

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))  
総括研究報告書

「慢性活動性 EB ウイルス感染症と類縁疾患の疾患レジストリと  
バイオバンクの構築」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 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性リンパ組織球症、種痘様水疱症、蚊刺過敏症は、我が国の小児・若年成人に特有な希少難治性疾患である。本研究班ではこれら 4 疾患に対する疾患レジストリとバイオバンクを立ち上げ、次期ガイドライン改訂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/新規治療薬開発の医師主導治験の受け皿となる体制を確立することを目的としている。3 か年計画の第 2 年目にあたる本年度は、成育医療研究センターに事務局を置く登録システム/疾患レジストリの本運用を開始した。また、前研究班で構築した感染細胞同定、病理診断の中央診断体制を維持した。一方、研究代表者らが確立し、本研究班および患者研究会よりその有用性を訴えてきた EBV-DNA 定量は、平成 30 年 4 月から健康保険収載となった。同じく前研究班で制定した診療ガイドラインの周知活動や、患者会や関連する AMED 研究班との連携活動も行った。本研究班にて、疾患レジストリおよびバイオバンクを確立できれば、本疾患群の実態解明、疾患予後改善、患者の生活の質改善につながると考えられる。

**研究分担者**

新井文子：東京医科歯科大学保健衛生学研究科  
先端血液検査学・准教授  
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高度感  
染症診療部・部長  
岩月啓氏：岡山大学大学院医歯薬学総合研究  
科・特命教授  
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学・教授

小林徹：国立成育医療研究センター臨床研究セ  
ンター企画運営部・部長  
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：大阪母子医療センター病院血液・腫  
瘍科・副部長  
谷内江昭宏：金沢大学医薬保健研究域医学系小  
児科学・教授

**A. 研究目的**

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (小児慢性  
特定疾患に指定)、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、蚊刺過敏症は、我が国の小児・若年成人に特有な希少難治性疾患である。これら4疾患は疾患概念が確立し、それぞれが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。

申請者らは平成26～28年度の難治性疾患政策研究において、本疾患群に対する中央診断体制を確立し、診断基準・診療ガイドラインを作成した(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)。また、難治疾患実用化研究を通して、本疾患群の発症病理解明、診断法確立、新規治療法開発に努めてきた(流れ図参照)。

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。さらに、患者の会(SHAKEの会、<http://caebv.com>)との交流会において、主たる診断法が保険未収載であるため経済的負担が大きい上に、患者はしばしば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。

本研究では、慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患の実態解明と医療水準および患者QOLの向上を目指している。平成29年から31年の3年間の間に、4疾患に対する登録制度(疾患レジストリ)を開始し、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ことを目的としている。さらに、レジストリと一体化したバイオバンクを設立し、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予定としている。

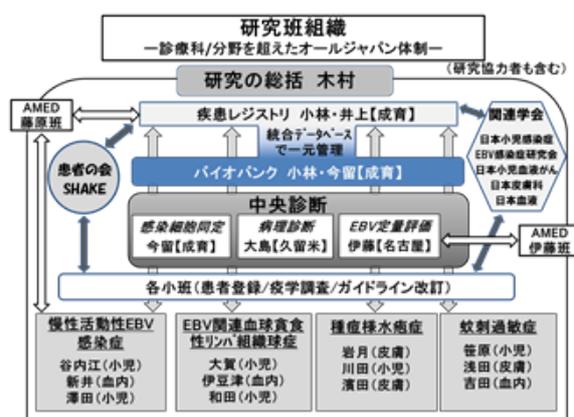
初年度にあたる平成29年度は、レジストリプロトタイプを作成し、成育医療研究センターで試験運用した。第2年目にあたる

平成30年度は、試験運用で得られた情報を基に、全国施設で実施可能なレジストリを構築する。

## B. 研究方法

### 1) 中央診断体制

疾患診断の基本的技術である磁気ビーズ法を用いた感染細胞同定、リアルタイムPCR法によるEBV-DNA定量、in situ hybridization法による組織中EBVゲノム検出は、高度な技術を要するため実施できる施設に限られる。また、いずれも保険収載されていない(平成29年4月、研究班発足時点)。これらの検査法のうち、感染細胞同定を成育医療研究センター(今留謙一)、病理組織診断を久留米大学(大島孝一)、EBV-DNA定量評価を名古屋大学(伊藤嘉規)が担当し中央診断を行う。同一の方法・基準で、検査を行うことにより、正確な診断が可能となる。また、無償で検査を実施することで患者および各施設の経済的負担を軽減し、レジストリ登録/患者試料集積へのインセンティブとなる。



### 2) 疾患レジストリの構築

診療ガイドラインに基づいて確定診断した症例を登録し、診療情報をデータベース化する。この疾患レジストリは、4疾患それぞれについて小班が中心となり作成し、成育医療研究センター内の臨床研究開発セ

ンター（小林徹）にて実施・運営する。主治医がHPからウェブベースで登録する。登録は倫理委員会の承認を得て、患者の同意の下に主治医が行うもので、平成29年度に成育研究医療センター内で試験運用した。

平成30年度は、試験運用で得られた情報を基に、全国施設で実施可能なレジストリを構築する。最終的な目標登録数は、初年度に実施した疫学調査に基づき、4疾患併せて年間50例の新規発症例・既診断例150例（総計150例：慢性活動性EBウイルス感染症100例、EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症25例、種痘様水疱症15例、蚊刺過敏症10例）とする。レジストリの構築にあたっては、各関連学会と十分な連携を取ることをとする。また、患者の会の代表者も研究協力者に迎え、患者目線に立った運用も心掛ける。

### 3) バイオバンクの設立

中央診断で感染細胞同定を請け負った患者を中心に、血清・末梢血由来核酸を保管する。このバイオバンクは、感染細胞同定を行っている成育医療研究センター（今留謙一）に置く。本センターのバイオバンク事業は他の5つの施設とナショナルセンター・バイオバンクネットワークを構築し、多施設協力体制でのバイオリソースの収集・利用を促進するために運営されている。公共性と恒久性の点からも、成育医療研究センターにバンクを設置する意義は高い。本バイオバンクは、同一施設内に構築した疾患レジストリとデータベースを共有しており、一元管理が可能である。レジストリ登録症例の7割をバイオバンクに収集するとして、4疾患併せて、年あたり70人分の試料保管を目標とする。

（倫理面への配慮）

研究は、臨床研究に関する倫理指針を遵

守し、また、「ヘルシンキ宣言（2000年改訂）」の趣旨を尊重し、医の倫理に十分配慮して行う。本疾患の中央診断に際し、一部保険未収載の手技・検査法を実施・評価するが、既に実施施設において、倫理委員会の承認を得ている。

疾患レジストリの構築および疫学調査は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省、平成29年2月28日一部改正）」に基づき、倫理委員会の承認を得た上でを行い、患者もしくは代諾者より文書で同意を得ることとする。収集したデータの保管についても、同倫理指針に基づき、個人情報保護に十分に留意し管理する。

バイオバンクにて収集する生体試料は、主として遺伝子解析に使用する予定である。試料の収集に当たっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成29年2月28日一部改正）」に基づき、倫理委員会の承認を得た上で、患者もしくは代諾者より文書で同意を得ることとする。

## C. 研究結果

### 1) 中央診断体制の維持

感染細胞同定（名古屋大学および成育医療研究センター）、病理診断（久留米大学）にて中央診断を実施し、慢性活動性EBV感染症を31例、EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症患者を33例、種痘様水疱症患者を4例、蚊刺過敏症患者を2例、新規診断し、併せて70例の新規診断例の診療に役立てた。

一方、研究代表者らが確立し、本研究班および患者研究会よりその有用性を訴えてきたEBV-DNA定量は、平成30年4月から健康保険収載となった。慢性活動性EBウイルス感染症の診断・経過観察に対しても、EBV-DNA定量は保険適用された。

## 2) 患者レジストリ構築の準備

前年度試験開発した疾患レジストリを、引き続き成育医療センターおよび関連施設で運用し、24症例を蓄積した。改正された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、さらに他施設でも運用できるように改めた研究実施計画書を作成し、倫理委員会の承認を受けた。この疾患レジストリを、平成31年1月より本運用した。

## 3) 診療ガイドラインの周知活動

平成28年に刊行した診療ガイドライン（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；日本小児感染症学会監修）を、日本小児感染症学会、Minds（日本医療機能評価機構）および本研究班のHPにて無料公開している。本年度、疾患及び診療ガイドラインの概要について総説論文で紹介した（文献12、13）。

また、診療ガイドライン改正に向けて必要な重症度分類制定のための情報を収集し、本年度第2回の班会議において討議した。

## 4) 患者会との連携活動

平成30年11月18日、本研究班とCAEBV患者会SHAKEとの共催で、第9回患者交流会「新たなステップへ」を開催し、研究班の活動を紹介するとともに、患者のニーズの把握に努めた。

## 5) AMED 研究班との連携活動

平成29年度採択された難治性疾患実用化研究事業「宮野班」と連携し、次世代シーケンサーを用いた病態解明研究を行い、慢性活動性EBウイルス感染症の発症機転に大きく関わる発見をした（文献2）。

平成30年度採択された希少難治性疾患に対する「画期的な医薬品医療機器等の実用化に関する研究」新井班と連携し、「慢性活動性EBウイルス感染症を対象とした

JAK1/2阻害剤ルキソリチニブの医師主導治験」の研究母体を提供した。

## D. 考察

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4疾患は東アジアを中心に発症するため、我が国が率先して研究推進する意義がある。

本研究班では、4疾患に対する登録制度（疾患レジストリ）を確立し、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ことを目的としている。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治験などの受け皿となる体制を確立できる。疾患レジストリおよびバイオバンクを確立できれば、本疾患群の実態解明、疾患予後改善、患者の生活の質改善につながる。これは、国民の健康福祉の観点からも極めて意義深く、本研究は厚生労働行政の基盤となる。

3か年計画の3年目にあたる平成31年度は、第2年次に本運用を開始したレジストリにより患者集積を行う。診療ガイドラインに基づいて確定診断した症例を登録し、診療情報をデータベース化する。この疾患レジストリは、4疾患それぞれについて小班が中心となり作成し、成育医療研究センター内の臨床研究開発センター（小林徹）にて実施・運営する予定である。このレジストリを基に、横断的/前方視的な疫学調査を行う。とくに、既存治療法の成績評価については、コホートを用いた前向き研究が必須である。疫学調査は、各疾患の問題点に基づいて、4つの小班がそれぞれ企画・実施する。レジストリは新規診断法/治療法開発の医師主導治験のコホートとしても活

用する。

疾患レジストリにリンクして、患者検体を収集し成育医療研究センターにて保存するバイオバンクのシステムを構築し、倫理委員会承認を受けた。このバイオバンクについても検体の収集を目指していく。

なお、研究代表者らが確立し、本研究班および患者研究会よりその有用性を訴えてきた EBV-DNA 定量は、平成 30 年 4 月から健康保険収載となり、慢性活動性 EB ウイルス感染症の診断・経過観察に対しても、EBV-DNA 定量は保険適用された。この保険適用により、本疾患の早期診断・経済的負担の軽減につながり、患者の QOL 改善に寄与するものと思われる。

## E. 結論

慢性活動性 EB ウイルス感染症と類縁疾患に対する疾患レジストリとバイオバンクの確立を目的とした研究班を立ち上げた。第 2 年目にあたる平成 30 年は、登録システムを成育医療研究センターに事務局をおく登録システムの本格運用を開始した。疾患レジストリおよびバイオバンクを確立は、本疾患群の実態解明、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) Yanagi Y, Masud HMA, Watanabe T, Sato Y, Goshima F, Kimura H, Murata T. Initial Characterization of the Epstein-Barr Virus BSRF1 Gene Product. *Viruses*. 2019 Mar 21;11(3). pii: E285.
- 2) Okuno Y, Murata Y, Sato Y, Muramatsu H, YIto Y, Watanabe T, Okuno T, Murakami N, Yoshida K, Sawada A, Inoue M, Kawa K, Seto M, Ohshima K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Narita Y, Yoshida M, Goshima F, Kawada JI, Nishida T, Kiyoi H, Kato S, Nakamura S, Morishima S, Yoshikawa T, Fujiwara S, Shimizu N, Isobe Y, Noguchi M, Kikuta1 A, Iwatsuki K, Takahashi Y, Kojima S, Ogawa S, **Kimura H**. Defective Epstein-Barr virus (EBV) in chronic active EBV infection and EBV-related hematological malignancy. *Nat Microbiol*. 2019 Mar;4(3):404-413.
- 3) Masud HMA, Watanabe T, Sato Y, Goshima F, **Kimura H**, Murata T. The BOLF1 Gene is Necessary for Effective Epstein-Barr Viral Infectivity. *Virology*. 2019 Feb 23;531:114-125.
- 4) **Kimura H**, Kwong YL. EBV Viral Loads in Diagnosis, Monitoring, and Response Assessment. *Frontiers Oncol*. 2019 Feb 12;9:62.
- 5) **Kimura H**, Fujiwara S. Overview of EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases. *Frontiers Pediatr*. 2019 Jan 4;6:417.
- 6) Ichikawa T, Okuno Y, Sato Y, Goshima F, Yoshiyama H, Kanda T, **Kimura H**, Murata T. Regulation of EBV Lifecycle and Cell Proliferation by Histone H3K27 Methyltransferase, EZH2, in Akata Cells. *mSphere*. 2018 Nov 28;3(6). pii: e00478-18.
- 7) **Kimura H**. JAK inhibitors for refractory lymphoma. *Oncotarget*. 2018 Aug 31;9(68):32883-32884
- 8) Kawamoto K, Miyoshi H, Suzuki T, Kozai Y, Kato K, Miyahara M, Yujiri T, Oishi N, Choi I, Fujimaki K, Muta T, Kume M, Moriguchi S, Tamura S, Kato T, Tagawa H, Makiyama J, Kanisawa Y,

- Sasaki Y, Kurita D, Yamada K, Shimono J, Sone H, Takizawa J, Seto M, **Kimura H**<sup>†</sup>, Ohshima K<sup>†</sup>. A distinct subtype of Epstein Barr virus positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder: Adult patients with chronic active Epstein Barr virus infection-like features. *Haematologica* 2018 Jun;103(6):1018-1028.<sup>†</sup>co-last authors.
- 9) Konishi N, Narita Y, Hijioka F, Masud HMAA, Sato Y, **Kimura H**, Murata M. BGLF2 Increases Infectivity of Epstein-Barr virus by Activating AP-1 upon de novo Infection. *mSphere*. 2018 Apr 25;3(2). pii: e00138-18.
- 10) Kawada JI, Ando S, Torii Y, Watanabe T, Sato Y, Ito Y, **Kimura H**. Antitumor effects of duvelisib on Epstein-Barr virus-associated lymphoma cells. *Cancer Med* 2018 Apr;7(4):1275-1284.
- 11) **Kimura H**. EBV in T-/NK-Cell Tumorigenesis. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1045:459-475.
- 12) 木村 宏. 慢性活動性 EB ウイルス感染症: 現状と課題. *日本小児科学会雑誌* 122(3): 561-570, 2018
- 13) 岡田賢司、木村 宏. 小児関連学会(分野)のガイドラインへの取り組み-感染症領域(日本小児感染症学会). *小児内科* 50(5): 832835, 2018
- 14) 佐藤好隆、木村 宏. 抗ヘルペスウイルス薬(サイトメガロウイルス、EB ウイルス). *臨床と微生物* 45: 701-705, 2018
- 15) 川田潤一、木村 宏. EBV. **ウイルス検査法: 臨床と検査室のための手引き**. 臨床ウイルス学会編. 春恒社, P141-146, 2018
- 16) 木村 宏. EB ウイルス感染症. **小児疾患の診断治療指針(第5版)**、「小児内科」「小児外科」編集委員会共編、東京医学社、p336-7, 2018
2. 学会発表
- 1) 木村 宏. ミニレクチャー: 慢性活動性 EBV 感染症と類縁疾患の包括的遺伝子解析. 第 28 回 EB ウイルス感染症研究会. 東京. 2019/3/17
- 2) **Hiroshi Kimura**. Pathogenesis of EBV-associated lymphoproliferative disorder. **International Conference Korean Society of Hematology**, Soul, 2019/3/16
- 3) **Hiroshi Kimura**. Epstein-Barr Virus-Associated Malignancies: Clinical Spectrum and Evolving Treatments. **11th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases**, Fukuoka, 2018/11/12.
- 4) **Hiroshi Kimura**. The presence of defective EBV in patients with chronic active EBV infection and EBV-associated hematological malignancy. **2018 International Conference on EBV & KSHV**. Hydroa vacciniforme Breakout session, Madison, 2018/7/28
- 5) 木村 宏. 慢性活動性 EBV 感染症. 第 58 回日本リンパ網内系学会総会シンポジウム. 名古屋. 2018/6/30
- 6) 木村 宏. EBV 関連リンパ増殖性疾患の最新知見. 第 53 回日本血液学会春季北海道地方会 特別講演. 札幌. 2018/4/14
- H. 知的所有権の取得状況・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。
3. その他  
なし。

流れ図

