

Analysis of cancer initiation and metastasis of viral carcinogenesis of head and neck cancer.

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2019-04-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Kondo, Satoru メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00053872

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



【総説】

第15回 金沢大学十全医学賞受賞論文

論文 ウイルスによる頭頸部癌発癌・転移機構の解明

Analysis of cancer initiation and metastasis of viral carcinogenesis of head and neck cancer.

近藤 悟 (こんどう さとる)

I. はじめに

頭頸部癌は全癌の6%を占める第6位の悪性腫瘍である。喫煙・飲酒などの環境因子によって惹起されることが多い一方で、特定のウイルスによって惹起されることが特徴的である。中咽頭に位置する口蓋扁桃、上咽頭に位置する咽頭扁桃はワルダイエル輪を構成し、このワルダイエル輪は、ウイルスをはじめとする微生物が感染して最初に応答する免疫装置として重要であるが、同時にウイルス発癌の母地としても知られる。エプスタインバーウイルス (EBV) によって惹起される上咽頭癌、ヒト乳頭腫ウイルス (HPV) によって惹起される中咽頭癌が、頭頸部領域のウイルス性悪性腫瘍の代表例である。しかしながら、これらの発癌・転移機序はまだ解明されていない点が多い。これまで我々は、これらの悪性腫瘍の発癌・転移機序に注目して研究を行ってきた。本稿ではその研究内容について概説する。

II. エプスタインバーウイルスによる上咽頭癌発癌・転移機構

上咽頭癌は、EBVによって発癌する悪性腫瘍であり、頸部転移が70%以上を超える高転移性の癌である。その一方で、同じEBV関連悪性腫瘍であるバーキットリンパ腫やEBV関連胃癌では転移は少ない。我々は研究を開始した当初、なぜ同じEBV関連悪性腫瘍でも転移率が異なるのか、それはEBV遺伝子発現の差異によるものではないかと考えた。そして研究を進めていく中で、これらの腫瘍の遺伝子発現を比較すると、EBV潜伏感染遺伝子である潜伏膜蛋白1 (LMP1) が、EBV関連胃癌、バーキットリンパ腫では発現しないのに対し、上咽頭癌では発現していることを見出した (図1)。LMP1は、1980年代に形質転換能を持つウイルス遺伝子として報告され以来、EBVの主要な癌遺伝子として注目されるようになった遺伝子である¹⁾。

我々は、このLMP1に着目し、LMP1発現と上咽頭癌発癌・転移機構について研究を進めることとした。その結果、図2に示すように多彩な経路を介して、転移・浸潤能を形成していることが明らかになってきた。具体的には、LMP1によって、MUC1による細胞接着因子の抑制、MMP1, MMP9などの間質分解酵素の誘導、c-MetやEts1, Ezrinなどを介した細胞運動能の活性化、VEGFに

代表される血管新生促進因子の誘導など、多数の転移に関連する現象を促進する方向に誘導される²⁾。

また、LMP1は癌の微小環境に対する影響という点でも多様な機能を有していることが明らかとなった。例えば、固形癌では癌組織の内部は通常の組織内よりも低酸素環境状態にある。上咽頭癌においても腫瘍深部は低酸素状態にあると考えられるが、LMP1によって低酸素誘導因子1a (HIF1a) が安定化され、腫瘍が低酸素状態にあっても血管新生や代謝促進を誘導している機構があることを見出した (図3)。特にLMP1は、ヒトショウジョウバエ相同

	Latent infection Type I	Latent infection Type II	Latent infection Type III
EBV gene products			
EBNA1	+	+	+
EBNA2	-	-	+
EBNA3A	-	-	+
EBNA3B	-	-	+
EBNA3C	-	-	+
EBNA-LP	-	-	+
LMP1	-	+	+
LMP2A	+	+	+
LMP2B	-	+	+
BART-miRNAs	+	+	+
EBERs	+	+	+
EBV-related malignancy	Burkitt Lymphoma, Gastric carcinoma	NPC, Hodgkin lymphoma	AIDS/post-transplantation related lymphoma

図1. 各種EBV関連腫瘍におけるEBV遺伝子発現パターンの比較。Type IIを示す上咽頭癌では、Type IであるEBV関連胃癌、バーキットリンパ腫で発現しないLMP1を発現する。

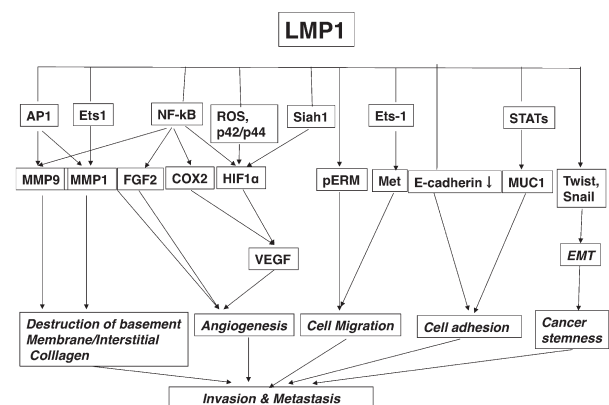


図2. LMP1による浸潤・転移関連因子の発現調節と転移能亢進のメカニズム

体Siah1という低酸素環境で高発現する分子を介し、低酸素誘導因子を介し血管新生を誘導し転移を誘導する現象が特徴的である³⁾。さらにこのSiah1の上咽頭癌における発現は予後不良因子であることが明らかとなった⁴⁾。

また、LMP1は転移だけでなく発癌においても重要な因子である。我々は、LMP1が「癌幹細胞」性を誘導する上での必須の因子であることを示した⁵⁾。癌においても正常の幹細胞と同じ性質を有した細胞集団「癌幹細胞」が存在し、この「癌幹細胞」が様々な性質の癌細胞を供給し階層性を有する腫瘍組織を構成する(図4)。LMP1の発現によって、この「癌幹細胞」性が上咽頭癌の発癌の最初に機能するステップであることを明らかにした⁵⁾。また、我々はLMP1を導入した上皮細胞が「癌幹細胞」性を獲得するだけでなく、細胞が上皮性の性格から間質性の性格に変化する、いわゆる上皮間葉転換(Epithelial Mesenchymal Transition: EMT)を起こすことを解明した。すなわち、哺乳類の発生初期胚は、基本的に上皮構造のみから構成され、その一部の細胞が間葉系の細胞に移行するEMTと呼

ばれる状態にある。このEMTは正常な組織だけでなく癌組織においても起こっていると考えられる。つまり、正常組織の癌化に伴い、一部癌組織がEMT現象を起こし、EMTを起こした細胞を高度な移動能を獲得し転移しやすくなると考えられる。LMP1によって、癌幹細胞のみならずこのEMTも誘導されることが分かっており、上咽頭癌が他の頭頸部癌に比較して、未分化な状態であるのはこのEMTが強く関与していると考えられた。

以上のように、我々は上咽頭癌の発癌・転移におけるLMP1の重要性について継続的に研究を行ってきた²⁾。EBVによる上咽頭癌発癌は、飲酒・喫煙で惹起される他の頭頸部癌とは明らかに異なった性質を示している。現在、このユニークな性質を持つLMP1の解析をさらに発展させ、LMP1自身を標的とした治療法の開発を目標に研究を展開している。

III. ヒト乳頭腫ウイルス関連中咽頭癌の発癌機構

一方で、20世紀に入って、先進国でヒト乳頭腫ウイルス(HPV)による中咽頭癌の発症が急激に増加し問題となっている⁶⁾。ある試算では、2020年までに米国におけるHPV関連中咽頭癌の罹患率は、女性の悪性腫瘍の上位を占める子宮頸癌の罹患率を上回ると考えられ、その病態解明は急務である。しかし、これだけ急激に増加しているにも関わらず、その発癌機構はこれまでほとんど未解明であった。HPV関連中咽頭癌の大部分は、子宮頸癌とは異なり、高リスク型の16型、HPV16が陽性である。HPV16遺伝子は、全長が7.9kbであり、環状DNAの形態をとり、少なくともいくつかのopen reading frame(E1, E2, E4, E5, E6, E7)とlong control region(LCR)から構成される。この遺伝子の中で、E6およびE7が細胞のトランスフォーメーションに重要であると考えられている⁷⁾。そして、E2の発現は、E6, E7に対し抑制的に働く。子宮頸部上皮内でHPVは、環状DNAの状態、エピソームとして存在する。しかし、子宮頸癌の発癌状態では、ウイルス遺伝子に変異が入り、ウイルス遺伝子の一部が欠失・直線化し、ウイルス遺伝子が宿主遺伝子に組み込まれるインテグレーションという現象が起こる。ウイルス遺伝子の欠失変異は、理論的にはウイルス遺伝子のあらゆる箇所に入ると考えられるが、特にE2に欠失変異が入った場合には、E6, E7が恒常的に発現するため、E2への変異が重要であると考えられている。一方、中咽頭癌の発癌メカニズムは不明であるが、ウイルス遺伝子の宿主遺伝子へのインテグレーションが、子宮頸癌同様、発癌の初期段階で重要ではないかと考えられている⁸⁾。何故、中咽頭、特に口蓋扁桃にHPV関連癌が多いのであろうか。扁桃の陰窩構造は、広範な単層上皮を有し、HPVが到達しやすい事が考えられる。また、扁桃は構造上、HPVの感染により、化生すなわち細胞の分化異常が起こりやすいことから発癌が多いと考えられている。そして、扁桃には多数の様々な免疫因子が発現しているため、それらによってHPVによる形質転換が促進されることも要因とさ

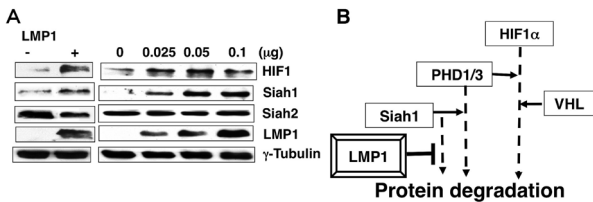


図3. LMP1はSiah1を誘導する(文献より引用改変)
 A. LMP1をトランスフェクションして強制発現させた咽頭不死化上皮細胞AdAHではSiah1の発現が上昇する。その発現はLMP1の発現量に相関する。
 B. LMP1によるSiah1発現調節機構、LMP1はプロテアソームユビキチン経路によるSiah1の分解を抑制することで発現を維持する。発現維持されたSiah1はPHD1/3の発現を調節し、HIF1αの発現安定化に寄与する。

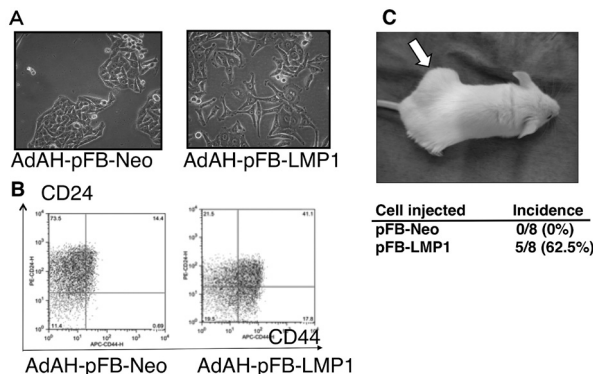


図4. LMP1による癌幹細胞性誘導メカニズム(文献5より引用改変)
 A. LMP1が強制発現した咽頭不死化上皮細胞AdAH(AdAH-pFB-LMP1)では細胞形態が変化する。AdAH-pFB-Neoはコントロールプラスミドを導入したAdAHを示す。
 B. LMP1発現AdAH(AdAH-pFB-LMP1)をフローサイトメトリ解析を行うと、コントロール(AdAH-pFB-Neo)に比して、癌幹細胞性マーカーの一つであるCD44陽性CD24陰性分画の細胞数の増加を認める。
 C. LMP1発現AdAH(pFB-LMP1)のみ、免疫不全NOD/SCIDマウスの皮下に移植すると腫瘍が形成される。コントロールプラスミド発現AdAH(pFB-Neo)では腫瘍は形成されない。

れている。つまり、これらの現象から考えられることは、HPV関連中咽頭癌の発癌に免疫が関与していることである(図5)。扁桃には、自然免疫や獲得免疫以外に内因性免疫が存在する。内因性免疫とは、原始的な免疫機構であり即座にウイルスの侵入に対して反応する。代表的な構成因子として、Activation-induced cytidine deaminase (AID)、Apolipoprotein B mRNA-editing catalytic polypeptide (APOBEC) を含むシチジン脱アミノ化酵素で構成される。この機構は基本的には抗ウイルス作用が主体であるが、APOBEC3 (A3) が子宮頸癌前癌病変においてHPVに対し、ウイルスゲノムに変異を蓄積し、発癌に寄与する可能性が報告された⁹⁾。また、Wangらは、HPV16陽性上皮細胞モデルを用い、A3によってウイルス遺伝子のE2領域にA3に特異的変異を誘導することを報告した¹⁰⁾。我々は、通常は抗ウイルス作用を持つAPOBEC3が、HPV遺伝子のE2領域に偶発的に高頻度変異が誘導してしまう事で、E2に欠失が入り、逆に発癌のトリガーであるインテグレーションを誘導するのではないかという仮説をたてた。A3は、HPV16陽性子宮頸部上皮細胞のウイルス遺伝子E2領域に多数の特異的変異が誘導することは先述の通りである¹⁰⁾。我々は、同様の現象がHPV16関連中咽頭癌で起こっていないかを検討を行った。中咽頭癌組織よりDNAを抽出し、HPV16 E2領域をターゲットとした3D-PCRという特殊なPCRを行った後に、PCR産物をシーケンスし変異量を測定した。その結果、HPV陽性中咽頭癌組織から、有意にE2領域に高率に特異的変異が検出された(図6)。以上から、HPV16陽性中咽頭癌では、A3によってウイルス遺伝子のE2領域に特異的変異が導入される可能性が考えられた¹¹⁾。

さらにどのサブファミリーのA3によって特異的変異が誘導されるか検討を行った。まずリアルタイムPCR法を用いHPV16陽性中咽頭癌、HPV陰性中咽頭癌組織のA3 mRNAレベルを解析した。その結果から分かったことは、HPV陽性中咽頭癌においてHPV陰性中咽頭癌に比

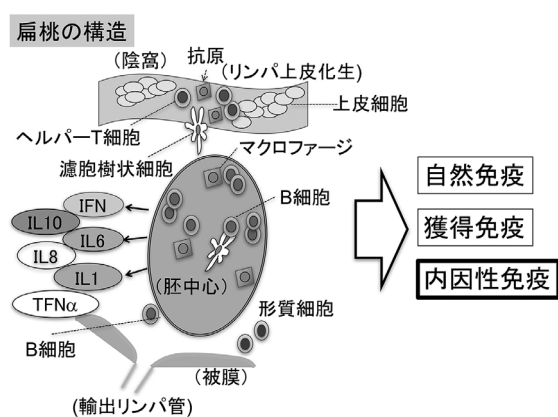


図5. 口蓋扁桃の構造と免疫

口蓋扁桃には自然免疫、獲得免疫、内因性免疫に代表される様々な免疫因子が発現している。これらの免疫因子は外的微生物の侵入に対し、即座に免疫応答を行う。

しA3Aの発現が特に高いということであった¹¹⁾。また、HPV16 DNAがインテグレーションされているか否か、E2とE6遺伝子のコピー数をリアルタイムPCR法によって測定しインテグレーションの状態を解析した。その結果、HPV16陽性中咽頭癌17例のうち、エピソードDNA優位群が7例で、インテグレーションDNA優位群が10例であった。さらに、インテグレーションDNA優位群ではA3A mRNAの発現が高い事が判明した(図7)。以上から、A3AがHPV16 DNAの宿主遺伝子へのインテグレーションを促進している機序が示唆された。3D-PCR法によるA3特異的変異の頻度の解析は、技術的に限界がある。そこで、次世代シーケンサーを用い、ダイレクトにHPV16遺伝子の高頻度変異の頻度を、5例のHPV16陽性中咽頭癌を次世代シーケンサーで解析を行った。HPV16遺伝子をLCR-E2とE5-L1と2つの領域に分類し、それぞれをPCRで増幅し解析を行った。2つのサンプルにおいてA3特異的変異を認めた。それらの変異はE2の領域だけでなく、L1やE6などの領域に認めた。このことから、APOBEC3はE2領域に特異的に変異を誘導しているのではなく、ランダムに変異を誘導している事が示唆された。すなわち、HPV16陽性中咽頭癌組織においてE2領域にA3Aによって特異的変異が偶発的に誘導され蓄積されると、インテグレーションが誘導される可能性を示した。この研究からこれまでほとんど分かっていなかったHPVによる中咽頭癌発癌機構の一部が解明された。

IV. 上咽頭と中咽頭におけるウイルスの組織学的指向性

冒頭に述べた通り、咽頭扁桃・口蓋扁桃は微生物の感染臓器であり、微生物侵入に対し最初に反応する免疫応答臓器である。扁桃の免疫応答としては、自然免疫や獲得

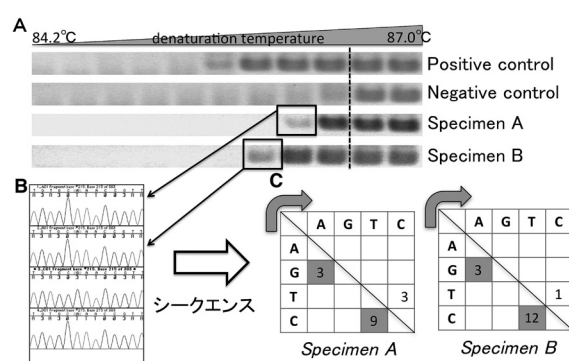


図6. HPV陽性中咽頭癌組織におけるAPOBEC3特異的遺伝子変異(文献11より引用改変)

A. HPV陽性中咽頭癌組織 (Specimen A, Specimen B) を用いた3D-PCR解析。APOBEC3特異的変異(C-T/G-A変異)が起こっているSpecimen A, Bでは、ATリッチの配列となるため、PCR反応が低い変成温度でも成立しバンドが検出される。Positive controlおよびnegative control: plasmidを用いた陽性、陰性コントロール

B. PCRバンドをT-ベクターに挿入後ミニプレップで増幅。増幅産物をシーケンス解析を行った。

C. PCR反応が起こったバンドをシーケンスを確認すると、配列がG-A/C-T配列が優位になっていることが分かる。Specimen A, Specimen B双方とも4クローンのシーケンス解析を行った。

免疫, 内因性免疫によるものが挙げられる (図5). 扁桃組織中に多く混在するB細胞は獲得免疫に関与し, 扁桃胚中心においてB細胞は成熟分化し抗体産生を行う. また, 内因性免疫の代表的な構成因子である遺伝子改変酵素AIDは抗体産生に関与し, AIDのスーパーファミリー・A3は, 抗ウイルス活性があり, ウイルス感染時に動員される. 同じワルダイエル輪という免疫装置にあり, 対照的にEBVは上咽頭に, HPVは中咽頭に悪性腫瘍を惹起する. なぜ, 二つの悪性腫瘍の母地が異なるのか理由は分かっていない. これらの疑問を解明すべく, 咽頭扁桃と口蓋扁桃を対比し解析を行うことでその差異の解明を試みた.

最初に我々はEBV関連上咽頭癌におけるHPV陽性率の検討を行った. その結果, 予想していた通り, 17例の上咽頭癌組織でHPV陽性であったのは僅か2例で, その2例ともEBVとの重複感染例であった¹²⁾. このことは上咽

頭癌の大部分の原因はEBVで惹起され, HPVとの関連性は低くパッセンジャーである可能性が高く, やはり何らかの組織指向性があることが考えられた.

さらにこの組織指向性の解析のため, 扁桃に感染しえるウイルスモデルとしてEBVに着目した. EBVは小児期に不顕性感染を起こし成人の約9割が既感染とされる. EBVはB細胞を主要標的細胞とするため, B細胞が豊富に存在する扁桃は初感染巣となりえる. そこで, 口蓋扁桃と咽頭扁桃におけるEBV感染率を成人と小児群に分け比較検討した. この検討からは小児でも成人でも, 上咽頭に存在する咽頭扁桃にEBV量が口蓋扁桃に比べ多いということが判明した¹³⁾. この結果から, EBVの咽頭扁桃への組織指向性が示唆され, EBV関連癌が上咽頭に惹起されやすい事に合致する結果となった(図8). すなわち, 咽頭扁桃にはEBVが感染を持続できる性質が備わっている可能性が高いと思われる.

最後に扁桃における免疫因子の局在によって, ウイルスの組織指向性が形成されていないかを検討を行った. これまでの研究から自然免疫や獲得免疫因子の局在はある程度まで明らかとなってきているため, ウイルスの初感染時に動員される内因性免疫の差異について検討を行った¹⁴⁾.

EBV感染状態を検討した同一症例を用いて, 咽頭扁桃・口蓋扁桃組織中の内因性免疫AID及びA3 mRNA量の解析結果について報告した¹⁴⁾. その結果からわかったことは, 口蓋扁桃と咽頭扁桃におけるA3発現は年齢と正の相関を認めるものの, 組織特異的に発現が上昇している因子は認めなかった. しかし, 咽頭扁桃のAID発現量のみがいずれのA3とも相関せず, 咽頭扁桃のAID発現のみが年齢と負の相関を認め, 15歳以下の若年者の咽頭扁桃では優位に発現が上昇していることが分かった.

また, さらに一部の症例を用いて, 咽頭扁桃・口蓋扁桃のAID/A3の発現部位について免疫染色を用い解析を行った. 扁桃組織の状態を観察すると, 若年ほど胚中心が発達しているが, 免疫染色を行うと両扁桃におけるAID/A3の染色部位はいずれも上皮と胚中心の細胞核・細胞質に発現を認めた. AIDは両扁桃では胚中心の中でもB細胞が成熟する暗殻に強く発現していた. この結果から, 咽頭扁桃においては若年ほどAID発現が亢進しており, 他のA3とは異なり, 免疫状態の成熟過程でほかの内因性免疫とは違う挙動を示すことが明らかとなった. AIDの咽頭扁桃における発現形式は, 咽頭扁桃の組織指向性を形成する上で必要な因子である可能性が示唆された. EBVは咽頭扁桃・口蓋扁桃では通常B細胞に感染すると考えられている. 咽頭扁桃では若年者ほど幼若なB細胞が多いため, EBVが潜伏感染したB細胞が豊富に存在すると考えられる. 本研究から分かったことは, 幼若なB細胞が豊富である咽頭扁桃ではEBVが易感染であると同時にAIDを介したB細胞での抗体産生が亢進していると考えられる. 年齢変化に応じた扁桃の免疫状態の変遷, B細胞の成

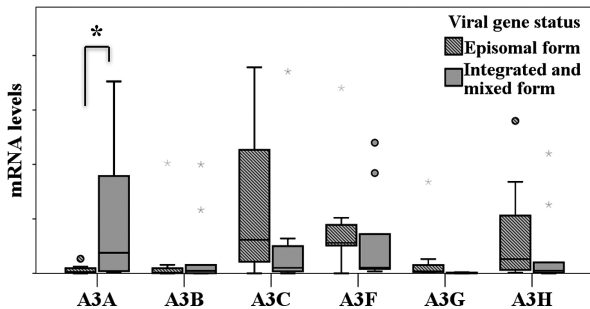


図7. HPV陽性中咽頭癌組織におけるインテグレーションの状態とAPOBEC3発現の相関 (文献11より引用改変)
HPV陽性中咽頭癌症例17例で検討を行った. HPVのインテグレーション優位な群 (Integrated and mixed form) はエピソード有意群 (Episomal form) に比して, APOBEC3A発現が有意に高い ($p < 0.05$).

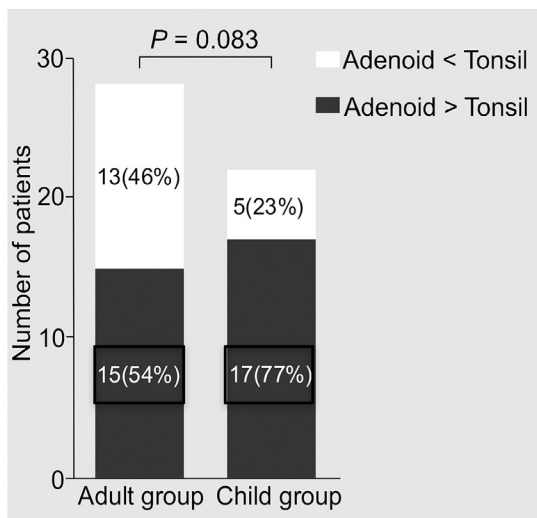


図8. 咽頭扁桃および口蓋扁桃におけるEBVコピー数の検討 (文献16より引用改変)
成人例においても小児例においても咽頭扁桃においてEBVコピー数が高い. Adult group: 咽頭扁桃 (Adenoid) でのEBV陽性率が口蓋扁桃 (Tonsil) で高い群が有意である. Child group: 咽頭扁桃 (Adenoid) でのEBV陽性率が口蓋扁桃 (Tonsil) で高い群が有意である. 小児群で成人群に比し, その差異は有意に顕著である.

熟課程や免疫機構の関連性については今後もさらなる研究が必要である。また今回の研究で分かったことは、扁桃においては一部のA3は年齢とともに発現が増加するため、AID/A3活性が抗ウイルス作用として働くのか、発癌に関与するのかは不明であり今後の課題である。

おわりに

ほとんどの人間に終生潜伏感染で終わるEBVは、なにがきっかけで発癌を惹起し上咽頭癌が発症するかは全容は明らかではない。また、急激に増加しているHPVによる中咽頭癌もその発癌機序も未解明である。本稿では、EBV癌遺伝子LMP1による上咽頭癌発癌・転移機構と「内因性免疫」をキーワードとしてHPV関連中咽頭癌の発癌機構についてこれまでの研究成果を中心に概説した。同じワルダイエル輪にありながら、全く違うウイルスによって違った部位に悪性腫瘍が発生することは不思議なことである。これらの組織指向性を解明するために行ったウイルスや「内因性免疫」の発現の横断的に行った解析についても概説した。これらの研究成果を実臨床につなげるにはまだまだ道程は長い。今後もその分子機構の全貌を解明し、ウイルスをターゲットにした治療法の開発につなげることを信じて日々着実に研究を進めていきたい。

謝辞

平成30年度(第15回)金沢大学十全医学賞受賞にあたり、会長の太田哲生先生、十全医学賞受賞選考委員会の先生方、運営されている関係者の皆様に深謝いたします。これまでの研究を行うにあたり、日々の基礎研究・臨床の様々な局面でご支援を賜りました金沢大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教授・吉崎智一先生、金沢大学医学部耳鼻咽喉科学前教授・古川 俊先生、米国ラインバーガー癌研究所教授・Joseph S. Pagano先生、金沢大学医学部分子遺伝子学前教授・村松 正道先生(現国立感染症研究所部長)に心より感謝申し上げます。金沢大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室の皆様にも心より感謝申し上げます。

参考文献

1) Wang D, Liebowitz D, Kieff E.: An EBV membrane protein expressed in immortalized lymphocytes transforms established rodent cells. *Cell* 43: 831-40, 1985

- 2) Yoshizaki T, Kondo S, Wakisaka N, et al.: Pathogenic role of Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 in the development of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer letters* 337: 1-73, 2013
- 3) Kondo S, Seo SY, Yoshizaki T, et al.: EBV latent membrane protein 1 up-regulates hypoxia-inducible factor 1alpha through Siah1-mediated down-regulation of prolyl hydroxylases 1 and 3 in nasopharyngeal epithelial cells. *Cancer Research* 66, 9870-7, 2006
- 4) Kitagawa N, Kondo S, Wakisaka N, et al.: Expression of seven-in-absentia homologue 1 and hypoxia-inducible factor 1 alpha: novel prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer letters* 331: 52-57, 2013
- 5) Kondo S, Wakisaka N, Muramatsu M, et al.: Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces cancer stem/progenitor-like cells in nasopharyngeal epithelial cell lines. *Journal of virology* 85: 11255-64, 2011
- 6) Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *Journal of clinical oncology* 31: 4550-9, 2013
- 7) Pett M, Coleman N. Integration of high-risk human papillomavirus: a key event in cervical carcinogenesis? *Journal of pathology* 212: 356-67, 2007
- 8) Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *Journal of National Cancer Institute* 92: 709-20, 2000
- 9) Vartanian JP, Guétard D, Henry M, et al. Evidence for editing of human papillomavirus DNA by APOBEC3 in benign and precancerous lesions. *Science* 320: 230-3, 2008
- 10) Wang Z, Wakae K, Kitamura K, et al. APOBEC3 deaminases induce hypermutation in human papillomavirus 16 DNA upon beta interferon stimulation. *Journal of Virology* 88: 1308-17, 2014
- 11) Kondo S, Wakae K, Wakisaka N. et al.: APOBEC3A associates with human papillomavirus genome integration in oropharyngeal cancers. *Oncogene* 36: 1687-1697, 2017
- 12) Kano M, Kondo S, Wakisaka N, et al.: The influence of human papillomavirus on nasopharyngeal carcinoma in Japan. *Auris nasus larynx* 44: 327-332, 2017
- 13) Seishima N, Kondo S, Wakisaka N, et al.: EBV infection is prevalent in the adenoid and palatine tonsils in adults. *Journal of medical virology* 89: 1088-1095, 2016
- 14) Seishima N, Kondo S, Wakae K, et al: Expression and subcellular localisation of AID and APOBEC3 in adenoid and palatine tonsils. *Scientific reports* 8: 918, 2018.



Profile

- 1999年03月 金沢大学医学部医学科卒業
- 1999年04月 金沢大学医学部附属病院耳鼻咽喉科入局
- 2003年03月 米国ノースカロライナ大学ラインバーガー癌研究所研究員
- 2007年04月 金沢大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学助教
- 2011年04月 金沢大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学助教
- 2016年11月 金沢大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講師

今後の抱負：今後も金沢大学と十全医学同窓会の発展に微力ながら貢献していきたいと存じます。