

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。初年度、情報収集用の患者調査票を作成し、登録システムを成育医療研究センターで試験運用した。第 2 年目は、登録システム/疾患レジストリの本運用を開始した。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。第 3 年目は、前年度構築した疾患レジストリの運用を継続し、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。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。3 年間を通じて、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
 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
 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 ウイルス関連血球食
 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。

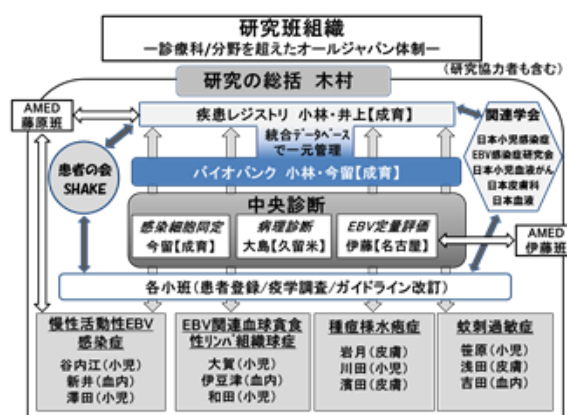
申請者らは平成 26～28 年度の難治性疾
 患政策研究において、本疾患群に対する中
 央診断体制を確立し、診断基準・診療ガイ
 ドラインを作成した（慢性活動性 EB ウイル
 ス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライ
 ン 2016；日本小児感染症学会監修）。また、
 難治疾患実用化研究を通して、本疾患群の
 発症病理解明、診断法確立、新規治療法開
 発に努めてきた（流れ図参照）。

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。

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（研究開始当時）。これらの
 検査法のうち、感染細胞同定/ EBV-DNA 定
 量評価を成育医療研究センター（今留謙一）、
 名古屋大学（伊藤嘉規）などの施設が、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。同センターでは、複
 数の難治性疾患のレジストリを運営してお
 り、十分な実績がある。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
 が行うこととした。

これまでの疫学調査に基づく推定発症数の7割をカバーするとして、4疾患併せて年間100例を目標登録数とする。さらに、立ち上げ時は既診断例についても登録し、分担研究施設でフォローしている患者を中心に、約100例の追加登録を見込んでいる。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26年12月22日制定）」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26年11月25日改正）」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

初年度：EBV-DNA 定量（名古屋大学および成育医療研究センター）、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32例新規診断し、76例の既診断例の診療に役立てた。

第2年度：中央診断を継続し、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。

第 3 年度：中央診断を継続し、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) 患者レジストリ構築と運用

初年度：平成 29 年 6 月 20 日、第 1 回班会議を開催し、レジストリ構築に先立って情報収集を行い、各疾患に顕在・潜在する臨床上的問題点を洗い出した。また、各分担研究施設で新たに診断した症例・現在診療している症例の患者数を調査・把握した。以上の情報に基づき、情報収集用の患者調査票を作成し、登録システムを成育医療研究センターで試験運用した。平成 29 年 12 月 26 日、第 2 回班会議を開催し、このレジストリシステムを若干改良して、本運用とすることを決定した。

第 2 年度：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。

第 3 年度：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

初年度：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) を以下の HP で無料公開した：日本小児感染症学会 http://www.jspid.jp/pub/sguideline/guideline_EB_virus.pdf、Minds (日本医療機能評価機構) <https://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0252/G0000911>。さらに、本研究班の HP でも同ガイドラインを公開・解説した (<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/virus/caebv/>)。また、関連する各学会のシンポジウム/教育講演で本ガイドラインについて解説・周知した：2017 年 4 月：日本小児科学会教育講演 (木村宏)、2017 年 10 月：日本小児感染症学会シンポジウム (川田潤一)、2017 年 11 月：日本感染症学会東日本

地方会シンポジウム（木村宏）。

第2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24,25）。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、第2回目の班会議において討議した。

第3年度：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、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（文献8）。

5) 患者会との連携活動

初年度：平成29年11月19日、本研究班とCAEBV患者会SHAKEとの共催で、第8回患者交流会「CAEBVの現状（いま）を知る」を開催した。

第2年度：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。

第3年度：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

初年度：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「オミクス解析技術と人工知能技術による難治性造血器疾患の病因解明と診断向上に貢献する解析基盤の開発」と連携し、次世代シーケンサーを用いた病態解明を主導した。

第2年度：宮野班と連携を継続し、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14）。平成30年度採択されたAMED 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。

第3年度：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。AMED 新井班との連携も継続し、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。一方、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、特定の疾患領域/診療科に帰属させることが困難であった。よって、単一の学会留まらず、疾患領域・診療科を超えて組織する研究班の存在が必須である。また、希少疾患ゆえに、これまで前方視調査や大規模ゲノム解析が未実施であり、発症病理解明に迫る病態研究を行うことも喫緊の課題である。

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

り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と考えた。

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）でデータベース化した。3か年の終了時には、ほぼ目標通りの症例数を登録した。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。バイオバンクに関しても、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。初年度に疾患レジストリを試験運用し、第2年度に成育医療研究センターに事務局において本格運用した。第3年目にあたる平成31年（令和元年）は、レジストリの運用を継続し、患者の登録、検体の集積を行うとともに、バイオバンクを設立した。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
- 13) 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.
- 14) 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, Kikuta I 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.
- 15) 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.
- 16) Kimura H, Kwong YL. EBV Viral Loads in Diagnosis, Monitoring, and Response Assessment. *Frontiers Oncol*. 2019 Feb 12;9:62.
- 17) Kimura H, Fujiwara S. Overview of EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases. *Frontiers Pediatr*. 2019 Jan 4;6:417.
- 18) 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.
- 19) Kimura H. JAK inhibitors for refractory lymphoma. *Oncotarget*. 2018 Aug 31;9(68):32883-32884
- 20) 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[†], Ohshima K[†]. 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.

- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) Kimura H. EBV in T-/NK-Cell Tumorigenesis. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1045:459-475.
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) Kimura H, Cohen JI. Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Front Immunol* 8:1867, 2017
- 30) Quintanilla-Martinez L, Ko YH, Kimura H, Jaffe ES. EBV-positive T-cell and NK-cell lymphoproliferative diseases of childhood: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J eds. Revised 4th ed, IARC Press, Lyon, p355-62, 2017
- 31) 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
- 32) 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* 58: 2683-2694, 2017
- 33) Torii Y, 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
- 34) Sato Y, Ochiai S, Murata T, Kanda T, Goshima F, Kimura H. Elimination of LMP1-expressing cells from a monolayer of gastric cancer AGS cells. *Oncotarget* 8:39345-39355, 2017
- 35) Yoshida M, Watanabe T, Narita Y, Sato Y, Goshima F, Kimura H, Murata T. The Epstein-Barr Virus BRRF1 Gene is Dispensable for Viral Replication in HEK293 cells and Transformation. *Sci Rep* 7:6044, 2017
- 36) Masud HMA, Watanabe T, Yoshida M, Sato Y, Goshima F, Kimura H, Murata T. Epstein-Barr Virus BKRF4 Gene Product Is Required for Efficient Progeny Production. *J Virol* 91: e00975-17, 2017
- 37) Yoshida M, Murata T, Ashio K, Narita Y,

- Watanabe T, Masud HMAA, Sato Y, Goshima F, **Kimura H**. Characterization of a Suppressive Cis-acting Element in the Epstein-Barr virus LMP1 Promoter. *Front Microbiol* 8: 2302, 2017
- 38) **木村 宏**. 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. 小児科臨床70: 981-7, 2017
- 39) **木村 宏**. 小児期のヘルペスウイルス感染症. 日本小児科学会雑誌 121(9): 1500-07, 2017
- 40) **木村 宏**. 慢性活動性EBウイルス感染症の病態と治療の最新知見. 小児内科 49:1686-9, 2017
- 41) **木村 宏**. 慢性活動性EBウイルス感染症と血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) に必要な検査. 小児内科 増刊号 小児臨床検査のポイント2017 49:606-9, 2017
- 42) **木村 宏**, 高橋恵美子, 大島孝一. EBV 関連T/NKリンパ増殖性疾患. 皮膚リンパ腫アトラス 第3版. 岩月啓氏, 大島孝一, 島田眞路, 菅谷誠, 戸倉新樹, 中村栄男, 編. 文光堂, 94-99, 2017
- 43) **木村 宏**. ヘルペスウイルスとは何か? 目からウロコのヘルペス診療ハンドブック. 白濱茂穂, 渡辺大輔, 編. 南江堂, 2-4, 2017
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 ウィルス(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 ウィ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
- 8) **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 ウィルス感染症研究会. 東京. 2019/3/17
- 9) **Hiroshi Kimura**. Pathogenesis of EBV-associated lymphoproliferative disorder. International Conference Korean Society of Hematology, Soul, 2019/3/16
- 10) **Hiroshi Kimura**. Epstein-Barr Virus-Associated Malignancies: Clinical Spectrum and Evolving Treatments. 11th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases, Fukuoka, 2018/11/12.
- 11) **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
- 12) **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
- 13) **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
- 14) **木村 宏**. 慢性活動性 EB ウイルス感染症. 第 66 回日本感染症学会東日本地方学術集会 シンポジウム『小児感染症領域のガイドラインの現状』2017/11/1
- 15) 川田潤一. 慢性活動性 EB ウイルス感染症の病態と診療ガイドライン. 第 49 回日本小児感染症学会 シンポジウム. 2017/10/22
- 16) **木村 宏**. 慢性活動性 EBV 感染症に対する包括的遺伝子解析. 第 34 回日本生化学会北陸支部大会シンポジウム『ウイルス感染病態研究の新潮流』, 金沢, 2017/6/3
- 17) **木村 宏**. 慢性活動性 EB ウイルス感染症, 現状と課題. 第 120 回 日本小児科学会学術集会 教育講演, 東京, 2017/4/14
- 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
特許出願 第 2017-250093 号
抗ウイルス薬
発明者 ; 佐藤好隆、**木村 宏**、渡辺崇広
出願日 ; 2017 年 12 月 27 日
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

流れ図

