

## 疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する研究

### (1) 慢性疲労症候群等の病的疲労の研究

#### 疲労病態におけるウイルス感染と免疫応答異常に関する研究

鳥取大学医学部生命科学科生体情報機能学講座生体情報学分野 西 連 寺 剛

#### (1) 要約

我々は慢性疲労症候群 (chronic fatigue syndrome; CFS) の一部に於て、EB ウイルス (Epstein-Barr virus ; EBV) 抗体価及び IL-4、IL-10、 $\nu$ IL-10 (EBV 遺伝子 BCRF1 蛋白) や IgE の高値を示すこと、更に 2'-5'オリゴアデニル酸合成酵素(2-5AS)活性の高値を認めた。2-5AS の高値は大うつ病性患者でも観察された。伝染性単核球症 (infectious mononucleosis; IM) は EBV 初感染によって発症する疾患で感染が長期化すると CFS 症状を示すが、IM 様疾患の乳幼児で多数の抗体陰性 EBV 感染キャリアを見出した。EBV 感染 B 細胞は IL-4 や IgE を産生し、EBV 再活性化に伴い IL-10 及び  $\nu$ IL-10 を産生することを証明した。細胞内潜伏 EBV の再活性化因子として、CD40 リガンド及び TGF- $\beta$ 1 を、抑制因子として一酸化窒素 (NO) を同定し、それぞれの分子の EBV 再活性化における細胞内シグナル伝達系を明らかにした。

#### (2) 研究目的

我々の研究は、疲労病態におけるウイルス感染と免疫応答の異常を検討することである。CFS (1) の原因の 1 つとしてウイルス感染、特にほとんどの健常成人に潜伏感染している EBV (2) が再活性化し (3)、免疫系サイトカインの均衡が破れ、CFS に至るという仮説で研究を進めている。そのため CFS 及び関連する疾患での EBV 再活性化のマーカーとなる EBV 抗体 (4)、及び再活性化と関わる種々のサイトカインを測定し (5、6)、*in vitro* で EBV 感染細胞を用いて EBV 再活性化の誘導・抑制の調節機構とそれに関わるサイトカインなどの因子を解析する。

### (3) 研究方法

CFS の診断は、CDC 及び厚生労働省の診断規準 (7) に従ってなされた。IL-4、hIL-10、vIL-10、IFN- $\gamma$  及び IFN- $\beta$  の測定は ELISA 法を用いた。2-5AS 活性は、その活性測定キット(栄研化学)で定量した。EBV 感染細胞として Burkitt リンパ腫細胞株、Akata、P3HR-1、EBV 感染 B 細胞株 OB、上皮系細胞株 GT38、GT39 を用い EBV 潜伏・再活性化を分子生物学的に解析した。

### (4) 研究成果

CFS に見られる EBV 感染と免疫応答異常： vIL-10 は EBV 再活性化を伴った細胞から産生され(6)、IM 患者で検出される。CFS 患者の一部には健康成人にはほとんど検出されない vIL-10 が検出されることを見出した(投稿準備中)。IL-10 は EBV 感染細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を抑制し、一方では EBV 感染細胞の増殖を促進することが知られている。我々は vIL-10 の機能を検討するため、vIL-10 発現ベクターを作製し、COS-1 細胞にトランスフェクションし、vIL-10 の産生に成功した。vIL-10 の CFS 病因・病態における機能解析が開けた(投稿準備中)。CFS 患者でウイルス感染により誘導される 2-5AS 活性上昇の報告がある。我々は、CFS で 2-5AS 活性を高頻度で検出、更に CFS と症状に重なりが見られる大うつ病性患者にもその活性を認め、2-5AS の CFS 及び大うつ病における活性化の意義及び診断マーカーとして検討中である(図 1; 投稿準備中)。健康成人で EBV 抗体陰性のため EBV 未感染と診断されたヒトの唾液、及び末梢リンパ球に多量の EBVDNA を検出し、EBV 抗体陰性キャリアの存在を明らかにした(Ikuta *et al.*, 2000)。更に IM 様を呈する小児にも同様の EBV 抗体陰性キャリアを見出した(表 1)。

EBV 再活性化の機構： B 細胞に潜伏する EBV は、細胞表面に発現される CD40 からのシグナルで再活性化されることを証明した(Fukuda *et al.*, 2000)。本結果は EBV 感染細胞を攻撃する CTL (細胞表面に CD40 リガンドを発現する) で B 細胞内潜伏 EBV が再活性化されることを示唆し、IM 患者や EBV 関連疾患患者に於ける抗体上昇の 1 つの機構と考えられる。

EBV 感染細胞が、疲労物質である TGF- $\beta$ 1 (8) を産生し、TGF- $\beta$ 1 に抵抗性を示すが、高濃度の TGF- $\beta$ 1 で潜伏 EBV が再活性化される。TGF- $\beta$ 1 がオートクリンの作用で EBV 再活性化を誘導する可能性を示した (Fukuda *et al.*, 2001)。EBV 再活性化は、EBV が感染した宿主細胞自身が産生する一酸化窒素 (NO) により抑制される (Gao *et al.*, 1999)。NO 発現は EBV 再活性化を誘導するシグナルを抑制するため EBV 再活性化が誘導されるという新しい見解を得た (Kanamori, *et al.*, 2000; Gao, *et al.*, 2000; Kanamori *et al.*, 2001)。EBV が自然に再活性化される B 細胞に L-Arg を添加し培養すると、特異的に EBV 再活性化が抑制されることを見出し、それは L-Arg から合成される NO の作用であることを明らかにした (Agawa, *et al.*, 2002)。

#### (5) 考 察

CFS は EBV 感染によって起るということは否定されているが (9)、我々は、その一部に EBV 関連 CFS が存在する可能性を示した (4)。更に CFS 患者の中に IL-4、IL-10、 $\nu$ IL-10 などの Th2 サイトカインの異常高値を見出し、それらは免疫低下を導くことから EBV 再活性化を誘導すると考えられる。しかし CFS 患者で EBV 抗体やサイトカイン異常と関連するのは極く一部である。今回 2-5AS の活性は日本の CFS 患者の 60% に検出された。2-5AS はウイルス感染による IFN- $\gamma$  の誘導と関連して活性化される分子であり、EBV やその他のウイルスの持続的感染の可能性を支持する。CFS 研究は、CFS と症状が部分的に重なる大うつ病にも研究が広がり、両疾患に共通して検出される 2-5AS 活性化は、それらの原因または結果としての今後の焦点的研究課題である。

EBV 再活性化の研究では、何が生体内で EBV を再活性化し、抑制しているのかを細胞・分子レベルで解析を進めている。特に EBV 感染 B 細胞で EBV 再活性化と共に 2-5AS 活性が認められたこと、EBV 再活性化因子として TGF- $\beta$ 1 が、その抑制因子として L-Arg、NO が作用していることの発見は重要と考えられる。

EBV は、ほとんどの健常成人が感染しており、免疫系細胞に潜伏し、悪性腫瘍である Burkitt リンパ腫、上咽頭癌、胃癌 (Sairenji, *et al.*, 2001; Hoshikawa *et al.*, 2002)、ホジキ

ンリンパ腫、IM、慢性活動性 EBV 感染症 (Ohsawa *et al.*, 2001) 臓器移植リンパ腫などに広く関わっている。IM 様症状を呈する小児で EBV 抗体陰性キャリアの存在は予想もしなかったことであり、CFS との直接的な関連は不明であるが、今までの EBV 感染及び抗体応答の常識を変える成果である (Ikuta *et al.*, 掲載予定)。EBV 再活性化とその免疫学的研究は、CFS はもちろんのこと、これらの EBV 関連疾患との関りに於てもその成果の波及が期待される。

#### (6) 引用文献

1. 西連寺 剛、倉田 毅：慢性疲労症候群はウイルス感染症か？ *Pharma Media*, 12: 41-45, 1994.
2. 西連寺 剛：EB ウイルス：その普遍性と病原性をめぐって。 *米子医学雑誌* 49: 231-238, 1998.
3. 西連寺 剛：EB ウイルスの B 細胞内活性化機構。 *臨床と微生物* 26: 471-475, 1999.
4. Sairenji, T., Yamanishi, K., Tachibana, Y., Bertoni, G., and Kurata, T.: Antibody responses to Epstein-Barr virus, human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 in patients with chronic fatigue syndrome. *Intervirology* 38: 269-273, 1995.
5. Ohnishi, E., Iwata, T., Inouye, S., Kurata, T., and Sairenji, T.: Interleukin-4 production in Epstein-Barr virus-transformed B cell lines from peripheral mononuclear cells of patients with atopic dermatitis. *J. Interferon and Cytokine Res.* 17: 597-602, 1997.
6. Sairenji, T., Ohnishi, E., Inouye, S., and Kurata, T.: Induction of interleukin-10 on activation of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV infected B cell lines. *Viral Immunol.* 11: 221-231, 1998.
7. 厚生省特別研究事業：本邦における Chronic Fatigue Syndrome の実態調査ならびに病因・病態に関する研究。平成 3 年研究業績報告書 1992.
8. 井上和生：中枢性疲労の発生と脳内 TGF- $\beta$ 1. *医学のあゆみ* 204: 319-324, 2003.
9. Holmes GP, Kaplan JE, Stewart JA et al.: A cluster of patients with a chronic

mononucleosis-like syndrome: Is Epstein-Barr virus the cause? JAMA 257: 2297-2302, 1987.

## (7) 成果の発表

### 1) 原著論文による発表

#### イ) 国外誌

1. Gao, X., Tajima, M. and Sairenji, T.: Nitric oxide down-regulates Epstein-Barr virus reactivation in epithelial cell lines. *Virology* 258: 375-381, (1999).
2. Sairenji, T.: Epstein-Barr virus (EBV) infection and gastric carcinoma. The approach through EBV infected epithelial cell lines. *Jpn. J. Infect Dis.* 52: 110-112, (1999).
3. Izawa, M., Mori, T., Satoh, T., Teramachi, A. and Sairenji, T.: Identification of an alternative form of caspase-9 in human gastric cancer cell lines: a role of a caspase-9 variant in apoptosis resistance. *Apoptosis* 4: 321-325, (1999).
4. Murakami, M., Hoshikawa, Y., Satoh, Y., Ito, H., Tajima, M., Okinaga, K., Miyazawa, Y., Kurata, T. and Sairenji, T.: Tumorigenesis of Epstein-Barr virus-positive epithelial cell lines derived from gastric tissues in the SCID mouse. *Virology* 277: 20-26, (2000).
5. Kanamori, M., Tajima, M., Satoh, Y., Hoshikawa, Y., Miyazawa, Y., Okinaga, K., Kurata, T. and Sairenji, T.: Differential effects of TPA on cell growth and Epstein-Barr virus reactivation in epithelial cell lines derived from gastric tissues and B cell line Raji. *Virus Genes* 20: 117-25, (2000).
6. Ikuta, K., Satoh, Y., Hoshikawa, Y. and Sairenji, T.: Detection of Epstein-Barr virus in salivas and throat washings in healthy adults and children. *Microbes and Infection* 2: 115-120, (2000).
7. Fukuda, M., Satoh, T., Takanashi, M., Hirai, K., Ohnishi, E., and Sairenji, T.: Inhibition of cell growth and Epstein-Barr virus reactivation by CD40 stimulation in Epstein-Barr virus-transformed B cells. *Viral Immunol.* 13: 215-229, (2000).
8. Gao, X., Ikuta, K., Tajima, M., and Sairenji, T.: 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate induces Epstein-Barr virus reactivation via NF- $\kappa$ B and AP-1 as regulated by protein kinase C and mitogen-activated protein kinase. *Virology* 286, 91-99, (2001).

9. Fukuda, M., Ikuta, K., Yanagihara, K., Tajima, M., Kuratsune, H., Kurata, T., and Sairenji, T.: Effect of transforming growth factor- $\beta$ 1 on the cell growth and Epstein-Barr virus (EBV) reactivation in EBV-infected epithelial cell lines: *Virology* 288, 109-118 (2001).
10. Kanamori, M., Murakami, M., Takahashi, T., Kamada, N., Tajima, M., Okinaga, K., Miyazawa, Y., Kurata, T., and Sairenji, T.: Spontaneous reduction in Epstein-Barr virus (EBV) DNA copy in EBV-infected epithelial cell lines. *Microbes and Infection* 3, 1085-1091 (2001).
11. Ohsawa, T., Morimura, T., Hagari, Y., Kawakami, T., Mihara, M., Hirai, K., Ikuta, K., Murakami, M., Sairenji, T., and Mihara, T.: A case of exaggerated mosquito-bite hypersensitivity with Epstein-Barr virus positive inflammatory cells in the bite lesion. *Acta Derm Venereol* 81, 360-363 (2001).
12. Hoshikawa, Y., Satoh, Y., and Sairenji, T.: Evidence of lytic infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-positive gastric carcinoma. *J. Med. Virol.* 66, 351-359 (2002)
13. Satoh, T., Fukuda, M., and Sairenji, T.: Distinct patterns of mitogen-activated protein kinase phosphorylation and Epstein-Barr virus gene expression in Burkitt's lymphoma cell lines *versus* B lymphoblastoid cell lines. *Virus Genes* 25: 15-21 (2002)
14. Fukuda, M., Kurasaki, W., Yanagihara, K., Kuratsune, H. and Sairenji, T.: A mechanism in Epstein-Barr virus oncogenesis: Inhibition of transforming growth factor- $\beta$ 1-mediated induction of MAPK/p21 by LMP1. *Virology* 302: 310-320 (2002).
15. Agawa, H., Ikuta, K., Minamiyama, Y., Inoue, M. and Sairenji, T.: Down-Regulation of spontaneous Epstein-Barr virus reactivation in the P3HR-1 cell line by L-Arginine. *Virology* 304: 114-124 (2002).
16. Ikuta, K., Saiga, K., Deguchi, M., and Sairenji, T.: Epstein-Barr virus DNA is detected in peripheral blood mononuclear cells of EBV-seronegative infants with infectious mononucleosis-like symptoms. *Virus Genes* (in press).

17. Jiang, R., Kanamori, M., Satoh, Y., Fukuda, M., Ikuta, K., Murakami, M., and Sairenji, T.: Contrasting effects of hydroxyurea on cell growth and reduction in Epstein-Barr virus (EBV) genomes in EBV-infected epithelioid cell lines versus Burkitt's lymphoma cell lines. J. Med. Virol. (in press).

#### 原著論文以外による発表（レビュー等）

##### ア) 国内誌

1. 西連寺 剛：EB ウイルスの B 細胞内活性化機構. 臨床と微生物 26: 471-475, 1999.
2. 西連寺 剛： Herpesviruses and Immunity; Edited by Medveczky,P.G., Friedman, H., and Bendinelli, M. Plenum Press, NY and London (書評)ウイルス 49: 86-88, 1999.
3. 西連寺 剛：EB ウイルスの潜伏感染と再活性化. LIP (倉田 毅、天野富美夫 編集) 菜根出版 pp. 140-148, 1999.
4. 西連寺 剛：EB ウイルス感染と胃癌. 臨床と微生物 27: 413-417, 2000.
5. 西連寺 剛、村上正尚：EB ウイルスによる胃癌発生のメカニズム. 医学のあゆみ 203: 231-235, 2002.
6. 西連寺 剛：EB ウイルス感染と発がん. ウイルス 52: 259-265, 2002.
7. 西連寺 剛：EB ウイルスとヒト発がん 胃癌との関り . 日本皮膚科学雑誌 112: 1757-1759, 2002.
8. 生田和史、西連寺 剛：慢性疲労症候群における 2', 5'-オリゴアデニル酸合成酵素活性および RNA 分解酵素 L の異常. 医学のあゆみ 204: 409-412, 2003.
9. 阿川英之、西連寺 剛：「EB ウイルス」ウイルスの活性化：高田賢蔵(監修)、柳井秀雄、清水則夫(編集) 診断と治療社(掲載予定)
10. 星川淑子、西連寺 剛：胃癌と EB ウイルス、血液・腫瘍科(掲載予定)

##### イ) 国外誌

1. Sairenji, T., Tajima, M., Takasaka, N., Gao, X., Kanamori, M., Murakami, M.,



Okinaga, K., Satoh, Y., Hoshikawa, Y., Ito, H., Miyazawa, Y., and Kurata, T.: Characterization of EBV-infected epithelial cell lines from gastric cancer bearing tissues. In: Epstein-Barr virus and human cancer. Current Topics in Microbiology and Immunology 258, pp. 185-198. Springer-Verlag (Berlin Heidelberg, New York), 2001.

### 3) 口頭発表

#### ア) 招待講演

1. Sairenji, T.: Epstein-Barr virus (EBV)-genome positive epithelial cell lines derived from gastric tissues and the EBV infection. U.S.-Japan Cooperative Cancer Research Seminar; Hawaii, USA. : 1999 年 1 月
2. Sairenji, T.: Epstein-Barr virus (EBV) infection in EBV-genome positive epithelial cell lines and the tumorigenesis in SCID mouse. Second NHRI Conference on Tumor Associated Herpesviruses, Taipei, Taiwan. : 1999 年 5 月
3. 西連寺 剛: EB ウイルス感染と胃ガン.第 9 回感染研シンポジウム:微生物感染が疑われる疾患:1999 年 5 月(東京).
4. 西連寺 剛: EB ウイルス感染と胃癌.第 2 回感染分子と病態形成を考える会:感染病態と発癌:2001 年 7 月(別府).
5. 西連寺 剛: EB ウイルス感染とヒト発がんとの関わり. 第 101 回日本皮膚科学会総会 2002 年 5 月(熊本).

#### イ) 国内学会・研究会等

1. 西連寺 剛、小山佳久、大西英子、倉田 毅、山西弘一、倉恒弘彦、木谷照夫:慢性疲労症候群患者血清中における IL-10 及び IL-4 ついて.第 4 回慢性疲労症候群(CFS)研究会 1999 年 2 月(名古屋).
2. 西連寺 剛: EBV の潜伏感染と再活性化.第 9 回感染研シンポジウム 1999 年 5 月(東京).
3. 生田和史、佐藤幸夫、星川淑子、西連寺 剛: 健常人における EB ウイルス感染の再評価.

第 9 回 EB ウイルス感染症研究会 1999 年 5 月 (東京) .

4. 西連寺 剛、大西英子、小山佳久、山西弘一、倉恒弘彦、倉田 毅：慢性疲労症候群(CFS)と EB ウイルス感染の関わりについて.第 16 回中国・四国ウイルス研究会 1999 年 5 月(広島) .
5. 星川淑子、佐藤幸夫、村上雅尚、金森美紀子、西連寺 剛、貝原信明、井藤久雄：胃癌における EBV の感染実態とその感染様式.第 16 回中国・四国ウイルス研究会 1999 年 5 月(広島) .
6. Xiangrong Gao, 田島マサ子、西連寺 剛：Nitric Oxide Down-Regulates Epstein-Barr Virus Reactivation in Epithelial Cell lines.第 16 回中国・四国ウイルス研究会 1999 年 5 月(広島) .
7. 斎藤夕絵、星川淑子、村上雅尚、西連寺 剛：EBV 前初期遺伝子蛋白 ZEBRA の 186 番目セリンのアラニンへの置換と EBV 活性化誘導能の消失について.第 16 回中国・四国ウイルス研究会 1999 年 5 月(広島) .
8. 福田 誠、田島マサ子、西連寺 剛：胃癌組織由来 Epstein-Barr ウイルス感染上皮細胞株に対する transforming growth factor- の及ぼす影響について.第 14 回ヘルペスウイルス研究会 1999 年 6 月(福岡) .
9. 金森美紀子、高橋朋子、田中公夫、田島マサ子、鎌田七男、西連寺 剛：EBV 感染上皮細胞株における EB ウイルスの存在様式.第 14 回ヘルペスウイルス研究会 1999 年 6 月(福岡) .
10. 生田和史、佐藤幸夫、星川淑子、西連寺 剛：健康人における EB ウイルス感染の多様性.第 14 回ヘルペスウイルス研究会 1999 年 6 月(福岡) .
11. 村上雅尚、星川淑子、貝原信明、井藤久雄、倉田 毅、西連寺 剛：胃癌組織からの新たな EBV ウイルス感染上皮様細胞株の樹立とその性状.第 14 回ヘルペスウイルス研究会 1999 年 6 月(福岡) .
12. 伊澤正郎、寺町一樹、井藤久雄、西連寺 剛：ヒト胃癌細胞株において同定されたカスパーゼ 9 変異体によるアポトーシスの抑制.第 58 回日本癌学会総会 1999 年 9 月(広島) .

13. 寺町一樹、伊澤正郎、井藤久雄、西連寺 剛：ヒト胃癌細胞株のソルビトールによる速やかなアポトーシスの誘導.第 58 回日本癌学会総会 1999 年 9 月（広島）.
14. 金森美紀子、鎌田七男、田島マサ子、沖永功太、宮澤幸久、西連寺 剛：EBV 感染上皮細胞株における EB ウイルス DNA コピー数の変動.第 58 回日本癌学会総会 1999 年 9 月（広島）.
15. 村上雅尚、貝原信明、井藤久雄、倉田 毅、西連寺 剛：胃癌組織由来の新たな EBV 感染上皮細胞株の樹立.第 58 回日本癌学会総会 1999 年 9 月（広島）.
16. 天白 晶、佐藤幸夫、原田信志、西連寺 剛：EB ウイルスエンベロップ蛋白 gp350/220 遺伝子 BLLF-1 の欠失について.第 47 回日本ウイルス学会総会 1999 年 11 月（横浜）.
17. 西連寺 剛、福田 誠、田島マサ子：胃癌組織由来 EBV 感染上皮細胞株に対する TGF- $\beta$ 1 刺激による細胞増殖及び潜伏感染 EBV 再活性化に及ぼす影響.第 47 回日本ウイルス学会総会 1999 年 11 月（横浜）.
18. 星川淑子、佐藤幸夫、村上雅尚、金森美紀子、井藤久雄、西連寺 剛：EBV 陽性胃癌における EBV 遺伝子発現.第 47 回日本ウイルス学会総会 1999 年 11 月（横浜）.
19. 金森美紀子、田島マサ子、佐藤幸夫、星川淑子、宮澤幸久、沖永功太、倉田 毅、西連寺 剛：TAP は低濃度で細胞増殖を促進し、高濃度で EB ウイルスを活性化する.第 47 回日本ウイルス学会総会 1999 年 11 月（横浜）.
20. 高 祥栄、田島マサ子、西連寺 剛：上皮系細胞株に恒常的に発見される NO は EBV の再活性化を抑制する.第 47 回日本ウイルス学会総会 1999 年 11 月（横浜）.
21. 斎藤夕絵、星川淑子、佐藤幸夫、井藤久雄、倉田 毅、西連寺 剛：186 番目セリン変異体 ZEBRA における EBV 活性化誘導能の消失とエレクトロポレーションによる EBV 再活性化.第 47 回日本ウイルス学会総会 1999 年 11 月（横浜）.
22. 村上雅尚、星川淑子、佐藤幸夫、井藤久雄、倉田 毅、西連寺 剛：一つの胃癌組織から樹立された 2 つの EB ウイルス感染細胞株について.第 47 回日本ウイルス学会総会 1999 年 11 月（横浜）.
23. 生田和史、佐藤幸夫、星川淑子、西連寺 剛：EB ウイルス感染の唾液、血清中抗体及び

- 末梢リンパ球からの検討.第 47 回日本ウイルス学会総会 1999 年 11 月 (横浜).
24. 生田和史、大西英子、西連寺 剛、山西弘一、倉恒弘彦、木谷照夫：慢性疲労症候群患者血清中におけるインターフェロン (IFN- ) について.第 5 回慢性疲労症候群研究会 2000 年 2 月 (大阪).
  25. 生田和史、阿川英之、大西英子、西連寺 剛、倉恒弘彦、木谷照夫、渡辺恭良、倉田 毅：慢性疲労症候群における EB ウイルスの関与.第 10 回 EB ウイルス感染症研究会 2000 年 5 月 (東京).
  26. 福田 誠、田島マサ子、柳原五吉、西連寺 剛：胃癌組織由来 EBV 感染上皮細胞株は TGF- 1 を産生する.第 15 回ヘルペスウイルス研究会 2000 年 6 月 (定山溪).
  27. 金森美紀子、高橋朋子、田中公夫、鎌田七男、田島マサ子、平井莞二、西連寺 剛：EB ウイルス感染上皮系細胞株における EBV DNA の減少.第 15 回ヘルペスウイルス研究会 2000 年 6 月 (定山溪).
  28. 西連寺 剛、貝原信明、倉田 毅、井藤久雄：胃癌と EB ウイルス感染.第 11 回日本消化器癌発生学会 2000 年 9 月 (米子).
  29. 村上雅尚、金森美紀子、貝原信明、井藤久雄、倉田 毅、西連寺 剛：胃癌組織由来 EBV 感染細胞株 PT 及び PN の解析.第 59 回日本癌学会総会 2000 年 10 月 (横浜).
  30. 伊澤正郎、寺町一樹、井藤久雄、西連寺 剛：カスパーゼ 9 変異体発現と胃癌細胞のアポトーシス耐性.第 59 回日本癌学会総会 2000 年 10 月 (横浜).
  31. 寺町一樹、伊澤正郎、西連寺 剛、井藤久雄：ヒト胃癌細胞株のソルビトールによる速やかなアポトーシス誘導：TPA による抑制.第 59 回日本癌学会総会 2000 年 10 月 (横浜).
  32. 福田 誠、田島マサ子、西連寺 剛：胃癌組織由来 EBV 感染上皮細胞株における活性型 TGF- 1 の産生及び外因性 TGF- 1 によるシグナル伝達.第 48 回日本ウイルス学会総会 2000 年 10 月 (津市).
  33. 阿川英之、生田和史、西連寺 剛：EBV 感染細胞における L-アルギニンの EBV 再活性化の抑制機構.第 48 回日本ウイルス学会総会 2000 年 10 月 (津市).
  34. 星川淑子、佐藤幸夫、村上雅尚、西連寺 剛：胃癌および非胃癌部組織における EBV 感

染の定量的解析.第 48 回日本ウイルス学会総会 2000 年 10 月 (津市).

35. 佐藤智久、西連寺 剛: EB ウイルス感染バーキットリンパ腫細胞株及び非腫瘍由来 B 細胞株における MAP Kinase リン酸化の相違.第 50 回日本癌学会総会 2000 年 10 月(横浜).
36. 生田和史、大西英子、西連寺 剛、倉恒弘彦、宗川吉汪、山西弘一、木谷照夫、渡辺恭良: 慢性疲労症候群患者リンパ球における 2, 5A 合成酵素 (2.5AS) 活性について. 第 6 回慢性疲労症候群 (CFS) 研究会 2001 年 2 月 (熊本).
37. 斎鹿杏子、生田和史、西連寺 剛、出口雅経: 小児 IM 様疾患における EB ウイルス感染実態の検討.第 17 回中国・四国ウイルス研究会 2001 年 2 月 (米子).
38. 阿川英之、生田和史、西連寺 剛: 培地中の L-arginine により NO は合成され細胞内 EBV 再活性化を抑制する.第 17 回中国・四国ウイルス研究会 2001 年 5 月 (米子).
39. 星川淑子、佐藤幸夫、村上雅尚、前田迪朗、貝原信明、井藤久雄、西連寺 剛: EBV 陽性胃癌では EBV-DNA *Bam* HI-Z 領域の制限酵素断片長多型が高頻度に検出される.第 17 回中国・四国ウイルス研究会 2001 年 5 月 (米子).
40. 福田 誠、田島マサ子、西連寺 剛: 胃組織由来 EBV 感染上皮細胞株における TGF- $\beta$  1 シグナル伝達と細胞周期関連蛋白の解析.第 17 回中国・四国ウイルス研究会 2001 年 5 月 (米子).
41. 斎鹿杏子、生田和史、西連寺 剛、出口雅経: 小児 IM 様疾患における EB ウイルス感染の評価.第 11 回 EB ウイルス感染症研究会 2001 年 6 月 (東京).
42. 西連寺 剛、村上雅尚、柳原 五吉: 印環胃癌細胞株 HSC-39 におけるユニークな EB ウイルス感染の成立.第 60 回日本癌学会総会 2001 年 9 月 (横浜).
43. 貝原信明、井藤久雄、倉田 毅、西連寺 剛: 非胃癌部組織由来細胞株 (PN) の性状解析.第 60 回日本癌学会総会 2001 年 9 月 (横浜).
44. 生田和史、斎鹿杏子、西連寺 剛: EB ウイルス抗体陰性で伝染性単核症を呈する小児の末梢血リンパ球における EB ウイルス感染の証明.第 49 回日本ウイルス学会総会 2001 年 11 月 (大阪).
45. 星川淑子、佐藤幸夫、金森美紀子、西連寺 剛: EBV 陽性胃癌において高頻度に検出さ

- れる EBV 前初期遺伝子 BZLF1 領域の変異.第 49 回日本ウイルス学会総会 2001 年 11 月 (大阪).
46. 福田 誠、田島マサ子、西連寺 剛 : EBV 感染上皮細胞株における TGF- $\beta$ 1 増殖抑制に対する非応答機構の解析.第 49 回日本ウイルス学会総会 2001 年 11 月 (大阪).
47. 村上雅尚、斉藤夕絵、森 多佳子、佐藤幸夫、星川淑子、金森美紀子、倉田 毅、西連寺 剛 : 胃癌組織由来 EBV 陽性 PT および PN 細胞株の解析.第 49 回日本ウイルス学会総会 2001 年 11 月 (大阪).
48. 生田和史、斎鹿杏子、西連寺 剛、出口雅経 : 小児 IM 様疾患における EB ウイルス感染実態の検討. 第 18 回 EB ウイルス感染症研究会 2002 年 5 月 (東京).
49. 大橋 誠、星川淑子、西連寺 剛 : バーキットリンパ腫細胞株 Raji 細胞における EBV 再活性化の一酸化窒素による抑制機構. 第 18 回中国・四国ウイルス研究会 2002 年 5 月(岡山).
50. 黒崎 創、福田 誠、西連寺 剛 : バーキットリンパ腫細胞株 Akata 細胞における TGF- $\beta$ 1 型レセプターの欠損と TGF- $\beta$ 1 に対する非応答性機構について. 第 18 回中国・四国ウイルス研究会 2002 年 5 月 (岡山).
51. 堀江和峰、佐藤幸夫、西連寺 剛 : Cos-1 細胞における vIL-10 の発現誘導の検討. 第 18 回中国・四国ウイルス研究会 2002 年 5 月 (岡山).
52. 生田和史、斎鹿杏子、西連寺 剛 : 小児伝染性単核症様患者における EB ウイルス感染の検討. 第 17 回ヘルペスウイルス研究会 2002 年 6 月 (東京).
53. 星川淑子、金森美紀子、村上雅尚、貝原信明、井藤久雄、西連寺 剛 : EBV 陽性胃癌において高頻度に検出される EBV 前初期遺伝子 BZLF-1 の遺伝子変異. 第 61 回日本癌学会総会 (東京) 2002 年 10 月 (東京).
54. 村上雅尚、柳原五吉、西連寺 剛 : 印環胃癌細胞株における EB ウイルス感染の成立 (第二報). 第 61 回日本癌学会総会 2002 年 10 月 (東京).
55. 西連寺 剛、柳原五吉 : EBV 感染細胞株における TGF- $\beta$ 1 細胞増殖抑制に対する耐性機構の解析. 第 61 回日本癌学会総会 2002 年 10 月 (東京).

56. 生田和史、西連寺 剛、宗川吉汪：慢性疲労症候群患者において 2, 5A 合成酵素 (2.5AS) 活性の異常高値が認められる。第 50 回日本ウイルス学会 2002 年 11 月 (札幌)。
57. 黒崎 創、福田 誠、西連寺 剛：Burkitt's リンパ腫細胞株 Akata 細胞における TGF- $\beta$ 1 型レセプター欠損による TGF- $\beta$  シグナル伝達異常。第 50 回日本ウイルス学会総会 2002 年 11 月 (札幌)。
58. 村上雅尚、森 多佳子、佐藤幸夫、星川淑子、柳原五吉、西連寺 剛：印環細胞胃癌細胞株へ EB ウイルスは効率よく感染する。第 50 回日本ウイルス学会総会 2002 年 11 月 (札幌)。
59. Jiang Ru, Kanamori Mikiko, Satoh Yukio, Fukuda Makoto, Ikuta Kazufumi, Murakami Masanao, Sairenji Takeshi: Reduction of Epstein-Barr virus (EBV) genomes by Hydroxyurea (HU) in EBV-infected cell lines. 第 50 回日本ウイルス学会総会 2002 年 11 月 (札幌)。

## 2) 国際学会

1. Epstein-Barr virus (EBV)-genome positive epithelial cell lines derived from gastric tissues and EBV infection. Sairenji, T., Takasaka, N., Murakami, M., Gao, X., Kanamori, M., Tajima, M., Okinaga, K., Hoshikawa, Y., Itoh, H., and Kurata, T.: Herpesviruses and Human Cancer (U.S.-Japan Cooperative Cancer Research Seminar) Hawaii, USA. Program, p. 12. January 24-25, 1999.
2. Epstein-Barr virus (EBV) infection in EBV - genome positive epithelial cell lines and the tumorigenesis in SCID mouse. Sairenji, T.: Second NHRI Confence on Tumor Associated Herpesviruses. Tayouan, Taiwan. Program, p. 8. May 8-9, 1999.
3. Apoptotic machinery in human granulosa cells:expression of apoptotic protease activating factor-1 (APAF-1).Bcl-2 family, caspase family and DNA fragmentation factor(DFF-45). Izawa, M., Harada, T., Sairenji, T., and Terakawa, N.: The Endocrine Society 81st Annual Meeting. San Diego, CA, USA. Program, p. 243. June 12-15,

1999.

4. The difference of mitogen-activated protein-kinase phosphorylation in Burkitt's lymphoma and lymphoblastoid cell lines. Satoh, T., and Sairenji, T.: The Ninth Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases. New Haven, CT, USA. June 22-27, 2000.
5. Down-regulation of Epstein-Barr virus reactivation by nitric oxide in epithelial cell lines. Sairenji, T., Gao, X., and Tajima, M.: The Ninth Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases. New Haven, CT, USA. Program, p. 81. June 22-27, 2000.
6. Detection of Epstein-Barr virus in salivas and throat washings in healthy adults and children. Ikuta, K., Satoh, Y., Hoshikawa, Y., and Sairenji, T.: The Ninth Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases. New Haven, CT, USA. Program, p. 140. June 22-27, 2000.
7. Reduction of Epstein-Barr virus (EBV) genome in EBV-infected epithelial cell lines. Kanamori, M., Murakami, M., Takahashi, T., Kamada, N., Tajima, M., Okinaga, K., Miyazawa, Y., and Sairenji, T.: The Ninth Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases. New Haven, CT, USA. Program, p.191. June 22-27, 2000.
8. Two epithelial-like cell lines established from a patient with gastric carcinoma. Murakami, M., Hoshikawa, Y., Kanamori, M., Kaibara, N., Ito, H., and Sairenji, T.:The Ninth Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases. New Haven, CT, USA. Program, p.188. June 22-27, 2000.
9. Effect of transforming growth factor- $\beta$ 1 on the cell growth and Epstein-Barr virus (EBV) reactivation in EBV-infected epithelial cell lines. Fukuda, M., Yanagihara, K., Tajima, M., and Sairenji, T.: The 21<sup>st</sup> International symposium of the Sapporo cancer



- seminar foundation. Epstein-Barr virus and human cancer. Sapporo/Hokkaido, Japan. Program, p. 75. July 4-6, 2001.
10. Murakami, M., Kaibara, N., Ito, H., and Sairenji, T.: Characterization of Epstein-Barr virus positive cell lines from a gastric tissue with carcinoma. The 21<sup>st</sup> International symposium of the Sapporo cancer seminar foundation. Epstein-Barr virus and human cancer. Sapporo/Hokkaido, Japan. Program, p. 79. July 4-6, 2001.
  11. Murakami, M., Luo, B., Fukuda, M., Fujioka, A., Yanagihara, K., and Sairenji, T.: Epstein-Barr virus infection on a human signat ring cell gastric carcinoma cell line HSC-39. 10<sup>th</sup> International conference on immunobiology and prophylaxis of human herpesvirus infections. Osaka, Japan. Program, p. 28. November21-23, 2001.
  12. Ikuta, K., Saiga, K., Deguchi, M., and Sairenji, T.: Demonstration of Epstein-Barr virus DNA in pripheral blood mononuclear cells from the seronegative infants with infectious mononucleosis-like symptoms. 10<sup>th</sup> International conference on immunobiology and prophylaxis of human herpesvirus infections. Osaka, Japan. Program, p. 28. November21-23, 2001.
  13. Fukuda, M., Yanagihara, K., Tajima, K., and Sairenji, T.: Epstein-Barr virus-infected epithelial cell lines have the defectiveness of signaling pathways of p21/WAF1/ Cip1 via transforming growth factor- $\beta$ 1. 10<sup>th</sup> International conference on immunobiology and prophylaxis of human herpesvirus infections. Osaka, Japan. Program, p. 28. November21-23, 2001.
  14. Yamada, T., Ikuta, K., Sairenji, T., Shimomura, T., Kawahara, R., Kuratsune, H., Watanabe, Y., and Kitani, T.: 2', 5'-oligoadenylate synthetase (2, 5AS) activity is detected in peripheral blood mononuclear cells of chronic fatigue syndrome (CFS) and depression patients. International Conference on Fatigue Science. Sandhamn, June 9-11, 2002.
  15. Sairenji, T., Fukuda, M., Ikuta, K., Yanagihara, K., and Tajima, M.: Effect of

transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) on the cell growth in EBV-infected epithelial cell lines: the latent membrane protein-1 (LMP-1) blocks TGF- $\beta$ 1- mediated MAPK/p21 signaling. 10th International Symposium on Epstein-Barr virus & Associated Malignant Diseases. Cairns, July 16-21, 2002.

2 . 特許出願等 [ 件名、出願者氏名、出願年月日、特許番号 等 ]

( 計 0 件 )