

図1 EBV 関連エイズリンパ腫 (上) と非エイズリンパ腫 (下) における EBV miRNA の発現。縦軸は miR16 に対する比を示した。

待される。

B. 研究方法

症例、材料、病理学的検索法、核酸抽出法、核酸増幅法など個々の研究方法については、各年度の研究報告書を参照されたい。

(倫理面への配慮)

本研究計画は国立感染症研究所の承認を得た(国立感染症研究所 ヒトを対象とする医学倫理委員会 承認番号 157 および 271, 344)。なお、各症例に対する標本の作製、染色は診断の過程で行われた。すべての症例は連結可能匿名化検体として扱った。リンパ腫病理の再分類では試料提供各院の研究倫理委員会の承認を得た。日本病理学会の剖検輯報データベースの利用は利用計画申請を同学会の剖検情報委員会が審査した上でデータベースの検索が行われた。登録されたデータはすべて連結不可能匿名化されており、研究者が個人情報を入力することはできない。

C. 研究結果

1. Epstein-Barr virus (EBV)陽性日和見リンパ腫における EBV miRNA の発現

エイズ関連リンパ腫 18 例を含む病理組織標本から抽出した RNA を用いて、EBV がコードする

39 種類の miRNA とコントロールとしてヒト miR16 の発現を定量的 PCR で解析したところエイズ関連リンパ腫では miR-BART7-1 や miR-BART13 などの発現の亢進が見られた(図1)。一方で BHRF1 にコードされる miRNA の発現はどの EBV 関連疾患においても発現が限定されていた。エイズ関連リンパ腫では他の EBV 関連腫瘍よりも高コピー数の EBV miRNA が検出されており、宿主の免疫不全状態が EBV miRNA の発現に関与している可能性が示唆された。

2. WHO 分類第 4 版に基づく病理診断の手引きの作成

東京および大阪のエイズ拠点病院の難症例を集め、複数の病理医で供覧、検討した。検討の結果、日本のエイズ患者に合併するバーキットリンパ腫では組織像が非典型像を示すものが多いこと、CD20 陰性のリンパ腫がしばしば発症し、EBV や KSHV の検索が重要であることなど、診断上、重要な知見が得られた。これらの結果を踏まえ、日本のエイズ関連リンパ腫の病理診断の手引きとなるものを作成し、病理の専門誌である「病理と臨床」の 2012 年 2 月号に掲載した。そこにはエイズ関連リンパ腫の病理診断に有用なフローチャートを掲載した(図 2)。

3. 日本のエイズ関連リンパ腫症例の WHO 分類第 4 版に基づく再分類

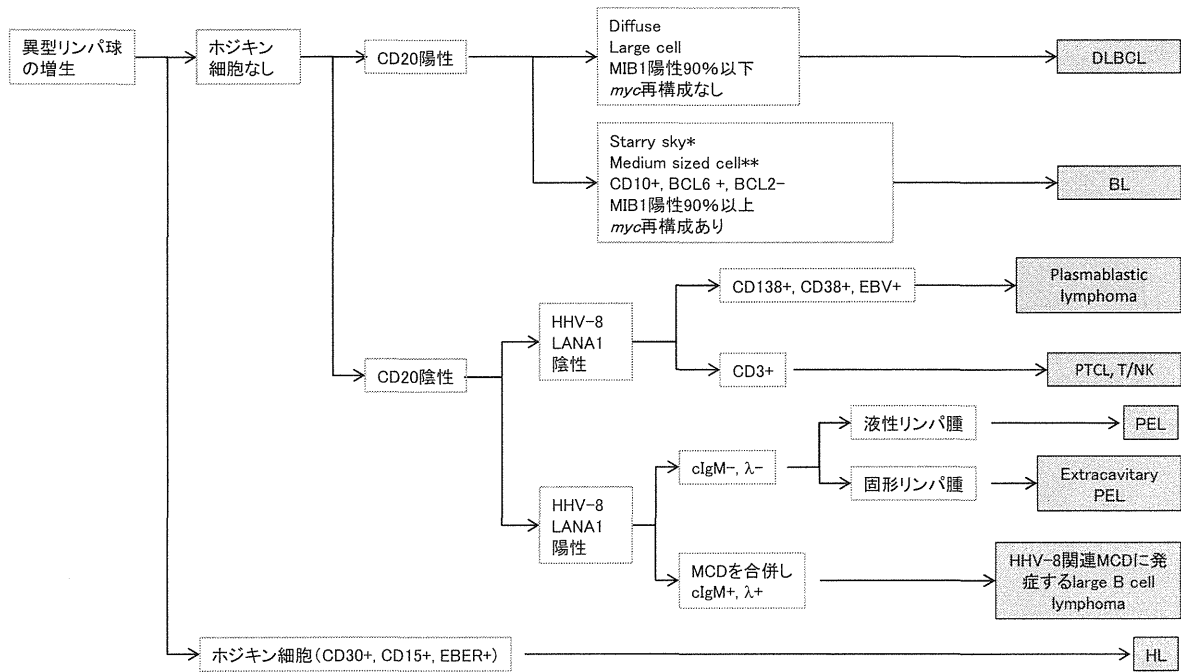


図2：エイズ関連リンパ腫診断のためのフローチャート

CD20 陽性の場合、BL、DLBCL の鑑別が必要である。エイズ関連 BL では starry sky は必ずしも明瞭ではなく (*)、細胞の大きさも大型細胞が混ざることが多い (**)。形態的に BL として典型的でなくても、CD10, BCL6, BCL2, MIB1 の免疫染色と myc の再構成の結果が BL として矛盾しなければ、BL に分類する。CD20 陰性の症例では HHV-8, EBV の検索を行い、HHV-8 陽性であれば PEL か Large B-cell lymphoma arising in HHV-8-associated MCD のどちらかに分類される。後者は HHV-8 関連 MCD に併し、cIgM, λ 陽性である点が PEL との鑑別点である。PEL と同じ免疫学的表現型を持ち、体腔以外に固形腫瘍を形成する HHV-8 陽性リンパ腫は extracavitary PEL に分類する。CD20 陰性、CD138 ないし CD38 陽性、EBV 陽性、HHV-8 陰性で plasmablastic な形態を持つリンパ腫は plasmablastic lymphoma に分類する。HL は CD30 陽性、CD15 陽性、EBV 陽性のホジキン細胞が診断の決め手となる。

HIV 陽性患者に併した 207 例のリンパ腫の病理標本を検討した(図 3)。104 例は DLBCL に分類され、57 例が BL であった。そのほかの症例は PBL が 16 例、PEL が 9 例、ホジキンリンパ腫が 8 例、LBL-HHV-8-MCD が 2 例、その他のリンパ腫が 11 例であった。DLBCL は CD10, BCL-6, MUN-1 の発現から、さらに GC type 17 例、Non-GC type 55 例に分類可能であった。

4. 日本のエイズ剖検例におけるリンパ腫の発症頻度

日本病理学会剖検輯報データベースに 1974 年から 2009 年分までに登録されているエイズ剖検例は 828 例であり、平均年齢は 45 歳、男性が 94% を占めた。リンパ腫の頻度は 17% であり、これは、すべての登録された合併症の中で肺炎、CMV 感染症、PCP に次ぐ頻度であった。リンパ腫の発症頻度は ART が導入された 1997 年前後と比較すると、1997 年までが 15.3%、1998 年以降が 18.7% と増加していた。

D. 考察

エイズ関連リンパ腫の臨床サンプルを使った EBV の miRNA の発現に関する報告はこれまでほとんど見当たらず、本研究で得られたエイズ関連リンパ腫における EBV miRNA の発現解析は世界的にも貴重なデータといえる。今回の我々の結果から、EBV 陽性エイズ関連リンパ腫の EBV miRNA の発現様式が lymphoblastoid cell line のそれと近似していることが明らかになった。いくつかの種類 EBV miRNA は、latency III の潜伏感染様式の新たなマーカーにもなりうる。一方で、非エイズ患者に併した EBV 陽性リンパ腫や胃癌、ホジキンリンパ腫などの他の EBV 関連悪性腫瘍ではウイルス miRNA の発現は限定され、miR-BART13 などの限られた EBV miRNA のみが発現することから、miRNA の発現機構に細胞側の因子や EBV の潜伏感染様式が関係していることが示唆される。このデータはウイルス miRNA の発現が免疫によって制御されていることを臨床検体で示した初めてのデータであり、どのような細胞側の因子が免疫によりウイルスの miRNA

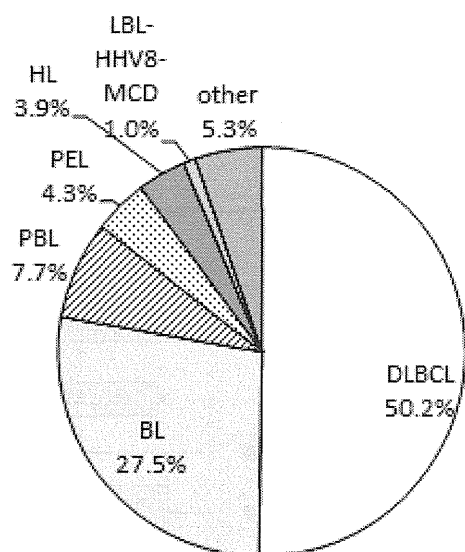


図3：日本におけるエイズ関連リンパ腫の組織型
207例の検討の結果。各組織型が占める割合を示す。DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma, BL: Burkitt lymphoma, PBL: plasmablastic lymphoma, PEL (primary effusion lymphoma), HL: Hodgkin lymphoma, LBL-HHV8-MCD: large B-cell lymphoma arising HHV-8-associated multicentric Castleman's disease.

の発現を抑制しているかは今後の研究の成果を待ちたい。

200例を超える日本のエイズ関連リンパ腫の臨床病理疫学調査は本研究が初めてであり、近年の傾向を正しく反映した結果が得られたものと考えられる。ART導入後、EBV陽性率は減少し、リンパ腫の病理組織が多彩になってきている。本研究では典型的なバーキットリンパ腫の組織像を示さなくとも、免疫染色での結果がBLとして矛盾せず、c-mycの転座が証明された症例はBLに含めた。その結果、以前はDLBCLとしていた症例の何例かはBLに分類され、BLの全体に占める割合は増加し、欧米で報告されている比率に近づいた。DLBCLでは、脳原発リンパ腫が減少し、EBV陽性例も減少している。日本のデータでは明らかにnon-GC typeが予後不良であり、欧米との差異は、どのような因子によるものなのか、今後、治療などの臨床的な検討が必要であろう。

E. 結論

エイズ関連リンパ腫におけるEBVのmiRNA発現プロファイルを明らかにし、その発現には細胞側、宿主側の因子が関係していることを示唆するデータを得た。また、WHO分類第4版に基づく病理診断の手引きとなるものを作成し、日本の病理

医の目の届く専門誌に掲載した。日本のエイズ関連リンパ腫症例をWHO分類第4版に基づき再分類し、臨床病理学的特徴を明らかにした。日本のエイズ剖検例につき、リンパ腫の発症率を明らかにした。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Sakamoto K, Asanuma H, Nakamura T, Kanno T, Sata T, Katano H: Immune response to intranasal and intraperitoneal immunization with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in mice. *Vaccine* 2010 28:3325-3332.
2. Kanno T, Sato Y, Nakamura T, Sakamoto K, Sata T, Katano H: Genotypic and clinicopathological characterization of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in Japan. *J Med Virol* 2010 82:400-406.
3. Fukumoto H, Kanno T, Hasegawa H, Katano H: Pathology of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection, *Front Microbiol* 2011, 2:175
4. Yamamoto K, Ishikawa C, Katano H, Yasumoto T, Mori N: Fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol, induce apoptosis of primary effusion lymphomas. *Cancer Lett* 2011 300:225-234.
5. Katano H, Kano M, Nakamura T, Kanno T, Asanuma H, Sata T: A novel real-time PCR system for simultaneous detection of human viruses in clinical samples from patients with uncertain diagnoses. *J Med Virol* 2011 83: 322-30.
6. Nakano K*, Katano H*, Tadagaki K, Sato Y, Ohsaki E, Mori Y, Yamanishi K, Ueda K: Novel monoclonal antibodies for identification of multicentric Castleman's disease; Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded vMIP-I and vMIP-II. *Virology* 425:95-102, 2012. (*equal contribution)
7. Goto H, Kariya R, Shimamoto M, Kudo E, Taura M, Katano H, Okada S: Antitumor effect of berberine against primary effusion lymphoma via inhibition of NF-kappaB pathway. *Cancer Sci* 103:775-781, 2012.
8. 大田泰徳、比島恒和、望月 眞、児玉良典、片野晴隆: カレントトピックス エイズ関連リンパ腫の病理診断。病理と臨床 2012, 30: 195-203.

学会発表

(各年度の報告書を参照のこと。)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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では EB ウイルス (EBV) が発症に関わっている。本研究では、モデルマウスを用いて EBV の造腫瘍能を *in vivo* で解析している。まず、免疫不全マウスにヒト免疫系を再構築したいわゆるヒト化マウスに EBV を感染させた後に生じるリンパ腫の組織型の解析をおこない、すでに報告した diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) 以外に、ホジキン様リンパ腫、伝染性単核症様リンパ球増殖が存在することを発見した。また、EBV 陰性リンパ腫 Ramos 細胞に EBV を感染させて免疫不全マウスに移植することにより、*in vivo* における EBV の造腫瘍能を解析するモデル実験系を作成した。この実験系において、EBV 感染 Ramos 細胞が親株細胞と異なり、肝臓に小結節性のリンパ腫を形成すること、BZLF1 などの初期複製サイクル遺伝子を発現する細胞が強い肝臓瘍形成能をもつことが示された。さらに、EBV 感染後のモデルマウスの脾臓細胞がインターフェロン γ を産生することを示し、ヒト化マウスを用いて EBV に対する自然免疫応答を解析できる可能性を示した。

A. 研究目的

エイズリンパ腫の EB ウイルス (EBV) 陽性率は近年低下しつつあるが、依然として約半数が陽性である。EBV 陽性エイズリンパ腫の組織型は diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) が大多数を占めるが、その率は低下しつつあり、バーキットリンパ腫とホジキンリンパ腫の割合が増加している。EBV はヒト 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。このような不死化細胞は EBV 感染健常者にも出現するが、主に EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞により除去されるため、潜伏感染状態が保たれる。しかし免疫不全状態にある HIV 感染者では、不死化細胞が除去されず無制限に増殖し EBV 関連エイズリンパ腫を発症することがある。

私たちは、これまでに免疫不全マウスの一系統である NOD/Shi-*scid*/IL-2R γ c^{null} マウス (NOG マウス) にヒト造血幹細胞を移植し、ヒト免疫系を再構築したいわゆるヒト化マウスに EBV を感染させ、DLBCL 型の EBV 陽性リンパ腫、EBV 特異的 T 細胞および液性免疫応答、持続感染状態など、ヒトの EBV 感染の様々な局面を再現することに成功してきた。本研究では、このモデルマウスを用いて DLBCL 型以外のエイズリンパ腫が再現されるかどうかを検討した。また、このヒト化マウスモデルを用いて EBV 感染直後の自然免疫応答

の解析を行った。さらに、新規 EBV 陽性リンパ腫治療薬候補の評価を行った。これらの研究に加えて、EBV 陰性リンパ腫細胞に EBV を感染させた後 NOG マウスに移植することにより、EBV の *in vivo* における腫瘍形成を解析する新たなモデル実験系を作成した。

B. 研究方法

1. ヒト化マウスの作成

NOG 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。臍帯血は東京臍帯血バンクより供給を受けた。臍帯血から Ficoll 比重遠心法により単核細胞を分離し、MACS CD34⁺ アイソレーションキット (Miltenyi Biotec) を用いて CD34⁺造血幹細胞を分離した。1×10⁴~1.2×10⁵ 個の CD34⁺細胞を、尾静脈内投与により移植した。

2. ヒト化マウスへの EBV 感染

EBV は Akata 細胞の培養上清を用いた。対照として EBV 陰性 Akata 細胞の培養上清を用いた。実験によって異なる量 (10⁰~10³ 50% transforming dose (TD₅₀)) の EBV をヒト化マウスの尾静脈より接種した。

3. EBV 感染後のヒト化マウス脾臓におけるインターフェロン γ (IFN- γ) 産生の解析

ヒト化マウスに 10³ TD₅₀ の EBV を接種し 48 時

間後に安楽死させ、脾臓を摘出し単核細胞を分離した。10%牛胎児血清と 100 U/ml IL-2 を添加した RPMI1640 培養液を用い、 5×10^5 cells/200 μ l/well で 48 時間培養し、上清中に含まれる IFN- γ をヒト IFN- γ 特異的 ELISA キットにより測定した。

4. エイズリンパ腫モデルにおける Ritonavir の効果の検証

10^3 TD₅₀ の EBV をヒト化マウスに静脈内接種した 24 時間後から、NF- κ B 阻害薬 Ritonavir (1.5 mg/mouse/day) を週 5 回、継続して腹腔内投与した。

5. EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患モデルマウスの作成

慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV) 患者末梢血より Ficoll 比重遠心法により単核細胞を分離し、 $1 \sim 4 \times 10^6$ 個を NOG マウス (ヒト化していないもの) の尾静脈内あるいは腹腔内に接種した。

6. EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患モデルマウスにおける S-FMAU の効果の解析

S-FMAU は EBV などヘルペスウイルスがコードするチミジンキナーゼによりリン酸化されたのち細胞増殖抑制作用を発揮する薬物である。NOG マウスに CAEBV 患者末梢血単核細胞を接種した後、末梢血 EBV DNA 量が 10^5 copies/ μ g DNA に達した段階で、S-FMAU (80 mg/kg/day) を 7 日間連続投与した。

7. 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 が感染していることが確かめられている。EBV 感染細胞 5×10^6 個を尾静脈より移植した。

8. モデルマウスの病理学的解析

マウスを安楽死させ、骨髄、胸腺、脾臓、リンパ節、肝臓、腎臓、肺、小腸、脳などにおいて HE 染色による組織像解析、EBER *in situ* hybridization による EBV 検出、免疫化学染色による EBV 蛋白質とリンパ球表面マーカーの検出を行った。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)

本研究は国立成育医療研究センターおよび東京脐帯血バンク倫理委員会の承認を得て行った。脐帯血バンクに提供された脐帯血には、血液量の不足などの理由で移植に用いることができないものが一定の割合で含まれ、多くは廃棄されている。本研究はこのような脐帯血を利用するもので

あり、提供者およびバンク利用者に不利益は生じない。バンクへの脐帯血提供の際には、移植に使用できない場合は研究に利用する旨を説明し同意を得ている。また、脐帯血バンクより提供を受ける際には、連結不可能匿名化を行い、個人情報の保護を徹底した。CAEBV モデル作成については、患者本人あるいは保護者に対して、本研究に関する十分な説明を文書と口頭で行い、自由意思による同意書への署名を得ることによりインフォームドコンセントを取得した。試料および臨床情報は匿名化され、患者の個人情報は厳重に管理された。

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ールに従い、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. ヒト化マウスにおける免疫系再構築の進行状況と感染 EBV 量がリンパ腫形成に与える影響について

造血幹細胞移植後の NOG マウス末梢血中ヒト CD45 陽性細胞における CD19 陽性 B 細胞及び CD3 陽性 T 細胞の割合の経時変化を図 1 に示す。移植後 40 日前後から B 細胞の分化が認められたが、T 細胞の分化はやや遅れ、移植後 80 日前後から出現し、150 日以降は末梢血中リンパ球の大半を T 細胞が占めるようになった。これまでの研究から、EBV 感染ヒト化マウスの T 細胞は EBV による B 細胞不死化を抑制する作用を持ち、生体防御機構として機能することが示されている。これらの点を考慮し、①主に B 細胞が存在し T 細胞分化が不十分な時期 (移植後約 3 ヶ月) における大量 (10^3 TD₅₀) の EBV 感染、②同じ時期における少量 ($<10^1$ TD₅₀) の感染、③T 細胞が十分分化した時期 (移植後約 6 ヶ月) における大量の感染、④同じ時期における少量の感染、以上の 4 グループに分けて感染実験を行った。①の条件で感染させた 6 頭のマウスはすべてがリンパ腫を発症し、短期間に一般状態が悪化したため安楽死させた。リンパ腫の組織は全て DLBCL 型であった。増殖していた細胞は CD20⁺、CD23⁺、Mum1⁺、LMP1⁺、EBNA2⁺、EBER⁺であった。②の条件で感染させた 3 頭のマウスうち 1 頭が、CD20⁺、CD23⁻、CD30⁺のマーカー発現を示し、顕著な核小体をもつホジキン様細胞や多核の Reed-Sternberg 様細胞を含むホジキン様リンパ腫を発症した (図 2)。EBV 遺伝子発現は、EBNA1⁺、LMP-1⁺、EBNA2⁻、EBER⁺の latency II 型であり実際のホジキンリンパ腫と一致していた。ホジキン様細胞の周囲に浸潤する細胞は、典型的なホジキンリンパ腫のように CD4⁺細胞ではなく、

CD8⁺細胞であった。他の2頭のうち1頭では、比較的少数の大型芽球様細胞(CD20⁺, CD23⁺, CD30⁺, LMP-1⁺, EBNA2⁺, EBER⁺)が存在し、その周囲に多数のCD8⁺ T細胞が浸潤する伝染性単核症様のリンパ球増殖が認められた(図3)。残る1頭はDLBCL型であった。③の条件で感染させた5頭のマウスのうち2頭はDLBCLを発症し、1頭は伝染性単核症様リンパ球増殖を示したが、他の2頭ではEBV感染リンパ球の明らかな増殖を認めなかった。④の条件で感染させた7頭のマウスについては、1頭のみでDLBCLが認められたが、残る6頭ではリンパ増殖が認められず、持続感染状態となった。

2. EBV感染Ramos細胞のNOG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頭のマウスのうち10頭において肝臓に小結節性の腫瘍が発生した(図4)。一方親株のRamos細胞を移植したマウスでは一部において肝腫大が認められたが小結節性の腫瘍は認められなかった。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4)。

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5)。

3. EBV感染ヒト化マウスにおける自然免疫応答の解析

EBV感染後2日目のマウス脾臓から回収した単核細胞を48時間培養し、培養上清中のIFN- γ 濃度を測定したところ、EBV感染マウス5頭の結果は平均24.1 pg/ml、範囲16.0~34.5、標準偏差6.7であった。対照マウス5頭では、平均17.1、範囲7.5

~27.0、標準偏差8.6であった。P>0.5で有意性は認められなかったが、EBV感染マウスで高い傾向が認められた。また、脾臓単核細胞から磁気ビーズ結合抗体によりCD56陽性細胞を除去した場合、ほぼ全てのマウスにおいてIFN- γ 産生は検出感度以下に低下した。一方同じ方法によりCD8陽性細胞を除去した場合には、IFN- γ 産生の低下は認められなかった。

4. リンパ腫モデルマウスによるRitonavirの効果検証

初回の実験(4頭にRitonavir投与、4頭に対照として生食投与)では、Ritonavir投与による生存期間への影響は認められなかったが、2回目の実験(4頭にRitonavir投与、3頭に生食投与)では、対照マウスが全て死亡したのに対し、Ritonavir投与群は全てが生存し、有効性が示唆された(図6)。

5. EBV関連T/NKリンパ増殖性疾患モデルマウスにおけるS-FMAUの効果の解析

CAEBV患者末梢血細胞に移植により作成したEBV関連T/NKリンパ増殖性疾患モデルマウスにS-FMAUを投与し、末梢血EBV DNAレベルの変化を検討した(図7)。その結果、S-FMAUを1週間連続投与することにより一時的に末梢血EBV DNA量が低下することが示された。一方アシクロビルの投与によってはEBV DNA量は低下しなかった。

D. 考察

EBV感染ヒト化マウスに生じるリンパ腫は主にDLBCLタイプであることをすでに報告してきたが、ヒト免疫系細胞再構築の程度や感染ウイルス量を変化させることにより、少数のホジキン様リンパ腫や伝染性単核症様リンパ球増殖が生ずることが分かった。エイズリンパ腫においては近年DLBCLの割合が減少し、ホジキンリンパ腫とバーキットリンパ腫の割合が増加しているが、ヒト化マウスを用いてホジキンリンパ腫のモデルを作成できる可能性が出てきた。

EBVの初感染は通常不顕性であり、初感染により伝染性単核症を発症した場合も、発症は3~5週間という長い潜伏期を経た後であるため、診断がついた段階では感染直後の自然免疫応答が働く時期は過ぎている。このような理由からEBVに対する自然免疫応答はほとんど調べられてこなかった。しかし、ヒト化マウスモデルにおいては、EBVを接種した直後から観察が可能であるため、これまで不可能であった自然免疫応答の解析が可能であると考えられた。実際にEBV感染ヒト化マウスの脾臓においてNK細胞によるIFN- γ 産生を解析しうることを示されたことから、今後このモデルを用いて詳細な自然免疫応答の解析

が可能であると考えられた。

EBV 感染リンパ芽球様細胞の増殖には転写因子 NF- κ B が必須の役割を果たすことが分かっている。このことから NF- κ B 阻害薬による治療の可能性が指摘されてきたが、今回は NF- κ B 阻害薬の 1 つ Ritonavir の効果を検証した。Ritonavir による延命効果を示唆する結果が得られたが、実験により結果が一定しないため、今後マウスの個体数を増やしさらに検討する計画である。

EBV 陽性のエイズリンパ腫はそのほとんどが B 細胞型であるがわずかながら T 細胞型も存在する。私たちはこれまで EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患のモデルマウスを慢性活動性 EBV 感染症の患者末梢血細胞を NOG マウスに移植することにより作成してきた。また、EBV 感染 T 及び NK 細胞では B 細胞より高レベルのチミジンキナーゼの発現を認めた。本研究では、このモデルを利用して EBV 感染 T リンパ球の増殖を抑える薬剤の評価を進めた。EBV がコードするチミジンキナーゼによりリン酸化されて初めて細胞傷害性を発揮する S-FMAU を投与することにより CAEBV モデルマウス末梢血における EBV DNA 量が一過性ながら低下することが示されたため、今後 S-FMAU による CAEBV あるいは T 細胞タイプの EBV 陽性エイズリンパ腫の治療効果についてさらにモデルマウスによる検証を行いたい。

EBV 陽性リンパ腫の治療標的を決定するためには、リンパ腫において発現される EBV 蛋白質を同定しその腫瘍形成における役割を解明する必要がある。今回は Ramos 細胞に EBV を感染させてから NOG マウスに移植し、生じた腫瘍における EBV 遺伝子発現を解析した。その結果、BZLF1 などの初期複製サイクル遺伝子発現の高い細胞が肝臓において強い造腫瘍性を示す可能性が示された。In vivo における EBV 関連リンパ腫の増殖において複製サイクル初期遺伝子が重要な役割を果たす可能性について以前にも報告されたことがあるため、これらの遺伝子がコードする蛋白質は治療の標的として有望であると考えられた。

E. 結論

EBV 感染ヒト化マウスに発生するリンパ腫の組織型の解析をおこない、すでに報告した DLBCL 以外に、ホジキン様リンパ腫、伝染性単核症様リンパ球増殖を認めた。ヒトリンパ腫細胞を移植したマウスにおける腫瘍形成と EBV 遺伝子発現パターンの関連を検討し、BZLF1 などの初期複製サイクル遺伝子の発現や EBNA1 遺伝子 Qp プロモーター活性を示す細胞が強い肝腫瘍形成能をもつことが示唆された。EBV 感染後のモデルマウス

の脾臓細胞が IFN- γ を産生することが示され、ヒト化マウスを用いて EBV に対する自然免疫応答を解析できる可能性が生じた。NF- κ B 阻害薬 Ritonavir や、EBV がコードするチミジンキナーゼによりリン酸化された後細胞障害作用を示す S-FMAU が EBV 陽性リンパ腫の治療に有効である可能性が、ヒト化マウスによる前臨床研究により示された。

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]
- 6) Arai A, Imadome K, Watanabe Y, Takahashi M, Kawaguchi T, Nakaseko C, Fujiwara S, Miura O. Clinical features of adult-onset chronic active Epstein-Barr virus infection: a retrospective analysis. *Int J Hematol* 93(5):602-9, 2011.
- 7) 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, and Fujiwara S. Novel Mouse Xenograft Models Reveal a Critical Role of CD4+ T Cells in the Proliferation of EBV-Infected T and NK Cells. *PLoS Pathogens*, 7(10): e1002326, 2011.
- 8) Kuwana Y, Takei M, Yajima M, Imadome K, Inomata H, Shiozaki M, Ikumi N, Nozaki T, Shiraiwa H, Kitamura N, Takeuchi J, Sawada S, Yamamoto N, Shimizu N, Ito M, and

Fujiwara S. Epstein-Barr Virus Induces Erosive Arthritis in Humanized Mice. PLoS ONE, 6(10): e26630, 2011.

- 9) Iwata S, Yano S, Ito Y, Ushijima Y, Gotoh K, Kawada J, Fujiwara S, Sugimoto K, Isobe Y, Nishiyama Y, Kimura H. Bortezomib Induces Apoptosis in T Lymphoma Cells and Natural Killer Lymphoma Cells Independent of Epstein-Barr Virus Infection. Int J Cancer 129: 2263-2273, 2011.
- 10) Arai, A., Imadome, K., Fujiwara, S. and Miura O. Autoimmune hemolytic anemia accompanied by reactivation of an Epstein-Barr virus infection with suppressed CTL response to EBV-infected cells in an elderly man. Inter Med 49: 325-329, 2010.

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.
- 3) Mayumi Yoshimori, Ayako Arai, Ken-Ichi Imadome, Wang Ludan, Tetsuya Fukuda, Takatoshi Koyama, Shigeyoshi Fujiwara, Osamu Miura. CD137 expression is induced by Epstein-Barr virus (EBV) infection and activates NF- κ B contributing to the development of EBV-positive T/NK-cell lymphoproliferative disease. Annual Meeting of the European Hematology Association, June 2011, London.
- 4) Arai A, et al. L-asparaginase Monotherapy for T- and NK-Cell Type of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection in adults: A Pilot Study. Annual Meeting of the American Association for Hematology, November 2011, San Diego.
- 5) Imadome K, Yajima M, Arai A, Nakazawa A, Shimizu N, Yamamoto N, Morio T, Ohga S, Ito M, Komano J, Fujiwara S. Novel mouse xenograft models of CAEBV and EBV-HLH reveals a critical role of CD4+ T cells in the proliferation of EBV-infected T and NK cells. XV. International Congress of Virology, Sep 11-16, 2011, Sapporo.
- 6) Imadome K, Yajima M, Arai A, Nakagawa A, Kawano F, Ichikawa S, Nakamura H, Miura O, Shimizu N, Ito M, Yamamoto N, and Fujiwara S. A xenotransplant model of chronic active Epstein-Barr virus (EBV) infection by use of NOG mice. 14th Biennial Conference of the International

Association for Research on EBV & Associated Diseases. Birmingham, UK. Sep. 4-7, 2010.

(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 成人例に対する骨髓非破壊の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) 仁多美奈子、新井文子、今留謙一、吉森真由美、王路丹、小山高敏、斉藤愛記、山岡昇司、藤原成悦、三浦修. EBV infection to T or NK cells activates NF- κ B leading to lymphoproliferative diseases development. 日本血液学会学術集会、2011 年 9 月.
- 6) 新井文子、斉藤愛記、山岡昇司、藤原成悦、三浦修. EB ウイルスは T あるいは NK 細胞に感染後 NF- κ B 活性化を介して腫瘍発症に寄与する. 第 70 回日本癌学会学術総会、2011 年 10 月 3-5 日、名古屋.
- 7) 今留謙一、矢島美彩子、川野布由子、市川紗弓、清水則夫、中村浩幸、松田剛、駒野淳、山本直樹、藤原成悦. EB ウイルス関連血球貪食症候群モデルマウスの作製と解析. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会、2010 年 11 月 7-9 日、徳島.

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし。

図 表

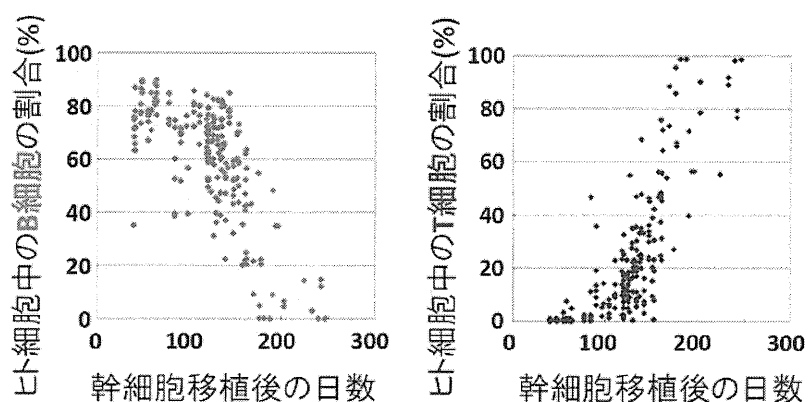


図 1. 造血幹細胞移植後の NOG マウス末梢血中ヒト細胞における B 細胞及び T 細胞の割合の経時変化.

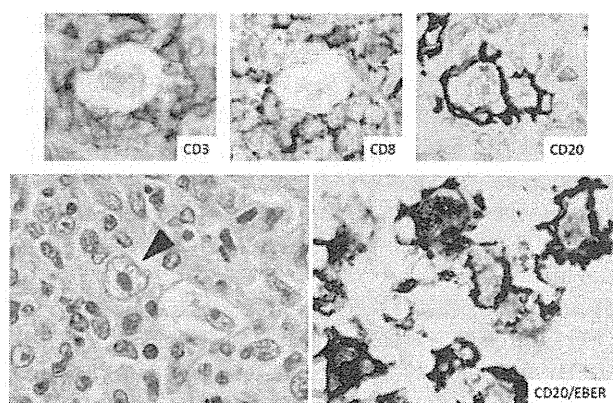


図 2. EBV 感染ヒト化マウスに生じたホジキン様リンパ腫. アロウヘッドはホジキン様細胞を示す. EBV 陽性の大型 B 細胞の周囲に CD4⁺ T 細胞が浸潤している.

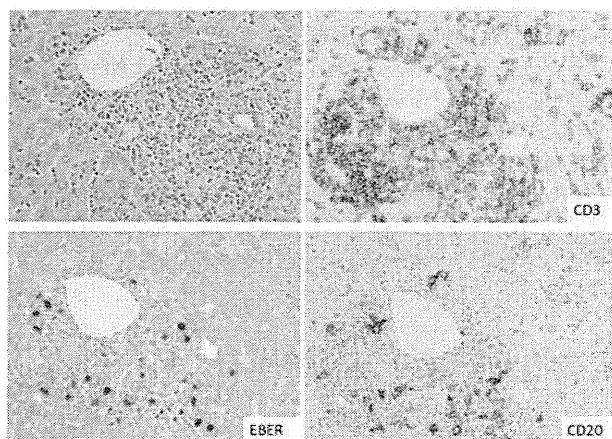


図 3. EBV 感染ヒト化マウスで観察された伝染性単核症様リンパ球増殖. 多数の T 細胞浸潤を伴う EBV 陽性リンパ芽球の増殖が認められる.

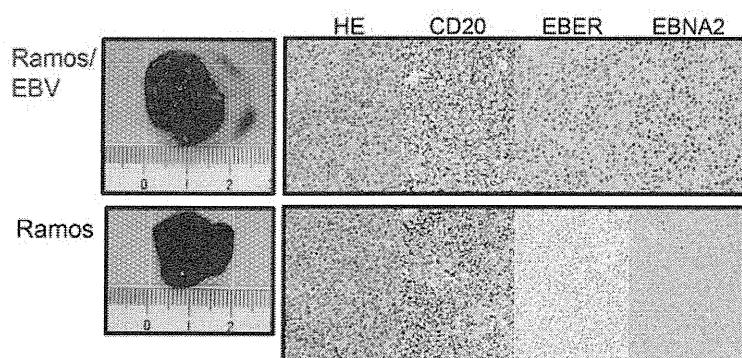
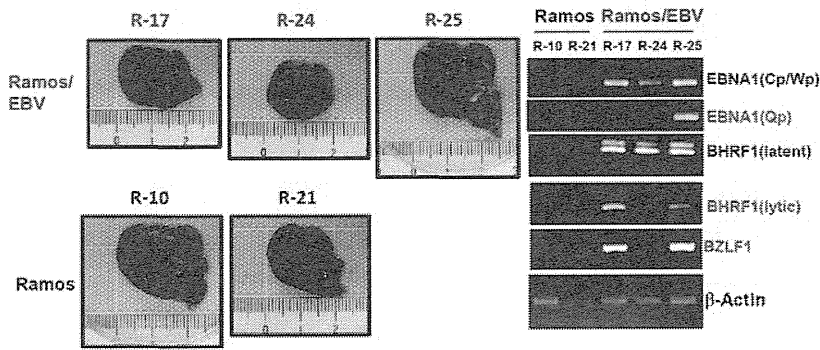


図 4. EBV 感染 Ramos 細胞の移植による NOG マウス肝臓の小結節性腫瘍. *in vitro* で EBV を感染させた Ramos 細胞 (上半分; EBV/Ramos と表示) あるいは親株 Ramos 細胞 (下半分; Ramos と表示) を静脈内接種したマウスの肝臓の肉眼的所見および病理組織像. HE 染色と、CD20, EBER, EBNA2 の免疫染色の結果を示す.

図 5. 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。

実験 1

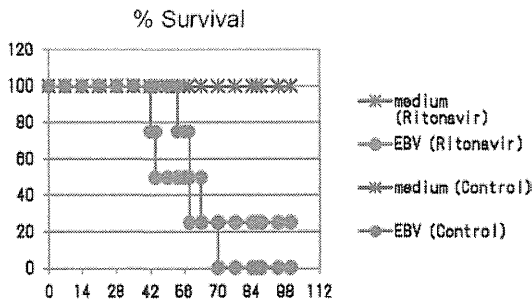


図 6. EBV 感染マウスの生存に対する NF-κB 阻害薬 Ritonavir の効果. 2 回の実験結果を示す

実験 2

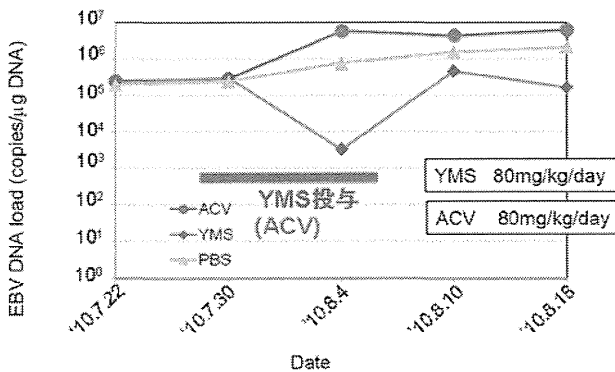
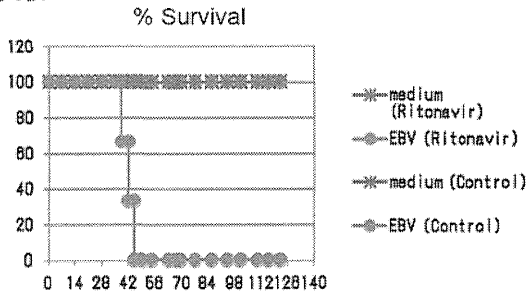


図 7. CAEBV モデルマウスにおける抗ヘルペスウイルス薬 S-FMAU の効果. EBV 感染マウスに 1 週間継続して S-FMAU (図には YMS と表示) を投与し、末梢血 EBV DNA 量の変化を調べた. 対象として PBS あるいは acyclovir を投与したマウスの結果を示す.

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。これらのマウスを用いて HIV-1 プロテアーゼ阻害剤(PI)のうち RTV と LPV 及び Diethyldithiocarbamate と berberine に抗リンパ腫作用があることが判明した。また、これらの薬剤は NF- κ B 阻害経路の阻害を介して PEL の増殖阻害作用を示す事が証明された。これらの結果から、これらの NF- κ B 阻害薬は、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)が樹立された。

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、HIV-1 プロテアーゼ阻害剤 (PI) のうち RTV と LPV、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、PEL の病態解析に供するために新規 PEL 細胞株(GTO)を樹立した。

B. 研究方法

ヒト Primary effusion lymphoma (PEL)細胞株に HIV-1 protease inhibitor(PI), 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/Scid/Jak3 欠損マウス(NOJ マウス) は、NOD/Scid マウスに 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 世代交配して作成した。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 NOD/Rag-2 マウスと NOD/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、更に薬剤及び $\gamma\delta$ 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、カテゴリー 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) PI の抗 PEL 効果の検討

近年 PI に抗腫瘍効果があるという報告がなされているので、3種類の PI (RTV, LPV, DRV) を用いて MTT 法により抗腫瘍効果を検討したその結果、RTV, LPV に強い抗 PEL 効果が認められて、DRV には抗腫瘍活性は認められなかった。RTV, LPV 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 LPV を投与後、ウェスタンブロット法にて NF- κ B p65 の発現を検討した。その結果 I κ B のリン酸化の抑制と核内の p65 量減少が認められた。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証明された。

2) NF- κ B 阻害薬の抗 PEL 効果の検討

Diethyldithiocarbamate (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。

3) $\gamma\delta$ 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、 $\gamma\delta$ T 細胞の特異的増幅が認められた。 $\gamma\delta$ T 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、フローサイトメトリーで脱顆粒のマーカとして知られる 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、 $\gamma\delta$ T 細胞投与群において 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、 $\gamma\delta$ T 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、 $\gamma\delta$ T 細胞を認めており、NRJ マウスは $\gamma\delta$ T 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 2)。

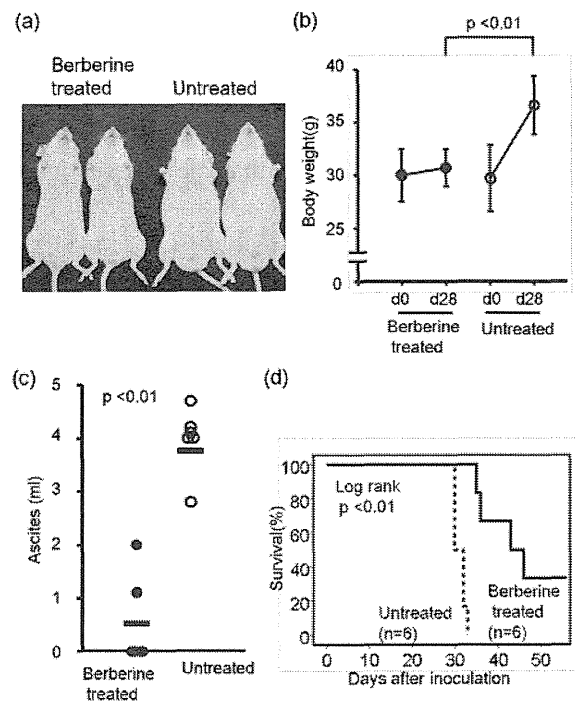


図 1. Berberine の抗 PEL 作用. Berberine 投与により PEL マウスの腹水貯留は抑えられた。

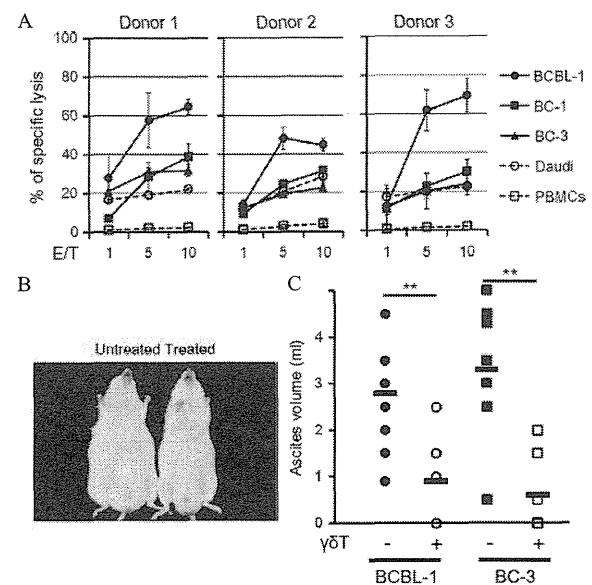


図 2. $\gamma\delta$ T 細胞の抗腫瘍効果. A, PEL 細胞株に細胞傷害活性を認めた. B, C, PEL マウスモデルで腹水量が減少した。

4) 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 3)。GTO では、免疫グロブリン H 鎖の再構成が認められ (図 3B)、CD3 陰性、CD20 弱陽性、CD30 弱陽性、CD38 陽性、CD138 陽性であり (図 3C)、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。

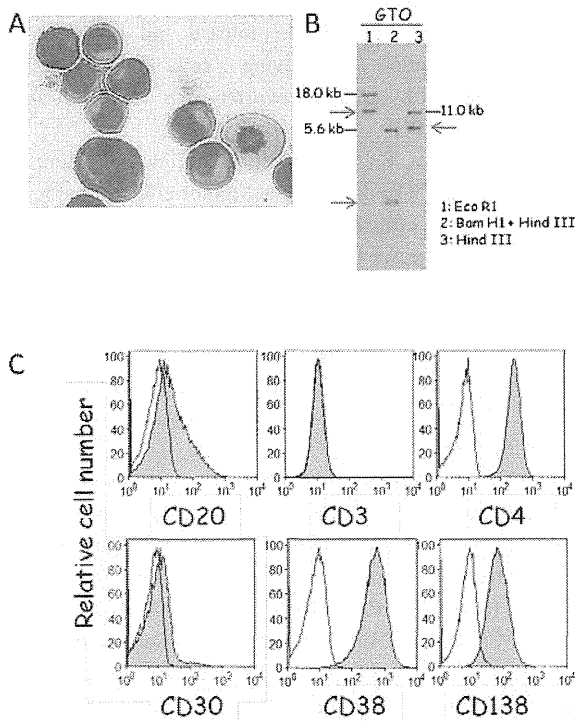


図 3. 新規 Primary effusion lymphoma 細胞株, GTO.

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、HIV-1 プロテアーゼ阻害薬である LPV と RTV、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、LPV と RTV 及び DDTC berberine に抗 NF- κ B 活性があることを証明した。特に LPV と RTV は、HIV-1 感染症治療に使われており、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、HIV-1 プロテアーゼ阻害薬 LPV と RTV、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。日本人由来新規 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

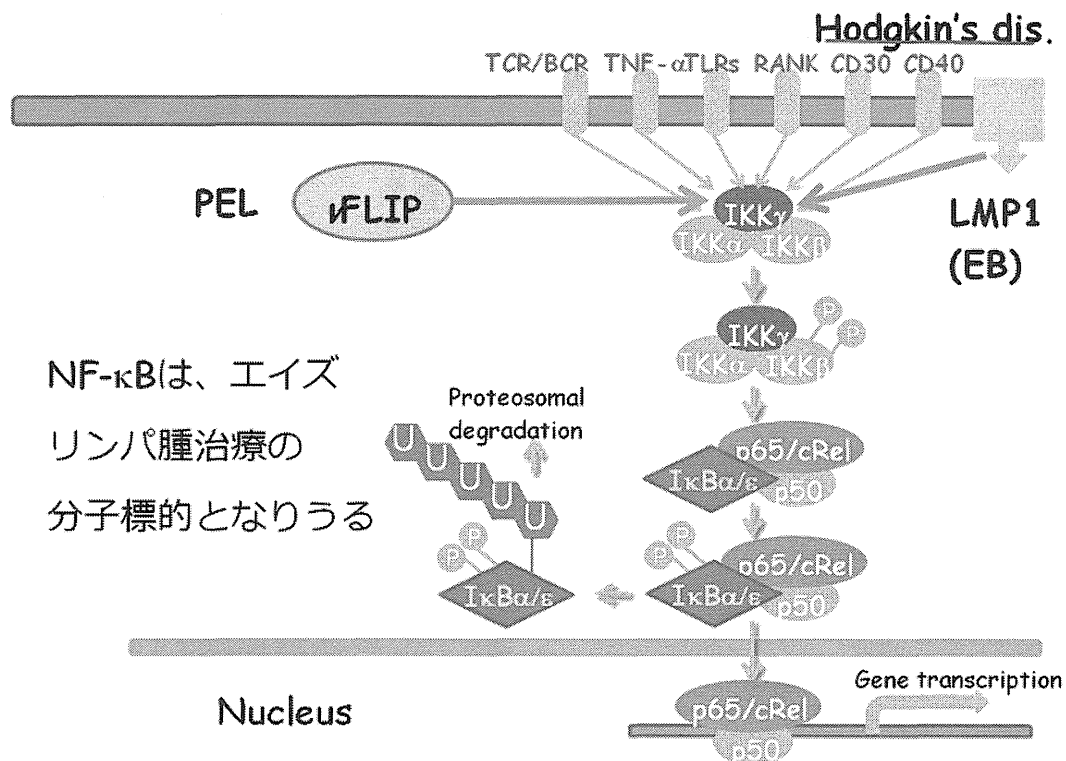
1. Tanaka A, Takeda S, Kariya R, Matsuda K, Urano E, Okada S, and *Komano J. A novel therapeutic molecule against HTLV-1 infection targeting provirus. *Leukemia* in press
2. Goto H, Matsuda K, Srikoon P, Kariya R, Hattori S, Taura M, Katano H, and *Okada S. Potent antitumor activity of zoledronic acid-induced 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 (KKS suppl) :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-κB pathway. *Cancer Sci* 103(4):775-781, 2012
 19. P 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. 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
 21. Xi Y, Watanabe S, Hino Y, Sakamoto C, Nakatsu Y, Okada S, and *Nakao M. Hmgal 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
 22. 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
 23. 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. Diethyldithiocarbamate induces apoptosis in HHV-8-infected primary effusion lymphoma cells via inhibition of the NF-κB pathway. *Int J Oncol* 40(4):1071-1078, 2012
 24. Kasama Y, Satoh M, Saito M, Okada S, Kai C, and K *Tsukiyama-Kohara. Evaluation of a recombinant measles virus as the expression vector of hepatitis C virus envelope proteins. *World J Vaccines* 1:98-103,2011
 25. Chutiwitoonchai N, Hiyoshi M, Mwimanzi P, Ueno T,

- Adachi A, Ode H, Sato H, Fackler OT, Okada S, and *Suzu S. The Identification of a Small Molecule Compound that Reduces HIV-1 Nef-mediated Viral Infectivity Enhancement. *ProS ONE* 6(11):e27696, 2011
26. Komizu Y, Yukihara M, Kariya R, Goto K, *Okada S and *Ueoka R. Selective accumulation of hybrid liposomes into adult T-cell leukemia cells along with induction of apoptosis. *Bioorg Med Chem Lett* 21(13):3962-3965, 2011
27. Ono A, Hattori S, Kariya R, Iwanaga S, Taura M, Harada H, Suzu S, and *Okada S. Comparative study of human hematopoietic cell engraftment into Balb/c and C57BL/6 strain of Rag-2/Jak3 double-deficient mice. *J Biomed Biotechnol* 2011;539748, 2011
28. Ohtsuka H, Sakamoto A, Pan J, Inage S, Horigome S, Ichii H, Arima M, Hatano M, Okada S and *Tokuhisa T. Bcl6 is required for the development of mouse CD4+ and CD8 \square + dendritic cells. *J Immunol* 186(1):2800-2808, 2011
29. Taura M, Suico MA, Fukuda R, Koga T, Shuto T, Sato T, Morino-Koga S, Okada S and *Kai H; MEF/ELF4 transactivation by E2F1 is inhibited by p53. *Nucleic Acid Res* 39(1):76-88,2011.
30. Shimasaki S, Koga T, Shuto T, Suico M A, Sato T, Watanabe K, Morino-Koga S, Taura M, Okada S, Mori K, and *Kai H; Endoplasmic reticulum stress increases the expression and function of toll-like receptor-2 in epithelial cells. *Biochem Biophys Res Comm* 402(2):235-240, 2010
31. Shimizu T, Ishikawa T, Sugihara E, Kuninaka S, Miyamoto T, Mabuchi Y, Matsuzaki Y, Tsunoda T, Miya F, Morioka H, Nakayama R, Kobayashi E, Toyama Y, Kawai A, Ichikawa H, Hasegawa T, Okada S, Ito T, Ikeda S, Suda T, and *Saya H. c-MYC overexpression with loss of *Ink4a* / *Arf* transforms bone marrow stromal cells into osteosarcoma accompanied by loss of adipogenesis. *Oncogene* 29(42):5687-5699, 2010
32. Seubwai W, Wongkham C, Puapairoj A, *Okada S and *Wongkham S. 22-oxa-1,25-dihydroxyvitamin D3 efficiently inhibits tumor growth in inoculated mice and primary histoculture of Cholangiocarcinoma. *Cancer* 116(23):5535-5543, 2010
33. Subimerb C, Lulitanond V, Pinlaor S, Khuntikeo N, Okada S, *McGrath M, *Wongkham S. Circulating CD14+CD16+ monocyte levels predict tissue invasive character of cholangiocarcinoma. *Clin Exp Immunol* 161(3):471-479, 2010
34. Towata T, Komizu Y, Kariya R, Suzu S, Matsumoto Y, Kobayashi N, Wongkham C, Wongkham S, *Ueoka R, and *Okada S ; Hybrid liposomes inhibit the growth of Cholangiocarcinoma by induction of cell cycle arrest in G₁ phase. *Bioorg Med Chem Lett* 20(12):3680-3682, 2010
35. Chihara T, *Suzu S, Hassan R, Chutiwitoochai N, Hiyoshi M, Motoyoshi K, Kimura F, and *Okada S. IL-34 and M-CSF share the receptor Fms but are not identical in biological activity and signal activation. *Cell Death Differ* 17(12):1917-1927, 2010
36. Seubwai W, Vaeteewoottacharn K, Hiyoshi M, Suzu S, Puapairoj A, Wongkham C, *Okada S and *Wongkham S. Cepharanthine exerts anti-tumor activity on cholangiocarcinoma by inhibiting NF- κ B. *Cancer Sci* 101(7):1590-1595, 2010
37. Satoh M, Saito M, Tanaka K, Iwanaga S, Nagla S, Seki T, Okada S, Kohara M, Harada S, Kai C, and *Tsukiyama-Kohara K. Evaluation of a recombinant measles virus expressing hepatitis C virus envelope proteins by infection of human PBMC-NOD/Scid/Jak3^{null} mouse. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 33(6):e81-88, 2010
38. Towata T, Komizu Y, Suzu S, *Ueoka R, and *Okada S ; Highly selective fusion and accumulation of Hybrid Liposomes into Primary Effusion Lymphoma Cells along with induction of apoptosis. *Biochem Biophys Res Comm* 393(3):445-448, 2010
39. Dessouki O, Kamiya Y, Nagahama H, Tanaka M, Suzu S, Sasaki Y, and *Okada S. ; Chronic hepatitis C viral infection reduces NK cell frequency and suppresses cytokine secretion: Reversion by antiviral treatment. *Biochem Biophys Res Comm* 393(2):331-337, 2010
40. *Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Tanuma J, Hagiwara S, Watanebe T, Uehira T, Uchiyumi H, Yotsumoto M, Miyakawa T, Watanabe A, Kanbe T, Konishi M, Saito S, Takahama S, Tateyama M, and Okada S; Whole Brain radiation alone produces favorable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. *Eur J Haematol* 84(6):499-505, 2010
41. Towata T, Komizu Y, Suzu S, Matsumoto Y, *Ueoka R, and *Okada S ; Hybrid liposomes inhibit the growth of primary effusion lymphoma in vitro and in vivo. *Leukemia Res* 34(7):906-911,2010
- (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. 後藤裕樹、岡田誠治. AIDS 関連悪性リンパ腫の現状と治療戦略. 血液内科 62(5):543-549, 2011 照屋勝治、岡田誠治、川名敬、加藤哲朗、佐原力三郎. 第24回日本エイズ学会シンポジウム記録. HIV-1 感染と腫瘍. 日本エイズ学会誌 13(2):47-55, 2011.
 3. 味澤篤、永井宏和、小田原隆、照井康仁、上平朝子、四本美保子、萩原将太郎、岡田誠治. コメンタリ「エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引き Ver1.0 における Rituximab の使用について」への返信. 日本エイズ学会誌 13(1):40-41, 2011.
 4. 岡田誠治. エイズ関連悪性リンパ腫—その現状と治療戦略—. 医学の歩み 235(5):431-437, 2010
 5. 岡田誠治. 血液悪性腫瘍における細胞膜の揺らぎと膜標的療法. 揺らぎと生体機能. Medical Bio 10 月別冊, pp. 91-95 寺嶋正秀 (監修)
 6. 岡田誠治、片野晴隆、萩原将太郎、永田安伸、安岡彰. 第23回日本エイズ学会シンポジウム記録. HIV-1 感染と悪性腫瘍. 日本エイズ学会誌 12(2):81-88, 2010.
 7. 岡田誠治. HIV/AIDS-最新の治療研究の進歩悪性リンパ腫. 日本臨牀 68(3):491-496, 2010
 8. 岡田誠治. HIV-1 感染症と悪性腫瘍. 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC 65 HIV 感染症と AIDS. pp78-87
- 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).
 5. Ryusho Kariya, Masako Shimamoto, Shinichiro Hattori, Kouki Matsuda, Mamoru Taura, Shinya Suzu, Hirofumi Kai, and Seiji Okada. HIV protease inhibitors inhibits the growth of primary effusion lymphoma and induces apoptosis. 40th Annual Scientific Meeting of the Society for Hematology and Stem Cells. 25-28 Aug. 2011. Vancouver, Canada.
 6. Shotaro Hagiwara, Mihoko Yotsumoto, and Seiji Okada. Non-AIDS-Defining Hematologic Malignancies in HIV-Infected Patients: A Nationwide Epidemiologic Study in Japan. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; **118**: 2183.
 7. Hiromichi Yuki, Shikiko Ueno, Hiroaki Niuro, Hiro Tatetsu, Hiroyuki Hata, Toshiki Watanabe, Seiji Okada, Koichi Akashi, Hiroaki Mitsuya, and Yutaka Okuno. PU.1-Induced Growth Arrest and Apoptosis in Classical Hodgkin Lymphoma Cells. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; **118**: 2628.
 8. Hideyuki Yamamoto, Shotaro Hagiwara, Yuki Kojima, Asako Uehira, Atsushi Ajisawa, Akira Kitanaka, Junko Tanuma, Seiji Okada, and Hirokazu Nagai. Rituximab Did Not Improve Clinical Outcomes In AIDS-Related Burkitt Lymphoma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; **118**: 1629.
 9. Seiji Okada, Takashi Odawara, Atsushi Ajisawa, and Hirokazu Nagai. Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. XVII International AIDS Conference, 18-23 July, 2010. Vienna Austria.
 10. Seiji Okada. Application of novel immunodeficient NOD/SCID/JAK3null (NOJ) mice for Biomedical Research. 6th International Forum on Oxidative Stress and Aging. 6-7 Sep., 2010. Noyori Conference Hall, Nagoya University, Nagoya.
 11. Seiji Okada. Establishment of novel severe immunodeficient NOD/Scid/Jak3^{null} mice and application for translational research and nanomedicine. (Special Lecture) 4th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2010). Okazaki Conference Center, Okazaki. (国内学会)
 1. 松田幸樹、刈谷龍昇、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ー学会学術集会 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, Johann 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ゲ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-κB 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. 楯田伸好、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
 11. 服部真一郎、淵上典子、刈谷龍昇、鈴木伸也、岡田誠治. HIV-1 感染における CD4+Foxp3+T 細胞の動態および

- 感染性の検討. 第 21 回日本サイトメトリー学会学術集会、京都市国際交流会館、京都、2011 年 6 月 25-26 日.
12. 松田幸樹、服部真一朗、刈谷龍昇、嶋本雅子、濱田浩一、岡田誠治. Cepharranthine は HIV の侵入を阻害することで、感染を抑制する. 第 21 回日本サイトメトリー学会学術集会、京都市国際交流会館、京都、2011 年 6 月 25-26 日.
 13. Hiroki Goto, Ryusho Kariya, Masako Shimamoto, Eriko Kudo, Koki Matsuda, Shinichiro Hattori, Manabu Taura, Koichi Hamada, Harutaka Katano, and Seiji Okada. The antitumor effect of berberine against primary effusion lymphoma via inhibition of NF-kappaB. 第 73 回日本血液学会、名古屋国際会議場、名古屋、2011 年 10 月 14-16 日.
 14. Shotaro Hagiwara and Seiji Okada. Non-AIDS-defining hematological malignancies in HIV-infected patients: an epidemiological study. 第 73 回日本血液学会、名古屋国際会議場、名古屋、2011 年 10 月 14-16 日.
 15. 岡田誠治. HIV 感染症と血液悪性腫瘍. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、ハイアットリージェンシー東京、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日
 16. 服部真一朗、刈谷龍昇、Pattaravadee Srikoon、松田幸樹、岡田誠治. NOD/SCID/Jak3-/-マウスを用いたヒト NK 細胞モデルマウスの構築及び HIV-1 感染. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、ハイアットリージェンシー東京、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日
 17. 青木宏美、鉦田伸好、服部真一朗、林宏典、青木学、岡田誠治、満屋裕明. mCherry 可視化 HIV-1 を用いた HIV-1 体内播種早期ダイナミクスと抗 HIV-1 剤によるその変容の検討-1. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、ハイアットリージェンシー東京、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日
 18. 鉦田伸好、青木宏美、服部真一朗、林宏典、青木学、中村太平、岡田誠治、満屋裕明. mCherry 可視化 HIV-1 を用いた HIV-1 体内播種早期ダイナミクスと抗 HIV-1 剤によるその変容の検討-2. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、ハイアットリージェンシー東京、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日
 19. 四本美保子、味澤篤、萩原将太郎、田沼順子、上平朝子、永井宏和、藤川裕子、北野喜良、有馬靖佳、宇野健司、岩井俊樹、本郷偉元、岡田誠治. 本邦におけるエイズ関連ホジキンリンパ腫 19 例の実態. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、ハイアットリージェンシー東京、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日
 20. 工藤恵理子、谷本周穂、田浦学、高橋大介、戸嶋一敦、岡田誠治. フラレン誘導体による HIV-1 増殖抑制効果. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、ハイアットリージェンシー東京、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日
 21. 石下真行、寺原和孝、渋谷謙太郎、光木裕也、池野翔太、小林和夫、岡田誠治、横田(恒次)恭子. R5 及び X4 HIV-1 同時感染ヒト化マウスモデルによる感染早期のウィルス優位性の解析. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、ハイアットリージェンシー東京、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日
 22. Ryusho Kariya, Manabu Taura, Shinya Suzu, and Seiji Okada. HIV protease inhibitor inhibits the growth of primary effusion lymphoma and induces apoptosis. 第 72 回日本血液学会、パシフィコ横浜、横浜、2010 年 9 月 24-26 日.
 23. 石下真行、寺原和孝、光木裕也、渋谷謙太郎、小林和夫、岡田誠治、横田(恒次)京子. HIV-1 感染モデルとしてのヒト化マウスの妥当性と X4 及び R5 HIV-1 感染. 第 58 回日本ウィルス学会学術集会、あわぎんホール、徳島、2010 年 11 月 7-9 日
 24. 鉦田伸好、青木宏美、服部真一朗、中村太平、青木学、前田賢次、岡田誠治、満屋裕明. mCherry 可視化 HIV-1 を用いた HIV-1 体内播種早期ダイナミクスの検討: 1. 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、グランドプリンスホテル高輪、東京、2010 年 11 月 24-26 日
 25. 青木宏美、鉦田伸好、服部真一朗、中村太平、青木学、前田賢次、岡田誠治、満屋裕明. mCherry 可視化 HIV-1 を用いた HIV-1 体内播種早期ダイナミクスの検討: 2. 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、グランドプリンスホテル高輪、東京、2010 年 11 月 24-26 日
 26. 山岸誠、三宅在子、中野和民、片野晴隆、岡田誠治、渡邊敏樹. エイズ関連悪性リンパ腫における miRNA の発現異常とシグナル伝達系に与える影響. 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、グランドプリンスホテル高輪、東京、2010 年 11 月 24-26 日
 27. 服部真一朗、淵上典子、鈴伸也、岡田誠治. HIV-1 感染における制御性 T 細胞の動態解析. 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、グランドプリンスホテル高輪、東京、2010 年 11 月 24-26 日
 28. 岡田誠治. 本邦における悪性リンパ腫の現状と課題. 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、グランドプリンスホテル高輪、東京、2010 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 (ベンダムスチン、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
永井宏和	低悪性度 B 細胞性リンパ腫の治療 (濾胞性リンパ腫、MALT リンパ腫など)	木崎昌弘	白血病 リンパ腫 骨髄腫—今日の診断と治療 第4版	中外医学社	東京	2011	352-361
永井宏和	低悪性度非ホジキンリンパ腫	直江知樹	現場で役立つ血液腫瘍治療プロトコール集 改訂版	医薬ジャーナル	大阪	2011	102-123
照井康仁	副作用対策におけるチーム医療の意義	弦間昭彦編集	分子標的治療薬の副作用のマネジメント	南江堂	東京	2011	15- 22
照井康仁	CHAPTER6 悪性リンパ腫 —悪性リンパ腫 化学療法選択の原則—	監修 畠清彦	外来癌化学療法 クリニカルパス 実例集	メディカルレビュー社	東京	2011	180-184
照井康仁	CHAPTER7 白血病 —白血病 化学療法選択の原則—	監修 畠清彦	外来癌化学療法 クリニカルパス 実例集	メディカルレビュー社	東京	2011	204-205
照井康仁	CHAPTER8 多発性骨髄腫 —多発性骨髄腫 化学療法選択の原則—	監修 畠清彦	外来癌化学療法 クリニカルパス 実例集	メディカルレビュー社	東京	2011	221-222
渡邊俊樹	第1章3 腫瘍ウイルス (HTLV, HPV, EBV など)		がん生物学イラストレイテッド	羊土社	東京	2011	43-49

片野晴隆、佐多徹太郎	Kaposi 肉腫	浅田秀夫	ウイルス性皮膚疾患ハンドブック	中山書店	大阪	2011	145-149
片野晴隆、佐多徹太郎	Kaposi 肉腫以外の HIV-8 関連疾患	浅田秀夫	ウイルス性皮膚疾患ハンドブック	中山書店	大阪	2011	150-151
片野晴隆	伝染性単核球症	桂義元、河本宏、小安重夫、山本一彦	免疫の事典	朝倉書店	京都	2011	312
永井宏和	Hodgkin リンパ腫の治療	金倉譲	血液診療エキスパート 悪性リンパ腫	中外医学社	東京	2010	217-230
永井宏和	ホジキンリンパ腫	直江知樹、小澤敬也、中尾真二	血液疾患最新の治療 2011-2013	南江堂	東京	2010	224-227
永井宏和	54 歳女性、IPI high-intermediate のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫がある。移植を行うのがいいか。さてどうしよう？	押味和夫	造血器腫瘍治療 これは困ったぞ、どうしよう！2 版	中外医学社	東京	2010	171-174
永井宏和	Stage III の濾胞性リンパ腫で、R-CHOP 療法後に再発した。さてどうしよう？	押味和夫	造血器腫瘍治療 これは困ったぞ、どうしよう！2 版	中外医学社	東京	2010	184-188
永井宏和	PNP 阻害剤(フォロドシン)による T 細胞性リンパ腫の治療と開発状況	堀田知光	血液疾患における分子標的治療 ドラッグラグ解消に向けて 血液フロンティア別冊 20(S-1)	医薬ジャーナル社	大阪	2010	179-182
永井宏和	Follicular lymphoma, Grade 1, 2 に対するリツキサン単独を用いた治療のエビデンス。Advanced stage におけるリツキサン(リツキシマブ)は単独か併用か？	西條長宏	EBM がん化学療法・分子標的療法 2011-2012	中外医学社	東京	2010	497-502
萩原将太郎	AIDS HIV 感染と栄養障害	山東勤弥	NST のための臨床栄養ブックレット	文光堂	東京	2010	74-79
片野晴隆、佐多徹太郎	Primary effusion lymphoma 原発性滲出液リンパ腫	青笹克之	癌診療指針のための病理診断プラクティス リンパ球増殖疾患	中山書店	大阪	2010	125-130
味澤 篤	AIDS 関連悪性リンパ腫		血液診療エキスパート 悪性リンパ腫	中外医学社	東京	2010	297-300

雑誌

平成 24 年度

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