

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23592436

研究課題名(和文)子宮頸癌に対する新規治療ワクチンの効果増強に関する研究

研究課題名(英文)Development of Lactobacillus-based therapeutic vaccine against Human papillomavirus for treatment of CIN3 patients

研究代表者

川名 敬(Kawana, kei)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：60311627

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：子宮頸癌前癌病変(CIN3)の初の治療薬として、HPV16型E7発現乳酸菌, GLBL101c, の有効性を臨床試験によって証明したが、その有効性を増強させることを目的とした。GLBL101cに粘膜アジュバントLTBを添加した状態で十全大補湯、補中益気湯を併用したところ、腸管粘膜リンパ球にGLBL101c単独よりも4-5倍高いE7-CMIが誘導された。1.2x10<sup>8</sup>乳酸菌あたり E7分子量として0.1-0.3μgが菌体表面に表出する最高量であり、かつ0.3μgのE7分子量の量比が最もE7特異的IFN 産生細胞の誘導能が高かった。新型E7発現乳酸菌を開発するための基礎情報となる。

研究成果の概要(英文)：Cervical cancer and its precursor lesion, cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) are a mucosal precancerous lesion caused by high-risk HPV. Induction of immunological clearance of CIN3 by targeting HPV antigens is a strategy for CIN3 therapy. We've evaluated the clinical efficacy of an attenuated Lactobacillus casei expressing HPV16E7, GLBL101c, in patients with HPV16-associated CIN3. GLBL101c had a regression on CIN3 to CIN2, but the efficacy remained partial. So we developed next generation E7-expressing Lactobacillus-based vaccine to improve induction of mucosal immune responses to HPV E7. 1) The Japanese herbal medicines, Juzen Taiho To (JTT)/Hochu Ekki To (HET) showed the synergy of an oral Lactobacillus-based vaccine on mucosal immune responses. 2) 0.3 μg of E7 in 1.2x10<sup>8</sup> cells of Lactobacillus casei was the most effective dose for immunological inducibility with 2-fold higher than the existing, GLBL101c. The optimized new cancer-vaccine with increased pharmacological effect will be a reliable drug for treatment of CIN2-3.

研究分野：産婦人科学

キーワード：子宮頸癌 ヒトパピローマウイルス(HPV) HPV分子標的がん免疫療法 粘膜免疫 経口ワクチン

## 1. 研究開始当初の背景

子宮頸癌は、そのほぼ 100% から HPV が検出され、かつ HPV がウイルス癌遺伝子を持つことから、HPV が子宮頸癌の必要条件であると考えられる。HPV のウイルス増殖像は、子宮頸部上皮内腫瘍性病変 (cervical intraepithelial neoplasia: CIN) のなかの軽度のもの (CIN1) として捉えることができる。CIN1 患者の約 80-90% は、CIN1-2 から子宮頸管炎レベルを反復し、CIN3 へ増悪することはない。約 10-20% の CIN1 患者において、HPV 感染が持続するなかで、HPV 癌遺伝子 E6, E7 が子宮頸部上皮細胞に挿入 (integrate) され、上皮細胞の不死化をもたらす、その後の癌化につながる。多くの疫学研究から、HPV 感染者約 200-300 人に 1 人ぐらいの頻度で子宮頸癌が発生すると推定される。HPV 感染者の多くは、自身で獲得した免疫応答によって、HPV 感染を一過性感染にとどめている。HPV に対する細胞性免疫によって免疫制御が不十分な場合に、持続感染を許すことから、子宮頸癌の発症と抗 HPV 細胞性免疫は深く関与する。

我々は、CIN 病変患者、子宮頸癌患者に対する治療を目的とした HPV 治療ワクチンの開発をめざしている。上述したように、子宮頸癌は子宮頸部粘膜病変から発生することから、E7-CTL は粘膜免疫として誘導すべきである。最近の粘膜免疫の研究によって、全身性免疫と粘膜免疫では、異なった感作・メモリー・実効システムを持っていることがわかっている。しかし、これまで海外で開発された HPV 治療ワクチンは、いずれも全身性免疫を誘導するタイプの HPV 治療ワクチンであった。そのため、いずれの HPV 治療ワクチン臨床試験でも、E7-CTL を伴って子宮頸部に治療効果を証明できたワクチンは 1 つもない。

我々は粘膜免疫を誘導するために経粘膜投与に注目した。ヒトの腸管由来の乳酸菌 *Lactobacillus casei* は、パイエル板などの腸管粘膜リンパ組織への取り込みがあり、乳酸菌に提示された抗原は腸管粘膜免疫を誘導する。しかも、食経験があつて、安全性が高く、反復投与も可能である。生殖器には、粘膜免疫を支配する粘膜リンパ組織は存在せず、腸管の粘膜リンパ組織がその代用をしている。

HPV 関連癌に対する免疫療法を考えた場合、最も有力な標的分子は、HPV のウイルス癌蛋白質であり子宮頸癌とその前がん病変で恒常的に発現していて、かつヒトにおける抗原性がある分子となる。その条件を満たすのが HPV E7 分子であることは自明である。

そこで我々は、E7 を *Lactobacillus casei* の菌体表面に提示した E7 発現乳酸菌ワクチンを製剤化 (GLBL101c) した (ジェノラック BL

(株)との共同開発)。これを経口投与することによって、腸管を介して子宮頸部に粘膜免疫を誘導することを考えた。

## 2. 研究の目的

施設研究倫理審査委員会の承認 (UMIN 公開)のもと、HPV16 陽性の CIN3 症例を対象とした GLBL101c (1cap あたり 250mg の E7 発現乳酸菌) の安全性と有効性の第 I/IIa 相臨床試験を開始した。CIN3 に対する治療効果は、4cap の 1 例で CIN3 の消失を確認した。しかし、臨床効果としてはまだ十分とは言えなかった。

今回の臨床試験では対象を CIN3 にしているが、子宮頸癌 (浸潤癌) に対する有効性をもたらすためにも、E7-CTL の誘導能を増強する手段を模索する必要がある。本研究では、この新規 HPV 治療ワクチンの有効性を増強させるための新型の E7 発現乳酸菌を開発するか、アジュバントの導入もしくは子宮頸部粘膜における抗原提示能の増強を検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) アジュバントによる効果増強:

我々が開発した経口 HPV 治療ワクチンは、乳酸菌 *Lactobacillus casei* 株 (以下、L. casei) をワクチンキャリアーとして用いている。そこで本研究では、L. casei ベースのワクチンにアジュバントを加えることにより、抗 HPV 細胞性免疫の増強をはかることをめざしている。アジュバントとしては同じ投与経路で投与される経口アジュバントに注目した。

これまでの研究から腸管粘膜で発現されるホーミングレセプター-integrin  $\alpha 4\beta 7$  が陽性であるリンパ球が子宮頸部リンパ球の 20-60% を占めることから、腸管粘膜リンパ球が子宮頸部にホーミングすることが予想されていた。GLBL101c 内服によって子宮頸部に抗 HPV E7-CTL が確認されたことによって、腸管粘膜と子宮頸部粘膜の間に粘膜リンパ球を介したワクチン効果の伝播があることは明らかとなった。したがって、経口 HPV 治療ワクチンの治療効果は、腸管粘膜での免疫誘導によって決定される。

本研究では、げっ歯類を用いた動物によるアジュバントの有効性を検討する。粘膜免疫誘導能を調べるためには、粘膜リンパ球の免疫応答を調べる必要がある。本研究では、GLBL101c を C57/BL6 マウスに 4 クール経口投与 (1, 2, 4, 8 週) して、最終免疫から 4 週間後にマウスの腸管を取り出し、粘膜リンパ球を分離・培養する。マウスを用いる理由は、HPV16 E7 に対する CTL の認識領域 (以下、CTL エピトープ) がわかっているからである。CTL エピトープの合成ペプチドによる刺激によって E7 に対する特異的な獲得免疫能を調べる。これには ELISPOT 法 (E7 刺激によ

って活性化された CTL が IFN $\gamma$ を産生するので、その産生細胞数をカウントする方法)を用いる。この実験法に、アジュバントとして次のものを導入し、GLBL101c 単剤との比較を行う。細胞性免疫の増強効果が期待される漢方薬(十全大補湯(JTT)と補中益気湯(HET))を候補とした。また粘膜アジュバントとして、LTB もしくは alpha-GalCer を併用することも試みた。

いずれも GLBL101c と一緒に、マウスに胃管から経腸管投与する。最終投与後の 1-2 週後に粘膜炎型 E7-CTL を ELISPOT 法で測定した。

#### (2) 新型乳酸菌の開発とその薬理効果の検討:

アンジェスMG社から薬剤提供を受けた GLBL101c Cap.は、HPVのE7を乳酸菌に遺伝子導入し、一定の発現量で固定されている乳酸菌を用いているが、その薬理効果(E7特異的免疫誘導能)をさらに増強した第二世代のHPV分子発現乳酸菌を開発し、本研究からの物質特許をめざし、このE7発現量(E7:乳酸菌菌体量の量比)が、粘膜免疫誘導において最適な量比(規格)を検討することとした。

国立医薬品食品衛生研究所の五十君博士より、様々な E7:菌体量比の精製 HPV16 E7 を乳酸菌菌体表面に固定化した新型 E7 結合乳酸菌を供与された。1.2 $\times$ 10<sup>8</sup> 乳酸菌に対し、それぞれ E7 分子量として 0.03、0.1、0.3、1.0  $\mu$ g を固定化した。これらの E7 結合乳酸菌の免疫効果のマウスへの経口投与と実験によって検討した。すなわち、各 E7 結合乳酸菌を C57BL/6 (H-2b)マウスへの腹腔内投与後の粘膜リンパ球中における E7 特異的 IFN $\gamma$  産生細胞数で評価した。

#### (3) 腫瘍内微小環境における抗原提示能の検討:

癌腫瘍内微小環境は、本研究の創薬の根幹である癌免疫療法において極めて重要な要素である。すなわち腸管粘膜を介して HPV 分子を標的とした細胞性免疫を誘導しても、子宮局所の粘膜腫瘍内に免疫寛容状態が形成されていると有効な細胞傷害活性が腫瘍内で発揮できない可能性が出てくる。腫瘍内微小環境では、癌細胞、癌関連繊維芽細胞(cancer-associated fibroblast: CAF)などによって腫瘍浸潤リンパ球(tumor-infiltrating lymphocyte: TIL)を抑制系に誘導する可能性がある。

本研究では子宮頸部の腫瘍内から採取した子宮頸部リンパ球を、腫瘍内リンパ球(tumor-infiltrating lymphocyte: TIL)と考え、TIL を用いて直接的に癌ワクチンの免疫学的評価を実施している。一方、CAF についての検討は行っていなかった。

ヒト頸癌症例の臨床検体より CAF を分離培養

した。また、第3者の末梢血を採取してそこから磁気ビーズ法を用いて NK 細胞を分離して、CAF との共培養による NK 細胞の細胞障害活性の変化を調べた。

また免疫寛容状態をもたらす代表的な因子である TGF- $\beta$  を介した CAF の機能修飾にともなう NK 細胞との相互作用の変化を調べるために、CAF 培養系に TGF- $\beta$  を添加して、細胞機能の変化を誘導した後に、NK 細胞との共培養を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) アジュバントによる効果増強:

免疫賦活作用が知られている十全大補湯(JTT)と補中益気湯(HET)を用いた。漢方薬は食餌に混ぜて GLBL101c のマウス投与期間中連日内服投与した。粘膜アジュバントである大腸菌トキシン(LTB)は GLBL101c 投与の週に週1回投与した。JTT も HET を GLBL101c に併用した場合は、脾臓細胞では E7-CMI が GLBL101c のみと比して上昇したことから全身性免疫へのアジュバント効果が示された。しかし腸管粘膜リンパ球では明らかな上昇とは言えなかった。そこで、GLBL101c に LTB を添加した状態で JTT、HET を併用したところ、腸管粘膜リンパ球に GLBL101c 単独よりも 4-5 倍高い E7-CMI が誘導された。また抗 E7 抗体も血清中、腸管洗浄液中に誘導された。とくに HET の誘導能が高いことがわかった。乳酸菌と漢方薬、粘膜アジュバントを併用することによって E7-CMI を粘膜リンパ球に誘導する作用が相乗的に増強されたが、LTB は毒性の問題からヒトへの投与が難しい。そこで、本年度は、LTB に代わって、ヒトでの使用経験のある alpha-GalCer を粘膜アジュバントとして用い、同様の検討を行った。

マウスに 1mg/head の GLBL101c を経口投与する際に、alpha-GalCer と HET を併用することにより、GLBL101c 単独と比べて約 2 倍の E7-CMI 上昇が観察された。

##### (2) 新型乳酸菌の開発とその薬理効果の検討:

1.2 $\times$ 10<sup>8</sup> 乳酸菌に対し、それぞれ E7 分子量 0.03、0.1、0.3、1.0  $\mu$ g を加え、固定化されていることをフローサイトメーター及び蛍光顕微鏡にて確認した TCA 処理及び未処理の *L. casei* IGM393 を供与された。マウスへの経口投与における腸管上皮内の粘膜リンパ球中の E7 特異的 IFN 産生細胞数の検討では、E7 分子の固定量依存的に増加していることが確認された。TCA 未処理菌体の免疫評価では、0.1~0.3  $\mu$ g を超えると免疫効果は一定である結果が得られた。E7 を同一量固定化した場合では TCA 未処理の方が E7 特異的 IFN 産生細胞の誘導能が高かった。

以上のことから、今後新型の E7 発現乳酸菌

を開発するうえで、求められる最適なE7分子量は、 $1.2 \times 10^8$  乳酸菌に対し、0.3 $\mu$ g以上であることが判明した。しかも、E7量 0.3 $\mu$ gの結合型E7乳酸菌は、マウス実験で既存のGLBL101cの約2倍のE7特異的な粘膜免疫誘導能を発揮した。目標とする免疫効果が得られたので、このクローンをを用いて、第2世代のE7乳酸菌として、GMP製剤化を検討していくこととした。本成績は、国立医薬品食品衛生研究所の五十君博士とともに特許出願するに至っている。

### (3) 腫瘍内微小環境における抗原提示能の検討：

CAFのマーカー蛋白質である SMAの発現を調べることで子宮頸癌組織から分離培養した細胞がCAFであることが確認できた。

NK細胞の単独培養と比較して、CAFとの共培養に伴ってNK細胞は細胞障害活性を有意に減弱していた。この変化は臍帯静脈血管内皮細胞との共培養では生じず、CAFに特徴的な細胞特性であると考えられた。

TGF- $\beta$  刺激後のCAFでは無刺激の場合と比較してNK細胞抑制作用が増強した。CAF上に TGFBR2 を強制発現させたところその作用がさらに増強し、一方で siRNA を用いて TGFBR2 の発現抑制を行うと同作用の減弱を生じた。これら一連の結果よって、CAFによるNK細胞の細胞障害活性抑制作用を制御する分子機構として、TGFBR2 を介したCAFへのTGF- $\beta$  シグナル経路が重要であることが示唆された。

E7 を標的にする免疫療法の細胞傷害性をより効果的に局所で発揮させるためには、TGF- $\beta$  経路やCAFの免疫抑制能をブロックすることが有用と考えられた。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 18 件)

- 1) Kawana K, Adachi K, Kojima S, Taguchi A, Tomio K, Yamashita A, Nishida H, Nagasaka K, Arimoto T, Yokoyama T, Wada-Hiraike O, Oda K, Sewaki T, Osuga Y, Fujii T, Oral vaccination against HPV E7 for treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) elicits E7-specific mucosal immunity in the cervix of CIN3 patients, *Vaccine*, 32: 6233-6239, 2014
- 2) Taguchi A, Nagasaka K, Kawana K, Hashimoto K, Kusumoto-Matsuo R, Plessy C, Miranda T, Nakamura H, Bonetti A, Oda K, Kukimoto I, Carninci P, Banks L, Osuga Y, Fujii T, Characterization of novel transcripts of human papillomavirus type 16 using

CAGE technology, *J Virol*, 89: 2448-2452, 2015

- 3) Nagasaka K, Kawana K, Tomio K, Eguchi S, Miura S, Tsuruga T, Mori-Uchino M, Tanikawa M, Tsukazaki T, Sone K, Adachi K, Matsumoto Y, Arimoto T, Oda K, Osuga Y, Fujii T, Positive peritoneal cytology at interval debulking surgery is independent poor prognostic factor in patients with stage T3c advanced ovarian carcinoma: A retrospective study, *J Obstet Gynecol Res*, in-press, 2014
- 4) Azuma Y, Kusumoto-Matsuo R, Takeuchi F, Uenoyama A, Kondo K, Tsunoda H, Nagasaka K, Kawana K, Morisada T, Iwata T, Aoki D, Kukimoto I, Human papillomavirus genotype distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and invasive cervical cancer in Japanese women, *Japan J Clin Oncol*, E-pub, 2014
- 5) Taguchi A, Kawana K, Tomio K, Yamashita A, Isobe Y, Nagasaka K, Koga K, Inoue T, Nishida H, Kojima S, Adachi K, Matsumoto Y, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Kang JX, Arai H, Arita M, Osuga Y, Fujii T, Matrix metalloproteinase (MMP)-9 in cancer-associated fibroblasts (CAFs) is suppressed by omega-3 polyunsaturated fatty acid *in vitro* and *in vivo*, *PLOS One*, 9: e89605, 2014
- 6) Taguchi A, Wada-Hiraike O, Kawana K, Koga K, Yamashita A, Shirane A, Urata Y, Kozuma S, Osuga Y, Fujii T, Resveratrol suppresses inflammatory responses in endometrial stromal cells derived from endometriosis: a possible role of the sirtuin 1 pathway. *J Obstet and Gynecol Res*, 40: 770-778, 2014
- 7) Inaba K, Nagasaka K, Kawana K, Arimoto T, Matsumoto Y, Tsuruga T, Mori-Uchino M, Miura S, Sone K, Oda K, Nakagawa S, Yano T, Kozuma S, Fujii T, High-risk HPV correlates with recurrence after laser ablation for treatment of patients with CIN3: a long-term follow-up retrospective study, *J Obstet Gynaecol Res*, 40: 554-60, 2014 doi: 10.1111/jog.12196
- 8) Nagasaka K, Kawana K, Osuga Y, Fujii T, PDZ Domains and Viral Infection: Versatile Potentials of HPV-PDZ Interactions in relation to Malignancy, *Biomed Res Int*, 2013:369712. E-pub, 2013
- 9) Nagasaka K, Seiki T, Yamashita A,

- Massimi P, Subbaiah VK, Thomas M, Kranjec C, Kawana K, Nakagawa S, Yano T, Taketani Y, Fujii T, Kozuma S, Banks L, A novel interaction between hScrib and PP1 $\gamma$  downregulates ERK signaling and suppresses oncogene-induced cell transformation, *PLOS One*, 8: e53752, 2013
- 10) Fujii T, Takatsuka N, Nagata C, Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Kawana K, Mitsuhashi A, Hirai Y, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H, Association between carotenoids and outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study, *Int J Clin Oncol*, E-pub, 2013
- 11) Miyamoto Y, Nakagawa S, Wada-Hiraike O, Seiki T, Tanikawa M, Hiraike H, Sone K, Nagasaka K, Oda K, Kawana K, Nakagawa K, Fujii T, Yano T, Kozuma S, Taketani Y, Sequential effects of the proteasome inhibitor bortezomib and chemotherapeutic agents in uterine cervical cancer cell lines, *Oncol Rep*, 29: 51-57, 2013
- 12) Kojima S, Kawana K, Tomio K, Yamashita A, Taguchi A, Nagamatsu T, Nagasaka K, Matsumoto Y, Arimoto T, Oda K, Wada-Hiraike O, Yano T, Taketani Y, Fujii T, Schust DJ, Kozuma S, The prevalence of cervical regulatory T cells in HPV-related cervical intraepithelial neoplasia (CIN) correlates inversely with spontaneous regression of CIN, *Am J Reprod Immunol*, 69: 134-141, 2013
- 13) Kawana K, Adachi K, Kojima S, Kozuma S, Fujii T, Therapeutic human papillomavirus (HPV) vaccines: a novel approach, *Open Virol J*, 6: 264-269, 2012
- 14) Taguchi A, Kawana K, Yokoyama T, Adachi K, Yamashita A, Tomio K, Kojima S, Oda K, Fujii T, Kozuma S; Adjuvant effect of Japanese herbal medicines on the mucosal type 1 immune response to human papillomavirus (HPV) E7 in mice immunized orally with *Lactobacillus*-based therapeutic HPV vaccine in a synergistic manner. *Vaccine*, 30: 5368-5372, 2012
- 15) Ochi H, Matsumoto K, Kondo K, Oki A, Furuta R, Hirai Y, Yasugi T, Takatsuka N, Maeda H, Mitsuhashi A, Fujii T, Kawana K, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Kanda T, Yoshikawa H; Do neutralizing antibody responses generated by human papillomavirus infections favor a better outcome of low-grade cervical lesions? *J Med Virol*, 84: 1128-1134, 2012
- 16) Matsumoto K, Hirai Y, Furuta R, Takatsuka N, Oki A, Yasugi T, Maeda H, Mitsuhashi A, Fujii T, Kawana K, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H; Subsequent risks for cervical precancer and cancer in women with low-grade squamous intraepithelial lesions unconfirmed by colposcopy-directed biopsy: Results from a multicenter, prospective, cohort study, *Int J Clin Oncol*, 17: 233-239, 2
- 17) Yamamoto N, Mori R, Jacklin P, Osuga Y, Kawana K, Shibuya K, Taketani Y; Introducing HPV vaccine and scaling up screening procedures to prevent deaths from cervical cancer in Japan: A cost-effectiveness analysis. *Br J Obstet and Gynecol*, 119: 177-186, 2012
- 18) Kojima S, Kawana K, Fujii T, Yokoyama T, Miura S, Tomio K, Tomio A, Yamashita A, Adachi K, Sato H, Nagamatsu T, Schust DJ, Kozuma S, Taketani Y; Characterization of intraepithelial lymphocytes (IELs) residing in the cervical mucosa of patients with human papillomavirus (HPV)-infected intraepithelial neoplastic lesions. *Am J Reprod Immunol*, 66: 435-443, 2011
- 〔学会発表〕(計 15 件)
- (1) 川名 敬、「HPVを標的とした抗腫瘍、抗ウイルス免疫療法の新展開」第62回日本ウイルス学会、東京、11月
- (2) 川名 敬、ワークショップ「CINに対するHPV分子標的経口癌ワクチンに関するTR研究」、第56回日本婦人科腫瘍学会、宇都宮、7月
- (3) 足立克之、川名 敬、長阪一憲、横山照史、江口聡子、富尾賢介、松本陽子、有本貴英、織田克利、大須賀穰、藤井知行、優秀演題賞「CIN3に対する粘膜免疫を介した抗HPV分子標的癌免疫療法の第I/IIa相臨床試験の最終解析」日本産科婦人科学会、東京、4月
- (4) Kawana K, Immunotherapy for cervical neoplasia through HPV E7-specific mucosal immunity, The 51<sup>th</sup> Annual meeting of Japanese Society of Clinical Oncology (JSCO2013), Kyoto, 2013. 10. 25
- (5) Kawana K, Immunology of HPV infection and pathophysiology of cervical cancer, The 23<sup>rd</sup> Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology (AOCOG2013) ,

- Bangkok, 2013. 10. 21
- (6) Kawana K, A novel approach: Immunotherapy for cervical intraepithelial neoplastic (CIN) lesions through HPV E7-specific mucosal immunity, The 12<sup>th</sup> Awaji International Forum on Infection and Immunity, 2013.9.11
  - (7) 川名 敬, HPVと子宮頸癌～ HPVを標的とした創薬の臨床応用～ 第61回日本ウイルス学会、平成25年11月、京都
  - (8) 川名 敬, HPV感染症を見直すー基礎から臨床までー、日本性感染症学会教育講演、11月、岐阜
  - (9) Kawana K, Current issues and future for prophylactic and therapeutic HPV vaccines, 第10回日本臨床腫瘍学会ワークショップ、7月、大阪
  - (10) 川名 敬, 性感染症に対する粘膜免疫を介したワクチン開発、第16回日本ワクチン学会、11月、東京
  - (11) Kawana K, HPV-associated cancer and development of a novel anti-cancer HPV therapeutic vaccine; 19<sup>th</sup> International Charles Heidelberger Symposium, Feb, Kagoshima
  - (12) 川名 敬, HPV に対する腸管粘膜免疫を介した子宮頸癌治療ワクチンの開発、日本薬学会 133 年会、3 月、横浜
  - (13) Kawana K, Development of novel HPV vaccines: broad-spectrum prophylactic and therapeutic, 第 63 回日本産科婦人科学会、日韓シンポジウム、平成 23 年 8 月、大阪
  - (14) Kawana K, Novel immunotherapy and the clinical trial for cervical cancer via mucosal immunity to human papillomavirus E7., 第 70 回日本癌学会、平成 23 年 10 月、名古屋
  - (15) 川名 敬, 日本エイズ学会日本性感染症学会合同シンポジウム：婦人科領域における性感染症～ HPV ワクチンによる予防を含めて、第 23 回日本性感染症学会、平成 23 年 12 月、東京

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

(1)

名称：「粘膜免疫賦活化剤及び HPV 感染症治療用経口医薬組成物」

出願人：国立大学法人東京大学

発明者：川名 敬、田口 歩

出願番号：特願 2012-138943

出願日：2012 年 6 月 20 日

国内外の別： 国内外

(2)

名称：「乳酸菌含有組成物、HPV 感染症及び HPV 関連腫瘍の少なくともいずれかの治療用経口医薬組成物、及び粘膜免疫誘導剤」

出願人：国立大学法人 東京大学、公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

発明者：川名 敬、五十君 静信

出願番号：特願2015-017407

出願日：2015年1月30日

国内外の別： 国内外

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

氏名 川名 敬 ・ Kei Kawana

所属機関 東京大学

部局 医学部附属病院

職名 准教授

研究者番号 60311627

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし