

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09681

研究課題名（和文）環境因子に着目した子宮頸部発がん機序の解明

研究課題名（英文）cervical carcinogenesis associated with environmental factors

研究代表者

藤井 多久磨（Fujii, Takuma）

藤田医科大学・医学部・教授

研究者番号：10218969

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）：本研究は子宮頸部腫瘍の進展、退縮に関与する因子として膣内環境の変化に着目して行った。その結果、膣内細菌叢が変化することに伴い膣内の炎症反応に変化がみられることが分かった。この炎症反応をコントロールしているたんぱく、NF- κ Bが病変の進行に伴い増加していることから、膣内の炎症が病変の進行に関与していることが示唆された。さらにこのたんぱくの増加にともない代謝亢進している小分子が同定されたことから、今後はこれらの分子を指標としたがんの早期診断開発や治療開発の可能性が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮頸がんの発がん因子としてヒトパピローマウイルス（HPV）感染は広く世の中に知られている。しかし、HPV感染者のなかで極一部しか子宮頸がんを発症しないことも判明しており、何が発がんを促進しているのかの原因は不明である。今回我々は膣内の細菌叢に着目し、細菌叢の乱れに伴う炎症が免疫反応を誘導するなどの変化をきたし、同時に代謝亢進がおきていることを明らかにした。この代謝反応を標的としたあらたな診断マーカーや治療標的など、新たな診療を展開するうえで重要な情報を提供した。

研究成果の概要（英文）：This study focused on changes in the vaginal environment as factors involved in the progression or regression of cervical neoplasms. As a result, it was found that changes in the vaginal microbiota are associated with alterations in vaginal inflammation. The protein NF- κ B, which controls this inflammation response, was found to increase with the progression of lesions, suggesting a relationship between vaginal inflammation and lesion progression. Furthermore, small molecules that are upregulated along with this protein increase have been identified, suggesting the potential for using these molecules as indicators for early diagnosis and the development of cancer treatments in the future.

研究分野：婦人科学、腫瘍学

キーワード：子宮頸がん サイトカイン マイクロバイオーム メタボローム 炎症

1. 研究開始当初の背景

人には腸をはじめとして鼻腔、口腔内、皮膚、膣などの各器官に細菌叢(マイクロバイーム)が存在し、健康維持に重要な働きをしている。最近の遺伝子解析技術の発展により網羅的にマイクロバイームを解析することが可能となり、その生態や生物機能の一端が明らかとなってきた。宿主ヒトとマイクロバイオータとの共生メカニズムを明らかにすることで、疾患本態についての解明のみならず、疾病に対する診療も大きく変わる可能性がある。子宮頸がんの発がん因子としてヒトパピローマウイルス(HPV)感染が挙げられるものの、実際には感染者の極一部のみにがんが発生するそのメカニズムは不明である。CINにおいてHPVは免疫機構から逃れ、持続感染していることが知られている[1]。一方で、CINでは膣マイクロバイームの乱れが生じていることも知られており、発がん機構における膣マイクロバイームの関与の解明が望まれている。我々はCINにおいて膣内サイトカイン発現レベルが変化していることを報告している[2]。そこで、本課題ではマイクロバイームおよびマイクロバイオータが引き起こす炎症が発がん機構に関与しているとの仮説を立てて研究を開始した。

2. 研究の目的

子宮頸部上皮内腫瘍から浸潤がんに至るカスケードの中で、病変の進行に伴い変化する膣マイクロバイーム、炎症関連タンパクの中心的な役割を担うNF- κ B、サイトカインの発現レベルについて計測し、その相関について解析した。さらに炎症と関連する代謝産物をメタボローム解析にて行い、病変との相関を解析した。

3. 研究の方法

子宮頸部腫瘍患者の膣マイクロバイーム解析

患者の膣検体から、DNAを抽出後、バクテリア16S-rRNA遺伝子のV3-4領域をPCRで増幅したライブラリーを調整し、次世代シーケンサー：Miseq(Illumina)にて塩基配列を取得した。得られた配列をQIIMEを用いて、16S rRNAデータベース(SILVA)に対する相同性検索を実施し、膣マイクロバイームの変化をcommunity state(CT)に分類して調べた。

子宮頸部腫瘍患者のサイトカイン発現プロファイルと膣マイクロバイームとの相関解析

患者から膣内検体を採取し、CBA Flex set(Becton Dickinson)を用いて14種類(IL-1, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, MIP-1, MCP-1, TNF, MIP-1, G-CSF, GM-CSF, INF-, Eotaxin)のサイトカインを網羅的にフローサイトメトリーにて測定した。患者群を治療介入群と未介入群に分類し、その違いについて解析した。

NK- κ B経路の解析

*L. crispatus*以外のマイクロバイオータでは炎症が惹起されていると考えられ、NK- κ B経路が活性化されている可能性が高い。そこで病変別にNK- κ Bの発現レベルとの相関を解析した。NF- κ Bの測定は細胞質と核分画とにたんぱくを分けて抽出し、TransAM NF- κ B Chemi Kitを用いて測定した。

子宮頸部腫瘍患者の膣内化合物分析

患者検体を用い、質量分析計(LCMS-8060, Shimadzu)と解析ソフトのMetaboAnalystを用いて小分子化合物の測定および解析を行い、子宮頸部腫瘍との相関についてはSpermanの順位相関係数を用いて分析した。

4. 研究成果

子宮頸部腫瘍の進展、退縮における膣内環境及び膣内マイクロバイオータの果たす役割を解明するために、患者から子宮頸部粘液検体を採取し、マイクロバイームを次世代シーケンサーで解析した。マイクロバイームの属の特性について以下の4つのグループに分類することができた。すなわち、CT1; *L. iners*が優位でない*Lactobacillus*が優位、CT2; *L. iners*が優位、CT3; *Gardnerella*優位、CT4; その他の群である。膣内の炎症の指標として14種類のサイトカインの発現をマルチプレックス・ビーズアッセイで測定したところ、IL-1 β は*Gardnerella*優位(CT3)で高発現が認められた。一方、この研究の弱点として、疾患別のマイクロバイーム

解析を行うと、個人の heterogeneity によるマイクロバイオームの違いが大きいことが分かった。そこで、この弱点を克服するため、CIN の治療介入により腔内環境がどのように変化するかを同一患者の治療前後で解析した。その結果、術後ではマイクロバイオータとして *Atopobium vaginae* の出現が減少していたが、一方で *Ureaplasma* は増加していた。術後のサイトカインの発現レベルの解析では IL-1b, TNF-a, MIP-1a, eotaxin が減少していた。さて、生態内炎症を引き起こす中心的な役割を果たす重要な因子として転写因子 NF-Kb が挙げられる。HPV の遺伝子には NF-Kb の結合部位があることから、NF-Kb の腔内における発現レベルを解析した。NF-Kb は核内で転写因子として作用することから、核内移行した NF-Kb のタンパク質発現レベルを解析することは重要である。そこで、核内/細胞質内の NF-Kb タンパク質発現レベルの比と子宮頸部腫瘍の病変の進行との相関について解析した。NF-Kb のサブユニットである p65 と p50 はそれぞれ正常、CIN1-3、浸潤がんの一連のカスケードにおいて病変の進行とともにその発現レベルの比は上昇していた。HPV 感染との関連について調べたところ、p65, p50 とともに感染陽性者に数値が高いことが分かった。HPV 型別解析では型による差は認められなかった。さらに、腔内メタボロームと CIN3+ との関連を解析するため、正常および CIN3、浸潤がんの患者から腔内分泌物を採取し、病変との相関について質量分析計を用いて解析を行った。特に、NF-Kb 発現レベルとの関連を調べるために、正常において NF-Kb の値が低い集団をコントロールとし、CIN3+ において NF-kb の発現レベルが高い集団を抽出し、腔内メタボロームとの相関を調べた。代謝分子としておよそ 100 の分子が抽出されたが、検出能が低いものを除き、82 分子に絞り込んでさらなる解析を行った。その結果、NF-kb の発現レベルに正相関を示すものとして、Oxidized glutathione, Nicotinamide, Ophthalmic acid, 2-Hydroxybutric acid, Citric acid であり、負相関として Xanthine, 4-Hydroxyproline, CMP であった。今後はマイクロバイオーム、メタボローム、サイトカインカスケードの詳細な解析を行う予定である。今回我々は腔内の細菌叢に着目し、細菌叢の乱れに伴う炎症が免疫反応を誘導するなどの変化をきたし、同時に生体内の代謝に変化がおきていることを明らかにした。この代謝反応を標的としたあらたな診断マーカーや治療標的など、今後の新たな診療を展開するうえで新たな分野を開拓したと考えている。

文献

1. Stanley MA, Sterling JC. Host responses to infection with human papillomavirus. *Curr Probl Dermatol* 2014;45:58-74.
2. Otani S, Fujii T, Kukimoto I, Yamamoto N, Tsukamoto T, Ichikawa R, et al. Cytokine expression profiles in cervical mucus from patients with cervical cancer and its precursor lesions. *Cytokine* 2019;120:210-9.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kotani Kiriko, Iwata Aya, Kukimoto Iwao, Nishio Eiji, Mitani Takeji, Tsukamoto Tetsuya, Ichikawa Ryoko, Nomura Hiroyuki, Fujii Takuma	4. 巻 12
2. 論文標題 Nomogram for predicted probability of cervical cancer and its precursor lesions using miRNA in cervical mucus, HPV genotype and age	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-19722-3	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 藤井多久磨	4. 巻 5112
2. 論文標題 子宮頸部上皮内腫瘍・子宮頸癌	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 週刊日本医事新報	6. 最初と最後の頁 52 ~ 52
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 FUJII Takuma	4. 巻 61
2. 論文標題 Implementation of HPV vaccine worldwide and in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of the Japanese Society of Clinical Cytology	6. 最初と最後の頁 227 ~ 237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5795/jjsc.61.227	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 藤井多久磨	4. 巻 76
2. 論文標題 ワクチン接種を前提とした子宮頸がん検診の将来像	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床婦人科産科	6. 最初と最後の頁 800 ~ 806
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 藤井多久磨	4. 巻 152
2. 論文標題 HPV ワクチン推進を目指して HPVワクチンに関する解説「産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2023 (案)」	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 2089 ~ 2092
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 Ohta T, Nagase S, Okui Y, Enomoto T, Yamagami W, Mikami M, Tokunaga H, Ino K, Ushijima K, Shozu M, Tashiro H, Mandai M, Miyamoto S, Morishige K, Yoshida Y, Yoshino K, Saito T, Kobayashi E, Kobayashi H, Takekuma M, Terai Y, Fujii T, Kanao H, Aoki D, Katabuchi H, Yaegashi N	4. 巻 26
2. 論文標題 Surveillance of radical hysterectomy for early-stage cervical cancer in the early experienced period of minimally invasive surgery in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 2318 ~ 2330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-02017-4	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 Fujii Takuma	4. 巻 7
2. 論文標題 Abdominal Radical Trachelectomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Surgery Journal	6. 最初と最後の頁 S97 ~ S102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0041-1728750	査読の有無 無
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 Miki Michiyasu, Imaeda Yoshihiro, Takahashi Hiroshi, Iwata Aya, Tsukamoto Tetsuya, Nomura Hiroyuki, Kotani Kiriko, Mitani Takeji, Ichikawa Ryoko, Fujii Takuma	4. 巻 27
2. 論文標題 Lower accuracy of cytological screening for high-grade squamous intraepithelial neoplasia in women over 50 years of age in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 427 ~ 433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-02065-w	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 Ichikawa Ryoko, Kawasaki Rie, Iwata Aya, Otani Sayaka, Nishio Eiji, Nomura Hiroyuki, Fujii Takuma	4. 巻 43
2. 論文標題 MicroRNA-126-3p suppresses HeLa cell proliferation, migration and invasion, and increases apoptosis via the PI3K/PDK1/AKT pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 1300 ~ 1308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2020.7512	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 Ando Yosuke, Hayashi Takahiro, Shiouchi Hideyo, Tanaka Chihiro, Ito Kaori, Nishibe Seira, Miyata Nanaho, Horiba Ruri, Yanagi Hisano, Fujii Takuma, Kawada Kenji, Ikeda Yoshiaki, Yamada Shigeki	4. 巻 43
2. 論文標題 Effect of obesity on hematotoxicity induced by carboplatin and paclitaxel combination therapy in patients with gynecological cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 669 ~ 674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00916	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 Fukushima Hidehiko, Fujii Takuma, Sugiura Kazumitsu	4. 巻 47
2. 論文標題 Zinc responsive necrolytic acral erythema in ovarian cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e266 ~ e267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15363	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 Nishio Eiji, Hayashi Takanori, Akaza Mao, Hisatomi Yukiko, Hikichi Masahiro, Fujii Takuma, Utsumi Toshiaki, Harada Nobuhiro, Shimono Yohei	4. 巻 10
2. 論文標題 Upregulation of CIP2A in estrogen depletion resistant breast cancer cells treated with low dose everolimus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 2072 ~ 2080
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12956	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 Ohwaki Akiko, Nishizawa Haruki, Kato Asuka, Kato Takema, Miyazaki Jun, Yoshizawa Hikari, Noda Yoshiteru, Sakabe Yoshiko, Ichikawa Ryoko, Sekiya Takao, Fujii Takuma, Kurahashi Hiroki	4. 巻 21
2. 論文標題 Placental genetic variants in the upstream region of the FLT1 gene in pre-eclampsia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction & Infertility	6. 最初と最後の頁 240 ~ 246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18502/jri.v21i4.4328	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 Komatsu Hiroaki, Banno Kouji, Yanaiharu Nozomu, Kimura Tadashi, Board Members of Japan Society of Obstetrics and Gynecology(Fujii Takuma et al.)	4. 巻 46
2. 論文標題 Prevention and practice during the COVID 19 emergency declaration period in Japanese obstetrical/gynecological facilities	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 2237 ~ 2241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14432	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 Kawahara Rina, Fujii Takuma, Kukimoto Iwao, Nomura Hiroyuki, Kawasaki Rie, Nishio Eiji, Ichikawa Ryoko, Tsukamoto Tetsuya, Iwata Aya	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 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2156 ~ 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 Fujii Takuma, Kawahara Rina, Kukimoto Iwao, Ichikawa Ryoko, Miki Michiyasu, Kanao Serika, Nomura Hiroyuki, Torii Yutaka, Iwata Aya	4. 巻 24
2. 論文標題 Cervical intraepithelial lesions and neoplasia association between community state of vaginal microbiota and cervical cytokine profile in patients with CIN	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Lower Genital Tract Disease	6. 最初と最後の頁 S9 ~ S9
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 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 藤井多久磨
2. 発表標題 子宮頸がん検診 HPV 検査導入に向けた課題と将来展望
3. 学会等名 第63回日本臨床細胞学会総会（春期大会）（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤井多久磨
2. 発表標題 日本人を子宮頸がんから救うために我々ができること コルポスコープから見えてくる世界
3. 学会等名 令和4年度 子宮がん検診均てん化研修会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤井多久磨
2. 発表標題 コルポ検査に関連する医師・患者教育・修練方法
3. 学会等名 第1回コルポスコープ研修会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤井多久磨、川原莉奈、野村弘行
2. 発表標題 メタボローム解析を応用した子宮頸がんの補助診断法の開発
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 小谷燦璃古、市川亮子、野村宏行、藤井多久磨
2. 発表標題 子宮頸がんおよびその前がん病変に対する補助診断法の開発
3. 学会等名 第9回婦人科がんバイオマーカー研究会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小谷燦璃古、市川亮子、仲村 勝、野村弘行、柊元 巖、藤井多久磨
2. 発表標題 子宮頸がん検診におけるHPV 単独検査法導入に際しステークホルダーとして注意すべきこと
3. 学会等名 第64回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fujii T
2. 発表標題 Tips to prevent complications and to improve the pregnancy rate for abdominal radical trachelectomy
3. 学会等名 The Asia-Oceania Research Organisation in Genital Infection and Neoplasia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤井多久磨
2. 発表標題 これからの子宮頸癌検診の方向性 特に推奨された頸部細胞診, HPV 単独検診, 併用検診の行方 子宮頸がん検における細胞診の関与とその将来像
3. 学会等名 第62回日本臨床細胞学会総会(春期大会)(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井多久磨
2. 発表標題 世界におけるHPV 感染予防ワクチンの現況 その効果と日本の現状
3. 学会等名 第62回日本臨床細胞学会総会（春期大会）（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井多久磨
2. 発表標題 新しい技術を用いた婦人科がん検診の模索 子宮頸管粘液中に発現しているmiRNAを用いた子宮頸がんの補助診断開発の検討
3. 学会等名 第30回日本婦人科がん検診学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fujii T, Mitani T, Nomura H, Kotani K, Ichikawa R, Kanao S, Kawahara R, Iwata A
2. 発表標題 Interim analysis of a prospective clinical trial of diathermy for patients with CIN2/3 from a single institution in Japan
3. 学会等名 IFCPC World Congress 2020（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mitani T, Kawahara R, Ichikawa R, Nomura H, Kanao S, Miki M, Fujii T
2. 発表標題 Changes of human papillomavirus infectious following diathermy of patients with cervical intraepithelial neoplasia 2/3 in a prospective clinical trial in the interim analysis
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 Kawahara R, Nishio E, Ichikawa R, Miki M, Kanao S, Torii Y, Nomura H, Fujii T
2. 発表標題 Time course of the cervical cytokine profile and cervicovaginal microbiota influenced by surgery in patients with cervical intraepithelial neoplasia
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 藤井多久磨
2. 発表標題 子宮頸部細胞診の異常を指摘された妊婦がどのように管理されるべきか
3. 学会等名 第61回日本臨床細胞学会総会（春期大会）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井多久磨
2. 発表標題 卵巣がん 卵巣がん診療アップデート
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井多久磨、中山富雄、青木大輔
2. 発表標題 HPV検査も含めた子宮頸がん検診の運用におけるアルゴリズムについて HPV検査・細胞診併用法
3. 学会等名 第59回日本臨床細胞学会秋期大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井多久磨、中山富雄、青木大輔
2. 発表標題 HPV検査・細胞診併用法 - 有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン2019年度版の解説
3. 学会等名 第62回日本婦人科腫瘍学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fujii T, Kawahara R, Kukimoto I, Ichikawa R, Miki M, Kanao S, Nomura H, Torii Y, Iwata A
2. 発表標題 Association between community state of vaginal microbiota and cervical cytokine profile in patients with CIN
3. 学会等名 ASCCP 2020 Annual Scientific Meeting on Anogenital and HPV - Related Diseases（国際学会）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 藤井多久磨（高久 史磨、黒川 清、春日 雅人、北村 聖、大西 宏明編）	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1200
3. 書名 ヒトパピロームウイルス（HPV）ジェノタイプ判定（臨床検査データブック 2023-2024）	

1. 著者名 藤井多久磨（吉川史隆、大須賀穰、杉山隆 編）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 298
3. 書名 産科婦人科疾患最新の治療2022-2024（分担執筆：子宮頸がん検診とワクチン，22-27）	

1. 著者名 藤井 多久磨	4. 発行年 2022年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 176
3. 書名 コルポ診の臨床ABC	

1. 著者名 藤井多久磨（岡本愛光編）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 340
3. 書名 子宮頸がん検診の現状とHPV検査の検診導入に関する議論（婦人科腫瘍治療アップデート）	

1. 著者名 藤井多久磨（高久史磨編）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1136
3. 書名 ヒトパピローマウイルス〔HPV〕ジェノタイプ判定（臨床検査データブック 2021-2022）	

1. 著者名 野村弘行、藤井多久磨（藤井知行、八重樫伸生編）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 360
3. 書名 子宮頸癌 病理診断法（悪性腫瘍）	

1. 著者名 市川亮子、藤井多久磨（平松祐司編）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 192
3. 書名 妊娠中の円錐切除術（産科手術を極める）	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 子宮頸がんおよび/または子宮頸部上皮内腫瘍の検査方法	発明者 藤井多久磨、川崎理 絵	権利者 学校法人藤田学 園
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-135707	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	市川 亮子 (Ichikawa Ryoko) (30767306)	藤田医科大学・医学部・助教 (33916)	
研究分担者	川原 莉奈 (Kawahara Rina) (50767332)	藤田医科大学・医学部・助教 (33916)	

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