

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09184

研究課題名（和文）EBウイルス陽性胃がんの術前診断法確立と病因ウイルス株解明

研究課題名（英文）Development of preoperative diagnostic strategies of Epstein-Barr virus-positive gastric cancers and characterization of pathogenic viral strains

研究代表者

神田 輝（Kanda, Teru）

東北医科薬科大学・医学部・教授

研究者番号：50333472

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、計12症例の新鮮胃がん手術検体に対して、コンディショナルリプログラミング法を用いた初代培養を試み、うち5例について少なくとも短期間の初代培養に成功した。1例はEBウイルス陽性胃がんの3重がん症例であったが、長期継代は不成功に終わった。1例の胎児消化管類似がん症例由来の細胞は、コンディショナルリプログラミング法のみでは細胞増殖は途中で増殖を停止したが、変異型CDK4およびサイクリンD1を発現させることで長期継代可能であった。また経験のある病理診断医のもとで、リンパ球浸潤の強い生検標本を用いてEBER-ISHを行うことで、EBウイルス陽性胃がんを術前診断できることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

患者腫瘍組織移植モデル（Patient-derived xenografts）の重要性が高まりつつある中で、臨床検体由来の細胞株を迅速に確立できる方法の開発も望まれている。本研究により、コンディショナルリプログラミング法は短期間の初代培養には有効であるが、長期間の培養を行うには他の方法との組み合わせが必要であることを明らかにした。またEBウイルス陽性胃がんの術前診断が可能であることも明らかにした。EBウイルス胃がんは免疫チェックポイント阻害薬が奏功しやすいという報告がある。したがって術前診断を行うことで治療法の選択肢が手術以外に広がることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we attempted to cultivate cells derived from 12 cases of fresh gastric cancer surgical specimens using a conditional reprogramming method. We experienced five cases of successful short-term cultivation. For example, cells derived from a case of triple Epstein-Barr virus-positive cancers proliferated for a short term, but long-term passaging was unsuccessful. Cells derived from a case of adenocarcinoma with enteroblastic differentiation also stopped proliferation after short-term cultivation, but they became capable of proliferating indefinitely by expressing mutant CDK4 and cyclin D1. We also found that, with experienced pathologists, it is possible to diagnose Epstein-Barr virus-positive gastric cancers preoperatively by performing EBER-ISH using biopsy specimens with intense lymphocyte infiltration.

研究分野：ウイルス学

キーワード：胃がん 胎児消化管類似がん 初代培養 コンディショナルリプログラミング 生検 EBER-ISH 術前診断

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

EBウイルス(Epstein-Barr virus)は、健常人の大多数に無症候感染しているが、一方でB細胞リンパ腫、NK/T細胞リンパ腫、上咽頭がん、胃がんなど様々な腫瘍発生に関与するヒト腫瘍ウイルスである。胃がんの約9%を占めるEBウイルス陽性胃がんは、EBウイルスが潜伏感染した胃上皮細胞から発生する。発生部位は胃体上部に多く、病理組織学的に著明なリンパ球浸潤を示す。確定診断は、手術摘出標本において、がん細胞内にウイルスRNA分子(EBER)が発現していることをEBER-ISH (in situ hybridization)法により検出することで行われる。EBウイルス陽性胃がん細胞はPD-L1分子を高発現し(The Cancer Genome Atlas Research Network, Nature, 513:202, 2014)、PD-1/PD-L1分子による免疫チェックポイント機構を発動して宿主免疫の攻撃から逃れる。最近、抗PD-1抗体による免疫チェックポイント阻害療法の奏功例にEBウイルス陽性胃がんが含まれることが報告された(Kim ST et al, Nature Med 24:1449-1458, 2018)。すなわちEBウイルス陽性胃がんの診断は治療選択に直結することが明らかになった。

近年はEBウイルス株の地域、個体による多様性が着目されつつある。その中で、「がん」の原因となる特殊な「病因ウイルス株」の存在も想定されている。われわれは、EBウイルス陽性胃がん細胞株(韓国由来、SNU719株およびYCCEL1株)からEBウイルス株二株の全長ウイルスゲノムDNAをBAC(bacterial artificial chromosome)ベクターにクローン化して、全長ウイルスゲノム塩基配列を決定した(文献1)。その結果、これら二株のEBウイルス株は同じ東アジア系統に属するが、明らかに異なるウイルス株であることを明らかにした。現在に至るまで、EBウイルス陽性胃がん細胞株からの全長ウイルスゲノムDNAの単離は、われわれの報告が唯一である。一方、新鮮胃がん組織からEBウイルスゲノムDNAを単離・クローン化した報告はない。

2. 研究の目的

本研究では、初期目標として二つの目標を設定した。第一に、EBウイルス陽性胃がんの術前診断法を確立すること、第二に新鮮胃がん組織からEBウイルス陽性細胞を長期培養することである。これらの目標を達成した上での最終目標として、新鮮がん組織に感染したEBウイルス株のウイルスゲノムDNAの単離および解析をめざして研究を行った。

3. 研究の方法

(1) 新鮮胃がん・胃食道接合部がん組織の初代培養

東北医科薬科大学病院倫理委員会において承認を受けた研究計画にしたがって、新鮮胃がん・胃食道接合部がん手術標本から病変部の小切片を採取した。採取は病理診断科担当の立ち合いのもと、後の永久標本作成を妨げないよう細心の注意を払って行った。採取した小切片は直ちに細切し、Liberase TH (Roche 5401151001)の処理によりsingle cell suspensionとして、Rho kinase 阻害薬入りのメディアウムに再懸濁した。メディアウムの成分は既報告のコンディショナルリプログラミング法(Georgetown法、文献2)に従った。フィーダー細胞として放射線照射あるいはMitomycin Cにより不活化処理したSwiss 3T3細胞を用いて培養を行った。術後の永久標本においてリンパ球浸潤が強く認められ、EBウイルス陽性胃がんが疑われた場合は、永久標本を用いたEBER-ISHを実施してEBウイルス感染の有無を判定した。

(2) EBER-ISH法の生検検体への最適化

胃がん手術後の永久標本(パラフィン包埋切片)を用いたEBER-ISHの手技は既に確立済みである。一方、EBウイルス陽性胃がんを術前診断するためには、生検検体のパラフィン包埋標本を用いたEBER-ISHを実施する必要がある。そこで現有のEBウイルス陽性胃がん確定診断症例について、永久標本および生検検体を用いてEBER-ISH法の最適化を行った。また胃がんの術前症例で、生検標本において強いリンパ球浸潤が認められる症例について、生検検体を用いたEBER-ISHを実施して、EBウイルス感染の有無を判定した。

(3) 胃がん由来細胞の株化方法の改良

新鮮胃がん組織をGeorgetown法で培養した結果、継代が進むと例外なく細胞が増殖不良となるようになった。そこで変異CDK4およびサイクリンDを強制発現する方法(文献3)により細胞増殖能が回復するか調べた。

4. 研究成果

(1) 新鮮胃がん組織の初代培養

初代培養を実施した計 12 症例の内訳を表 1 に示す。症例 1～4 は培養開始直後に細菌のコンタミネーションが発生した。そこで培地に primocin (100 μ g/ml) を添加したところ、その後の症例ではコンタミネーションは一度も起こらなかった。一定期間初代培養細胞を継代した 6 例のうち、2 例について以下に詳述する。

症例	病変部位 肉眼型分類	組織型	培養結果
1-4			× コンタミネーション
5	胃体上部1型	tub2 (中分化)	○
6	幽門輪直前全周性2型	tub2 (中分化) > por2 (非充実性低分化)	×
7	胃体中部-幽門前庭部半周性3型	tub2 (中分化)	○
8	噴門部2型 (残胃がん)	pap (乳頭腺がん)	×
9	胃体部-幽門部全周性4型	tub1 (低分化)	×
10	食道下部垂全周性1型	adenocarcinoma with enteroblastic differentiation (胎児消化管類似がん)	○
11	①胃体上部前壁2型、②後壁2型 ③胃体中部IIC型 (3重がん)	①por2 (非充実性低分化) ②tub2 ③tub2	○
12	下部食道粘膜下腫瘍	lymphoepithelioma-like Ca	○

表 1. 初代培養を行った症例の内訳と培養結果

症例 10 は術後の永久標本で胎児消化管類似がん (adenocarcinoma with enteroblastic differentiation) と診断された症例である。HE 染色で淡明な細胞質を有する異型円柱上皮細胞が管状腺管形成性に浸潤増殖していた。がん細胞はがん胎児性抗原 Gypican-3 陽性、Spalt-like (SALL) gene family の SALL4 陽性、AFP はごく一部の細胞が陽性、PAS 染色でグリコーゲン陽性であった。症例 10 から得られた増殖細胞の明視野像を [図 1](#) に示す。細胞は約 1 か月間にわたり、フィーダー細胞非依存性の敷石状増殖を示した。免疫組織染色を行った結果、増殖細胞は上皮細胞マーカー (MNF116, AE1/AE3, EMA) がいずれも陽性であり、vimentin は弱陽性であった。一方、コントロールとして用いた線維芽細胞 MRC-5 は上皮細胞マーカー陰性、vimentin 強陽性であった。胎児性がんマーカーを調べた結果、GPC3 および SALL4 は弱陽性、AFP は強陽性であったことから、元の組織中に存在していた AFP 陽性細胞が選択されて増殖した可能性が考えられた。

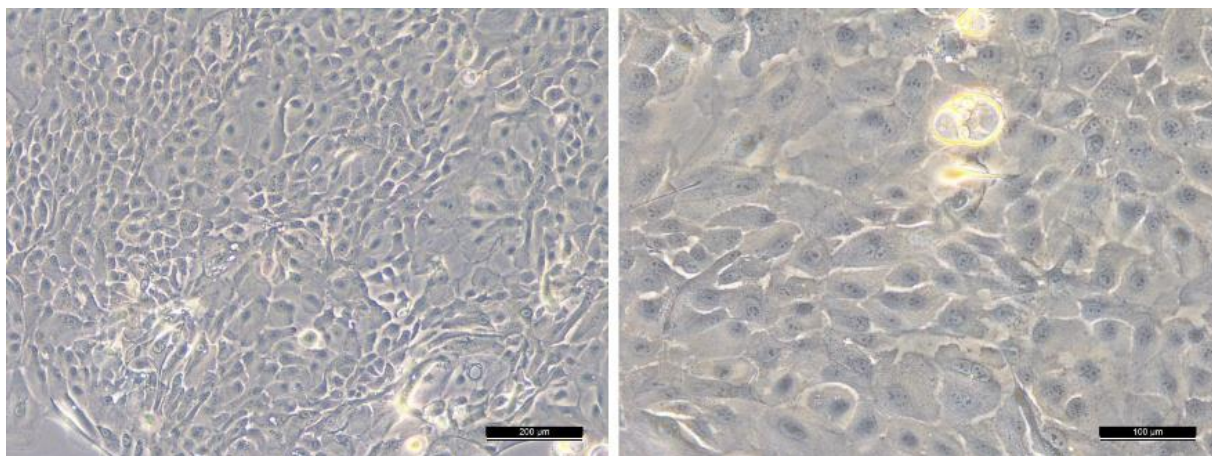


図 1. 増殖中の初代培養細胞の明視野観察像

症例 11 は、術後の永久標本で胃体上部に発生した 3 重がんであることが判明した。3ヶ所の病変部について、それぞれ EBER-ISH を施行したところ、いずれも EBER 陽性であった (図 2)。

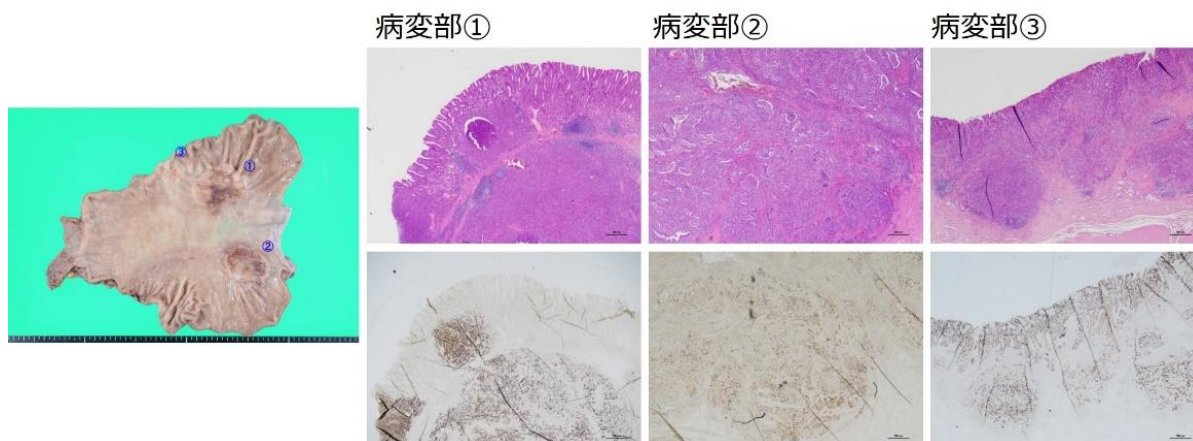


図 2. 胃体上部 EB ウイルス 3 重がん (症例 11) の肉眼所見 (左) および組織所見。3ヶ所の病変部について、HE 染色 (右上) と EBER-ISH (右下) を示す。

このうち病変部①から採取した細胞を培養したところ、約二週間増殖する細胞が得られた。蛍光免疫染色法により EB ウイルス核抗原 (EBV nuclear antigen, EBNA) の発現を確認した。さらに細胞の一部から DNA を精製し、二組の EB ウイルス特異的プライマーを用いて PCR を行ったところ、増幅バンドが出現した (図 3)。以上より、この細胞は EB ウイルス陽性がん細胞が増殖したものであると考えられた。しかしながらこの細胞はその後増殖を停止した。

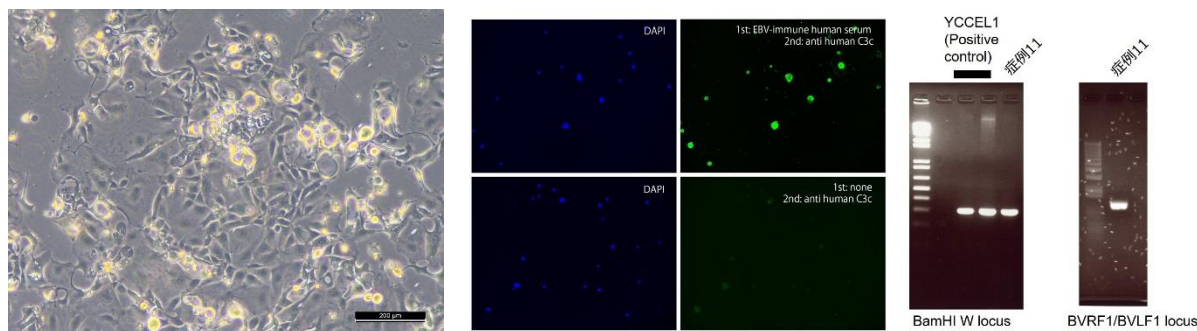


図 3. EB ウイルス陽性胃がん (症例 11) から得られた培養細胞の明視野像 (左)、EBNA 染色像 (中)、PCR 結果 (右) を示す。

(2) EBER-ISH 法の生検検体への最適化

EBER-ISH 法を EB ウイルス陽性胃がんの術前診断に使えるかどうかを調べた。リンパ球浸潤が強く認められる胃がん生検標本について、病理診断科に依頼して未染色標本を作製し、EBER-ISH 法を実施した。その結果、術前に採取した生検標本 1 例で EB ウイルス陽性であった。しかしながらこの症例はハイリスク症例であったため、他院へ転院となり、手術標本を得ることはできなかった。

(3) 胃がん由来細胞の株化方法の改良

Georgetown 法で短期間の初代培養に成功した 5 症例由来の細胞は、いずれも継代を繰り返すうちに徐々に扁平化細胞が優勢となり、ついには増殖を停止するに至った。こうした増殖停止を乗り越えた長期培養を達成するため、変異型 CDK4 (CDK4^{R24C})、およびサイクリン D1 の高発現を試みた。症例 10 (胎児消化管類似がん) 由来の細胞にたいして、変異型 CDK4 およびサイクリン D1 をそれぞれ単独に、あるいは組み合わせて発現し、その後の経時的な細胞数の推移を調べた。

その結果、変異型 CDK4 あるいはサイクリン D1 をそれぞれ単独で発現させた場合と比べて、両者を同時に発現した細胞が最も優れた増殖効率を示すことが明らかになった。変異型 CDK4/サイクリン D1 発現細胞の倍加時間は約 45 時間であった (図 4、左)。

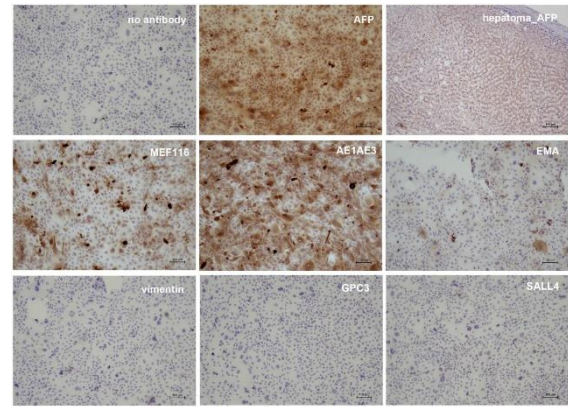


図4. 変異型CDK4/サイクリンD1を外来性に発現させた胎児消化管類似がん細胞の増殖曲線(左)、AFPおよび上皮細胞マーカーの発現(右)

変異型CDK4/サイクリンD1発現細胞が親細胞の形質を維持しているかどうかを免疫染色法により調べた。その結果、変異型CDK4/サイクリンD1発現細胞は、AFP強陽性、上皮細胞マーカー(MEF116, AE1AE3, EMA)陽性、vimentin, GPC3, SALL4弱陽性であり、親細胞の形質を保持していることが確認された(図4、右)。

CDK4/サイクリンD1発現による細胞増殖増強効果が確認できたため、この方法を症例11のEBウイルス陽性胃癌細胞に適用した。しかしながら、EBウイルス陽性胃癌細胞については、細胞増殖増強効果を確認できなかった。

—考察—

本研究により、経験のある病理診断医がリンパ球浸潤の強い生検組織に遭遇した際に、生検標本を用いてEBER-ISHを行うことで、EBウイルス陽性胃癌を術前診断できることを見出した。

一方で、胃癌細胞の初代培養法については、初代培養法の選択が課題として残った。本研究ではGeorgetown法として知られるコンディショナルリプログラミング法を用いたが、長期継代細胞は得られなかった。この方法で使用するメジウムの最適化は、培養を開始する時点での細胞数が少ないため困難である。本研究では、Georgetown法による短期培養を行った細胞に変異型CDK4/サイクリンD1を発現させることで、細胞の長期継代が可能であることを見出した。一方、EBウイルス陽性胃癌細胞にも同様の方法の適用したが、増殖がほぼ停止していた時点での適用となったこともあり、細胞増殖は回復しなかった。残り3例の胃癌細胞初代培養細胞の凍結ストックを現有しているので、今後、これらの細胞を用いてさらなる検討を行う予定である。

参考文献

1. Kanda T, Furuse Y, Oshitani H, Kiyono T. Highly Efficient CRISPR/Cas9-Mediated Cloning and Functional Characterization of Gastric Cancer-Derived Epstein-Barr Virus Strains. *J Virol*, 90: 4383-4393, 2016.
2. Liu X, Ory V, Chapman S, Yuan H, Albanese C, Kallakury B, Timofeeva OA, Nealon C, Dakic A, Simic V, Haddad BR, Rhim JS, Dritschilo A, Riegel A, McBride A, Schlegel R. ROCK inhibitor and feeder cells induce the conditional reprogramming of epithelial cells. *Am J Pathol*, 180: 599-607, 2012.
3. Fukuda T, Eitsuka T, Donai K, Kurita M, Saito T, Okamoto H, Kinoshita K, Katayama M, Nitto H, Uchida T, Onuma M, Sone H, Inoue-Murayama M, Kiyono T. Expression of human mutant cyclin dependent kinase 4, Cyclin D and telomerase extends the life span but does not immortalize fibroblasts derived from loggerhead sea turtle (*Caretta caretta*). *Sci Rep*, 8: 9229, 2018.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Wongiwat Wiyada, Fournier Benjamin, Bassano Irene, Bayoumy Amr, Elgueta Karstegl Claudio, Styles Christine, Bridges Ray, Lenoir Christelle, BoutBoul David, Moshous Despina, Neven Benedicte, Kanda Teru, Morgan Rhys G., White Robert E., Latour Sylvain, Farrell Paul J.	4. 巻 96
2. 論文標題 Epstein-Barr Virus Genome Deletions in Epstein-Barr Virus-Positive T/NK Cell Lymphoproliferative Diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e00394-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/jvi.00394-22	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 Abe H, Kunita A, Otake Y, Kanda T, Kaneda A, Ushiku T, Fukayama M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Virus-host interactions in carcinogenesis of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: Potential roles of lost ARID1A expression in its early stage.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0256440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0256440	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 Okabe Atsushi, Huang Kie Kyon, Matsusaka Keisuke, Fukuyo Masaki, Xing Manjie, Ong Xuewen, Hoshii Takayuki, Usui Genki, Seki Motoaki, Mano Yasunobu, Rahmutulla Bahityar, Kanda Teru, Suzuki Takayoshi, Rha Sun Young, Ushiku Tetsuo, Fukayama Masashi, Tan Patrick, Kaneda Atsushi	4. 巻 52
2. 論文標題 Cross-species chromatin interactions drive transcriptional rewiring in Epstein-Barr virus-positive gastric adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 919 ~ 930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-020-0665-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yajima Misako, Kakuta Risako, Saito Yutaro, Kitaya Shiori, Toyoda Atsushi, Ikuta Kazufumi, Yasuda Jun, Ohta Nobuo, Kanda Teru	4. 巻 102
2. 論文標題 A global phylogenetic analysis of Japanese tonsil-derived Epstein-Barr virus strains using viral whole-genome cloning and long-read sequencing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of General Virology	6. 最初と最後の頁 Epub ahead
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/jgv.0.001549	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanagi Yusuke, Okuno Yusuke, Narita Yohei, Masud H.M. Abdullah Al, Watanabe Takahiro, Sato Yoshitaka, Kanda Teru, Kimura Hiroshi, Murata Takayuki	4. 巻 557
2. 論文標題 RNAseq analysis identifies involvement of EBNA2 in PD-L1 induction during Epstein-Barr virus infection of primary B cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virology	6. 最初と最後の頁 44 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virol.2021.02.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto Atsuko, Yamashita Yoriko, Kanda Teru, Murata Takayuki, Tsurumi Tatsuya	4. 巻 14
2. 論文標題 Epstein-Barr virus genome packaging factors accumulate in BMRF1-cores within viral replication compartments	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0222519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0222519	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 Yajima Misako, Miyata Mamiko, Ikuta Kazufumi, Hasegawa Yasuhisa, Oneyama Chitose, Kanda Teru	4. 巻 7
2. 論文標題 Efficient Epstein-Barr Virus Progeny Production Mediated by Cancer-Derived LMP1 and Virally-Encoded microRNAs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 119 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms7050119	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 Nakayama Atsuhito, Abe Hiroyuki, Kunita Akiko, Saito Ruri, Kanda Teru, Yamashita Hiroharu, Seto Yasuyuki, Ishikawa Shumpei, Fukayama Masashi	4. 巻 14
2. 論文標題 Viral loads correlate with upregulation of PD-L1 and worse patient prognosis in Epstein-Barr Virus-associated gastric carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0211358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0211358	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 Kanda Teru, Yajima Misako, Ikuta Kazufumi	4. 巻 110
2. 論文標題 Epstein Barr virus strain variation and cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1132 ~ 1139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13954	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16件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 神田輝、北村大志
2. 発表標題 EBV複製細胞におけるhost-shutoffとRNAポリメラーゼIIの機能修飾
3. 学会等名 第81回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神田輝、北村大志、生田和史、清野透
2. 発表標題 改変コンディショナルリプログラミング法によるEBウイルス陽性胃がん細胞株化の試み
3. 学会等名 第69回 日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Misako Yajima, Atsushi Toyoda, Kazufumi Ikuta, Nobuo Ohta, Kazuhiro Murakami, Teru Kanda
2. 発表標題 Characterization of asymptotically infected Epstein-Barr virus strains in Japan
3. 学会等名 12th AACR-JCA Joint Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神田輝
2. 発表標題 ヒト検体由来胃癌細胞のコンディショナルリプログラミング法による長期継代培養
3. 学会等名 第94回 日本生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神田輝
2. 発表標題 コンディショナルリプログラミング法による胃癌由来初代培養細胞株の樹立
3. 学会等名 第79回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神田輝
2. 発表標題 ヒト検体由来EBウイルス陽性胃癌細胞のコンディショナルリプログラミング法による長期継代培養
3. 学会等名 第68回 日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Teru Kanda
2. 発表標題 Phylogenetic analyses of asymptotically infected EBV strains derived from Japanese tonsillar tissues in comparison with worldwide non-tumor-derived EBV strains
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神田 輝
2. 発表標題 グローバル系統解析における日本人EBウイルス臨床株の位置
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神田 輝
2. 発表標題 日本人扁桃組織由来EBウイルス株の全ウイルスゲノム塩基配列決定、および世界における系統学的位置
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神田 輝
2. 発表標題 グローバル系統解析における日本人EBウイルス臨床株の位置
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢島美彩子、生田和史、神田輝
2. 発表標題 日本人由来「無症候感染EBウイルス株」のクローニング
3. 学会等名 第33回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神田輝
2. 発表標題 日本人扁桃組織由来EBウイルス臨床株の解析
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神田輝
2. 発表標題 桃組織由来EBウイルス臨床株のクローニングと塩基配列解析
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢島美彩子、生田和史、神田輝
2. 発表標題 Whole genome cloning of Epstein-Barr virus strains from asymptotically-infected individuals
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神田輝、矢島美彩子、生田和史
2. 発表標題 ゲノム編集技術を応用したヒト扁桃組織由来EBウイルス臨床株の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teru Kanda
2. 発表標題 Characterization of Epstein-Barr virus strains derived from cancer and tonsillar cells using a genome editing technology
3. 学会等名 第22回汎太平洋新興・再興感染症国際会議（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 柳井 秀雄、西川 潤、吉山 裕規	4. 発行年 2022年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 136
3. 書名 EBウイルス関連胃癌 改訂第2版	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 巨大環状ウイルスゲノムDNAの単離方法	発明者 神田 輝	権利者 愛知県
産業財産権の種類、番号 特許、第6761946号	取得年 2020年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

<p>東北医科薬科大学医学部・微生物学教室（神田研究室） https://tmpukandalab.com/ （プレスリリース）日本人に感染しているEBウイルスが、他のアジア地域のEBウイルスと異なることを発見 https://www.tohoku-mpu.ac.jp/university/info-university/37560/</p>
--

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
研究分担者	柴田 近 (Shibata Chikashi) (30270804)	東北医科薬科大学・医学部・教授 (31305)	
研究分担者	中野 徹 (Nakano Toru) (50451571)	東北医科薬科大学・医学部・准教授 (31305)	
研究分担者	木村 俊一 (Kimura Shunichi) (90816422)	地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城県立がんセンター (研究所)・発がん制御研究部・特任研究員 (81303)	

	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
研究協力者	村上 一宏 (Murakami Kazuhiro)		
研究協力者	村上 圭吾 (Murakami Keigo)		
研究協力者	清野 透 (Kiyono Tohru)		

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

英国	Imperial College London			
----	-------------------------	--	--	--