

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07148

研究課題名(和文)ピトロ実験とピボ実験の統合的理解によるEBウイルス関連上皮性腫瘍形成過程の解明

研究課題名(英文)Elucidation of EB virus-associated epithelial tumorigenesis by integrated understanding of in vitro and in vivo studies

研究代表者

吉山 裕規 (Yoshiyama, Hironori)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・教授

研究者番号：10253147

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：EMT化に続く癌細胞化には、DNA編集酵素などによる遺伝子異常の蓄積の関与が疑われた。これより、EBV感染が、上皮細胞を脱分化し癌幹細胞の形成に働く可能性を、複数の実験を組合わせて明らかにすることを考えた。本研究は、腫瘍細胞の培養実験と動物を用いた腫瘍発生モデルを組み合わせるというユニークなアイデアに基づいており、腫瘍形成の各ステップにおける遺伝子変化の追跡が可能である。腫瘍形成過程の分子的理解を深めることで、EBV関連上皮性腫瘍の予防と治療法の開発に役立てる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Epstein-Barr virusは、9割以上の人が感染するヘルペスウイルスの一種で、潜伏持続感染細胞が増殖することでEBVの増殖が行われる。感染細胞はEBV潜伏感染遺伝子が発する増殖刺激により分裂を重ね、腫瘍を形成する。上皮性腫瘍細胞は、単一の感染細胞が腫瘍細胞の起源であるにもかかわらず、腫瘍化機構の階層的、経時的な理解は不十分である。

申請者は、薬剤選択遺伝子を持つ組換えEBVを用いて、持続感染上皮細胞株を作製し、上皮細胞が、EBVに感染すると、上皮間葉転換することに気付いた。これより、EBV感染が、上皮細胞を脱分化し癌幹細胞の形成に働く可能性を、複数の実験を組合わせて明らかにする。

研究成果の概要(英文)：It was suspected that the accumulation of genetic abnormalities caused by DNA editing enzymes was involved in the formation of cancer cells following EMT. From this, we considered to clarify the possibility that EBV infection dedifferentiates epithelial cells and acts on the formation of cancer stem cells by combining multiple experiments.

研究分野：ウイルス学

キーワード：Epstein-Barr virus 上皮性腫瘍 上咽頭癌 口腔癌

1. 研究開始当初の背景

EBウイルス(EBV)はBリンパ球と上皮細胞に持続感染し、宿主細胞を腫瘍化する。EBV感染による非腫瘍性から腫瘍性への形質転換のモデルとして、初代Bリンパ球はEBVに感染すると、培養系で腫瘍性増殖を示し、リンパ芽球性リンパ細胞株を形成する、腫瘍形成モデルがある。ところが、上皮細胞の場合は、上皮性腫瘍細胞は、全ての細胞にEBVゲノムが存在し、単一の感染細胞が腫瘍細胞を形成することが明らかになっている(*Cell* 47; 883, 1986)にもかかわらず、初代上皮細胞を培養系で腫瘍化できたという例はない。すなわち、上皮細胞に関しては良い形質転換モデルがなかったため、腫瘍化の分子機構の詳細が不明であった。

それに対して、申請者は、薬剤選択マーカーを持つ組換えEBVを作製し、単層構築を形成する分化型の上皮細胞に感染させた。上皮細胞はEBVに持続感染し、細胞の初期の腫瘍性変化と言われる上皮間葉転換を起こした。さらに、非感染細胞は高細胞密度状態になると、増殖を止めるが、一方で、EBVに持続感染した上皮細胞は、単層構築を乱して増殖を続けた(図1)。

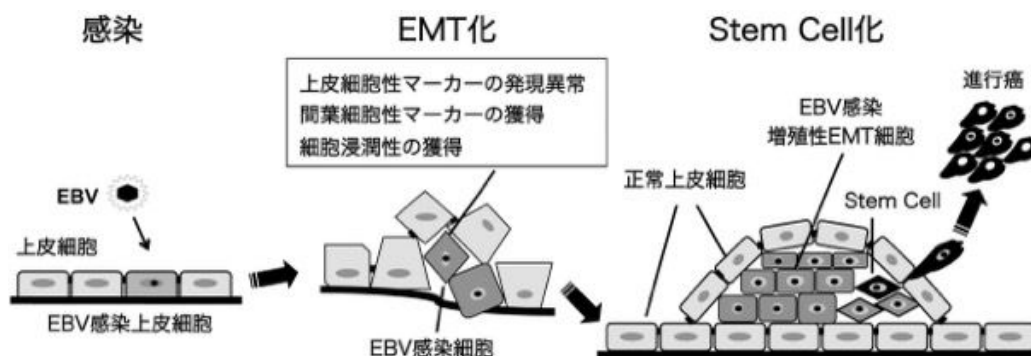


図1 EBV感染上皮細胞のEMT化とStem Cell化

加えて、EBVが感染することにより、上皮細胞ではDNA編集酵素が誘導されることも明らかになった。これにより、宿主DNAへ変異が導入され、発がんを導く可能性が考えられた。さらに、EBV持続感染上皮細胞をマウス腋窩へ移植すると、非感染細胞に比べて大きな腫瘍を形成した。

これらの結果を統合的に検証することで、EBVの長期持続感染が導く上皮性腫瘍形成の分子基盤を詳細にする研究を開始した。

2. 研究の目的

本研究の最大の目的はEBV感染による上皮性細胞の段階的腫瘍化過程の分子的理解である。EBVが上皮細胞に持続感染して発現するEBV遺伝子の働きで、上皮間葉転換(EMT)や宿主細胞の遺伝子異常が誘導され、癌幹細胞の形成に至ると考えた(図1, 図2)。

そのために、まず、EBV関連上皮性腫瘍の実験システムの構築を行う。EBVを保持した上咽頭癌細胞株を分離するか、あるいは、緑色蛍光タンパク質(GFP)とネオマイシン耐性遺伝子をゲノム上に持つ組換えEBVが持続感染した上皮性細胞を作成する。それらの細胞を用いて腫瘍悪性度の評価を行う。具体的には、細胞増殖速度の測定、細胞浸潤度の測定、アポトーシス抵抗性の測定、EMTのマーカー遺伝子の発現などを調べる。最終的には、マウスに移植して腫瘍を形成させ、継代により腫瘍形成性の強い細胞を選択し、sphere formation assay等を行い、癌幹細胞であることを確認する。

このように、本研究は、EBV関連上皮性腫瘍の腫瘍形成過程の分子的理解を深めることで、EBV関連上皮性腫瘍の予防と治療法の開発に役立てる。

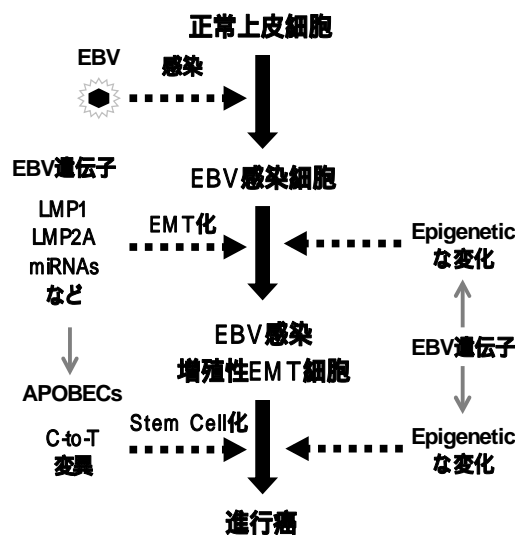


図2 EBV感染による段階的腫瘍化

3. 研究の方法

EBV関連上皮性腫瘍の病態を反映できる実験システムを構築する。初めに、EBV陰性上皮細胞株に、薬剤耐性遺伝子を持つ組換えEBVを感染させ、EBV陽性上皮細胞を作製する。次に、上咽頭癌由来初代細胞に、薬剤耐性遺伝子を持つ組換えEBVを感染させ、EBV陽性上咽頭癌細胞を

作製する。これらの EBV 陽性上皮細胞に対して、最終的に、免疫機能が高度に欠損したマウスを用いて、EBV 陰性と陽性の対の上皮細胞間で、細胞増殖性と腫瘍転移能を比較検討する。さらに、EBV 陰性と陽性の対の上皮細胞間で、*in vitro*と*in vivo*の実験の両方において、細胞遺伝子や micro RNA (miRNA)の発現を比較する。

1. EBV陰性上皮細胞株への薬剤耐性組換えEBVの感染

作成した細胞株で発現するEBV遺伝子を明らかにする。

2. 上咽頭癌由来初代細胞への薬剤耐性組換えEBVの感染

上咽頭癌からの初代細胞ではEBVが脱落することを報告した(*Sci Rep* 7(1): 17359, 2017)。そこで薬剤耐性組換えEBVを再感染させることで、EBV陽性上咽頭癌細胞を樹立する。

3. EBV感染に伴う細胞増殖性と腫瘍転移能の変化の解析

EBV 陰性と陽性の上皮細胞間で細胞増殖性が異なるか、アポトーシス体制が異なるかを調べる。また、Wound Healingアッセイ、Cell invasionアッセイ、Cell migrationアッセイも行い、EBV 陰性と陽性の上皮細胞間で比較する。

4. EBV感染に伴う細胞遺伝子やmiRNA発現変化の解析

EBV 陰性と陽性細胞のそれぞれに由来するmRNAを用いてArray解析を行い、EBV感染に伴って発現変動する細胞遺伝子を検索する。

5. EBV陽性上皮細胞を接種したマウスを用いた腫瘍形成モデルの作成

EBV 陰性と陽性細胞を、5百万個で6週令のNOD/SCIDマウスの腋窩に移植する。定期的に腫瘍径を測定する。細胞が生着し、腫瘍を形成した場合は、腫瘍から細胞を分離して50万個の細胞数で新しいマウスに継代する。これを繰り返し、癌幹細胞を分離する。

4. 研究成果

上皮細胞に対する EBV の感染効率は、ウイルス感染 B 細胞と上皮細胞を共培養することによって大幅に増幅されることが知られている。我々は、上皮細胞が分泌するトランスフォーミング成長因子 (TGF- β) がウイルス感染 B 細胞に対して働き、EBV の溶解感染サイクルを誘導し、ウイルスを供給することを示した(*Front Microbiol* 9; 984, 2018)。EBV に感染した上皮細胞は TGF- β をさらに産生し、EMT を進めることも示した。

次に、口腔扁平上皮癌の発生における EBV 感染の働きを研究するための *in vitro* モデルの作成を試みた。高分化の HSC1 細胞と低分化の SCC25 細胞が持続的に EBV に感染した。EBV に感染した HSC1 および SCC25 細胞の細胞あたりのウイルス コピー数は、それぞれ 2 および 5 と少なかった。EBV に感染した HSC1 細胞ではウイルスの複製増殖が認められたが、EBV 感染 SCC25 細胞ではウイルスの複製は観察されなかった。EBV 感染により、HSC1 細胞は増殖と遊走を活性化した。一方、EBV 感染は SCC25 細胞の移動を活性化したが、細胞増殖は活性化しなかった。結論として、EBV は扁平上皮細胞に感染し、潜伏感染を確立できるが、細胞増殖および EBV 複製の促進は、細胞分化の段階によって異なった (*Microorganisms* 8; 419, 2020)。

また、EBV は、BART microRNA (miRNA) をゲノムにコードしており、これらの miRNA は、上咽頭がん などの上皮性腫瘍で高発現している。BART miRNAs は、細胞の腫瘍化に働くことが知られていたが、なぜ上咽頭がん細胞で高発現するのかは不明だった。全長の遺伝子配列が決定された 6 つの EBV 株 の配列アラインメントを行ったところ、BART のプロモーター領域で単一ヌクレオチドの欠失が認められた。ルシフェラーゼ アッセイにより、この一塩基多型 (SNP) が BART プロモーター活性を有意に増加させることが示された。欠失だけでなく、同じ部位での塩基置換も BART プロモーター活性を増加させた。上咽頭がん由来の EBV ゲノムシーケンスを分析し、この SNP の頻度が 上咽頭がん の発生率と関連があることが明らかになった。この SNP が BART プロモーター活性を増強し、EBV 関連上皮悪性腫瘍の発症に寄与する可能性が示唆された(*Biochem Biophys Res Com* 520; 373, 2019)。

最後に、EBV 関連胃癌 で PD-L1 が機能しているのかは不明であった。そこで、3 つの EBV 関連胃癌細胞株を用いて、IFN- γ 刺激で PD-L1 の発現が増強されることを示した。EBV 関連胃癌細胞を IFN- γ 刺激し、T 細胞と共培養すると、T 細胞は G0/G1 停止し、増殖を中止した。PD-L1 の発現レベルは、JAK2 阻害剤、PI3K 阻害剤、および mTOR 阻害剤処理により低下した(*Gastric Cancer* 22; 486, 2019)。

これらのことより、応募者は EBV に持続感染することによる、上皮細胞の腫瘍化過程の一端を明らかにすることができた。今後、EBV 感染上皮細胞から癌幹細胞が生じるかを継続的に究明する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Yoshiyama Hironori, Ueda Keiji, Komano Jun, Iizasa Hisashi	4. 巻 2020
2. 論文標題 Infection-associated cancers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1~2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2020/4979131	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Heawchaiyaphum Chukkris, Iizasa Hisashi, Ekalakasananan Tipaya, Burassakarn Ati, Kiyono Tohru, Kanehiro Yuichi, Yoshiyama Hironori, Pientong Chamsai	4. 巻 8
2. 論文標題 Epstein-Barr virus infection of oral squamous cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 419~419
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/microorganisms8030419	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Sakata Kenichiro, Maeda Kojiro, Sakurai Nozomi, Liang Shanshang, Nakazawa Seitaro, Yanagihara Kazuyoshi, Kubo Takanori, Yoshiyama Hironori, Kitagawa Yoshimasa, Hamada Junichi, Iizasa Hisashi	4. 巻 40
2. 論文標題 ADAR2 regulates malignant behaviour of mesothelioma cells independent of RNA-editing activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1307~1314
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancer.14072	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 IIZASA Hisashi, Kim Hyoji, Kartika Andy Visi, Kanehiro Yuichi, Yoshiyama Hironori	4. 巻 11
2. 論文標題 Role of viral and host microRNAs in immune regulation of Epstein-Barr virus-associated diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 367~367
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2020.00367	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kim Hyoji, Burassakarn Ati, Kang Yuting, Iizasa Hisashi, Yoshiyama Hironori	4. 巻 520
2. 論文標題 A single nucleotide polymorphism in the BART promoter region of Epstein-Barr virus isolated from nasopharyngeal cancer cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 373 ~ 378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.10.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yanagi, Nishikawa, Shimokuri, Shuto, Takagi, Takagi, Kobayashi, Yamamoto, Miura, Yanai, Suehiro, Yamasaki, Yoshiyama, Sakaida	4. 巻 7
2. 論文標題 Clinicopathologic characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer over the past decade in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 305 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms7090305	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Liu Guangyan, Ma Xiancai, Wang Zhe, Wakae Koucho, Yuan Yaochang, He Zhangping, Yoshiyama Hironori, Iizasa Hisashi, Zhang Hui, Matsuda Mami, Sugiyama Ryuichi, Yuan Zhiyu, Muramatsu Masamichi, Li Linghua	4. 巻 294
2. 論文標題 Adenosine deaminase acting on RNA-1 (ADAR1) inhibits hepatitis B virus (HBV) replication by enhancing microRNA-122 processing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 14043 ~ 14054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.007970	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yanai Hideo, Iizasa Hisashi, Chihara Daisuke, Murakami Tomoyuki, Nishikawa Jun, Yoshiyama Hironori	4. 巻 7
2. 論文標題 Epstein-Barr virus detection using gastric biopsy specimens after rapid urease test for Helicobacter pylori	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endoscopy International Open	6. 最初と最後の頁 E431 ~ E432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-0859-7233	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nanbo Asuka, Ohashi Makoto, Yoshiyama Hironori, Ohba Yusuke	4. 巻 9
2. 論文標題 The role of tumor growth factor in cell-to-cell contact-mediated Epstein-Barr virus transmission	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 984 ~ 984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2018.00984	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishikawa Jun, Iizasa Hisashi, Yoshiyama Hironori, Shimokuri Kanami, Kobayashi Yuki, Sasaki Sho, Nakamura Munetaka, Yanai Hideo, Sakai Kohei, Suehiro Yutaka, Yamasaki Takahiro, Sakaida Isao	4. 巻 10
2. 論文標題 Clinical importance of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 167 ~ 167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers10060167	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanehiro Yuichi, Tomioka Haruaki, Pieters Jean, Tatano Yutaka, Kim Hyoji, Iizasa Hisashi, Yoshiyama Hironori	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of novel mycobacterial inhibitors against mycobacterial protein kinase G	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 1517 ~ 1517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2018.01517	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yua Fenggang, Lu Yanan, K Tay Joshua, Yoshiyam Hironori, Seng Loh Kwok	4. 巻 3
2. 論文標題 Establishment of EBV latency in nasopharyngeal tumor epithelial cells by in vivo cell-mediated transfer infection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15761/OHNS.1000174	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sasaki Sho, Nishikawa Jun, Sakai Kohei, Iizasa Hisashi, Yoshiyama Hironori, Yanagihara Masashi, Shuto Takuya, Shimokuri Kanami, Kanda Teru, Suehiro Yutaka, Yamasaki Takahiro, Sakaida Isao	4. 巻 21
2. 論文標題 EBV-associated gastric cancer evades T-cell immunity by PD-1/PD-L1 interactions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 ahead of print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-018-0880-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ichikawa Takaya, Okuno Yusuke, Sato Yoshitaka, Goshima Fumi, Yoshiyama Hironori, Kanda Teru, Kimura Hiroshi, Murata Takayuki	4. 巻 3
2. 論文標題 Regulation of EBV lifecycle and cell proliferation by Histone H3K27 methyltransferase, EZH2, in Akata cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 mSphere	6. 最初と最後の頁 e00478-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mSphere.00478-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Yoshiyama Hironori
2. 発表標題 Bacterial coinfection augments Epstein-Barr virus infection of gastric epithelial cells.
3. 学会等名 `Periodical Meeting`, Diabetes Metabolism Research Institute and the Department of Diabetes Complications, City of Hope (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiyama Hironori
2. 発表標題 Oncogenic properties of Epstein-Barr virus in epithelial infections.
3. 学会等名 `Development of Collaboration Meeting`, Indonesian Muslim University Medical Faculty (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiyama Hironori
2. 発表標題 Bacterial coinfection augments Epstein-Barr virus infection of gastric epithelial cells.
3. 学会等名 `International Medical Forum`, Ningxia Medical Faculty (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hisashi Iizasa, Yuting Kang, Hironori Yoshiyama
2. 発表標題 A single nucleotide polymorphism in the BART promoter region is characteristic of Epstein-Barr virus strain infected with nasopharyngeal cancer cells.
3. 学会等名 5th Rhinology Research Forum in Asia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiyama Hironori
2. 発表標題 Regulation of Epstein-Barr virus encoded microRNA in epithelial tumors.
3. 学会等名 U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program's 22nd International Conference On Emerging Infectious Diseases In The Pacific Rim (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kim H, Iizasa H, Kanehiro Y, Yoshiyama H
2. 発表標題 Regulation of EBV encoded BART miRNA by viral LMP 2A through host cell transcriptional activators.
3. 学会等名 The 44th Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chukkris Heawchaiyaphum, Tipaya Ekalaksananan, Hisashi Iizasa, Yuichi Kanehiro, Tohru Kiyono, Hironori Yoshiyama, Chamsai Pientong
2. 発表標題 Epstein-Barr virus promotes stemness of oral squamous cell carcinoma.
3. 学会等名 22nd European Society for Clinical Virology's Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hyoji Kim, Hisashi Iizasa, Yuting Kang, Norio Shimizu, Hironori Yoshiyama
2. 発表標題 BART transcripts expressed in EBV-positive NK/T lymphoma cells regulate inflammatory cytokine expression.
3. 学会等名 The 17th International Conference on Malignancies in HIV/AIDS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉山裕規
2. 発表標題 ヘルペスウイルス感染症の重症化とウイルスの病原因子、シンポジウム3「ヘルペスウイルス感染症～重症化とその要因～」
3. 学会等名 第50回日本小児感染症学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kanehiro Y, Kim H, Fekadu S, Iizasa H, Yoshiyama H
2. 発表標題 Epstein-Barr virus infection of epithelial cells causes mitochondrial DNA mutation
3. 学会等名 The 19th Royal Golden Jubilee Ph.D. Congress `Innovation Challenges toward Thailand 4.0` (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kim H, Iizasa H, Kanehiro Y, Yoshiyama H
2. 発表標題 LMP2A regulates BART miRNAs transcription by translational activation of ETS family genes
3. 学会等名 2018 International Conference on EBV and KSHV (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chukkris Heawchaiyaphum, Sintayehu Fekadu, Amrizal Muhtar, Hyoji Kim, 上野詩織、田中星奈、飯笹久、吉山裕規
2. 発表標題 EBウイルスワクチン開発のための口腔咽頭癌地域集積性の研究
3. 学会等名 平成30年度 海外学術調査フェスタ・ポスター発表
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chukkris Heawchaiyaphum, Tipaya Ekalaksananan, Hisashi Iizasa, Yuichi Kanehiro, Tohru Kiyono, Hironori Yoshiyama, Chamsai Pientong
2. 発表標題 Biological properties of Epstein-Barr virus positive oral squamous cell carcinoma cell lines
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hyoji Kim, 飯笹久、金廣優一、清水則夫、吉山裕規
2. 発表標題 Transcriptional activation of Epstein-Barr virus encoded BART miRNAs in NK/T lymphomas
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 小熊 恵二、堀田 博、若宮 伸隆	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 474
3. 書名 シンプル微生物学 (改訂第6版)	

1. 著者名 中込 治	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 676
3. 書名 標準微生物学 第13版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

島根大学医学部微生物講座 http://yoshiyama-lab.org 島根大学医学部微生物学講座 https://yoshiyama-lab.org/en/

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------

タイ	Khon Kaen University			
中国	Ningxia Medical University	Dalian University		
タイ	Department of Microbiology	Faculty of Medicine	Khon Kaen University	