持続感染による子宮頸癌の発生には、細胞の変異原タンパク質 APOBEC3B の発現上昇が重要な役割を果たしている。TEAD4 は細胞の増殖・移動能を制御する細胞遺伝子群の発現制御に関わる転写因子である。我々はこれまでに、ヒトパピローマウイルス(HPV)の癌タンパク E6 が TEAD4 の発現レベルを上昇させ、TEAD4 が APOBEC3B プロモーターに結合することで、細胞の変異原タンパク質 APOBEC3B の発現を誘導することを明らかにしている<sup>1)</sup>。

### 2. 研究の目的

本研究は、TEAD4 による APOBEC3B 発現誘導の分子機構の詳細を明らかにし、TEAD4 を介した HPV 発癌機構の全体像を解明することを目的とする。

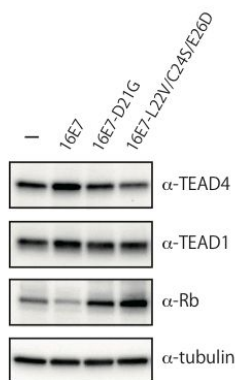
### 3. 研究の方法

HPV 癌タンパク質 E7 を発現するヒト子宮頸部角化細胞を組換えレトロウイルス感染により作成し、細胞タンパク質の量的な変化をウェスタンブロットにより解析した。また細胞遺伝子群の発現量の変動を検討するために、RNA シークエンス解析を行った。TEAD4 プロモーター領域をクローニングし、転写制御機構をレポーターアッセイにより解析した。

### 4. 研究成果

#### (1) HPV 癌タンパク質 E7 による APOBEC3B 誘導機構

HPV 癌タンパク質 E7 による TEAD4 の発現誘導について検討した。テロメラーゼ導入により不死化したヒト子宮頸部角化細胞(HCK1T)に、HPV16 E7 及び Rb と結合できない E7 変異体(D21G、L22V/C24S/E26D)を、レトロウイルスベクターを用いて発現させた。細胞抽出液のウェスタンブロット解析を行ったところ、E7 発現により TEAD4 の発現レベルが上昇した。この効果は E7 変異体では認められなかったことから、E7 による Rb 結合及び分解が TEAD4 の発現誘導に必要なことが示された(下図)。



また TEAD4 はプロモーター領域の認識 DNA 配列に結合するが、それ自体には転写活性化能はなく、転写の誘導には結合するコアクチベーターを必要とする。APOBEC3B プロモーターの活性化に働く TEAD4 コアクチベーターを同定するために、リポーターアッセイを用いてコアクチベーター(YAP、TAZ、SRC3)の関与を調べた。その結果、YAP または TAZ を siRNA ノックダウンしても、TEAD4 による APOBEC3B プロモーターの活性化は変わらず認められた。一方、SRC3 をノックダウンすると、APOBEC3B プロモーターの活性化が減弱した。従って、コアクチベーターとして SRC3 が関与する可能性が示唆された。

#### (2) E7 タンパク質による TEAD4 発現誘導機構

ヒト TEAD4 遺伝子のプロモーター領域(700 bp)を、ヒト培養細胞 DNA から PCR 増幅し、リポータープラスミド pGL3-basic にクローニングした。HeLa 細胞及び 293 細胞でのリポーターアッセイにより、TEAD4 遺伝子断片は有意なプロモーター活性を示した。このプロモーター領域を上流から削った断片(500 bp 及び 300 bp)を作成し、同様に pGL3-basic にクローニングして、293 細胞でのリポーターアッセイによりプロモーター活性に必要な領域を検討した。その結果、700

～500 bp の領域にプロモーター活性を上昇させる配列が存在することが示された。さらに E7 発現プラスミドを 293 細胞に導入した際の、TEAD4 プロモーター活性を調べたところ、予想に反して E7 は 700 bp 断片からのプロモーター活性を抑制することがわかった。この抑制は 500 bp 断片では減弱したことから、700～500 bp の領域に E7 に応答する配列があることが示唆された。

E7 変異体(D21G、L22V/C24S/E26D)では、TEAD4 の発現を誘導できないことから、Rb/E2F 経路の関与が想定された。そこで TEAD4 プロモーターの 700～500 bp 領域内に E2F 結合配列を検索したところ、一ヶ所の候補部位(TTTCTCCC)を見出した。本部位に E2F が結合できない変異(TTTAAACC)を導入し、内在性の E7 を発現する HeLa 細胞でのリポーターアッセイによりプロモーター活性への影響を検討した。その結果、TEAD4 プロモーターには変化が認められず、この部位は E2F への応答配列として機能していないことが示された。また TEAD4 プロモーター内には TEAD 結合部位が存在することから、TEAD4 が自身の発現を誘導する発現増幅機構が考えられる。そこで 293 細胞でのリポーターアッセイにより、TEAD4 発現が TEAD4 プロモーター活性に与える影響を検討した。その結果、TEAD4 は TEAD4 プロモーター(700 bp、500 bp、300 bp)のいずれの領域に対しても、著しくプロモーター活性を上昇させた。

### (3) E7 バリエントを発現する子宮頸部細胞での RNA シークエンス解析

HPV16 の三つのバリエント(A1、A4、A5)は子宮頸癌の進展リスクが異なり、A4 は子宮頸癌で検出頻度が高く、A5 は子宮頸部軽度病変で検出頻度が高い。これらの HPV16 バリエントは、それぞれ特徴的なアミノ酸配列を持つ E7 タンパク質をコードしている。これらの E7 の細胞機能の違いを明らかにするために、A1、A4、A5 の E7 を発現する組換えレトロウイルスを作成し、ヒト子宮頸部角化細胞株(HCK1T)に感染させて、それぞれの E7 を安定に発現する細胞(HCK1T\_A1、HCK1T\_A4、HCK1T\_A5)を得た。同時に比較対象としてベクターウイルスを感染させた細胞(HCK1T\_V)も作成した。これらの細胞から全 RNA を調製し、次世代シーケンサーによる RNA シークエンス解析を行った。

TCC-GUI により発現変動遺伝子群(DEG)を探索した結果、10% FDR を満たす DEG として、HCK1T\_A1/A4/A5 と HCK1T\_V の比較では 59 遺伝子、HCK1T\_A4 と HCK1T\_A1/A5 の比較では 48 遺伝子、HCK1T\_A5 と HCK1T\_A1/A4 の比較では 37 遺伝子が抽出された。E7 を発現している HCK1T\_A1/A4/A5 ではコントロールの HCK1T\_V と比べて、MCM2、MCM5、MCM7 などの細胞周期に関連する遺伝子群の発現上昇、IFIT2、IFI44L などの抗ウイルス遺伝子の発現低下が認められた。さらに E7 バリエント間で発現量が異なる遺伝子として、HCK1T\_A4 で TOMM6 の発現上昇、ZC3H11A の発現低下、HCK1T\_A5 で ZACN の発現上昇、MFSD2B の発現低下が検出された。一方、E7 により発現が誘導されることが示されている TEAD4 及び APOBEC3B の発現上昇は HCK1T\_A1/A4/A5 で認められなかった。

iDEP 及び Metascape による発現変動遺伝子群のパスウェイ解析の結果、HCK1T\_A5 では他の細胞と比べて、Reactome Gene Sets の Regulation of expression of SLITs and ROBOs(R-HSA-9010553)に含まれる遺伝子群の顕著な発現上昇が認められた( $\log_{10}(P)$ , -62.58)。また HCK1T\_A4 では ZC3H11A の発現低下が検出された。一方、ウェスタンブロットにてタンパク質レベルの変化を検討したところ、ZC3H11A の発現量には E7 バリエント間で違いは認められなかった。

### < 引用文献 >

1) Mori S, Takeuchi T, Ishii Y, Yugawa T, Kiyono T, Nishina H, Kukimoto I. Human Papillomavirus 16 E6 Upregulates APOBEC3B via the TEAD Transcription Factor. *Journal of Virology*, 2017, 91: e02413-16.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Kawahara R, Fujii T, Kukimoto I, Nomura H, Kawasaki R, Nishio E, Ichikawa R, Tsukamoto T, Iwata A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Changes to the cervicovaginal microbiota and cervical cytokine profile following surgery for cervical intraepithelial neoplasia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 2156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-80176-6.	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 Hirose Y, Yamaguchi-Naka M, Onuki M, Tenjimbayashi Y, Tasaka N, Satoh T, Tanaka K, Iwata T, Sekizawa A, Matsumoto K, Kukimoto I.	4. 巻 11
2. 論文標題 High levels of within-host variations of human papillomavirus 16 E1/E2 genes in invasive cervical cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in microbiology	6. 最初と最後の頁 596334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2020.596334.	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 Taguchi A, Nagasaka K, Plessy C, Nakamura H, Kawata Y, Kato S, Hashimoto K, Nagamatsu T, Oda K, Kukimoto I, Kawana K, Carninci P, Osuga Y, Fujii T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Use of Cap Analysis Gene Expression to detect human papillomavirus promoter activity patterns at different disease stages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 17991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-75133-2.	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 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 Group.	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 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 Yamaguchi-Naka M, Onuki M, Tenjimbayashi Y, Hirose Y, Tasaka N, Satoh T, Morisada T, Iwata T, Sekizawa A, Matsumoto K, Kukimoto I.	4. 巻 83
2. 論文標題 Molecular epidemiology of human papillomavirus 18 infections in Japanese women	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Infect Genet Evol	6. 最初と最後の頁 104345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meegid.2020.104345.	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 Maru Y, Kawata A, Taguchi A, Ishii Y, Baba S, Mori M, Nagamatsu T, Oda K, Kukimoto I, Osuga Y, Fujii T, Hippo Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Establishment and Molecular Phenotyping of Organoids from the Squamocolumnar Junction Region of the Uterine Cervix	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12030694.	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 Baba S, Taguchi A, Kawata A, Hara K, Eguchi S, Mori M, Adachi K, Mori S, Iwata T, Mitsuhashi A, Maeda D, Komatsu A, Nagamatsu T, Oda K, Kukimoto I, Osuga Y, Fujii T, Kawana K.	4. 巻 17
2. 論文標題 Differential expression of human papillomavirus 16-, 18-, 52-, and 58-derived transcripts in cervical intraepithelial neoplasia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Virology J	6. 最初と最後の頁 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12985-020-01306-0.	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 Mori S, Takeuchi T, Ishii Y, Kukimoto I.	4. 巻 94
2. 論文標題 The Transcriptional Cofactor VGLL1 Drives Transcription of Human Papillomavirus Early Genes via TEAD1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Virology	6. 最初と最後の頁 e01945-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01945-19.	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 Ishii Y, Taguchi A, Kukimoto I.	4. 巻 594
2. 論文標題 The homeobox transcription factor HOXC13 upregulates human papillomavirus E1 gene expression and contributes to viral genome maintenance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Lett	6. 最初と最後の頁 751-762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13646.	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 Masuda Y, Saeki Y, Arai N, Kawai H, Kukimoto I, Tanaka K, Masutani C.	4. 巻 294
2. 論文標題 Stepwise multipolyubiquitination of p53 by the E6AP-E6 ubiquitin ligase complex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 14860-14875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.008374.	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 Hirao N, Iwata T, Tanaka K, Nishio H, Nakamura M, Morisada T, Morii K, Maruyama N, Katoh Y, Yaguchi T, Ohta S, Kukimoto I, Aoki D, Kawakami Y.	4. 巻 155
2. 論文標題 Transcription factor homeobox D9 is involved in the malignant phenotype of cervical cancer through direct binding to the human papillomavirus oncogene promoter	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gynecol Oncol	6. 最初と最後の頁 340-348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2019.08.026.	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 Otani S, Fujii T, Kukimoto I, Yamamoto N, Tsukamoto T, Ichikawa R, Nishio E, Iwata A.	4. 巻 120
2. 論文標題 Cytokine expression profiles in cervical mucus from patients with cervical cancer and its precursor lesions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cytokine	6. 最初と最後の頁 210-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cyto.2019.05.011.	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 Hirose Y, Onuki M, Tenjimbayashi Y, Yamaguchi-Naka M, Mori S, Tasaka N, Satoh T, Morisada T, Iwata T, Kiyono T, Mimura T, Sekizawa A, Matsumoto K, Kukimoto I.	4. 巻 11
2. 論文標題 Whole-Genome Analysis of Human Papillomavirus Type 16 Prevalent in Japanese Women with or without Cervical Lesions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v11040350.	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 Kawai S, Torii Y, Kukimoto I, Fujii T.	4. 巻 62
2. 論文標題 A case of primary signet-ring cell carcinoma of the cervix containing full genome of human papillomavirus 16	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Indian J Pathol Microbiol.	6. 最初と最後の頁 146-148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/IJPM.IJPM_507_17.	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 Masuda Y, Kanao R, Kawai H, Kukimoto I, Masutani C.	4. 巻 294
2. 論文標題 Preferential digestion of PCNA-ubiquitin and p53-ubiquitin linkages by USP7 to remove polyubiquitin chains from substrates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 4177-4187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.005167.	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 Kukimoto I.	4. 巻 139
2. 論文標題 Human Papillomavirus Carcinogenesis Mediated by APOBEC Mutagenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Yakugaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 75-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.18-00164-3.	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 Takeuchi F, Kukimoto I, Li Z, Li S, Li N, Hu Z, Takahashi A, Inoue S, Yokoi S, Chen J, Hang D, Kuroda M, Matsuda F, Mizuno M, Mori S, Wu P, Tanaka N, Matsuo K, Kamatani Y, Kubo M, Ma D, Shi Y.	4. 巻 28
2. 論文標題 Genome-wide association study of cervical cancer suggests a role for ARDC3 gene in human papillomavirus infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hum Mol Genet.	6. 最初と最後の頁 341-348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddy390.	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 該当する

1. 著者名 Kawai S, Fujii T, Kukimoto I, Yamada H, Yamamoto N, Kuroda M, Otani S, Ichikawa R, Nishio E, Torii Y, Iwata A.	4. 巻 8
2. 論文標題 Identification of miRNAs in cervical mucus as a novel diagnostic marker for cervical neoplasia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 7070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-25310-1.	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 Hirose Y, Onuki M, Tenjimbayashi Y, Mori S, Ishii Y, Takeuchi T, Tasaka N, Satoh T, Morisada T, Iwata T, Miyamoto S, Matsumoto K, Sekizawa A, Kukimoto I.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Within-host variations of human papillomavirus reveal APOBEC signature mutagenesis in the viral genome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00017-18	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 Tenjimbayashi Y, Onuki M, Hirose Y, Mori S, Ishii Y, Takeuchi T, Tasaka N, Satoh T, Morisada T, Iwata T, Miyamoto S, Matsumoto K, Sekizawa A, Kukimoto I.	4. 巻 12
2. 論文標題 Whole-genome analysis of human papillomavirus genotypes 52 and 58 isolated from Japanese women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Infectious Agents and Cancer	6. 最初と最後の頁 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13027-017-0155-4	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 -



〔学会発表〕 計25件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 9件）

1. 発表者名 柊元 巖, 岩田 卓, 小貫麻美子, 松本光司
2. 発表標題 日本人女性でのHPV18ゲノム配列の分子疫学解析
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hirose Y, Tenjimbayashi Y, Yamaguchi-Naka M, Mori S, Onuki M, Iwata T, Kiyono T, Matsumoto K, Kukimoto I.
2. 発表標題 Identification of unique HPV16 variants prevalent in Japanese women with or without cervical lesions
3. 学会等名 DNA Tumour Virus Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirose Y, Tenjimbayashi Y, Onuki M, Iwata T, Kiyono T, Matsumoto K, Kukimoto I.
2. 発表標題 HPV16バリエーションと子宮頸癌の進展リスクの関連
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naka M, Tenjimbayashi Y, Hirose Y, Onuki M, Iwata T, Matsumoto K, Kukimoto I.
2. 発表標題 Sequence analysis of human papillomavirus genotype 18 isolated from Japanese women
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mori S, Kukimoto I.
2. 発表標題 Transcriptional factor TEAD1 and its cofactor VGLL1 are required for transcription of HPV16 early genes
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishii Y, Taguchi A, Kukimoto I.
2. 発表標題 The homeobox-transcription factor HOXC13 up-regulates the human papillomavirus early promoter and contributes to viral genome maintenance
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kukimoto I.
2. 発表標題 Molecular epidemiology of high-risk HPV infection in Japan
3. 学会等名 U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program, Cancer Panel Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hirose Y, Tenjimbayashi Y, Onuki M, Iwata T, Matsumoto K, Kukimoto I.
2. 発表標題 APOBEC signature mutagenesis in the genome of human papillomavirus and its relevance to cervical carcinogenesis
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tenjimbayashi Y, Hirose Y, Onuki M, Matsumoto K, Kukimoto I.
2. 発表標題 Analysis of biological differences of human papillomavirus 58 E7 variants
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirose Y, Tenjimbayashi Y, Onuki M, Iwata T, Matsumoto K, Kukimoto I.
2. 発表標題 APOBEC signature mutagenesis in HPV16/52/58 genomes and its relevance to cervical carcinogenesis
3. 学会等名 32nd International Papillomavirus Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mori S, Takeuchi T, Ishii Y, Kukimoto I.
2. 発表標題 Transcriptional cofactor VGLL1 is required for TEAD-mediated transcription of HPV early genes
3. 学会等名 32nd International Papillomavirus Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tenjimbayashi Y, Hirose Y, Onuki M, Iwata T, Matsumoto K, Kukimoto I.
2. 発表標題 Whole-genome analysis of HPV52/58 isolated from Japanese women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer
3. 学会等名 32nd International Papillomavirus Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Baba S, Taguchi A, Kawata A, Hara K, Eguchi S, Adachi K, Mori S, Iwata T, Mitsuhashi A, Maeda D, Komatsu A, Nagamatsu T, Oda K, Osuga Y, Fujii T, Kukimoto I, Kawana K.
2. 発表標題 HPV16, 18, 52, and 58 differentially express virus-derived transcripts dependent on CIN grade
3. 学会等名 32nd International Papillomavirus Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kawata A, Taguchi A, Baba S, Eguchi S, Adachi K, Mori S, Iwata T, Mitsuhashi A, Maeda D, Nagamatsu T, Oda K, Osuga Y, Fujii T, Kukimoto I, Kawana K.
2. 発表標題 Infiltration of plasma cells into stroma is possibly associated with higher grade of CIN
3. 学会等名 32nd International Papillomavirus Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kukimoto I, Hirose Y, Tenjimbayashi Y, Onuki M, Iwata T, Matsumoto K.
2. 発表標題 APOBEC signature mutagenesis in HPV genomes and its relevance to cervical carcinogenesis
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mori S, Takeuchi, T, Ishii Y, Kukimoto I.
2. 発表標題 転写共役因子VGLL1による転写因子TEADを介したヒトパピローマウイルス初期遺伝子の転写
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ishii Y, Taguchi A, Kukimoto I.
2. 発表標題 HPV持続感染細胞の探索
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kukimoto I, Tenjimbayashi Y, Hirose Y, Onuki M, Matsumoto K, Mori S.
2. 発表標題 Upregulation of APOBEC3B cytidine deaminase by HPV E6 and E7 via the TEAD transcription factor
3. 学会等名 DNA tumour virus meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hirose Y, Tenjimbayashi Y, Onuki M, Minaguchi T, Iwata T, Matsumoto K, Kukimoto I.
2. 発表標題 Intra-patient variation of human papillomavirus genomes revealed by deep sequencing
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tenjimbayashi Y, Hirose Y, Onuki M, Nakao S, Iwata T, Matsumoto K, Kukimoto I.
2. 発表標題 Whole-genome analysis of human papillomavirus 52 and 58 in Japanese women
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujii T, Kukimoto I.
2. 発表標題 MicroRNAs extracted from cervical mucus or exfoliated cells are promising biomarkers for cervical cancer screening
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kukimoto I, Tenjimbayashi Y, Hirose Y, Onuki M, Iwata T, Matsumoto K.
2. 発表標題 Whole-genome analysis of human papillomavirus 52/58 isolated from Japanese women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer
3. 学会等名 AOGIN 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kukimoto I, Tenjimbayashi Y, Hirose Y, Onuki M, Iwata T, Matsumoto K.
2. 発表標題 Whole-genome analysis of HPV52/58 isolated from Japanese women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mori S, Kotani O, Takeuchi T, Ishii Y, Kukimoto I.
2. 発表標題 Persistent expression of a broadly neutralizing monoclonal antibody against HPVs by AAV-mediated gene transfer
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柊元 巖
2. 発表標題 APOBEC変異導入を介したヒトパピローマウイルス発癌機構
3. 学会等名 日本薬学会第138年会（招待講演）
4. 発表年 2018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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------