

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))  
(総合) 研究報告書

慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成と  
患者レジストリの構築に関する研究

研究代表者 木村 宏 名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学 教授

**研究要旨**

慢性活動性 EB ウイルス感染症、EB ウイルス関連血球貪食症候群、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の 4 疾患は、EB ウイルスが感染した T 細胞・NK 細胞の増殖に端を発するという共通点がある。いずれの疾患も希少かつ難治であり治療指針が未確立であるため、共通の指針に基づく診療ガイドラインを作成することが喫緊の課題であった。本研究班は、4 疾患に対する診療ガイドラインを作成し、更にガイドラインに基づく登録制度 (レジストリ) を確立、診療実態の把握・治療成績・長期予後に関する疫学調査を行い、本疾患群の全体像を明らかにすることを目的としている。

平成 26 年度は、診療ガイドライン作成のために、まず診療ガイドライン作成組織を構築し、ガイドラインの大枠・作成方法・スケジュールを決定した。更に平成 15 年に制定されて以来改変されていない慢性活動性 EB ウイルス感染症診断基準の見直し及び改定に着手した。また、ガイドラインを作成するにあたって、必要な臨床/疫学情報・データの収集と整理を行った。

平成 27 年度は、慢性活動性 EB ウイルス感染症の診断基準を改定した。また、EB ウイルス関連血球貪食症候群に対する診断基準を新たに作成した。ガイドライン本文に記載する疾患の臨床的特徴・疾患スコープ・診療アルゴリズムを、慢性活動性 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、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の疾患ごとに作成した。更に臨床的に問題となるクリニカルクエスチョンを全体で 25 個選定し、文献検索・システマティックレビューを実施した。

平成 28 年度は、4 疾患に対する診療アルゴリズムと 25 のクリニカルクエスチョン (CQ) の回答/推奨文/解説文の作成に従事し、診療ガイドライン草稿を決定した。日本小児感染症学会/日本血液学会/日本小児血液・がん学会にて外部評価 (パブリックコメント) 実施した後に、平成 28 年 11 月 Minds 準拠の診療ガイドライン (慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン 2016) を刊行した。

本診療ガイドラインの刊行は、多彩で難治な慢性活動性 EB ウイルス感染症およびその類縁疾患の、実態解明、疾患予後改善、患者の生活の質改善につながると期待される。

## 研究分担者

浅田秀夫：奈良県立医科大学皮膚科・教授

新井文子：東京医科歯科大学大学院血液内科学・講師

伊豆津宏二：虎の門病院血液内科・部長

伊藤嘉規：名古屋大学大学院医学系研究科小児科学・准教授

今留謙一：国立成育医療研究センター研究所・室長

岩月啓氏：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

大賀正一：九州大学大学院医学研究院小児科学 教授

大島孝一：久留米大学医学部病理・教授

金兼弘和：東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野・准教授

笹原洋二：東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座小児病態学分野・准教授

澤田明久：大阪府立母子保健総合医療センター・副部長

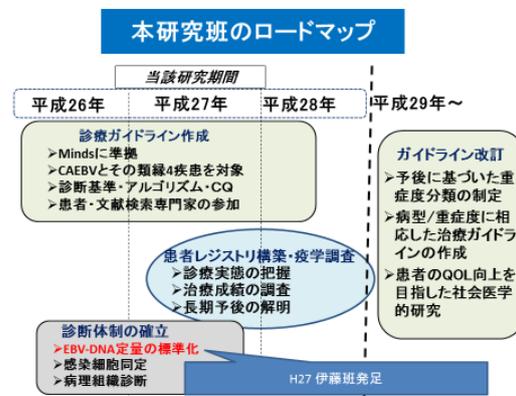
藤原成悦：国立成育医療研究センター研究所・特任研究員

谷内江昭宏：金沢大学医薬保健研究域医学系・教授

## A. 研究目的

慢性活動性EBウイルス感染症、EBウイルス関連血球貪食症候群、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の4疾患は、それぞれ疾患概念が確立し異なる臨床像を持つが、EBウイルスが感染したT細胞・NK細胞の増殖に端を発するという共通点がある。本疾患群は東アジアの小児および若年成人を中心に発症し、感染因子、遺伝因子など複数の要因が関わり、全身・局所的な病変を来すため、特定の疾患グループ/診療科に所属させることが困難であった。また、いずれの疾患も希少かつ難治であり治療指針が未確立な現在、疾患領域・診療科を超え、共通の指針に基づく診療ガイドラインを作成することが喫緊の課題と考えた。本研究班は、4疾患に対する診療ガイドラインを作成し、更にガイドラインに基づく登録制度(レジストリ)を確立、診療実態の把握・治療成績・長期予後に関する疫学調査を行い、本疾

患群の全体像を明らかにすることを目的としている。



## B. 研究方法

1) **診療ガイドライン作成**：分担研究者を中心として幅広い分野から診療ガイドライン組織を構築することとした。構成はMedical Information Network Distribution Service (Minds) に準拠した。平成26年度、診療ガイドライン統括委員会・作成グループ・システマティックレビューチームを組織し、診療ガイドライン作成を開始した。組織構成員と役割分担を表1に示す。

2) **診断基準の改定/作成**：平成15年にEBウイルス感染症研究会より公表された慢性活動性EBウイルス感染症診断基準の診断指針の内容について、近年の論文・学会発表を参考に、更新が必要と思われる部分を記載した改訂案を作成した。EBウイルス関連血球貪食症候群については新たに診断基準を作成した。

3) **患者レジストリの構築**：レジストリ構築に備え、EBV感染症研究会第10回～第23回抄録集ならびに、EBV感染症研究会事務局資料をもとに、アンケート調査状況、研究会参加状況、発表内容について調査・分析した。さらに、長期予後を把握できる。調査結果に基づき診療ガイドライン患者レジストリの構築のための資料・情報の収集に努めた。

4) **中央診断体制の構築**：平成26年度に中央診断体制(病理診断：久留米大学、ウイルス学的診断：名古屋大学および成育医療研究セ

ンター)を構築した、この体制に基づいて、慢性活動性EBウイルス感染症診断を実施した。

5) **診療ガイドライン作成のための情報収集**：診断基準・診療アルゴリズム・CQに対する回答/解説作成のために、慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患に関する情報収集を、各分担者が行った。

(倫理面への配慮)

以上の研究は、各分担研究施設で承認の元に各種指針を遵守して、患者個人情報の保護について十分な配慮を行い、患者の文書による同意を患者の同意を得て施行した。情報収集のため、一部の分担研究者が実施した遺伝子解析についても、倫理委員会の承認をうけ、対象患者とその家族に同意書を取得して行い必要に応じて、遺伝カウンセリングを行った。

## 診療ガイドライン作成組織

<b>(1) 診療ガイドライン作成主体</b>	学会・研究会名	厚生労働省「慢性活動性EBV感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成と患者レジストリの構築」研究班
	関連・協力学会名	日本小児感染症学会
	関連・協力学会名	日本皮膚科学会
	関連・協力学会名	日本血液学会

<b>(2) 診療ガイドライン統括委員会</b>	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	木村 宏	名古屋大学/感染症学	日本小児感染症学会/日本ウイルス学会	
		谷内江昭宏	金沢大学/小児科学	日本小児科学会/日本小児感染症学会	
		岩月啓氏	岡山大学/皮膚科学	日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会	
		藤原成悦	成育医療研究センター/ウイルス学	日本ウイルス学会/日本癌学会	

<b>(3) 診療ガイドライン作成事務局</b>	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	川田潤一	名古屋大学/小児科学	日本小児感染症学会	
		佐藤好隆	名古屋大学/ウイルス学	日本ウイルス学会	

<b>(4) 診療ガイドライン作成グループ</b>	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	大賀正一	山口大学/小児科学	日本小児血液・がん学会	SCOPE/CQ作成
		浅田秀夫	奈良県立医科大学/皮膚科学	日本皮膚科学会	SCOPE/CQ作成
		伊豆津宏二	虎ノ門病院/血液内科学	日本血液学会	SCOPE/CQ作成
		伊藤嘉規	名古屋大学/小児科学	日本小児感染症学会	SCOPE/CQ作成
		大島孝一	久留米大学/病理学	日本病理学会	SCOPE/CQ作成
		金兼弘和	東京医科歯科大学/小児科	日本小児感染症学会/日本小児血液・がん学会	SCOPE/CQ作成
		奥中咲江	CAEBV患者会代表		SCOPE/CQ作成
		川田潤一	名古屋大学/小児科学	日本小児感染症学会	SCOPE/CQ作成
		木村 宏	名古屋大学/ウイルス学	日本小児感染症学会/日本ウイルス学会	SCOPE/CQ作成

<b>(5) システムティックレビューチーム</b>	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	小嶋智美	日本医学図書館協会/ヘルスサイエンス情報	日本医学図書館協会	文献リスト作成
	石原千尋	名古屋大学附属図書館/ヘルスサイエンス情報	日本医学図書館協会	文献リスト作成
	金田佳子	富山大学附属図書館/ヘルスサイエンス情報	日本医学図書館協会	文献リスト作成
	新井文子	東京医科歯科大学/血液内科学	日本血液学会	CQ回答作成
	今留謙一	成育医療研究センター/ウイルス学	日本ウイルス学会	CQ回答作成
	笹原洋二	東北大学/小児科学	日本小児血液・がん学会	CQ回答作成
	澤田明久	大阪府立母子保健総合医療センター/小児科学	日本小児血液・がん学会	CQ回答作成
	濱田利久	岡山大学/皮膚科学	日本皮膚科学会	CQ回答作成
	村松秀城	名古屋大学/小児科学	日本小児血液・がん学会	CQ回答作成
	和田泰三	金沢大学/小児科学	日本小児感染症学会	CQ回答作成

<b>(6) 外部評価委員会</b>	氏名	所属機関/専門分野	所属学会
	菊田 敦	福島県立医科大学/小児腫瘍学	日本小児血液・がん学会
	中野貴司	川崎医科大学/小児科学	日本小児感染症学会
	小松則夫	順天堂大学/血液内科学	日本血液学会

## C. 研究結果

### 1) 診療ガイドライン作成：

平成 26 年に診療ガイドライン作成組織を構築した組織は、大筋の方針を決める統括委員会、ガイドラインの草稿・推奨を作る作成グループ、システマティックレビューチームの三層構造とした。医学・医療の専門家以外にも、患者の会代表、図書館協会委員を加えた。また、外部評価委員として、日本小児・血液がん学会・日本小児感染症学会・日本血液学会から委員を出していただいた。「ガイドラインの作成手順およびスケジュール」(表 2)に示したごとく、統括委員会・作成委員会を通し、各疾患の定義・位置づけを確認し、慢性活動性 EBV 感染症診断基準の改定、疾患スコープ・クリニカルクエスチョン (CQ) 作成にあたった。

平成 27 年度は、選定した 25 個の CQ に対して文献検索を行い、システマティックレビューチームによるレビューを実施した。レビューチームによる要約・解説をもとに、推奨について討議し、投票により推奨を最終決定した。平成 28 年 6 月に開催した診療ガイドライン作成委員会にて、本ガイドライン全体についての内容を再検討し、承認を得た。同年 7 月、日本小児感染症学会にてパブリックコメントを実施し、若干の修正を加えた後にガイドラインを最終化した。並行して、日本小児血液・がん学会、日本皮膚科学会、日本血液学会に、パブリックコメントを依頼し、ガイドラインに対する意見も収集し、修正の参考とした。

平成 28 年 11 月に慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン 2016」を発刊し、公開した。図 1-4 に本診療ガイドラインに掲載されている各疾患に対する診療アルゴリズムを示す。

### 2) 診断基準

EB ウイルス感染症研究会がかつて定めた

慢性活動性 EB ウイルス感染症診断指針を、EB ウイルス感染症研究会での公開討論 (平成 27 年 3 月 15 日) を踏まえ、平成 27 年第一回班会議 (平成 27 年 6 月 27 日) にて議論した。診断基準に加え、重症度分類も加味した形で、慢性活動性 EB ウイルス感染症診断基準 (2015 年厚生労働省研究班) としてまとめた (表 3)。臨床経過の記述をより具体的にし、伝染性単核症症状の持続期間を 3 か月以上とした。補足条項では、種痘様水疱症・蚊刺過敏症と本症との関連についての記述を加えた。更に、本症は EB ウイルスが T/NK 細胞に感染し増殖することが病態の中心であるとの理解が進んだ。そのため、診断指針では補足条項に記載されていた感染細胞の同定を診断基準の一項目として設定している。

EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症は、EBV の活動性感染があり血球貪食性リンパ組織球症の診断基準を満たすものと定義されるが、これまで、国内外いずれにおいても明確な診断基準が存在しなかった。本ガイドライン作成を機に、血球貪食性リンパ組織球症の国際診断基準を元に、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症の診断基準を作成した (表 4)。

### 3) 患者レジストリの構築：

平成 26 年度に情報収集を行ったところ、慢性活動性 EB ウイルス感染症が、指定難病に選定される可能性があることが明らかとなった。指定難病になれば、厚労省の指導の元、患者申請・情報収集を行うことになる。しかし、慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患はいずれも平成 28 年の指定難病の第三次追加で指定に至らなかったため、研究班で独自の疾患レジストリを構築することとした。成育医療センター臨床研究部に事務局を置き、平成 29 年度にレジストリを開始することに決定。組織およびレジストリのための登録票の作成に着手した。

表2 ガイドライン作成手順およびスケジュール		タイムスケジュール
作成目的の明確化	↓	2014年6月22日
作成主体の決定	↓	2014年6月22日
事務局・診療ガイドライン作成組織の編成 第一回診療ガイドライン統括委員会	↓	2014年8月30日
診断基準改訂/アルゴリズム・CQ作成開始 第一回診療ガイドライン作成委員会	↓	2014年 12月2日
診断基準改訂/アルゴリズム・CQ 討議(第 24回EBウイルス感染症研究会)	↓	2014年 3月15日
第二回診療ガイドライン統括委員会 第二回診療ガイドライン作成委員会	↓	2015年 6月27日
アルゴリズム・CQ決定、SR開始	↓	2015年 8月3日
外部評価(中間報告)	↓	2015年 8月24日
推奨文・解説 提出	↓	2015年 12月11日
第三回診療ガイドライン作成委員会 推奨文・要約のブラッシュアップ	↓	2015年 12月23日
CQ推奨文の討議(第25回EBウイルス感染 症研究会)	↓	2016年 3月20日
診療ガイドライン作成委員の投票によりCA 推奨の決定	↓	2016年 4月11日
第三回診療ガイドライン作成委員会 診療ガイドライン草案決定	↓	2016年 6月 26日
外部評価・パブリックコメント募集	↓	2016年 7月
公開・出版	↓	2016年 11月
普及・導入・評価	↓	2016～2019年 予定
改訂	↓	2019年 予定

表3 慢性活動性EBウイルス感染症 (CAEBV) 診断基準(厚生労働省研究班、2015年)

- 1) 伝染性単核症様症状が3か月以上持続(連続的または断続的)
- 2) 末梢血または病変組織におけるEBウイルスゲノム量の増加
- 3) T細胞あるいはNK細胞にEBウイルス感染を認める
- 4) 既知の疾患とは異なること

以上の4項目を満たすこと。

#### 補足条項

- 1) 「伝染性単核症様症状」とは、一般に発熱・リンパ節腫脹・肝脾腫などをさす。加えて、血液、消化器、神経、呼吸器、眼、皮膚(種痘様水疱症・蚊刺過敏症)あるいは心血管合併症状・病変(含動脈瘤・弁疾患)などを呈する場合も含む。初感染に伴うEBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症で皮膚症状のみのものはCAEBVには含めない。臓器病変・合併症を伴う種痘様水疱症・蚊刺過敏症は、CAEBVの範疇に含める。経過中しばしばEBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、T細胞・NK細胞性リンパ腫・白血病などの発症をみるが、この場合は、基礎疾患としてのCAEBVの診断は変更されない。
- 2) PCR法を用い、末梢血単核球分画における定量を行った場合、一般に $10^{25}$  (=316)コピー/ $\mu$ g DNA以上がひとつの目安となる。定性の場合、健常人でも陽性となる場合があるので用いない。組織診断には *in situ* hybridization 法等によるEBER検出を用いる。
- 3) EBウイルス感染標的細胞の同定は、蛍光抗体法、免疫組織染色またはマグネットビーズ法などによる各種マーカー陽性細胞解析(B細胞、T細胞、NK細胞などを標識)とEBNA、EBERあるいはEBウイルスDNA検出などを組み合わせで行う。
- 4) 先天性・後天性免疫不全症、自己免疫・炎症性疾患、膠原病、悪性リンパ腫(Hodgkinリンパ腫、節外性NK/T細胞リンパ腫-鼻型、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫-非特定型など)、白血病(アグレッシブNK細胞白血病など)、医原性免疫不全などは除外する。鑑別診断、病型の把握のために以下の臨床検査の施行が望まれる。
  - a) EBウイルス関連抗体価  
 蛍光抗体法による測定では、一般にVCA-IgG抗体価640倍以上、EA-IgG抗体価160倍以上が、抗体価高値の目安となる。加えて、VCA-IgA、VCA-IgMおよびEA-IgA抗体がしばしば陽性となる。患者では抗体価が高値であることが多いが、必要条件ではなく、抗体価高値を認めない症例も存在する。
  - b) クローナリティの検索
    1. EBウイルス terminal repeat probe を用いた Southern blot 法
    2. 遺伝子再構成検査(T細胞受容体など)
  - c) 病変組織の病理組織学的・分子生物学的評価
    1. 一般的な病理組織所見
    2. 免疫組織染色
    3. 染色体分析
    4. 遺伝子再構成検査(免疫グロブリン、T細胞受容体など)
  - d) 免疫学的検討
    1. 末梢血マーカー分析(含HLA-DR)
    2. 一般的な免疫検査(細胞性免疫[含NK細胞活性]・抗体・補体・食細胞機能など)
    3. 各種サイトカイン検索

#### 重症度分類

軽症:慢性活動性EBウイルス感染症と診断後、全身症状・主要臓器の合併症がなく経過観察する症例。

重症:全身症状・主要臓器の合併症がある症例。

表 4 EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症(EBV-HLH)の診断基準(厚生労働省研究班, 2015年)

<p>以下の1と2のいずれも満たす</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. EBウイルス DNA が末梢血中に増加している</li><li>2. 以下の8項目のうち、初診時5つ以上、再燃・再発時3つ以上を満たす<ol style="list-style-type: none"><li>1) 発熱<math>\geq 38.5^{\circ}\text{C}</math></li><li>2) 脾腫</li><li>3) 血球減少(末梢血の少なくとも2系統に以下の異常あり): ヘモグロビン <math>&lt; 9.0 \text{ g/dL}</math>, 血小板 <math>&lt; 100,000/\mu\text{L}</math>, 好中球 <math>&lt; 1,000/\mu\text{L}</math></li><li>4) 高トリグリセリド血症(空腹時<math>\geq 265 \text{ mg/dL}</math>)または低フィブリノーゲン血症 (<math>\leq 150 \text{ mg/dL}</math>)</li><li>5) NK 細胞活性低値または欠損</li><li>6) 血清フェリチン <math>\geq 500 \text{ ng/mL}</math></li><li>7) 可溶性 IL-2 受容体 <math>\geq 2,400 \text{ U/mL}</math></li><li>8) 骨髄、脾臓、またはリンパ節に血球貪食像あり、悪性所見なし</li></ol></li></ol>
<p>付記</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) 診断に有用な所見:<ol style="list-style-type: none"><li>(a) 髄液の細胞増多(単核球)および/または髄液蛋白増加</li><li>(b) 肝で慢性持続性肝炎に類似した組織像</li></ol></li><li>2) 診断を示唆する他の所見: 髄膜刺激症状、リンパ節腫大、黄疸、浮腫、皮疹、肝酵素上昇、低蛋白・低 Na 血症、VLDL 値上昇、HDL 値低下</li><li>3) 発症時に上記の基準をすべて満たすわけではなく、経過と共にいくつかを満たすことが少なくない。基準を満たさない場合は注意深く観察し、基準を満たした(同時期に症状・所見が揃った)時点で診断する。</li></ol>

図1 慢性活動性EBウイルス感染症（CAEBV）に対する診療アルゴリズム

## 慢性活動性EBウイルス感染症（CAEBV）

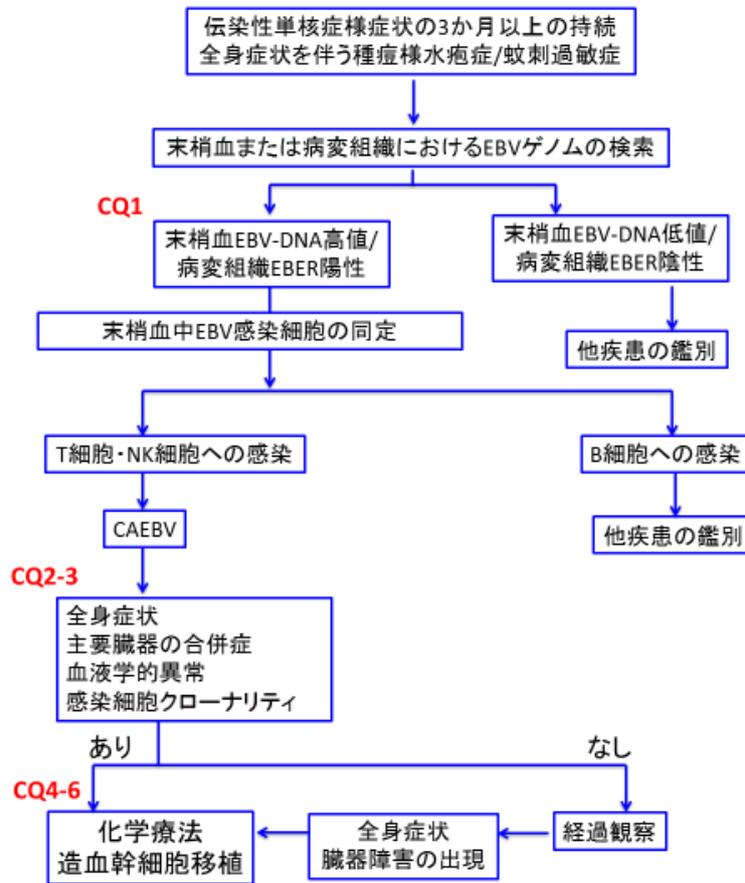


図2 EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症（EBV-HLH）に対する診療アルゴリズム

## EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)

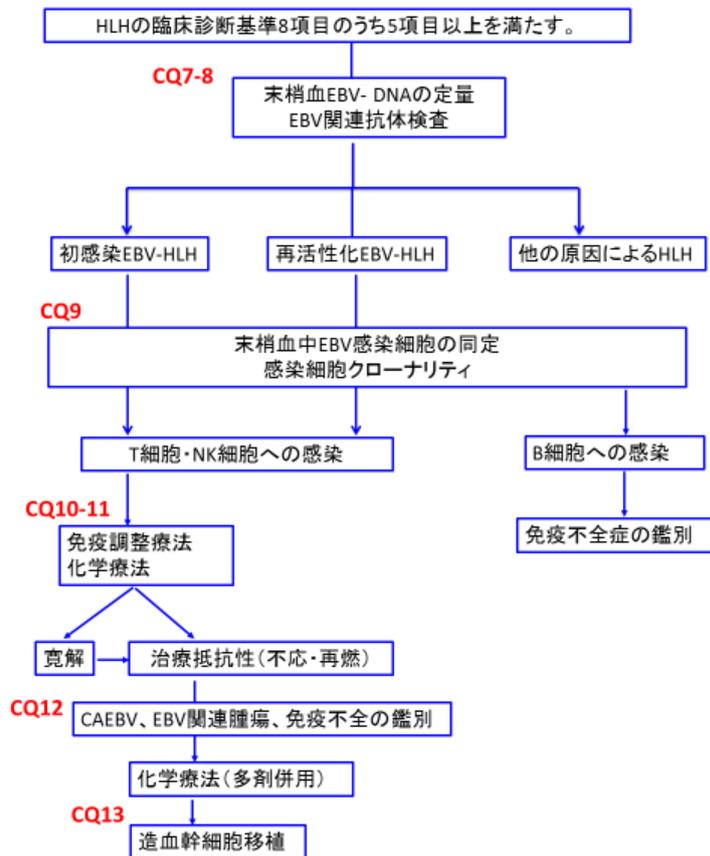


図3 種痘様水疱症に対する診療アルゴリズム (慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン 2016 [診断と治療社] より引用)

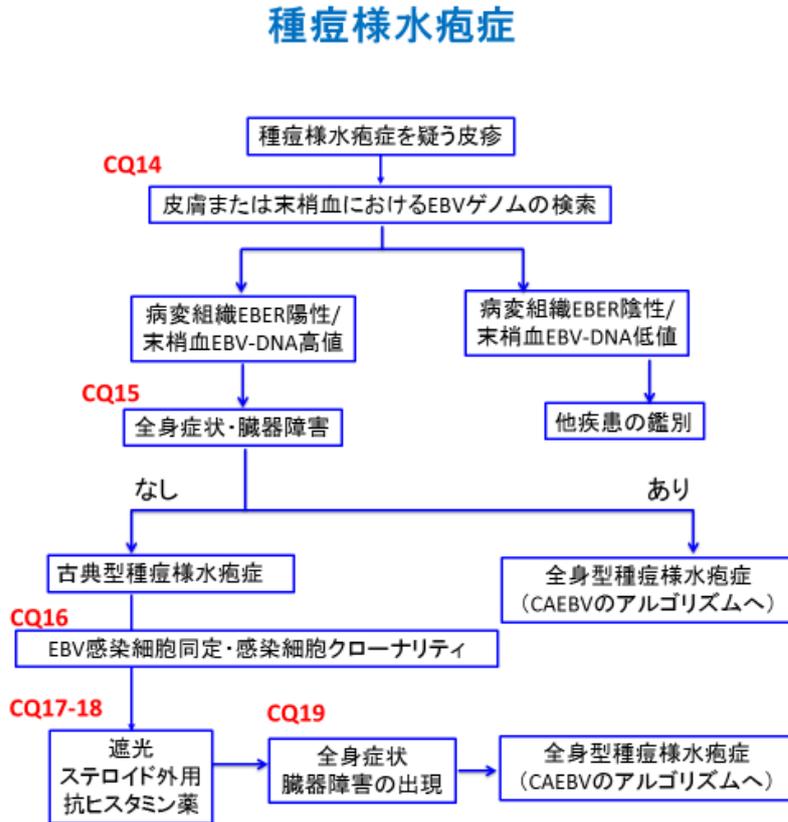
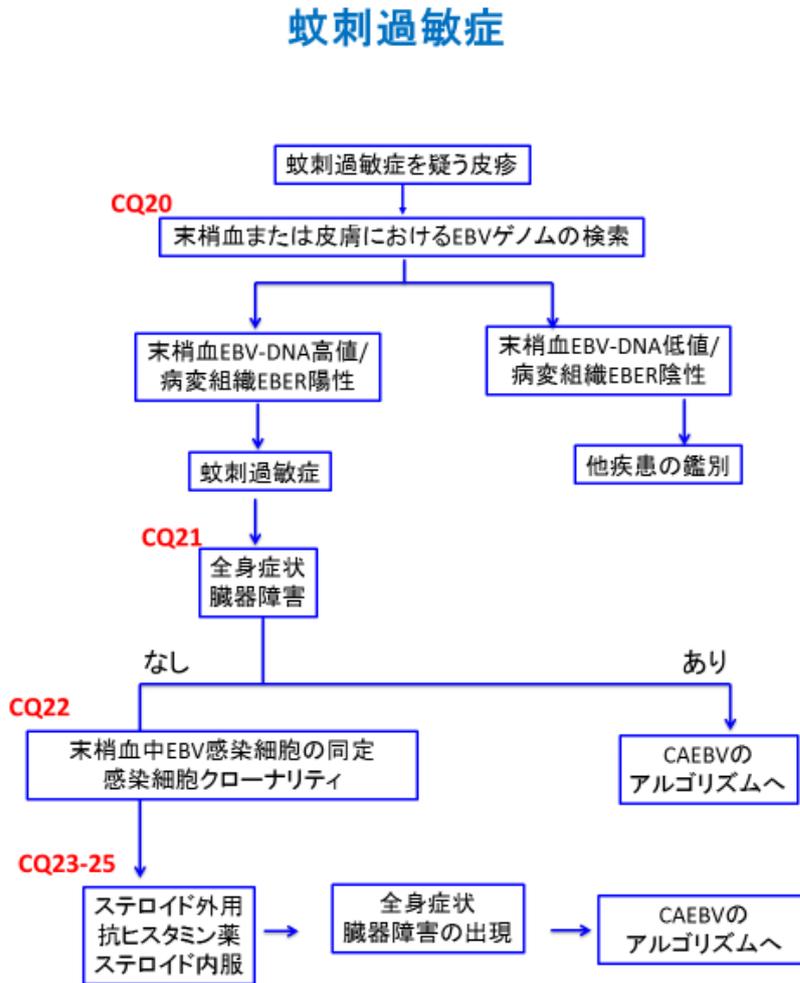


図 4 蚊刺過敏症に対する診療アルゴリズム



4) **中央診断体制の構築**：平成 26 年度に中央診断体制（病理診断：久留米大学、ウイルス学的診断：名古屋大学および成育医療研究センター）を構築した。この中央診断体制に基づいて平成 27 年度以降、慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の中央診断を実施し・患者集積をした。

5) **診療ガイドライン作成のための情報収集**：各分担研究者がガイドライン作成および診療実態・治療成績・長期予後の把握のための情報収集を行った。個々の結果に関しては、分担研究報告書を参照されたい。

#### D. 考察

本疾患群は我が国をはじめとする東アジアの小児および若年成人を中心に発症する。遺伝因子、感染因子など複数の要因が関わり、全身・局所的な病変を来すため、特定の疾患グループ/診療科に帰属させることが困難であった。患者の会（SHAKE の会、<http://caebv.com>）との交流会においても、患者はしばしば受診診療科/施設に悩み、未だ医療従事者の認知が乏しく、しかるべき診断・治療を受けるまでに長期間を要していること、そして生活面においても長期にわたる支障を被っていることが指摘されている。よって、疾患領域・診療科を超え、共通の指針に基づく診療ガイドラインを作成することが急務であると考えた。また、医療の均てん化を図るべく、診断体制を整備することも喫緊の課題であった。本疾患群に対して、診療科/領域そして小児/成人の枠を超えた研究体制を構築し、診療ガイドラインの作成・公開することにより、患者は早期に適切な医療を享受できる。

本研究班では、まず初年度に中央診断体制と確立した。次いで、最終年度である 28 年度内の診療ガイドラインの完成・公開を目指し、診断基準の作成・資料集積・診療アルゴリズムの作成を中心とした作業を行

った。最終的に、平成 28 年 11 月、「慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン 2016」を発刊することができた。

一方で、本研究期間内に疾患レジストリは完成に至らなかった。本疾患群の本態はゲノム基盤を含め未だ不明な点が多く、有効な治療法も確立されていない。診療実態の把握・治療成績・長期予後に関する横断・前向き疫学調査を行うためには、本疾患群に対する登録制度（疾患レジストリ）の構築が必須である。さらに、レジストリと一体化したバイオバンクを設立する。以上により、次期ガイドライン改定のための診療情報を集積するとともに、病態研究や体外診断薬/新規治療薬開発に対する医師主導臨床試験などの受け皿となる体制を確立する必要がある。疾患レジストリを確立することで、診療実態・治療成績・長期予後を把握できる。調査結果に基づき診療ガイドラインを改定し、重症度分類に基づいた診療が確立されれば、患者の予後および QOL の改善にもつながると考えられる。今後、一刻も早く疾患レジストリ/バイオバンクの設立が望まれる。

#### E. 結論

慢性活動性 EB ウイルス感染症、EB ウイルス関連血球貪食症候群、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の 4 疾患に対する中央診断体制を確立し、各々の疾患に対する診療ガイドラインを作成、刊行した。本ガイドラインにより、多彩で難治な慢性活動性 EB ウイルス感染症およびその類縁疾患の、実態解明、疾患予後改善、患者の生活の質改善につながると期待できる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表
1. Washio K, Oka T, Abdalkader L, Muraoka M, Shimada A, Oda M, Sato H, Takata K, Kagami Y, Shimizu N, Seto M, Nakamura S, Kimura H, Yoshino T, Tsukahara H. Gene expression analysis of hypersensitivity to mosquito bite, chronic active EBV infection and NK/T-lymphoma/leukemia. *Leuk Lymphoma* in press
2. Torii Y1, Kawada JI, Murata T, Yoshiyama H, Kimura H, Ito Y. Epstein-Barr virus infection-induced inflammasome activation in human monocytes. *PLoS One* 12(4):e0175053, 2017
3. Watanabe T, Sakaida K, Yoshida M, Masud HMA, Sato Y, Goshima F, Kimura H, Murata T. The C-terminus of Epstein-Barr virus BRRF2 is required for its proper localization and efficient virus production. *Front Microbiol* 8: 125, 2017
4. 慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン 2016. 日本小児感染症学会監修. 診断と治療社、2016年11月
5. Ando S, Kawada JI, Watanabe T, Suzuki M, Sato Y, Torii Y, Asai M, Goshima F, Murata T, Shimizu N, Ito Y, Kimura H. Tofacitinib induces G1 cell-cycle arrest and inhibits tumor growth in Epstein-Barr virus-associated T and natural killer cell lymphoma cells. *Oncotarget* 7:76793-76805, 2016
6. Kawamura Y, Miura H, Matsumoto Y, Uchida H, Kudo K, Hata T, Ito Y, Kimura H, Yoshikawa T. A case of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with severe cardiac complications. *BMC Pediatrics* 16:172, 2016
7. Murata T, Noda C, Narita Y, Watanabe T, Yoshida M, Ashio K, Sato Y, Goshima F, Kanda T, Yoshiyama H, Tsurumi T, Kimura H. Induction of Epstein-Barr Virus Oncoprotein Latent Membrane Protein 1 (LMP1) by Transcription Factors Activating Protein 2 (AP-2) and Early B Cell Factor (EBF). *J Virol* 90:3873-89, 2016
8. Ito Y, Suzuki M, Kawada J, Kimura H. Diagnostic values for the viral load in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic active Epstein-Barr virus disease. *J Infect Chemother* 22:268-271, 2016
9. Shimomura M, Morishita H, Meguro T, Seto S, Kimura M, Hamazaki M, Hashimoto A, Sugiyama Y, Kimura H. A case of CAEBV showing features of granulomatosis with polyangiitis. *Pediatr Int* 58:639-42, 2016
10. 木村 宏. 慢性活動性 EB ウイルス感染症研究の現況と展望. *日本臨床* 74:1917-24, 2016
11. 木村 宏. ヘルペスウイルス感染症のウイルス学的診断. *Modern Physician* 36:1255-8, 2016
12. 木村 宏. ヘルペスウイルス感染症のウイルス学的診断. *Modern Physician* 36:1255-8, 2016
13. Suzuki M, Takeda T, Nakagawa H, Iwata S, Watanabe T, Siddiquey MN, Goshima F, Murata T, Kawada JI, Ito Y, Kojima S, Kimura H. The heat shock protein 90 inhibitor BIIB021 suppresses the growth of T and natural killer cell lymphomas. *Front Microbiol* 6:280, 2015
14. Watanabe T, Narita Y, Yoshida M, Sato Y, Goshima F, Kimura H, Murata T. The Epstein-Barr virus BDLF4 gene is required for efficient expression of viral late lytic genes. *J Virol* 89(19):10120-4, 2015
15. Narita Y, Sugimoto A, Kawashima D, Watanabe T, Kanda T, Kimura H, Tsurumi

- T, Murata T. A herpesvirus specific motif of Epstein-Barr virus DNA polymerase is required for the efficient lytic genome synthesis. *Sci Rep* 5:11767, 2015
16. Morishima S, Nakamura S, Yamamoto K, Miyauchi H, Kagami Y, Kinoshita T, Onoda H, Yatabe Y, Ito M, Miyamura K, Nagai H, Moritani S, Sugiura I, Tsushita K, Mihara H, Ohbayashi K, Iba S, Emi N, Okamoto M, Iwata S, Kimura H, Kuzushima K, Morishima Y. Increased T-cell responses to EBV with high viral load in patients with EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 56:1072-8, 2015
  17. Coleman CB, Wohlford EM, Smith NA, King CA, Ritchie JA, Baresel PC, Kimura H, Rochford R. Epstein-Barr virus Type 2 latently infects T-cells inducing an atypical activation characterized by expression of lymphotactic cytokines. *J Virol* 89:2301-12, 2015
  18. 木村 宏. Epstein-Barr ウイルス関連 T/NK リンパ増殖性疾患. 血液専門医テキスト第 2 版 日本血液学会、編. 南江堂、p437-439, 2015
  19. 村田貴之、木村 宏. EBV による発がん機構. *血液内科* 71:181-186, 2015
  20. Kimura H, Karube K, Ito Y, Hirano K, Suzuki M, Iwata S, Seto M. Rare occurrence of JAK3 mutations in NK cell neoplasms in Japan. *Leukemia & Lymphoma* 55:962-3, 2014
  21. Siddiquey MN, Nakagawa H, Iwata S, Kanazawa T, Suzuki M, Imadome KI, Fujiwara S, Goshima F, Murata T, Kimura H. Anti-tumor effects of suberoylanilide hydroxamic acid on Epstein-Barr virus-associated T- and natural killer- cell lymphoma. *Cancer Sci* 105:713-722, 2014
  22. Ito T, Kawazu H, Murata T, Iwata S, Arakawa S, Sato Y, Kuzushima K, Goshima F, Kimura H. Role of latent membrane protein 1 (LMP1) in chronic active Epstein-Barr virus infection (CAEBV)-derived T/NK cell proliferation. *Cancer Med* 3: 787-795, 2014
  23. Kanazawa T, Hiramatsu Y, Iwata S, Siddiquey MN, Sato Y, Suzuki M, Ito Y, Goshima F, Murata T, Kimura H. Anti-CCR4 monoclonal antibody mogamulizumab for the treatment of EBV-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases. *Clin Cancer Res* 20:5075-84, 2014
  24. Kawada JI, Ito Y, Iwata S, Suzuki M, Kawano Y, Kanazawa T, Siddiquey MN, Kimura H. mTOR inhibitors induce cell cycle arrest and inhibit tumor growth in Epstein-Barr virus-associated T and natural killer cell lymphoma cells. *Clin Cancer Res* 20:5412-22, 2014
  25. Kawano Y, Kawada J, Ito Y. Epstein-Barr Virus MicroRNAs in Plasma as Potential Biomarkers for Chronic Infections. *J Infect Dis* 209:1298-1300, 2014.
  26. 木村 宏、高橋恵美子、大島孝一. 小児 EBV 陽性 T 細胞性リンパ増殖性疾患. リンパ腫アトラス, 森茂郎、監修. 文光堂, p174-177, 2014
2. 学会発表
1. 木村 宏. 村田貴之、伊藤嘉規、佐藤好隆、澤田明久、小島勢二、小川誠司、奥野友介. 慢性活動性 EBV 感染症患者に対する統合的遺伝子解析. 第 26 回 EB ウイルス感染症研究会. 東京、2017 年 3 月 20 日

2. Kimura H, Murata T, Ito Y, Sato Y, Goshima F, Kojima S, Ogawa S, Okuno Y. Comprehensive genetic study of chronic active EBV infection. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌. 2016 年 10 月 25 日
3. Sato Y, Nakagiri K, Murata T, Goshima F, Kimura H. Screen for small compounds that inhibit EBV late gene expression. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌. 2016 年 10 月 25 日
4. Ichikawa T, Sato Y, Goshima F, Yoshiyama H, Kanda T, Kimura H, Murata. Histone methyltransferase EZH2 regulates viral promoters through H3K27me3 modification in EBV-positive Akata cells. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌. 2016 年 10 月 25 日
5. Murata T, Sato Y, Goshima F, Kanda T, Yoshiyama H, Kimura H. Induction of EBV LMP1 by transcription factor AP-2 and EBF. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌. 2016 年 10 月 24 日
6. Yoshida M, Watanabe T, Sato Y, Goshima F, Kimura H, Murata T. The Epstein-Barr virus BRRF1 gene is dispensable for viral replication and transformation. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌. 2016 年 10 月 24 日
7. Masud H.M.Abdullah, Yoshida M, Watanabe T, Sato Y, Goshima F, Kimura H, Murata T. Role of BKRF4 gene in the lytic cycle of Epstein-Barr virus. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌. 2016 年 10 月 24 日
8. Narita Y, Kanda T, Kimura H, Murata T. Cloning of type 2 EBV genomes from two Burkitt lymphoma cell lines, Jijoye and P3HR-1. 17th International symposium on Epstein Barr virus and associated diseases. Zurich, Swiss. 2016/8/11
9. Sato Y, Murata T, Kanda T, Ochiai S, Goshima F, Kimura H. Inhibition of LMP1-driven growth promotion in AGS gastric epithelial cells by co-culture with LMP1-negative cells. 17th International symposium on Epstein Barr virus and associated diseases. Zurich, Swiss. 2016/8/11
10. Okuno Y, Murata T, Ito Y, Sato Y, Kojima S, Ogawa S, Kimura H. Comprehensive genetic study of chronic active EBV infection. 17th International symposium on Epstein Barr virus and associated diseases. Zurich, Swiss. 2016/8/10
11. 佐藤好隆、落合伸伍、神田 輝、村田貴之、五島典、木村宏. EBV LMP1 タンパク質発現細胞と非発現細胞間の細胞競合. 第 13 回 EB ウイルス研究会. 東京. 2016 年 7 月 9 日
12. 木村 宏. CAEBV 診療ガイドラインの概要と進捗状況. 第 25 回 EB ウイルス感染症研究会 ワークショップ. 東京、2016 年 3 月 20 日
13. Murata T, Kimura H. Epstein-Barr virus: Replication and Pathogenesis. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会. 福岡、2015 年 11 月 22 日
14. 木村 宏. 感染症関連ガイドライン: これまでとこれから ヘルペスウイルス感染症. 第 47 回日本小児感染症学術集会 シンポジウム. 福島, 2015 年 10 月 31 日
15. 伊藤嘉規, 鈴木道雄, 川田潤一, 木村宏. 慢性活動性 EB ウイルス感染症における診断的意義のある末梢血単核球分画中ウイルス DNA 量の解析. 第 47 回日本小児感染症学会. 福島. 2015 年 10 月 31 日-11 月 1 日
16. Murata T, Sato Y, Kanda T, Yoshiyama H,

- Goshima F, Kimura H. Induction of Epstein-Barr virus oncoprotein LMP1 by transcription factor AP2. 第74回日本癌学会学術総会. 名古屋、2015年10月8日
17. Kimura H. EBV Infection and Hematological Malignancy. 27th International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases Symposium. Paris, Sep 21, 2015
18. Kawada JI, Torii Y, Suzuki M, Murata T, Yoshiyama H, Kimura H, Ito Y. EBV infection of human monocytes induces AIM2 inflammasome activation. 40<sup>th</sup> Annual International Hepesvirus Workshop, Boise, USA, July 25-29, 2015
19. Ando S, Kawada JI, Suzuki M, Watanabe T, Torii Y, Murata T, Kimura H, Ito Y. Antitumor activity of Tofacitinib on Epstein-Barr virus-associated lymphoma cells. 40<sup>th</sup> Annual International Hepesvirus Workshop, Boise, USA, July 25-29, 2015
20. Watanabe T, Kimura H, Goshima F, Murata T. Roles of Epstein-Barr virus BGLF3.5 Gene and Two Upstream Open Reading Frames in Lytic Viral Replication in HEK293 Cells. 40<sup>th</sup> Annual International Hepesvirus Workshop, Boise, USA, July 25-29, 2015
21. 鈴木道雄、岩田誠子、Siddiquey MNA、佐藤好隆、伊藤嘉規、五島典、村田貴之、木村宏. EBV 関連 T/NK リンパ腫・リンパ増殖性疾患に対するヒト化抗 CCR4 抗体の効果の解析. 第62回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014年11月10日.
22. 村田貴之、伊藤卓冬、川津英賢、岩田誠子、佐藤好隆、五島典、木村宏. 慢性活動性 EBV 感染症における LMP1 の役割. 第73回日本癌学会学術総会、横浜、2014年9月25日.
23. Kimura H. International Session- Epstein-Barr virus-associated lymphomas-. Current understanding of the role of Epstein-Barr virus in lymphomagenesis. The 12<sup>th</sup> annual meeting of Japanese Society of Medical Oncology, Fukuoka, July 18, 2014
24. Siddiquey MNA, Nakagawa H, Iwata S, Kanazawa T, Suzuki M, Imadome KI, Fujiwara S, Goshima F, Murata T, Kimura H. Anti-tumor effects of suberoylanilide hydroxamic acid on Epstein-Barr virus-associated T- and natural killer-cell lymphoma. The 39<sup>th</sup> International Herpesvirus Workshop, Kobe, July 22, 2014
25. 木村 宏. シンポジウム「ウイルス感染症診療のこれから」ウイルス関連血球貪食症候群. 第55回臨床ウイルス学会. 札幌. 2014年6月15日

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし