

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09553

研究課題名(和文) 子宮頸癌前癌病変に対するHPV標的癌ワクチンの効果増強に関する研究

研究課題名(英文) Study on enhancement of efficacy of HPV-targeted cancer vaccine against precancer lesions of cervical cancer

研究代表者

川名 敬 (KAWANA, Kei)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：60311627

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：子宮頸癌の前癌病変CIN2/3に高発現しているHPV癌蛋白質E7を標的にした免疫療法(癌ワクチン)として治療的HPVワクチンIGMCK16E7を開発した。HPV16 E7発現乳酸菌製剤であり、経口投与によって腸管粘膜で誘導されたE7特異的エフェクター細胞が子宮頸部粘膜のCIN2/3を免疫学的に排除する。CIN2/3におけるCD86発現が高い患者ではエフェクター細胞の効果が乏しく、CD86低発現の患者では有効性が増強されていた。CD86とCTLA-4発現は正の相関を示し、T細胞を抑制していると推定された。CD86低発現患者はIGMCK16E7の高い有効性が期待できることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、世界初の治療的HPVワクチンの開発を行っている。第I/II相ランダム化比較試験の結果から、プラセボ群と比べてIGMCK16E7(高用量群)において、有意なCIN2/3の治療効果を示した。本研究によって、治療前のCIN2/3患者の子宮頸部でCD86低発現の症例を選択することがIGMCK16E7による治療をより効果的にすることを示した。抗CTLA-4抗体でCD86/CTLA-4経路を阻害することで、IGMCK16E7の効果を増強することが期待される。CIN2/3に対する子宮頸部円錐切除術後の早産リスクがIGMCK16E7内服によって回避できる点は社会的意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：A therapeutic HPV vaccine, IGMCK16E7, was developed as an immunotherapy (cancer vaccine) targeting HPV oncoprotein E7, which is highly expressed in the precancerous lesion CIN2/3, and is a lactic acid bacteria (*Lactobacillus casei*) preparation expressing HPV16 E7. Patients with high CD86 expression in cervical cells showed poor effector cell efficacy, while patients with low CD86 expression showed enhanced efficacy. CD86 and CTLA-4 expression were positively correlated and presumed to suppress T cells at the local environment. Patients with low CD86 expression were expected to have high efficacy of IGMCK16E7. CD86-low is a pre-treatment predictive biomarker of histological complete regression by IGMCK16E7.

研究分野：産婦人科、婦人科腫瘍学

キーワード：子宮頸癌 HPV 癌ワクチン 粘膜免疫 子宮頸部高度上皮内腫瘍 第I/II相医師主導治験 E7発現乳酸菌製剤 コンパニオン診断

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は、CIN2/3 に発現しているハイリスク HPV の E7 を標的とした免疫療法を開発してきた。これは E7 を標的にした癌ワクチンによる世界初の CIN 治療薬である。これは、HPV に対する免疫反応が弱いために HPV 感染から CIN2/3 に進展した患者に、薬物療法によって HPV 特異的な細胞性免疫を獲得させる免疫療法であり、治療的 HPV ワクチンとも呼ばれる。HPV 予防ワクチンは未感染の女子に接種することで感染を予防するものであるが、治療的 HPV ワクチンは、HPV に感染者や CIN 発症者に対する治療効果を発揮するワクチンである。治療的 HPV ワクチンはこれまでに 20 種以上がヒトでの臨床試験が実施されてきたが、未だに臨床応用されたものはない。ワクチンの標的はほとんどが HPV16/18 の E7 であり、様々なワクチンベクターが使われてきた。ほぼ全てが筋注か皮下注の投与経路であった。我々の治療戦略は、プライミング相を腸管粘膜に委ね、HPV16 型 E7 に対する粘膜免疫（特に細胞性免疫）を誘導し、粘膜特異的なエフェクター細胞によって CIN 病変を免疫排除する。HPV16 型 E7 全長を菌体に出させた E7 発現乳酸菌 (*Lactobacillus casei*) 製剤を経口投与することで、腸内で放出された乳酸菌菌体がパイエル板・腸間膜リンパ節といった腸管粘膜リンパ組織 (GALT) へ取り込まれ、E7 特異的エフェクター細胞が誘導される。子宮頸部上皮 (粘膜) にホーミングすることで、CIN2/3 を効率的に攻撃できる。

HPV16 型 E7 全長を菌体に出させた E7 発現乳酸菌 (*Lactobacillus casei*) 製剤を臨床研究として使用できる GCP 基準で製造した。2009~2016 年で第一世代の E7 発現乳酸菌製剤である GLBL101c の 2 つの探索的臨床研究の第 I/IIa 相試験、第 IIb 試験を実施した。GLBL101c の経口投与開始後 12 週で、HPV16 単独陽性 CIN3 の 80% が CIN2 に退縮し、投与開始後 40 週で 30% が CIN1 以下になった。GLBL101c の有効性は不十分であった。そこで、本研究開始当初には、第二世代の E7 発現乳酸菌製剤 IGMKK16E7 を開発し、特許を取得していた。IGMKK16E7 の第 I/II 相臨床試験 (医師主導治験: MILACLE 試験) を多施設共同試験として開始していた。HPV16 陽性の CIN2-3 患者 165 例を対象として、プラセボ、低用量、中用量、高用量の 4 群 (1:1:1:1 割付) の群間並行型ランダム化比較試験 (RCT) である。本研究では、その臨床試験で治療開始前の臨床検体を用いる予定としていた。本研究では、本製剤が有効である患者を選択するためのコンパニオン診断を検討し、かつ無効例に対する効果増強のための併用療法を開発するために、治療前のバイオマーカーを探索し、predictive marker を抽出することをめざした。

2. 研究の目的

CIN2/3 に対する粘膜免疫を介した HPV 分子標的癌ワクチンの第 I/II 相医師主導治験: MILACLE 試験の臨床検体 (子宮頸部細胞、末梢血) と臨床的有効性データを用いて、IGMKK16E7 の治療効果を予測できるバイオマーカーを探索することである。その結果として、IGMKK16E7 の効果増強をめざした併用療法としての免疫チェックポイント阻害剤を選択することである。本研究によって見いだされた成果によって、アンメットニーズである CIN2/3 治療薬の実装化に近づけることである。

3. 研究の方法

2019 年から開始された MILACLE 試験は、本研究期間中の 2022 年 8 月にキーオープンし、最終解析を行った。その結果、全症例では、IGMKK16E7 高用量群で 31% が病理学的に正常 (CR) とな

り、プラセボ群に比して、有意に CR 率が高かった。直線的な量依存的に CR 率が高くなった。特に、HPV16 単独陽性の CIN2/3 患者における CR 率は、プラセボ群 11.5%に対し、IGMCK16E7 高用量群 40%となった (difference 28.5: 95%CI, 4.3-50.0)(Kawana K, et al., J National Cancer Institute cancer spectrum, 2023)。IGMCK16E7 高用量では、明らかな治療効果が示された。

一方で、その治療効果には個体差があり、その要素としては、プライミング相の個体差、エフェクター相の個体差、が考えられた。

そこで、本研究では、

(1)免疫誘導能の個体差から見た併用薬の選定に関する検討

免疫学的特徴として、anti-E7 immune response、抑制性リンパ球 (Treg 等) 子宮頸部病変の局所環境、局所免疫 (粘膜免疫) と全身免疫 (末梢血) の相違性を解析するために、治験参加患者 165 例の子宮頸部擦過細胞を、治験薬もしくはプラセボ薬の内服開始時に液状細胞診検体 (LBC) として採取した。この子宮頸部細胞は一般的な頸がん検診で用いる器具、Thinprep (70% アルコール) に保管した細胞である。これらは CIN2/3 病変から擦過されており、子宮頸部局所の細胞であり、IGMCK16E7 で誘導されたリンパ球のエフェクター相の細胞集団である。免疫因子として Foxp3、PD-L1、PD-1、CD8、CD4、CD28、CD80、CD86、CTLA-4、CD103 の発現量を定量的 RT-PCR 法で測定し、IGMCK16E7 の有効性 (CR) の相関を調べた。

本治験薬は、HPV E7 癌抗原に対する免疫応答を誘導する癌ワクチンであり、その免疫療法の効果を増強する併用療法として期待されるものが、免疫チェックポイント阻害剤の併用である。既に婦人科腫瘍の治療として保険収載されている抗 PD-1 抗体のペムプロリズマブを始め、抗 PD-1 抗体のニボルマブ、抗 PD-L1 抗体のアベルマブ、抗 CTLA-4 抗体のイピリムマブ等が併用薬として候補となる。そこで本研究では、PD-1、PD-L1、CTLA-4 の子宮頸部上皮内腫瘍細胞における発現量を調べ、臨床的有効性との相関を調べた。

(2)E7 癌抗原の発現量から見た効果向上の戦略の検討

HSIL はハイリスク HPV の E7 発現が恒常的に見られるが、その一方で、宿主免疫からの逃避機構の 1 つとして HPV 蛋白質 (異物抗原) の発現を抑制する機序が多く報告されている。多くの報告をまとめると HPV16 型 E6/E7 癌蛋白質の組織内での発現率は、CIN の進展とともに増加するが、CIN1 では約 20%、CIN2/3 では約 80%である。そのため CIN2/3 を対象とする本免疫療法において、標的分子である E7 分子の発現量は個体差があると考えた。本研究では、上記の第 I/II 相臨床試験の HPV16 型陽性 CIN2/3 患者から採取した子宮頸部擦過細胞を用いて、HPV16 型 E7 発現量の定量的に測定する系を樹立した。これにより治験薬の臨床的有効性との相関性を確認した。

4 . 研究成果

本研究の母体となる第 I/II 相臨床試験 MILACLE 試験が本研究期間中に終了し、2022 年 8 月にキーオープンとなった。最終解析が行われた結果、IGMCK16E7 の CIN2/3 に対する有効性が証明された (Kawana K, et al., Phase I/II randomized clinical trial of an oral therapeutic vaccine targeting HPV for treatment of CIN2/3, *JNCI Cancer Spectr*, 2023 Nov 24 : pkad101. doi: 10.1093/jncics/pkad101., 2023)。この治験に参加した 165 例のうち、有効性評価の対象となった PPS 解析の臨床効果を用いている。主要評価項目である病理学的正常化 CR (complete response) では、プラセボ群と IGMCK16E7 高用量群で有意な差を認めた。しかし、低用量、中用量とプラセボとの差は見られなかった。臨床的効果が証明された IGMCK16E7 は高用

量であったことから高用量群が本研究の対象とすることにした。プラセボ群 41 例と高用量群 42 例を対象とした（43 例のうち 1 例は臨床検体不良で除外）。

高用量群 42 例のうち 13 例(31%)が CR となった。内服開始時に全例から子宮頸部細胞として、病変部からの擦過細胞を採取し液状細胞診検体として収集した。子宮頸部細胞は total RNA から cDNA にされ、Foxp3、PD-L1、PD-1、CD8、CD4、CD28、CD80、CD86、CTLA-4、CD103 の 10 種の免疫学的因子と HPV16E7 の発現量を計測した。なお、これらの検体は 70%エタノール液内で保存されており、集塊を作っていることからフローサイトメトリーには向かない検体であった。

(1) ROC 解析

組織学的 CR と組織学的 CR とワクチンエフェクター期である子宮頸部粘膜におけるバイオマーカーの遺伝子発現との関連を診断 ROC 曲線により解析した。各バイオマーカーの遺伝子発現は、IGMCK の経口投与前に患者から採取した剥離子宮頸部細胞を用いて、定量的 RT-PCR により測定した。IGMCK16E7 の経口投与前に患者から採取した剥離子宮頸部細胞を用いて、定量的 RT-PCR により各バイオマーカーの発現を測定した。CD4、CD8、Foxp3、PD-1、CTLA-4、リンパ球関連因子として CD103（インテグリン E7）および CD28 を測定し、そして CD80、CD86、CD103、PD-L1 は抗原提示細胞または上皮細胞関連因子として測定した。CD86 レベルは組織学的 CR と最も強く関連していた。これは有意な関連であった（AUC 0.71, 95% CI 0.53-0.88, $p=0.020$ ）。CD86 は CR の予測バイオマーカーとして機能した（感度 62%、特異度 72%であった）。子宮頸部 CD103 レベルも組織学的 CR と関連したが、統計学的有意性はわずかであった（AUC 0.66, 95% CI 0.48-0.85, $p=0.084$ ）。他の組織学的 CR を予測できるような相関を示すバイオマーカーは見つからなかった。

(2) Mann-Whitney 解析

各バイオマーカーの RT-PCR 遺伝子発現レベルを CR 群と非 CR 群について比較した。CR 群と非 CR 群の各バイオマーカーの RT-PCR 値を比較するために、Mann-Whitney U 検定を行った。CD86 のみが CR 群と非 CR 群間で有意に異なり、CR 患者は非 CR 患者より CD86 遺伝子発現が有意に低かった（ $p=0.035$ ）。CD103 レベルもまた、非 CR 群に比べ CR 群で遺伝子発現が低いという有意でない傾向を示した（ $p=0.094$ ）。

(3) CD86-low 群の有効性

ROC 曲線から得られた CD86 のカットオフ値を用いて、遺伝子発現の低い患者（CD86-low）と高い患者（CD86-high）を亜分類した。ワクチン高用量群では、CD86 低値患者の CR 率が有意に高く（ $p=0.047$ ）CD86 低値患者の CR 率は 50%であったのに対し、CD86 高値患者の CR 率は 19%であった。低レベルの CD86 を示す患者（CD86-low）の CR 率は、高用量患者全体の CR 率 31%よりも 1.5 倍高かった。また、ROC 曲線で定義された子宮頸部 CD86 低値の状態と組織学的 CR との関連が、プラセボ群の患者においても同様であったかどうかを検討した。プラセボ群では CD86 遺伝子発現レベルとの関係において CR 率は変化しなかったため、CD86-low 患者が CR を示す傾向は IGMCK16E7 の経口投与前に特異的であった。組織学的に非 CR の CD86-low 患者がプライミング期に E7 特異的 T 細胞のレベルが低かったかどうかを調べるために、hyper-responder における CD86-low 患者の CR 率を調べた。ここで hyper-responder とは、SFC の変化が全患者の中央値より高い患者を指す hyper-responder の CR 率は用量依存的に増加した。同定された 21 人の hyper-responder の CR 率は、CD86 低値で 55%、CD86 高値で 10%であった（ $p=0.064$ ）。IGMCK16E7 によって誘導された高レベルの E7 特異的循環 T 細胞にもかかわらず、CD86 高値患者の 90%は組織学的 CR を示さなかった。

(4) 多因子相互の関連性

CD86 が高発現している子宮頸部細胞を持つ患者が組織学的 CR を示さなかった理由を調べるため、子宮頸部における遺伝子発現パターンの多因子関連性をピアソン積率相関係数で解析した。有意に相関のある遺伝子発現レベルは実線で結ばれており、その太さは相関の強さを示している。これらの中で、CD86 と CTLA-4 は最も強い正の相関を示した ($p < 0.001$, $r = 0.77$)。CD86 は CD8 と負の相関 ($p < 0.001$, $r = -0.53$) を示したが、CD28 との相関はなかった。CD8 は CTLA-4 ($p < 0.001$, $r = 0.56$)、CD103 ($p < 0.001$, $r = 0.67$)、PD-L1 ($p < 0.001$, $r = 0.74$) と正の相関があった。いくつかの免疫分子の遺伝子発現レベルの相関を CR 群と非 CR 群でさらに調べた。CR 群では、CD86、CD80、CD103 が強い相関を示したが、患者数が少ないため有意差を見つけることは困難であった。CD86 と CD80 は負の相関 ($p = 0.019$, $r = -0.94$) を示し、CD80 は CD103 と正の相関 ($p = 0.034$, $r = 0.91$) を示した。CR 患者の頸部では、CD86 は CTLA-4 と相関しなかった。一方、非 CR 患者の頸部では、CD86 と CTLA-4 ($p < 0.001$, $r = 0.83$)、CD8 と PD-L1 ($p < 0.001$, $r = 0.81$)、CD80 と Foxp3 ($p < 0.001$, $r = 0.81$) の間に強い正の相関があり、CD80 と CD28 ($p < 0.001$, $r = -0.79$) の間には負の相関があった。全症例を含めると CD86 と CTLA-4 は強く正の相関があることが示された。一方、CD86 と CD8 は負の相関を示し、CTLA-4 と CD8 は正の相関を示した。CR 患者では CD80、CD86、CD103 の RT-PCR 値が全症例を合わせた値よりも低く、CD86、CD80、CD103 はこれらの低い値の間で正の相関を示した。

HPV16 陽性 CIN2/3 において、治療前の子宮頸部 CD86 低値 (CD86-low) が、治療用経口 HPV ワクチン IGMKK16E7 に対する反応性の予測バイオマーカーであることを見出した。子宮頸部局所微小環境において CD86 高値の患者は、高用量の IGMKK16E7 によって腸管粘膜に E7 特異的 T 細胞が誘導されても、組織学的 CR を示す可能性は低かった。CD86-低ステータスで選択された患者では、IGMKK16E7 による CR 率は 50% に増加し、したがって、IGMKK16E7 内服後に最適な臨床効果を実現する可能性が最も高い患者を選択するための有用な診断バイオマーカーとなる可能性がある。

CD86-CTLA-4 の高遺伝子発現が子宮頸部での T 細胞抑制による非 CR をもたらすと仮定すると、抗 CTLA-4 抗体による免疫チェックポイント阻害は、特に CD86 高発現患者に対する IGMKK16E7 の有効性を高める可能性がある。悪性腫瘍に対するがんワクチンと抗 CTLA-4 抗体との併用療法は、数多くの臨床試験の対象となっている。IGMKK16E7 は、腫瘍抗原である HPV16 E7 を標的とするがんワクチンと考えることができる。IGMKK16E7 と抗 CTLA-4 抗体の併用療法が、浸潤性子宮頸癌や他の HPV 関連癌に対して抗腫瘍効果を示すかどうかを調べる臨床試験が今後検討されるであろう。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kobayashi O, Taguchi A, Nakajima T, Ikeda Y, Saito K, Kawana K.	4. 巻 63
2. 論文標題 Immunotherapy that leverages HPV-specific immune responses for precancer lesions of cervical cancer.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology	6. 最初と最後の頁 22-28
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tjog.2023.10.002	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 Xi Q, Kage H, Ogawa M, Matsunaga A, Nishijima A, Sone K, Kawana K, Oda K	4. 巻 16
2. 論文標題 Genomic Landscape of Endometrial, Ovarian, and Cervical Cancers in Japan from the Database in the Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics,	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 136
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers16010136	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 Kawana K, Kobayashi O, Ikeda Y, Yahata H, Iwata T, Satoh T, Akiyama A, Maeda D, Hori-Hirose Y, Uemura Y, Nakayama-Hosoya K, Katoh K, Katoh Y, Nakajima T, Taguchi A, Komatsu A, Asai-Sato M, Tomita N, Kato K, Aoki D, Igimi S, Kawana-Tachikawa A, Schust DJ	4. 巻 7
2. 論文標題 Phase I and II randomized clinical trial of an oral therapeutic vaccine targeting human papillomavirus for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JNCI Cancer Spectrum	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jncics/pkad101	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 該当する
1. 著者名 Sugi Toshihiro, Katoh Yuki, Ikeda Toshikatsu, Seta Daichi, Iwata Takashi, Nishio Hiroshi, Sugawara Masaki, Kato Daiki, Katoh Kanoko, Kawana Kei, Yaguchi Tomonori, Kawakami Yutaka, Hirai Shuichi	4. 巻 115
2. 論文標題 SCD1 inhibition enhances the effector functions of CD8+ T cells via ACAT1-dependent reduction of esterified cholesterol	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 48 ~ 58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15999	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 Kusakabe M, Taguchi A, Tanikawa M, Wagatsuma R, Yamazaki M, Tsuchimochi S, Toyohara Y, Kawata A, Baba S, Ueno T, Sone K, Mori-Uchino M, Ikemura M, Matsunaga H, Nagamatsu T, Wada-Hiraike O, Kawazu M, Ushiku T, Takeyama H, Oda K, Kawana K, Mano H, Osuga Y	4. 巻 114
2. 論文標題 Cells with stem-like properties are associated with the development of HPV18-positive cervical cancer.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 885-895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15664	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 Ikesu R, Taguchi A, Hara K, Kawana K, Tsuruga T, Tomio J, Osuga Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Prognosis of high-risk human papillomavirus-related cervical lesions: A hidden Markov model analysis of a single-center cohort in Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 664-675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.4470	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 Ikeda Y, Adachi K, Tomio K, Eguchi-Kojima S, Tsuruga T, Uchino-Mori M, Taguchi A, Komatsu A, Nagamatsu T, Oda K, Kawana-Tachikawa A, Uemura Y, Igimi S, Osuga Y, Fujii T, Kawana K	4. 巻 9
2. 論文標題 A placebo-controlled double-blind randomized (Phase IIB) trial of oral administration with HPV16 E7-expressing Lactobacillus, GLBL101c, for treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Vaccines	6. 最初と最後の頁 329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vaccines9040329	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 Kawata A, Taguchi A, Baba S, Miyamoto Y, Tanikawa M, Sone K, Tsuruga T, Mori M, Oda K, Kawana K, Osuga Y, Fujii T	4. 巻 26
2. 論文標題 A low preoperative albumin-to-globulin ratio is a negative prognostic factor in patients with surgically treated cervical cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 980-985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-01861-8	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 川名 敬	4. 巻 150
2. 論文標題 ヒトパピローマウイルスワクチンの設計原理	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 1774-1778
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 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 川名 敬	4. 巻 39
2. 論文標題 子宮頸がんとHPVワクチンをモデルとしたがん教育	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 思春期学	6. 最初と最後の頁 216-222
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 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 川名 敬	4. 巻 78
2. 論文標題 ヒトパピローマウイルス感染症の感染制御	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学と薬学	6. 最初と最後の頁 1043-1052
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 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 川名 敬	4. 巻 75
2. 論文標題 プレコンセプションケアからみた子宮頸がん検診と子宮頸がんワクチン	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床婦人科産科	6. 最初と最後の頁 1161-1167
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 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 川名 敬	4. 巻 76
2. 論文標題 HPVと子宮頸がん関連疾患（腫瘍）発症機序と制御機構	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床婦人科産科	6. 最初と最後の頁 1116-1121
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 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 川名 敬	4. 巻 20
2. 論文標題 最先端の子宮頸癌の予防と治療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 性の健康	6. 最初と最後の頁 17-30
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 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 川名 敬	4. 巻 54
2. 論文標題 HPVワクチンの国内外の最新情報とHPV標的CIN2-3治療薬の開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 東京産婦人科医学会誌	6. 最初と最後の頁 82-87
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 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 川名 敬	4. 巻 38
2. 論文標題 予防医学をめぐる最新の話題 HPVワクチンの現状と子宮頸がん予防効果のエビデンス	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Practice	6. 最初と最後の頁 258-262
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 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 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kawana K
2. 発表標題 New Frontiers in Treatment of HPV-Related Cancers and Pre-Cancers Update on Therapeutic vaccines
3. 学会等名 The 35th International Papillomavirus Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kei Kawana, Yuji Ikeda, Hideaki Yahata, Takashi Iwata, Toyomi Satoh, Azusa Akiyama, Daichi Maeda, Yumiko Hirose, Yukari Uemura, Ai Tachikawa, Kaori Hosoya, Osamu Kobayashi, Ayumi Taguchi, Yuki Katoh, and Danny J Schust
2. 発表標題 PHASE I/II RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF AN ORAL THERAPEUTIC VACCINE TARGETING HPV; ANTI-CANCER THERAPY THAT LEVERAGES MUCOSAL IMMUNITY
3. 学会等名 The 35th International Papillomavirus Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川名 敬, 池田 悠至, 富田 直子, 岩田 卓, 佐藤 豊実, 矢幡 秀昭, 前田 大地, 廣瀬 由美子, 上村 夕香理, 秋山 梓
2. 発表標題 子宮頸癌前癌病変に対する HPV 標的免疫療法 IGMKK16E7 の第 I/II 相医師主導治験の最終解析
3. 学会等名 第61回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川名 敬
2. 発表標題 子宮頸癌とHPVの温故知新～子宮頸癌はどう発生し、どう制御できるか
3. 学会等名 福岡医学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川名 敬
2. 発表標題 シンポジウム2 発がんリスクを考慮した人間ドックにおけるがん検診
3. 学会等名 第63回日本人間ドック学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川名 敬
2. 発表標題 教育講演「産婦人科領域における感染症の現状とその予防～生殖器の特異性に注目して」
3. 学会等名 第95回日本感染症学会学術講演会 / 第69回日本化学療法学会総会 合同学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川名 敬
2. 発表標題 シンポジウム3 思春期におけるがん教育を考える
3. 学会等名 第40回日本思春期学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川名 敬
2. 発表標題 HPV感染から子宮頸がんに至るまでのメカニズムにおけるHPV検査の意味
3. 学会等名 第62回日本人間ドック学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川名 敬
2. 発表標題 シンポジウム4 HPV 関連癌（子宮頸癌および中咽癌）における診療の現状と予防への展望
3. 学会等名 第59回 日本癌治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川名 敬
2. 発表標題 教育セミナー「がんと感染症」
3. 学会等名 第59回 日本癌治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川名 敬
2. 発表標題 会長講演 生殖器における粘膜免疫の特異性に注目した病態解明とそれを応用した創薬開発
3. 学会等名 第36回 日本生殖免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Daisuke Aoki, Iwao Kukimoto, Satoyo Hosono, Masanori Yasuda, Tomomi Katoh, Yu Miyama, Daisuke Shintani, Tohru Morisada, Etsuko Miyagi, Takuma Fujii, Kei Kawana, Takahide Arimoto, Hiroshi Nishio, Isao Murakami, Kyoko Tanaka, Yoshito Terai, Takashi Uno, Munetaka Takekuma, Shin Nishio	4. 発行年 2024年
2. 出版社 Springer Singapore	5. 総ページ数 236
3. 書名 Recent Topics on Prevention, Diagnosis, and Clinical Management of Cervical Cancer	

1. 著者名 矢富 裕, 四柳 宏, 長尾美紀, 川名 敬, 石井 健	4. 発行年 2022年
2. 出版社 メディコピア	5. 総ページ数 193
3. 書名 ウイルスを知る	

〔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
---------	---------