

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390385

研究課題名(和文) 鼻性NK/T細胞リンパ腫に対するEBウイルス・腫瘍増殖分子標的治療の基盤的研究

研究課題名(英文) A foundational study for targeted therapy against EB virus and tumor growth factor in nasal NK/T-cell lymphoma

研究代表者

原 潤 保明 (HARABUCHI, Yasuaki)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：80208686

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：鼻性NK/T細胞リンパ腫は、EBV関連腫瘍であり、予後不良な悪性リンパ腫である。本研究において本疾患細胞株にCD70が高発現しており可溶性CD27との結合を介して細胞増殖に関わる事を見出した。また本腫瘍細胞がCCL17、CCL22を分泌し、これらの受容体であるCCR4を高発現している事を明らかにした。さらに抗CD70抗体、抗CCR4抗体が腫瘍細胞に対し、各々CDC活性、ADCC活性を有することが確認され、抗体療法の有用性が示唆された。またmicroRNA-15aが本腫瘍細胞において発現低下しており、標的遺伝子であるMYB、cyclin D1の発現増強を介し、細胞増殖を促す事を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Nasal natural killer/T cell lymphoma (NNKTL) is Epstein-Barr virus (EBV)-associated malignancy and characterized by a poor prognosis. In the present study, we found that CD70 was specifically expressed in NNKL cell lines and that it played a role in cell growth by binding to soluble CD27. Moreover, we found that CCL17 and CCL22 was upregulated in NNKTL cell lines and CCR4 was observed on NNKTL cell lines. In addition, we showed that anti-CD70 and anti-CCR4 antibodies could induce complement-dependent cytotoxicity (CDC) and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) against NNKTL cells, respectively. Furthermore, we revealed that microRNA (miR)-15a was downregulated in NNKTL cell lines and that miR-15a led to decreased expression of MYB and cyclin D1, thereby resulting in inhibition of cell proliferation.

研究分野：医歯薬学

キーワード：鼻性NK/T細胞リンパ腫 Epstein-Barr virus LMP1 CD70 chemokine CCR4 miR-15a

1. 研究開始当初の背景

鼻性 NK/T 細胞リンパ腫は、鼻腔や咽頭に初発し、顔面正中部に沿って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淵らは、病態が不明であった本疾患の腫瘍細胞に EB ウイルス (EBV) が感染していることを報告し (1)、本疾患と EB ウイルスとの関連性を世界に先かけて報告した。その後、本研究グループでは鼻性 NK/T 細胞リンパ腫株 (SNK6) に高発現している IL-9、ケモカイン IP-10 がオートクライン的にその細胞増殖または組織浸潤に関わっていること (2、3)、EB ウイルス膜蛋白 (LMP1) が CD25 の発現を亢進させ IL-2 の感受性を高めていること (4)、本腫瘍株を単球と共培養すると、単球の膜結合型 IL15 を介して細胞増殖と LMP1 発現が亢進すること (5)、LMP1 や LMP2A の塩基配列が HLA-A2 拘束性 CTL エピトープ部において遺伝子変異を起こしていること (6、7)、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 (8)、LMP1 エピトープを認識する T 細胞クローンが本腫瘍株に対し細胞傷害活性を有すること (9) 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。本疾患は極東アジアに好発する地域性があるため、本邦における研究は極めて有利であり、加えて本研究グループは症例数を数多く有している。さらに、本疾患に対する EB ウイルスを標的とした治療に関する研究は本研究グループの報告を除いて皆無に等しい。

2. 研究の目的

本研究は、これまでの研究を進展させ、EB ウイルスがどのように本リンパ腫の腫瘍形成、増殖に関与するのかを多面的に解析し、本リンパ腫に特異的に発現している EB ウイルス遺伝子や腫瘍増殖分子に対する標的治療を開発する事を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 分子標的治療の候補遺伝子・蛋白の機能解析

ケモカイン発現解析

本腫瘍株を含む種々の細胞株におけるケモカイン発現についてケモカインプロテインアレイを用いて網羅的に解析し、候補ケモカインを同定する。候補ケモカインおよびその受容体の蛋白レベル、mRNA レベルでの発現を western blot や PCR、フローサイトメトリーを行い解析する。in vivo での発現について、生検組織、患者血清を用いて免疫組織染色、ELISA を行いその発現を検討する。候補ケモカインの受容体に対する抗体および末梢血より分離した NK 細胞存在下で腫瘍細胞

を培養し、上清中の LDH を測定し、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性の有無を検討する。

CD70 の機能解析

これまでに本腫瘍細胞株において CD70 が高発現していること、一方リガンドである CD27 発現していないことを確認している。腫瘍生検組織および患者血清を用いて CD70、CD27 および可溶性 CD27 の in vivo での発現を免疫組織染色、ELISA により検討する。また、可溶性 CD27 刺激下での細胞増殖の変化を MTS アッセイで解析する。さらに、抗 CD70 抗体および活性化補体存在下で腫瘍細胞を培養し、細胞増殖能を測定し、補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性の有無を検討する。

LFA-1/ICAM-1 の機能解析

これまでに本腫瘍細胞にて ICAM1 と LFA-1 の両者が発現している事、また可溶性 ICAM-1 を分泌しオートクライン的に細胞増殖が亢進することを見いだしている。今回、生検組織、患者血清を用いて免疫組織染色および ELISA により in vivo での ICAM-1、LFA-1、可溶性 ICAM-1 の発現を検討する。LFA-1 と結合し ICAM-1/LFA-1 結合を阻害する simvastatin 存在下で細胞増殖を MTS アッセイにより検討する。

microRNA の発現機能解析

本腫瘍細胞株を含む EB ウイルス陽性、陰性 NK 細胞株を用いて microRNA アレイ (3D-Gene Human microRNA oligo chips; 東レ社) にて網羅的に microRNA 発現を解析し、本腫瘍細胞株において特異的に異常発現している microRNA を同定する。候補 microRNA についてリアルタイム PCR 解析を行い、各細胞間の発現を定量する。候補 microRNA の標的遺伝子を同定し、細胞株における発現を western blot で解析する。候補 microRNA を本腫瘍細胞株へ核酸導入し、アポトーシスや細胞周期、細胞増殖への影響をフローサイトメトリー、MTS アッセイを用いて検討する。

(2) 細胞株を用いた候補遺伝子・蛋白の拮抗薬やアンチセンスの有用性の検討

Cyclin dependent kinases および Survivin の発現解析と阻害薬の有用性の解析

本疾患において、CDK1 および BIRC5 が高発現していることが報告されている (15)。また両者の発現は EBV 感染により誘導されることも知られている (16)。EBV 由来癌蛋白 LMP1 と CDK1、BIRC5 の関係を検討するため、本腫瘍細胞株に siRNA を導入し LMP1 をサイレンシングし、PCR や western blot で CDK1、BIRC5 遺伝子、蛋白発現の変化を解析する。また、CDK 阻害薬、BIRC5 阻害薬、BIRC5 の発現を誘導する転写因子である Sp1 の阻害薬を用いて本疾患細胞株の増殖への影響を MTS アッセイで解析する。

(3) 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫モデルマウスの樹立

雌の生後 6 週のヒューマン化した NOD/Shi-scid/IL-2R null (NOG) マウスに本腫瘍株である SNK6 および SNT8、 5×10^6 個を

0.1ml の RPMI-1640 に浮遊させ腹腔内に移植する。5 匹作製し、非接種群と生存率を比較する。また局所および各種臓器の免疫組織化学染色および EBER in situ ハイブリダイゼーションを含めた病理組織学的検査を行う。全身転移の有無を検討する。加えて以後の治療実験のための観察期間の設定を行う。

4. 研究成果

(1) 分子腫瘍学的・EB ウイルス学的解析

プロテインアレイによるケモカイン発現解析

本リンパ腫細胞株の培養上清を用いてケモカインアレイを施行した。その結果、EBV 陽性かつウイルス蛋白である LMP-1 陽性である本疾患細胞株において EB ウイルス陰性 NK 細胞株より有意に発現が上昇しているケモカインとして CCL17(TARC)、CCL22(MDC)、IL-8、MCP-1 が同定された。これらのケモカイン産生について ELISA を行った結果、ケモカインアレイと同様に、本疾患細胞株において十分量の産生を認め、時間の経過と共にその産生量は増加した。その他の NK 細胞株や NK 細胞様 T 細胞株、T 細胞株では、4 種類のケモカインはほとんど産生を認めなかった。CCL17 と CCL22 の受容体である CCR4 の発現をフローサイトメトリーで解析したところ、CCR4 は鼻性 NK/T 細胞リンパ腫細胞株において発現を認めた(10)。

患者血清中のケモカイン発現を 12 名の本疾患症例の治療前血清、比較対照として 10 名の健常人血清を用いて ELISA にて検討した。その結果、患者血清において健常人血清と比較し CCL17、CCL22 の有意な発現上昇を認めた。また腫瘍組織における CCR4 発現を免疫組織染色で検討したところ、5 例中 2 例で CCR4 の発現を認めた(10)。

さらに抗 CCR4 抗体である mogamulizumab を用いて本疾患細胞株における ADCC 活性の有無を解析した結果、CCR4 陰性 T 細胞株では ADCC 活性を認めなかったが、本疾患細胞株において mogamulizumab により ADCC 活性が誘導された。以上の結果より mogamulizumab を用いた抗 CCR4 抗体治療が本疾患の有効な治療法になりうる可能性が示唆された(10)。

CD70 の機能解析

リンパ腫細胞における CD27 刺激に対する細胞増殖への影響をみるため、本疾患細胞株に recombinant CD27 および CD27 中和抗体を添加し MTS アッセイを行った。その結果、濃度依存性に CD27 刺激により細胞が増殖し、一方 CD27 中和抗体により細胞増殖能の低下を認めた(11)。

In vivo における CD70 発現を生検組織で検討した結果、21 例中 7 例 33% に発現を認めた。同様に患者血清における可溶性 CD27 の発現については、健常人血清と比較し、本疾患患者血清において有意に高発現している事を確認した(11)。

さらに本疾患細胞株における抗 CD70 抗体による CDC 活性の有無を検討した結果、抗

CD70 抗体、活性化補体添加により細胞数の有意な減少を認め、CDC 活性を誘導されることが確認された。以上の結果より、CD70 は血清中 CD27 との結合を介し腫瘍細胞の増殖に関与しており、有用な治療標的分子になりうる可能性が示唆された(11)。

LFA-1/ICAM-1 の機能解析

LFA-1 の in vivo での発現について生検組織を用いた免疫組織染色で検討した。その結果検討した 12 例全例において腫瘍細胞に LFA-1 の発現を認めた。本疾患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報告している(12)。今回、腫瘍組織における LMP1 発現の有無により血清中可溶性 ICAM1 発現を比較したところ、LMP1 陽性群において有意に高発現している事を認めた。また血清中可溶性 ICAM1 の発現は治療前と比較し治療後に有意に低下していた(13)。

これまでに ICAM-1/LFA-1 結合を介して腫瘍細胞の増殖が促進されることが確認してきた。このため LFA-1 と結合し ICAM-1/LFA-1 結合を阻害する 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase (HMG-CoA) である simvastatin 添加により細胞増殖が抑制されることが確認された。一方 LFA-1 への結合能を持たない HMG-CoA である pravastatin では細胞増殖に変化を認めなかった。これらの結果より、in vivo においても LFA-1、ICAM-1 が高発現しており、腫瘍増殖に関与しうることを確認され、simvastatin が本疾患の治療薬となりうる可能性が示唆された(13)。

microRNA の発現機能解析

microRNA アレイ解析の結果、正常末梢血 NK 細胞および EB ウイルス陰性 NK 細胞株と比較し本疾患細胞株において特異的に発現低下している microRNA として miR-15a が同定された。リアルタイム PCR 解析においても、本疾患細胞株で miR-15a は低発現していた。本疾患細胞株へ miR-15a を核酸導入し強制発現させたところ、アポトーシスには変化を認めなかったが、細胞周期において G1 期停止が誘導され、細胞増殖能が抑制された。過去に報告されている miR-15a の標的遺伝子のうち細胞周期を制御する MYB、cyclin D1 に注目し検討を行った。その結果、本疾患細胞株において MYB、cyclin D1 蛋白の発現を認め、miR-15a 導入株において MYB、cyclin D1 タンパク発現が抑制されることを確認した。本疾患細胞株において EB ウイルス癌原蛋白である LMP1 を siRNA によりノックダウンした結果、miR-15a の有意な発現上昇を認め、LMP1 により miR-15a 発現が抑制されている可能性が示唆された(14)。

In vivo での検討では、本疾患腫瘍組織において健常人の末梢血 NK 細胞と比較し、miR-15a が発現低下していることを認めた。また、CD56 との二重免疫組織染色にて MYB は 16 例中 7 例 44%、cyclin D1 は 5 例 31% に発現を認め、それぞれ miR-15a の発現を

有意な負の相関を認めた。LMP1 は 7 例 44% に発現を認め、同様に miR-15a の発現と有意な負の相関を認めた。さらに、miR-15a の発現と患者予後との関係を Kaplan-Meier 法で検討した結果、miR-15a 低発現群において有意に予後が不良であることを認めた。以上の結果より LMP1 を介した miR-15a の発現低下が MYB、cyclin D1 の発現亢進を来し、細胞増殖に寄与している可能性が示唆された(14)。

(2)細胞株を用いた候補遺伝子・蛋白の拮抗薬やアンチセンスの有用性の検討

Cyclin dependent kinases (CDKs) および Survivin の発現解析と阻害薬の有用性の解析

siRNA を用いて LMP1 をノックダウンした結果、PCR 解析では、BIRC5、CDK1 発現の低下を認めた。同様に western blot 解析で両者の蛋白発現も低下を認めた。これらの結果より本疾患細胞において LMP1 が BIRC5、CDK1 発現を制御している事が推測される。

CDK、BIRC5 および Sp1 阻害薬を添加し MTS アッセイにて細胞増殖を解析した結果、汎 CDK 阻害薬である Flavopiridol、BIRC5 阻害薬である YM155 および Sp1 阻害薬である Terameprocol、Mithramycin において本疾患細胞株の増殖が濃度依存性に抑制された。なかでも Terameprocol、Mithramycin 添加により著明な増殖抑制効果を認めた。以上の結果より BIRC5 および CDK1 が本疾患の有用な治療標的分子となりうる可能性が示唆された。現在、各種阻害薬による細胞周期への影響を解析していくことと共に、in vivo における両分子の発現について生検組織を用いて免疫組織染色で検討中である。

(3)鼻性 NK/T 細胞リンパ腫モデルマウスの作製

SCID マウス 5 匹に本腫瘍株である SNK6 5×10^6 個を 0.1ml の RPMI-1640 に浮遊させ腹腔内に異種移植を行った。このうち 1 匹に腫瘍増殖を認めた。腫瘍を摘出し、EB ウイルス遺伝子の発現について PCR 解析を行った。その結果、本来 2 型潜伏感染様式をとる本リンパ腫と異なり、3 型潜伏感染で発現する EBNA-2、EBNA3 群の発現を認めた。以上の結果より、同方法では、本リンパ腫モデルマウスの作製は難しいと考えられ、今後は NOG (NOD/Shi-scid, IL-2R null) マウスを使用し、マウスモデルの作製を行う予定である。

<引用文献>

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

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

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.

Takahara M, Kis LL, Nagy N, et al. Concomitant increase of LMP1 and CD25 (IL-2R) expression induced by IL-10 in the EBV-positive NK lines SNK6 and KA13. *Int J Cancer* 119: 2775-2783, 2006

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

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

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

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

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

Kumai T, Nagato T, Kobayashi H, Komabayashi Y, Ueda S, Kishibe K, Ohkuri T, Takahara M, Celis E, Harabuchi Y. CCL17 and CCL22/CCR4 signaling is a strong candidate for novel targeted therapy against nasal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer Immunol Immunother*. In press, 2015.

Yoshino K, Kishibe K, Nagato T, Ueda S, Komabayashi Y, Takahara M, Harabuchi Y. Expression of CD70 in nasal natural killer/T cell lymphoma cell lines and patients; its role for cell proliferation through binding to soluble CD27. *Br J Haematol* 160:331-342, 2013.

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
Takahara M, Nagato T, Komabayashi Y, Yoshino K, Ueda S, Kishibe K, Harabuchi Y. Soluble ICAM-1 secretion and its functional role as an autocrine growth factor in nasal NK/T cell lymphoma cells. Exp Hematol 41:711-718, 2013.

Komabayashi Y, Kishibe K, Nagato T, Ueda S, Takahara M, Harabuchi Y. Downregulation of miR-15a due to LMP1 promotes cell proliferation and predicts poor prognosis in nasal NK/T-cell lymphoma. Am J Hematol 89:25-33, 2014.

Ng SB, Selvarajan V, Huang G, et al. Activated oncogenic pathways and therapeutic targets in extranodal nasal-type NK/T cell lymphoma revealed by gene expression profiling. J Pathol 223: 496-510, 2011

M. Bernasconi, S. Ueda, P. Krukowski, et al. Early gene expression changes by Epstein-Barr virus infection of B-cells indicate CDKs and survivin as therapeutic targets for post-transplant lymphoproliferative diseases, Int J Cancer 133: 2341-2350, 2013.

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)

Kumai T, Nagato T, Kobayashi H, Komabayashi Y, Ueda S, Kishibe K, Ohkuri T, Takahara M, Celis E, Harabuchi Y. CCL17 and CCL22/CCR4 signaling is a strong candidate for novel targeted therapy against nasal natural killer/T-cell lymphoma. Cancer Immunol Immunother. In press, 2015. DOI 10.1007/s00262-015-1675-7 査読有

Komabayashi Y, Kishibe K, Nagato T, Ueda S, Takahara M, Harabuchi Y. Downregulation of miR-15a due to LMP1 promotes cell proliferation and predicts poor prognosis in nasal NK/T-cell lymphoma. Am J Hematol 89:25-33, 2014. DOI 10.1002/ajh.23570 査読有

Ueda S, Uchiyama S, Azzi T, Gysin C, Berger C, Bernasconi M, Harabuchi Y, Zinkernagel AS, Nadal D. Oropharyngeal group A streptococcal colonization disrupts latent Epstein-Barr virus infection. J Infect Dis 209; 255-64, 2014. DOI: 10.1093/infdis/jit428 査読有

Takahara M, Nagato T, Komabayashi Y, Yoshino K, Ueda S, Kishibe K, Harabuchi

Y. Soluble ICAM-1 secretion and its functional role as an autocrine growth factor in nasal NK/T cell lymphoma cells. Exp Hematol 41:711-718, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exphem.2013.03.009> 査読有

Yoshino K, Kishibe K, Nagato T, Ueda S, Komabayashi Y, Takahara M, Harabuchi Y. Expression of CD70 in nasal natural killer/T cell lymphoma cell lines and patients; its role for cell proliferation through binding to soluble CD27. Br J Haematol 160:331-342,2013.DOI10.1111/bjh.12136 査読有

駒林優樹, 原淵保明 画像診断パーフェクトガイド 鼻・副鼻腔 多発血管炎性肉芽腫症と悪性リンパ腫 耳鼻咽喉・頭頸部外科 86: 138-143, 2014.

高原幹 特集:耳鼻咽喉科とウイルス 悪性リンパ腫と EBV JOHNS 30:603-606, 2014.

駒林優樹, 原淵保明 疾患 - 診断と治療 46. 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫 ENT コンパス 小島博己, 森山 寛編. ライフ・サイエンス :257-258, 2014. 東京.

岸部幹, 原淵保明 EBV と悪性リンパ腫 耳鼻咽喉・頭頸部外科 84: 655-661, 2012.

高原幹 【最新の診療 NAVI 日常診療必携】炎症・感染症診療 NAVI EBV 感染症 耳鼻咽喉・頭頸部外科 84:217-222, 2012.

[学会発表](計 17 件)

原淵保明. 「ウイルスと耳鼻咽喉科疾患」鼻副鼻腔領域のウイルス感染症第 17 回 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会 : 5.14-17, 2014, 福岡. (シンポジウム)

Takahara M, Nagato T, Komabayashi Y, Ueda S, Harabuchi Y. Soluble ICAM-1 secretion and its functional role as an autocrine growth factor in nasal NK/T cell lymphoma cells. The 16th International Symposium on EBV and Associated Diseases (EBV 2014) : Jul.16-19, 2014, Brisbane, Australia. Ueda S, Komabayashi Y, Takahara M, Bernasconi M, Shimizu N, Nadal D, Harabuchi Y. Regulation of CDK1 and BIRC5 by EBV-encoded LMP1 in nasal NK/T-cell lymphoma cells. The 16th International Symposium on EBV and Associated Diseases (EBV 2014) : Jul.16-19, 2014, Brisbane, Australia.

Nagato T, Kumai T, Kobayashi H, Komabayashi Y, Ueda S, Kishibe K, Takahara M, Harabuchi Y. C-C chemokine receptor 4 is a remarkable molecule for novel targeted therapy against nasal natural killer/T-cell lymphoma :

Jul.16-19, 2014, Brisbane,Australia.
Komabayashi Y, Kishibe K, Takahara M, Harabuchi Y. Expression and function of Epstein-Barr virus-encoded microRNAs in nasal natural killer/ T-cell lymphoma: Jul.16-19, 2014, Brisbane,Australia.
駒林優樹, 岸部 幹, 林 達哉, 原淵保明. 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫における EB ウイルス microRNA miR-BART22 の発現と機能解析: 第 38 回日本頭頸部癌学会 : 6.12-13, 2014, 東京.
Takahara M, Harabuchi Y. EBV-related Nasal and Pharyngeal Malignancies in Asia. -Genetic features regarding EBV and arterial infusion chemo-radiotherapy for nasal NK/T-cell lymphoma: 第 51 回日本癌治療学会 (JSCO) : 10.24-26, 2013, 京都.(シンポジウム)
Harabuchi Y, Kishibe K, Komabayashi Y, Nomura K, Ueda S, Takahara M, Kunibe I, Katada A, Hayashi T. Nasal NK/T-cell lymphoma; its genetic features associated with Epstein-Barr virus: The 8th International Symposium on Tonsills and Mucosal Barriers of the Upper Airways (ISTMB): July.17-19, 2013, Zurich,Switzerland.
Komabayashi Y, Kishibe K, Takahara M, Harabuchi Y. Downregulation of miR-15a due to LMP1 promotes cell proliferation and predicts poor prognosis in nasal NK/T-cell lymphoma: The 16th Asian Research Symposium in Rhinology (ARSR2013): Aug.29-31, 2013, Tokyo,Japan.
駒林優樹, 岸部 幹, 高原 幹, 林 達哉, 原淵保明. 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫における miR-15a の発現と機能解析: 第 114 回日本耳鼻咽喉科学会総会 : 5.15-18, 2013, 札幌.
Kishibe K, Komabayashi Y, Takahara M, Harabuchi Y. Expression of the EBV 's MicroRNAs in Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma Cell Lines: 第 72 回日本癌学会: 10.3-5, 2013, 横浜.
Harabuchi Y, Takahara M, Kishibe K, Nagato T, Katada A, Hayashi T. New treatment and monitoring procedures for nasal NK/T-cell lymphoma: intra-maxillary arterial chemotherapy and analysis of serum EBV DNA: The 133rd Combined otolaryngology spring meeting-American Laryngological Association (COSM): Apr.18-22, 2012,

San Diego,USA.
Takahara M, Komabayashi Y, Kishibe K, Kumai T, Hayashi T, Harabuchi Y. Expression and function of LFA-1 and ICAM-1 in nasal NK/T cell lymphoma cells: The 15th International Symposium on EBV and Associated Diseases (EBVmeeting2012) : Aug.1-4, 2012, Philadelphia,USA.
Kishibe K, Komabayashi Y, Nagato T, Takahara M, Harabuchi Y. Expression of MicroRNAs in Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma Cell Lines: The 15th International Symposium on EBV and Associated Diseases (EBVmeeting2012): Aug.1-4, 2012, Philadelphia,USA.
Ueda S, Haas F, Azzi T, Bernasconi M, Shimizu N, Harabuchi Y, Nadal D. Interleukin-2 upregulates cyclin-dependent kinase 1 and baculoviral inhibitor of apoptosis repeat containing 5 in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: The 15th International Symposium on EBV and Associated Diseases (EBVmeeting2012): Aug.1-4, 2012, Philadelphia,USA.
Komabayashi Y, Kishibe K, Takahara M, Harabuchi Y. Expression of MicroRNAs in Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: The 15th International Symposium on EBV and Associated Diseases (EBVmeeting2012) : Aug.1-4, 2012, Philadelphia,USA.

6 . 研究組織

(1)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

(2)研究分担者

高原 幹 (TAKAHARA, Miki)
旭川医科大学・医学部・講師
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・教授
研究者番号 : 90280867
上田 征吾 (UEDA, Seigo)
旭川医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 90447102
長門 利純 (NAGATO, Toshihiro)
旭川医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 80431419
駒林 優樹 (KOMABAYASHI, Yuki)
旭川医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 40548864