

な治療方法を明らかにする事を目的とした。

B.研究方法

小児科、皮膚科、内科、耳鼻咽喉科を対象に、約 2000 の診療科にアンケート調査票を郵送し、発症時および診断時年齢、性別、死亡の有無、診断名、施設名について回答してもらい、CAEBV 患者発生状況を調査し集計した。今回は 2005～2010 年度の一次調査で CAEBV の症例ありと回答のあった施設に二次アンケートを送付し、CAEBV の臨床症状、検査成績、病態、経過、治療内容、予後について調査・検討する。

(倫理面への配慮)

アンケート調査では患者氏名はすべて匿名化し患者の個人情報の守秘を徹底した。

C.研究結果

二次アンケートを送付した 148 例中 66 例から回答を得た(回収率 45%)。性別は男 36 例で女 30 例であった。発症年齢は 1 歳～76 歳(22.4±18.0 歳:中央値 18 歳)であった。

1. 発症時症状

発症時に伝染性単核症 (Infectious mononucleosis ; IM) 様症状、血球貪食症候群 (Hemophagocytic syndrome; HPS) を呈した割合はそれぞれ 41%、24%であった。

2. 臨床症状

臨床症状で頻度の高いものは発熱 (86%)、脾腫 (58%)、肝腫大 (55%)、リンパ節腫大 (42%) であった。

3. 続発症・合併症

続発症・合併症として最も多かったのは HPS (26%) であり、以下悪性リンパ腫 (17%)、皮膚潰瘍 (15%) の順であった。

4. 抗体価、DNA 量

抗体価に関しては、2002 年に作成した診断指針で示された目安である、VCA-IgG 抗体価 640 倍以上、EA-IgG 抗体価 160 倍以上の上昇を認めた例はそれぞれ 34 例 (52%)、24 例 (36%) であった。末梢血単核球中の EBV-DNA 量 (定量 PCR) は単核球では 10^5 copy/ μ gDNA レベルでの報告が多く認められた。

5. 感染細胞の同定と予後

CAEBV では主として T 細胞、ナチュラルキラー (NK) 細胞に EB ウイルスが感染している。今回の調査では感染細胞は T 細胞 29 例、NK 細胞 22 例であり、両方に感染している例は 3 例認められた。感染細胞別の予後に関する検討では死亡率は T 細胞 21% (6 例/29 例)、NK 細胞 23% (5 例/22 例) でほぼ同程度であった。T/NK 重複感染例では 33% (1 例/3 例) であった。

6. EBV 感染細胞のクロナリティ

CAEBV では感染細胞が腫瘍性に単クローン性(monoclonal)の増殖を呈する。今回の調査では、クロナリティが検索できた症例 50 例中 43 例 (86%)が monoclonal であった。その他に oligoclonal 4 例(8%)、polyclonal 3 例(6%)であった。

7. 死亡率、発症年齢別の予後

二次アンケート登録例での死亡率は 32% (21 例/65 例) であり、2001～2004 年度 (48%) と比較して低下していた。また発症から死亡に至るまでの期間は 1 カ月～7 年 (平均 2.3 ±2.1 年) であった。

発症年齢別の予後に関する検討では、20 歳代と 50 歳代以降で、他の年代より比較的死亡率が高い傾向が認められた。

8. 初回治療

回答のあった 56 例中 41 例 (73%) で化学療法が行われており、大半が免疫化学療法を先行後 cytoreduction 目的で強力な多剤併用化学療法を行っていた。化学療法の効果判定では、寛解導入 (CR) された例は 3 例のみであり、その他は、部分寛解 (PR) 12 例、病状不変 (SD) 13 例、病状進行 (PD) 10 例であった。

9. 造血幹細胞移植

報告例のうち造血幹細胞移植が施行された症例は 39 例 (59%) で 2001~2004 年度 (16 例/46 例; 35%) と比較して割合が増加していた。

移植症例 39 例中死亡例は 6 例 (15%) であった。移植ドナーは血縁と非血縁がほぼ同程度の割合であり、HLA 一致と不一致の割合もほぼ同程度であった。移植材料は骨髄、臍帯血、末梢血幹細胞の順が多かった。前処置は、近年急速に進歩した、前処置の強度を落とし移植後免疫反応による抗腫瘍効果を期待した骨髄非破壊的処置 (ミニ移植) が多く施行されていた。

移植の有無と感染細胞のタイプでの予後に関しては、移植例では T 細胞と NK 細胞で明らかな差は認められなかった。移植未実施例では、T 細胞例で予後が良い傾向が認められた。

D. 考察

初発時の臨床症状、合併症、続発症は 2001~2004 年度の調査と大きな差は認めなかった。感染細胞別の予後では T 細胞と NK 細胞で死亡率はほぼ同程度であった。造血幹細胞移植が施行された症例の割合が 2001~2004 年度の調査と比較して増加していた。CAEBV の根治治療は造血幹細胞移植であり、骨髄非破壊

的同種造血幹細胞移植の進歩や、移植を念頭に置いた治療の浸透により、移植割合が増加したと考えられた。正確な長期予後は反映していないが、今回の解析では 2001~2004 年度の調査と比較して死亡率は低下しており、造血幹細胞移植の増加が、予後の改善に貢献している可能性が考えられた。一方で移植未施行例でも無病生存している症例があり、こうした軽症例に対する移植の適応、タイミングの決定が今後の課題と考えられた。

CAEBV は従来小児科で診療される事が多かったが、内科で診療される患者が増加していた。内科医師の疾患認知度が向上している事が推測された。高齢者では移植適応のない症例もあり、また化学療法を小児と同等のプロトコルで行うかどうかは今後の検討課題である。また、今回の解析では十分検討出来ていない項目もあり、長期予後の検討等、引き続き追跡調査を含めて今後の課題とする予定である。

E. 結論

2005~2010 年度にかけての CAEBV 例に関して、アンケートによる全国調査を行い検討した。2001~2004 年度と比較して死亡率が低下しており、造血幹細胞移植の進歩に伴う移植割合の増加が、予後改善に貢献していると考えられた。

CAEBV はわが国から発信された疾患概念であり、これまでの全国調査によって目覚ましく病態解明が進み、2003 年に診断基準が確立された。今後もこうした多数例を対象とした大規模調査を継続して行う事により、適切な診断、治療成績の向上に貢献出来ると考えられる。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hosokawa T; Kumon Y; Kobayashi T; Enzan H; Nishioka Y; Yuri K. Hiroshi Wakiguchi; Tetsuro Sugiura. Neutrophil infiltration and oxidant-production in human atherosclerotic carotid plaques, *Histology and Histopathology*, 26, 1-11, 2011
- 2) Fujieda M, Morita T, Naruse K, Hayashi Y, Ishihara M, Yokoyama T, Toma T, Ohta K, Wakiguchi H.: Effect of pravastatin on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Hum Exp Toxicol*, 30, 603-605, 2011
- 3) Nomura K, Kanegane H, Otsubo K, Wakiguchi H, Noda Y, Kasahara Y, Miyawaki T.: Autoimmune lymphoproliferative syndrome mimicking chronic active Epstein-Barr virus infection. *International Journal of Hematology*, 93, 760-764, 2011.
- 4) 脇口宏：カンジダ症～エールリヒア感染症. 最新感染症ガイド R-Book 2009 (米国小児科学会編集, 岡部信彦監修), 245-286, 日本小児医事出版社, 2011
- 5) 脇口宏：IX感染症. 小児科学テキスト第2版(清野佳紀, 小田 慈編集), 205-236, 南江堂, 2011
- 6) 脇口宏：A.ウイルス感染症：1. DNAウイルス感染症/Epstein-Barr ウイルス感染症. 感染症専門医第I部解説編テキスト (日本感染症学会編集), 785-790, 南江堂, 2011
- 7) 佐藤哲也, 前田明彦, 脇口宏：VII感染症 6. ヘルペス群ウイルスに対する抗ウイルス薬の処方根拠は？. *EBM 小児疾患の治療* 2011-2012(五十嵐隆, 石井正浩, 滝田順子,

- 平岩幹男, 水口 雅, 横田俊平, 横谷 進, 渡辺とよ子編), 359-612, 中外医学社, 2011
- 8) 佐藤哲也, 前田明彦, 脇口宏：V各論 B. ウイルス感染症 4)単純ヘルペス. 小児感染症学 改訂第2版(岡部信彦編), 324-329, 診断と治療社, 2011
 - 9) 前田明彦, 佐藤哲也, 堂野純孝, 久川浩章, 藤枝幹也, 脇口 宏：ウイルス感染症と免疫異常. ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症いわゆる VAHS. *臨床とウイルス*, 39, 61-71, 2011
 - 10) 前田明彦, 佐藤哲也, 藤枝幹也, 脇口宏：ウイルスの今日的意味 臨床ウイルス学の観点から Epstein-Barr ウイルスのさまざまな病態. *化学療法の領域*, 27, 657-666, 2011
 - 11) 脇口 宏：【よくみる子どもの感染症 Q&A】 ウイルス感染にどう対処するか EB ウイルス. *小児科学レクチャー*, 1, 348-355, 2011
 - 12) 脇口 宏：【内科 疾患インストラクションガイド 何をどう説明するか】 感染症 Epstein-Barr ウイルス感染症(伝染性単核球症). *Medicina*, 48, 538-540, 2011

2. 学会発表

- 1) Olshi t, Maeda A, Sato T, Takasugi H, Hisakawa H, Wakiguchi H : Erythema Multiforme Occurs Following The Clinical Course Of Exanthema Subitum . 67Th American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAA&I), San Francisco(USA)
- 2) 脇口 宏：EB ウイルス関連疾患 (特別講演). 第22回高知県感染症研究会, 2011, 4, 高知
- 3) 脇口 宏：EB ウイルス感染とアレルギー

一 (特別話題). 第 23 回中国・四国臨床アレルギー研究会, 2011, 9, 岡山

4) 堂野純孝, 富田 理, 久川浩章, 佐藤哲也, 高杉尚志, 前田明彦, 阿部孝典, 脇口宏: 移植 15 カ月後、髄液中に LGL を認めた EBV 関連 NK リンパ腫の 1 例. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2011, 11, 前橋

5) 阿部孝典, 木村正宏, 品原久美, 久川浩章, 堂野純孝, 脇口 宏: 高フェリチン血

症が自然軽快した Hemophagocytic lymphohistiocytosis の 1 カ月女児例. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

CAEBV モデルマウスの開発と応用

研究分担者 藤原成悦 国立成育医療研究センター研究所・母児感染研究部・部長

研究協力者 今留謙一 国立成育医療研究センター研究所 母児感染研究部
新井文子 東京医科歯科大学医学部血液内科
駒野 淳 国立感染症研究所エイズ研究センター

研究要旨 慢性活動性 EB ウイルス (EBV) 感染症 (CAEBV) は、EBV 感染細胞のフェノタイプにより CD4, CD8, $\gamma\delta$ T, NK の 4 タイプに分類される。4 タイプのいずれにおいても、患者末梢血単核細胞 (PBMC) を NOG マウスに移植すると、EBV 感染 T 或いは NK 細胞の生着が認められた。しかし、それぞれのタイプの患者 PBMC から EBV 感染細胞を含む CD4⁺, CD8⁺, $\gamma\delta$ T, 或いは NK 細胞分画を単離して移植すると、CD4⁺ 細胞の場合を除いて生着しなかった。また、PBMC から CD4⁺細胞を除いて移植すると全てのタイプで生着しなかった。単独では生着しない EBV 感染 CD8⁺, $\gamma\delta$ T, 及び NK 細胞分画に、EBV が感染していない CD4⁺細胞を加えて移植すると生着が認められた。PBMC 移植直後のマウスに OKT-4 抗体を投与して CD4⁺細胞を除くと生着が妨げられた。さらに、EBV 感染 NK 細胞の生着後に OKT-4 抗体を投与した場合には、末梢血 EBV DNA が速やかに消失した。以上の結果から、EBV 感染 T 及び NK 細胞の増殖には CD4⁺細胞が必須の役割を果たすことが示された。また、CD4⁺細胞を標的とする新規治療法の可能性が考えられた。CAEBV と同様に EBV 感染 T 細胞の増殖を特徴とする EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) 患者末梢血 PBMC を NOG マウスに移植した場合も、CD4⁺ T 細胞依存的に EBV 感染 T 細胞が生着した。この EBV-HLH モデルマウスを CAEBV モデルマウスと比較すると、EBV 感染細胞の増殖が早く急激に重篤な状態に陥ること、血中サイトカインレベルがより高いこと、出血性病変が胸腔や腹腔に認められること、脾臓と肝臓で EBV 感染 B 細胞が認められることなどの違いが認められ、二つの疾患の病態の違いを反映しているものと考えられた。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス (EBV) 感染症 (CAEBV) は EBV 感染 T 或いは NK 細胞の増殖を特徴とし、遷延或いは再発する伝

染性単核症様症状を呈する。発症機構や詳細な病態は不明であり、造血幹細胞移植以外の根治療法はない。EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) は EBV 初感

染に続発する場合や、CAEBV や X 連鎖リンパ増殖症などに合併する場合は知られ、EBV 感染 T 細胞の増殖を認める点で CAEBV に類似しているが、やはり発症機構は不明であり、CAEBV との疾患概念上の区別が曖昧である。本研究は、CAEBV 及び EBV-HLH のモデルマウスを作成し、それらの病態解明を進めると同時に、新規治療法開発につなげることを目的とした。

B. 研究方法

1. NOD/Shi-*scid*/IL-2R γ c^{null} (NOG マウス)

NOG マウスは NOD/Shi-*scid* マウスと、IL-2 受容体コモン γ 鎖ノックアウトマウスを掛け合わせたもので、造血幹細胞を含めたヒト造血系細胞の生着に最も適した免疫不全マウスの一つである。

2. CAEBV 及び EBV-HLH 患者末梢血単核細胞の移植

末梢血より Ficoll 比重遠心法により単核細胞を分離し、 $1\sim 5\times 10^6$ 細胞を尾静脈より注射した。移植後定期的に、末梢血中の EBV DNA 量およびヒト CD45⁺細胞数を測定し、EBV 感染細胞生着の指標とした。

3. リンパ球分画の調製とマーカー発現解析

CD4⁺, CD8⁺, CD56⁺, $\gamma\delta$ T 細胞の分画は Miltenyi 社磁気ビーズを用いて単離した。リンパ球表面マーカー発現解析は、ベックマン・コールター社 Cytomics FC500 を用いてフローサイトメトリーを行った。

4. CD4⁺細胞の in vivo 除去実験

CD4 タイプ或いは NK タイプの患者 PBMC (5×10^6 cells)を移植した直後から3日連続して 100 μ g の OKT-4 抗体を静脈内投与した。一部のマウスでは、移植後に末梢血 EBV DNA が上昇した後に、2日間

連続して同様に OKT-4 を投与した。

5. EBV の DNA 定量および遺伝子発現解析

EBV DNA は木村らの方法を用いてリアルタイム PCR 法により測定した。EBV 遺伝子の発現解析は、RT-PCR 法、免役化学染色、in situ hybridization (EBER の場合) によった。

6. 血中サイトカインレベルの測定

ヒトサイトカイン特異的 ELISA キット (R&D Systems) を用いて、マウス血漿中の IFN- γ 、IL-8、RANTES レベルを測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は直接ヒトを対象とする医療行為を含まないが、CAEBV 患者由来ヒト細胞を利用するため、ヘルシンキ宣言に則った倫理的配慮を必要とする。患者本人あるいは保護者に対して、本研究に関する十分な説明を文書と口頭で行い、自由意思による同意書への署名を得ることによりインフォームドコンセントを取得した。試料および臨床情報は匿名化され、患者の個人情報 は 厳重に管理された。動物実験においては、動物実験指針を遵守し、動物愛護の観点から十分な配慮をした。本研究は国立成育医療研究センターおよび国立感染症研究所の倫理委員会および実験動物委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. EBV 感染細胞を含むリンパ球分画の移植実験

これまでに、CD4⁺, CD8⁺, $\gamma\delta$ T, NK 細胞のそれぞれに EBV が感染する 4 タイプの CAEBV 全てにおいて、PBMC を移植することにより、EBV 感染 T 或いは NK 細胞が NOG マウスに生着することが分かっている。

た。次に、それぞれのタイプの患者において、PBMC から $CD4^+$, $CD8^+$, $\gamma\delta T$, 或いは NK 細胞を単離して移植することを試みた。その結果、 $CD4$ タイプの患者末梢血から $CD4^+$ 細胞を単離して移植した場合は EBV 感染 $CD4^+$ 細胞が生着したが、その他の場合、すなわち $CD8$ タイプの患者の $CD8^+$ 細胞分画、 $\gamma\delta T$ タイプの患者の $\gamma\delta T$ 細胞分画、NK タイプの患者の $CD56^+$ 細胞分画を移植した場合は生着しなかった (図 1)。

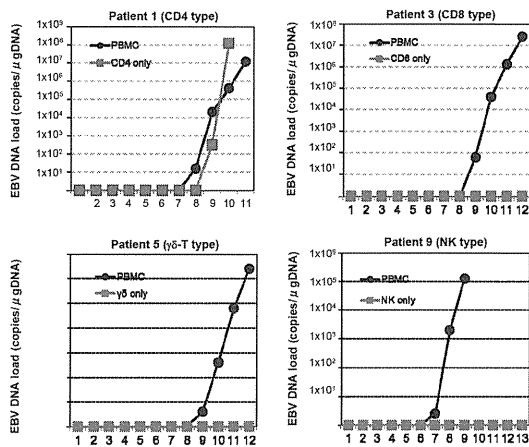


図 1. CAEBV 患者 PBMC 或いは EBV DNA を含む細胞分画の移植実験. $CD4$ タイプを除いて、EBV 感染細胞を含む細胞分画のみの移植では生着しなかった。

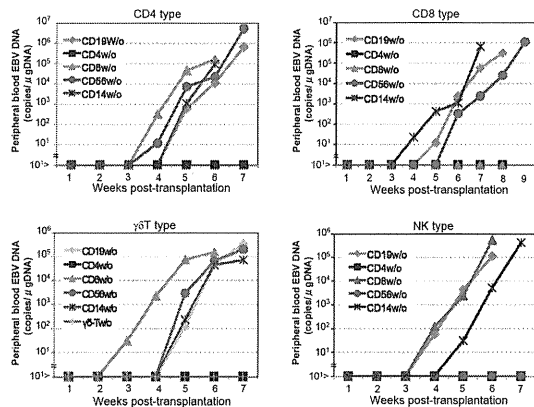


図 2. PBMC から各種細胞分画を除いた後の移植実験. $CD4$ タイプの場合は、 $CD4^+$ 分画を除いた場合のみ生着が妨げられた。 $CD8$, $\gamma\delta T$, NK タイプの場合は、感染細胞を含む分画のみでなく、 $CD4^+$ 分画を除いた場合も生着が妨げられた。

2. PBMC から個々の細胞分画を除いた後の移植実験

次に、4 タイプの CAEBV 患者において、PBMC から $CD4^+$, $CD8^+$, $\gamma\delta T$, 或いは NK 細胞分画を除いた後の細胞を移植する実験を行った (図 2)。 $CD4$ タイプの患者においては、 $CD4^+$ 細胞を除いた場合に生着が妨げられたが、他の分画を除いても生着した。 $CD8$ タイプの患者の場合は、 $CD4^+$ 或いは $CD8^+$ 細胞を除いた場合に生着が妨げられたが、他の細胞を除いても生着した。 $\gamma\delta T$ タイプの患者においては、 $CD4^+$ 或いは $\gamma\delta T$ 細胞を除くと生着が妨げられたが、他の細胞を除いても生着した。 NK 細胞タイプの患者においては、 $CD4^+$ 細胞或いは NK 細胞 ($CD56^+$) を除くと生着が妨げられたが、他の細胞を除いても生着した。以上の結果は、EBV 感染 T 或いは NK 細胞が NOG マウスに生着するためには、EBV 感染細胞の分画に加えて $CD4^+$ 細胞が存在することが条件となることを示唆している。

3. EBV 感染細胞に $CD4^+$ 細胞を加えて移植する実験

単独では生着できない EBV 感染 $CD8^+$, $\gamma\delta T$, 及び NK 細胞分画に $CD4^+$ 細胞を加えて移植する実験を行ったところ、 $CD8^+$ 細胞 + $CD4^+$ 細胞、 $\gamma\delta T$ 細胞 + $CD4^+$ 細胞、NK 細胞

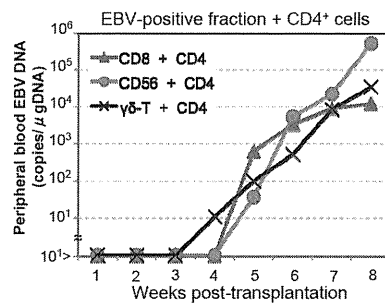


図 3. EBV 感染細胞を含む分画に $CD4^+$ 細胞を加えて移植する実験. それぞれ単独では生着しえない $CD8$, $\gamma\delta T$, NK 細胞分画に $CD8^+$ 細胞を加えて移植すると生着する。

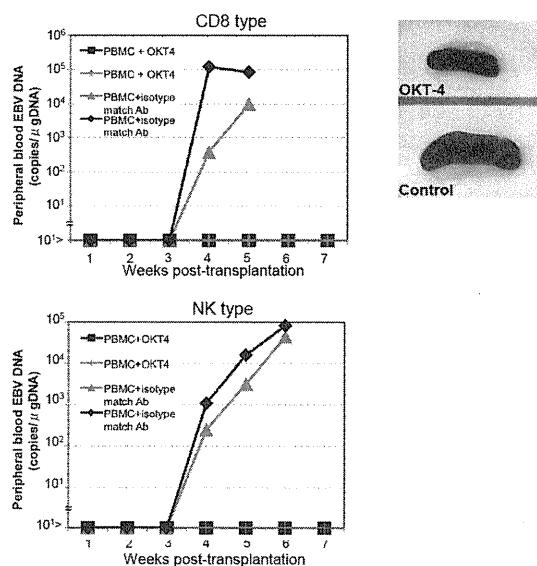


図4. OKT-4抗体によるCD4⁺細胞のin vivo除去実験. CD8 あるいはNK タイプの患者PBMCを移植した後OKT-4抗体を投与すると生着が妨げられた。

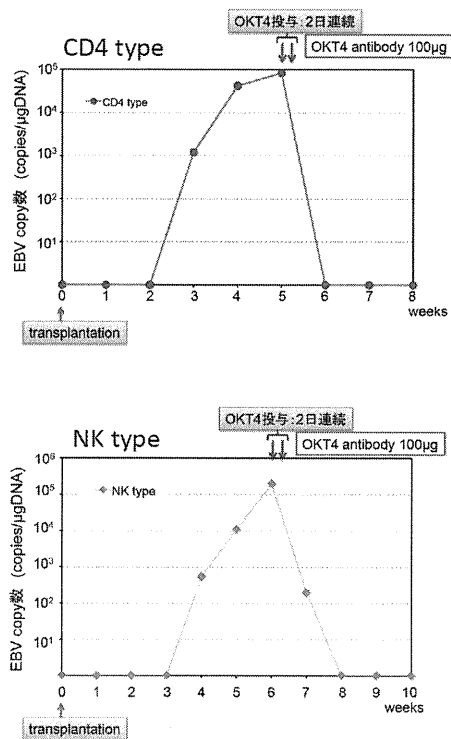


図5. EBV感染細胞生着後のOKT-4抗体の効果. 末梢血中EBV DNAレベルが上昇した後にOKT-4抗体を投与したところ、EBV DNAが検出感度以下まで減少した。CD4タイプ(上)及びNKタイプ(下)のCAEBV患者からの移植実験を示す。

+ CD4⁺細胞、のそれぞれの移植によりEBV感染T あるいはNK細胞が生着した(図3)。

4. OKT-4抗体によるCD4⁺細胞除去実験

CD4タイプ あるいはNKタイプの患者PBMCを移植した直後に、OKT-4抗体を投与したところ、EBV感染T あるいはNK細胞の生着が阻止された(図4)。また、上記2タイプの患者PBMCを移植して末梢血EBV DNAレベルが上昇した後にOKT-4抗体を投与すると、末梢血EBV DNAが急激に消失した(図5)

5. EBV-HLH患者由来EBV感染T細胞のNOGマウスへの生着

4名のEBV-HLH患者末梢血由来単核細胞を用いて計14回の移植実験を行ったところ、3-4週間後にマウス末梢血にEBV DNAが出現し $10^5 \sim 10^6$ copies/ μ g DNAまで急激に上昇した。マウス末梢血ではCD8⁺T細胞が増加しており、この分画からDNAを抽出してリアルタイムPCRにより解析したところEBV DNAが検出されたため、患者におけるのと同様にCD8⁺細胞にEBVが感染していることが分かった。マウスの体重は急激に減少し一般状態が極めて不良となったため移植後4-6週間後に倫理的配慮に基づき安楽死させた。解剖時の肉眼的所見としては、脾腫大が全てのマウスに認められた(図6)。また、一部のマウスでは、胸腔 あるいは腹腔内に肉眼的な出血性病変が多数認められた(図6)。

6. EBV-HLH由来EBV感染T細胞が生着したマウス末梢血におけるサイトカイン測定

IL-8は約400 pg/ml、IFN- γ は約4,000 pg/mlであり、CAEBV患者の数倍~10倍程度と極めて高い値を示した。RANTESは1,000 pg/mlであり、CAEBVとほぼ同



図 6. EBV-HLH モデルマウスの脾腫大 (赤矢印) 及び出血性病変 (黄矢印)。

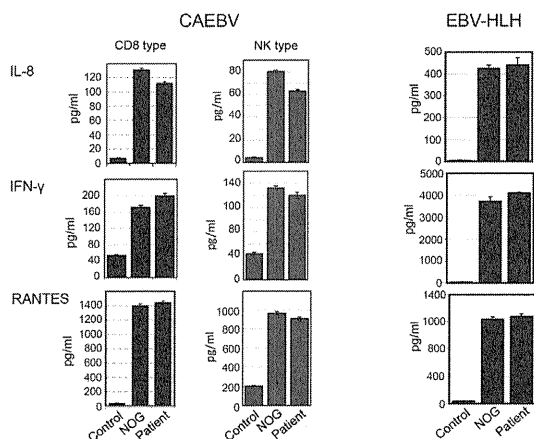


図 7. EBV-HLH モデルマウスと CAEBV モデルマウスの末梢血ヒトサイトカインレベルの比較。

程度であった (図 7)。

7. EBV-HLH マウスの病理組織学的解析

EBV-HLH の 4 症例の末梢血単核細胞を用いて作成したモデルマウスの脾臓及び肝臓組織を用い、EBER in situ hybridization と CD20 或いは CD45RO の二

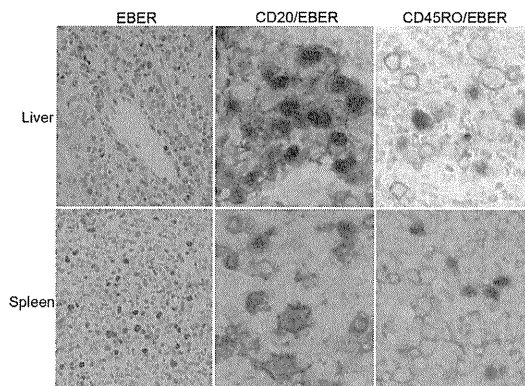


図 8. EBV-HLH モデルマウスの臓器における EBV 感染細胞の同定。肝臓 (上) 及び脾臓 (下) において、EBER 単独 (左)、EBER と CD20 の二重染色 (中)、EBER と CD45RO の二重染色 (右) を行った。

重染色を行ったところ、ほぼ全ての EBER 陽性細胞は CD20 陽性の B リンパ球であった (図 8)。

D. 考察

CAEBV における EBV 感染 T 或いは NK 細胞が腫瘍細胞の性格をもつかどうかについては議論が分かれている。今回の実験より、EBV 感染 T 及び NK 細胞の NOG マウスへの生着は $CD4^+$ 細胞に依存することが示された。このことは CAEBV における EBV 感染細胞が完全な自律増殖能を有するものではなく、真の悪性細胞とは異なることを示唆している。CAEBV における EBV 感染細胞 (特に T 細胞) は異型性に乏しく、EBV DNA 末端繰り返し配列の解析等によりモノクローナルな増殖が示唆される場合でも、患者が長期間にわたり良好な一般状態を保つことが稀ではない。これらのことから、CAEBV では、少なくとも初期においては悪性度の低い細胞が何らかの原因により免疫監視機構を逃れて増殖を続け、その結果として変異が蓄積されて生じる悪性細胞が後期にリンパ腫を発症させるというシナリオが考えられた。 $CD4^+$ 細胞の作用

メカニズムは現時点では不明であるが、CD4⁺細胞が産生する IL-2 等のサイトカインの効果を現在検証中である。CD4⁺細胞が重要な役割を果たすことが示されたことにより、この細胞を標的とする新規治療法の可能性が開かれた。

EBV-HLH 患者由来の EBV 感染 T 細胞も、CAEBV の場合と同様に PBMC の静脈内接種により生着し、全身的な増殖を示すことが分かった。このことは、EBV-HLH が基本的に CAEBV と同様な EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患であることを示していると考えられた。一方 CAEBV モデルマウスと EBV-HLH モデルマウスの間には明らかな違いも存在していた。まず、EBV-HLH マウスでは末梢血単核細胞移植後の末梢血 EBV-DNA 上昇がより早期に起こり、全身状態の悪化も急激であった。これは、CAEBV が基本的に慢性疾患であるのに対し、EBV-HLH が急性かつ重篤な疾患であることと一致していると考えられる。次に、EBV-HLH マウスでは CAEBV マウスと比べて末梢血ヒトサイトカインレベルが高く、EBV-HLH の極めて高度の高サイトカイン血症を再現していると考えられた。また、EBV-HLH マウスでは胸腔内或いは腹腔内に多数の出血性病変が認められ、EBV-HLH の特徴的症候である凝固異常を再現している可能性があると考えられた。さらに、CAEBV マウスでは脾臓、肝臓においても EBV 感染 T 或いは NK 細胞が見つかり、末梢血と一致していたのに対し、EBV-HLH マウスでは、脾臓及び肝臓において主に EBV 感染 B 細胞が見つかり、末梢血と一致していなかった。臓器と末梢血で主たる EBV 感染細胞分画が異なっていることの原因は現時点では不明

である。しかし、実際の EBV-HLH 症例の臓器における EBV 感染細胞の同定はこれまでほとんど報告がないため、今後脾臓や肝臓で EBV 感染 B 細胞が検出される可能性は残されていると考えられる。

E. 結論

CAEBV モデルマウスの解析により、EBV 感染 T 及び NK 細胞の増殖には CD4⁺ T 細胞が必須の役割を果たすことが示された。CD4⁺ T 細胞或いはその産物を標的とする新規治療法の開発が期待される。EBV-HLH 患者の末梢血単核細胞を NOG マウスに移植することにより、EBV 感染 T 細胞の全身的増殖、高サイトカイン血症、出血性病変など EBV-HLH に特徴的な病態を再現することに成功した。このモデルは、CAEBV との病態の違いを解明するためにも有用と考えられる。

F. 健康危機情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Arai, A., Imadome, K., Fujiwara, S. and Miura O. Autoimmune hemolytic anemia accompanied by reactivation of an Epstein-Barr virus infection with suppressed CTL response to EBV-infected cells in an elderly man. *Inter Med* 49: 325-329, 2010.
- 2) Iwata S, Yano S, Ito Y, Ushijima Y, Gotoh K, Kawada J, Fujiwara S, Sugimoto K, Isobe Y, Nishiyama Y, Kimura H. Bortezomib Induces Apoptosis in T Lymphoma Cells and Natural Killer Lymphoma Cells Independent of Epstein-Barr Virus Infection. *Int J Cancer* 129: 2263-2273, 2011.

- 3) Arai A, Imadome K, Watanabe Y, Takahashi M, Kawaguchi T, Nakaseko C, Fujiwara S, Miura O. Clinical features of adult-onset chronic active Epstein-Barr virus infection: a retrospective analysis. *Int J Hematol* May;93(5):602-9, 2011.
- 4) Imadome K, Yajima M, Arai A, Nakazawa A, Kawano F, Ichikawa S, Shimizu N, Yamamoto N, Morio T, Ohga S, Nakamura H, Ito M, Miura O, Komano J, and Fujiwara S. Novel Mouse Xenograft Models Reveal a Critical Role of CD4+ T Cells in the Proliferation of EBV-Infected T and NK Cells. *PLoS Pathogens*, 7(10): e1002326, 2011.
- 5) Kuwana Y, Takei M, Yajima M, Imadome K, Inomata H, Shiozaki M, Ikumi N, Nozaki T, Shiraiwa H, Kitamura N, Takeuchi J, Sawada S, Yamamoto N, Shimizu N, Ito M, and Fujiwara S. Epstein-Barr Virus Induces Erosive Arthritis in Humanized Mice. *PLoS ONE*, 6(10): e26630, 2011.
- 6) Arai A, Imadome K, Wang L, Nan W, Kurosu T, Wake A, Ohta Y, Harigai M, Fujiwara S, and Miura O. Recurrence of chronic active Epstein-Barr virus infection from donor cells after achieving complete response through allogeneic bone marrow transplantation. *Inter Med* 51(7):777-82, 2012.
2. 著書
なし
3. 学会発表
(国際学会)
- 1) Ken-Ichi Imadome, Misako Yajima, Ayako Arai, Atsuko Nakagawa, Fuyuko Kawano, Sayumi Ichikawa, Hiroyuki Nakamura, Osamu Miura, Mamoru Ito, Norio Shimizu, Naoki Yamamoto, and Shigeyoshi Fujiwara. A Xenotransplant model of chronic ACTIVE Epstein-Barr virus (EBV) infection by use of NOG mice. The 14th Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus & Associated Diseases. Sep. 7, 2010, Birmingham, UK.
- 2) Yoshimori M, Arai A, Imadome K, Ludan W, Fukuda T, Koyama T, Fujiwara S, Miura O. CD137 expression is induced by Epstein-Barr virus (EBV) infection and activates NF- κ B contributing to the development of EBV-positive T/NK-cell lymphoproliferative disease. Annual Meeting of the European Hematology Association, June 2011, London.
- 3) Arai A, et al. L-asparaginase Monotherapy for T- and NK-Cell Type of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection in adults: A Pilot Study. Annual Meeting of the American Association for Hematology, November 2011, San Diego.
- 4) Imadome K, Yajima M, Arai A, Nakazawa A, Shimizu N, Yamamoto N, Morio T, Ohga S, Ito M, Komano J, Fujiwara S. Novel mouse xenograft models of CAEBV and EBV-HLH reveals a critical role of CD4+ T cells in the proliferation of EBV-infected T and NK cells. XV. International Congress of Virology, Sep 11-16, 2011, Sapporo.
(国内学会)
- 1) 今留謙一、矢島美彩子、川野布由子、中澤温子、市川紗弓、中村浩幸、清水則夫、伊藤守、山本直樹、藤原成悦. EB ウイルス関連 T/NK リンパ増殖性疾患モデルマウスの作製と解析. 第 25 回ヘルペスウイルス研究会、2010 年 5 月 27-29 日、浜松.

- 2) 今留謙一、矢島美彩子、川野布由子、新井文子、中澤温子、市川紗弓、中村浩幸、清水則夫、伊藤守、山本直樹、藤原成悦. EB ウイルス関連 T/NK リンパ増殖性疾患モデルマウスの作製と解析. 第 7 回 EB ウイルス研究会、2010 年 7 月 9 日、札幌.
- 3) 田中久美子、今留謙一、川野布由子、市川紗弓、松田剛、藤原成悦. NOG マウスを利用した EB ウイルス感染細胞の同定. 第 7 回 EB ウイルス研究会、2010 年 7 月 9 日、札幌.
- 4) 今留謙一、矢島美彩子、川野布由子、市川紗弓、清水則夫、中村浩幸、松田剛、駒野淳、山本直樹、藤原成悦. EB ウイルス関連血球貪食症候群モデルマウスの作製と解析. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会、2010 年 11 月 9 日、徳島.
- 5) 仁多美奈子、新井文子、今留謙一、吉森真由美、王路丹、小山高敏、斉藤愛記、山岡昇司、藤原成悦、三浦修. EBV infection to T or NK cells activates NF- κ B leading to lymphoproliferative diseases development. 日本血液学会学術集会、2011 年 9 月.
- 6) 新井文子、斉藤愛記、山岡昇司、藤原成悦、三浦修. EB ウイルスは T あるいは NK 細胞に感染後 NF- κ B 活性化を介して腫瘍発症に寄与する. 第 70 回日本癌学会学術総会、2011 年 10 月 3-5 日、名古屋.
- 7) 今留謙一、福田晃也、川野布由子、市川紗弓、今井由美、望月雅司、重田孝信、阪本靖介、笠原群生、藤原成悦. 小児生体肝移植後の免疫抑制剤減量に伴う EBV 特異的 CTL 誘導の検討. 第 8 回 EB ウイルス研究会、2011 年 7 月 8 日、大阪.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

平成22年度

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
新井文子	眼附属器MALTリンパ腫の臨床病理学的特徴と治療	高久文麿	血液腫瘍科	科学評論社	東京	2010	521-525

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Arai A., Imadome K, Watanabe Y., Yoshimori M., Koyama T., Kawaguchi T., Nakaseko C., Fujiwara S	Clinical features of adult onset chronic active Epstein-Barr virus infection: a retrospective analysis.	Int J Hematol.	93(5)	602-609	2011
Arai A, Imadome K, Fujiwara S, Miura O	Autoimmune hemolytic anemia accompanied by reactivation of an Epstein-Barr virus infection with suppressed CTL response to EBV-infected cells in an elderly man.	Intern Med	49	325-329	2010
Kuninaka N, Kurata M, Yamamoto K, Suzuki S, Umeda S, Kirimura S, Arai A, Nakagawa Y, Suzuki K, Kitagawa M	Expression of Toll-like receptor 9 in bone marrow cells of myelodysplastic syndromes is down-regulated during transformation to overt leukemia.	Exp Mol Pathol	88	293-298	2010
Nakauchi Y, Takase H, Sugita S, Mochizuki M, Shibata S, Ishiwata Y, Shibuya Y, Yasuhara M, Miura O, Arai A	Concurrent administration of intravenous systemic and intravitreal methotrexate for intraocular lymphoma with central nervous system involvement.	Int J Hematol	92	179-185	2010
Okuhashi Y, Itoh M, Arai A, Nara N, Tohda S	Gamma-secretase inhibitor induce erythroid differentiation in erythroid leukemia cell lines.	Anticancer Res	30	4071-4074	2010
Oshikawa G, Kurosu T, Arai A, Murakami N, Miura O	Clonal evolution with double Ph followed by tetraploidy in imatinib-treated chronic myeloid leukemia with e19a2 transcript in transformation.	Cancer Genet Cytogenet	199	56-61	2010

Shin MJ, Shim JH, Lee JY, Chae WJ, Lee HK, <u>Morio T</u> , Park JH, Chang EJ, Lee SK.	Qualitative and quantitative differences in the intensity of Fas-mediated intracellular signals determine life and death in T cells.	Int J. Hematol.	92	262-270	2010
Seki M. Kimura H Mori A. Shimada A. Yamada Y. Maruyama K. Hayashi Y. Agematsu K. <u>Morio T</u> . Yachie A. Kato M.	Prominent eosinophilia but less eosinophil activation in a patient with Omenn syndrome.	Pediatr. Int.	52	e196-199	2010
Inoue H. Takada H. Kusuda T. Goto T. Ochiai M. Kinjo T. Muneuchi J. Takahata Y. Takahashi N. <u>Morio T</u> . Kosaki K. Hara T.	Successful cord blood transplantation for a CHARGE syndrome with CHD7 mutation showing DiGeorge sequence including hypoparathyroidism.	Eur. J. Paediatr.	169	839-44	2010
Okamoto K, Iwai Y, Ohhora M, Yamamoto M, <u>Morio T</u> , Aoki K, Ohya K, Jetten AM, Akira S, Muta T, Takayanagi H.	I κ B α regulates TH17 development by cooperating with ROR nuclear receptors.	Nature.	464	1381-1385	2010
Albert MH, Bittner T, Nonoyama S, Notarangelo LD, Burns S, Imai K, Espanol T, Fasth A, Pellier I, Strauss G, <u>Morio T</u> , Gathmann B, Noordzij JG, Fillat C, Hoenig M, Nathrath M, Meindl A, Pagel P, Wintergerst U, Fischer A, Thrasher AJ, Belohradsky H. <u>Obs HD</u>	X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: Clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options.	Blood.	115	3231-3238	2010
脇口 宏	【小児の発疹の診かた】 EBウイルス感染症.	小児内科	42	180-4	2010
前田明彦, 佐藤哲也, 石浦嘉人, 堂野純孝, 久川浩章, 藤枝幹也, 脇口 宏	炎症性疾患をどう理解するか Epstein-Barrウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症.	小児感染免疫	22	59-66	2010
佐藤哲也, 前田明彦, 藤枝幹也, 脇口 宏	【小児の治療指針】 感染症 EBウイルス感染症.	小児科診療	73 巻 増刊	183-185	2010

脇口 宏	検査ONE POINT EBウイルス感染症の抗体検査.	SRL宝函	31	48-50	2010
脇口 宏, 前田明彦, 藤枝幹也, 田中香織, 堤 裕幸	新規開発酵素抗体法による伝染性単核症の血清診断とEBウイルス抗体価の推移.	日本小児科学会雑誌	114	847-852	2010
石原正行, 佐藤哲也, 三浦紀子, 前田明彦, 藤枝幹也, 脇口 宏, 久野正貴, 田中絵里子, 近本裕子, 秋岡祐子, 服部元史	血漿中EBウイルスの検出は小児腎移植患者のPTLD発症の予測因子となるか.	日本小児腎不全学会雑誌	30	293-295	2010
Dohno S, Maeda A, Ishiura Y, Sato T, Fujieda M, Wakiguchi H	Diagnosis of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus in infants.	Pediatrics International	52	536-540	2010
脇口 宏	【ヘルペスウイルス科ウイルスによる感染症のすべて】EBウイルス感染症.	化学療法の領域	26	2008-2015	2010
脇口 宏	【必携小児の薬の使い方】疾患に対する薬剤の選び方・使い方と注意 感染症EBウイルス感染症	小児内科	42巻増刊	322-326	2010
脇口 宏	【これだけは知っておきたい検査のポイント】 免疫学的検査 感染関連検査<ウイルス関連検査> EBウイルス	Medicina	47	400-403	2010
今村秀明, 水上智之, 下之段秀美, 布井博幸, 西口俊裕, 佐藤哲也, 前田明彦, 脇口 宏	Behcet病様症状が主体であった慢性活動性EBウイルス感染症の1例.	日本小児科学会雑誌, 巻11号,	114	1733-1738	2010
脇口 宏	脇口 宏: 【迷わない!重症感染症への抗菌薬・抗ウイルス薬】 各種感染症・病態における診断の決め手と治療薬の選びかた 重症EBウイルス感染症・EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症	小児科診療	73	2021-2027	2010

前田明彦, 佐藤哲也, 堂野純孝, 久川浩章, 藤枝幹也, 脇口 宏	ウイルス関連性血球貪食性 リンパ組織球症いわゆるVA HS.	臨床と ウイルス	39	61-71	2011
Iwata S, Wada K, Tobita S, Gotoh K, Ito Y, Demachi-Okamura A, Shimizu N, Nishiyama Y, Kimura H	Quantitative Analysis of Epstein-Barr Virus (EBV) -Related Gene Expression in Patients with Chronic Active EBV Infection.	J Gen Virol	90	42-50	2010
Gotoh K, Ito Y, Ohta R, Iwata S, Nishiyama Y, Nakamura T, Kaneko K, Kiuchi T, Ando H, Kimura H.	Immunologic and Virologic Analyses in Pediatric Liver Transplant Recipients with Chronic High Epstein-Barr Viral Load	J Infect Dis	202	461-469	2010

研究成果の刊行に関する一覧表

平成23年度

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
新井文子	Splenic marginal zone lymphoma	押味和夫	みんなに役立つ悪性リンパ腫の基礎と臨床改訂版	医薬ジャーナル社	東京	2011	393-398
新井文子	多発性骨髄腫	佐藤千史/ 井上智子	病態生理ビジュアルマップ3	医学書院	東京	2011	103-109
新井文子	発熱	佐藤千史/ 井上智子	病態生理ビジュアルマップ3	医学書院	東京	2012	2月6日
水谷修紀、高木正稔、森尾友宏	RALD: ALPSとJMMLの交差点にある新たな疾患	高久史磨、小澤敬也、坂田洋一、金倉譲、小島勢二 編	ALD Annual Review 2012	中外医学社	東京都	2012	p131-139
森尾友宏	オーメン症候群、イヴェマルク症候群、ディ・ジョージ症候群	福井次矢、辻省次 編	症候群ハンドブック	中山書店	東京都	2011	p630, p645, p646
脇口宏	A.ウイルス感染症: 1. DNAウイルス感染症 / Epstein-Barrウイルス感染症	社団法人日本感染症学会	感染症専門医第I部解説編テキスト(日本感染症学会編集)	南江堂	東京	2011	785-790

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Imadome K, Yajima M, Arai A, Nakazawa A, Kawano F, Ichikawa S, Shimizu N, Yamamoto N, Morio T, Ohga S, Nakamura H, Ito M, Miura O, Komano J, and Fujiwara S.	Novel Mouse Xenograft Models Reveal a Critical Role of CD4+ T Cells in the Proliferation of EBV-Infected T and NK Cells.	PLoS Pathogens	7(10)	e1002326	2011

Kuwana Y, Takei M, Yajima M, Imadome K, Inomata H, Shiozaki M, Ikumi N, Nozaki T, Shiraiwa H, Kitamura N, Takeuchi J, Sawada S, Yamamoto N, Shimizu N, Ito M, and Fujiwara S.	Epstein-Barr Virus Induces Erosive Arthritis in Humanized Mice.	PLoS ONE	6(10)	E26630	2011
Arai A, Imadome K, Wang L, Nan W, Kurosu T, Wake A, Ohta Y, Harigai M, Fujiwara S, and Miura O.	Recurrence of chronic active Epstein-Barr virus infection from donor cells after achieving complete response through allogeneic bone marrow transplantation.	Inter Med		In press	2012
新井文子	原発性眼内リンパ腫の診断と治療	血液内科	62	106-111	2011
内田慧美、本間りこ、五十嵐愛子、倉田盛人、今留謙一、大本英次郎、三浦修、新井文子	血漿中EBV-DNA量を経時的に測定したEBV陽性Hodgkin リンパ腫	臨床血液	53	87-91	2012
Honda F, Kano H, Kanegane H, Nonoyama S, Kim E-S, Lee S-K, Takagi M, Mizutani S, Morio T.	Btk negatively regulates ROS production and stimulation-induced apoptosis in human neutrophils.	<i>Nature Immunol.</i>		(in press)	2012
Jang SH, Lim JW, Morio T. , Kim H.	Lycopene inhibits Helicobacter pylori-induced ATM/ATR-dependent DNA damage response in gastric epithelial AGS cells.	<i>Free Radical Biol. Med.</i>	52	607-615.	2012
Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T. , Takagi M, Toki T, Terui K, RuNan W, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Kitoh T, Goi K, Kudo K, Matsubayashi T, Mizue N, Ozeki M, Masumi A, Momose H, Takizawa K, Mizukami T, Yamaguchi K, Ogawa S, Ito E.	Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia.	<i>Blood.</i>		(in press)	2012
Sato R, Iizumi S, Kim E-S, Honda F, Lee S-K, Adachi N, Koyama H, Mizutani S, Morio T.	Impaired cell adhesion, apoptosis, and signaling in WASP-gene disrupted Nalm-6 pre-B cells and recovery of cell adhesion using a transducible form of WASp.	<i>Int. J. Hematol.</i>		(in press)	2012

Uchida Y, Matsubara K, Morio T , Kasawaki Y, Iwata A, Yura K, Kamimura K, Nigami H, Fukawara T.	Acute cerebellitis and concurrent encephalitis associated with parvovirus B19 infection.	<i>Pediatr. Infect. Dis. J.</i>		(in press)	2012
Lee SW, Kim JH, Park MC, Park YB, Chae WJ, Morio T , Lee DH, Yang SH, Lee SK, Lee SK, Lee SK.	Alleviation of rheumatoid arthritis by cell-transducible methotrexate upon transcutaneous delivery.	<i>Biomaterials.</i>	33	1563-72	2012
Honda F, Hane Y, Toma T, Yachie A, Kim E-S, Lee S-K, Takagi M, Mizutani S, Morio T .	Transducible form of p47phox and p67phox complement for defective NADPH oxidase activity in neutrophils of patients with chronic granulomatous disease.	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>	417	162-168.	2012
Nakamura K. Du L. Tunuguntla R. Fike F. Cavalieri S. Morio T . Mizutani S. Brusco A. Gatti RA.	Functional characterization and targeted correction of ATM mutations identified in Japanese patients with ataxia-telangiectasia.	<i>Hum Mutat.</i>	33	198-208.	2012
Uchida Y, Matsubara K, Wada T, Oishi K, Morio T , Takada H, Iwata A, Yura K, Kamimura K, Nigami H, Fukuya T.	Recurrent bacterial meningitis by three different pathogens in an isolated asplenic child.	<i>J Infect Chemother.</i>		(in press)	2012
Kato K. Kojima Y. Kobayashi C. Mitsui K. Nakajima-Yamaguchi R. Kudo K. Yanai T. Yoshimi A. Nakao T. Morio T , Kasahara M. Koike K. Tsuchida M.	Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease with inflammatory complications and severe infection.	<i>Int J Hematol.</i>	94	479-82.	2011
Ishimura M. Takada H. Doi T. Imai K. Sasahara Y. Kanegane H. Nishikomori R. Morio T . Heike T. Kobayashi M. Ariga T. Tsuchiya S. Nonoyama S. Miyawaki T. Hara T.	Nationwide Survey of Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in Japan.	<i>J Clin Immunol.</i>	31	968-76.	2011
Morio T . Atsuta Y. Tomizawa D. Nagamura-Inoue T. Kato K. Ariga T. Kawa K. Koike K. Tauchi H. Kajiwara M. Hara T. Kato S.	Outcome of unrelated umbilical cord blood transplantation in 88 patients with primary immunodeficiency in Japan.	<i>Br. J. Haematol.</i>	154	363-372.	2011
Asai E. Wada T. Sakakibara Y. Toga A. Toma T. Shimizu T. Imai K. Nonoyama S. Morio T . Kamachi Y. Ohara O. Yachi A.	Analysis of mutations and recombination activity in RAG-deficient patient.	<i>Clin. Immunol.</i>	138	172-7	2011

Takagi M. Shinoda K. Piao J. Mitsui N. Takagi M. Matsuda K. Muramatsu H. Doisaki S. Nagasawa M. Morio T. Kasahara Y. Koike K. Kojima S. Takao A. Mizutani S.	Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome Like Disease With Somatic KRAS Mutation.	<i>Blood</i>	117	2887-90	2011
Iwata S, Yano S, Ito Y, Ushijima Y, Gotoh K, Kawada J, Fujiwara S, Sugimoto K, Isobe Y, Nishiyama Y, Kimura H.	Bortezomib induces apoptosis in T lymphoma cells and natural killer lymphoma cells independent of Epstein-Barr virus infection.	<i>Int J Cancer</i>	129	2263-2273	2011
Iwata S, Saito T, Ito Y, Kamakura M, Gotoh K, Kawada J, Nishiyama Y, Kimura H.	Antitumor activities of valproic acid on Epstein-Barr virus-associated T and natural killer lymphoma cells.	<i>Cancer Sci</i>	103	375-378	2012
Kimura H, Ito Y, Kawabe S, Gotoh K, Takahashi Y, Kojima S, Naoe T, Esaki S, Kikuta A, Sawada A, Kawa K, Ohshima K, Nakamura S.	Epstein-Barr virus (EBV)-associated T/NK lymphoproliferative diseases in non-immunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases.	<i>Blood</i>	119	673-686	2012
前田明彦, 佐藤哲也, 藤枝幹也, 脇口 宏	ウイルスの今日的意味 臨床ウイルス学の観点から Epstein-Barr ウイルスのさまざまな病態.	化学療法領域	27	657-666	2011
脇口 宏	【よくみる子どもの感染症Q&A】 ウイルス感染にどう対処するか EBウイルス.	小児科学レクチャー	1	348-355	2011
脇口 宏	【内科 疾患インストラクションガイド 何をどう説明するか】 感染症 Epstein-Barr ウイルス感染症(伝染性単核球症).	Medicina	48	538-540	2011
Hosokawa T; Kumon Y; Kobayashi T; Enzan H; Nishioka Y; Yuri K. <u>Hiroshi Wakiguchi</u> ; Tetsuro Sugiura.	Neutrophil infiltration and oxidant-production in human atherosclerotic carotid plaques	Histology and Histopathology	26	1-11	2011
Fujieda M, Morita T, Naruse K, Hayashi Y, Ishihara M, Yokoyama T, Toma T, Ohta K, <u>Wakiguchi H.</u>	Effect of pravastatin on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats.	Hum Exp Toxicol	30	603-605	2011
Nomura K, Kanegane H, Otsubo K, <u>Wakiguchi H.</u> , Noda Y, Kasahara Y, Miyawaki T.	Autoimmune lymphoproliferative syndrome mimicking chronic active Epstein-Barr virus infection.	International Journal of Hematology	93	760-764	2011