

機関番号：10107

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20390438

研究課題名（和文）鼻性NK/T細胞リンパ腫におけるEBウイルス標的療法に向けた基礎的研究

研究課題名（英文）Fundamental investigation aimed at EB virus-targeted therapy for nasal NK/T-cell lymphoma.

研究代表者

原 淵 保明（HARABUCHI YASUAKI）

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：80208686

研究成果の概要（和文）：

鼻性NK/T細胞リンパ腫は非常に予後が悪いEBV発癌リンパ腫である。今回はケモカインに着目し、IP-10 (Interferon gamma-induced protein-10)産生がEBV陽性腫瘍株にて亢進していること、そのIP-10がオートクラインにて細胞浸潤能を増強させることを見いだした。さらにIP-10により引き寄せられた単球が、膜型IL-15を介して腫瘍細胞に接着しその増殖やLMP1発現増強を促すことを見いだした。さらに、EBVにて制御されるCD70、LFA-1についても検討を進めている。臨床面では浅側頭動脈動注・放射線同時併用療法を行い、血清EBV-DNA数にてその効果を検討している。現在までに9症例に行っているが、全例において寛解が認められている。

研究成果の概要（英文）：

Nasal NK/T cell lymphoma is Epstein-Barr virus(EBV)-related and poor prognosis malignancy. In this study, we found that chemokine IP-10 (Interferon gamma-induced protein-10) was produced by EBV positive Nasal NK/T cell lymphoma cell lines, and the IP-10 enhanced invasive potential of the cells in autocrine manner. Moreover, we revealed that monocytes attracted by IP-10 enhanced proliferation and LMP-1 expression of the cells by cell-contact manner via membrane-bound IL-15. Currently, we are studying about CD70 and LFA-1, which can be regulated by EBV. On clinical studies, we are trying arterial infusion chemotherapy from superficial temporal artery in combination with radiotherapy for early stage nasal NK/T-cell lymphoma. Effect of the treatments was evaluated by serum EBV-DNA copy number, as well as local findings, CT, and MRI. All of 9 patients treated by this approach were in complete remission, and no sign of relapse has seen in the patients.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2009年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2010年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
総計	11,200,000	3,360,000	14,560,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：鼻性NK/T細胞リンパ腫、Epstein-Barr virus、LMP1 (latent membrane protein 1) IP-10 (Interferon gamma-induced protein-10)、monocytes、浅側頭動脈動注・放射線同時併用療法

1. 研究開始当初の背景

鼻性 NK/T 細胞リンパ腫は、顔面正中部である鼻腔や咽頭に初発し、急速に進行する壊死性肉芽腫性病変を主体とする T または NK 細胞由来の悪性リンパ腫である。病理組織上ほとんどが壊死組織や炎症細胞浸潤の所見で腫瘍細胞が確認しにくいことから診断は困難であり、既存の治療法に抵抗性を示すため予後が極めて不良である。これまで研究代表者の原渕らは、病態が不明であった本腫瘍に対して、本リンパ腫細胞に EB ウイルス (EBV) が感染していることを報告し (1)、本リンパ腫と EB ウイルスとの関連性を世界に先かぎって報告した。その後、本研究グループでは EB ウイルス陽性の本腫瘍株 (SNK6) と EB ウイルス陰性 NK 細胞株でのマイクロアレイによる包括的遺伝子解析により発現に大きな差が認められた IL-9 がオートクライン的にその細胞増殖に関わっていること (2)、同じく本腫瘍株にて発現の認められる EB ウイルス膜蛋白 (latent membrane protein 1 : LMP1) が IL-2 受容体の一部を形成する CD25 の発現を亢進させ IL-2 の感受性を高めていること (3)、また腫瘍に発現している LMP1 や LMP2A の塩基配列が最も抗原提示し得る HLA-A2 拘束性 CTL エピトープ部にて遺伝子変異を起こしていること (4, 5) を報告し、本疾患の発症に EB ウイルスが深く関連していることを証明してきた。また臨床的にも患者血清において EB ウイルス DNA 量が非常に鋭敏に病勢を反映し、その再発や予後を予測する有用な腫瘍マーカーとなり得ることを報告した (6)。本疾患はアジアに好発する地域特異性があり、そのため本邦における研究は極めて有利であり、加えて我々は本疾患に対して以前より上述した基礎および臨床両側面から研究を継続して行っており、そのため一施設としては症例数を数多く有している。さらに、EB ウイルス関連疾患の中には EB ウイルスを標的とした診断、治療に関する報告は散見されるが、本疾患に関する研究は我々の報告を除いて皆無に等しい。

2. 研究の目的

本研究は、上述したこれまでの研究を進展させ以下の検討を行う。本疾患の特徴である EB ウイルスがどの様に本リンパ腫の腫瘍形成、増殖に関与するのか、その特性を多面的に解析し、その特性に基づいた新たな診断法・治療法を開発することを目的とする

3. 研究の方法

1) EB ウイルス学的基礎的研究

①プロテインアレイによるサイトカイン、ケモカインの発現解析

EB ウイルス陽性、陰性 NK 細胞株においてケモカイン、サイトカインプロテインアレイ (RayBio Human Antibody Array) にて蛋白レベルにて EBV 陽性、陰性細胞株の発現差を検討、候補ケモカインを同定する。候補ケモカインそれぞれにおいて、培養上清の ELISA にてそれぞれ発現差を確認する。それと同様に受容体の発現においてもフローサイトメトリーなどでその発現を検討する。次にオートクラインでの候補サイトカイン、ケモカインの作用を検討するため、刺激、中和抗体などの存在下で培養を行い、MTS アッセイ、フローサイトメトリー、細胞カウント法などで細胞増殖能やアポトーシス抑制能を、インベーションアッセイにて細胞遊走能を検討する。さらに in vivo での発現を検討するために、生検組織、患者血清にて免疫染色、RT-PCR、ELISA などを行いその発現を検討する。

②周囲炎症細胞の寄与

本リンパ腫の病理学的特徴として多数の炎症細胞が腫瘍細胞と混在し、腫瘍塊を形成しないことが挙げられる。その炎症細胞の多くは顆粒球や単球である。それらの腫瘍細胞に対する役割を検討するため、健常者の末梢血単核球より CD33 陽性顆粒球や CD14 陽性単球を磁気ビーズ法にて分離、鼻性 NK/T 細胞リンパ腫細胞株と共培養を行なう。その後生腫瘍細胞数を色素排除法によりカウントし増殖能を、ウエスタンブロット法により LMP1 の発現を検討する。さらにトランスウェルアッセイによりそれらの発現が液性因子によるものか、細胞接着によるものか検討し、最後に候補となる因子を阻害抗体にてブロッキングし、それらの発現亢進が減少するかどうか検討する。

③LFA-1、ICAM1 の発現、機能解析

CD25 と同様に接着因子である ICAM1 も本腫瘍細胞株において LMP1 により発現が亢進することが当科での検討にて明らかとなっている (3)。よってそのリガンドである LFA-1 の細胞表面上の発現をフローサイトメトリーにて検討する。また可溶性 ICAM1 を培養上清の ELISA にて検討する。次に LFA-1 と ICAM1 を発現している細胞株において、ブロッキング抗体存在下で培養し、細胞増殖能、アポトーシス抑制能を測定し、オートクラインでの作用について検討する。また、in vivo での発現を検討するために、生検組織にて免疫染色、RT-PCR などを行いその発現を検討する。さらに現在皮膚科疾患で注目されているエファリズマブと言う治療薬が、LFA-1 抗体であり、その抗体により細胞増殖抑制効果が得られるかどうか検討を行う。

④CD70 の検討

以前のマイクロアレイの結果、EBV 陽性 NK

細胞株で過剰発現している CD70 を同定した。CD70 とそのリガンドである CD27 の細胞表面上の発現をフローサイトメトリーにて検討し、さらに免疫染色にて *in vivo* での発現を検討する。またその機能を検討するため、CD70 刺激抗体存在下で細胞増殖能、アポトーシス抑制能を測定し、オートクラインでの作用について検討する。

2) EB ウイルスを標的とした診断、治療法に向けての基礎的研究

① 血清 EBV-DNA 量の測定

すでに我々は real-time PCR による血清 EB ウイルス DNA 量が非常に鋭敏な腫瘍マーカーになり得る事を報告した (3)。本検査は現在保険認可はまだ下りていないものの、各種検査会社で外注可能である。従って、今後患者に対し積極的に検査を行い、その診断、予後に役立つ。

② 浅側頭動脈注・放射線同時併用療法の臨床的有用性の検討

本リンパ腫は多剤耐性 (MDR) 遺伝子が高率に発現しており、CHOP 療法は無効である。最近、我々は MDR 非関連性薬剤である ifosfamide、carboplatin、methotrexate、peplomycin と Etoposide を組み合わせた MPVIC-P 療法を開発し、浅側頭動脈より抗癌剤を動注し同時に放射線療法を行う方法を施行している。本治療法の有効性や毒性について臨床的に検討すると共に、血清 EBV-DNA 量を同時に測定し、前向き調査もあわせて行う。

③ EB ウイルス蛋白の T 細胞エпитープを標的とした細胞傷害性 T 細胞の誘導

EBNA1, LMP1 の塩基配列から多数の HLA に認識されると予想される promiscuous epitope のアミノ酸配列をコンピューターによるアルゴリズム解析より割り出す。そのアミノ酸配列をもとにペプチドを合成し、健常人の末梢血よりペプチドに反応する T 細胞株を誘導する。得られた T 細胞株の鼻性 NK/T 細胞リンパ腫細胞株に対する細胞傷害活性を測定する。さらに、*in vitro* にて細胞傷害活性が確認されれば、鼻性 NK/T 細胞リンパ腫細胞株を植えた HLA transgenic マウスを対象にして、細胞傷害性 T 細胞を導入し、抗腫瘍効果を解析する。また、promiscuous epitope ペプチドのワクチン抗原としての有用性を調べる。

4. 研究成果

1) EB ウイルス学的基礎的研究

① プロテインアレイによるサイトカイン、ケモカインの発現解析

ケモカインアレイの結果では、LMP1 陽性 NK 細胞株にて発現が亢進しているものの、陰性株では発現していないケモカインとして

IP-10 (Interferon gamma-induced protein-10) が同定された。ELISA の結果でも同様に、LMP1 陽性株のみに経時的に IP-10 発現量が亢進していることが明らかとなった。また IP-10 の主要なレセプターである CXCR3 の発現も LMP1 陽性株にて認められた。B 細胞では LMP1 が IP-10 の産生を亢進させることが報告されており、NK 細胞においても同様な現象が起こっていることが示唆された (7)。

MTS アッセイではリコンヒナント IP-10、抗 IP-10 中和抗体存在下においても細胞増殖の亢進や抑制は起きなかった。インヘージョンアッセイでは IP-10 濃度依存性に浸潤細胞数が増加した。内因性 IP-10 を含む SNK6 培養上清を用いるとやはり浸潤は亢進し、上清に抗 IP-10 中和抗体を添加すると浸潤の抑制が認められた。このことから IP-10 がオートクライン機序により細胞浸潤能を亢進させている可能性が示唆された (7)。

in vivo での検討では、生検組織にて CD56 陽性細胞に IP-10 の発現が二重免疫染色にて明らかになり、血清を用いた検討では患者血清にて IP-10 の高値を認め、治療後速やかに低下していた (n=10)。正常者血清では高値の症例は認めなかった (n=6)。従って、実際の組織でも上記現象が起こっていると推測され、さらに IP-10 は病勢を反映する腫瘍マーカーとなり得ることが示唆された (7)。

現在は、プロテインアレイにて IP-10 以外にも EBV 陽性 NK 細胞株に特異的に発現していた TARC、MDC、IL-8、MCP-1 について検討している。ELISA による検討でも EBV 陽性 NK 細胞株が特異的に産生していることが明らかとなっている (8)。

② 周囲炎症細胞の寄与

顆粒球または単球と鼻性 NK/T 細胞リンパ腫細胞株との共培養を行ったところ、顆粒球では認められなかった腫瘍細胞における増殖能と LMP1 発現の亢進が単球との共培養で認められた (9)。トランスウェル共培養下ではこれらの現象は認められず、単球と腫瘍細胞間の接着が必要であると考えられた。単球細胞上には膜型 IL-15 の存在が以前から知られており、我々の以前の検討にて IL-15 が本細胞株の増殖亢進と LMP1 発現亢進を促すことが判明していたため (3)、膜型 IL-15 の発現を検討した。その結果、培養後の単球上に膜型 IL-15 の発現が認められ、IL-15 の阻害抗体を用いた検討にて増殖能、LMP1 発現亢進が抑制された (9)。このことから単球による腫瘍細胞株の増殖能と LMP1 発現の亢進には膜型 IL-15 が関与している可能性が示唆された。

IP-10 の生物学的活性の一つに単球を引き寄せる機能がある。このことから、LMP1 により産生が増強した IP-10 が単球を呼び込み、単球上の膜型 IL-15 の作用により、腫瘍細胞

の増殖能と LMP1 発現を促すことが上記二つの実験結果から予想される。従って、LMP1 の機能として、IP-10 の産生増強による a) 細胞浸潤能の亢進、b) 単球の遊走能増強による細胞増殖能と LMP1 発現の亢進、が本実験結果より推測される。

③LFA-1、ICAM1 の発現、機能解析

NK 細胞株でその発現を検討すると、EBV 陽性、陰性に関わらず細胞表面上に LFA-1、ICAM1 の発現を認めた。細胞上清の可溶性 ICAM1 の発現では EBV 陽性 NK 細胞株のみにその産生を認めた。抗 LFA-1 阻害抗体存在下に細胞増殖能を検討したところ、EBV 陽性 NK 細胞株において、抗体非存在下に比較して有意な増殖抑制効果を認めた。抗 ICAM1 抗体でも増殖抑制効果は認められるか、抗 LFA-1 抗体に比較して軽度であった。EBV 陰性株でも同様な傾向か認められたが、陽性株程の抑制効果はなく有意差は認められなかった。さらに、可溶性 ICAM1 刺激により細胞増殖能を検討したところ、陽性株にて細胞増殖能が亢進した。これらの検討を EBV 陽性 LMP1 陰性細胞株 (YT) でも行ったが EBV 陰性株とほぼ同様な結果が認められた (10)。このことから LFA-1 と ICAM1 の結合による細胞増殖能増強は LMP1 により産生が亢進する可溶性 ICAM1 が深く関与している可能性が示唆された。

in vivo での生検組織における免疫染色の検討では、5 例全例において連続切片にて CD56 陽性腫瘍細胞は LFA-1 の発現も認められた。患者血清については、鼻性 NK/T 細胞リンパ腫患者血清において可溶性 ICAM1 の発現が亢進していることをすでに我々は報告している (11)。

④CD70 の検討

EBV 陽性、陰性 NK 細胞株におけるマイクロアレイ結果の比較にて、EBV 陽性 NK 細胞株で過剰発現している CD70 を同定した。NK 細胞株にて細胞表面上の発現を検討すると、EBV 陽性 LMP1 陽性 NK 細胞株にてその発現を認めた。一方 EBV 陽性 LMP1 陰性細胞株 (YT) と EBV 陰性株では CD70 の発現を認めなかった。また CD70 の受容体である CD27 の発現を検討したが、NK 細胞株全てにおいて発現を認めなかった (12)。

in vivo での生検組織における免疫染色での検討では 15 例中 4 例 (26.7%) に CD70 の発現を認めた。CD70 刺激抗体による MTS アッセイの結果では、CD70 陽性 NK 細胞株 (EBV 陽性 LMP1 陽性 NK 細胞株) において増殖の亢進を認めた。さらに抗 CD70 抗体における CDC (Complement-Dependent Cytotoxicity : 補体依存性細胞傷害) 活性を検討したところ、その活性を認め、腫瘍細胞株を細胞死に陥らせることができた (12)。

これらのことから LMP1 が CD70 の産生を増

強させ、周囲炎症細胞が発現している可能性のある CD27 との結合により細胞増殖能を亢進させている可能性が示唆された。また CD70 を介した CDC 活性が認められたため、陽性症例においては抗体療法が有効である可能性が示唆された。

これらの結果は鼻性 NK/T 細胞リンパ腫における EBV の役割をより鮮明化させ、将来的な EBV 標的治療への基礎を築くものであると理解する。今後も本腫瘍に対する LMP1 を含めた EBV の寄与について基礎的研究を続ける予定である。

2) EB ウイルスを標的とした診断、治療法に向けての基礎的研究

①血清 EBV-DNA 量の測定

②浅側頭動脈動注・放射線同時併用療法の臨床的有用性の検討

浅側頭動脈動注・放射線同時併用療法を行った症例は現在 9 例であり、その全てで治療後寛解が認められている。また EBV-DNA 定量値も治療前は高値だったものが、現在全例において測定限界以下となっている。本結果は癌治療学会雑誌 (Int J Clin Oncol) に報告した (13)。今後も症例数を重ね、より多くの症例について再度報告したいと考えている。

③EB ウイルス蛋白の T 細胞エピトープを標的とした細胞傷害性 T 細胞の誘導

以前我々はヘルパー T 細胞 (MHC class II 分子) に認識される LMP1 エピトープをペプチドアルゴリズムを用いて検索し、実際に CD4⁺T 細胞のクローンを誘導した。ペプチドは 159-175 に位置し、HLA-DR9、53、15 に拘束され promiscuous epitope であった。また、このクローンは以前報告された CTL 誘導エピトープと類似しており、実際に鼻性 NK/T 細胞リンパ腫細胞株に対して細胞傷害性を示した (14)。現在は LMP2 に着目し、検討を行っている。

引用文献

- 1) Harabuchi Y, Yamanaka N, Kataura A, et al.: Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. *Lancet* 335: 128-130, 1990
- 2) Nagato T, Kobayashi H, Kishibe K, et al.: Expression of interleukin-9 in nasal natural killer/T-cell lymphoma cell lines and patients. *Clin Cancer Res* 11: 8250-8257, 2005
- 3) Takahara M, Kis LL, Nagy N, et al.: Concomitant increase of LMP1 and CD25 (IL-2R α) expression induced by IL-10 in the EBV-positive NK lines SNK6 and KAI3. *Int J Cancer* 119: 2775-2783, 2006

4) Nagamine M, Takahara M, Kishibe K, et al: Sequence variations of Epstein-Barr virus LMP1 gene in nasal NK/T-cell lymphoma. *Virus Genes* 34: 47-54, 2007

5) Nagamine M, Kishibe K, Takahara M, et al: Selected Amino Acid Change Encoding Epstein-Barr Virus-Specific T Cell Epitope of the LMP2A Gene in Japanese Nasal NK/T Cell Lymphoma Patients. *Intervirology* 50: 319-322, 2007

6) Ishii H, Ogino T, Berger C, et al: Clinical usefulness of serum EBV DNA levels of BamHI W and LMP1 for nasal NK/T-cell lymphoma. *J Med Virol* 79: 562-572, 2007

7) Moriai S, Takahara M, Harabuchi Y, et al: Production of interferon- γ -inducible protein-10 and its role as an autocrine invasion factor in nasal natural killer/T-cell lymphoma cells. *Clin Cancer Res.* 15. 6771-6779, 2010.

8) 長門利純, 岸部 幹, 原渕保明, 他: 鼻性NK/T細胞リンパ腫におけるケモカインおよびケモカイン受容体の発現. *耳鼻免疫アレルギー* 28(2) 75-76, 2010.

9) Ishii H, Takahara M, Harabuchi Y, et al. Monocytes enhance cell proliferation and LMP1 expression of nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma cells by cell contact-dependent interaction through membrane-bound IL-15. *Int J Cancer.* in press, 2011.

10) 高原 幹, 岸部 幹, 原渕保明, 他: 鼻性NK/T細胞リンパ腫細胞株におけるLFA-1とICAM1の解析. *耳鼻免疫アレルギー* 28(2) 152-153, 2010.

11) Harabuchi Y, Kataura A, Imai K: Circulating intercellular adhesion molecule-1 and its cellular expression in head and neck non-Hodgkin's lymphomas, including lethal midline granuloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105: 634-642, 1996

12) 吉野和美, 片山昭公, 岸部 幹, 長門利純, 高原 幹, 原渕保明: 鼻性NK/T細胞リンパ腫におけるCD70の発現. *耳鼻免疫アレルギー* 28(2) 69-70, 2010.

13) Harabuchi Y, Takahara M, Kishibe K, et al. Nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: clinical, histological, virological, and genetic features. *Int J Clin Oncol.* 14. 181-190, 2009.

14) Kobayashi H, Nagato T, Harabuchi Y, et al. Induction of EBV-latent membrane protein 1-specific MHC class II-restricted T-cell responses against natural killer lymphoma cells. *Cancer Res.* 68. 901-908, 2008.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計10件)

1. Ishii H, Takahara M, Nagato T, Kishibe K, Kis L, Harabuchi Y, Klein G, Klein E. Monocytes enhance cell proliferation and LMP1 expression of nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma cells by cell contact-dependent interaction through membrane-bound IL-15. *Int J Cancer.* in press, 2011. 査読有

2. Moriai S, Takahara M, Ogino T, Nagato T, Kishibe K, Ishii H, Katayama A, Shimizu N, Harabuchi Y. Production of interferon- γ -inducible protein-10 and its role as an autocrine invasion factor in nasal natural killer/T-cell lymphoma cells. *Clin Cancer Res.* 15. 6771-6779, 2010. 査読有

3. Bando N, Ogino T, Katayama A, Takahara M, Katada A, Hayashi T, Harabuchi Y. HLA class I antigen and transporter associated with antigen processing downregulation in metastatic lesions of head and neck squamous cell carcinoma as a marker of poor prognosis. *Oncol Rep.* 23. 933-939, 2010. 査読有

4. Harabuchi Y, Takahara M, Kishibe K, Moriai S, Nagato T, Ishii H. Nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: clinical, histological, virological, and genetic features. *Int J Clin Oncol.* 14. 181-190, 2009. 査読有

5. Kobayashi H, Nagato T, Takahara M, Sato K, Kimura S, Aoki N, Azumi M, Tateno M, Harabuchi Y, Celis E. Induction of EBV-latent membrane protein 1-specific MHC class II-restricted T-cell responses against natural killer lymphoma cells. *Cancer Res.* 68. 901-908, 2008. 査読有

6. 高原幹, 原渕保明. EBウイルス感染と頭頸部腫瘍. *ENTONI* 99:49-56, 2009.

7. 高原幹, 原渕保明. ウイルス性疾患 外来における抗ウイルス薬の使い方. *ENTONI* 100: 155-162, 2009.

8. 原渕保明, 長門利純 耳鼻咽喉・頭頸部画像アトラス 頭頸部 悪性リンパ腫 *JOHNS* 26 : 505-509, 2010.

9. 原渕保明, 頭頸部領域の悪性リンパ腫 今日耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針第3版, 森山 寛, 他編. 医学書院 :246-484, 2008. 東京.

10. 原渕保明, 高原幹. 臨床7章: 鼻性NK/T細胞リンパ腫. EBウイルス, 高田賢蔵編. 診断と治療社 :130-140, 2008. 東京.

〔学会発表〕(計 15 件)

1. 原瀨保明. 頭頸部悪性リンパ腫の病態と臨床 —鼻性NK/T細胞リンパ腫を中心に—. 第17回千葉頭頸部腫瘍研究会 : 2.27, 2010, 千葉.(特別講演)
2. Harabuchi Y. Nasal NK/T-cell lymphoma -Association with Epstein-Barr virus, contributing to lymphomagenesis.: Experimental Infectious Diseases and Cancer Research, University Children's Hospital : Sept.8, 2010, Zurich, Switzerland. (Invited Lecture)
3. 岸部 幹. 鼻副鼻腔疾患におけるウイルス感染の位置づけ 鼻性NK/T細胞リンパ腫の発症・増殖におけるEBウイルスの関与. 第49回日本鼻科学会 : 8.26-28, 2010, 札幌.(シンポジウム)
4. 高原 幹. 当科における鼻性NK/T細胞リンパ腫の診断と治療. 厚生労働省「NK細胞腫瘍に対する東アジア多国間治療研究」班会議 : 12.20, 2008, 名古屋.
5. Takahara M, Yoshino K, Nagato T, Kishibe K, Katayama A, Harabuchi Y. Expression and function of LFA-1 and ICAM-1 in nasal NK/T cell lymphoma cells. The 14th Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Disease (EBV meeting 2010), Sept.4-7, 2010, Birmingham, UK.
6. Kishibe K, Yoshino K, Katayama A, Nagato T, Takahara M, Harabuchi Y. Expression of MicroRNAs in Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma Cell Lines. EBV meeting 2010, Sept.4-7, 2010, Birmingham UK.
7. Nagato T, Kishibe K, Yoshino K, Takahara M, Harabuchi Y. Expression of chemokines in nasal natural killer/T-cell lymphoma. EBV meeting 2010, Sept.4-7, 2010, Birmingham UK.
8. Kishibe K, Katayama A, Nagato T, Takahara M, Harabuchi Y. Expression of CD70 in Nasal Natural Killer/T-cell Lymphoma. Yoshino K, EBV meeting 2010, Sept.4-7, 2010, Birmingham UK.
9. 高原 幹, 岸部 幹, 片山昭広, 林 達也, 原瀨保明. 鼻性NK/T細胞リンパ腫細胞株におけるLFA-1 と ICAM1 の解析. 第28回日耳鼻免疫アレルギー学会 2010.2.18-20, 福井.
10. 長門利純, 岸部 幹, 吉野和美, 高原 幹, 原瀨保明. 鼻性NK/T細胞リンパ腫におけるケモカインの発現. 第34回日本頭頸部癌学会. 2010.6.9-10. 東京.
11. Yoshino K, Kishibe K, Katayama A, Nagato T, Takahara M, Harabuchi Y. Expression of CD70 in Nasal Natural Killer/T-cell Lymphoma. The 113th

American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Annual Meeting, Oct.4-7, 2009, San Diego, USA.

12. Kishibe K, Yoshino K, Nagato T, Takahara M, Katayama A, Harabuchi Y. Expression of MMP-12 in Nasal NK/T Cell Lymphoma. The 113th American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Annual Meeting, Oct.4-7, 2009, San Diego, USA.

13. Takahara M, Kishibe K, Nagato T, Moriai S, Ishii H, Katayama A, Harabuchi Y. Expression and function of LFA-1 and ICAM-1 in nasal NK/T cell lymphoma. 第68回日本癌学会. 2009.10.1-3, 横浜.

14. 岸部 幹, 吉野和美, 長門利純, 高原 幹, 片山昭公, 林 達哉, 原瀨保明. 鼻性NK/T細胞リンパ腫におけるmicroRNAの発現. 第48回日本鼻科学会. 2009.10.1-3. 島根.

15. Takahara M, Kishibe K, Nagato T, Moriai S, Ishii H, Katayama A, Harabuchi Y. New Treatment and Monitoring Procedures for Nasal NK/T-cell Lymphoma, Intra-Maxillary Arterial Chemotherapy and Analysis of Serum EBV DNA. The 10th Japan-Taiwan Conference in Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery : Dec.4-5, 2009, Yilan, Taiwan.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

原瀨 保明 (HARABUCHI YASUAKI)
旭川医科大学・医学部・教授
研究者番号 : 80208686

(2) 研究分担者

高原 幹 (TAKAHARA MIKI)
旭川医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 50322904
岸部 幹 (KISHIBE KAN)
旭川医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 80447101
小林 博也 (KOBAYASHI HIROYA)
旭川医科大学・医学部・講師
研究者番号 : 90280867
片山 昭公 (KATAYAMA AKIHIRO)
旭川医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 40374805
長門 利純 (NAGATO TOSHIHIRO)
旭川医科大学・大学病院・医員
研究者番号 : 80431419

(3) 連携研究者 なし