

第 11 回免疫・感染症シリーズ 『DNA ウィルスと疾患』

講演要旨集



コーディネーター：

幸谷 愛

大阪大学 微生物病研究所 感染腫瘍制御学分野 教授

川名 敬

日本大学 医学部 産婦人科学系 産婦人科学分野 主任教授

日時：2026年9月10日（木）10:30～15:40

会場：千里ライフサイエンスセンタービル 5F

山村雄一記念ライフホール（WEB配信併用）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

後援：バイオコミュニティ関西

【表紙イラストの解説】 **DNA ウィルスと疾患**

DNA ウィルスの中でも今回は EBV, HPV, HBV に焦点を絞って発表します。それぞれのウィルスの特徴と病態への関与を模式化しました。

【大阪大学 微生物病研究所 幸谷 愛 先生、日本大学 医学部 川名 敬 先生 ご提供】

開催の趣旨

大阪大学 微生物病研究所 感染腫瘍制御学分野 教授

こうたに あい
幸谷 愛

日本大学 医学部 産婦人科学系 産婦人科学分野 主任教授

かわな けい
川名 敬

DNA ウィルスは、ヒト疾患の発症および進展に深く関与する重要な病原体群であり、とりわけ持続感染、発がん、さらには自己免疫疾患との関連において大きな医学的意義を有している。本シンポジウムでは、代表的なヒト DNA ウィルスである Epstein-Barr virus (EBV)、Human papillomavirus (HPV)、および Hepatitis B virus (HBV) に焦点を当て、それぞれのウィルスが引き起こす疾患の分子機構と臨床的意義について包括的に議論する。

EBV はヘルペスウィルス科に属し、B 細胞への感染と潜伏を特徴とする。ほとんどの成人が既感染である一方、悪性リンパ腫や上咽頭癌などの腫瘍形成に加え、近年では自己免疫疾患との関連が強く示唆されている。特に、多発性硬化症や全身性エリテマトーデスなどにおいて、EBV 感染が発症リスクや病態形成に関与する可能性が報告されており、分子相同性 (molecular mimicry) や異常な B 細胞活性化、ウィルス潜伏蛋白による免疫制御の攪乱などがその機序として注目されている。EBV を起点とした免疫異常の理解は、感染症学と免疫学を横断する重要な研究領域となっている。

HPV は上皮細胞に感染するウィルス群であり、特に高リスク型 HPV は子宮頸癌をはじめとする各種上皮性腫瘍の主要な原因である。ウィルス由来タンパク質 E6 および E7 による腫瘍抑制因子の不活化は、発がんの分子基盤として広く研究されており、予防ワクチンやスクリーニング技術の発展とともに、公衆衛生上の成功例としても注目されている。

HBV は肝細胞に感染し、慢性感染を介して肝硬変や肝細胞癌の発症に寄与する。ウィルス DNA の宿主ゲノムへの組込みや慢性的な炎症環境の形成に加え、核内に安定に維持される cccDNA (covalently closed circular DNA) がウィルス持続感染の基盤として極めて重要な役割を果たすことが知られている。現在の抗ウィルス療法では cccDNA の完全排除が困難であるため、その形成・維持・転写活性を標的とした新規制御法の開発が、機能的治癒の実現に向けた最重要課題の一つとなっている。

本シンポジウムでは、これら 3 つのウィルスに共通する「持続感染」「免疫回避」「発がん」に加え、「免疫異常および自己免疫」という視点を新たな軸として据え、基礎研究から臨床応用

に至るまでの最新知見を共有する。ウィルスと宿主の相互作用、エピジェネティクス制御、腫瘍および免疫微小環境との関連といった分子レベルの議論に加え、診断、治療、予防戦略の最前線についても幅広く取り上げる。

本シンポジウムが、DNA ウィルス研究の新たな地平を切り拓き、発がんおよび自己免疫疾患の克服に向けた革新的アプローチ創出の契機となることを期待する。

プログラム

10:30～10:35

開会の挨拶 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団 理事長

審良 静男

10:35～10:50

はじめに

大阪大学 微生物病研究所 感染腫瘍制御学分野 教授

幸谷 愛

10:50～11:30 座長：川名 敬

演題 1 免疫回避と分化可塑性からみた HPV 関連子宮頸癌発癌機構 4

東京大学 医学部 産婦人科学 特任講師

田口 歩

11:30～12:10 座長：川名 敬

演題 2 EBV 発癌における微小環境の重要性 8

大阪大学 微生物病研究所 感染腫瘍制御学分野 教授

幸谷 愛

12:10～13:20

昼 食

13:20～14:00 座長：川名 敬

演題 3 B 型肝炎の機能的治癒に向けた新規 Repeat RNA による治療法開発 11

大阪大学 微生物病研究所 感染腫瘍制御学分野 助教

鎌倉 武史

14:00～14:40 座長：幸谷 愛

演題 4 HPV に対する免疫応答と子宮頸部病変の相関性を基軸とする創薬開発と
子宮頸がん予防戦略 15

日本大学 医学部 産婦人科学系 産婦人科学分野 主任教授

川名 敬

14:40～14:50

休 憩

14:50～15:30 座長：幸谷 愛

演題 5 ネオセルフによる自己寛容破綻機構：EBV 再活性化による新たな
自己免疫疾患発症機構 19

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター・微生物病研究所 免疫化学分野 教授

荒瀬 尚

15:30～15:40

おわりに

日本大学 医学部 産婦人科学 主任教授

川名 敬

※ 記載の時間は質疑応答を含みます。ご注意ください。

はじめに

大阪大学 微生物病研究所 感染腫瘍制御学分野 教授

幸谷 愛 (こうたに あい)

『開催の趣旨』を参照願います。

学歴・職歴

1996 年	京都大学医学部医学科卒業
2003 年	京都大学医学研究科博士課程内科学博士課程修了 医学博士（京都大学）取得
2003 年	京都大学医学研究科学術振興会特別研究員（PD）
2006 年	Whitehead Institute for Biomedical Research 学術振興会特別研究員（PD）／出産育児復帰支援特別研究員（RPD）
2008 年	東京大学医科学研究所先端医療研究センター/血液腫瘍内科 助教
2011 年	東海大学創造科学研究機構医学部門 テニユアトラック准教授
2012 年	さきがけ研究者（～2016 年）
2013 年	東海大学医学部再生医療科学 准教授
2014 年	東海大学総合医学研究所造血腫瘍分野／東海大学医学部血液腫瘍内科学 准教授
2015 年	AMED-PRIME 研究者（～2019）
2016 年	東海大学総合医学研究所造血腫瘍分野／東海大学医学部血液腫瘍内科学 教授
2019 年	東海大学総合医学研究所造血腫瘍分野／東海大学医学部先端医療科学 教授
2023 年	大阪大学微生物病研究所遺伝子生物分野 招聘教授
2024 年	大阪大学微生物病研究所感染腫瘍制御分野 教授

学 位	博士（医学）
受 賞 歴	
2008 年	Keystone Symposia NCI. Award、
2011 年	International Foundation of Myeloma Sugi Memorial Award
2018 年	日本ソロプチミスト協会 小田原クラブ賞
2022 年	日本癌学会女性科学者賞
2025 年	日本免疫学会女性免疫研究者賞
所 属 学 会	日本血液学会代議員、日本がん学会評議員、日本免疫学会評議員、 日本生化学会代議員 Frontier in immunology Editor, Scientific Reports Editor
専 門 分 野	腫瘍生物学

演題 1

免疫回避と分化可塑性からみた HPV 関連子宮頸癌発癌機構

東京大学 医学部 産婦人科学 特任講師

田口 歩 (たぐち あゆみ)

学歴・職歴

2008 年	東京大学医学部卒
2015 年	東京大学大学院医学系研究科 博士課程修了
2016 年	都立駒込病院 婦人科 医員
2019 年	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 助教
2022 年	大阪大学免疫学フロンティア研究センター Wing lab 留学
2024 年	東京大学医学部附属病院 女性外科 助教 (2026 年 2 月より特任講師)

学位 東京大学 医学博士

受賞歴

2026 年	日本産科婦人科学会 学術奨励賞 <i>J Obstet Gynecol Res</i> , Best Reviewer Award 第 78 回 JSOG Congress Encourage Award
2025 年	第 77 回 JSOG Congress Award
2024 年	第 66 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 優秀演題賞
2019 年	第 57 回日本癌治療学会学術集会 優秀演題賞
2018 年	MSD 生命科学財団 医学奨励賞
2015 年	Yoon-Seok Chang Endowment Award, The Asia & Oceania Federation of Obstetrics & Gynaecology (AOFOG)

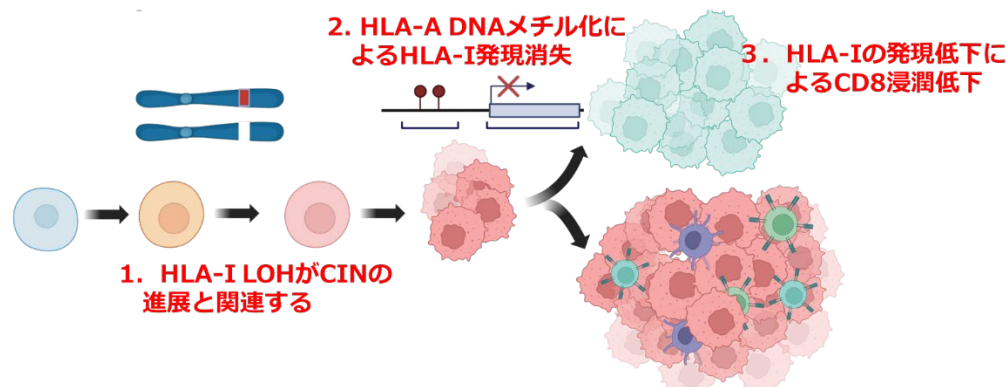
所属学会 日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会、日本臨床細胞学会、
日本産婦人科内視鏡学会、日本癌学会、日本癌治療学会

専門分野 婦人科腫瘍

要 旨

ヒトパピローマウイルス (HPV) 発癌機構の理解を目的に、ウイルス学・免疫学・臨床研究を横断的に統合した解析を行った。HPV は約 95% の子宮頸癌の原因であるが、同一の高リスク型 HPV 感染であっても、自然退縮から浸潤癌への進展まで多様な転帰をとる。この不均一性は、ウイルス側因子と宿主応答の相互作用により規定されると考えられるが、その統合的理解は未だ不十分である。本研究では特に、ウイルスゲノムのインテグレーションと転写制御、ならびに免疫回避機構に着目し、発癌過程の多層的解明を試みた。

まず、CIN から浸潤癌に至る過程における免疫回避機構を解析した。その結果、前癌段階では HLA クラス I 遺伝子のヘテロ接合性喪失 (LOH) により抗原提示能の高いアレルが選択的に欠損するのに対し (参考文献 1)、浸潤癌では DNA メチル化による HLA 発現のエピゲノム抑制が主要な機構として働くことを明らかにした (参考文献 2)。すなわち、腫瘍進展に伴い、免疫回避機構が遺伝子レベルからエピゲノムレベルへとシフトする段階特異的变化が存在することが示された (下図)。

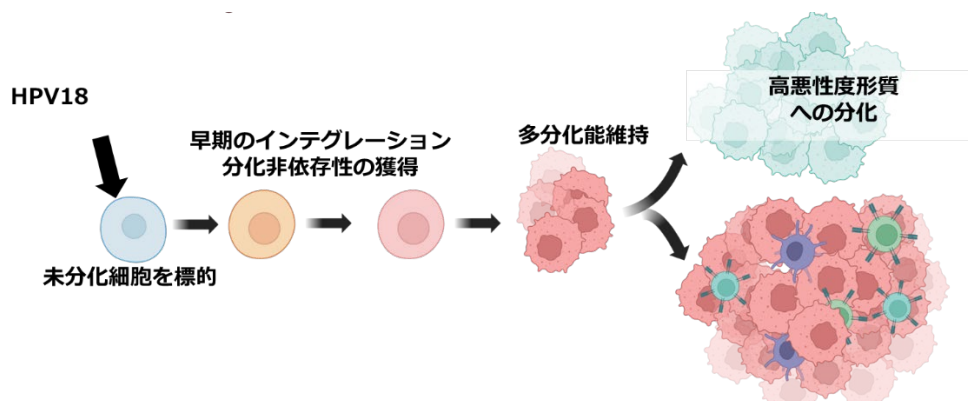


次に、HPV ジェノタイプごとの自然史をマルコフモデルにより解析した。その結果、HPV16 型は CIN1 から CIN3 へと段階的に進行する「進展型」であるのに対し、HPV52 型や 58 型は長期間持続する「持続型」であることが明らかとなった (参考文献 3, 4)。一方、HPV18 型は前癌病変としての検出頻度が低く、従来の CIN モデルでは説明困難な特異な発癌動態を示した。

この HPV18 型の特異性に着目し、感染標的細胞、ウイルス維持機構、分化制御の観点から解析を行った。SCJ 由来オルガノイドと単一細胞解析により、HPV18 型は未分化で増殖能の高い細胞集団に選択的に感染することを明らかにした (参考文献 5)。また、RNA-seq と CAGE を統合したマルチモーダル解析により、HPV18 型では全例でウイルスヒトキメラ RNA が検出され、極めて高頻度にゲノムインテグレーションが生じていることを示した (参考文献 6)。さらに、E4 や L1 といった後期遺伝子発現の欠如から、HPV18 型は感染早期からインテグレーションに依存した非生産性感染様式をとる可能性が示唆された (参考文献 7)。

加えて、インテグレーション部位周辺では転写開始点活性の上昇が認められ、両側性および片側性の活性化パターンが存在した。さらに、複数のがん関連遺伝子の発現上昇が確認され、ウイルスインテグレーションが局所的な転写制御異常を介して宿主遺伝子発現を改変することが示された。空間トランスクリプトミクス解析では、異なる組織型が同一のインテグレーションイベントを共有する

ことが明らかとなり（参考文献 8）、インテグレーションが発癌初期に生じることが示唆された（下図）。



さらに、空間的単一細胞解析（Xenium）により、腺癌成分から小細胞癌成分へと連続的に遷移する細胞系譜が同定され、HPV18 型腫瘍における高度な分化可塑性が明らかとなった。これは、ウイルスインテグレーションを基盤とした単一クローンが、多様な細胞分化プログラムを獲得しうることを示すものである。

以上より、HPV、特に HPV18 型は、宿主ゲノムへの早期インテグレーションと転写制御改変を基盤とし、さらに分化多様性を伴う独自の発癌戦略を有する DNA ウィルスであることが明らかとなった。本研究は、ウィルスゲノム状態、宿主転写制御、免疫回避、細胞分化を統合的に捉えることで、DNA ウィルスによる発癌機構の新たな理解を提示するものである。

参考文献

1. Kawase K, **Taguchi A**, Ishizaka A, Lin J, Ueno T, Yoshimoto D, Eguchi S, Mori S, Sone K, Mori M, Yonekura S, Hanazawa T, Maeda D, Kukimoto I, Mano H, Osuga Y, Kawana K, Kawazu M. Allelic loss of HLA class I facilitates evasion from immune surveillance in cervical intraepithelial neoplasia. *HLA* 2024 Jun;103(6): e15509. doi: [10.1111/tan.15509](https://doi.org/10.1111/tan.15509).
2. Yoshimoto D, Iuchi H, **Taguchi A**, Sone K, Kana Tamai1, Ayako Mori, Shuhei Kitamura1, Anh Quynh Duong1, Aya Ishizaka1, Misako Kusakabe1, Yoko Yamamoto, Akiko Takase3, Masako Ikemura3, Hiroko Matsunaga4, Takayuki Iriyama1, Iwao Kukimoto5, Masahito Kawazu6, Michiaki Hamada2, Tetsuo Ushiku3, Katsutoshi Oda7, Haruko Takeyama4,8, Yasushi Hirota1, and Yutaka Osuga., Downregulation of HLA Class I Expression Through HLA-A DNA Methylation Is Associated With Reduced CD8 T-Cell Infiltration in Cervical Cancer, *Cancer Immunology Research* 2026 Jan 8;14(1):77-89. doi: [10.1158/2326-6066](https://doi.org/10.1158/2326-6066).
3. **Taguchi A**, Hara K, Tomio J, Kawana K, Tanaka T, Baba S, Kawata A, Eguchi S, Tsuruga T, Mori M, Adachi K, Nagamatsu T, Oda K, Yasugi T, Osuga Y, Fujii T. Multistate Markov Model to Predict the Prognosis of High-Risk Human Papillomavirus-Related Cervical Lesions. *Cancers (Basel)*. 2020 Jan 22;12(2):270. doi: [10.3390/cancers12020270](https://doi.org/10.3390/cancers12020270).
4. Ikesu R, **Taguchi A**, Hara K, Kawana K, Tsuruga T, Tomio J, Osuga Y. Prognosis of high-risk human papillomavirus-related cervical lesions: A hidden Markov model analysis of a single-center cohort in Japan. *Cancer Med*. 2022 Feb;11(3):664-675. doi: [10.1002/cam4.4470](https://doi.org/10.1002/cam4.4470).

5. Toyohara Y, **Taguchi A**, Ishii Y, Yoshimoto D, Yamazaki M, Matsunaga H, Nakatani K, Hoshi D, Tsuchimochi S, Kusakabe M, Baba S, Kawata A, Ikemura M, Tanikawa M, Sone K, Uchino-Mori M, Ushiku T, Takeyama H, Oda K, Kawana K, Hippo Y, Osuga Y. Identification of target cells of human papillomavirus 18 using squamocolumnar junction organoids. *Cancer Sci.* 2024 Jan;115(1):125-138. [doi: 10.1111/cas.15988](https://doi.org/10.1111/cas.15988).
6. Tamai K, Kinjo S, **Taguchi A**, Nagasaka K, Yoshimoto D, Duong A, Yamamoto Y, Iuchi H, Mori M, Sone K, Hamada M, Kawana K, Ikeo K, Hirota Y, Osuga Y, Elucidating Alterations in Viral and Human Gene Expression Due to Human Papillomavirus Integration by Using Multimodal RNA Sequencing, *Viruses*, 2025, 17(10). [doi: 10.3390/v17101344](https://doi.org/10.3390/v17101344)
7. 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. Differential expression of human papillomavirus 16-, 18-, 52-, and 58-derived transcripts in cervical intraepithelial neoplasia. *Virology*. 2020 Mar 6;17(1): 32. [doi: 10.1186/s12985-020-01306-0](https://doi.org/10.1186/s12985-020-01306-0).
8. 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. Cells with stem-like properties are associated with the development of HPV18-positive cervical cancer. *Cancer Sci.* 2023 Mar;114(3):885-895. [doi: 10.1111/cas.15664](https://doi.org/10.1111/cas.15664).

..... **MEMO**

演題2

EBV 発癌における微小環境の重要性

大阪大学 微生物病研究所 感染腫瘍制御分野 教授
幸谷 愛（こうたに あい）

（幸谷 愛 先生のご略歴・受賞歴・所属学会・専門分野、等は **2-3 頁**に記載。）

要 旨

エプスタイン・バー・ウィルス (EBV) 関連がんは頻度が欧米に少なく東アジアに多いため、欧米からの研究開発が遅れ予後不良である。EBV は霊長類にしか感染しないため、マウスモデルの構築が一般には困難であるが、免疫不全マウス NOG の造血をヒト臍帯血由来造血幹細胞を用いてヒト化すると EBV が感染しリンパ増殖疾患を構築できる。

造血ヒト化マウスにおいては、通常、リンパ球はヒト由来であるがマクロファージなどの骨髄系細胞はマウス由来である。しかし、EBV 感染系を用いた研究の過程で、腫瘍組織においては、EBV 感染 B 細胞と、非感染 B 細胞、T 細胞、加えてマクロファージについてもヒト由来であり、腫瘍細胞のみならず、腫瘍微小環境もヒト免疫細胞から構成される稀有なモデルであることが明らかとなった (*BLOOD* 2018, *Scientific Report* 2019, *Leukemia* 2020, submitted)。そこで、一部ヒトがん微小環境を再現する本モデルを用いてがん微小環境を解析し、EBV 関連がんは予後不良であるがその生存が微小環境に大きく依存していることが明らかになった。そこで、腫瘍生存に必須なヒト由来微小環境構成要素の同定とその作用機序について研究を行っている。一つに EBV 感染リンパ腫モデルでは、腫瘍関連マクロファージから供給される分泌型ホスホリパーゼ A2 (sPLA2) が、EBV 感染腫瘍細胞が分泌する細胞外小胞という、直径 100nm 程のリン脂質膜に核酸やタンパク、脂質を内包する粒子のリン脂質膜を一部修飾することが腫瘍の形成と拡大に必要であることを見出した (*FASEB J* 2021, *Cell Metabolism* 2022)。従来、細胞外小胞は、内包物を細胞から細胞へと運ぶキャリアと考えられてきたが、「脂質メディエーターの基質となり、取り込まれなくても周りの細胞に重大な作用をおよぼす」という新しい作用機序を明らかにした。更に、このような現象は EBV リンパ腫のみならず、EBV 非感染リンパ腫や、固形がん、さらには、アレルギー疾患 (*Cell Report* 2026) や EBV も原因の一つであることが明らかになりつつある歯周病 (*Journal of Lipid Research* 2026) においても認められ、がんや炎症の微小環境において、細胞外小胞 - sPLA 軸の重要性が普遍的に示されつつある。最後に、細胞外小胞 - sPLA 軸を発動させるために必須因子の同定 (submitted)、細胞外小胞 - sPLA 軸を応用した画期的な抗炎症薬剤の開発 (*PLOS One* 2018, *Journal of Biochemistry* 2020, *Cell Death and Disease* 2021, *Science Advances* in press)、そして、EBV 感染によって活性化される哺乳類では退化したとされる脂質関連遺伝子の発見と、多方面への研究が展開されたため、一端を紹介したい。

参考文献

[Representative Publications: **Ai Kotani** is corresponding and last author]

1. Nakayama S, Kanamori A, Kamakura T., *et al.* sPLA2-reacted extracellular vesicles (SPLEVs) as a therapeutic modality for cytokine storm syndromes. *Science Advances*, in press
2. Yanagiya R, *et al.* Amino acid influx via LAT1 regulates iron demand and sensitivity to PPMX-T003 of aggressive natural killer cell leukemia, *Leukemia* 2024 June-24

3. Kameda K, Yanagiya R, Miyatake Y., *et al.* Hepatic niche leads to aggressive NK-cell leukemia proliferation through transferrin-transferrin receptor 1 axis. *BLOOD* (2023) 142(4):352-364
4. Kudo K., *et al.* Secreted phospholipase A2 modifies extracellular vesicles and accelerates B cell lymphoma. *Cell Metab*, (2022) 34, 615-633.e8.
5. Kakizaki M., *et al.* Human hepatocyte-derived extracellular vesicles attenuate the carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. *Cell Death and Disease* (2021) 12, 1010.
6. Kawashima M., *et al.* PD-L1/L2 protein levels rapidly increase on monocytes via trogocytosis from tumor cells in classical Hodgkin lymphoma. *Leukemia* (2020) 24-Feb.
7. Higuchi H., *et al.* Role of exosomes as a proinflammatory mediator in the development of EBV-associated lymphoma. *BLOOD* (2018) 131, 2552-2567.
8. Yamakawa N., *et al.* Novel functional small RNAs are selectively loaded onto mammalian Ago1. *Nucleic acids research* (2014) 42(8), 5289-301.
9. Okuyama K., *et al.* MicroRNA-126-mediated control of cell fate in B-cell myeloid progenitors as a potential alternative to transcriptional factors. *PNAS* (2013) 110(33) 13410-13415.
10. Kawamata T., *et al.* Imatinib mesylate directly impairs class switch recombination through down-regulation of AID: its potential efficacy as an AID suppressor. *BLOOD* (2012) 119(13), 3123-3127.

..... **MEMO**

演題3

B型肝炎の機能的治癒に向けた新規 Repeat RNA による治療法開発

大阪大学 微生物病研究所 感染腫瘍制御分野 助教
鎌倉 武史 (かまくら たけし)

学歴・職歴

2015年	立命館大学生命科学部生命医科学科 卒業
2017年	京都大学大学院医学研究科医科学専攻 修士課程 修了
2020年	京都大学大学院医学研究科医科学専攻 博士後期課程 単位取得後退学
2020年	京都大学ウイルス・再生医科学研究所 組織再生応用分野 研究員
2022年	京都大学医生物学研究所 組織再生応用分野 研究員
2024年	大阪大学微生物病研究所 感染腫瘍制御分野 特任研究員
2024年	大阪大学微生物病研究所 感染腫瘍制御分野 特任助教
2025年	大阪大学微生物病研究所 感染腫瘍制御分野 助教

学位 博士 (医科学)

所属学会 日本分子生物学会

専門分野 腫瘍生物学、ゲノム生物学

要 旨

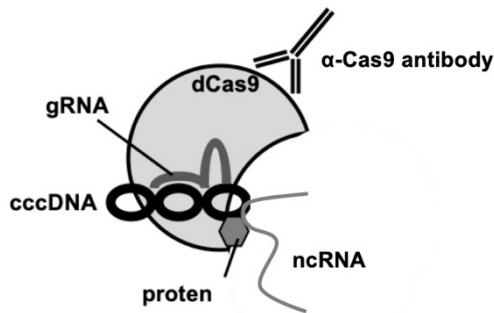
B型肝炎ウイルス（Hepatitis B Virus : HBV）は世界で約 2.5 億人が持続感染しているとされ、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の主要な原因である。HBV は肝細胞に感染後、ウイルスゲノムを核内へ輸送し、共有結合閉環状 DNA（covalently closed circular DNA : cccDNA）を形成する。cccDNA はヒストンと結合したミニクロモソームとして存在し、HBV 複製に必須な pregenomic RNA (pgRNA) をはじめとする各種ウイルス RNA の転写鋳型として機能する。HBV 持続感染の本態は、この cccDNA が感染細胞内に長期間安定して維持されることにある。現在、エンテカビルやテノホビルなどの核酸アナログ製剤によりウイルス複製を強力に抑制することが可能であり、肝硬変や肝癌の発症リスクは大きく改善している。しかし、これらの治療法では既に形成された cccDNA を排除することはできず、多くの患者で長期服薬が必要となる。また、治療中止後にはウイルスが再活性化する可能性があることから、HBV の根治には至っていない。近年、HBs 抗原の持続的消失や HBV-DNA の検出限界以下を目標とする機能的治癒（functional cure）の実現ため、cccDNA を標的とする新規治療法の開発が行われている。

ノンコーディング RNA（non-coding RNA : ncRNA）はタンパク質をコードしない RNA であるが、転写制御やエピジェネティック制御など多様な生物学的機能を担い、様々な疾患の発症・進展に関与することが明らかとなっている。近年、反復配列 RNA が注目されており、ハンチントン病や筋強直性ジストロフィーなどのリピート伸長異常を原因とする疾患に加え、膵がんをはじめとする多様ながんとの関連が報告されている。しかしながら、反復配列 RNA はその配列特性に起因する技術的な解析困難性から、機能解明や研究開発が十分に進展していない。

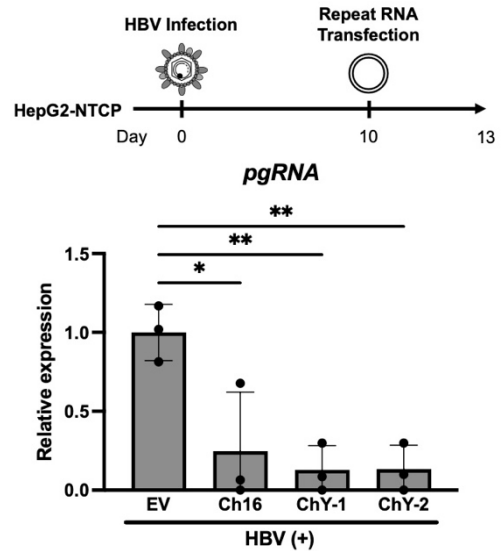
我々は、HBV 持続感染を制御する新規核内因子の探索を目的として、CRISPR/dCas9 を利用した engineered DNA-binding molecule-mediated Chromatin Immunoprecipitation (enChIP) 法 (Fujii *et al.*, *BBRC* 2013) を用い、HBV cccDNA に結合する RNA およびタンパク質の網羅的解析を行った。その結果、cccDNA には転写制御因子やクロマチン修飾因子に加え、多数の ncRNA が集積していることを見出し、7 塩基の反復配列 (GAATGGA) を含む新規 ncRNA（以後、Repeat RNA）を同定した。この Repeat RNA は、cccDNA およびウイルス複製の鋳型となる pregenomic RNA (pgRNA) を減少させることが判明した。作用機序解析の結果、Repeat RNA は反復配列依存的に翻訳伸長因子 EEF1A1 およびヒストン脱アセチル化酵素 HDAC2 と相互作用し、HDAC2 を cccDNA 上へリクルートすることでヒストン脱アセチル化を誘導し、HBV 転写活性を抑制することを見出した。さらに、EEF1A1 および HDAC2 との相互作用に必要な最小配列を同定し、この配列からなる一本鎖オリゴ RNA によっても cccDNA および pgRNA の減少を誘導できることを確認した。

以上の結果から、Repeat RNA は HBV 転写制御を標的とする新たな核酸医薬シーズとなる可能性を有しており、既存の核酸アナログ製剤との併用による新規 HBV 治療法の開発、さらには HBV の機能的治癒の実現に貢献することが期待される。

engineered DNA-binding molecule-mediated chromatin immunoprecipitation (enChIP)



Fujii et al., BBRC (2013)



参考文献 (*; equally contributed author)

1. *Miyatake, Y., ***Kamakura, T.**, Ikawa, T., Yanagiya, R., Kotaki, R., Kameda, K., Nasu, R.K., Okuyama, K., Hirano, K.-i., Hosokawa, H., *et al.* A single microRNA miR-195 rescues the arrested B cell development induced by EBF1 deficiency. *eLife* (2026) 13, RP101510. 10.7554/eLife.101510.
2. Mizushina, Y., Sun, L., Nishio, M., Nagata, S., **Kamakura, T.**, Fukuda, M., Tanaka, K., Toguchida, J., and Jin, Y. Hydroxycitric acid reconstructs damaged articular cartilages by modifying the metabolic cascade in chondrogenic cells. *Osteoarthritis and Cartilage Open* (2025) 7, 100564. <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2024.100564>.
3. ***Kamakura, T.**, *Kameda, K., *Manabe, M., *Torii, K., Sugiura, Y., Ito, S., Nakayama, S., Shimizu, T., Nagashima, E., Kamiya, K., *et al.* PTBP1 protects Y RNA from cleavage leading to its apoptosis-specific degradation. *Cell Death Discovery* (2024) 10, 322. 10.1038/s41420-024-02080-6.
4. Yanagiya, R., Miyatake, Y., Watanabe, N., Shimizu, T., Kanamori, A., Ueno, M., Okabe, S., Carreras, J., Nakayama, S., Hasegawa, A., *et al.* Amino acid influx via LAT1 regulates iron demand and sensitivity to PPMX-T003 of aggressive natural killer cell leukemia. *Leukemia* (2024) 10.1038/s41375-024-02296-6.
5. Sun, L., Jin, Y., Nishio, M., Watanabe, M., **Kamakura, T.**, Nagata, S., Fukuda, M., Maekawa, H., Kawai, S., Yamamoto, T., and Toguchida, J. Oxidative phosphorylation is a pivotal therapeutic target of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Life Sci Alliance* (2024) 7. 10.26508/lsa.202302219.
6. **Kamakura, T.**, Jin, Y., Nishio, M., Nagata, S., Fukuda, M., Sun, L., Kawai, S., and Toguchida, J. Collagen X Is Dispensable for Hypertrophic Differentiation and Endochondral Ossification of Human iPSC-Derived Chondrocytes. *JBMR Plus* (2023) 7, e10737. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10737>.

7. Kawai, S., Sunaga, J., Nagata, S., Nishio, M., Fukuda, M., **Kamakura, T.**, Sun, L., Jin, Y., Sakamoto, S., Watanabe, A., *et al.* 3D osteogenic differentiation of human iPSCs reveals the role of TGF β signal in the transition from progenitors to osteoblasts and osteoblasts to osteocytes. *Scientific Reports* (2023) *13*, 1094. 10.1038/s41598-023-27556-w.
8. Maekawa, H., Jin, Y., Nishio, M., Kawai, S., Nagata, S., **Kamakura, T.**, Yoshitomi, H., Niwa, A., Saito, M.K., Matsuda, S., and Toguchida, J. Recapitulation of pro-inflammatory signature of monocytes with ACVR1A mutation using FOP patient-derived iPSCs. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2022) *17*, 364. 10.1186/s13023-022-02506-3.

..... **MEMO**

演題4

HPV に対する免疫応答と子宮頸部病変の相関性を基軸とする創薬開発と子宮頸がん予防戦略

日本大学 医学部 産婦人科学系 産婦人科学分野 主任教授

川名 敬 (かわな けい)

学歴・職歴

1986 年	千葉県立千葉高等学校 卒業
1993 年	東北大学医学部医学科 卒業
1993 年	東京大学医学部産科婦人科学 研修医、同医員
1996 年	厚生労働省ヒューマンサイエンス振興財団 リサーチフェロー (国立感染症研究所にて HPV 研究を開始)
1998 年	東京大学医学部産科婦人科学 助手
1999 年	埼玉県立がんセンター婦人科 医員
2000 年	東京大学医学部産科婦人科学 助手
2003 年	米国ハーバード大学(Brigham & Women's Hospital)産婦人科 リサーチフェロー
2005 年	東京大学医学部産科婦人科学 助教
2011 年	東京大学医学部産科婦人科学 講師
2013 年	東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座 准教授
2016 年	日本大学医学部産婦人科学系産婦人科学分野 主任教授
2020 年	大学医学部附属板橋病院 副病院長
2021 年	日本大学医学部附属板橋病院 病院長補佐 (医師の働き方改革担当)

学 位	2001 年 医学博士 取得 (東京大学) 学位論文「ヒトパピローマウイルスに対する遺伝子型共通ワクチンの基礎的研究」
-----	--

受賞歴

2002 年	第 54 回日本産科婦人科学会学術講演会シンポジウム担当
2004 年	米国生殖医学会(ASRM) 免疫部門優秀賞
2005 年	米国産婦人科学会 基礎系(SGI) 会長賞
2008 年	アジアオセアニア性感染症・腫瘍学会(AOGIN) 最優秀賞
2009 年	日本産科婦人科学会 学術奨励賞
2010 年	日本産科婦人科学会 グッドプレゼンテーション賞
2011 年	日本癌治療学会 (第 49 回) 優秀演題賞
2012 年	日本医師会医学研究奨励賞
2014 年	JOGR Best Reviewer's Award
2015 年	神澤医学賞 (神澤医学研究財団)
2015 年	性の健康医学財団賞
2016 年	東京都医師会医学研究奨励賞

2023 年	日本癌治療学会（第 61 回）最優秀演題賞
所 属 学 会	日本産科婦人科学会 常務理事、日本婦人科腫瘍学会 常務理事 日本産婦人科感染症学会 副理事長、日本産婦人科乳腺医学会 副理事長 日本性感染症学会 監事・評議員、日本思春期学会 常務理事 日本臨床細胞学会 理事・評議員、日本癌治療学会 代議員 日本生殖免疫学会 理事、日本化学療法学会 評議員 関東産婦人科学会 理事・学術委員長、東京産婦人科学会 理事・編集委員長 性の健康医学財団 評議員、予防接種推進専門協議会日本産科婦人科学会代表委員
専 門 分 野	産婦人科学、婦人科腫瘍学、感染症学、ウィルス学、免疫学、ワクチン学 <資格> ・日本産科婦人科学会 産婦人科専門医、産婦人科指導医 ・日本がん治療機構 がん治療認定医 ・日本婦人科腫瘍学会 婦人科腫瘍専門医、婦人科腫瘍指導医 ・日本臨床細胞学会 細胞診専門医 ・日本性感染症学会 性感染症認定医 ・母体保護法指定医 ・FIGO cervical cancer prevention course チューター
公職・その他	・厚生労働省 厚生科学審議会 専門委員 ・医薬品医療機器総合機構（PMDA）専門委員 ・日本医療研究開発機構（AMED）評価委員 ・Asian Society of Gynecologic Oncology（ASGO）Executive board ・International Journal of Clinical Oncology（IJCO）, Deputy Editor ・Journal of Obstetrics and Gynecology Research, Associate Editor ・WHO Global HPV Laboratory Network, 西太平洋地域ラボ代表（2007）

要 旨

ヒトパピローマウイルス human papillomavirus (HPV)は、小型の dsDNA 腫瘍ウイルスであり、200 種類以上の genomic type がある。そのうち癌と関連するハイリスク HPV は HPV16 型を始め 14 タイプがある。ウイルス複製が持続している状態 (proliferative infection) では HPV 検査は陽性となる。全女性の約 50-80%は一生に一度は HPV に曝露されているという。ハイリスク HPV に感染した女性のうち、約 90%は HPV 検査が陰性化する。約 10%で HPV 陽性が持続し、子宮頸部腫瘍性病変(CIN)となり、さらにその一部が子宮頸癌となる。ハイリスク HPV に感染しても CIN や子宮頸癌になるのはごく一部である。ウイルスの陰性化や病変の退縮はいずれも宿主の抗 HPV 細胞性免疫によって達成される。

2007 年から世界中で定期接種化された HPV ワクチンによって、先進国では子宮頸癌が 90%減少した国もある。しかし全世界の HPV ワクチン接種率は 40%程度であり、特に低中所得国ではほぼ接種できていない。Global health の観点からは、HPV ワクチンによる子宮頸癌予防には限界があるとも言われている。そこで、HPV 感染者に対する HPV“治療”ワクチンの開発が期待されている。現在、20 以上の HPV 治療ワクチンの候補薬がある。そのうちほとんどが HPV16 型 E7 をワクチン抗原として用いている。二重盲検ランダム化比較試験 (RCT) で臨床的有効性が証明されたのは VGX3100 と演者らが開発した IGMKK16E7 の 2 つだけである (1-4)。IGMKK16E7 は唯一の経口投与薬で、HPV16 の E7 を発現させた乳酸菌 *Lactobacillus casei* (E7 発現乳酸菌製剤) である。この薬剤は仁丹型シームレスカプセルに乳酸菌が内包され腸管で菌体が放出する。GALT が誘導組織となり、E7 特異的 T 細胞が末梢血流を通して子宮頸部粘膜に homing し、粘膜内の子宮頸部上皮内腫瘍 CIN2/3 (子宮頸癌前癌病変) に臨床効果を示した(4)。治療後に病理学的に正常化した集団では PBMC 中の E7 特異的 IFN γ 産生細胞が有意に上昇していた。臨床的有効例の PBMC 中の CD8 細胞に E7 特異的な polyfunctional T 細胞応答が見られた。子宮頸部リンパ球(CxL)の解析では、臨床的有効例で E7 特異的 IFN γ 産生細胞が有意に上昇を認め、HPV16 E7 のエピトープを調べたところ、認識する Epitope breadth と臨床効果に相関を認めた。一方で子宮頸部局所の免疫環境としては CD86 高発現症例では治療ワクチンの効果が減弱した(5)。HPV 関連腫瘍と宿主の細胞性免疫応答には深い関連があることが示唆された。

低中所得国にとっては、女性 80-90%に HPV 予防ワクチンを接種することは容易ではない。一方で世界の子宮頸がん検診は HPV 検査の自己採取・郵送検査となってきた。がん検診で HPV 陽性者を抽出し、それらに HPV 治療ワクチンを投与する方が予防ワクチンよりも効率的である(図 1)。演者らは IGMKK16E7 の後継薬として HPV 持続感染巣や CIN1 で発現している HPV E2 蛋白質を標的にした E2 発現乳酸菌製剤を開発している。E2 発現乳酸菌製剤を服用させることで、HPV 陰性に持ち込みたいと考えている。これは Global Health から見た将来の子宮頸がん予防戦略と期待される。

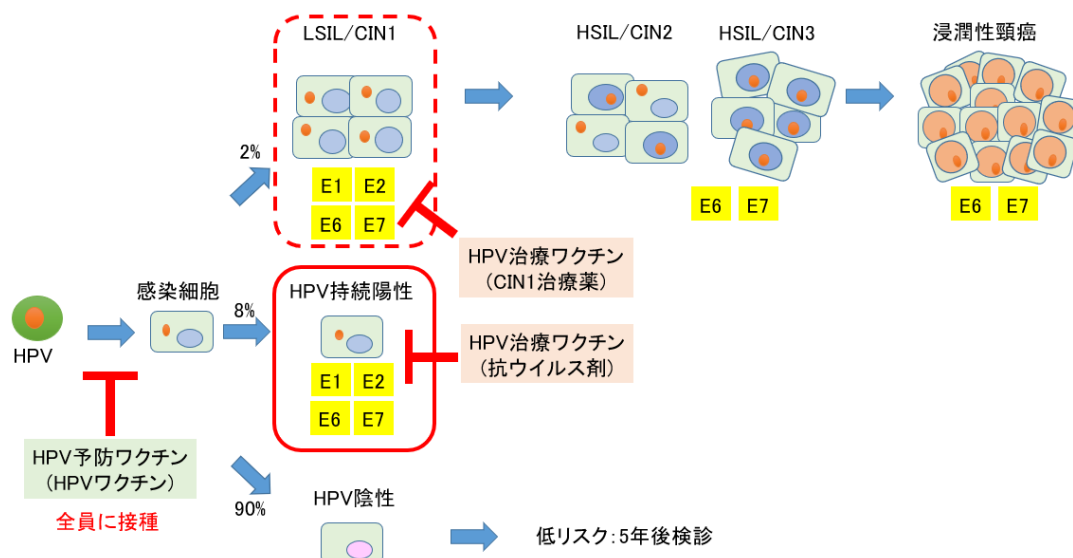


図1. HPV 検査から始まる HPV 治療ワクチンによる将来の子宮頸がん予防戦略

参考文献

1. **Kawana K**, Adachi K, Kojima S, *et al*. 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* (2014) 32: 6233-6239.
2. Komatsu A, Igimi S, **Kawana K**, Optimization of human papillomavirus (HPV) type 16 E7-expressing lactobacillus-based vaccine for induction of mucosal E7-specific IFN γ -producing cells, *Vaccine* (2018) 36(24):3423-3426.
3. Ikeda Y, Adachi K, **Kawana K**, *et al*. A placebo-controlled, double-blind randomized (Phase IIB) trial of oral administration with HPV16 E7-expressing *Lactobacillus*, GBL101c, for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2), *Vaccines* (Basel) (2021) 9: 329.
4. **Kawana K**, Kobayashi O, Ikeda Y, *et al*. Phase I/II randomized clinical trial of an oral therapeutic vaccine targeting HPV for treatment of CIN2/3, *JNCI Cancer Spectr* (2023) 7(6): pkad101. doi: 10.1093/jncics/pkad101
5. Ando H, Katoh Y, **Kawana K**, *et al*. Low CD86 expression is a predictive biomarker for clinical response to the therapeutic HPV vaccine, IGMKK16E7: Results of a post-hoc analysis, *JNCI Cancer Spectr* (2024) 8(6): pkae091.

演題5

ネオセルフによる自己寛容破綻機構：EBV 再活性化による 新たな自己免疫疾患発症機構

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター・微生物病研究所 免疫化学分野 教授
荒瀬 尚（あらせ ひさし）

学歴・職歴

1990 年 3 月 北海道大学 医学部 卒業
1994 年 3 月 北海道大学 医学博士課程 修了

1994 年 4 月 千葉大学 医学部 附属高次機能制御研究センター 遺伝子情報分野 助手
2000 年 8 月 カリフォルニア大学 サンフランシスコ校 研究員
2002 年 8 月 千葉大学 大学院医学研究員 遺伝子制御 助教授
2004 年 2 月 大阪大学 微生物病研究所 免疫化学分野 助教授
2006 年 6 月～ 大阪大学 微生物病研究所 免疫化学分野 教授
2007 年 10 月～ 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 免疫化学研究室 教授
2019 年 4 月～ 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 副拠点長

学 位 医学博士

受賞歴

2011 年 第 14 回 日本免疫学会賞
2013 年 科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞(研究部門)
2020 年 第 63 回 野口英世記念医学賞
2021 年 第 58 回 ベルツ賞 1 等賞
2023 年 第 4 回 太田原豊一賞
2025 年 持田記念学術賞

所 属 学 会 日本免疫学会 日本ウィルス学会 日本癌学会

専 門 分 野 免疫学・微生物学

要 旨

特定の感染症の発症後には、しばしば自己免疫疾患が続いて発症する。しかし、感染がどのような機序で自己免疫疾患を誘導するのかについては、いまだ十分に解明されていない。一方で、HLA クラス II 分子は多くの自己免疫疾患における主要な遺伝学的リスク因子であり、HLA クラス II によって提示される抗原が自己免疫の病態形成において重要な役割を果たすことを示唆している。

ほとんどの人は Epstein-Barr ウィルス (EBV) に感染しており、EBV は特定の条件下で再活性化することがある。近年、EBV の再活性化が多発性硬化症や全身性エリテマトーデス (SLE) をはじめとするいくつかの自己免疫疾患と関連することが示唆されている。私たちは EBV 再活性化細胞を解析し、HLA クラス II 分子への適切なペプチド搭載に必須であるインバリエント鎖の発現が著しく低下している一方で、HLA クラス II 分子自体の発現は維持されていることを見出した。さらに、インバリエント鎖の低下に伴い、HLA クラス II 分子によって提示される自己抗原レパートリーが大きく変化していた。特に、細胞内のミスフォールドタンパク質に由来するペプチドが優先的に提示されることが明らかとなった。自己免疫疾患における自己抗体は、このような HLA クラス II 分子によって提示されるミスフォールドタンパク質を選択的に認識することから、私たちはこれらのタンパク質を「ネオセルフ」と命名した。興味深いことに、T 細胞は通常の自己ペプチド抗原とネオセルフ抗原を識別できることが分かった。さらに重要なことに、SLE 患者から単離した自己反応性 T 細胞の大部分は、インバリエント鎖発現が低下した条件下で HLA クラス II 分子に提示されるネオセルフ抗原を特異的に認識した。これらの知見は、ネオセルフ抗原が正常な自己タンパク質に由来するにもかかわらず、CD4 陽性 T 細胞がそれらに対して免疫学的寛容を獲得していないことを示している。

私たちは、EBV 等の DNA ウィルス再活性化等によって誘導されるインバリエント鎖発現の低下が、MHC クラス II によるネオセルフ抗原提示を新たに出現させ、それが自己寛容の破綻と自己免疫疾患の発症において重要な役割を果たすと考えている。

参考文献

1. Mori S, Kohyama M, Yasumizu Y, Tada A, Tanzawa K, Shishido T, Kishida K, Jin H, Nishide M, Kawada S, Motooka D, Okuzaki D, Naito R, Nakai W, Kanda T, Murata T, Terao C, Ohmura K, Arase N, Kurosaki T, Fujimoto M, Suenaga T, Kumanogoh A, Sakaguchi S, Ogawa Y, and Arase H, Neoself-antigens are the primary target for autoreactive T cells in human lupus. *Cell* (2024) 187: 6071-6087.

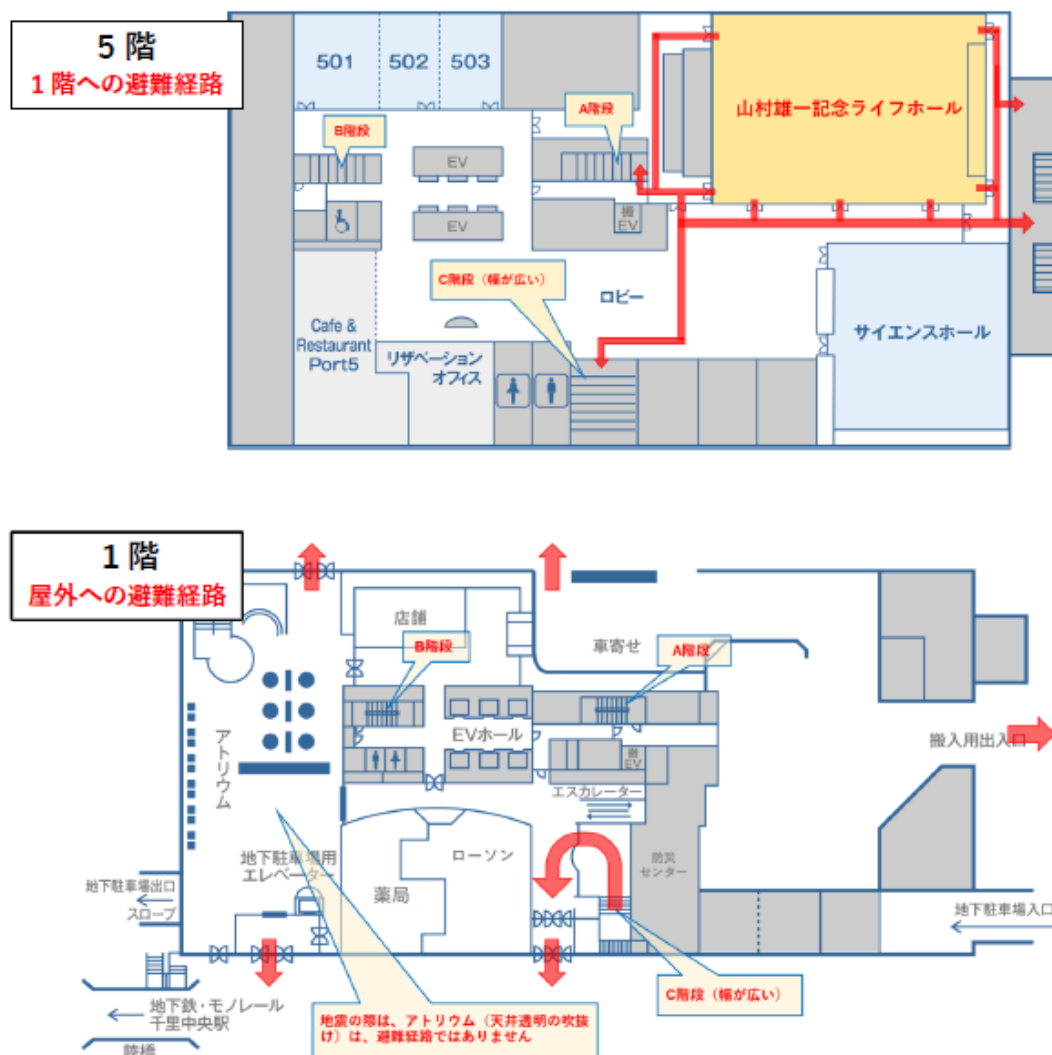
..... **MEMO**

おわりに

日本大学 医学部 産婦人科学系 産婦人科学分野 主任教授
川名 敬（かわな けい）

（川名 敬 先生のご略歴・受賞歴・所属学会・専門分野、等は **15-16 頁**に記載。）

【防災対応について】



- 地震・火災等の非常時には、当ビルの“防災センター(1階)”と協力し、状況を確認の上、万一、避難が必要な場合はご案内いたします。お席を離れず、落ち着いて係員の指示をお待ちください。
- 避難の際には、エレベーター/エスカレーターは使用せず、階段をご使用ください。
- 当ビルは、建築基準法の新耐震基準に対応しています。



公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1 - 4 - 2
千里ライフサイエンスセンタービル
TEL : 06-6873-2006 FAX : 06-6873-2002
E-mail : ono-2024@senri-life.or.jp
URL : <https://www.senri-life.or.jp/>