

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) エイズ対策実用化研究事業  
(英語) Research Program on HIV/AIDS

研究開発課題名： (日本語) 日本人に最適化されたエイズ関連悪性リンパ腫の包括的医療体制の確立  
(英語) Establishment of comprehensive medical system for AIDS related malignant lymphoma in Japan.

研究開発担当者 (日本語) 岡田 誠治

所属 役職 氏名： 熊本大学エイズ学研究センター 教授 岡田誠治

(英語) Center for AIDS Research, Kumamoto University, Professor, Seiji Okada, M.D., Ph.D.

実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 日本人エイズリンパ腫治療最適化と包括的医療体制の構築に関する研究  
開発課題名： (多施設共同臨床研究、日本人治療プログラムの最適化、患者支援体制の確立)  
(英語) Establishment of comprehensive medical system for AIDS related malignant lymphoma in Japan.

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター血液腫瘍研究部

所属 役職 氏名： 部長 永井宏和

(英語) Department of Hematology, National Hospital Organization, Nagoya Medical Center, Hirokazu Nagai, M.D., Ph.D.

分担研究 (日本語) 日本人エイズリンパ腫治療最適化と包括的医療体制の構築に関する研究

開発課題名： (英語) Establishment of comprehensive medical system for AIDS related malignant lymphoma in Japanese

研究開発分担者 (日本語) 東京都保健医療公社豊島病院 副院長 味澤篤

所属 役職 氏名： (英語) Tokyo Metropolitan Toshima Hospital, vice director, Atsushi Ajisawa, M.D., Ph.D.

分担研究 (日本語) 日本人エイズリンパ腫治療最適化と包括的医療体制の構築に関する研究

開発課題名： (多施設共同臨床研究、日本人治療プログラムの最適化) 及びエイズリンパ

## 腫の診断と病因探索（メチル化解析）

（英 語） Establishment of comprehensive medical system for AIDS related malignant lymphoma in Japanese

研究開発分担者（日本語）独立行政法人国立国際医療研究センター 血液内科 医長 萩原将太郎

所属 役職 氏名：（英 語） Department of Hematology, National Center for Global Health and Medicine Hospital, Medical director, Shotaro Hagiwara, M.D., Ph.D.

分 担 研 究（日本語）エイズリンパ腫病因探索

開 発 課 題 名：（英 語） Etiologic and molecular study of AIDS related lymphoma and development of novel therapeutics

研究開発分担者（日本語）国立大学法人東京大学 大学院新領域創成科学研究科 教授 内丸薫

所属 役職 氏名：（英 語） Department of Computational Biology and Medical Sciences, Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo ,Professor, Kaoru Uchimaru, M.D., Ph.D.

分 担 研 究（日本語）エイズリンパ腫病因探索

開 発 課 題 名：（英 語） Etiologic and molecular study of AIDS related lymphoma and development of novel therapeutics

研究開発分担者（日本語）独立行政法人国立成育医療研究センター研究所 高度先進医療研究室

所属 役職 氏名： 室長 今留謙一

（英 語） Department of Infectious Diseases, National Research Institute for Child Health and Development, Chief Director, Kenichi Imadome, Ph.D.

## II. 成果の概要

和文

本研究の目的は、エイズ関連悪性リンパ腫の病態解析に基づいた予防・根治療法の開発と日本人に最適化したエイズリンパ腫の包括的医療体制の確立である。そのため、エイズと悪性リンパ腫治療の最前線に立つ臨床医・病理研究者・基礎研究者・コメディカルスタッフが有機的な研究ネットワークを構築し、エイズリンパ腫の包括的医療体制の確立と克服を目指している。平成28年度は下記の様な研究成果が得られた。

### 柱1. 日本人エイズリンパ腫治療最適化に関する研究

1. 本邦における形質芽球性リンパ腫（Plasmablastic lymphoma, PBL）の全国調査結果まとめて公表した(Int J Hematol, 2016)。その結果、本邦におけるPBLの発症数が増加していること、近年は全身性でステージの進んだ症例が増えていることが示唆された。

2. 味澤篤副院長（東京都保健医療公社豊島病院）は、本班で作成した病理診断に準じて駒込病院のエイズリンパ腫症例を再解析した。その結果、全身性エイズリンパ腫は増加傾向にある事、中枢病変や骨髄浸潤等の病気の進行している例が多いこと、主な死因は原病(48.6%)と感染症(34.3%)である事を示した。これらの解析を元に治療の手引きの改訂作業を行っている。

3. 萩原将太郎医長（独立行政法人国立国際医療研究センター血液内科）と永井宏和部長（国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター血液腫瘍研究部）は、日本血液学会症例登録システムを利用して、

本邦におけるエイズリンパ腫の現状把握に努めている。また、難治性・再発性 HIV リンパ腫治療についての多施設臨床研究結果をまとめている。

4. 四本美保子医長（東京医科大学臨床検査部）は、本邦における EB ウイルスが関与するエイズ関連ホジキンリンパ腫と非エイズ関連ホジキンリンパ腫の臨床像の相違についてまとめた（投稿中）。

## 柱2. エイズリンパ腫の診断と病因の探索

1. 片野晴隆室長（国立感染症研究所感染病理部診断病理室）は、形質芽球性リンパ腫細胞株を世界で初めて樹立し、その増殖・維持には IL-6 が重要であることを示した。

2. 内丸薫教授（東京大学大学院新領域創成科学研究科）は、新規 EZH1/2 阻害剤のエイズリンパ腫に対する有効性を確認した。

3. 今留謙一部長（国立成育医療センター高度感染症診断部）は、EBV を標的とした新規治療薬 S-FMAU の EBV 感染エイズリンパ腫への有効性を示した。

4. 岡田誠治教授（熊本大学エイズ学研究センター）は、原発性滲出性悪性リンパ腫においては、転写因子 PU.1 がメチル化により不活化されていること、オートファジーが亢進していることを示し、メチル化阻害薬・オートファジー阻害薬の臨床応用の可能性を示唆した。

5. 萩原将太郎医長は末梢血単核球のメチル化変動解析によるエイズリンパ腫早期診断の可能性を示した。

英文

The aim of this study is to establish comprehensive medical system of AIDS related malignant lymphoma for Japanese, based on the etiologic and molecular analysis.

### #1. Optimized medical treatment for AIDS related malignant lymphoma

1. Plasmablastic lymphoma (PBL) is a rare AIDS related lymphoma with poor prognosis. We performed whole Japan study of PBL and found that PBL is increasing in numbers especially systemic PBL. (Int J Hematol, 2016) (Drs. Susuke Koizumi, Tomoko Uehira, Mihoko Yotsumoto, Shotaro Hagiwara, Hirokazu Nagai, Yasunori Ohta, Atsushi Ajisawa, Seiji Okada, etc.)

2. Dr. Atsushi Ajisawa analyzed AIDS related lymphoma in Komagome hospital (1985-2014, 70 cases) based on pathological diagnostic criteria proposed by our group (Cander Med, 2014), and showed that AIDS related lymphoma is increasing in numbers especially systemic lymphoma with advanced stages. We address to warn that AIDS related lymphoma is life threatening complication for HIV infected individuals at cART era. (Dr. Atsushi Ajisawa)

3. We registered AIDS related lymphoma for whole Japan hematological diseases registration system held by Japanese Society of Hematology. We are now gathering the cases of AIDS related lymphomas. (Dr. Shotaro Hagiwara and Dr. Hirokazu Nagai)

4. We compared clinical characteristics of AIDS related and non-AIDS related Hodgkin Lymphoma especially focused on BV virus infection. (Drs. Mihoko Yotsumoto, Shotaro Hagiwara, Hirokazu Nagai, Yasunori Ohta, Atsushi Ajisawa, Seiji Okada, etc.)

### #2. Etiologic and molecular study of AIDS related lymphoma and development of novel therapeutics.

1. The first Plasmablastic lymphoma (PBL) was established by Dr. Harutaka Katano's group and found that IL-6 was the key factor for survival and proliferation of PBL.

2. Prof. Kaoru Uchimaru and Makoto Yamagishi found novel EZH1/2 inhibitors were effective for AIDS related lymphoma.
3. Dr. Kenichi Imadome's group found that S-FMAU is effective for EB virus infected lymphoma cells using their humanized mice.
4. Prof. Seiji Okada's group proved that the transcriptional factor PU.1 is inactivated by epigenetic mechanism and autophagy is accelerated in primary effusion lymphoma (PEL), and reactivation of PU.1 and inhibition of autophagy can be the appropriate targets for treatment of PEL.

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 熊本大学・エイズ学研究センター・岡田誠治 総括研究報告を参照。

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 10 件）

1. Goto H, Kariya R, Kudo E, Okuno Y, Ueda K, Katano H and \*Okada S. Restoring PU.1 induces apoptosis and modulates viral transactivation via interferon-stimulated genes in primary effusion lymphoma. *Oncogene* in press
2. Kojima Y, \*Hayakawa F, Morishita T, Sugimoto K, Iwase M, Yamamoto H, Hirano D, Imoto N, Shimada K, Okada S, and Kiyoi H. YM155 induces apoptosis through proteasome-dependent degradation of MCL-1 in primary effusion lymphoma. *Pharmacol Res* 2017. 120:242-251.
3. Koizumi Y, Uehira T, Ota Y, Ogawa Y, Yajima K, Tanuma J, Yotsumoto Y, Hagiwara S, Ikegaya S, Watanabe D, Minamiguchi H, Hodohara K, Mikamo H, Wada H, Ajisawa A, Shirasaka T, Nagai H, Kodama Y, Hishima T, Mochizuki M, Katano H, Okada S. Clinical and pathological aspects of human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma –Analysis of 24 cases in Japan-. *Int J Hematol*, 2016 104(6):669-681.
4. Alam MM, Kariya R, Kawaguchi A, Matsuda K, Kudo E, and \*Okada S. Inhibition of autophagy by chloroquine induces apoptosis in primary effusion lymphoma *in vitro* and *in vivo* through induction of endoplasmic reticulum stress. *Apoptosis* 2016. 21(10):1191-1201.
5. Kojima Y, Iwasaki N, Yanaga Y, Tanuma J, Koizumi Y, Uehira T, Yotsumoto M, Ajisawa A, Hagiwara S, Okada S and \*Nagai H. End-of-life care for human immunodeficiency virus-infected patients with malignancies: a questionnaire-based survey. *Palliative Med* 2016. 30(9):869-876.
6. Osawa M, Mine S, Ota S, Kato K, Sekizuka T, Kuroda M, Kataoka M, Fukumoto H, Sato Y, Kanno T, Hasegawa H, Ueda K, Fukayama M, Maeda T, Kanoh S, Kawana A, Fujikura Y, Katano H. Establishing and characterizing a new primary effusion lymphoma cell line harboring Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Infect Agent Cancer* 2016. 11:37.
7. Hoshina S, Sekizuka T, Kataoka M, Hasegawa H, Hamada H, Kuroda M, Katano H: Profile of Exosomal and Intracellular microRNA in Gamma-Herpesvirus-Infected Lymphoma Cell Lines. *PLoS One* 2016. 11:e0162574.
8. Sakamoto K, Sekizuka T, Uehara T, Hishima T, Mine S, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Kuroda M, Katano H: Next-generation sequencing of miRNAs in clinical samples of Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphomas. *Cancer Med* 2017. 6:605-618.
9. Takada H, Imadome K, Shibayama H, Yoshimori M, Wang L, Saitoh Y, Uota S, Yamaoka S, Koyama T, Shimizu N, Yamamoto K, Fujiwara S, Miura O, Arai A. EBV induces persistent NF- $\kappa$ B activation

and contributes to survival of EBV-positive neoplastic T- or NK-cells. *PLoS One* 2017. Mar 27;12(3):e0174136. doi:

10. Imadome K, Fujiwara S. Generation and analysis of humanized mouse model of EBV infection. *Methods Mol Biol* 2017. 1532:241-254
11. 矢永 由里子、大金 美和、有馬 美奈、石井 祥子、紅林 洋子、戸蒔 祐子、藤平 輝明、山本 貴子、岡田 誠治. *日本エイズ学会誌* 2016. 18(3):240-244.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Development and molecular analysis of synthetic lethality by targeting EZH1 and EZH2 in non-Hodgkin lymphomas. Makoto Yamagishi, Makoto Hori, Dai Fujikawa, Daisuke Honma, Nobuaki Adachi, Takeo Ohsugi, Kazumi Nakano, Makoto Nakashima, Seiichiro Kobayashi, Masako Iwanaga, Atae Utsunomiya, Seiji Okada, Kunihiro Tsukasaki, Kensei Tobinai, Kazushi Araki, Toshiki Watanabe, Kaoru Uchimaru. 口頭. 58th ASH Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA, U.S.A., (Dec. 3-6, 2016), ASH Abstract Achievement Award
2. Role of PU.1 Down-Regulation for the Development of Primary Effusion Lymphoma. Hiroki Goto, Ryusho Kariya, Eriko Kudo, Yutaka Okuno, and Seiji Okada. ポスター. 58th ASH Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA, U.S.A., (Dec. 3-6, 2016),
3. Development and molecular analysis of synthetic lethality by targeting EZH1 and EZH2 in non-Hodgkin lymphomas. Makoto Yamagishi, Makoto Hori, Dai Fujikawa, Daisuke Honma, Nobuaki Adachi, Takeo Ohsugi, Kazumi Nakano, Makoto Nakashima, Seiichiro Kobayashi, Masako Iwanaga, Atae Utsunomiya, Seiji Okada, Kunihiro Tsukasaki, Kensei Tobinai, Kazushi Araki, Toshiki Watanabe, Kaoru Uchimaru. 口頭・ポスター. T-cell Lymphoma Forum 2016, San Francisco, CA, U.S.A., Jan. 27, 2017
4. Application of novel highly immunodeficient mice for patient derived xenograft (PDX) model and evaluation of anticancer therapy. Seiji Okada, Kulthida Vaeteewoottacahrn, Hiroki Goto, and Ryusho Kariya. 3rd International Symposium for Medicinal Sciences Sendai International Center 仙台 3月24-27日
5. Induction of apoptosis by Shikonin through a ROS/JNK mediated process in primary effusion lymphoma. Md. Masud Alam, Ryusho Kariya, Azusa Kawaguchi, and Seiji Okada. 第78回日本血液学会学術集会 10月13-15日 パシフィコ横浜、横浜
6. 初発症状として節外性NK/T細胞性リンパ腫(鼻型)を認めたHIV陽性患者の一例. 白石和寛, 長谷川佑太, 徳永隆之, 宮田泰彦, 國富あかね, 飯田浩充, 永井宏和. 第78回日本血液学会学術集会 10月13-15日 パシフィコ横浜、横浜
7. クロロゲン酸の原発性滲出性悪性リンパ腫に対する抗腫瘍効果の検討. 刈谷龍昇, Ployplon Phikulsod, 川口梓, Jutatip Panaampon, Md. Masud Alam, 岡田誠治. 日本薬学会第137回年会 3月24-27日 仙台国際センター 仙台
8. EBウイルスゲノムコピー数の簡単迅速定量系の構築. 外丸靖浩、渡邊健、清水則夫、今留謙一 第13回EBウイルス研究会 2016.7.9 東京
9. EBV潜伏感染遺伝子 mRNA の網羅的定量によるEBV関連疾患の迅速診断. 渡邊健、今留謙一、外丸靖浩、小島尚美、森尾友宏、清水則夫 第13回EBウイルス研究会 2016.7.9 東京

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

## 平成28年度医療研究開発推進事業費補助金 (エイズ対策実用化研究事業) 成果報告書

### I. 基本情報

事業名：(日本語) エイズ対策実用化研究事業  
(英語) Research Program on HIV/AIDS

補助事業課題名：(日本語) エイズ関連悪性リンパ腫の日本人に最適化された包括的医療体制の確立  
(英語) Establishment of comprehensive medical system for AIDS related malignant lymphoma in Japan

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所感染病理部 室長 片野晴隆  
所属 役職 氏名：(英語) Harutaka Katano, Laboratory Chief, Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases.

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

### II. 成果の概要 (総括研究報告)

補助事業代表者：熊本大学 エイズ学研究センター 岡田誠治 総括研究報告を参照。

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国際誌 3 件)

1. Sakamoto K, Sekizuka T, Uehara T, Hishima T, Mine S, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Kuroda M, Katano H: Next-generation sequencing of miRNAs in clinical samples of Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphomas. **Cancer Med** 2017. 6:605-618.
2. Osawa M, Mine S, Ota S, Kato K, Sekizuka T, Kuroda M, Kataoka M, Fukumoto H, Sato Y, Kanno T, Hasegawa H, Ueda K, Fukayama M, Maeda T, Kanoh S, Kawana A, Fujikura Y, Katano H: Establishing and characterizing a new primary effusion lymphoma cell line harboring Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. **Infect Agent Cancer** 2016. 11:37.
3. Hoshina S, Sekizuka T, Kataoka M, Hasegawa H, Hamada H, Kuroda M, Katano H: Profile of Exosomal and Intracellular microRNA in Gamma-Herpesvirus-Infected Lymphoma Cell Lines. **PLoS One** 2016. 11:e0162574.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. カポジ肉腫とリンパ腫、口頭、片野晴隆、第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会 シンポジウム「HIV 感染者の加齢と癌」2016.11、鹿児島。
2. 新規 primary effusion lymphoma 細胞株の樹立と KSHV の全長ゲノムの決定、ポスター、片野晴隆、大澤麻登里、峰宗太郎、太田真一郎、加藤健吾、関塚剛史、黒田誠、片岡紀代、福本瞳、佐藤由子、菅野隆行、長谷川秀樹、上田啓次、深山正久、前田卓哉、叶宗一郎、川名明彦、藤倉雄二、第 64 回日本ウイルス学会学術集会、2016.10、札幌
3. 新規 primary effusion lymphoma 細胞株の樹立と KSHV の全長ゲノムの決定、口頭、片野晴隆、大澤麻登里、峰宗太郎、太田真一郎、加藤健吾、関塚剛史、黒田誠、片岡紀代、福本瞳、佐藤由子、菅野隆行、長谷川秀樹、上田啓次、深山正久、前田卓哉、叶宗一郎、川名明彦、藤倉雄二、第 13 回 EB ウイルス研究会、2016.7、東京

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし。

(4) 特許出願  
該当なし。