

平成 22 年 4 月 9 日現在

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2007～2009

課題番号：19390424

研究課題名(和文)

子宮頸癌撲滅のための HPV 型共通予防ワクチンの開発研究と治療ワクチンの基礎的研究

研究課題名(英文)

Development of a prophylactic vaccine effective against a broader spectrum of HPVs associated with cervical cancer and basic research on therapeutic HPV vaccine for cervical cancer.

研究代表者

吉川 裕之 (YOSHIKAWA HIROYUKI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授

研究者番号：40158415

研究成果の概要(和文): 現在の子宮頸癌予防ワクチンは HPV 型特異的で、HPV16/18 感染だけを予防するので、子宮頸癌罹患の減少は最大 70% である。HPV 型共通である L2 領域の複数のペプチドを L1 とともに発現させ、すべての発癌性 HPV による子宮頸癌を予防可能な HPV ワクチンとして開発した。今後、臨床試験が必要である。

研究成果の概要(英文): The HPV 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is principally type-specific and can protect approximately 70% of cervical cancer. We developed a prophylactic vaccine effective against a broader spectrum of HPVs associated with cervical cancer. We now need clinical trial for clinical application.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合 計
2007 年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
2008 年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2009 年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総 計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野: 産婦人科学

科研費の分科・細目: 外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード: HPV, ワクチン, 子宮頸癌, L2, VLP,

## 1. 研究開始当初の背景

性器に感染するヒトパピローマウイルス(HPV)は、子宮頸癌の発生に深く関与している。HPV は子宮頸癌の 90% 以上の primary causative agent であると考えられている。40 程度の型が知られる性器 HPV の中で、特定の約 15 の型(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 型など)が、子宮頸癌関連 HPV として知られ、その中で最も高頻度に検出されるのは HPV16 (約 50%) であり、次に高頻度に検出されるのは HPV18 (約 20%) である。

現在、HPV16 と HPV18 に対しては major

capsid protein である L1 だけで作製された(自然では L1 と L2)人工ウイルス様粒子(virus-like particle、VLP)がワクチンとして臨床試験が行われ、2006 年 6 月米国 FDA で承認され(本邦では 2009 年 10 月承認)、HPV ワクチンによる子宮頸癌の予防はいよいよ現実的なものとなった。HPV16、HPV18 の持続感染と CIN 発生をほぼ 100% で抑制することが示されている。安全性にも問題なく、高い抗体価も数年以上維持されることがわかっている。しかし、この予防ワクチンの効果は型特異的で子宮頸癌関連 HPV のすべての感染を予防するわけではないので、このワクチン

がHPV16/18の感染を予防し得たとしても、子宮頸癌罹患の減少は最大 70%である。すべての発癌性 HPV の感染を予防する HPV ワクチンが求められている。

第 I/II 相試験を行った HPV 型共通のエピトープ P108-120 はアミノ酸 13 個の小さなペプチド (LVEETSFIDAGAP) であるために、接種された個体の MHC (HLA) クラス II 分子によって、ペプチドと結合して抗原提示できない場合が生じ、免疫応答に個体間のばらつきが問題となった (J Virology, 1999; Vaccine, 2001; J Virology, 2001; Vaccine, 2003)。そこで、中和エピトープとなりうる領域を P14-144 に広げ、HPV16L2 ペプチドとしても再検討する。

## 2. 研究の目的

広領域の L2 の中で型共通ワクチンとして適当な複数のエピトープを再検索し、用いる L2 ペプチドを絞り込む。L2 単独のペプチドワクチンでは抗原性が不足することや先行する L1VLP の臨床試験の成果を活用しやすいことを考慮し、次世代の HPV ワクチンとして、HPV16 などの L1VLP の表面に L2 エピトープを多量に発現させた (L1 キャプシドに L2 エピトープを挿入した) キメラ VLP ワクチンの開発を計画する。本研究の目的は複数の L2 蛋白質を利用して、抗原性の高い型共通の HPV ワクチンを作製することである。その他、このプロジェクトに関連する研究も推進する。

## 3. 研究の方法

L2 領域の型共通ペプチド (P108-120) ワクチンの経験を踏まえ、L2 領域の複数のペプチドを L1 とともに発現させることを計画している。これらのペプチド領域は、我々の研究で HPV 感染に関わるレセプターと結合する部位であることも判明しており、子宮頸癌関連 HPV を含む性器 HPV ではほぼ共通しており、特に子宮頸癌関連 HPV (HPV16, 18, 31, 33, 35, 52, 58 など) ではほぼ同一のアミノ酸配列を有している。中和活性の測定には、我々が開発した、HPV L1/L2 VLP にレポーター遺伝子 ( $\beta$ -gal) を package した pseudovirion を COS-1 細胞に導入し、発現させる HPV6 および HPV16 の感染代用系を用いる。(1) HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 の pseudovirion の作製

全世界的に子宮頸癌に関わる HPV の中で高頻度で検出されるのは共通しており、HPV16/18/31/33/35/45/52/58 である。子宮頸癌の 95% 以上を対象とする戦略としては、最終的にはこの 8 型についてワクチンの有効性を検討したい。まずは、HPV16, 18, 31, 33, 52, 58 などの baculovirus を用いて作製した L1/L2 VLP にレポーター遺伝子 ( $\beta$ -gal) を package して pseudovirions を作成する。すでに確立している代用感染系、つまり pseudovirion を COS-1 細胞に導入し、レポーター遺伝子 ( $\beta$ -gal) を発現さ

せる系を用いて、中和活性を測定する。そのためには、多くの型の pseudovirion を作製する必要がある。現在すでに作製中であるが、十分量は得られていないため、これを継続する。

(2) HPV 型共通ワクチン (L1VLP と L2 ペプチドのキメラワクチン) の開発

型特異的という欠点は持つが、抗原性で優位である L1 VLP の表面に型共通性エピトープである L2 ペプチドを多く発現させたキメラワクチンについても開発を進める。L1 の塩基配列の中に L2 のペプチドの塩基を挿入し作成をめざす。L1 領域の多くの部位での挿入実験が必要であるが、基礎実験において L2 ペプチドが L1VLP の表面に発現されることが確認されている。L1VLP 表面に 1080 分子の L2 ペプチドが結合され (L1 分子の 3 領域に挿入するので L1 あたり L2 は 3 分子、capsomere あたり 15 分子、capsid あたり 1080 分子となる)、多量の L2 ペプチドにより、型共通性のワクチンとなることが期待できる。L2 ペプチドを発現するキメラワクチンの開発をめざす。

## 4. 研究成果

(1) HPV 型共通ワクチンに用いる L2 ペプチドの決定

中和エピトープとなりうる領域を P14-144 に広げ、HPV16L2 ペプチドとして 10 個を選択し、抗血清を用いた検討で、単独、組合せで型共通の中和活性の高い epitope を検索した。結果として P18/38, P56/75, P96/115 の組合せが最も高い中和活性を誘導する可能性が高いことが判明した。(Kondo, K, Yoshikawa H, et.al. Neutralization of HPV16, 18, 31, and 58 pseudovirions with antisera induced by immunizing rabbits with synthetic peptides representing segments of the HPV16 minor capsid protein L2 surface region. Virology. 358:266-272, 2007)。

(2) HPV 型共通ワクチン (L1 LP と L2 ペプチドのキメラワクチン) の開発研究

HPV16 感染は、子宮頸癌に関連する 15 types の HPV の一つで、約 50% の原因を占めている。L1 蛋白で作られた HPV16 の VLP による感染予防は型特異的であることが知られている。今回、我々は型共通の中和活性エピトープを持つ L2 蛋白を、L1 蛋白に挿入することで、VLP ワクチンを改変した。このキメラ L1 は、L1 アミノ酸 (aa) 430 と aa 433 の間に、L2 配列 (aa 18-38, aa 56-75 または aa 96-115: aa 101 で S を L に、aa 112 で T を S に replace した) を挿入することで作成した。3 種類のキメラ L1 は、昆虫 Sf9 細胞でリコンビナントのパキウイルスを用いて、それぞれ発現させて得られた。このキメラ VLP を解析した。キメラ VLP の表面には、L2 蛋白が提示されていることが確認された。このキメラ VLP でウサギを免疫すると、キメラ VLP は、HPV16 を中和する活性を維持したまま、感染性の HPV18, 31, 52, 58 pseudovirion を中和する抗体を誘導する

ことができた。クロス中和抗体の力価は型特異的中和抗体の力価に比べ低かった。しかしながら、一般にL2蛋白に対する中和抗体力価は低くても、感染予防することが知られているので、このキメラVLPは数多くのハイリスクHPVの感染を予防するワクチン候補になることができることが示された。(Kondo K, Yoshikawa H, et.al. Modification of human papillomavirus-like particle vaccine by insertion of the cross-reactive L2-epitopes. J Med Virol. 80:841-846, 2008.)

(3)CIN 患者における HPV16, 18, 31, 52, 58 の中和抗体の測定

子宮頸癌関連 HPV に自然感染した女性における血清中の中和抗体については情報が限られている。この研究では、217 名の low grade の CIN 患者から採取した血清で、HPV-16, -28, -31, -52, -58 粒子に対する中和抗体を測定した。HPV16, 18, 31, 52, 58 の中和抗体の測定: CIN 1/2 217 例で陽性率は 63%で 16 型 (24%)、18 型 (11%)、31 型 (19%)、52 型 (21%)、58 型 (30%)であった。84 名 (39%)、35 名 (16%)、17 名 (8%)、1 名 (0.5%)が上記 HPV の 1 タイプ、2 タイプ、3 タイプ、4 タイプへの中和抗体を有していた。中和抗体の存在は、必ずしも同じ時に採取した子宮頸部サンプルでの HPV DNA の検出とは相関していなかった。中和抗体の抗体価は、多くが 40-640 に分布し、24 か月後に再検された抗体価でも同様に維持されていた。再検された HPV DNA との関連もなかった。以上より、HPV の自然感染で誘導される中和抗体の抗体価は低レベルで、長期間持続することが判明した。(Ochi H, Yoshikawa H, et.al. Neutralizing antibodies against human papillomavirus types of 16, 18, 31, 52, and 58 in the serum samples from Japanese women with low grade cervical intraepithelial neoplasia. Clin Vaccine Immunol. 15:1536-1540, 2008.)

(4)本邦における健常女性、CIN・子宮頸癌患者における HPV 感染

HPV DNA検査を行った2282例(細胞診正常1517例、CIN1 625例、浸潤癌140例)のデータを解析。相対危険度は、16/18/31/33/35/52/58 型の7タイプが他のハイリスクタイプやローリスクタイプに比べて格段に高かった。現行のワクチンが感染を予防できる16/18型の陽性率は浸潤癌全体では67%あったが、若年者ほど陽性率が高く、20代の浸潤癌では90%であった。(Onuki M, Yoshikawa H, et.al. Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. Cancer Sciences,100: 1312-1316, 2009)

(5)HPV偽ウイルス(pseudovirion)を細胞に感染させる場合のreporter遺伝子の発現について

HPV51 の中和抗体測定のために偽ウイルスを作成すると、感染細胞において HPV51 prototype では L2 が細胞質内に存在し、

reporter 遺伝子が発現しない。本邦でクローン化された HPV51 (L2 アミノ酸が 2 カ所異なる)ではL2は核内に存在し、reporter 遺伝子が発現した。L2 が核内に存在することが重要である。(Kondo K, Yoshikawa H, et.al. Nuclear location of minor capsid protein L2 is required for expression of a reporter plasmid packaged in HPV51 pseudovirions. Virology 394(2): 259-65, 2009)

(6)本邦における HPV16/18 ワクチンの開発治験

第 II 相無作為化二重盲検比較試験の中間解析が発表された。20~25 歳の日本人女性を対象として、3 回目接種後 1 ヶ月のデータから、安全性、免疫原性を検討した。HPV ワクチン群(プロトコール準拠集団; ATP-E)では、HPV-16 および HPV-18 に対する抗体陽転は 100%であった。幾何平均抗体価 (GMT) は、HPV-16 抗体が 7441.0 EL.U./mL, HPV-18 抗体が 3805.4 EL.U./mL であった(自然感染の 250 倍、168 倍)。全ワクチン接種集団 (TVC) の登録時の HPV-16、HPV-18 抗体陽性は 17.3%、15.8%で、HPV-16、HPV-18 DNA 陽性は 6.5%および 4.0%であった。HPV-16/18 ワクチンの免疫原性およびワクチン接種前の HPV 保有率は海外と一致していた。局所・全身症状は、対照群と比べて HPV ワクチン群で頻度が高かったが、接種スケジュールに影響はなかった。全体として、HPV-16/18 ワクチンは日本人女性においても、良好な安全性、良好な忍容性、高い免疫原性が確認された。(Konno R, Yoshikawa H, et.al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II double-blind, randomized controlled trial at Month 7. Int J Gynecol Cancer, 19(5): 905-911, 2009.)

## 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 58 件)

1. Adachi K, Kawana K(13人中2番目), Yasugi T(13人中11番目), et al. Oral immunization with a Lactobacillus casei vaccine expressing human papillomavirus (HPV) type 16 E7 is an effective strategy to induce mucosal cytotoxic lymphocytes against HPV16 E7.Vaccine. 査読有, in press 2010.
2. Satoh T, Yoshikawa H(20人中20番目). Outcomes of Fertility-Sparing Surgery for Stage I Epithelial Ovarian Cancer: A Proposal for Patient Selection. JCO, 査読有, 28(10):1727-1732, 2010.
3. Onda T, Yoshikawa H(5人中2番目), Yasugi T(5人中3番目), et al. The Optimal Debulking After Neoadjuvant Chemotherapy in Ovarian Cancer; Proposal Based on Interval Look During Upfront Surgery

- Setting Treatment. Jpn J Clin Oncol, 査読有, 40(1):36-41, 2010.
4. Saito I, Yoshikawa H(8人中7番目), et al. A Phase III Trial of Paclitaxel plus Carboplatin Versus Paclitaxel plus Cisplatin in Stage IVB, Persistent or Recurrent Cervical Cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). Jpn J Clin Oncol, 査読有, 40(1): 90-93, 2010.
  5. Sato H, Kawana K(11人中7番目), et al. Identification of nucleolin as a protein that binds to human papillomavirus type 16 DNA. Biochem Biophys Res Commun, 査読有, 387(3):525-530, 2009.
  6. Tanaka YO, Yoshikawa H(9人中9番目), et al. Noguchi M, Minami M: MR and CT findings of leiomyomatosis peritonealis disseminata with emphasis on assisted reproductive technology as a risk factor. Br J Radiol, 査読有, 82(975): e44-47, 2009.
  7. Onuki M, Matsumoto K(12人中2番目), Yoshikawa H(12人中12番目), et al; Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. Cancer Sciences, 査読有, 100(7): 1312-1316, 2009.
  8. Kawana K(3人中1番目), Yasugi T(3人中2番目), et al. Human papillomavirus vaccines: current issues & future. Indian J Med Res. Review, 査読有, 130(3): 341-347, 2009.
  9. Konno R, Yoshikawa H(5人中5番目), et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II double-blind, randomized controlled trial at Month 7. Int J Gynecol Cancer, 査読有, 19(5): 905-911, 2009.
  10. Onda T, Yoshikawa H(7人中7番目), et al. Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206, Gynecol Oncol, 査読有, 113(1): 57-62, 2009.
  11. Abe K, Yoshikawa H(6人中5番目), et al. Stem cells of GATA1-related leukemia undergo pernicious changes after 5-fluorouracil treatment. Experimental Hematology, 査読有, 37(4): 435-445.e1, 2009.
  12. Kondo K, Yoshikawa H(6人中5番目), et al. Nuclear location of minor capsid protein L2 is required for expression of a reporter plasmid packaged in HPV51 pseudovirions. Virology, 査読有, 394(2): 259-265, 2009.
  13. Onda T, Yoshikawa H(2人中2番目). A phase III randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy and upfront debulking surgery is indispensable as a basis for changing the standard treatment of advanced Müllerian cancer. Gynecol Oncol, 査読有, 114(2):371-372, 2009
  14. 吉川裕之:「ヒトパピローマウイルス」がん分子標的治療、メディカルレビュー社、東京、査読無、7(2):54-57, 2009.
  15. 吉川裕之:「ヒトパピローマウイルス」日本医師会雑誌 日本医師会(東京) 査読無、138(4):697-699, 2009.
  16. 吉川裕之:「ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン」化学療法の領域 医学ジャーナル社(東京) 査読無、25(7): 65-70, 2009.
  17. 吉川裕之:「日本におけるHPVワクチンの接種-現状と展望-」産婦人科治療 永井書店 査読無、99(3):311-315, 2009.
  18. 吉川裕之:「HPVワクチンによる癌予防」感染制御 EDIXi 出版部(東京) 査読無、5(4):343-346, 2009.
  19. 吉川裕之:「ワクチンへの期待」子どもの健康科学 日本子ども健康科学学会 査読無、10(1):23-27, 2009.
  20. Onda T, Yoshikawa H(8人中8番目); Japan Clinical Oncology Group. Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. Jpn J Clin Oncol, 査読有, 38(1):74-77, 2008.
  21. Tanaka YO, Yoshikawa H(5人中4番目), et al. Carcinosarcoma of the uterus: MR findings. J Magn Reson Imaging, 28(2):434-439, 2008. 査読有
  22. Ohara K, Yoshikawa H(7人中7番目), et al. Comparison of tumor regression rate of uterine cervical squamous cell carcinoma during external beam and intracavitary radiotherapy. Radiat Med, 査読有, 26(9): 526-532, 2008.
  23. Satoh T, Matsumoto K(11人中2番目), Yoshikawa H(11人中11番目), et al. Silent venous thromboembolism before treatment in endometrial cancer and the risk factors. Br J Cancer, 査読有, 99(7):1034-1039, 2008.
  24. Ochi H, Matsumoto K(9人中3番目), Yasugi T(9人中5番目), Yoshikawa H(9人中8番目), et al. Neutralizing antibodies against human papillomavirus types of 16, 18, 31, 52, and 58 in the serum samples from Japanese women with low grade cervical intraepithelial neoplasia. Clin Vaccine Immunol, 査読有, 15(10): 1536-1540, 2008.
  25. Kondo K, Yoshikawa H(5人中4番目), et al. Modification of human papillomavirus-like particle vaccine by insertion of the cross-reactive L2-epitopes. J Med Virol, 査読有, 80(5): 841-846, 2008.
  26. 吉川裕之:「性感染症の最前線 HPV感染と子宮頸癌-これまでの研究の流れ-」臨床とウイルス 日本臨床ウイルス学会 査読無、36(5):377-383, 2008.
  27. Ohara K, Yoshikawa H(12人中11番目), et al. Expla Satoh T, Yoshikawa H(20人中20番目). Outcomes of Fertility-Sparing Surgery for

- Stage I Epithelial Ovarian Cancer: A Proposal for Patient Selection. JCO, in press for the failure of neoadjuvant chemotherapy to improve outcomes after radiotherapy for locally advanced uterine cervical cancer from the standpoint of the tumor regression rate. Radiat Med, 査読有, 25;53-59, 2007.
28. Goto N, Yoshikawa H(5人中4番目), et al. Magnetic resonance findings of primary uterine malignant lymphoma. Magn Reson Med Sci, 査読有, 6(1): 7-13, 2007.
  29. Minaguchi T, Yasugi T(12人中8番目), Yoshikawa H(12人中11番目), et al. Combined phospho-Akt and PTEN expressions associated with post-treatment hysterectomy after conservative progestin therapy in complex atypical hyperplasia and stage Ia, G1 adenocarcinoma of the endometrium. Cancer Letters, 査読有, 248(1): 112-122, 2007.
  30. Kondo K, Yoshikawa H(6人中5番目). Neutralization of HPV16, 18, 31, and 58 pseudovirions with antisera induced by immunizing rabbits with synthetic peptides representing segments of the HPV16 minor capsid protein L2 surface region. Virology, 査読有, 358(2):266-272, 2007.
  31. Arimoto T, Yasugi T(7人中3番目), Yoshikawa H(7人中4番目), Kawana K(7人中5番目), et al. Treatment with paclitaxel plus carboplatin, alone or with irradiation, of advanced or recurrent endometrial carcinoma. Gynecol Oncol, 査読有, 104(1):32-35, 2007.
  32. Uno K, Matsumoto K(12人中6番目), Yoshikawa H(12人中11番目), et al. Tissue factor expression as a possible determinant of thromboembolism in ovarian cancer. Br J Cancer, 査読有, 96(2):290-295, 2007.
  33. Ushijima K, Yoshikawa H(20人中3番目), Yasugi T(20人中5番目), et al. Fertility-Sparing Treatment with Medroxyprogesterone Acetate for Endometrial Carcinoma and Atypical Hyperplasia in Young Women: A Multicenter Phase II Study. J Clin Oncol, 査読有, 25(19):2798-2803, 2007.
  34. Satoh T, Matsumoto K(12人中8番目), Yoshikawa H(12人中12番目), et al. High incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer. Br J Cancer, 査読有, 97(8):1053-1057, 2007.
  35. 吉川裕之:「ワクチンの展望 1 ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン」治療学 ライフサイエンス出版株式会社、査読無、41(10):55-57,2007.
  36. 吉川裕之:「HPV ワクチンと子宮頸癌の予防」産婦人科治療 永井書店 査読無、95(3):299-302,2007.

[学会発表](計 55 件)

1. 吉川裕之:「子宮頸癌予防戦略としてのワクチン」京都 HPV ワクチン学術講演会 3月27日.2010.京都
2. 吉川裕之:「ワクチンによる子宮頸癌予防戦略」第8回神奈川県地域地区産婦人科研修会 3月11日.2010.神奈川
3. 吉川裕之:「子宮頸がんの予防戦略としてのワクチン」2月24日.2010.鹿児島
4. 吉川裕之:講演「子宮頸がん予防ワクチンについて」鳥取産婦人科医会・西部小児科医会合同特別講演会 1月21日.2010.鳥取
5. 吉川裕之:「子宮頸癌予防戦略としてのワクチン」平成 21 年度大分県医師会がん精密検診協力医療機関研修会 大分県医師会 1月31日.2010.大分
6. 吉川裕之:「ワクチンによる子宮頸がん予防戦略」がん医療水準的てん化研修会「バーチャルスライド、ベセスダシステム、HPVに関する研修会」1月9日.2010.札幌
7. 吉川裕之:「子宮頸癌予防のための HPV ワクチン」長野市医師会学術講演会 12月17日.2009. 長野
8. 吉川裕之:「HPV ワクチンによる子宮頸癌予防」平成21年度第3回滋賀県産婦人科医会 12月6日.2009.滋賀県(大津)
9. 吉川裕之:「子宮頸がん予防と HPV ワクチン」婦人科臨床懇話会 HPV 研究会 愛知県産婦人科医会 11月28日.2009.愛知
10. 吉川裕之:「子宮頸癌予防戦略としてのワクチン」第1回県南県西子宮頸癌予防セミナー 11月26日.2009.つくば
11. 吉川裕之:「ワクチンによる子宮頸癌予防戦略」第282回筑後ブロック産婦人科医会研修会 11月18日.2009.久留米
12. 吉川裕之:「HPV ワクチンの効果と安全性」子宮頸がん予防のためのプロフェッショナルワークショップ 11月15日.2009.東京
13. 吉川裕之:特別講演「子宮頸がんの予防ワクチンについて」山梨ウイルス研究会 10月30日.2009.山梨
14. 吉川裕之:「HPV ワクチンによる子宮頸癌予防」第235回広島市臨床産婦人科医会研修会 9月24日.2009.広島
15. 吉川裕之:「ワクチンによる子宮頸がんの予防」北陸ウイルス研究会 9月5日.2009.金沢
16. 吉川裕之:「子宮頸がん予防のための HPV ワクチン」第10回臨床腫瘍夏期セミナー 7月23日、2009.東京
17. 吉川裕之:「ワクチンによる子宮頸癌の予防」第24回北海道抗ウイルス療法研究会 6月16日～17日、2009. 札幌
18. 吉川裕之:「子宮頸癌ワクチンの展望」日医生涯教育協力講座 セミナー「ウイルス感染症をめぐる最新の動向」茨城県医師会会館 4月11日、2009.水戸
19. 越智寛幸、松本光司、吉川裕之、他:「CIN患者における HPV 血清中和抗体」第61回日本産科婦人科学会学術講演会 4月3日～5日.2009. 京都
20. 近藤一成、吉川裕之、他:「次世代型 HPV ワクチンの開発」第61回日本産科婦人科学会学術講演会 4月3日～5日.2009.京都
21. 小貫麻美子、松本光司、他:「我が国におけ



- る HPV 感染とタイプ別子宮頸癌リスクスクリーニングとワクチンのための基礎データ」第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 3 日～5 日.2009.京都
22. 吉川裕之:「HPV ワクチンの展望」第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 3 日～5 日.2009.京都
  23. 今野 良、吉川裕之:「子宮頸癌予防ワクチン(HPV-16/18AS04)の本邦における中間解析と臨床的意義」第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 3 日～5 日.2009.京都
  24. 吉川裕之:「子宮頸がんの現状とワクチン」子宮がんセミナー 公明党女性委員会 2 月 28 日、2009.東京
  25. 吉川裕之:「HPV ワクチン開発と導入、その課題-HPV 感染と子宮頸癌、ワクチンによる予防の課題-」第一回 HPV ワクチン推奨ワーキンググループ 日本産婦人科医会 2 月 20 日、2009.東京
  26. 吉川裕之:「子宮頸がんの現状と HPV ワクチン」世界対がんデー公開シンポジウム-子宮頸がん征圧を目指して- 2 月 4 日.2009.東京(癌研)
  27. 吉川裕之:「子宮頸がんワクチンの現状と展望について」第 24 回奈良感染症研究会 1 月 24 日.2009.奈良
  28. 吉川裕之:「子宮頸癌ワクチンの展望」日医生涯教育協力講座(セミナー・ウイルス感染症における予防と治療)1 月 17 日.2009.高知
  29. 吉川裕之:「ワクチンへ期待」第 10 回こども健康科学学術集会 12 月 6 日.2008.名古屋
  30. 吉川裕之:「子宮頸癌と HPV- 頸癌の Pathogenesis と HPV の疫学」第 116 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 11 月 29 日～30 日.2008.栃木
  31. 吉川裕之:「ワクチンによる子宮頸がんの予防」長崎県産婦人科学術講演会 11 月 7 日.2008.長崎
  32. 吉川裕之:「HPV ワクチンによる子宮頸がんの予防」第 11 回熊本ウイルス感染症研究会 10 月 16 日.2008.熊本
  33. 吉川裕之:「HPV と関連疾患」HPV Vaccine International Meeting 9 月 19 日.2008.東京
  34. 佐藤豊実、吉川裕之、他:「電流検出型 DNA チップ法による HPV タイピング試薬の臨床的有用性」第 40 回日本臨床検査自動科学大会 10 月 10 日.2008.横浜
  35. Yoshikawa H:「The Standard Treatment of Cervical Cancer in Asian View-Point」The 3rd Biennial Conference Asia Oceania research organization on Genital Infection & Neoplasia(AOGIN 2008) May29-31.2008. Seoul, Korea.
  36. 吉川裕之:「子宮頸部 HPV 感染症の疫学研究とワクチンによる予防」第 82 回日本感染症学会総会・学術講演会 4 月 17 日～18 日.2008.島根
  37. 吉川裕之:「子宮癌の予防に向けて」第 48 回日本母性衛生学会総会・学術集会 10 月 11 日～12 日.2007.つくば
  38. 吉川裕之:「HPV 感染による子宮頸癌への対応」第 22 回関東甲信静支部ウィルス研究部会総会 9 月 27 日-28 日.2007.茨城

39. 吉川裕之:「子宮頸がんワクチンの現状と展望」第 25 回日本産婦人科学感染症研究会学術講演会 6 月 16 日.2007.東京
40. 吉川裕之:「子宮頸がんの現状と予防への期待」Dr.Ian Frazer 来日メディアセミナー 6 月 12 日.2007.東京
41. Satoh T, Matsumoto K, Yoshikawa H, et al. Development of novel HPV genotyping chip system using electrochemical detection technology and Non-PCR amplification technology. 24th international papillomavirus conference and clinical workshop 2007.11.3～9, Beijing,China.
42. Satoh T, Matsumoto K, Yoshikawa H, et al.:「Development of novel HPV genotyping chip system using electrochemical detection technology.」2007 AACC Annal Meeting. July 15～19,2007 California.USA

〔図書〕(計 1 件)

1. Kanda T, Kawana K, Yoshikawa H: Human papillomavirus type 16 capsid proteins: Immunogenicity and possible use as prophylactic vaccine antigens. Ed. Cheng R.H. and Miyamura T. Structure-based study of viral replication. World Scientific Publishing (London). 539-552, 2008

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

吉川 裕之(YOSHIKAWA HIROYUKI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授  
研究者番号:40158415

### (2)研究分担者

八杉 利治(YASUGI TOSHIHARU)

がん・感染症センター都立駒込病院婦人科・医長  
研究者番号:20251267

(H19)

川名 敬(KAWANA KEI)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号:60311627

(H20→H21)

### (3)連携研究者

松本 光司(MATSUMOTO KOUJI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師

研究者番号:30302714