

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 3 年目にあたる本年度は、前年度構築した成育医療研究センターに事務局を置く登録システム/疾患レジストリの運用を継続し、慢性活動性 EBV 感染症を 53 例、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症患者を 26 例、種痘様水疱症患者を 4 例、蚊刺過敏症患者を 12 例、計 95 例を新たに登録した。また、疾患レジストリにリンクして、患者検体を収集し保存するバイオバンクのシステムを構築し、検体の収集を開始した。さらに、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、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、関連する AMED 研究班との連携活動も行った。本研究班にて、確立・運用した疾患レジストリおよびバイオバンクは、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役立つと考えられる。

研究分担者

新井文子：聖マリアンナ医科大学医学部血

液・腫瘍内科学・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

和田泰三：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。

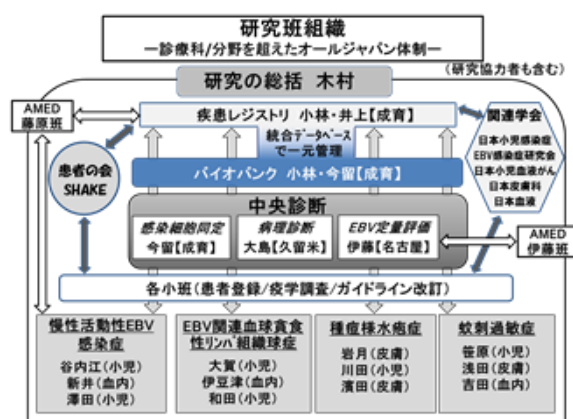
初年度にあたる平成29年度は、レジストリプロトタイプを作成し、成育医療研究センターで試験運用した。第2年目にあたる

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した。平成31年度（令和元年度）は、このレジストリにより症例を蓄積し、横断的な疫学調査を行う。また、レジストリに紐づけたバイオバンクを設立し、検体の集積をはかる。

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、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。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）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。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、平成 30 年度に、全国施設で実施可能なレジストリを構築した。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）としている。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している。

（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 62 例、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症患者を 30 例、種痘様水疱症患者を 10 例、蚊刺過敏症患者を 8 例、併せて 110 例の新規診断例の診療に役立てた。

2) レジストリの運用

前年度構築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、慢性活動性 EBV 感染症を 53 例、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症患者を 26 例、種痘様水疱症患者を 4 例、蚊刺過敏症患者を 12 例、計 95 例を新たに登録した。前年度の登録例と併せ、慢性活動性 EBV 感染症を 77 例、EB ウイルス関連血球貪

食性リンパ組織球症患者を 57 例、種痘様水疱症患者を 4 例、蚊刺過敏症患者を 12 例、計 150 例を蓄積した。

3) バイオバンクの構築

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。平成 31 年 1 月より、レジストリを本運用するとともに、検体の収集を開始した。

レジストリ登録した全例より検体が得られており、慢性活動性 EBV 感染症を 77 検体、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症患者を 57 例、種痘様水疱症患者を 4 例、蚊刺過敏症患者を 12 例、計 150 検体をバイオバンクに保存した。

4) 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。

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 2 回開催した班会議において討議した。これらの成果の一部を研究代表者が編者となり、また主たる分担研究者が執筆者となり英文書籍として発表した。この英文書籍は eBook となり、無料で全世界に公開されている。

5) 患者会との連携活動

令和元年度は、日本血液学会総会が台風 19 号により一部中止になったこともあり、患者交流会は次年度に持ち越しとなった。なお、CAEBV 患者会とは相互に連携をとり、密に情報交換を行っている。

6) 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継続し、その成果を国内外の学会で紹介した。

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った。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）でデータベ

ス化した。ほぼ目標通りの症例数を登録し、このレジストリを基に、今後、横断的/前方視的な疫学調査を行う。

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、検体の収集を行った。当初の目標にほぼ近い検体数を集積できたと考えている。

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、研究を進めた。第3年目にあたる平成31年（令和元年）は、成育医療研究センターに事務局をおく登録システムの運用を継続し、患者の登録。検体の集積を行った。疾患レジストリおよびバイオバンクは、診療ガイドラインの改訂・病態解明研究を通して、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) Watanabe T, Sato Y, Masud HMA, Takayama M, Matsuda H, Hara Y, Yanagi Y, Yoshida M, Goshima F, Murata T, **Kimura H**. Antitumor activity of CDK inhibitor alsterpaullone in Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Cancer Sci*. 2020 Jan;111(1):279-287.
- 2) Masud HMA, Yanagi Y, Watanabe T, Sato Y, **Kimura H**, Murata T. Epstein-Barr Virus BBRF2 Is Required for Acquisition of Maximal Infectivity. *Microorganisms* 2019 Dec 16;7(12). pii: E705.
- 3) Iemura T, Kondo T, Hishizawa M, Yamashita K, **Kimura H**, Takaori-Kondo A. NK-cell post-transplant lymphoproliferative disease with chronic active Epstein-Barr virus infection-like clinical findings. *Int J Infect Dis*. 2019 Nov;88:31-33.
- 4) Kawada JI, Kamiya Y, Sawada A, Iwatsuki K, Izutsu K, Torii Y, **Kimura H**, Ito Y. Viral DNA loads in various blood components of patients with Epstein-Barr virus-positive-T/NK cell lymphoproliferative diseases. *J Infect Dis*. 2019 Sep 13;220(8):1307-1311.
- 5) Fujiwara S, **Kimura H**. Editorial: Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases. *Frontiers Pediatr*. 2019 Jul 10;7:285.
- 6) 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 May;531:114-125.
- 7) Sato Y, Watanabe T, Suzuki C, Abe Y, Masud HMA, Inagaki T, Yoshida M, Suzuki T, Goshima F, Adachi J, Tomonaga T, Murata T, **Kimura H**. S-Like-Phase Cyclin-Dependent Kinases Stabilize the Epstein-Barr Virus BDLF4 Protein To Temporally Control Late Gene Transcription. *J Virol*. 2019 Apr 3;93(8). pii: e01707-18.
- 8) Fujiwara S, **Kimura H**, eds. (2019). Epstein-Barr Virus-associated T/NK-cell Lymphoproliferative Diseases. Lausanne: Frontiers Media. ISBN 978-2-88963-032-5
- 9) 木村 宏、奥野友介. EBウイルスとリンパ腫原性. *ウイルス* 69: 13-22, 2019
- 10) 河本 啓介, 三好 寛明, 瀬戸 加大, 木村 宏, 大島 孝一. 成人発症の慢性活動性 EBウイルス感染症の臨床的特徴. *臨床血液* 60 : 944-952. 2019

- 11) 佐藤好隆、渡辺崇広、木村 宏. ウイルス遺伝子発現制御機構に基づいた抗 Epstein-Barrウイルス薬の探索. **臨床とウイルス** 47 (4) 32-332, 2019
- 12) 大賀正一, 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** 改訂第3版 日本血液学会、編. 南江堂、p475-477, 2019
- 2.学会発表
- 1) 木村 宏. 教育講演: 慢性活動性 EBV 感染症. 第42回日本造血細胞移植学会. 東京. 2020/3/6 (COVID19 流行のため誌上発表)
- 2) **Hiroshi Kimura**. Chronic Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease. 12th T-cell Lymphoma Forum. San Diego, 2020/2/1.
- 3) 奥野友介. 慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス(EBV)感染症と血液悪性疾患における欠損 EBV の発見. 第78回日本癌学会奨励賞受賞講演. 京都. 2019/9/26
- 4) **Hiroshi Kimura**. Genetics of CAEBV and Related Diseases. 7th Conference on Histiocytosis. Beijing, 2019/9/21.
- 5) **Hiroshi Kimura**. Epstein-Barr virus and Hematologic malignancy: Epstein-Barr virus in T-/NK- cell tumorigenesis. 24th Annual Congress of APBMT/ 24th Annual Congress of KSBMT. Busan, 2019/8/30-1
- 6) 川田潤一. 包括的遺伝子解析による慢性活動性 EB ウイルス感染症の病態解明. 第60回日本臨床ウイルス学会シンポジウム. 名古屋. 2019/5/25
- 7) 木村 宏. Epstein-Barr virus (EBV) related posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) in solid organ transplantation. 第93回日本感染症学会シンポジウム. 名古屋. 2019/4/5
- 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

