

EBV によるリンパ腫発症モデル

分担研究者 藤原成悦 （独）国立成育医療研究センター研究所母児感染研究部 部長

研究要旨 エイズリンパ腫の約半数は EB ウイルス (EBV) 陽性であり、特定の EBV 蛋白質が発現されているが、EBV 特異的に作用する治療薬は未だに存在しない。EBV が *in vivo* におけるリンパ腫形成にどのような役割を果たすかを知ることがウイルス特異的治療薬開発への重要なステップとなるため、私たちはヒト化マウスを用いた EBV 感染モデルを作成しこの点について検討している。今年度は、EBV 陰性リンパ腫 Ramos 細胞に *in vitro* で EBV を感染させ作成した EBV 陽性転換リンパ腫細胞を NOG マウスに移植し腫瘍形成能を解析する新たなモデル実験系を作成した。このモデルによる解析から、EBV に感染すると Ramos 細胞がマウスの肝臓に小結節性のリンパ腫を形成する能力を獲得することが分かった。EBV 感染 Ramos 細胞で発現されるウイルス遺伝子のうち BZLF 遺伝子の発現が高い場合に特に強い腫瘍形成を示すことが示唆された。

A. 研究目的

EB ウイルス (EBV) は世界全域において、成人の 90% 以上に感染する極めて普遍的なウイルスであるが、ヒト B リンパ球をトランスフォームし持続増殖能をもつリンパ芽球様細胞株を樹立するという特徴的な生物活性をもつ。このリンパ芽球様細胞は、健常者では EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞により除去されるがエイズ患者や移植後の免疫不全状態では、無制限に増殖し EBV 陽性リンパ腫を形成することがある。実際にエイズリンパ腫の約半数が EBV 陽性であり、リンパ腫細胞に発現される EBV 蛋白質が腫瘍発症に関わると考えられる。EBV が *in vivo* において腫瘍発症にどのような役割を果たすかを解明することは、EBV 特異的治療薬・治療法の開発への重要なステップとなるが、これには小動物モデルが必要となる。私たちはこれまでヒト化マウスを用いた EBV 感染モデルを作成し、EBV によるリンパ腫形成を解析してきたが、今年度は EBV 陰性リンパ腫 Ramos 細胞に EBV を感染させて EBV 陽性に転換した細胞を免疫不全マウス (NOG マウス) に移植し、ウイルスがリンパ腫形成に果たす役割を解析する実験系を作成した。

EBV によりトランスフォームされたリンパ芽球様細胞では 9 種類の EBV 蛋白質 (EBNAs 1, 2, 3A, 3B, 3C, and LP; LMPs 1, 2A, and 2B) が発現されており、それぞれがリンパ腫形成に何らかの役割を果たすと考えられる。このうち EBNA2, EBNA3A, EBNA3C, LMP1 は相同的組み換えにより機能を欠失させると *in vitro* でトランスフォームする能力が失われるため、必須の役割を果たすことが分かっている。しかし、これらの実験は *in vitro* 感染におけるトランスフォーメーションを指標にしたものであり、*in vivo* においては上記 4 種類以外の EBV 蛋白質も腫瘍形成に重要な役割を果たす可能性がある。そこで、私たちは、この新たに作成したモデルにより、*in vivo* 腫瘍発症において重要な役割を果たす遺伝子を同定することを試みた。

B. 研究方法

1. NOG マウス

NOG (NOD/Shi-*scid*/IL-2 γ ^{null}) マウスは実験動物中央研究所より購入し、SPF 環境のもとで飼育・実験を行った。

2. Ramos 細胞と EBV 感染

Ramos 細胞は EBV 陰性 Burkitt リンパ腫細胞

株である。EBV 産生細胞株 B95-8 の培養上清からデキストラン密度勾配遠心法により精製した EBV を *in vitro* で Ramos 細胞に感染させた。蛍光抗体法による EBNA1 染色の結果から 90% 以上の細胞に EBV が安定的に感染していることが確かめられた。EBV 感染細胞 5×10^6 個を尾静脈より移植した。

3. EBV 遺伝子発現の解析

EBV 感染 Ramos 細胞あるいはそれを移植した NOG マウスの肝臓より RNA を精製し、RT-PCR 法により EBV 遺伝子発現を解析した。

4. マウスの病理学的解析

EBV 感染 Ramos 細胞あるいは親株 Ramos 細胞を移植したマウスを安楽死させ、肝臓の肉眼的観察とヘマトキシリン-エオジン染色による組織学的解析、EBER *in situ* hybridization による EBV 感染細胞の検出、免疫化学染色による EBV 蛋白質発現とリンパ球表面マーカー発現の解析を行った。病理学的検討は共同研究者の中澤温子博士（国立成育医療研究センター病理診断部）により行われた。

（倫理面への配慮）

本研究はすでに樹立されている細胞株を用いる研究であり、患者由来の試料は用いられていない。動物実験は、国立成育医療研究センター研究所実験動物委員会の承認を受けたプロトコルに従い、動物実験指針を遵守しつつ行い、動物愛護の観点から十分な配慮をした。

C. 研究結果

1. EBV 感染 Ramos 細胞のマウスへの移植による小結節性肝腫瘍の形成

EBV 感染 Ramos 細胞を移植した 13 頭のマウスのすべてにおいて肝臓から EBV DNA およびヒト DNA が検出され、そのうち 10 頭において肝臓に小結節性の腫瘍が発生した（図 1）。一方親株の Ramos 細胞を移植したマウスでは小結節性の腫瘍は発生しなかったが、一部のマウスで軽度の肝腫大が認められ、ヒト DNA も検出された。EBV 感染 Ramos 細胞により形成された腫瘍の組織学的解析においては EBER 陽性、EBNA2 陽性の diffuse large B-cell lymphoma タイプの組織像が認められたが、親株 Ramos 細胞の

移植により生じた肝腫大では、Burkitt lymphoma タイプの組織像が認められた（図 1）。

2. EBV 感染 Ramos 細胞による肝腫瘍の EBV 遺伝子発現

EBV 感染 Ramos 細胞により生じた小結節性肝腫瘍から RNA を抽出し RT-PCR 法により EBV 遺伝子発現を解析したところ、EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, LMP1, LMP2A, BZLF1, lytic-type BHRF1 の発現が認められ、EBNA3C の発現は認められなかった。また、Qp プロモーターから転写された EBNA1 mRNA が陽性であった。このパターンは latency III にほぼ一致するが、EBNA3C が陰性である点、複製サイクル遺伝子である BZLF1 や lytic-type BHRF1 が発現されていること、Qp プロモーターが使用されていることが異なっていた。EBV 感染 Ramos 細胞を移植したにもかかわらず小結節性腫瘍を形成しなかったマウスの肝臓においても EBV 遺伝子発現を解析したところ、EBNA3C を除く latency III タイプの遺伝子発現が認められたが、BZLF1 と lytic-type BHRF1 の発現は認められず、Qp プロモーター由来 EBNA1 mRNA も検出されなかった（図 2）。

D. 考察

EBV 陽性リンパ腫細胞の *in vivo* における腫瘍原性の解析は、これまでヌードマウスへの皮下移植や *scid* マウスへの腹腔内移植により調べられてきた。ヌードマウスでは T 細胞が欠損しているが B 細胞と NK 細胞は正常である。*scid* マウスでは B 細胞と T 細胞が欠損しているが、NK 細胞は正常に存在する。一方 NOG マウスでは B, T, NK の全てのリンパ球が欠損していて、免疫不全の程度が最も高い。従って NOG マウスではヌードマウスや *scid* マウスでは検出されなかった腫瘍原性の違いを検知出来る可能性がある。この NOG マウスを用いた実験により、EBV を感染させた Ramos 細胞を移植すると肝臓に小結節性のリンパ腫が速やかに生じたことから、本実験系は EBV のリンパ腫形成への関与を解析する優れたモデルとなることが示唆された。また、EBV 感染 Ramos 細胞を移植したマウスのなかでも結果に違いがあったが、BZLF-1 および lytic-type BHRF1 遺伝子の発現と

EBNA1 遺伝子の Qp プロモーター活性の強い場合に強いリンパ腫形成が認められた。BZLF1 遺伝子は潜伏感染状態からウイルス複製サイクルが活性化される際にスイッチの役割を果たす遺伝子であり、リンパ腫形成における役割はこれまでの *in vitro* の実験からは想定されていなかった。ところが最近のヒト化マウスを用いた変異 EBV の機能解析により、BZLF1 などの初期複製サイクル遺伝子が *in vivo* においてはリンパ腫形成に重要な役割を果たす可能性が示されていた。本研究で得られた結果はこの知見に一致するものと考えられた。また、Qp プロモーター活性が腫瘍形成とどのように関わるかは今後の検討を要する課題である。

E. 結論

EBV 陰性リンパ腫細胞株 Ramos に *in vitro* で EBV を感染させ EBV 陽性に転換させた細胞を NOG マウスに静脈内接種したところ、大部分のマウスが急速に小結節性を伴う DLBCL 型のリンパ腫を発症した。一方親株の Ramos 細胞を移植したマウスでは、その一部が小結節を伴わないパーキットリンパ腫型のリンパ腫を発症した。EBV 感染 Ramos 細胞を移植したマウスのうち特に BZLF1 などの初期複製サイクル遺伝子の発現と EBNA1 遺伝子 Qp プロモーターの活性が高い場合に強い腫瘍形成が認められた。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Arai A, Imadome K, Wang L, Nan W, Kurosu T, Wake A, Ohta Y, Harigai M, Fujiwara S, and Miura O. Recurrence of chronic active Epstein-Barr virus infection from donor cells after achieving complete response through allogeneic bone marrow transplantation. *Intern Med* 51: 777-782, 2012.
- 2) Yang X, Wada T, Imadome K, Nishida N, Mukai T, Fujiwara M, Kawashima H, Kato F, Fujiwara S, Yachie A, Zhao X, Miyawaki T, Kanegane H. Characterization of Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells in EBV-associated

hemophagocytic lymphohistiocytosis in two patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 and type 2. *Herpesviridae* 2012, 3:1.

- 3) Imadome K, Fukuda A, Kawano F, Imai Y, Ichikawa S, Mochizuki M, Shigeta T, Kakiuchi T, Sakamoto S, Kasahara M, Fujiwara S. Effective control of Epstein-Barr virus infection following pediatric liver transplantation by monitoring of viral DNA load and lymphocyte surface markers. *Pediatr Transplant*. 2012 Nov;16(7):748-57.
- 4) Arai A, Nogami A, Imadome K, Kurata M, Murakami N, Fujiwara S, Miura O. Sequential monitoring of serum IL-6, TNF- α , and IFN- γ levels in a CAEBV patient treated by plasma exchange and immunochemotherapy. *Int J Hematol*, in press.
- 5) Iijima K, Yamada H, Miharu M, Imadome K, Miyagawa Y, Akimoto S, Kobayashi K, Okita H, Nakazawa A, Fujiwara S, Fujimoto J, Kiyokawa N. ZNF385B is characteristically expressed in germinal center B cells and involved in B-cell apoptosis. *Eur J Immunol*. 2012 Sep 4. doi: 10.1002/eji.201242530. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

(国際学会)

- 1) Fujiwara S. Mouse Models of Epstein-Barr Virus-Related Diseases. 1st Samsung Humanized Mice Symposium, April 14, 2012, Seoul.
- 2) Imadome K, Yajima M, Arai A, Nakazawa A, Kawano F, Ichikawa S, Shimizu N, Yamamoto N, Morio T, Ohga S, Nakamura H, Ito M, Miura O, Komano J, Fujiwara S. Novel Mouse Xenograft Models of Chronic Active EBV Infection and EBV-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Reveals a Critical Role of CD4+ T Cells in the Proliferation of EBV-Infected T and NK Cells. VII. International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs. 2012.2.4-6 Tokyo.

(国内学会)

- 1) 仁多美奈子、山本正英、今留謙一、藤原成悦、三浦修、新井文子. Chronic active Epstein-Barr

virus infection 成人例に対する骨髄非破壊的前処置を用いた造血幹細胞移植成績. 第 34 回日本造血細胞移植学会総会 2012 年 2 月 24-25 日 大阪.

- 2) Ayako Arai, Ken-Ichi Imadome, Ludan Wang, Honami Komatsu, Takatoshi Koyama, Ayako Nogami, Shigeyoshi Fujiwara, Osamu Miura. Inflammatory cytokines can be molecular targets for treatment of CAEBV. 第 74 回日本血液学会総会、2012 年 10 月 18-20 日、京都.
- 3) Ludan Wang, Ken-Ichi Imadome, Honami Komatsu, Takatoshi Koyama, Shigeyoshi Fujiwara, Osamu Miura, Ayako Arai. EBV infection enhances T-cell adhesion and survival contributing to EBV-T-LPD development. 第 74 回日本血液学会総会、2012 年 10 月 18-20 日、京都.
- 4) 松田剛、今留謙一、矢島美彩子、落合央、望月

雅司、川野布由子、山田千尋、今井由美、濱崎霞、浅田恵理子、原口摩耶、千葉祐規乃、清水則夫、駒野淳、山本直樹、藤原成悦. ヒト化マウスを用いた EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患に対する免疫細胞治療のモデル実験. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、2012 年 11 月 14 日、大阪.

- 5) 今留謙一、福田晃也、川野布由子、望月雅司、山田千尋、阪本靖介、笠原群生、藤原成悦. 小児生体肝移植後の EBV ゲノム定量モニタリングの重要性と免疫抑制剤減量に伴う EBV 特異的 CTL 誘導の検討. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、2012 年 11 月 15 日、大阪.

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)
該当なし。

図 表

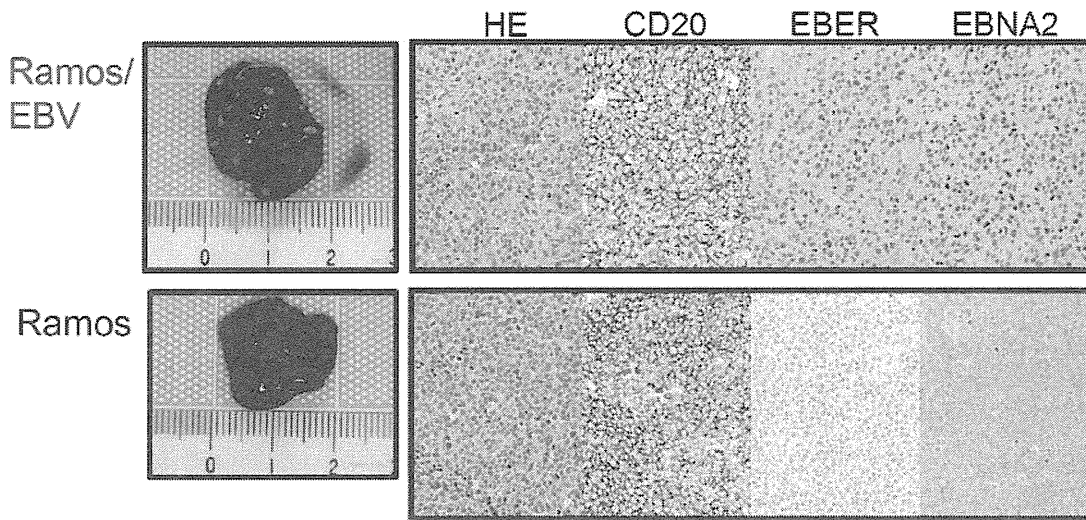


図 1. EBV 感染 Ramos 細胞の移植による NOG マウス肝臓の小結節性腫瘍. *in vitro* で EBV を感染させた Ramos 細胞 (上半分; EBV/Ramos と表示) あるいは親株 Ramos 細胞 (下半分; Ramos と表示) を静脈内接種したマウスの肝臓の肉眼的所見および病理組織像. HE 染色と、CD20, EBER, EBNA2 の免疫染色の結果を示す。

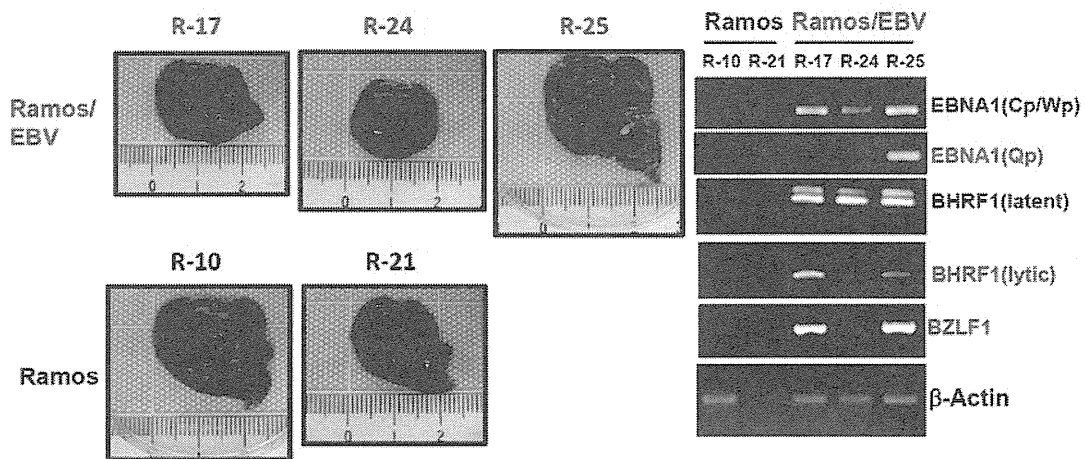


図 2. EBV 感染 Ramos 細胞により生じた NOG マウス肝腫瘍における EBV 遺伝子発現. 左半分には、*in vitro* で EBV を感染させた Ramos 細胞 (EBV/Ramos と表示) を静脈内接種した 3 頭のマウス (R-17, R-24, R-25) と、親株 Ramos 細胞 (Ramos と表示) を静脈内接種した 2 頭 (R-10, R-21) の肝臓の肉眼的所見を示す。右半分にはそれぞれのマウスの肝における RT-PCR 法による EBV 遺伝子発現解析の結果を示す。

高度免疫不全マウスを用いた抗エイズ関連悪性リンパ腫療法の 評価系の樹立

分担研究者 岡田 誠治 熊本大学エイズ学研究センター 教授

研究要旨 エイズリンパ腫の病態解析と新規治療法の開発に供するために、エイズ関連悪性リンパ腫のマウスモデルの樹立を試みている。高度免疫不全マウス(NOD/Rag-2/Jak3 欠損マウスまたは Balb-c/Rag-2/Jak3 欠損マウス)腹腔内にヒト Primary effusion lymphoma (PEL) 細胞株を移植することにより、PEL マウスモデルを樹立した。これらマウスを用いて NF- κ B 阻害薬(Diethyldithiocarbamate と berberine)に抗リンパ腫作用があることが判明した。これらの結果から、Diethyldithiocarbamate と berberine が、PEL ばかりでなく他の NF- κ B 活性が亢進しているエイズ関連悪性リンパ腫の予防と治療に有効である可能性が示唆された。また、日本人エイズ関連 PEL から新たな PEL 細胞株(GTO)を樹立した。

A. 研究目的

本研究の目的は、エイズ関連悪性リンパ腫のマウスモデルを作成し、エイズ関連リンパ腫の標準的な治療法、新規治療法の開発に供することである。本年度は、HIV-1 感染者にかなり特異的に発症し予後不良の Primary effusion lymphoma (PEL) のマウスモデルを用いて、NF- κ B 阻害薬 (Diethyldithiocarbamate と berberine) 及び $\gamma\delta$ T 細胞の抗腫瘍効果について検討を行った。また、新規 PEL 細胞株(GTO)を樹立した。

B. 研究方法

ヒト Primary effusion lymphoma (PEL)細胞株 (BCBL-1, TY-1, BC-1, BC-3)に NF- κ B 阻害阻害剤 Diethyldithiocarbamate (DDTC) または berberine を添加し、MTT 法によりその効果を調べた。NF- κ B 阻害作用は、Western blot 法、プロモーターアッセイなどにより解析した。

$\gamma\delta$ T 細胞の抗腫瘍効果については、末梢血単核球 (PBMCs) をゾレドロン酸 1 μ M、IL-2 (100U/ml)存在下で 14 日間培養し、V γ 9V δ 2T 細胞の特異的な増幅を *in vitro* で行った。増幅した V γ 9V δ 2T 細胞の抗 PEL 効果を *in vitro* で確認した。

高度免疫不全マウス NOD/Rag-2/Jak3 欠損マウス (NRJ マウス) は、NOD マウスに Rag-2 欠損マウス (熊本大学生命資源研究・支援センターから供与) または Jak-3 欠損マウス (理化学研究所 RCAI 斉藤隆博士から供与) を 10 世代交配し、更に Rag-2 マウスと Jak3 欠損マウスを交配して作成した。

NRJ マウス腹腔に PEL 細胞株 BCBL-1 を移植して PEL モデルマウスを作成し、更に NF- κ B 阻害薬及び $\gamma\delta$ T 細胞投与の有効性を検証した。

PEL 細胞株の樹立は、患者心嚢水由来の PEL 細胞を 10-20%FCS/RPMI1640 培地で半年間継代後、Phenotype 解析を行った。

(倫理面への配慮)

免疫不全マウスの作成及び移植実験等の動物実験は、熊本大学動物実験委員会の承認を得た上で「熊本大学動物実験指針」に従い実施した。動物実験は、「熊本大学動物実験指針」を遵守し、極力動物の苦痛軽減に配慮して行っている。動物実験における実験処置に対する倫理基準では、カテゴリ-B（動物に対してほとんど不快感を与えないと思われる実験）レベルの実験であり、解析時には「動物の処分方法に関する指針」を遵守して、頸椎脱臼により安楽死させた。

ヒト腫瘍細胞を用いた研究は、熊本大学大学院生命科学研究部等疫学・一般倫理委員会及びヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認のもと、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」及び「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行われた。

C. 研究結果

1) NF- κ B 阻害薬の抗 PEL 効果の検討

Diethylthiocarbamate (DDTC)及び berberine の抗腫瘍効果を MTT 法により検討した。その結果、DDTC と berberine の両者に強い抗 PEL 効果が認められた。DDTC または berberine 添加により Annexin V 陽性細胞の増加と caspase 3 活性の増加が認められたことから、これらの薬剤は、PEL にアポトーシスを誘導する事が判明した。

PEL 細胞株に DDTC または berberine 添加後、NF- κ B p65 の発現を検討した。その結果、両者において NF- κ B 活性化抑制が認められた。従って、PI は NF- κ B 阻害作用を呈することで抗腫瘍効果を発揮する事が示唆された。

高度免疫不全マウス腹腔に PEL 細胞株 BCBL-1 を移植して PEL 発症マウスモデルを作成した。PEL 発症マウスモデルに DDTC または berberine 腹腔内投与した。その結果、DDTC または berberine 投与群では、明らかな腹水量の低下と転移の抑制が認められた。

2) $\gamma\delta$ T 細胞の抗 PEL 効果の検討

末梢血単核球(PBMCs)をゾレドロン酸 1 μ M、IL-2(100U/ml)存在下で 14 日間培養することで、 $V\gamma 9V\delta 2T$ 細胞の特異的増幅が認められた。

$V\gamma 9V\delta 2T$ 細胞は 3 種類の PEL 細胞株(BCBL-1、BC-1、BC-3)に対して、細胞傷害活性を認めた。阻害剤や阻害抗体を用いた実験から、腫瘍細胞の MICA/B やメバロチン代謝産物を認識し、perforin 経路・TRAIL 経路を介した細胞傷害活性を認めることが明らかとなった。また、フローサイトメリーで脱顆粒のマーカーとして知られる CD107a の発現を評価したところ、PEL 細胞との共培養下で、CD107a の発現上昇を認めた。

PEL 細胞株 BCBL-1 を NRJ マウス腹腔内に移植し、無治療群、 $V\gamma 9V\delta 2T$ 細胞投与群にわけて 31 日間観察したところ、無治療群では、マウスへの腫瘍細胞の生着と腹水の貯留を認めた。一方、 $V\gamma 9V\delta 2T$ 細胞投与群では、腹水量の減少、遠隔臓器への浸潤抑制を認めた。また、治療群のマウス脾臓・末梢血中には、 $V\gamma 9V\delta 2T$ 細胞を認めており、NRJ マウスは $V\gamma 9V\delta 2T$ 細胞の解析モデルとしても有用であることが示唆された(図 1)。

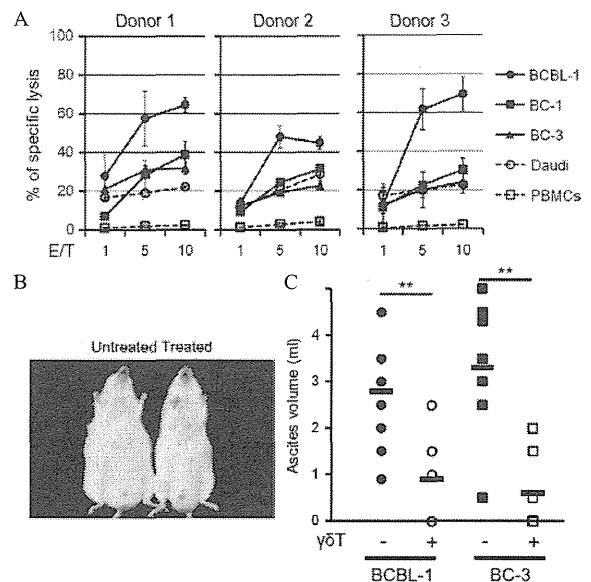


図 1. $V\gamma 9V\delta 2T$ 細胞の抗腫瘍効果. A, PEL 細胞株に細胞傷害活性を認めた. B, C, PEL マウスモデルで腹水量が減少した。

3) 新規 PEL 株の樹立

日本人エイズ合併 PEL 心嚢水より分離した PEL 細胞を 10-20%FCS/RPMI1640 培地で継代培養したところ、細胞株が樹立され、GTO を名付けられた(図 2)。GTO では、免疫グロブリン H 鎖の再構成が認められ(図 2B)、CD3 陰性、CD20

弱陽性、CD30 弱陽性、CD38 陽性、CD138 陽性であり (図 2C)、興味深いことに CD4 陽性であった。ウイルス学的には HHV-8 陽性、EBV 陰性、HIV-1 陰性であった。GTO は NRJ マウス体内で BCBL-1 等の他の PEL 細胞株に比して早期に腫瘍性腹水を形成した。

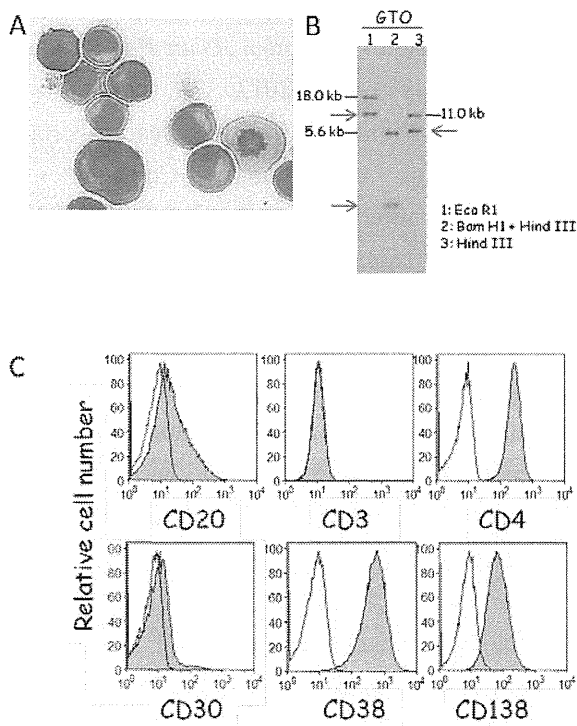


図 2. 新規 Primary effusion lymphoma 細胞株, GTO.

D. 考察

エイズ関連悪性リンパ腫のマウスモデルを用いて、DDTC 及び berberine が PEL の治療に有効である可能性を示した。これらの薬剤は、NF- κ B 阻害作用を介して PEL に Caspase 依存性アポトーシスを誘導していることが示唆された。

HIV-1 感染者では高頻度に悪性リンパ腫が発症し、HIV-1 感染者の長期予後を規定する重要な合併症となっている。以前は、HIV-1 のコントロールがされていない免疫不全の状態での脳原発悪性リンパ腫やびまん性大細胞性リンパ腫の合併が多かった。最近では、HIV-1 感染がコントロールされている症例においてバーキットリンパ腫やホジキンリンパ腫が発症する例が増えており注意が必要である。これらの悪性リンパ腫の半数以上が EB ウイルス (Epstein-Barr virus: EBV) 感染が原因とされている。HHV-8 や EBV 感染による NF- κ B 活性

化が悪性リンパ腫発症の主因のひとつとされており、NF- κ B はこれらの悪性リンパ腫治療の分子標的として注目を浴びている。本研究では、DDTC 及び berberine に抗 NF- κ B 活性があることを証明した。これらの薬剤は、エイズ関連悪性リンパ腫の治療のみならず、予防にも有効である可能性が示唆された。

$\gamma\delta$ T 細胞は、がん細胞やウイルス感染細胞に対して、MHC 非拘束性の細胞傷害活性を有する細胞であり、HIV-1 感染者においては $\gamma\delta$ T 細胞は減少している。 $\gamma\delta$ T 細胞は、ゾレドロン酸と IL-2 により増幅可能であることから PEL を含む様々な腫瘍に対する免疫療法としてその有効性が期待される。

HIV-1 感染者からの PEL 細胞株樹立は、これまでに 10 株程度が報告されており、本邦からはわずか 1 株である。PEL は症例数が少ないため、細胞株を用いた病態解析や薬剤感受性検査は、PEL の新規治療法開発に重要である。樹立された細胞株 GTO は、日本人由来でマウスに生着しやすいことからこの有用性が期待される。

E. 結論

エイズ関連悪性リンパ腫のマウスモデルを用いて、NF- κ B 阻害薬 DDTC 及び berberine に抗 PEL 効果があることを示した。また、 $\gamma\delta$ T 細胞による免疫療法の有用性を示した。本マウスモデルは、今後エイズ関連悪性リンパ腫の新たな治療法の開発に役立つことが期待される。また、これらの抗 NF- κ B 薬は、PEL のみでなく NF- κ B が活性化している他の悪性リンパ腫 (ホジキン病や EBV を起因とする非ホジキンリンパ腫など) の予防と治療に有効である可能性が示された。

新規 PEL 細胞株は、今後 PEL の病態解析や薬剤感受性検査への有用性が期待される。

F. 健康危機情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

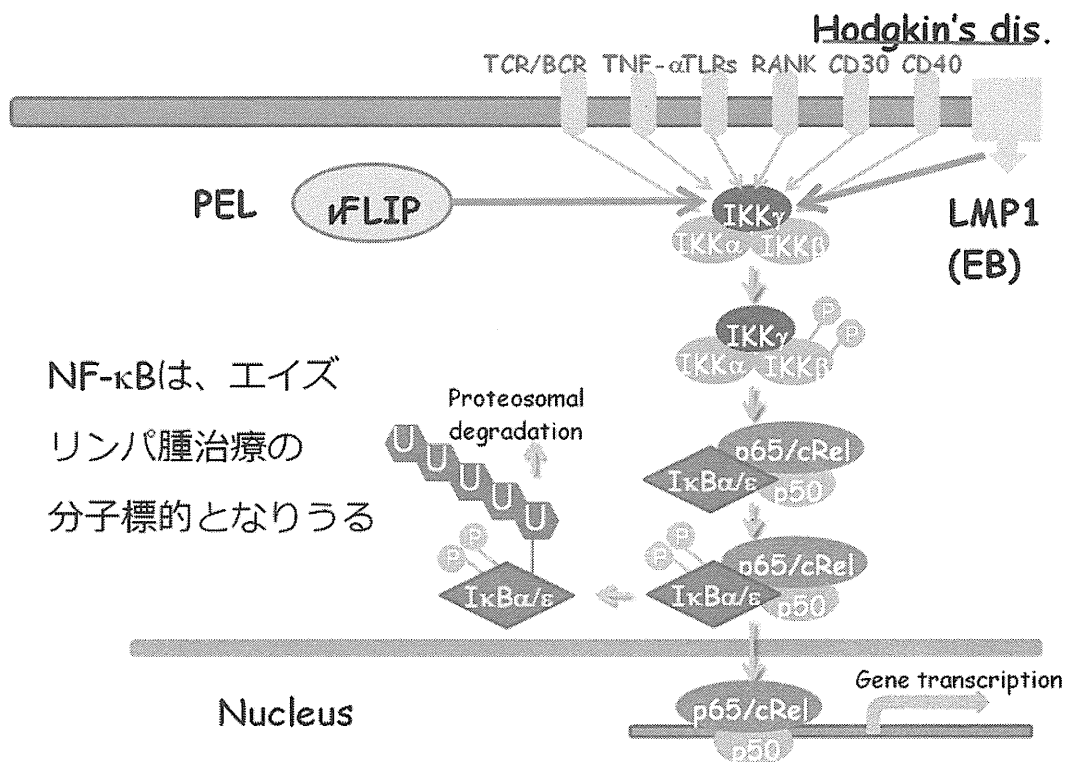
1. Tanaka A, Takeda S, Kariya R, Matsuda K, Urano

- E, Okada S, and *Komano J. A novel therapeutic molecule against HTLV-1 infection targeting provirus. *Leukemia* in press
2. Goto H, Matsuda K, Srikoon P, Kariya R, Hattori S, Taura M, Katano H, and *Okada S. Potent antitumor activity of zoledronic acid-induced V γ 9V δ 2 T cells against primary effusion lymphoma. *Cancer Lett* in press
 3. Kudo E, Taura M, Matsuda K, Shimamoto M, Kariya R, Goto H, Hattori S, Kimura S, and *Okada S. Inhibition of HIV-1 replication by a tricyclic coumarin GUT-70 in acutely and chronically infected cells. *Bioorg Med Chem Lett* 23(1):606-609, 2013
 4. Uthaisar K, Sebwai W, Srikoon P, Vaeteewoottacharn K, Sawanyawisuth K, *Okada S, and *Wongkham S. Cepharanthine suppresses metastatic potential of human cholangiocarcinoma cell lines. *Asian Pac J Cancer Prev* 13 (KKSuppl) :149-154, 2012
 5. Tsuruoka N, Arima M, Okada S, Sakamoto A, Hatano M, Arguni E, O-Wang J, Jing-Hua Y, Sekiya S, Shozu M, and Tokuhisa T. ADAR1 induces adenosine -targeted DNA mutations in senescent Bcl6-deficient cells. *J Bio Chem* 288(2): 826-836, 2013
 6. Terahara K, Ishige M, Ikeno S, Mitsuki Y, Okada S, Kobayashi K, and Tsunetsugu -Yokota, Y. Evaluation of a Humanized NOD/SCID/JAK3^{null} Mouse Model: Expansion of CD4⁺ T cells with an Activated Memory Phenotype Affects Infectivity of CCR5-Tropic HIV-1 *in vivo*. *ProS ONE* 8(1):e53495, 2013
 7. Yuki H, Ueno S, Tatetsu H, Kawano Y, Niuro H, Iino T, Hata H, Okada S, Watanabe T, Akashi K, Mitsuya H, and Okuno Y. PU.1 is a potent tumor suppressor in classical Hodgkin lymphoma cells. *Blood* in press
 8. Komizu Y, Yukihara M, Ichihara H, Matsumoto Y, Okada S, and Ueoka R. Therapeutic effects of hybrid liposomes for mouse model of adult T-cell leukemia/ lymphoma *in vivo*. *Nano Bulletin* 1(1): 120105, 2012
 9. *Hagiwara S, Yotsumoto M, Odawara T, Ajisawa A, Uehira T, Nagai H, Tanuma J, and Okada S. Non-AIDS-defining hematological malignancies in HIV -infected patients: an epidemiological study in Japan. *AIDS* 27(2):279-283, 2013
 10. Michai M, Goto H, Hattori S, Vaeteewoottacharn K, Wongkham C, Wongkham S, and *Okada S. Soluble CD30: a possible serum tumor marker for primary effusion lymphoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 13(10):4939-4941, 2012
 11. Khaenam P, Niibori A, Okada S, Jearanaikoon P, Araki N, and *Limpaiboon T. Contribution of RIZ1 in proliferation and migration of liver fluke-related cholangiocarcinoma cell line. *Asian Pac J Cancer Prev* 13(8):4007-4011, 2012
 12. *Yotsumoto M, Hagiwara S, Ajisawa A, Tanuma J, Uehira T, Nagai H, Fujikawa Y, Maeda S, Kitano K, Arima N, Uno K, Iwai T, Hongo I, Ota Y, Fukutake K, Okada S. Clinical characteristics of human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma patients in Japan. *Int J Hematol* 96(2):247-253, 2012
 13. Mitsuki Y, Terahara K, Shibusawa K, Yamamoto T, Tsuchiya T, Mizukoshi F, Ishige M, Okada S, Kobayashi K, Morikawa Y, Nakayama T, Takeda M, Yanagi Y, and *Tsunetsugu-Yokota Y. HIV-1 infection *ex vivo* accelerates measles virus infection by upregulating signaling lymphocytic activation molecule (SLAM) in CD4⁺ T cells. *J Virol* 86(13):7227-7234, 2012
 14. Taura M, Suico MA, Koyama K, Komatsu K, Miyakita R, Matsumoto C, Kudo E, Kariya R, Goto H, Kitajima S, Takahashi C, Shuto T, Nakao M, *Okada S, and *Kai H. Rb/E2F1 regulate innate immune receptor Toll-like receptor 3 in epithelial cells. *Mol Cell Biol* 32(8):1581-1590, 2012
 15. Chihara T, Hashimoto M, Osman A, Hiyoshi-Yoshidomi Y, Suzu I, Chutiwitoonchai N, Hiyoshi M, Okada S, *Suzu S. HIV-1 Proteins Preferentially Activate Anti-Inflammatory M2-Type Macrophages. *J Immunol* 188(8):3620 -3627, 2012
 16. Endo M, Nakano M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Kuroda H, Mikami S, Hato T, Aoi J, Horiguchi H,

- Miyata K, Odagiri H, Matsuda T, Harada M, Horio H, Hishima T, Nomori H, Ito T, Yamamoto Y, Minami T, Okada S, Takahashi T, Mochizuki N, Iwase H, and *Oike Y. Tumor cell-derived angiopoietin-like protein ANGPTL2 is a critical driver of metastasis. *Cancer Res* 72(7):1784-1794, 2012
17. Tanimoto S, Sakai S, Kudo E, Okada S, Matsunuma S, Takahashi D, and *Toshima K. Target-selective photo-degradation of HIV-1 protease and inhibition of HIV-1 replication in living cells by designed fullerene-sugar hybrids. *Chemistry- An Asian Journal* 7(5):911-914, 2012
18. Goto H, Kariya R, Shimamoto M, Kudo E, Taura M, Katano H, and *Okada S. The antitumor effect of berberine against primary effusion lymphoma via inhibition of NF- κ B pathway. *Cancer Sci* 103(4):775-781, 2012
19. Phimsen S, Kuwahara K, Nakaya T, Ohta K, Suda T, Rezano A, Kitabatake M, Vaeteewoottacharn K, Okada S, Tone S, and *Sakaguchi N. Selective cell death of p53-insufficient cancer cells is induced by knockdown of the mRNA export molecule GANP. *Apoptosis* 17(7):679-690, 2012
20. Xi Y, Watanabe S, Hino Y, Sakamoto C, Nakatsu Y, Okada S, and *Nakao M. Hmga1 is differentially expressed and mediates transcriptional silencing of the *Cd4/Cd8* loci in T cell lineages and leukemic cells. *Cancer Sci* 103(3):439-447, 2012
21. Sugihara E, Shimizu T, Kojima K, Onishi N, Kai K, Ishizawa J, Nagata K, Hashimoto N, Honda H, Kanno M, Miwa M, Okada S, Andreeff M and *Saya H. Ink4a and Arf are crucial factors in the determination of the cell of origin and the therapeutic sensitivity of Myc-induced mouse lymphoid tumor. *Oncogene* 31(23): 2849-2861, 2012
22. Matsuno T, Kariya R, Yano S, Morino-Koga S, Taura M, Suico MA, Shimauchi Y, Matsuyama S, Okamoto Y, Shuto T, *Kai H, and *Okada S. Diethylthiocarbamate induces apoptosis in HHV-8-infected primary effusion lymphoma cells via inhibition of the NF- κ B pathway. *Int J Oncol* 40(4):1071 -1078, 2012
23. Hiyoshi M, Takahashi-Makise N, Y. Yoshidomi Y, Chutiwitoonchai N, Chihara T, Okada M, Nakamura N, Okada S, and *Suzu S. HIV-1 Nef Perturbs the Function, Structure, and Signaling of the Golgi through the Src Kinase Hck. *J Cell Physiol* 227(3):1090-1097, 2012
(総説等)
1. 岡田誠治. HIV-1 感染症と悪性腫瘍. 月刊薬事 54(9):1437-1443, 2012
2. 学会発表
(国際学会)
1. Ryusho Kariya, Kouki Matsuda, Shinichiro Hattori, Masako Shimamoto, Hiroki Goto, Manabu Taura, Takashi Nakamura, Kunihiro Kuwajima, and Seiji Okada. HAMLET and BAMLET induces cell death of primary effusion lymphoma. 41st Annual Scientific Meeting of the Society for Hematology and Stem Cells. 23-26 Aug. 2012. Hotel Okura, Amsterdam.
2. Kouki Matsuda, Shinichiro Hattori, Ryusho Kariya, Hiroki Goto, Pattaravadee Srikoon, and Seiji Okada. The anti-HIV-1 infection effects of the biscoclaurine alkaloid cepharanthine. 13th Federation of Asian and Oceanian Biochemists and Molecular Biologists (FAOBMB) Congress of Biochemistry and Molecular Biology. Bangkok, 25-29 Nov. 2012 (2012 JBS YSP-Travel Fellowship)
3. Kulthida Vaeteewoottacharn, Ryusho Kariya, Kouki Matsuda, Chaisiri Wongkham, Sopit Wongkham and Seiji Okada. Bortezomib, a proteasome inhibitor, induces apoptotic and autophagic cell deaths of cholangiocarcinoma. Molecular Medicine Conference 2012, Bangkok, Thailand, 19-22 Dec. 2012
4. Ryusho Kariya, Kouki Matsuda, Shinichiro Hattori, Masako Shimamoto, Takashi Murakami, Kunihiro Kuwajima, and Seiji Okada. HAMLET and BAMLET Induces Cell Death of Primary Effusion Lymphoma. Molecular Medicine Conference 2012. Alternative strategies against cancer and inflammation. Bangkok, Thailand, 19-22 Dec. 2012 (Oral Presentation Award).

(国内学会)

1. 松田幸樹、刈谷龍升、服部真一郎、古水雄志、上岡龍一、岡田誠治. 膜流動性変化が及ぼす HIV-1 感染への影響. 第 22 回日本サイトメトリ学会学術集会 千里ライフサイエンスセンター、大阪、2012 年 6 月 29 日~30 日
 2. Daisuke Nakamura, Makoto Yoshimitsu, Junko Niimoto, Ayako Kuroki, Yohann White, Kimiharu Uozumi, Seiji Okada, Naomichi Arima. Establishment of an ATLL xenotransplant mouse model using the NOD/SCID/Jak3 null (NOJ) mouse. 第 74 回日本血液学会学術集会、国立京都国際会館、京都、2012 年 10 月 19-21 日、
 3. Hiroki Goto, Takumi Yajima, Kouki Matsuda, Eriko Kudo, Masako Shimamoto, Ryusho Kariya, Shinichiro Hattori, Manabu Taura, Harutaka Katano, and Seiji Okada. A potential role of VEGF for the fluid retention in primary effusion lymphoma. 第 74 回日本血液学会学術集会、国立京都国際会館、京都、2012 年 10 月 19-21 日
 4. Makoto Yamagishi, Harutaka Katano, Kazumi Nakano, Yasunori Ohta, Tsunekazu Hishima, Seiji Okada, and Toshiki Watanabe. miRNA signature and its functional involvement in aggressiveness of diffuse large B cell lymphoma. 第 74 回日本血液学会学術集会、国立京都国際会館、京都、2012 年 10 月 19-21 日
 5. Yuki Hiromichi, Shikiko Ueno, Hiro Tatetsu, Hiroaki Niuro, Hiroyuki Hata, Seiji Okada, Toshiki Watanabe, Koichi Akashi, Hiroaki Mitsuya, and Yutaka Okuno. PU.1 is a potent tumor suppressor in classical Hodgkin lymphoma cells. 第 74 回日本血液学会学術集会、国立京都国際会館、京都、2012 年 10 月 19-21 日
 6. 矢島琢己、後藤裕樹、岡田誠治. 原発性滲出液リンパ腫に対するエピガロカテキングレートによる抗腫瘍効果の検討. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 大阪国際会議場 大阪 2012 年 11 月 13-15 日
 7. 大杉 剛生、石田 尚臣、島崎 達也、岡田 誠治、梅澤 一夫. HTLV-1 Tax-Tg マウスにおける p53 および NF- κ B の動態. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 大阪国際会議場 大阪 2012 年 11 月 13-15 日
 8. 田浦学、刈谷龍昇、工藤恵理子、後藤裕樹、岡田誠治. 副作用誘導因子である小胞体ストレスに着目した HIV protease inhibitor の評価. 第 26 回日本エイズ学会、横浜 2012 年 11 月 24-26 日
 9. 鍬田伸好、青木宏美、服部真一郎、林宏典、Amber Moore、青木学、岡田誠治、満屋裕明. 抗 HIV 剤 raltegravir による HIV 体内播種早期ダイナミクスの変容. 第 26 回日本エイズ学会、横浜 2012 年 11 月 24-26 日
 10. 鈴木一雄、服部真一郎、前田洋助、石田尚巨、David Cooper、岡田誠治、Anthony Kelleher. プロモーター領域を標的とした siRNA は HIV-1 の増殖抑制を誘導する (in-vivo の実験系による評価). 第 26 回日本エイズ学会、横浜 2012 年 11 月 24-26 日
- H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)
1. 特許申請：
 - 1) 蛋白質-化学療法剤複合体及びその製造方法、並びに医薬 (特願2012-147492, 2012年6月29日)、権利者: 熊本大学、自然科学研究機構、発明者: 桑島邦博、中村敬、真壁幸樹、岡田誠治
 - 2) 抗ウイルス剤 (特願2012-181663, 2012年8月20日) 権利者: 熊本大学、佐賀大学、発明者: 岡田誠治、木村晋也
 2. 実用新案登録: なし
 3. その他: なし



エイズ関連悪性リンパ腫における NF- κ B の活性化

HIV-1 感染者においては、Epstein-Barr ウィルスや HHV-8 感染を起因とする悪性リンパ腫に罹患しやすい。これらのウィルス感染を起因とする悪性リンパ腫においては、NF- κ B 経路が活性化していることから、NF- κ B 経路の阻害薬が治療と予防に有効であることが示唆される。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
萩原将太郎	HIV 関連悪性腫瘍	佐藤隆美 藤原康弘 古瀬純司 大山優	What's new in oncology がん治療エッセンシャルガイド改訂第2版	南山堂	東京	2012	775-795
永井宏和	非ホジキンリンパ腫	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針 2013 年版	医学書院	東京	2013	612-617
永井宏和	HIV1 関連悪性腫瘍.日本臨床腫瘍学会編	日本臨床腫瘍学会編	新臨床腫瘍学 (改訂第3版)	南江堂	東京	2012	5987-602
永井宏和	進行期ホジキンリンパ腫に、ABVD療法を超える治療はあるか?	金倉譲、木崎昌弘、鈴木律朗、神田善伸	EBM 血液疾患の治療 2013-2014	中外医学社	東京	2012	329-334
永井宏和	治療効果判定の実際と注意点	日本リンパ網内系学会編集	若手医師のためのリンパ腫セミナー	南江堂	東京	2012	38-43
照井康仁	4. 新規抗がん剤 (バンダムスチン、ペグ化リポソーマルドキソルピシン) D.新規治療薬 第III章多発性骨髄腫の治療手段		多発性骨髄腫マニュアル	南江堂	東京	2012	159-166
照井康仁	ibritumomab tiuxetan (90Y 標識マウス型 CD20mb)	有吉寛監修	エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2012	メディカルレビュー社	大阪	2012	607-610
照井康仁	第19節 造血障害 (骨髄異型性症候群) 第一章がんと化学療法 (殺細胞剤) における副作用の疫学データと発現機序		診断・治療の現状 副作用軽減化新薬開発	技術情報協会出版	東京	2012	138-140

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hagiwara S, Yotsumoto M, Odawara T, Ajisawa A, Uehira T, Nagai H, Tanuma J, Okada S.	Non-AIDS-defining hematological malignancies in HIV-infected patients: an epidemiological study in Japan.	<i>AIDS</i>	27 巻 2 号	279-283	2013
Okuma Y, Yanagisawa N, Takagi Y, Hosomi Y, Suganuma A, Imamura A, Iguchi M, Okamura T, Ajisawa A, Shibuya M.	Clinical characteristics of Japanese lung cancer patients with human immunodeficiency virus infection	<i>Int J Clin Oncol</i>	17	462-469	2012
Yanagisawa K, Tanuma J, Hagiwara S, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S.	Epstein-Barr viral load in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker of central nervous system involvement of AIDS-related lymphoma.	<i>Internal Medicine</i>	In press		
Minamimoto R, Tanuma J, Morooka M, Ito K, Okasaki M, Miyata Y, Shimbo T, Oka S, Kubota K.	Interim FDG-PET/CT as a predictor of prognosis for HIV-related malignant lymphoma: Preliminary study.	<i>Journal of Solid Tumors</i>	3 巻 2 号	e1-9	2013
Achhra AC, Amin J, Hoy J, Tanuma J, Sirisanthana T, Nolan D, Merati T, Giles M.	Differences in lipid measurements by antiretroviral regimen exposure in cohorts from Asia and Australia.	<i>AIDS Res Treat</i>	2012	375217-375226	2012
Zhou J, Tanuma J, Chaiwarith R, Lee CK, Law MG, Kumarasamy N, Phanuphak P, Chen YM, Kiertiburanakul S, Zhang F, Vonthanak S, Ditangco R, Pujari S, Choi JY, Parwati Merati T, Yunihastuti E, Li PC, Kamarulzaman A, Nguyen VK, Thuy Pham TT, Lim PL	Loss to Follow up in HIV-Infected Patients from Asia-Pacific Region: Results from TAHOD.	<i>AIDS Res Treat</i>	2012	246280-246288	2012
Kihara R, Watanabe T, Yano T, Uike N, Okamura S, Kawano F, Hanada S, Sunami K, Inoue N, Sawamura M, Yoshida S, Shimomura T, Kitano K, Kojima Y, Horibe K, Nagai H	Prognosis of mature T cell lymphoma is poorer than that of diffuse large B cell lymphoma in IPI low-risk group, but not in intermediate- and high-risk groups.	<i>Int J Hematol</i>	98 巻 1 号	98-102	2013
Ohashi H, Arita K, Suzuki Y, Tomita A, Naoe T, Hattori A, Tatsumi Y, Kato K, Nagai H	Iron chelation therapy for a case of transfusion-independent MDS-RARS with significant iron overload.	<i>Int J Hematol</i>	98 巻 1 号	151-153	2013
Yasuda T, Suzuki R, Ishikawa Y, Terakura S, Inamoto Y, Yanada M, Nagai H, Ozawa Y, Ozeki K, Atsuta Y, Emi N,	Randomized controlled trial comparing ciprofloxacin and cefepime in febrile neutropenic patients with hematological malignancies.	<i>Int J Infect Dis</i>	In press		2013
Hagiwara K, Ito H, Murate T, Miyata Y, Ohashi H, and Nagai H	PROX1 overexpression inhibits protein kinase C beta II transcription through promoter DNA methylation.	<i>Genes Chromosomes Cancer</i>	51 巻 11 号	1024-1036	2012
Ogura M, Tsukasaki K, Nagai H, Uchida T, Oyama T, Suzuki T, Taguchi J, Maruyama D, Hotta T, Tobinai K	Phase I study of BCX1777 (forodesine) in patients with relapsed or refractory peripheral T/natural killer-cell malignancies.	<i>Cancer Sci</i>	103 巻 7 号	1290-1295	2012

Imajo K, Ueda Y, Kawano F, Sao H, Kamimura T, Ito Y, Mugitani A, Suzuki K, Uike N, Miyamura K, Uski K, Morimatsu Y, Akiyama N, <u>Nagai H</u> , Ohara A, Tanimoto M, Takaki K, Chayama K, Urabe M, Nagatoshi Y, Tamura K	A phase III study of the efficacy and safety of meropenem in patients with febrile neutropenia.	<i>The Japanese journal of antibiotics</i>	65 卷 4 号	271-287	2012
Matsusaka S, Mishima Y, Suenaga M, <u>Terui Y</u> , Kuniyoshi R, Mizunuma N, Hatake K.	Circulating endothelial progenitors and CXCR4-positive circulating endothelial cells are predictive markers for bevacizumab.	<i>Cancer</i>	117(17)	4026-32	2012
Suzuki K, <u>Terui Y</u> , Nakano K, Nara E, Nasu K, Ueda K, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, Yokoyama M, Takahashi S, Hatake K.	High thymidine kinase activity is a strong predictive factor for poor prognosis in PTCLs treated by CHOP.	<i>Leuk Lymphoma</i>	53(5)	849-54	2012
Nishimura N, Nakano K, Ueda K, Kodaira M, Yamada S, Mishima Y, Yokoyama M, <u>Terui Y</u> , Takahashi S, Hatake K.	Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas.	<i>Support Care Cancer</i>	20(9)	2053-9	2012
Mishima Y, <u>Terui Y</u> , Mishima Y, Kuniyoshi R, Matsusaka S, Mikuniya M, Kojima K, Hatake K.	High reproducible ADCC analysis revealed a competitive relation between ADCC and CDC and differences between FcγR1IIa polymorphism.	<i>Int Immunol</i>	24(8)	477-83	2012
Mishima Y, <u>Terui Y</u> , Yokoyama M, Nishimura N, Sakajiri S, Ueda K, Kuboki Y, Nakano K, Suzuki K, Nara E, Tsuyama N, Takeuchi K, Oguchi M, Hatake K.	R-CHOP with dose-attenuated radiation therapy could induce good prognosis in gastric diffuse large B cell lymphoma.	<i>Exp Hematol Oncol</i>	24;1(1):30	doi:10.1186/2162-3619-1-30.	2012
Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Uchida T, Suzuki T, Kobayashi Y, Mori M, <u>Terui Y</u> , Yokoyama M, Hotta T.	Phase I study of obinutuzumab (GA101) in Japanese patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma.	<i>Cancer Sci</i>	104(1)	105-10.	2013
Yamagishi M, <u>Watanabe T</u>	New Paradigm of T cell Signaling: Learning from Malignancies (Review Article)	<i>J Clin Cell Immunol</i>	S12:007	doi:10.4172/2155-9899	2012
Yamagishi M, <u>Watanabe T</u>	Molecular Hallmarks of Adult T Cell Leukemia (Review Article)	<i>Front Microbiol</i>	3: 334	doi:10.3389/fmicb.2012.00334	2012
Iwanaga M, <u>Watanabe T</u> , Yamaguchi K	Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence	<i>Front Microbiol</i>	3: 322	doi:10.3389/fmicb.2012.00322	2012
Nakano K, <u>Watanabe T</u>	HTLV-1 Rex: the courier of viral messages, making use of the host vehicle	<i>Front Microbiol</i>	3:330	doi:10.3389/fmicb.2012.00330	2012
Kobayashi-Ishihara M, Yamagishi M, Hara T, Matsuda Y, Takahashi R, Miyake A, Nakano K, Yamochi T, Ishida T, <u>Watanabe T</u>	HIV-1-encoded antisense RNA suppresses viral replication for a prolonged period	<i>Retrovirology</i>	9:38	doi:10.1186/1742-4690-9-38	2012
Ando T, Imamura H, Suzuki R, Hideki Aizaki H, <u>Watanabe T</u> , Wakita T, Suzuki T	Visualization and Measurement of ATP Levels in Living Cells Replicating Hepatitis C Virus Genome RNA	<i>PLoS Pathogens</i>	8(3):	e1002561	2012

Ogawa-Goto K, Ueno T, Oshima K, Yamamoto H, Sasaki J, Fujita K, Sata T, Taniguchi S, Kanda Y, <u>Katano H</u>	Detection of active human cytomegalovirus by the promyelocytic leukemia body assay in cultures of PBMCs from patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.	<i>J Med Virol</i>	84	479-486	2012
Nakano K*, <u>Katano H*</u> , Tadagaki K, Sato Y, Ohsaki E, Mori Y, Yamanishi K, Ueda K (*equal contribution)	Novel monoclonal antibodies for identification of multicentric Castleman's disease; Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded vMIP-I and vMIP-II.	<i>Virology</i>	425	95-102	2012.
Iijima K, Yamada H, Mihar M, Imadome K, Miyagawa Y, Akimoto S, Kobayashi K, Okita H, Nakazawa A, <u>Fujiwara S</u> , Fujimoto J, Kiyokawa N.	ZNF385B is characteristically expressed in germinal center B cells and involved in B-cell apoptosis.	<i>Eur J Immunol</i>	42(12)	3405-15	2012
Arai A, Nogami A, Imadome K, Kurata M, Murakami N, <u>Fujiwara S</u> , Miura O.	Sequential monitoring of serum IL-6, TNF- α , and IFN- γ levels in a CAEBV patient treated by plasma exchange and immunochemotherapy.	<i>Int J Hematol</i>	96(5)	669-73	2012
Imadome K, Fukuda A, Kawano F, Imai Y, Ichikawa S, Mochizuki M, Shigeta T, Kakiuchi T, Sakamoto S, Kasahara M, <u>Fujiwara S</u> .	Effective control of Epstein-Barr virus infection following pediatric liver transplantation by monitoring of viral DNA load and lymphocyte surface markers.	<i>Pediatr Transplant</i>	16(7)	748-57	2012
Yang X, Wada T, Imadome K, Nishida N, Mukai T, <u>Fujiwara M</u> , Kawashima H, Kato F, <u>Fujiwara S</u> , Yachie A, Zhao X, Miyawaki T, Kanegane H.	Characterization of Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in two patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 and type 2.	<i>Herpesviridae</i>	3	1	2012
Goto H, Matsuda K, Srikoon P, Kariya R, Hattori S, Taura M, Katano H, and <u>*Okada S</u> .	Potent antitumor activity of zoledronic acid-induced V γ 9V δ 2 T cells against primary effusion lymphoma.	<i>Cancer Lett</i>	In press		
Kudo E, Taura M, Matsuda K, Shimamoto M, Kariya R, Goto H, Hattori S, Kimura S, and <u>*Okada S</u> .	Inhibition of HIV-1 replication by a tricyclic coumarin GUT-70 in acutely and chronically infected cells.	<i>Bioorg Med Chem Lett</i>	23(1)	606-609	2013
Yuki H, Ueno S, Tatetsu H, Kawano Y, Niuro H, Iino T, Hata H, <u>Okada S</u> , Watanabe T, Akashi K, Mitsuya H, and Okuno Y.	PU.1 is a potent tumor suppressor in classical Hodgkin lymphoma cells.	<i>Blood</i>	In press		
Tsuruoka N, Arima M, <u>Okada S</u> , Sakamoto A, Hatano M, Arguni E, O-Wang J, Jing-Hua Y, Sekiya S, Shozu M, and Tokuhisa T.	ADAR1 induces adenosine -targeted DNA mutations in senescent Bcl6-deficient cells.	<i>J Bio Chem</i>	288(2)	826-836	2013
Terahara K, Ishige M, Ikeno S, Mitsuki Y, <u>Okada S</u> , Kobayashi K, and Tsunetsugu -Yokota, Y.	Evaluation of a Humanized NOD/SCID/JAK3 ^{null} Mouse Model: Expansion of CD4 ⁺ T cells with an Activated Memory Phenotype Affects Infectivity of CCR5-Tropic HIV-1 <i>in vivo</i> .	<i>ProS ONE</i>	8(1)	e53495,	2013
Uthaisar K, Sebwai W, Srikoon P, Vaeteewoottacharn K, Sawanyawisuth K, <u>*Okada S</u> , and <u>*Wongkham S</u> .	Cepharanthine suppresses metastatic potential of human cholangiocarcinoma cell lines.	<i>Asian Pac J Cancer Prev</i>	13 (KKS suppl)	149-154	2012

Komizu Y, Yukihara M, Ichihara H, Matsumoto Y, <u>Okada S</u> , and Ueoka R.	Therapeutic effects of hybrid liposomes for mouse model of adult T-cell leukemia/ lymphoma <i>in vivo</i> .	<i>Nano Bulletin</i>	1(1)	120105	2012
Michai M, Goto H, Hattori S, Vaeteewoottacharn K, Wongkham C, Wongkham S, and <u>*Okada S</u> .	Soluble CD30: a possible serum tumor marker for primary effusion lymphoma.	<i>Asian Pac J Cancer Prev</i>	13(10)	4939-4941	2012
Khaenam P, Niibori A, <u>Okada S</u> , Jearanaikoon P, Araki N, and <u>*Limpaiboon T</u> .	Contribution of RIZ1 in proliferation and migration of liver fluke-related cholangiocarcinoma cell line.	<i>Asian Pac J Cancer Prev</i>	13(8)	4007-4011	2012
<u>Yotsumoto M</u> , <u>Hagiwara S</u> , <u>Ajisawa A</u> , <u>Tanuma J</u> , <u>Uehira T</u> , <u>Nagai H</u> , <u>Fujikawa Y</u> , <u>Maeda S</u> , <u>Kitano K</u> , <u>Arima N</u> , <u>Uno K</u> , <u>Iwai T</u> , <u>Hongo I</u> , <u>Ota Y</u> , <u>Fukutake K</u> , <u>Okada S</u> .	Clinical characteristics of human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma patients in Japan.	<i>Int J Hematol</i>	96(2)	247-253	2012
Mitsuki Y, Terahara K, Shibusawa K, Yamamoto T, Tsuchiya T, Mizukoshi F, Ishige M, <u>Okada S</u> , Kobayashi K, Morikawa Y, Nakayama T, Takeda M, Yanagi Y, and <u>*Tsunetsugu-Yokota Y</u> .	HIV-1 infection ex vivo accelerates measles virus infection by upregulating signaling lymphocytic activation molecule (SLAM) in CD4+ T cells.	<i>J Virol</i>	86(13)	7227-7234	2012
Taura M, Suico MA, Koyama K, Komatsu K, Miyakita R, Matsumoto C, Kudo E, Kariya R, Goto H, Kitajima S, Takahashi C, Shuto T, Nakao M, <u>*Okada S</u> , and <u>*Kai H</u> .	Rb/E2F1 regulate innate immune receptor Toll-like receptor 3 in epithelial cells.	<i>Mol Cell Biol</i>	32(8)	1581-1590	2012
Chihara T, Hashimoto M, Osman A, Hiyoshi-Yoshidomi Y, Suzu I, Chutiwitoonchai N, Hiyoshi M, <u>Okada S</u> , <u>*Suzu S</u> .	HIV-1 Proteins Preferentially Activate Anti-Inflammatory M2-Type Macrophages.	<i>J Immunol</i>	188(8)	3620 -3627	2012
Endo M, Nakano M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Kuroda H, Mikami S, Hato T, Aoi J, Horiguchi H, Miyata K, Odagiri H, Matsuda T, Harada M, Horio H, Hishima T, Nomori H, Ito T, Yamamoto Y, Minami T, <u>Okada S</u> , Takahashi T, Mochizuki N, Iwase H, and <u>*Oike Y</u> .	Tumor cell-derived angiopoietin-like protein ANGPTL2 is a critical driver of metastasis.	<i>Cancer Res</i>	72(7)	1784-1794	2012
Tanimoto S, Sakai S, Kudo E, <u>Okada S</u> , Matsunuma S, Takahashi D, and <u>*Toshima K</u> .	Target-selective photo-degradation of HIV-1 protease and inhibition of HIV-1 replication in living cells by designed fullerene-sugar hybrids.	<i>Chemistry-An Asian Journal</i>	7(5)	911-914	2012
Goto H, Kariya R, Shimamoto M, Kudo E, Taura M, Katano H, and <u>*Okada S</u> .	The antitumor effect of berberine against primary effusion lymphoma via inhibition of NF- κ B pathway.	<i>Cancer Sci</i>	103(4)	775-781	2012
Phimsen S, Kuwahara K, Nakaya T, Ohta K, Suda T, Rezano A, Kitabatake M, Vaeteewoottacharn K, <u>Okada S</u> , Tone S, and <u>*Sakaguchi N</u> .	Selective cell death of p53-insufficient cancer cells is induced by knockdown of the mRNA export molecule GANP.	<i>Apoptosis</i>	17(7)	679-690	2012

Xi Y, Watanabe S, Hino Y, Sakamoto C, Nakatsu Y, <u>Okada S</u> , and *Nakao M.	Hmg1 is differentially expressed and mediates transcriptional silencing of the <i>Cd4/Cd8</i> loci in T cell lineages and leukemic cells.	<i>Cancer Sci</i>	103(3)	439-447	2012
Sugihara E, Shimizu T, Kojima K, Onishi N, Kai K, Ishizawa J, Nagata K, Hashimoto N, Honda H, Kanno M, Miwa M, <u>Okada S</u> , Andreeff M and *Saya H.	Ink4a and Arf are crucial factors in the determination of the cell of origin and the therapeutic sensitivity of Myc-induced mouse lymphoid tumor.	<i>Oncogene</i>	31(23)	2849-2861	2012
Matsuno T, Kariya R, Yano S, Morino-Koga S, Taura M, Suico MA, Shimauchi Y, Matsuyama S, Okamoto Y, Shuto T, *Kai H, and * <u>Okada S</u> .	Diethylthiocarbamate induces apoptosis in HHV-8-infected primary effusion lymphoma cells via inhibition of the NF- κ B pathway.	<i>Int J Oncol</i>	40(4)	1071 -1078	2012
Hiyoshi M, Takahashi-Makise N, Y. Yoshidomi Y, Chutiwitoonchai N, Chihara T, <u>Okada M</u> , Nakamura N, <u>Okada S</u> , and *Suzu S.	HIV-1 Nef Perturbs the Function, Structure, and Signaling of the Golgi through the Src Kinase Hck.	<i>J Cell Physiol</i>	227(3)	1090-1097	2012
加藤博史、柳澤如樹、佐々木秀悟、細田智弘、菅沼明彦、今村顕史、 <u>味澤 篤</u>	難治性エイズ関連カポジ肉腫に対してパクリタキセルが奏効した1例	感染症学会誌	86	287-290	2012
小林謙一郎、柳澤如樹、菅沼明彦、今村顕史、 <u>味澤 篤</u>	梅毒性直腸炎を契機に HIV 感染症の合併が判明した1例	感染症学会誌	86	415-418	2012
稲葉千絵、根岸久実子、本間操、菅沼明彦、今村顕史、 <u>味澤 篤</u> 、大林民典	HIV 抗体、HIV-1p24 抗原同時検出試薬の性能評価	試薬と機器	61	787-791	2012
<u>味澤 篤</u>	免疫不全関連悪性リンパ腫の診断と治療	日本臨床	70	709-714	2012
<u>永井宏和</u>	悪性リンパ腫—治療のポイント	日本内科学会誌	101 巻 8 号	2322-2329	2012
<u>永井宏和</u>	古典ホジキンリンパ腫の診断と治療	日本臨床	70 巻 増刊号 2	568-576	2012
<u>永井宏和</u>	結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫の診断と治療	日本臨床	70 巻 増刊号 2	561-567	2012
<u>永井宏和</u>	ホジキンリンパ腫の分類と病期	日本臨床	70 巻 増刊号 2	553-560	2012
<u>永井宏和</u>	再発・難治性の低悪性度 B 細胞性リンパ腫に対する治療戦略.	Medical Practice	29 巻 3 号	1363-1368	2012
<u>永井宏和</u>	ホジキンリンパ腫に対する薬物療法	臨床腫瘍プラクティス	8 巻 3 号	215-221	2012
<u>永井宏和</u>	濾胞性リンパ腫の risk grouping と治療開始規準-FLIPI, FLIPI2, GELF 規準など	血液内科	65 巻 1 号	53-57	2012
<u>照井康仁</u>	mTOR 阻害剤	Trends in Hematological Malignancies	4 巻 1 号	39-41	2012
<u>照井康仁</u>	抗体療法 III.造血器腫瘍の診断と治療 治療法 造血器腫瘍学-基礎と臨床の最新研究動向-	日本臨床	70巻 増刊号 2	217- 221	2012
<u>照井康仁</u>	分子標的薬による血液毒性とその対策	臨床外科	67巻7号	878-881	2012
<u>照井康仁</u>	多発性骨髄腫	成人病と生活習慣病	42巻6号	749-753	2012

照井康仁	リンパ腫に対する新規薬剤開発	内科	110巻2号	257-262	2012
照井康仁	悪性リンパ腫における可溶性 IL-2 受容体測定の意義	Medical Practice	29巻8号	1314-1315	2012
照井康仁	CD20 ⅠⅠ基礎研究 分子標的薬の作用機序・薬理作用 免疫炎症関連標的分子・標的経路 分子標的薬—がんから他疾患までの治癒をめざして—	日本臨床	70巻8号	170-175	2012
山岸 誠、渡邊俊樹	特集：microRNA の発現制御の異常と疾患「成人 T 細胞白血病(ATL)における microRNA の発現異常」	細胞	44(10)	15-22	2012
山岸 誠、渡邊俊樹	特集：ATL の基礎と臨床「ATL 細胞のゲノム エピゲノム異常と発現異常」	細胞	44(8)	18-22	2012
山岸 誠、渡邊俊樹	HTLV-1 感染症と miRNA	ウイルス	62(1)	9-18	2012
渡邊俊樹	特集：造血器腫瘍学-基礎と臨床の最新研究動向- II.造血器腫瘍の基礎 造血器発がんリスク「ウイルスによる発がんリスク」	日本臨床	70(Suppl 2)	671-675	2012
中野和民、渡邊俊樹	特集：抗ウイルス薬 III.新規抗ウイルス薬の開発動向と展望「抗 HTLV-1 薬開発の現状」	日本臨床	70(4)	671-675	2012
岡田誠治	HIV-1感染症と悪性腫瘍	月刊薬事	54巻9号	1437-1443	2012

Non-AIDS-defining hematological malignancies in HIV-infected patients: an epidemiological study in Japan

Shotaro Hagiwara^a, Mihoko Yotsumoto^b, Takashi Odawara^c,
Atsushi Ajisawa^d, Tomoko Uehira^e, Hirokazu Nagai^f, Junko Tanuma^g
and Seiji Okada^h

Objective: To clarify the incidence and clinical outcomes of non-AIDS-defining hematological malignancies (NADHMs), excluding non-Hodgkin's lymphomas, in HIV-infected patients.

Design: A nationwide epidemiological study was conducted to evaluate the incidence and clinical outcomes of NADHMs.

Methods: Questionnaires were sent to 429 regional AIDS centers and 497 educational hospitals certified by the Japanese Society of Hematology. Data from 511 institutes were obtained.

Results: From 1991 to 2010, 47 patients with NADHMs were detected (median age, 42.0 years; male, 93.6%). The median CD4-positive T-cell count was 255/ μ l, and the median duration from the diagnosis of HIV infection to development of hematological malignancy was 28.0 months. Most patients with acute leukemia were treated with standard induction chemotherapy. Complete remission rates and median overall survival periods for acute myeloblastic leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) were 70.0 and 85.7% and 13 and 16 months, respectively. Three of four patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) were well controlled with imatinib. Five patients (2 AML, 1 ALL, 1 accelerated-phase CML, and 1 myeloma) were treated with autologous or allogeneic stem-cell transplantation. Comparison of patients over the two periods (1991–2000 and 2001–2009) revealed a 4.5-fold increase in the incidence of hematological malignancies.

Conclusion: The incidence of NADHMs has increased in the past decade. The prognosis of these patients was similar to that of HIV-negative patients; therefore, standard chemotherapy may be a feasible treatment option for HIV-infected patients with hematological malignancies. © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2013, **27**:279–283

^aDivision of Hematology, Department of Internal medicine, National Medical Center for Global Health and Medicine, ^bDepartment of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University, ^cDepartment of Infectious Diseases and Applied Immunology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, ^dDivision of Infectious Disease, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital, Tokyo, ^eDepartment of Infectious Diseases, National Hospital Organization Osaka National Hospital, Osaka, ^fDepartment of Hematology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, ^gAIDS Clinical Center, National Medical Center for Global Health and Medicine, Tokyo, and ^hCenter for AIDS Research, Kumamoto University, Kumamoto, Japan.

Correspondence to Shotaro Hagiwara, MD, Grad Dip Clin Epid, PhD, Division of Hematology, Department of Internal Medicine, National Medical Center for Global Health and Medicine, 1–21–1 Toyama, Shinjuku, Tokyo 162–8655, Japan.

Tel: +81 3 3202 7181; fax: +81 3 3207 1038; e-mail: shagiwar@hosp.ncgm.go.jp
Received: 1 June 2012; revised: 4 September 2012; accepted: 12 September 2012.

DOI:10.1097/QAD.0b013e32835a5a7a