

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08714

研究課題名(和文)炎症関連リンパ腫で形成されるケモカインネットワーク分子基盤の解明と治療標的の同定

研究課題名(英文)Elucidation of the molecular basis of chemokine networks and identification of potential therapeutic targets in diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation

研究代表者

大畑 雅典(Daibata, Masanori)

高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・教授

研究者番号：50263976

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)：慢性炎症に伴うびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL-CI)の多くはEBウイルス感染を伴い、長期的な慢性炎症が腫瘍の発生と密接に関連する。DLBCL-CIの代表として膿胸関連リンパ腫(PAL)がある。本研究により、PAL細胞がケモカインCXCL9とCXCL10を分泌し、これらケモカインの受容体であるCXCR3を発現するCD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞およびCD56陽性NK細胞を引き寄せることがin vitroおよびマウスにおけるin vivo実験で明らかとなった。PAL病理組織においても、PAL細胞はCXCL9、CXCL10を発現し、CXCR3発現リンパ球の浸潤が確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果は、PAL細胞がケモカインCXCL9とCXCL10を分泌することによりCXCR3を発現する腫瘍傷害性リンパ球を腫瘍部位に引き寄せることを示している。誘引された腫瘍傷害性リンパ球によってリンパ腫細胞を排除あるいはその進展を抑制できる可能性があり、このことを活用することにより慢性炎症に伴うびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の新規治療法につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：Epstein-Barr virus (EBV)-positive diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation (DLBCL-CI) develops in the setting of long-standing inflammation. EBV-positive pyothorax-associated lymphoma (PAL) is a prototype of DLBCL-CI. Using a panel of PAL cell lines, we found that PAL cells expressed and secreted CXCL9 and CXCL10 chemokines, the ligands of CXCR3. Culture supernatants from PAL cell lines attracted CXCR3-expressing CD4-positive T cells, CD8-positive T cells, and CD56-positive natural killer cells from human peripheral blood mononuclear cells. PAL cells injected into mice also attracted CXCR3-positive cytotoxic lymphocytes that expressed interferon-gamma. The expression of CXCL9 and CXCL10 was detected in tumor biopsy samples from patients with PAL, and CXCR3-positive lymphocytes were abundant in the tissues. Collectively, these findings suggest that CXCL9 and CXCL10 are produced by PAL cells and can elicit cytotoxic responses via CXCR3.

研究分野：血液腫瘍学・ウイルス学

キーワード：リンパ腫 ウイルス ケモカイン 慢性炎症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

悪性リンパ腫の発症には、細菌やウイルスなどの微生物感染や慢性炎症が関与することが多い。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL) においても、WHO 分類改定第 4 版で「DLBCL associated with chronic inflammation (DLBCL-CI)」というカテゴリーが新たに設けられ注目を集めている。DLBCL-CI の多くは Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染を伴い、そのウイルス感染と長期的な慢性炎症がこのタイプの悪性リンパ腫の発症や病態と密接に関連する。

炎症局所への免疫細胞遊走で重要な役割を担うケモカインはウイルス感染細胞でその産生が亢進するが、ウイルス発癌におけるケモカイン発現やその役割に関する詳細は十分に解明されていない。したがって、ケモカイン系とウイルス感染に起因する DLBCL-CI の関係を深く理解することは、このリンパ腫の病態解明の一助となることが期待されていた。

2. 研究の目的

DLBCL-CI の腫瘍微小環境においては、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、非特異型 (DLBCL, not otherwise specified; DLBCL, NOS) に比べて、CD8 陽性 T 細胞の浸潤や組織の壊死が多くみられることが知られている。我々は、DLBCL-CI においては、腫瘍細胞や組織を傷害させることにより腫瘍の増殖を抑制する特異的機序が存在するのではという学術的問いを掲げた。

ケモカイン受容体 CXCR3 は CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞およびナチュラルキラー (NK) 細胞に発現され、感染や腫瘍に対する細胞傷害応答に深く関係する。CXCR3 はそのリガンドであるケモカイン CXCL9、CXCL10 および CXCL11 によって活性化され、細胞傷害性リンパ球の遊走に關与する。そこで本研究では、DLBCL-CI において、これらケモカインが CXCR3 を発現する細胞傷害性リンパ球の遊走に關与するかどうかを明らかにすることを目的にした。そこで DLBCL-CI の代表である膿胸関連リンパ腫 (pyothorax-associated lymphoma: PAL) に焦点を当て、PAL 細胞株および臨床検体での CXCL9、CXCL10 および CXCL11 の発現解析を行った。

3. 研究の方法

(1) 細胞株

本研究で使用した細胞株は、以下に示す 6 個の EBV 陽性 PAL 細胞株と、対照として 10 個の EBV 陰性 DLBCL, NOS 細胞株である。

PAL 細胞株：OPL-1, OPL-2, OPL-5, OPL-7, Pal-1, Pal-2

DLBCL, NOS 細胞株：HT, MHH-PREB-1, Nu-DHL-1, Nu-DUL-1, Su-DHL-5, Su-DHL-6, Su-DHL-10, Su-DHL-16, WSu-DLCL-2, DH-My6

(2) 細胞シグナル伝達経路の阻害およびサイトカイン刺激によるケモカイン発現解析

PAL 細胞におけるシグナル伝達経路を以下の阻害薬 (濃度) を使って阻害し、CXCR3 リガンドであるケモカイン遺伝子発現を調べた。

MEK-ERK 阻害薬：PD98059 (50 μ M); p38 MAPK 阻害薬：SB202190 (10 μ M)

JNK 阻害薬：SP600125 (50 μ M); Akt 阻害薬：MK-2206 (10 μ M)

JAK3 阻害薬：JAK3 inhibitor 1 (50 μ M); NF- κ B 阻害薬：BAY11-7082 (2 μ M)

PAL 細胞を以下のサイトカイン (濃度) と共培養し、CXCR3 リガンドであるケモカイン遺伝子発現を調べた。

IL-6 (10 ng/ml); TNF- α (50 ng/ml); INF- γ (100 ng/ml)

(3) 定量的リアルタイム RT-PCR

TaqMan Gene Expression Assay でケモカイン遺伝子の mRNA 発現を調べた。プライマーとプローブ情報は以下から入手可能である。

CXCL9 (Hs00171065_m1), CXCL10 (Hs0112452_g1), CXCL11 (Hs00171138_m1)

(4) ELISA

PAL 細胞を 5×10^5 /ml の濃度で 3 日間培養し、その培養液上清中の CXCL9 と CXCL10 の濃度を ELISA で測定した。

(5) 免疫染色

PAL および対照として DLBCL, NOS のパラフィン包埋組織を使って以下の抗原を検出するために免疫染色を行った。

ケモカイン/ケモカイン受容体として CXCL9, CXCL10, CXCR3

細胞表面マーカーとして CD4, CD8, CD20, CD56

EBV 抗原として LMP1, EBNA2

(6) 細胞遊走アッセイ

細胞遊走アッセイには 5 μ m 孔の ChemoTx ケモタキシスチャンバーを使用した。ヒト CXCR3 を発現するマウス B 細胞株である B300-19 細胞 (B300-CXCR3 細胞) を上部ウェルに置き、リコンビナント CXCL9、CXCL10 および PAL 細胞の培養上清を下部ウェルに置いて、37 $^{\circ}$ C で 3 時間経過後に、下部ウェルに遊走してきた細胞の数を測定した。

(7) フローサイトメトリー

BD LSRFortessa フローサイトメーターを使って、ヒト CD3、CD4、CD8a、CD56 および CXCR3 の発現を調べた。マウスの実験においては、マウス CD4、CD8a、CD45、CD49b、CXCR3 および INF- γ の発現解析を行った。

(8) マウス体内における細胞移動実験

9 週齢の BALB/c マウスに 5×10^5 個の PAL 細胞を腹腔内に投与し、24 時間後に腹腔内に移動してきた細胞の同定とその数をフローサイトメーターで解析した。

(9) 統計

2 グループ間の比較解析には Mann-Whitney nonparametric *U* test を、それ以上のグループ間の比較解析には Tukey post hoc test を使用した。*P* 値が 0.05 未満を有意とした。

4. 研究成果

(1) PAL 細胞における CXCL9、CXCL10 および CXCL11 遺伝子の発現

PAL 細胞株と DLBCL、NOS 細胞株における CXCL9、CXCL10 および CXCL11 mRNA 発現を調べた。Pal-1 を除く全ての PAL 細胞株で CXCL9 と CXCL10 の高レベルでの発現が認められた。しかし CXCL11 の発現はほとんどみられなかった。一方で、調べた全ての DLBCL、NOS 細胞株ではこれらケモカイン遺伝子の発現は認められなかった。

次に、PAL 細胞における CXCL9 と CXCL10 発現に関係するシグナル伝達経路を明らかにするために、各種阻害薬 (PD98059、SB202190、SP600125、MK-2206、JAK3 inhibitor 1、BAY11-7082) を使ってケモカインの発現効果を調べた。これら阻害薬の中で、p38 MAPK 阻害薬である SB202190 と NF- κ B 阻害薬である BAY11-7082 が CXCL9 と CXCL10 双方の発現を有意に抑制した。これらの結果は、PAL 細胞における CXCL9 と CXCL10 の発現には p38 MAPK と NF- κ B 経路が関係していることを示唆している。

次に、各種炎症性サイトカインが CXCL9 と CXCL10 の発現に及ぼす影響について調べた。IL-6 と INF- γ がこれらケモカインの発現を有意に亢進させた。これらの結果は、PAL 細胞における CXCL9 と CXCL10 の発現は慢性炎症によって誘導され得ることを示している。

(2) PAL 細胞からの CXCL9 と CXCL10 の産生分泌

PAL 細胞株と DLBCL、NOS 細胞株の培養上清における CXCL9 と CXCL10 の濃度を ELISA 法で調べた。CXCL10 においては全ての PAL 細胞培養液から高レベルの濃度が確認された。CXCL9 も検出されたものの細胞株によりその濃度レベルは異なっていた。一方で、調べた全ての DLBCL、NOS 細胞株ではこれらのケモカインの濃度は検出感度以下であった。これらの結果により、PAL 細胞は CXCL9 と CXCL10 を効果的に産生分泌することが示された。

(3) 患者 PAL 組織における CXCL9 と CXCL10 の発現

PAL 患者および DLBCL、NOS 患者から生検によって得られた腫瘍組織における CXCL9 と CXCL10 の発現を免疫染色法で調べた。これら PAL 組織では全てにおいて組織壊死が認められ、CXCL9 と CXCL10 が強く発現していた。一方で、DLBCL、NOS 組織では、これらケモカインに対する抗体でほとんど染色されなかった。CD20 抗体と CXCL9/CXCL10 抗体での二重染色の結果、CD20 陽性の PAL 細胞が CXCL9 と CXCL10 を発現していることが確認できた。さらに、CXCL9 と CXCL10 を発現している細胞は LMP1/EBNA2 陽性の PAL 細胞であることも確認できた。

(4) CXCR3 を介した PAL 細胞培養液上清による細胞遊走誘導

次に、OPL-2 細胞と OPL-7 細胞の培養上清が CXCR3 を発現する B300-19 細胞 (B300-CXCR3 細胞) を遊走させるかどうかを調べた。その結果、これら PAL 細胞の培養上清が濃度依存的に B300-CXCR3 細胞を遊走させることが明らかになった。この B300-CXCR3 細胞の遊走は CXCL9 中和抗体や CXCL10 中和抗体によって部分的に抑制された。さらに CXCR3 のアンタゴニストである AMG487 はその遊走を強く阻害した。これらの結果は、PAL 細胞によって分泌された CXCL9 と CXCL10 は細胞走化性を発揮する生物学的活性を有することを示している。

さらに OPL-2 細胞の培養上清は、ヒトの末梢血単核球中に存在する CXCR3/CD4 陽性 T 細胞、CXCR3/CD8 陽性 T 細胞および CXCR3/CD56 陽性 NK 細胞の遊走を誘導することができた。その誘導は AMG487 によって有意に抑制された。これらの結果は、PAL 細胞によって分泌され

た CXCL9 と CXCL10 は CXCR3 を発現するヒトのリンパ球を誘引できることを示している。

(5) *in vivo* における CXCR3 を介した PAL 細胞による細胞傷害性リンパ球の誘導

PAL 細胞と DLBCL, NOS 細胞をマウスの腹腔内に投与することにより、CXCR3 陽性細胞傷害性リンパ球を誘導できるかを調べた。OPL-2 細胞と OPL-7 細胞をマウスの腹腔内に投与したところ、INF- γ 発現 CD8 陽性 T 細胞、INF- γ 発現 CD4 陽性 T 細胞および INF- γ 発現 CD49 陽性 NK 細胞のマウス腹腔内への遊走が認められた。一方で、この現象は Nu-DUI-1 細胞や Wsu-DLCL2 細胞をマウス腹腔内に投与してもみられなかった。これら細胞の遊走は CXCL9 中和抗体や CXCL10 中和抗体および AMG487 によって有意に抑制された。これらの結果は、PAL 細胞は *in vivo* においてもエフェクター T 細胞や NK 細胞を効果的に誘引できることを示している。

(6) 患者 PAL 組織における CXCR3 発現細胞の浸潤

患者 PAL 組織において、CXCR3/CD8 抗体、CXCR3/CD4 抗体および CXCR3/CD56 抗体を用いて二重染色した結果、CXCR3/CD8 陽性細胞、CXCR3/CD4 細胞および CXCR3/CD56 細胞の浸潤が確認できた。

以上をまとめると、本研究により、PAL 細胞はケモカイン CXCL9 と CXCL10 を産生し、その受容体である CXCR3 を介して細胞傷害性リンパ球を腫瘍微小環境に引き寄せることが明らかになった。CXCL9-CXCL10/CXCR3 軸は抗腫瘍免疫を活性化することが示されたことから、このことを活用することにより DLBCL-CI に対する新規治療法につながる可能性がある。さらに、PAL における CXCL9 と CXCL10 の高レベルの発現はこのタイプのリンパ腫の特徴的病理所見である組織壊死に関係することも示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Higuchi Tomonori, Hashida Yumiko, Matsuo Kazuhiko, Kitahata Kosuke, Ujihara Takako, Murakami Ichiro, Nakayama Takashi, Daibata Masanori	4. 巻 -
2. 論文標題 EBV positive pyothorax associated lymphoma expresses CXCL9 and CXCL10 chemokines that attract cytotoxic lymphocytes via CXCR3	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15782	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 Ogasawara Fumiya, Higuchi Tomonori, Nishimori Tomohiro, Hashida Yumiko, Kojima Kensuke, Daibata Masanori	4. 巻 26
2. 論文標題 Targeting VEGF with bevacizumab inhibits malignant effusion formation of primary human herpesvirus 8 unrelated effusion large B cell lymphoma in vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cellular and Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 5580 ~ 5589
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jcmm.17570	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 Matsui Kiyohiko, Yamaya Miyuki, Takase Mina, Morita Koichi, Tajima Shigeru, Lim Chang-Kweng, Saijo Masayuki, Daibata Masanori, Nagayasu Seiji, Takasaki Tomohiko	4. 巻 76
2. 論文標題 Japanese Encephalitis Virus Genotypes 1 and 3 Isolation in Kochi, Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 151 ~ 154
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7883/yoken.JJID.2020.941	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 Kitamura Naoya, Hashida Yumiko, Higuchi Tomonori, Ohno Seiji, Sento Shinya, Sasabe Eri, Murakami Ichiro, Yamamoto Tetsuya, Daibata Masanori	4. 巻 -
2. 論文標題 Detection of Merkel cell polyomavirus in multiple primary oral squamous cell carcinomas	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10266-023-00807-y	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 Yorita Kenji, Fujii Tatsuya, Nagao Toshitaka, Murakami Ichiro, Hashida Yumiko, Higuchi Tomonori, Daibata Masanori, Toi Makoto, Ayada Yoshiyuki, Igawa Takuro	4. 巻 18
2. 論文標題 Kimura disease forming a human polyomavirus 6-negative parotid gland nodule with prominent squamous metaplasia in a young female: A case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Radiology Case Reports	6. 最初と最後の頁 1933 ~ 1938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radcr.2023.02.027	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 村上 一郎、橋田 裕美子、樋口 智紀、大畑 雅典	4. 巻 63
2. 論文標題 組織球症とウイルス - メルケル細胞ポリオーマウイルス等 -	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 383 ~ 392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.63.383	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 Nishimori Tomohiro, Higuchi Tomonori, Hashida Yumiko, Ujihara Takako, Taniguchi Ayuko, Ogasawara Fumiya, Kitamura Naoya, Murakami Ichiro, Kojima Kensuke, Daibata Masanori	4. 巻 10
2. 論文標題 Development of a novel cell line derived xenograft model of primary herpesvirus 8 unrelated effusion large B cell lymphoma and antitumor activity of birabresib in vitro and in vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 8976 ~ 8987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.4394	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 Hashida Yumiko, Higuchi Tomonori, Matsumoto Shuichi, Iguchi Mitsuko, Murakami Ichiro, Hyodo Masamitsu, Daibata Masanori	4. 巻 112
2. 論文標題 Prognostic significance of human papillomavirus 16 viral load level in patients with oropharyngeal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4404 ~ 4417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15105	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 Hashida Yumiko, Higuchi Tomonori, Nakajima Saeko, Nakajima Kimiko, Ujihara Takako, Kabashima Kenji, Sano Shigetoshi, Daibata Masanori	4. 巻 223
2. 論文標題 Human Polyomavirus 6 Detected in Cases of Eosinophilic Pustular Folliculitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 1724 ~ 1732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/infdis/jiaa607	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 Kitamura Naoya, Sento Shinya, Sasabe Eri, Kiyasu Katsuhito, Nakaji Kosuke, Daibata Masanori, Yamamoto Tetsuya	4. 巻 15
2. 論文標題 Vertebral fracture and splenomegaly in a head and neck cancer producing granulocyte colony-stimulating factor: A case report of systemic complications associated with a cytokine-producing solid tumor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2021.2364	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 Hashida Yumiko, Higuchi Tomonori, Nakajima Kimiko, Ujihara Takako, Murakami Ichiro, Fujieda Mikiya, Sano Shigetoshi, Daibata Masanori	4. 巻 140
2. 論文標題 Human Polyomavirus 6 with the Asian/Japanese Genotype in Cases of Kimura Disease and Angiolymphoid Hyperplasia with Eosinophilia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 1650 ~ 1653.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2019.12.027	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 Miyoshi Isao, Mori Masakazu, Yamasaki Ichiro, Daibata Masanori	4. 巻 60
2. 論文標題 Is There an Entity of Radiation-Induced Chronic Myeloid Leukemia? Report of a Case and Brief Review of the Literature	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	6. 最初と最後の頁 24 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3960/jslrt.19044	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12件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Tomonori Higuchi, Tomohiro Nishimori, Yumiko Hashida, Masanori Daibata.
2. 発表標題 Antitumor activity of birabresib in a novel xenograft model of HHV8-unrelated primary effusion lymphoma-like lymphoma.
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 Yumiko Hashida, Tomonori Higuchi, Ichiro Murakami, Masamitsu Hyodo, Masanori Daibata.
2. 発表標題 Association between HPV16 viral load and prognosis of patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma.
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 木戸一成, 角野貴應, 佐野ほづみ, 中島英貴, 橋田裕美子, 大畑雅典, 佐野栄紀.
2. 発表標題 MCPyV皮膚定量により原発巣自然消退を考えたメルケル細胞癌リンパ節転移の1例.
3. 学会等名 第18回加齢皮膚医学研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木戸一成, 角野貴應, 佐野ほづみ, 中島英貴, 橋田裕美子, 大畑雅典, 佐野栄紀.
2. 発表標題 メルケル細胞ポリオーマウイルス皮膚定量により原発巣自然消退を考えたメルケル細胞癌リンパ節転移の1例.
3. 学会等名 第121回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村上一郎、山鳥一郎、岩谷佳代子、表梨華、梅田直人、丸岡日向子、頼田顕辞、橋田裕美子、樋口智紀、大畑雅典
2. 発表標題 木村病様所見・ランゲルハンス細胞組織球症様所見を呈した一女性例：症例報告及び文献の考察・レビュー
3. 学会等名 第61回日本リンパ網内系学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ichiro Murakami, Yumiko Hashida, Tomonori Higuchi, Masanori Daibata
2. 発表標題 Histiocytosis and viral infection: Merkel cell polyomavirus, etc.
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomohiro Nishimori, Tomonori Higuchi, Yumiko Hashida, Masanori Daibata
2. 発表標題 Generation and characterization of cell line-derived xenograft of HHV8-unrelated primary effusion lymphoma-like lymphoma
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上一郎、山鳥一郎、岩谷佳代子、表梨華、梅田直人、丸岡日向子、頼田顕辞、林芳弘、橋田裕美子、樋口智紀、大畑雅典
2. 発表標題 ランゲルハンス細胞組織球症の像を伴う木村病の一例：症例報告及び文献的考察・レビュー
3. 学会等名 第53回日本臨床分子形態学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ichiro Murakami, Yumiko Hashida, Tomonori Higuchi, Masanori Daibata
2. 発表標題 RNA-seq profiling in peripheral blood cells of patients with Langerhans cell histiocytosis
3. 学会等名 第67回日本病理学会秋期特別総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yumiko Hashida, Tomonori Higuchi, Takako Ujihara, Masanori Daibata
2. 発表標題 Detection of human polyomaviruses in cases of Kimura disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia
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 Tomohiro Nishimori, Tomonori Higuchi, Yumiko Hashida, Ayuko Taniguchi, Kensuke Kojima, Masanori Daibata.
2. 発表標題 Establishment of a new cell line derived from human herpesvirus 8-unrelated primary effusion lymphoma-like lymphoma.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大畑雅典
2. 発表標題 皮膚ポリオーマウイルスのエコロジーと疾患との関わり
3. 学会等名 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

高知大学医学部微生物学講座ホームページ
http://www.kochi-u.ac.jp/kms/ff_mcrbi/

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	樋口 智紀 (Higuchi Tomonori) (00448771)	高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・講師 (16401)	
研究分担者	橋田 裕美子 (Hashida Yumiko) (00767999)	高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・助教 (16401)	

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
---------	---------