

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）

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

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木村 宏

平成31（2019）年 3月

目 次

I. 総括研究報告		
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	-----	1
木村 宏		
II. 分担研究報告		
1. 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全血中EBウイルスDNA量の検討に関する研究	-----	8
伊藤 嘉規		
2. 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に関する研究	-----	13
谷内江 昭宏		
3. 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	-----	15
岩月 啓氏		
4. EBV-DNA定量と感染細胞同定から判断する血球貪食症候群の治療戦略に関する研究	-----	18
大賀 正一		
5. 慢性活動性EBV感染症 (chronic active EBV infection, CAEBV) の病理に関する研究	-----	21
大島 孝一		
6. EBV陽性TもしくはNK細胞腫瘍の病態解明に関する研究	-----	25
新井 文子		
7. 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	-----	30
笹原 洋二		
8. 慢性活動性EBV感染症と初感染EBV関連血球貪食性リンパ組織球症の治療反応性から見た疾患の異質性に関する研究	-----	33
澤田 明久		
9. 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	-----	35
今留 謙一		
10. 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	-----	39
小林 徹		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	41

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。

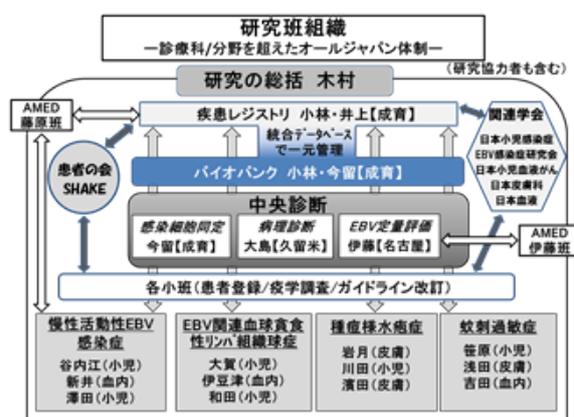
初年度にあたる平成29年度は、レジストリプロトタイプを作成し、成育医療研究センターで試験運用した。第2年目にあたる

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。試料の収集にあたっては、「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

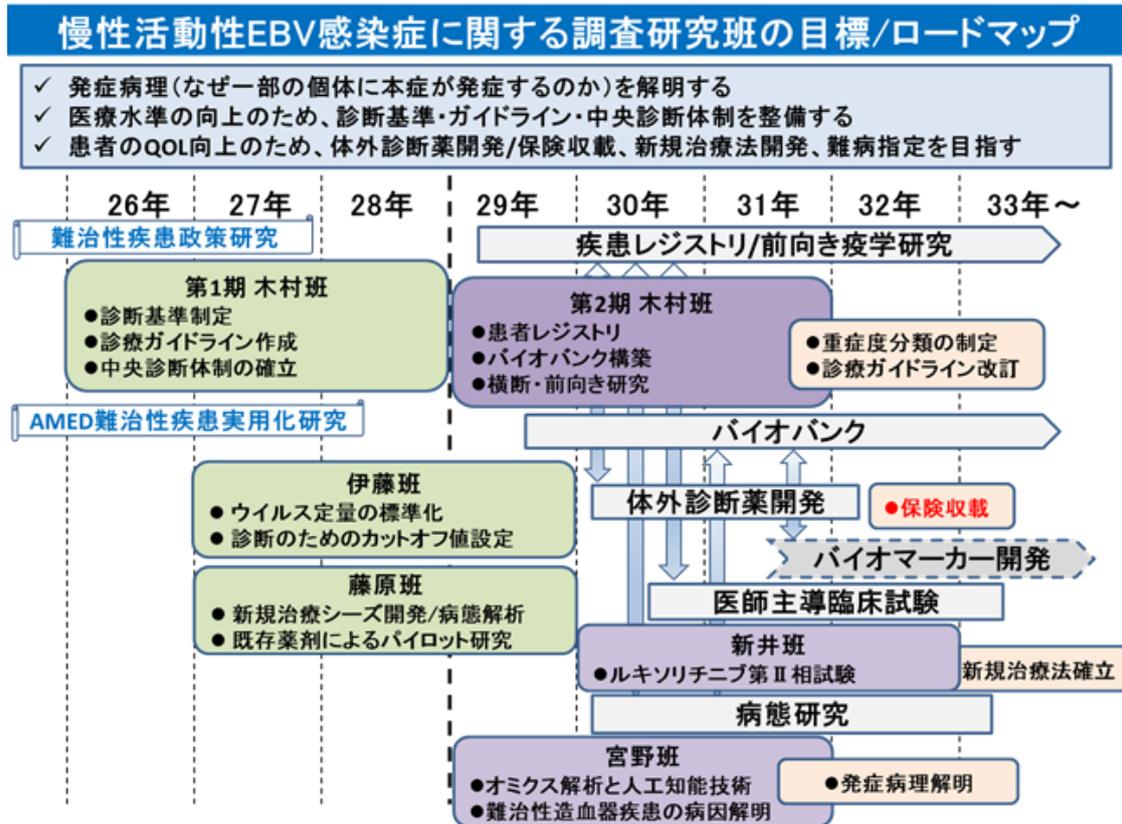
- 1) Yanagi Y, Masud HMA, Watanabe T, Sato Y, Goshima F, Kimura H, Murata T. Initial Characterization of the Epstein-Barr Virus BSRF1 Gene Product. *Viruses*. 2019 Mar 21;11(3). pii: E285.
- 2) Okuno Y, Murata Y, Sato Y, Muramatsu H, YIto Y, Watanabe T, Okuno T, Murakami N, Yoshida K, Sawada A, Inoue 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**[†], 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.[†]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



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))
分担研究報告書

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
全血中 EB ウイルス DNA 量の検討

研究分担者 伊藤 嘉規 名古屋大学大学院医学系研究科 准教授
研究協力者 川田 潤一 名古屋大学大学院医学系研究科 講師

研究要旨

慢性活動性 EB ウイルス感染症は、(1) 臨床所見・経過、(2) EB ウイルス感染のウイルス学的な診断、(3) EB ウイルス感染細胞の特定、(4) 除外診断、に基づいて診断される。EB ウイルス感染のウイルス学的な診断には、リアルタイム PCR 法による EBV DNA 定量が推奨されるが、診断に用いる血液検体種、診断的意義を持つ EBV DNA 量についてはエビデンスが少ない。CAEBV と確定診断した症例 31 例について、後方視的に検討し、現在汎用される全血検体を使用した場合、EB ウイルス関連の伝染性単核症に対する診断的カットオフ値は $10^{4.2}$ (=16,400) IU/mL と考えられた。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) は、日本の小児・若年成人に特有な希少疾患であり、特定のリンパ球に EB ウイルスが持続感染することにより発症する。長期的に多くの患者が白血病・リンパ腫様の病態に進展し予後を規定する。診療水準を向上させる目的で診療ガイドラインが 2015 年に発表されたが、推奨されるウイルス学的な診断法はエビデンスが不十分である。

本症の診断は、(1) 臨床所見・経過、(2) EB ウイルス感染のウイルス学的な診断、(3) EB ウイルス感染細胞の特定、(4) 除外診断から構成される。(2)については、血液検体中の EB ウイルス DNA の検出・定量が使用されているが、取り扱いの容易さ等から汎用さ

れる全血検体について、その診断的意義のある EB ウイルス量は定まっていない。この課題についてエビデンスを提供することは、今後の診療ガイドライン改訂において、標準的な診断を規定するために重要である。

B. 研究方法

【対象・方法】2015-18年に CAEBV 診断基準(厚生労働省研究班、2015)により、CAEBV (およびその類縁疾患)と確定診断した 31 症例の急性期の全血検体について検討した。同じ時期に EB ウイルス関連伝染性単核症 (EBV 関連 IM) と診断された 25 例を対象とした。採取された全血検体における EB ウイルス定量をリアルタイム PCR 法で行った。この測定法は、自施設の定量システム

を、WHO が規定した「標準物質」によりキャリブレーションした方法であり、測定値を IU (国際単位) で表記した。診断的意義のある EBV DNA 値の検討は、ROC 曲線を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認後、患者・代諾者の同意を得て行った。

C. 研究結果

(1) 全血中の EBV DNA 量は、CAEBV 群では、 $10^{2.2}$ – $10^{7.5}$ IU/mL、および中央値 $10^{5.2}$ IU/ μ gDNA、他方 EBV 関連 IM 群では $10^{1.2}$ – $10^{5.8}$ IU/mL、および中央値、 $10^{3.9}$ IU/ IU/mL だった。CAEBV における EBV DNA 量は、EBV 関連 IM 群より有意に高値だった ($P < 0.001$) (図 1)。

(2) CAEBV 群における診断的意義のある全血中 EB ウイルス DNA 量は、EBV 関連 IM 群に対して $10^{4.2}$ (=16, 400) IU/mL (感度 90%、特異度 64%) (図 2) であった。

D. 考察

(1) EB ウイルス DNA 測定では、取り扱いの容易さにおいて、全血検体が末梢血単核球や血漿・血清検体と比較して優位性があり、汎用される。一方で、CAEBV の診断は、以前は末梢血単核球や血漿・血清検体が主に使用されていたことから、全血検体に関する報告は少なく、エビデンスに乏しい。今回の検討により、全血中の EB ウイルス DNA 量の診断的意義を持つ測定値を設定することができ、診断の標準化に有用と考えられた。

(2) ROC 曲線より診断的カットオフ値を算出した。対照群を EBV 関連 IM と設定したが、CAEBV と病態の近い疾患を設定する、健常既感染者数を設定するなどの改善点が今後の課題である。

E. 結論

CAEBV 診断において、診療において汎用される全血検体中の EB ウイルス DNA 量について ROC 曲線による解析から診断的カットオフ値の算出を試みた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okuno Y, Murata T, Sato Y, Muramatsu H, Ito Y, Watanabe T, Okuno T, Murakami N, Yoshida K, Sawada A, Inoue M, Kawa K, Masao Seto M, Ohshima K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Narita Y, Yoshida M, Goshima F, Kawada J, Nishida T, Kiyoi H, Kato S, Nakamura S, Morishima S, Yoshikawa T, Fujiwara S, Shimizu N, Isobe Y, Noguchi M, Kikuta 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* 90: 1814–21, 2018.
2. Nishio Y, Kawano Y, Kawada J, Ito Y, Hara S. A case of refractory Cytomegalovirus-related thrombocytopenia that achieved complete remission without

- antiviral therapy. *J Infect Chemother* 24: 995-7, 2018.
3. Kawada J, Ando S, Torii Y, Watanabe T, Sato Y, Ito Y, Kimura H. Antitumor effects of duvelisib on Epstein-Barr virus-associated lymphoma cells. *Cancer Medicine* 7(4):1275-84, 2018.
 4. Horiba K, Kawada J, Okuno Y, Tetsuka N, Suzuki T, Ando S, Kamiya Y, Torii Y, Yagi T, Takahashi Y, Ito Y. Comprehensive detection of pathogens in immunocompromised children with bloodstream infections by next-generation sequencing. *Sci Rep*, 8(1):3784, 2018.
 5. Takeuchi S, Kawada J, Okuno Y, Kazuhiro Horiba K, Suzuki T, Torii Y, Yasuda K, Numaguchi A, Kato T, Takahashi Y, Ito Y. Identification of Potential Pathogenic Viruses in Patients with Acute Myocarditis Using Next-Generation Sequencing. *J Med Virol* 90:1814-21, 2018.
- Takako Suzuki, Toshihiko Okumura
Suguru Takeuchi, Yuka Torii, Tetsuya Yagi, Yoshiyuki Takahashi,
Yoshinori Ito, Identification of pathogens using next-generation sequencing in immunocompromised children with bloodstream infections, 第50回日本小児感染症学会総会・学術集会、福岡、2018.11.10-11.
3. Suguru Takeuchi, Jun-ich Kawada, Yusuke Okuno, Kazuhiro Horiba, Takako Suzuki, Yuka Torii, Kazushi Yasuda, A tsushi Numaguchi, Taichi Kato, Yoshiyuki Takahashi, Yoshinori Ito, Identification of potential pathogenic viruses in patients with acute myocarditis using next-generation sequencing, 第50回日本小児感染症学会総会・学術集会、福岡、2018.11.10-11
 4. Yoshinori Ito, The potential of next-generation sequencing for infectious disease diagnosis, 第50回日本小児感染症学会総会・学術集会、福岡、2018.11.10-11
 5. 鳥居ゆか、川田潤一、奥村俊彦、武内俊、堀場千尋、鈴木高子、伊藤嘉規、次世代シーケンスによる小児HHV-6脳症の髄液エクソソームマイクロRNA解析、第32回ヘルペスウイルス研究会福岡、2018.6.7-9

2. 学会発表

1. 鈴木高子、川田潤一、奥村俊彦、武内俊、堀場千尋、鳥居ゆか、村松秀城、高橋義行、伊藤嘉規、小児期造血細胞移植後キャッチアップ予防接種の現状と課題、第22回日本ワクチン学会学術集会、神戸、2018.12.8-9.
2. Kazuhiro Horiba, Jun-ich Kawada, Yusuke Okuno, Nobuyuki Tetsuka,

6. 武内俊、川田潤一、鈴木高子、奥村俊彦、堀場千尋、鳥居ゆか、伊藤嘉規、小児急性肝不全・重症肝炎症例における次世代シーケンサーによる網羅的病原微生物同定、第92回日本感染症学会学術講演会、岡山、2018.5.31
7. 伊藤嘉規、鳥居ゆか、森岡一朗、古谷野伸、吉川哲史、森内浩幸、藤井知行、岡明、木村宏、症候性先天性サイトメガロウイルス感染症中央診断の運用実績、第60回日本小児神経学会学術集会、千葉、2018.5.31
8. 武内俊、川田潤一、堀場千尋、鈴木高子、鳥居ゆか、梅津守一郎、十河剛、乾あやの、伊藤嘉規、小児急性肝不全・重症肝炎の網羅的病原ウイルス検出における次世代シーケンサーの応用、第121回日本小児科学会学術集会、福岡市、2018.4.20

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

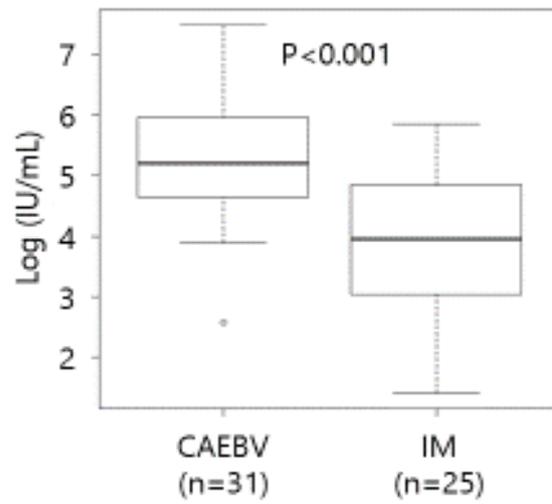
2. 実用新案登録

なし

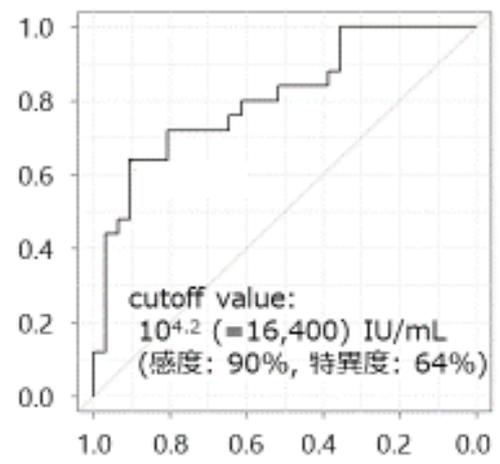
3. その他

なし

(図1) 全血中のEBV DNA量



(図2) ROC曲線



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))
分担研究報告書

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に関する研究

研究分担者：谷内江昭宏 金沢大学医薬保健研究域医学系 教授

研究要旨

EBV 関連リンパ増殖性疾患において、発症初期にその病態を正確に評価することは早期診断・早期治療介入のために極めて重要である。病態評価の中核となるのは、炎症性サイトカインのプロファイル解析による炎症病態の質と量の評価と、感染細胞の同定や活性化状態の分析を含む細胞評価である。これらの手法を組み合わせることにより、多様な EBV 感染リンパ増殖性疾患の鑑別と病態診断が可能となる。本年の研究では、これまでの研究成果をまとめて振り返り、特に細胞解析の意義について review することを目的とした。

A. 研究目的

本研究班における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に資する目的で、類縁疾患である EBV 関連リンパ組織球症 (EBV-HLH) ならびに慢性活動性 EBV 感染症の早期診断における細胞解析の意義について検討する。

が病態に強く反映されていること。

このような感染細胞は末梢血リンパ球亜群解析において、構成比率の増加と HLA-DR 発現などによって特徴付けられることが明らかとされた。種痘様水疱症では TCR $\gamma\delta$ 細胞の、蚊刺過敏症では NK 細胞の選択的増殖と HLA-DR 発現が認められる (図 1)。

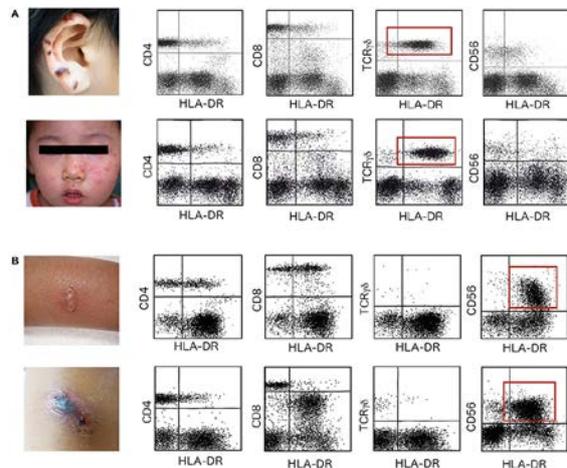
B. 研究方法

これまで我々が報告した論文全てのデータを振り返り、その臨床的意義について検証した。

C. 研究結果

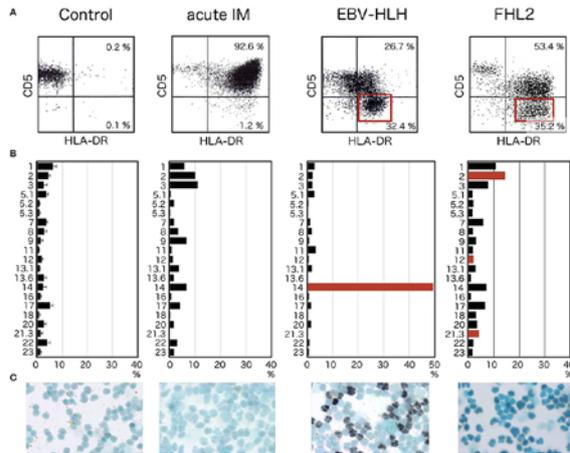
すでに論文で報告している以下の点について改めて確認した。

- 1) 慢性活動性 EBV 感染症については、特定のリンパ球亜群への選択的、単クローン性の感染が認められること、感染細胞の選択的増殖と活性化



□ 1 : リンパ□ □ □ による HLA-DR □ □

2) EBV-HLH においては、EBV 感染細胞クローンが CD5 陰性、HLA-DR 強陽性の特徴的な表面形質と示すこと、特定の TCR Vβ 発現により確認されることが示された (図 2)。



□ 2 : EBV-HLH における□ □ クロンの□ □ □ □

D. 考察

細胞解析が EBV 関連リンパ増殖症における早期診断において、重要な役割を果たすことが改めて確認された。これらの手法が一般的な診断手技として確立するためには、多数例での検証と、臨床検査項目とするための技術的な検討がさらに必要とされると考えられる。

E. 結論

フローサイトメトリー法を駆使した細胞解析は、感染細胞の同定ならびに炎症病態の評価において、迅速で簡便、かつ信頼性の高い手法と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. Yachie A. Cytologic Analysis of Epstein-Barr Virus-Associated T/Natural Killer-Cell Lymphoproliferative Diseases. *Front Pediatr* 2018; 6: 327.
2. Shimizu M, Mizuta M, Usami M, Inoue N, Sakakibara Y, Yamada K, Konishi M, Ohta K, Yachie A. Clinical significance of serum soluble TNF receptor II level and soluble TNF receptor II/I ratio as indicators of coronary artery lesion development in Kawasaki disease. *Cytokine*. 2018;108:168-172.
3. Ono K, Murata K, Miyazaki A, Tachibana N, Nakamura T, Nishimura R, Yachie A, Kawa K, Shiobara S. Late-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis with varicella zoster virus and Epstein-Barr virus co-infection after umbilical cord blood transplantation. *Ann Hematol*. 2018;97:1493-1495.
4. Wada T, Toma T, Miyazawa H, Koizumi E, Shirahashi T, Matsuda Y, Yachie A. Characterization of skin blister fluids from children with Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease. *J Dermatol*. 2018;45:444-449.

2. 学会発表

特になし

H. 知的所有権の取得状況・登録状況

特になし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

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))
分担研究報告書

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

研究分担者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・特命教授 (研究)

研究要旨:慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CEABV) とその類縁疾患である蚊刺過敏症 (HMB) と種痘様水疱症 (HV) の症例集積と臨床的解析を実施した。今年度は、診断に重要な EBV DNA 量の測定データを解析し、cellular EBV DNA (血球) と cell-free EBV DNA (血漿) の臨床的意義を明らかにした。臨床データの解析から得られた生命予後因子 (臨床病型、発症年齢、リンパ球サブセット、EBV 再活性化マーカーBZLF1) を再確認し、海外の学会において発表し、総説を執筆した。共同研究グループに、当科保管の生体試料 (DNA) を提供し、本疾患群発症に関連する体細胞変異と EBV ウイルス変異を明らかにした。今後は、遺伝免疫学的背景と、EBV ウイルス由来の miRNA やエクソソーム解析によって病態解明と新医療開発が期待される。そのための基盤となる疾患レジストリ (連結可能な臨床データ) とバイオバンクの構築は必須である。

研究協力者

濱田利久 高松赤十字病院皮膚科
三宅智子 岡山大学病院皮膚科助教
平井陽至 岡山大学病院皮膚科助教

疾患群の生命予後と関連するバイオマーカーや EBV 感染リンパ球サブセットの解析を進める (倫理委員会: 岡山大学 No. 285, 2014, 2017)。

引き続き、T細胞受容体レパトア解析とオミクス解析に必要な生体試料のバイオバンク化を進める。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)、種痘様水疱症 (HV) と蚊刺過敏症 (HMB) の症例レジストリと生体資料収集を進め、血液における EBV DNA 定量の意義、生命予後を規定するバイオマーカーを解析する。同時に、関連研究グループへの試料提供により、病態解明を支援する。

B. 研究方法

日本皮膚悪性腫瘍学会の予後統計調査委員会が実施している臨床データ年次集積・レジストリから HV と HMB 患者を抽出する。

HV および HMB 患者の血球、血漿中 EBV DNA 定量の臨床的意義を明確にするために、それらの測定結果と臨床症状を比較する。本

C. 研究結果

1) 新規 HV および HMB 症例

日本皮膚悪性腫瘍学会予後統計調査委員会のレジストリに、HV および HMB の新規登録症例 (2016-2017 年) は認められなかった。岡山大学病院においては、2018 年に全身型 HV が紹介受診し、次期レジストリに組み入れ予定である。

2) EBV DNA 定量の臨床的意義

HV (21 例)、HMB (5 例) と HMB+HV (4 例) の血球と血漿の EBV DNA 量測定値を臨床症状と比較した。

対象患者の末梢血球の cellular EBV DNA

量は、30人全例で 123.8 copies/ μ g DNA (正常人の平均値 + 3 SD) 以上、血漿中の cell-free DNA 量は、13/16 (81.3%) で 129.4 copies/ml (正常人の平均値 + 3 SD) 以上であった。血球と血漿の EBV DNA 量は相関しなかった。血漿中の cell-free EBV DNA 量が著明に高値 (sHV: 50000 copies/ml, HMB: 28600 copies/ml) を示した 2 例は、血球貪食症候群 (HPS) を合併した。

cellular EBV DNA 量は、血液学的検査や患者の皮膚症状の重症度と有意な相関を認めなかったが、診断的価値は高かった。一方、血漿中の cell-free EBV DNA 量は、血清 LDH と相関し、血小板数と逆相関し、EBV 感染細胞崩壊と関連している。

3) 生命予後に関する因子

HV と HMB を次の 4 型 (古典的 HV、全身性 HV、HMB、HMB+HV) に分類すると生命予後を反映することを報告したが (Miyake T et al, Br J Dermatol 2015)、さらに観察期間を延長して、その結果を再確認した。レジストリの臨床データを解析することによって、生命予後に関しては、1) 病型、2) 発症年齢、3) リンパ球解析サブセット、4) 再活性化マーカー BZLF1 が重要な因子であることを再確認した。Cellular および cell-free EBV DNA 量は生命予後と相関を認めなかった。古典的 HV 患者は我々のシリーズにおける死亡例はなく、積極的な治療は必要としないが、約 10% の症例は経過中に他の病型へ移行するため注意深い観察が必要である。

4) EB ウイルス感染細胞サブセットと予後

古典的 HV では流血中に γ δ T 細胞の増加があり予後は良好であった。全身性 HV 患者群の中で、 γ δ T 細胞優位型の予後は良好であるが、 α β T 細胞クローン優位型は、発症年齢が高く、成人や高齢者発症があり、死亡例が多かった。

5) 悪性化に関わる体細胞変異と EBV 変異

共同研究グループにより、東アジアに好発する節外性 NK/T 細胞リンパ腫 (鼻型) 患者に認められる *DDX3X* 遺伝子の体細胞変異が CEABV 患者にも生じていることが判明した。また、viral miRNA に関連すると思われる EBV の *BART* 領域に変異が集中していることが判明した (Okuno Y, Kimura H et al. 2019)。

D. 考察

CAEBV、重症型 HV と HMB は致死率の高い疾患で、主にアジア諸国と中南米において発症する。申請者らは、症例集積研究を継続し、診断基準・ガイドライン・予後を公開し (厚労省研究班)、体外診断薬・新規治療を探索してきた (AMED: 藤原班、伊藤班)。

今年度は、体外診断としての EBV DNA 定量を cellular と cell-free EBV DNA に分けてその臨床的意義を検討し、前者は診断的意義が高く、後者は HPS などのウイルス細胞破壊を伴う重篤な合併症と関連することが判明した (論文準備中)。

病型に関与するリンパ球サブセットは、cHV は EBV 感染 γ δ T 細胞、HMB 患者には NK 細胞が増加し、重症型 HV は、 γ δ T 細胞優位型と α β T 細胞優位型に分かれた。EBV 感染リンパ球サブセットは、病型を決定するだけではなく、生命予後を予測するマーカーとしても重要である。一方、末梢血 EBV DNA 定量値は、生命予後を予測する因子ではなかった。

保管中の貴重な生体試料をもとに、他研究班と共同で病態解明を進めた。悪性化群で認められる *DDX3X* 遺伝子の体細胞変異や、患者の変異 EBV が産生する viral miRNA と exosome 解析は、本疾患群の全身炎症機序、免疫機構回避や悪性化の機序解明と、EBV 感染の真の標的リンパ系細胞に言及できるものと期待される。

E. 結論

末梢血球中の cellular EBV DNA 量を測定することは、HV および HMB の診断的意義を有する。一方、血漿中の cell-free EBV DNA 量の著増は、HPS 等の細胞崩壊のアラートと考えられる。病型分類に加えて、発症年齢、EB ウイルス感染細胞サブセットと皮膚病変部における再活性化マーカーBZLF1 発現を知ることは予後予測につながる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwatsuki K, Miyake T, Hirai Y, Yamamoto T. Hydroa vacciniforme: a distinctive form of Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoproliferative disorders. Eur J Dermatol, in press.
2. Quintanilla-Martinez L, Koh YH, Iwatsuki K. Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorders. In WHO Classification Skin Tumours, 2018, IARC, Lyon.pp244-6.
3. Hamada T, Kawata M, Maeda Y, Yoshino T, Miyake T, Morizane S, Hirai Y, Iwatsuki K. Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer in a patient with polycythemia vera treated with oral hydroxyurea. J Dermatol 2018; 45: e82-e83.

2. 学会発表

1. Iwatsuki K, Miyake T, Hirai Y, Morizane S. Hydroa vacciniforme and hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorders: Disease spectrum, responsible T-cell subsets and prognosis. (Abstract,

Eur J Cancer 2018;101 suppl. 40), EORTC CLTF 2018, St. Gallen, Sep 27-29, 2018

2. Iwatsuki K. Hydroa Vacciniforme Breakout Session: 「Hydroa vacciniforme and related disorders: Lymphocyte subsets and prognosis」 (NIH Program Code 40-1195), Madison/Wisconsin, July 28, 2018.

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。

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))
分担研究報告書

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

EBV-DNA 定量と感染細胞同定から判断する血球貪食症候群の治療戦略

研究分担者	大賀 正一	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	教授
研究協力者	石村 匡崇	九州大学病院総合周産期母子医療センター	助教
	白石 暁	九州大学病院 小児科	助教
	江口 克秀		同 特任助教
	園田 素史	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	博士課程
	今留 謙一	成育医療研究センター高度感染症診断部	統括部長

研究要旨：

Epstein-Barr ウイルス (EBV) が病態に関与する血球貪食症候群/血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) の根治をめざして、患者の EBV-DNA 量と感染細胞を同定し、特に慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) における造血細胞移植適応、時期および方法を検討した。CAEBV (CD4 型) の 1 例は移植前化学療法後に血縁者間骨髄移植を行ったところ、移植後ドナー由来 CD4 陽性 T 細胞性リンパ増殖性疾患を発症し予後不良であった。CAEBV (NK/T 型) の 1 例は血縁間骨髄移植を計画したが、移植前化学療法による病勢制御が難しく救命困難であった。CAEBV (CD8 型) の 1 例は計画的な移植前化学療法から速やかに血縁間骨髄移植を行い良好な結果を得た。CAEBV に対する造血細胞移植前の化学療法は確立していないが、2~3 コースに留めて可及的速やかに移植を行いたい。また、ドナーの遺伝学的背景の検討は今後の課題である。

A. 研究目的

血球貪食症候群/血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) は慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) の初発または経過中に発症する危急症で病勢制御が難しい。WHO 造血器腫瘍分類 2017 では小児 EBV 陽性 T 細胞および NK 細胞リンパ増殖症に分類される。基礎疾患がなければ、小児初感染 T 細胞型 EBV-HLH は造血細胞移植が必須ではない。一方で、CAEBV の唯一の根治療法は造血細胞移植だが、急激に増悪する例から無治療長期観察可能な例まで臨床経過が多様で、EBV-DNA 量のみで移植適応と時期を決定することが難しい。CAEBV に対する移植適応、時期および方法について検討した。

B. 研究方法

九州大学で診断治療を受けた CAEBV 例を検討した。CAEBV の診断には EBV 感染症研究会の診断基準を用いた。感染細胞の同定は、MACS ビーズカセルソーターを用いて純化した細胞から抽出した DNA を用いて、EBV-DNA を real-time PCR 法にて定量した。解析の一部は、成育医療センター 今留謙一先生のご協力を得た。

(倫理面への配慮)

宿主の遺伝子解析は倫理委員会の承認を受け、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。

C. 研究結果

1) CAEBV (CD4 型)

14歳時に皮下膿瘍から CAEBV (CD4型) と診断されたが、皮膚症状も落ち着き、無治療で経過観察された。ヘテロ接合性 *XIAP* 遺伝子多型 (c. 1045_1047delGAG) を有した。23歳で両側披裂部に喉頭部 EBV-LPD (感染細胞: CD4陽性 T細胞) を発症し、気管切開術をうけた。全血法 EBV-DNA 量は感度未満だった。Cyclosporin と Prednisolone を開始したが進行したため、VP-16/THP-COP 療法を4コース後、同じ *XIAP* 多型をもつ同胞ドナーから血縁間骨髄移植を行った。移植後完全キメラを確認したが、移植後2か月でドナー由来 CD4陽性 T細胞 EBV-LPD を発症した。ドナーリンパ球輸注 (DLI) とリツキシマブ投与にて LPD 病変は消失し、全血法 EBV-DNA 量減少も確認した。しかし、重度の移植片対宿主病 (GVHD) が制御できず敗血症から、移植後7か月に死亡した。

2) CAEBV (NK/T型)

5歳時に EBV-HLH を発症した (EBV抗体価: 既感染パターン) が、免疫グロブリン療法後に改善し、以後は無治療観察された。13歳時に肝脾腫、紅斑と皮下腫瘤を認め、生検で CAEBV (NK/T型) と診断された。HLA一致同胞から造血細胞移植を行う方針として VP-16/THP-COP 療法を開始した。2コース施行後、皮下腫瘤は消退したが全血法 EBV-DNA 量は減少しなかった。血球回復期に発熱を繰り返し、VP-16/THP-COP 2コースに ESCAP 療法1コースを加えたが、病勢制御困難となり死亡した。

3) CAEBV (CD8型)

25歳で第一子出産後より発熱および水疱疹は反復し、皮膚生検で CAEBV (CD8型) と診断された。積極的治療は要さない状態だったが、症状は反復し、HLA一致同胞がいたため、造血細胞移植を行う方針とした。VP-16/THP-COP 療法を2コース施行し、計画的に血縁間骨髄移植を行った。移植前の全血法 EBV-DNA 量は高値のままであった。移植後生着は良好であり、完全キメラを確認し、GVHD など移植関連合併症も認めなかった。全血法 EBV-DNA 量は感度以下となり、良好な経過を辿っている。

D. 考察

CAEBV の唯一の根治療法は造血細胞移植

とされるが、移植の時期と方法は未確立である。移植が必要と判断した場合は modified conditioning を preemptive に行い、速やかな骨髄移植を計画したい。長期観察例については、EBV-DNA 量に固執せず、増悪様式により、病勢制御と生着担保および再発率減少を目的とした移植前化学療法は必要と考えられるが、長期化しないことが肝要と考える。

CAEBV に対する造血細胞移植後に稀な合併症であるドナー由来 CD4陽性 T細胞型 EBV-LPD をきたした例を経験した。当該例では患者および同胞 (既感染健常者) に同一の *XIAP* 遺伝子多型を確認したが、CAEBV 発症への遺伝的背景の関与が示唆された。

E. 結論

CAEBV の長期観察例に造血細胞移植を行う場合には、移植前化学療法の至適回数も考慮した治療計画を立てることが重要である。また、患者のみならずドナーの遺伝的素因の検討およびウイルス側の特性解析も今後すすめて症例集積を行うことが必要である。本研究は診療ガイドラインの課題を明確にすることができた。

F. 健康危険情報

介入試験でなくこれに関する情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hagio Y, Shiraishi A, Ishimura M, Sonoda M, Eguchi K, Yamamoto K, Oda Y, Ohara O, Ohga S. Recipient-derived CD4 positive T-cell lymphoproliferative disease after bone marrow transplantation for X-linked CD40 ligand deficiency. *Pediatr Blood Cancer* 2019 Mar;66(3) e27529.
2. Eguchi K, Ishimura M, Sonoda M, Ono H, Shiraishi A, Kanno S, Koga Y, Takada H, Ohga S. Nontuberculous mycobacteria-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in MonoMAC syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2018

- | | |
|--|---------------------------------|
| Jul;65(7):e27017. | なし |
| 3. Kobayashi T, Koga Y, Ishimura M,
Nakashima K, Sonoda M, Eguchi K,
Fukano R, Oda Y, Ohga S. Fever and skin
involvement at diagnosis predicting the
intractable Langerhans cell histiocytosis: 40
case-series in a single center. J Pediatr
Hematol Oncol 2018 Apr;40(3). | 2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし |

2. 学会発表

1. Ryu Yanagisawa, Yozo Nakazawa, Kazuyuki Matsuda, Takahiro Yasumi, Hirokazu Kanegane, Shouichi Ohga, Akira Morimoto, Akiko Saito, Keizo Horibe, Eiichi Ishii: Assessment of prognostic factors of pediatric EBV-HLH treated with the HLH-2004 protocol.
第 80 回日本血液学会学術集会 大阪、
2018 年 10 月 12 日
2. 木村 宏. EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患. 第 58 回日本リンパ網内系学会総会、
名古屋、2018 年 6 月 30 日
3. Ayako Arai, Ichiro Yonese, Chizuko Sakashita, Ken-Ichi Imadome, Tohru Kobayashi, Akihisa Sawada, Yoshinori Itoh, Shouich Ohga, Hiroshi Kimura, Shigeyoshi Fujiwara. Nationwide survey of chemotherapy for CAEBV in Japan.
International Conference on EBV & KSHV
2018. Madison, Jul. 28- Aug 1, 2018.
4. Ohga S. Epstein-Barr Virus-Associated Immunodeficiency Diseases.
Spring conference of Korean Society of Pediatric Infectious Diseases 2018.
Seoul, May. 13, 2018.

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

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))
分担研究報告書

慢性活動性 EBV 感染症(chronic active EBV infection, CAEBV)の病理に関する
研究

研究分担者 氏名 大島孝一 所属 久留米大学医学部病理 職名 教授

研究要旨

平成 31 年 4 月号 病理と臨床 発刊予定 に総説を記述し、CAEBV の啓蒙活動を一般病理医へおこなった。

A. まとめ

慢性活動性 EBV 感染症(chronic active EBV infection, CAEBV)の理解において最も重要なことは、CAEBV は感染症ではなく、EB ウイルスの感染が、T 細胞かNK 細胞に限られる EBV 関連 T/NK 細胞リンパ球増殖症 (EBV-associated T/NK cell lymphoproliferative disorders)、いわゆる腫瘍、もしくは前腫瘍状態であることである。アジアからの報告ことに、日本、台湾、中国からのものが多く、基本的には稀な疾患で、メキシコからの報告もあるが、西欧では極めて稀な疾患である。また、CAEBV はほとんど無症状で長期に経過するものから急速に進行するものまでさまざまである。症例によっては、長期に生存することもあり、中には治癒したと思われるものもある。このことが、疾患概念の理解をさらに複雑化している。しかし、一般的に予後は不良で、死因としては悪性リンパ腫、肝不全、間質性肺炎、血球貪食症候群、心不全、中枢神経浸潤などさまざまであることより、疾患を認識することが重要である。また、CAEBV はあくまでも診断基準により診断され、病理的所見のみでは確定は困難であることを理解する必要がある、

治療の対応が個々に異なることを理解することも重要である (1, 2, 3)。

B. WHO 改定における CAEBV の位置づけ

WHO 改訂 2017 では、小児 EBV 陽性 T 細胞および NK 細胞リンパ増殖性疾患 (EBV-positive T-cell and NK-cell lymphoproliferative diseases of childhood)の中に、1) 全身性のものと、2) 皮膚主体のものに分けられ、1)の中に、1-1) 小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ腫 (Systemic EBV+ T-cell lymphoma of childhood)、1-2) T および NK 細胞型慢性活動性 EBV 感染・全身型 (Chronic active EBV infection of T and NK-cell type, systemic form)、2)の中に 2-1) 種痘様水疱症様リンパ増殖異常症 (Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorders)、2-2) 蚊刺過敏症 (Severe mosquito bite allergy)として記載されているが、組織学的には、これらを正確に区別することは、困難であり、これらを総称的に CAEBV ことが多い (表 1) (1,2,3)。

(表 1)

Table 1 Proposed nomenclature of EBV-positive T/NK LPD of childhood from consensus meeting of the 4th Asian Hematopathology Workshop (modified)	
EBV-positive T/NK LPD of childhood type	
1. Systemic form	
Systemic EBV-positive T/NK cell LPD of childhood type ^a	
Chronic active EBV disease-type	
T/NK cell LPD	
	Polymorphic/polyclonal
	Polymorphic/monoclonal
	Monomorphic/monoclonal
2. Cutaneous form	
HV-like T cell LPD	
HV	
	Classic type
	Severe type
	HV-like T cell lymphoma
	Mosquito bite hypersensitivity
^a Includes aggressive NK cell leukemia in children. The proliferating cells are polyclonal, oligoclonal, or monoclonal T/NK cells	

1-1) 小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ腫 (Systemic EBV+ T-cell lymphoma of childhood)

小児全身性 Epstein-Barr virus (EBV)陽性 T細胞リンパ腫は、EBV 感染した T細胞(原則として活性化した細胞傷害性形質を持つ)がモノクローナルに増殖する重篤な疾患である(1,2)。EBV 初感染後ほどなくして発症する場合もあれば、慢性活動性 EBV 感染症の経過中に発症する場合もある。本疾患は Jaffe らがかつて提唱した fulminant EBV+T-cell lymphoproliferative disorder of childhood とほぼ同義である。類縁疾患として、東アジアからしばしば報告される致死性の伝染性単核症、劇症型 EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症、重症慢性活動性 EBV 感染症の T 細胞型が挙げられる。これら疾患と本疾患との区別は必ずしも明確ではないが、EBV 陽性 T 細胞のモノクローナルな増殖を認める慢性活動性 EBV 感染症は、小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ腫と診断することが推奨されている (1)。アジアからの報告ことに、日本、台湾、中国からのものが多い。多くの場合、無治療であれば電撃的な経過で死に至る。しばしば、血球貪食症候群を合併する。急激で進行性の経過は、急速進行性 NK 細胞白血病に似る。標準的治療は確立しておらず、通常の

化学療法には不応性である (1)。

1-2) T および NK 細胞型 慢性活動性 EBV 感染・全身型 (Chronic active EBV infection of T-and NK-cell type, systemic form)

厚生労働省研究班により定められた慢性活動性 EB ウイルス感染症診断基準に基づき診断する。以下の 4 項目を満たすことが求められる。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定義されている(3)。この定義に合わせると、1-1) 小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ腫 (Systemic EBV+ T-cell lymphoma of childhood)、1-2) T および NK 細胞型 慢性活動性 EBV 感染・全身型 (Chronic active EBV infection of T-and NK-cell type, systemic form)、2-1) 種痘様水疱症様リンパ増殖異常症 (Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorders)、2-2) 蚊刺過敏症 (Severe mosquito bite allergy)の多くの症例が基準をみたすことが多い (3)。日本、韓国、中国北部などの東アジアの小児・若年成人に発症することより、何らかの遺伝的背景の存在が疑われているが、明確な知見には乏しい。小児に限定したのではなく、成人・高齢者にも見られる (1,2)。経過は様々で亜急性に数ヶ月から数年の経過をたどる例もある。合併症として、血球貪食症候群、凝固障害、消化管潰瘍・出血・穿孔、冠動脈瘤、心筋炎、中枢神経系浸潤、間質性肺炎、敗血症などがある。消化管出血・穿孔や心合併症は予後不良因子である (2)。

2-1) 種痘様水疱症様リンパ増殖異常症

(Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorders)

種痘様水疱症とは、日光暴露部位の皮膚に限局し、水疱性丘疹が出現するもので、近年 EBV との関連が明らかになった 10。皮膚症状に留まり、自然寛解傾向の強いものは古典型種痘様水疱症、全身症状を伴いより重症のものを全身型種痘様水疱症もしくは重症種痘様水疱症と称されてきた。改訂 WHO 分類では、これらすべてを種痘様水疱症様リンパ増殖異常症と連続したスペクトラムと位置づけている(1,9)。本疾患群には、しばしば蚊刺過敏症が合併することがある。また種痘様水疱症様症状は慢性活動性 EBV 感染症の部分症状としても認められることがあることに留意すべきである。アジアや中央アメリカ・南アメリカ・メキシコに住むアメリカ原住民の小児・若年成人に多発する。男女差はなく、前述の CAEBV など同様である (1)。

2-2) 蚊刺過敏症 (Severe mosquito bite allergy)

EBV 感染 NK 細胞が、クローナリティを持って増殖し、蚊刺刺激により皮膚に浸潤、水疱形成・潰瘍・瘢痕化を起こす(1,2)。日本、韓国、中国北部などの東アジアの小児・若年成人に発症する。極めて稀である (1,2)。

1) Quintanilla-Martinez L, Ko YH, Kimura H, et al. 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, et al, eds. Revised 4th ed, IARC Press, Lyon, p355-62, 2017

2) 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. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood*. 2012; 119:673-86.

3) 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 日本小児感染症学会 監修 診断と治療社 2016

4) Ko YH, Kim HJ, Oh YH, Park G, Lee SS, Huh J, Kim CW, Kim I, Ng SB, Tan SY, Chuang SS, Nakamura N, Yoshino T, Nakamura S, Kimura H, Ohshima K. EBV-associated T and NK cell lymphoproliferative disorders: consensus report of the 4th Asian Hematopathology Workshop. *J Hematopathol*. 2012; 5:319-24

(倫理面への配慮)

総説のため、特になし。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kataoka K, Miyoshi H, Sakata S, Dobashi A, Couronné L, Kogure Y, Sato Y, Nishida K, Gion Y, Shiraishi Y, Tanaka H, Chiba K, Watatani Y, Kakiuchi N, Shiozawa Y, Yoshizato T, Yoshida K, Makishima H, Sanada M, Onozawa M, Teshima T, Yoshiki Y, Ishida T, Suzuki K, Shimada K, Tomita A, Kato M, Ota Y, Izutsu K, Demachi-Okamura A, Akatsuka Y, Miyano S, Yoshino T, Gaulard P,

- Hermine O, Takeuchi K, Ohshima K, Ogawa S. Kataoka K, Miyoshi H, Sakata S, Dobashi A, Couronné L, Kogure Y, Sato Y, Nishida K, Gion Y, Shiraishi Y, Tanaka H, Chiba K, Watatani Y, Kakiuchi N, Shiozawa Y, Yoshizato T, Yoshida K, Makishima H, Sanada M, Onozawa M, Teshima T, Yoshiki Y, Ishida T, Suzuki K, Shimada K, Tomita A, Kato M, Ota Y, Izutsu K, Demachi-Okamura A, Akatsuka Y, Miyano S, Yoshino T, Gaulard P, Hermine O, Takeuchi K, Ohshima K, Ogawa S. *Leukemia*. 2019 Jan 25. doi: 10.1038/s41375-019-0380-5.
2. Sugio T, Miyawaki K, Kato K, Sasaki K, Yamada K, Iqbal J, Miyamoto T, Ohshima K, Maeda T, Miyoshi H, Akashi K. Microenvironmental immune cell signatures dictate clinical outcomes for PTCL-NOS. *Blood Adv*. 2018 11:2242-2252
3. Dufva O, Kankainen M, Kelkka T, Sekiguchi N, Awad SA, Eldfors S, Yadav B, Kuusanmäki H, Malani D, Andersson EI, Pietarinen P, Saikko L, Kovanen PE, Ojala T, Lee DA, Loughran TP Jr, Nakazawa H, Suzumiya J, Suzuki R, Ko YH, Kim WS, Chuang SS, Aittokallio T, Chan WC, Ohshima K, Ishida F, Mustjoki S. Aggressive natural killer-cell leukemia mutational landscape and drug profiling highlight JAK-STAT signaling as therapeutic target. *Nat Commun*. 2018 Apr 19;9(1):1567
- 2.学会発表
なし
- 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

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))
分担研究報告書

EBV 陽性 T もしくは NK 細胞腫瘍の病態解明に関する研究

研究分担者 氏名 新井 文子

所属 東京医科歯科大学 先端血液検査学 職名 准教授

研究要旨

Epstein-Barr ウイルス (Epstein-Barr virus; EBV) 陽性 T、NK 細胞腫瘍は治療抵抗性で予後の不良なリンパ系腫瘍である。進行とともに播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation; DIC) を発症し、致死的経過をとるが、DIC の発症メカニズムは明らかになっていない。DIC は、サイトカインなどの刺激による単球や血管内皮細胞における、凝固反応を引き起こす組織因子 (Tissue Factor; TF) の発現が原因となる。これまでの私たちの解析により、EBV 陽性 T、NK 細胞腫瘍患者の末梢血では TNF- α 等の炎症性サイトカインの濃度が上昇している事が示されている。また、EBV 陽性 NK 細胞株の培養上清と共培養すると、同 T 細胞株の上清に比べ、単球系細胞株および血管内皮細胞株の凝固活性が亢進することが明らかになった。そこで、本研究では腫瘍細胞がサイトカイン特に TNF- α 、IL-6、IFN- γ の産生を介して凝固活性化に関与していると仮説を立て検証した。EBV 陽性 T、NK 細胞株の上清中のサイトカインを調べると、EBV 陽性 T 細胞株に比べ同 NK 細胞株上清中には TNF- α 、IL-6、IFN- γ が高濃度で検出された。TNF- α 、IL-6、IFN- γ を直接培養液に添加すると、THP-1 ではいずれのサイトカインにおいても凝固活性が上昇した。EAhy926 では TNF- α のみ凝固活性が上昇し、IL-6、IFN- γ ではネガティブコントロールと有意差はなかった。また、フローサイトメトリーでサイトカイン刺激による TF の発現の上昇を確認すると、凝固活性の上昇と同様に上昇した。以上より、単球系細胞では TNF- α 、IL-6、IFN- γ が、血管内皮細胞では TNF- α が凝固活性、特に TF の発現に強く関係していることがわかった。EBV 陽性 T、NK 細胞腫瘍では、腫瘍細胞が産生するサイトカインの作用による単球系細胞及び血管内皮細胞の細胞表面凝固活性の上昇が DIC 発症機構の一つと考えられる。

A. 研究目的

Epstein-Barr ウイルス (Epstein-Barr virus; EBV) はヒトヘルペスウイルス 4 型に分類され、成人になるまでにほぼすべての人が感染する。一度感染すると、宿主の免疫から逃れ、一生潜伏して共存す

る。主に B 細胞に感染し、感染した細胞を不死化するが、潜伏感染状態では通常は無症状である。しかし、免疫抑制剤の投与や臓器移植後など T 細胞機能が低下した状態では B 細胞腫瘍の原因になることがある。また、EBV は節外性 NK/T 細

胞リンパ腫 鼻型 (Extranodal Nasal NK/T- cell lymphoma; ENKL)、慢性活動性 EBV 感染症(Chronic Active EBV infection; CAEBV)、アグレッシブ NK 細胞白血病など、一部の T 細胞、NK 細胞腫瘍でも腫瘍細胞に検出される。これらの腫瘍は化学療法抵抗性を示し、進行すると DIC を合併し、致死的な経過をたどる。

昨年の研究で、EBV 陽性 NK 細胞株の培養上清との共培養によって、単球系細胞株および血管内皮細胞株の凝固活性化が亢進するが、同 T 細胞株との共培養では亢進しないことが明らかになった。そこで、EBV 陽性細胞株の上清中の液性因子、特にサイトカインに着目し、その単球系細胞株および血管内皮細胞株の凝固活性化への影響を調べるため、刺激実験を行った。

B. 研究方法

培養細胞とサイトカイン刺激

EBV 陽性 T 細胞株は ENKTL 患者由来の SNT8、CAEBV 患者由来の SNT15、SNT16、同 NK 細胞株は ENKTL 患者由来の SNK1、SNK6、CAEBV 患者由来の SNK10 を用い、IL-2 を含む培養液 Artemis-2 (日本テクノサービス、日本) で培養した。ヒト単球モデルとして単球性白血病細胞株 THP-1 (ヒューマンサイエンス研究資源バンク、日本) を使用し、10% ウシ胎児血清(FCS) 添加 RPMI-1640 (和光純薬、日本) で培養した。血管内皮細胞モデルとしてヒト臍帯静脈内皮細胞株 EAhy926 を使用し、低グルコースの 10%FCS 添加 Dulbecco's Modified Eagle Medium (和光純薬) で培養した。TNF- α 、IL-6、IFN- γ (R&D systems, Abington, UK)はそれぞれ単独で培養液に添加し、ネガティブコントロールは培養液のみでそれぞれ 24 時間培養した。

サイトカインアレイ

サイトカインアレイ解析は Human cytokine/Chemokine Panel 38Plex (EMD Millipore)を用いて行い、the Luminex 200 System (Luminex Corp., Austin, TX, UA)で測定した。

Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)

The Quantikine ELISA Kit (R&D Systems、アメリカ)を用いて EBV 陽性細胞株上清中の TNF- α 、IL-6、IFN- γ の濃度を測定した。

Procoagulant activity (PCA) assay

細胞表面の凝固活性をカルシウム再加凝固時間から算定した。細胞を PBS で 2 回洗浄し、PBS 50 μ L で細胞を懸濁し、同量の健常者血漿を加え、3 分間 37°C で加温し、同量の 25 mM 塩化カルシウム溶液を加え、自動血液凝固測定装置 CA-50 (Sysmex、日本) で凝固時間を測定した。凝固活性はカルシウム再加凝固時間とヒト胎盤の TF を対応させた標準曲線 (両対数グラフ) から算出した。

フローサイトメトリー解析

細胞表面の TF 抗原をフローサイトメーターで測定した。一次抗体は 0.5 μ g/mL 抗 TF 抗体 (Monoclonal antibodies anti-human Tissue Factor(CD142) No.4509、American Diagnostics、アメリカ) を用い、二次抗体は 10 μ g/mL FITC 標識抗マウス IgG ヤギ抗体 (Goat anti Mouse IgG-FITC , Human adsorbed、Southern Biotech、アメリカ) を用いた。測定はフローサイトメーター (FACScan; ベクトン・ディッキンソン (BD) 社、アメリカ) で行い、解析は Cell Quest (BD 社) と Flowjo ver.10 (BD 社) を用いた。

統計解析

データの解析は Graph Pad Prism 5 (GraphPad Software、アメリカ) を用いて

ノンパラメトリックの Mann-Whitney の U 検定を行った。p<0.05 (*)を有意とした。
(倫理面への配慮)

以上は細胞株のみを使用し臨床試料は用いていない。

C. 研究結果

EBV 陽性 NK 細胞株と同 T 細胞株の培養上清中のサイトカイン濃度の違い

EBV 陽性細胞株の上清中に含まれるサイトカインをサイトカインアレイで網羅的に解析したところ、すべての NK 細胞株上清中で GM-CSF、MDC、TNF- α 、一部の NK 細胞株で TNF- α 、IFN- γ 、MCP-3、sCD40L、IL-6、TGF- β の濃度が T 細胞株上清中に比べて高かった。また、炎症性サイトカインである TNF- α 、IL-6、IFN- γ の濃度を ELISA 法で調べると、EBV 陽性 NK 細胞株の上清中に TNF- α は 0.3~1.0 ng/mL、IL-6 は 2~35 ng/mL、IFN- γ は 1.5~40 ng/mL で発現していた。

サイトカイン刺激による細胞表面凝固活性への影響

次にサイトカインによる細胞表面の凝固活性への影響を PCA 法で検討した。ELISA で測定した濃度を参考にし、TNF- α 、IL-6、IFN- γ で細胞を 24 時間刺激した。THP-1 では、TNF- α 、IL-6、IFN- γ を添加した時、いずれのサイトカインでも凝固活性が上昇した。また、TNF- α については 1.0 ng/mL が凝固活性のピークとなり、それ以上の凝固の亢進は見られず、IL-6 と IFN- γ では凝固活性の上昇が濃度依存的であった。EAhy926 では、TNF- α を添加した時のみ凝固活性が上昇し、IL-6、IFN- γ については有意な差は見られなかった。TNF- α の刺激による EAhy926 の凝固活性の上昇は、THP-1 と同様、1.0 ng/mL までは濃度依存的に上昇した。

サイトカイン刺激による細胞表面の TF

の発現への影響

最後にフローサイトメトリーを用いて、細胞表面の TF 抗原の発現量を測定した。THP-1 では、TNF- α 、IL-6、IFN- γ を添加すると、いずれも TF の発現が有意に上昇した。TF の上昇は、PCA assay と同様に、TNF- α 、IFN- γ で強く、IL-6 では少なかった。EAhy926 では、TNF- α のみ TF の発現が上昇し、IL-6 は有意差がなく、IFN- γ は TF の発現が減少した。

D. 考察

今回の解析結果より、EBV 陽性 T,NK 細胞の培養上清との共培養で単球系細胞、血管内皮細胞の凝固活性が亢進するのは、EBV 陽性 T,NK 細胞で産生、分泌されたサイトカインの直接の作用によることが明らかになった。また、凝固活性の亢進は TF 発現の亢進によると考えられた。

THP-1 では TNF- α 、IL-6、IFN- γ が作用して TF の発現が上昇し、凝固活性が、亢進することがわかった。特に IL-6 と IFN- γ については濃度依存的に凝固活性が上昇することもわかった。このことから単球系細胞における EBV 陽性 NK 細胞株の培養上清と T 細胞株の上清をそれぞれ添加した時の凝固活性の差はこれらのサイトカインが強く関係していると考えられる。

一方、EAhy926 の凝固活性には TNF- α のみが作用した。今回の解析では、TNF- α はすべての NK 細胞株の上清中に高濃度で発現しており、凝固の活性化は TNF- α によると考えられる。さらに、IFN- γ を単独で添加した時、ネガティブコントロールに比べ、凝固活性及び TF の発現が低下したことから、IFN- γ 単独では TF 発現に抑制的な作用を示すと考えられる。興味深いことに、肺胞上皮細胞では IFN- γ 単独刺激では TF の発現が低下するが、TNF- α の存在下では TF の発現を相乗的に

亢進させることが報告されている。同じ上皮細胞である血管内皮細胞でも、TNF- α 単独だけではなく IFN- γ など EBV 陽性細胞株の上清中の他のサイトカインと相互作用によって凝固活性を上昇させている可能性があり、今後検討したい。

今回の実験結果では、EBV 陽性 NK 細胞株上清と T 細胞株上清の共培養において凝固活性に差が生じたが、臨床上、EBV 陽性 NK 細胞腫瘍と同 T 細胞腫瘍での DIC の発症頻度の差は明らかでない。今回用いた SNT8 および SNT15 は $\gamma\delta$ T 細胞であった。興味深いことに $\gamma\delta$ T 感染型の CAEBV 患者は、その他の細胞への感染型と比較し、予後がよい (Okuno et al. *Nature microbiology*)あるいは、DIC を発症しない (Arai et al. 未発表データ) というデータがある。以上が真に $\gamma\delta$ T 細胞感染型の特徴であるか否か、さらに細胞数を増やしての検討が必要である。

今回の研究により、EBV 陽性 NK 細胞が産生するサイトカイン、特に TNF- α 、IL-6、IFN- γ の作用によって単球や血管内皮細胞の凝固活性が亢進し、DIC を発症させる原因の一つであることが考えられた。このことは EBV 陽性 NK 細胞腫瘍に対するサイトカイン抑制療法の有効性を示唆する。TNF- α 、IL-6 の阻害薬は本邦ですでに臨床使用されている。今後はこれらの適応拡大が期待される。

E. 結論

EBV 陽性 T、NK 細胞腫瘍では、腫瘍細胞が産生するサイトカインの作用による単球及び血管内皮細胞の細胞表面凝固活性の上昇が DIC 発症機構の一つと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表
 - Arai A. Chronic active Epstein-Barr virus infection: a bi-faceted disease with inflammatory and neoplastic elements. *Immunological Medicine*. 41:4, 162-169, 2019.
 - Arai A. Advances in the Study of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: Clinical Features Under the 2016 WHO Classification and Mechanisms of Development. *Frontiers in Pediatrics*, 05 February 2019.
 - Yonese I, Takase H, Yoshimori M, Onozawa E, Tsuzura A, Miki T, Mochizuki M, Miura O, Arai A. CD79B mutations in primary vitreoretinal lymphoma: Diagnostic and prognostic potential. *European Journal of Haematology*. 102 (2) 191-196. Feb 2019
 - 渡邊健、吉藤康太、齋藤達也、山下知子、野上彩子、坂下千瑞子、福田哲也、新井文子、東田修二、川又紀彦、三浦修、山本正英. 腫瘍随伴性天疱瘡と閉塞性細気管支炎を合併した濾胞性リンパ腫. *臨床血液* ;60(1):7-11,2019
 - Onozawa E, Shibayama H, Takada H, Imadome KI, Aoki S, Yoshimori M, Shimizu N, Fujiwara S, Koyama T, Miura O, Arai A. STAT3 is constitutively activated in chronic active Epstein-Barr virus infection and can be a therapeutic target. *Oncotarget*.; 9: 31077-31089. 2018
 - 小野澤 枝里香, 石川 智則, 外丸 靖浩, 清水 則夫, 新井 文子. 慢性活動性 Epstein-Barr virus 感染症患者からの卵巣刺激後の卵子採取. *臨床血液* 59:5, p.475-479, 2018
 - 吉森真由美、今留謙一、富井翔平、山

本浩平、三浦修、新井文子. 中枢神経浸潤を伴う慢性活動性 EB ウイルス感染症の脳脊髄液所見. 臨床血液 59:4, 367-372, 2018

8. 渡邊健, 吉藤 康太, 大川 龍之介, 戸塚 実, 三浦 修, 新井 文子. 重症高トリグリセリド血症発症後も L-asparaginase を再投与しえた若年成人 T 細胞性急性リンパ性白血病. 臨床血液. 59(12):2555-2560, 2018
9. 渡邊健、新井文子. マントル細胞リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植後のリツキシマブ維持療法. 血液内科. 77 : 301-305. 2018

2.学会発表

1. Arai A, Yonese I, Sakashita C, Imadome KI, Kobayashi T, Sawada A, Itoh Y, Ohga S, Kimura H, Fujiwara S. Nationwide survey of chemotherapy for CAEBV in Japan. The 59th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition, San Diego, Dec. 9-12, 2018
2. Arai A, Yonese I, Sakashita C, Imadome KI, Kobayashi T, Sawada A, Itoh Y, Ohga S, Kimura H, Fujiwara S. Nationwide survey of chemotherapy for CAEBV in Japan. International Conference on EBV and KSHV, Madison, Jul 28-Aug.1, 2018
1. 吉森真由美、新木春香、今留謙一、呉詩星、立石萌、小山高敏、新井文子. EBV 陽性 NK 腫瘍細胞は単球系・血管内皮細胞の凝固促進能を活性化し DIC の原因となり得る. 第 80 回日本血液学会学術集会、大阪、2018 年 10 月 12 日
2. 新井文子、米瀬一朗、高瀬博、吉森真由美、三木徹、望月學、三浦修. 原発性硝子体網膜リンパ腫における CD79B Y196 変異. 第 80 回日本血液学会学術集会、大阪、2018 年 10 月 12 日

3. 新井文子、坂下千瑞子、澤田明久、木村宏. 慢性活動性 EB ウイルス感染症の本邦における診療実態の全国調査. 第 77 回日本癌学会学術総会、大阪、2018 年 9 月 28 日
4. 立石萌、吉森 真由美、呉 詩星、小山 高敏、新井 文子. Epstein-Barr ウイルス陽性 T、NK 細胞培養上清は単球系及び血管内皮細胞の凝固活性を亢進させる. 第 13 回日本臨床検査学教育学会学術集会口頭発表、札幌、2018 年 8 月 17 日
5. 呉 詩星、吉森 真由美、立石萌、小山 高敏、新井 文子. Epstein-Barr ウイルス陽性 T、NK 腫瘍細胞におけるウイルス由来マイクロ RNA の発現と機能の検討. 第 13 回日本臨床検査学教育学会学術集会口頭発表 札幌 2018 年 8 月 17 日

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

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))
分担研究報告書

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

研究分担者 笹原洋二
東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 准教授

研究要旨

慢性活動性 EB ウイルス感染症の治療として、骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植が現時点での唯一の根治療法である。当科でこれまでに根治療法目的に同種造血幹細胞移植を施行した 5 症例について、骨髄非破壊的前処置の具体的な方法、生着の有無、合併症について総括した。5 例全例が長期生存を得て良好な成績を得ているが、その中で、特異な経過を辿った症例について、その分子遺伝学的検討を行った。その結果、移植後ドナー T 細胞にモノクローナル再感染していることが判明し、同症の発症機序を考察する上で、極めて興味深い結果を得た。

本分担研究は、本邦における慢性活動性 EB ウイルス感染症に対する疾患レジストリを構築する上で、根治療法の全体像を確立するための有益な臨床情報を提供することができた。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症の治療として、骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植が現時点での唯一の根治療法である。しかしながら、至適な造血幹細胞移植方法の構築のためには、今後の症例解析の蓄積が必要である。本分担研究では、当科でこれまでに根治療法目的に同種造血幹細胞移植を施行した 5 症例を臨床的に検討し、前処置の具体的な方法、正着の有無、合併症について総括し、その臨床的問題点について検討することを目的とした。

B. 研究方法

当科でこれまでに根治療法目的に同種造血幹細胞移植を施行した 5 症例を臨床的に検討した。その中で、特異な経過を辿った症例について、その分子遺伝学的検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行について、患者情報の提供においては、本人あるいは御両親への説明と同意のもとで行われた。

C. 研究結果

当科で同種造血幹細胞移植を施行した 5 症例は全例で骨髄非破壊的前処置が選

択された。具体的な前処置法は、Fludarabine+Cyclophosphamide+Low-dose TBI が選択された。5 症例とも生着が得られ、長期寛解と長期生存を得ている。Regimen-related toxicity は少なく、臓器障害も管理可能な範囲で経過することができ、良好な治療成績を得ている。

その内 1 例において、移植後ドナーの T 細胞に再感染した症例を経験した。ドナーは HLA 一致同胞（弟）であったが、骨髄非破壊的前処置により、移植後生着が順調に得られた。前処置関連毒性は軽微であり、EB ウイルスゲノムは速やかに消失した。移植後 GVHD の治療のためにステロイド剤を併用したあと、一旦消失した EB ウイルスゲノムが再上昇した。TCR レパトア解析では特定のドナー T 細胞集団が増殖し、EB ウイルスが特定のドナー T 細胞集団に感染していることを確認した。現在、背景にある遺伝学的疾患の有無について、エクソーム解析を用いて解析を進めている。

D. 考察

慢性活動性 EB ウイルス感染症に対する治療として、骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植は、患者の長期寛解を得、かつ生活の質を維持する根治療法として、極めて有用であることが示唆された。

また、移植後ドナー T 細胞へ再感染した症例は、同症の発症機序を考察する上で、大変重要な所見を提示している。今後、患者およびドナーにおける分子遺伝学的な検討を加え、その発症機序をさらに解明する予定である。

E. 結論

慢性活動性 EB ウイルス感染症の根治療法として、骨髄非破壊的前処置

を用いた同種造血幹細胞移植は症例の長期寛解と生存を得るために、有効な治療選択肢となることが示唆された。その中の 1 例において、移植後ドナー T 細胞にモノクローナル再感染していることが判明し、同症の発症機序を考察する上で、極めて興味深い結果を得た。

本分担研究は、本邦における慢性活動性 EB ウイルス感染症に対する疾患レジストリを構築する上で、根治療法の全体像を確立するための有益な臨床情報を提供でき、今後の研究遂行に繋がる内容となった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Fujita N, Kobayashi R, Atsuta Y, Iwasaki F, Iwasaki F, Suzumiya J, Sasahara Y, Inoue M, Koh K, Hori T, Goto T, Ichinohe T, Hashii Y, Kato K, Suzuki R, Mitsui T.

Hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma.

Int J Hematol, in press.

2) Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Hama A, Inoue M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Hara J, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T.

Impact of low-dose irradiation and *in vivo* T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity

conditioning.

Bone Marrow Transplant, in press.

2. 学会発表

1) 笹原洋二、中野智太、片山紗乙莉、渡辺祐子、入江正寛、新妻秀剛、力石健.

DLBCL を合併した当科 Wiskott-Aldrich 症候群およびNK活性低下を伴う新規先天性疾患症例の臨床的解析.

第 2 回日本免疫不全・自己炎症学会学術集会

東京ガーデンテラス紀尾井町 紀尾井ガーデンテラス、東京都. 平成 31 年 2 月 2 日

2) 笹原洋二、中野智太、片山紗乙莉、渡辺祐子、入江正寛、新妻秀剛、力石健.

びまん性大細胞 B 細胞性リンパ腫を合併した当科原発性免疫不全症症例の臨床的および遺伝学的解析. 第 60 回日本小児血液・がん学会学術集会

ロームシアター京都・京都市勧業館みやこめっせ、京都市. 平成 30 年 11 月 14 日

3) 笹原洋二、井澤和司、梅林宏明、中野直子、金兼弘和、森尾友宏、平家俊男、繁夫.

本邦における Adenosine Deaminase 2 欠損症の臨床的および遺伝学的解析. 第 121 回日本小児科学会学術集会. 福岡国際会議場、福岡市. 平成 30 年 4 月 20 日

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。

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))
分担研究報告書

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
慢性活動性 EBV 感染症と初感染 EBV 関連血球貪食性
リンパ組織球症の治療反応性から見た疾患の異質性

研究分担者 氏名 澤田明久
所属 大阪母子医療センター 血液・腫瘍科 職名 副部長

研究要旨

EB ウイルス (EBV) が T または NK リンパ球 (T/NK 細胞) に感染することで生じる疾患であるという点で、慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV) と初感染 EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (Primary EBV-HLH) には共通点がある。しかし当センターで治療した両疾患の治療反応性は、後方視的に解析したところ全く異なっていた。治療は step 1 (ステロイドなど), step 2 (化学療法), step 3 (移植) からなる。前者は 97% で移植を必要としたが、後者は 65% で移植なしに治癒した。両疾患は類似するが、治療する上でも鑑別は重要であると考えられた。

A. 研究目的

慢性活動性 EBV 感染症 (chronic active EBV infection; CAEBV) と初感染 EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (primary EBV infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis; Primary EBV-HLH) はしばしば混同される疾患である。両者とも EBV が T または NK リンパ球 (T/NK 細胞) に感染することで生じる疾患である。しかし治療反応性が異なるなら、鑑別診断は極めて重要になる。

B. 研究方法

対象は当センターで治療した CAEBV 77 例と、Primary EBV-HLH 23 例である。両疾患ともステロイドを中心とする免疫抑制療法 (step 1), 多剤併用化学療法 (step 2), 同種造血幹細胞移植 (HSCT; step 3) で治

療する。治療反応性を後方視的に解析した。(倫理面への配慮)

EBV 関連疾患の後方視的解析について、当センター倫理委員会の許可を得た。

C. 研究結果

CAEBV は step 1 では症状は落ち着くも治癒率は 0% (0/77), step 2 では 2~3 割で EBV 量が減じるも治癒率は 2.6% (2/77) で、ほとんどが同種 HSCT を必要とした (一部は HSCT に辿り着けなかった)。

いっぽう Primary EBV-HLH では、step 1 で 39% (9/23) が治癒し、step 2 で 26% (6/23) が治癒し、同種 HSCT を必要としたのは 35% (8/23) のみであった。

D. 考察

Primary EBV-HLH での治療は EBV 感染

T/NK 細胞のアポトーシス誘導が主体である。いっぽう CAEBV では EBV 感染 T/NK 細胞を根絶してはじめて治癒する。このように考えることで、治療反応性の違いが説明できる。両者は性質の異なる疾患である。臨床の場面でも両者の鑑別は重要であった。

E. 結論

CAEBV と Primary EBV-HLH は性格の異なる疾患であり、治療反応性においても異質であった。両者の鑑別は臨床的にも重要であると考えられた。

(上記の成果は下記の論文[1]において発表した)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sawada A, Inoue M. Hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of Epstein-Barr virus-associated T- or NK-cell lymphoproliferative diseases and associated disorders. *Front Pediatr.* 2018; 6 (334): e1-9. Review

2. 学会発表

1. Akihisa Sawada. Experience sharing on diagnosis and treatment of CAEBV in Japan. Forum of EBV associated disease. Beijing, China. 15/Nov/2018.
2. Akihisa Sawada. EBV-related hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV disease in Japan. 2018 Working Party Symposium of Korean Society of Hematology. Seoul, Korea. 09/Nov/2018.
3. 中西達郎, 澤田明久, 五百井彩, 辻本弘, 樋口紘平, 清水真理子, 佐藤真穂,

安井昌博, 井上雅美, 平野恭悠, 高橋邦彦. 肺高血圧を合併した慢性活動性 EB ウイルス感染症に造血細胞移植を施行した一例. 第 80 回 日本血液学会. 大阪. 2018 年 10 月 14 日

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

とくになし

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))
分担研究報告書

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

研究分担者 氏名 今留 謙一
所属 国立成育医療研究センター 高度感染症診断部
職名 統括部長

研究要旨

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) と類縁疾患の疾患レジストリとバイオバンクの構築のために CAEBV と EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV - HLH)、蚊刺過敏症 (HMB) に対し、どの細胞分画に EBV が感染しているかを確定診断するための感染細胞同定解析を中心に中央診断を実施することで、患者登録と解析データから正確な疾患分類を構築するシステムを整備した。日本全国から依頼があり H30 年度は 165 件の解析を行った。単一の細胞にのみ感染している症例は少なく、複数の細胞分画に感染細胞が存在する症例が多く見られた。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)、種痘様水疱症 (HV)、蚊刺過敏症 (HMB) 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 (EBV) 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。いずれも感染因子、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、特定の疾患領域/診療科に帰属させることが困難であった。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。また、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。

本研究では、成育に患者情報・診療情報を集積し、CAEBV, EBV-HLH, HMB に対す

る疾患レジストリとバイオバンクを構築することを目指す。

B. 研究方法

全国から集まる CAEBV, EBV-HLH, HMB 患者検体を用いて①EBV 感染細胞同定解析、②免疫細胞動態解析 (FCM 解析)、③EBV 定量解析 (血球成分と血漿成分別々に EBV 量の定量をする) を実施する。これらの解析で確定診断された症例を登録し、診療情報をデータベース化する。成育における中央診断で集積した血清・末梢血由来核酸を保管するバイオバンクを成育に設立する。バイオバンクは、データベースを共有・一元管理する。

バイオバンク体制が整い次第、バンク検体を利用した病態研究・橋渡し研究を推進する。

(倫理面への配慮)

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」に、バイオバンク設立は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」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。

C. 研究結果

H30年度の解析数は165件であった。そのうちCAEBV新規確定患者は33件、EBV-HLHは36件、EBV関連疾患165件であった。CAEBV診断患者PBMCと血漿は36件全て余剰検体から分離し保存完了した。EBV-HLHは36件中21件のPBMCを保存でき、血漿は36件保存完了した。CAEBV33件中、感染細胞が複数の分画にまたがって存在していたものが26件、7件は単一分画のみにEBVが感染していた。7件の内訳はNK細胞が5件、CD4が1件、CD8が2件であった。成育医療研究センターにおいて本研究における倫理申請は承認された。

D. 考察

患者登録は試運転時期でもあり全ての診断依頼症例で登録を実施していない。そのためCAEBV33件中登録をしたものは25件である。H31年度からは診断依頼があった全ての症例で登録をしてもらうため、治療と患者病態と診断結果が直結したデータ集積が可能になると考えている。また、倫理申請は承認されたため全ての関連施設への発送を本年度中に完了する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanita K., Hoshino A., Imadome K., Kamiya T., Inoue K., Okano T., Yeh TW., Yanagimachi M., Shiraishi A., Ishimura M., Schober T., Rohlf M., Takagi M.,

Imai K.,

Takada H., Ohga S., Klein C., Morio T., Kanegane H. Epstein-Barr Virus-Associated $\gamma\delta$ T-Cell Lymphoproliferative Disorder Associated With Hypomorphic *IL2RG* Mutation. *Front Pediatr.* 4;7:15,2019

2. Shoji K., Imadome K., Miyairi I., Yoshida K., Ishiguro A. Multiple round ulcers after mosquito bites in a pediatric patient with chronic activeEBV infection. *Pediatr Int.* 61(1):109-110,2019
3. Hoshino A., Tanita K., Kanda K., Imadome K., Shikama Y., Yasumi T., Imai K., Takagi M., Morio T., Kanegane H. High frequencies of asymptomatic Epstein-Barr virus viremia in affected and unaffected individuals with CTLA4 mutations. *Clin Immunol.* 195:45-48, 2018
4. Nakanishi K., Kaito H., Ogi M., Takai D., Fujimura J., Horinouchi T., Yamamura T., Minamikawa S., Ninchoji T., Nozu K., Imadome K., Iijima K. Three Severe Cases of Viral Infections with Post-Kidney Transplantation Successfully Confirmed by Polymerase Chain Reaction and Flow Cytometry. *Case Rep NephrolDial.* 25;8(3):198-206,2018
5. Onozawa E., Shibayama H., Takada H., Imadome K., Aoki S., Yoshinori M., Shimizu N., Fujiwara S., Koyama T., Miura O., Arai A. STAT3 is constitutively activated in chronic active Epstein-Barr virus infection and can be a therapeutic target. *Oncotarget.*24;9(57):31077-31089, 2018
6. Okazaki K., Imadome K., Nakao H., Miyairi I., Ishiguro A. Quantitative PCR Assay of Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Indian J Pediatr.* 85

- (7):593-594,2018
7. Osumi T., Tomizawa D., Kawai T., Sako M., Inoue E., Takimoto T., Tamura E., Uchiyama T., Imadome K., Taniguchi M., Shirai R., Yoshida M., Ando R., Tsumura Y., Fuji H., Matsumoto K., Shioda Y., Kiyotani C., Terashima K., Onodera M., Matsumoto K., Kato M. A prospective study of allogeneic transplantation from unrelated donors for chronic granulomatous disease with target busulfan - based reduced- intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 54:168-172,2018
 8. Imadome K., Higuchi H., Yamakawa N., Yahata T., Kotaki R., Ogata J., Kakizaki M., Fujita K., Lu J., Yokoyama K., Okuyama K., Sato A., Takamatsu M., Kurosaki N., Alba SM., Azhim A., Horie R., Watanabe T., Kitamura T., Ando K., Kashiwagi T., Matsui T., Okamoto A., Handa H., Kuroda M., Nakamura N., Kotani A. Role of exosomes as a proinflammatory mediator in the development of EBV-associated lymphoma. *Blood.* 131(23):2552-2567.,2018
 9. Koizumi Y., Imadome K., Ota Y., Minamiguchi H., Kodama Y., Watanabe D., Mikano H., Uehira T., Okada S., Shirasaka T. Dual Threat of Epstein-Barr Virus: an autopsy Case Report of HIV-Positive Plasmablastic Lymphoma Complicating EBV-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Clin Immunol.* 38(4):478-483,2018
 10. Yoshida M., Osumi T., Imadome K., Tomizawa D., Kato M., Miyazawa N., Ito R., Nakazawa A., Matsumoto K. Successful treatment of systemic EBV positive T-cell lymphoma of childhood using the SMILE regimen. *Pediatr Hematol Oncol.* 12:1-4.,2018
2. 学会発表
1. 川野布由子、阿部淳、高橋啓、大原 関利章、三浦典子、大野尚仁、今留謙一
NOG マウスを用いた CAWS 血管炎モデルの作製の試み
第 38 回日本川崎病学会 和歌山
2018. 11. 15-11. 17
 2. Takeharu Minamitani, Rika A. Furuta, Ken-Ichi Imadome, Teruhito Yasui
Comprehensive analysis for the immunogenicity of human CMV proteins
第 66 回日本ウイルス学会 京都
2018. 10. 28-30
 3. 石川百合子、高橋絵都子、和田尚美、今留謙一
EBV 感染症における MAIT 細胞の役割
第 80 回日本血液学会 大阪
2018. 10. 12-14
 4. Mayumi Yoshimori, Haruka Shinki, Ken-Ichi Imadome, Shixing Wu, Megumi Tateishi, Takatoshi Koyama, Ayako Arai.
EBV-NK-cells induce procoagulant activity of monocytic and vascular endothelial cells causing DIC
第 80 回日本血液学会大阪
2018. 10. 12-14
 5. 西谷友里、和田尚美、川野布由子、渡辺信之、小野寺雅史、堀江良一、今留謙一
CAEBV における EBV 感染細胞増殖に関与する CD4⁺T 細胞の解析
第 32 回ヘルペスウイルス研究会 福岡 2018. 6. 7-9

6. 南谷武春、古田里佳、今留謙一、安居輝人
CMV に対する網羅的ヒト化交代の作製及び解析
第 32 回ヘルペスウイルス研究会
福岡 2018. 6. 7-9
7. 峠千晶、加藤元博、大隅朋生、富澤大輔、村上瑛梨、河合利尚、今留謙一、八角高裕、石黒精
自然界回と再燃を反復した家族生血球貪食症候群 3 型
第 121 回日本小児科学会
福岡 2018. 4. 20-22

(国外)

1. Ayako Arai, Ichiro Yonese, Chizuko Sakashita, Ken-Ichi Imadome, Tohru Kobayashi, Akihisa Sawada, Yoshinori Itoh, Shouich Ohga, Hiroshi Kimura, Shigeyoshi Fujiwara
Nationwide survey of chemotherapy for CAEBV in Japan
International Conference on EBV & KSHV
2018 Madison, WI, USA 28 July-1 August, 2018

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
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

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

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

分担研究者 氏名 小林 徹

所属 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

職名 室長

研究要旨

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) と類縁疾患の疾患レジストリとバイオバンクを構築し、倫理審査委員会の研究実施許可を得たのちに運用を開始した。EB ウイルス関連疾患 165 件 (うち慢性活動性 EB ウイルス感染症の新規診断患者 36 名) が登録された。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)、種痘様水痘症 (HV)、蚊刺過敏症 (HMB) の 4 疾患はそれぞれ疾患概念が確立し異なる臨床像を呈するが、EB ウイルスが感染した免疫細胞の増殖が疾患の原因であることが分かっている。いずれの疾患も感染因子、遺伝因子など複数の要因がかかわり全身・局所的な病変をきたす。本疾患群の病態や自然歴はいまだ不明な点が多く、慢性に経過することが特徴である。しかし全国規模の疾患レジストリが未整備であったことから悉皆性の高い新たな疾患レジストリ構築が望まれている。

本研究では、国立成育医療研究センターに患者情報・診療情報を集積し、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を構築するための基盤を整備し、運用

開始することを目的とする。

B. 研究方法

国立成育医療研究センター研究所高度先進医療研究室に提出された EB ウイルス類縁疾患の検体の検査結果並びに臨床情報を Clinical Data Management System により整理、管理する。

臨床情報並びに検査結果は事前に構造化された electronic Case Report Form (eCRF) にて登録する。eCRF は全国すべての施設で簡便に使用できることを目的に汎用ソフトである Adobe Acrobat を用いて作成し、各施設ではフォームに電子的に入力することで安価かつ効率的にデータ収集が可能なシステムをである。eCRF は以下の 3 種類を用意した。

1. 初回登録時

2. 二回目以降

なし

3. フォローアップ調査（1年ごと）

2. 論文発表

本年度は CDMS の実運用を行い、臨床情報の集積を開始した。

なし

（倫理面への配慮）

レジストリの構築は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、国立成育医療研究センター倫理審査委員会の実施許可を得て実施した。患者もしくは代諾者より本研究への参加同意を文書で得ている。

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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

C. 研究結果

前年度構築した CDMS の運用にあたっての不具合は生じなかった。平成 30 年度の解析数は 165 件であり、そのうち CAEBV 新規確定患者は 33 件、EBV-HLH は 36 件、EBV 関連疾患 165 件であった。

D. 考察

平成 29 年度に構築した EB ウイルス類縁疾患の疾患レジストリの運用を開始し、問題なく臨床情報を収集し集積することが可能なことを確認できた。引き続き症例登録を継続するとともに、フォローアップ調査を来年度以降行い、予後の追跡を進めていく予定である。

E. 結論

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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
Kawaguchi Y, Mori Y, Kimura H.	Human Herpesviruses	Kawaguchi Y, Mori Y, Kimura H.	Advances in Experimental Medicine and Biology	Springer Nature	Singapore	2018	1-501
木村 宏、高橋恵美子、大島孝一	小児EBV陽性T細胞およびNK細胞性リンパ増殖性疾患	中村栄男、大島孝一、竹内憲吾、田丸淳一、中村直哉、吉野正	リンパ腫アトラス第5版	文光堂	東京	2018	205-210
木村 宏	EBウイルス感染症	「小児内科」「小児外科」編集委員会共編	小児疾患の診断治療指針 (第5版)	東京医学社	東京	2018	336-7
川田潤一、木村 宏	EBV	臨床ウイルス学会編	ウイルス検査法：臨床と検査室のための手引き	春恒社	東京	2018	141-146
木村 宏	ウイルス/ヘルペスウイルス感染症		病気がみえる vol 6免疫・膠原病・感染 第2版	Medic Media	東京	2018	
Quintanilla-Martinez L, Iwatsuki K, Ko Y-H.	Cutaneous manifestation of chronic active EBV infection	Elder DE, Massi D, Scolyer R and Willemze R	World Health Organization Classification of Tumours. 4th Edition	IARC	Lyon	2018	244-246
新井文子	血球貪食症候群の治療	金倉譲、木崎昌弘、鈴木律朗、神田善伸	EBM血液疾患の治療	中外医学社	東京	2018	504-508
新井文子	慢性活動性EBウイルス感染症	照井康仁	最新医学別冊 診断と治療のABC133「悪性リンパ腫」	最新医学社	東京	2018	82-90

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
Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Hama A, Inoue M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Hara J, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T.	Impact of low-dose irradiation and <i>in vivo</i> T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning	Bone Marrow Transplant			in press
Kimura H, Fujiwara S.	Overview of EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases	Frontiers Pediatr	6	417	2019
Kimura H, Kwong YL.	EBV Viral Loads in Diagnosis, Monitoring, and Response Assessment	Frontiers Oncol	9	62	2019
Okuno Y, Murata T, Sato Y, Muramatsu H, Ito Y, Watanabe T, Okuno T, Murakami N, Yoshida K, Sawada A, Inoue M, Kawa K, Masao Seto M, Ohshima K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Narita Y, Yoshida M, Goshima F, Kawada J, Nishida T, Kiyoi H, Kato S, Nakamura S, Morishima S, Yoshikawa T, Fujiwara S, Shimizu N, Isobe Y, Noguchi M, Kikuta 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	4(3)	404-413	2019

Hagio Y, Shiraishi A, Ishimura M, Sonoda M, Eguchi K, Yamamoto K, Oda Y, Ohara O, Ohga S.	Recipient-derived CD4 positive T-cell lymphoproliferative disease after bone marrow transplantation for X-linked CD40 ligand deficiency	Pediatr Blood Cancer	Mar;66(3)	e27529	2019
Yanagisawa R, Nakazawa Y, Matsuda K, Yasumi T, Kanegane H, Ohga S, Morimoto A, Hashii Y, Imaizumi M, Okamoto Y, Saito AM, Horibe K, Ishii E.	Outcomes in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan	Int J Hematol	Feb;109(2)	206-213	2019
Arai A.	Chronic active Epstein–Barr virus infection: a bi-faceted disease with inflammatory and neoplastic elements	Immunological Medicine	41:4	162-169	2019
Arai A.	Advances in the Study of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: Clinical Features Under the 2016 WHO Classification and Mechanisms of Development	Frontiers in Pediatrics	7	14	2019
Yonese I, Takase H, Yoshimori M, Onozawa E, Tsuzura A, Miki T, Mochizuki M, Miura O, Arai A.	CD79B mutations in primary vitreoretinal lymphoma: Diagnostic and prognostic potential	European Journal of Haematology	102(2)	191-196	2019
渡邊健、吉藤康太、齋藤達也、山下知子、野上彩子、坂下千瑞子、福田哲也、新井文子、東田修二、川又紀彦、三浦修、山本正英	腫瘍随伴性天疱瘡と閉塞性細気管支炎を合併した濾胞性リンパ腫	臨床血液	60(1)	7-11	2019

Fujita N, Kobayashi R, Atsuta Y, Iwasaki F, Iwasaki J, Suzumiya J, Sasahara Y, Inoue M, Koh K, Hori T, Goto T, Ichinohe T, Hashii Y, Kato K, Suzuki R, Mitsui T.	Hematopoietic stem Cell transplantation in children and adolescents with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma	Int J Hematol	109(4)	483-490	2019
Iwatsuki K, Miyake T, Hirai Y, Yamamoto T.	Hydroa vacciniforme: a distinctive form of Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoproliferative disorders	Eur J Dermatology	1:29(1)	21-28	2019
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	103(6)	1018-1028	2018
Kimura H.	EBV in T-/NK-Cell Tumorigenesis	Adv Exp Med Biol	1045	459-475	2018
Kimura H.	JAK inhibitors for refractory lymphoma	Oncotarget	9(68)	32883-32884	2018
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

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
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
Nishio Y, Kawano Y, Kawada J, Ito Y, Hara S.	A case of refractory Cytomegalovirus-related thrombocytopenia that achieved complete remission without antiviral therapy	J Infect Chemother	24	995-7	2018
Kawada J, Ando S, Torii Y, Watanabe T, Sato Y, Ito Y, Kimura H.	Antitumor effects of duvelisib on Epstein-Barr virus-associated lymphoma cells	Cancer Medicine	7(4)	1275-84	2018
Horiba K, Kawada J, Okuno Y, Tetsuka N, Suzuki T, Ando S, Kamiya Y, Torii Y, Yagi T, Takahashi Y, Ito Y.	Comprehensive detection of pathogens in immunocompromised children with bloodstream infections by next-generation sequencing	Sci Rep	8(1)	3784	2018
Takeuchi S, Kawada J, Okuno Y, Kazuhiro Horiba K, Suzuki T, Torii Y, Yasuda K, Numaguchi A, Kato T, Takahashi Y, Ito Y.	Identification of Potential Pathogenic Viruses in Patients with Acute Myocarditis Using Next-Generation Sequencing	J Med Virol	90	1814-21	2018
Yachie A.	Cytologic Analysis of Epstein-Barr Virus-Associated T/Natural Killer-Cell Lymphoproliferative Diseases	Front Pediatr	6	327	2018
Shimizu M, et al.	Clinical significance of serum soluble TNF receptor II level and soluble TNF receptor II/I ratio as indicators of coronary artery lesion development in Kawasaki disease	Cytokine	108	168-172	2018

Ono K, et al.	Late-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis with varicella zoster virus and Epstein-Barr virus co-infection after umbilical cord blood transplantation	Ann Hematol	97	1493-1495	2018
Wada T, et al.	Characterization of skin blister fluids from children with Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease	J Dermatol	45	444-449	2018
岩月啓氏	東アジアと中南米にみられるEBウイルス関連T/NKリンパ増殖異常症：種痘様水疱症と蚊刺過敏症を中心に。	岡山医学会雑誌	130	123-128	2018
Hamada T, Kawata M, Maeda Y, Yoshino T, Miyake T, Morizane S, Hirai Y, Iwatsuki K.	Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer in a patient with polycythemia vera treated with oral hydroxyurea	J Dermatol.	45	e82-e83	2018
Eguchi K, Ishimura M, Sonoda M, Ono H, Shiraishi A, Kanno S, Koga Y, Takada H, Ohga S.	Nontuberculous mycobacteria-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in MonoMAC syndrome	Pediatr Blood Cancer	65(7)	e27017	2018
Kobayashi T, Koga Y, Ishimura M, Nakashima K, Sonoda M, Eguchi K, Fukano R, Oda Y, Ohga S.	Fever and skin involvement at diagnosis predicting the intractable Langerhans cell histiocytosis: 40 case-series in a single center	J Pediatr Hematol Oncol	40(3)	e148-e153	2018
Onozawa E, Shibayama H, Takada H, Imadome KI, Aoki S, Yoshimori M, Shimizu N, Fujiwara S, Koyama T, Miura O, Arai A.	STAT3 is constitutively activated in chronic active Epstein-Barr virus infection and can be a therapeutic target	Oncotarget	9	31077-31089	2018

小野澤 枝里香,石川 智則, 外丸 靖浩, 清水 則夫,新井 文子	慢性活動性Epstein-Barr virus感染症患者からの卵巣刺激後の卵子採取	臨床血液	59:5	475-479	2018
吉森真由美、今留謙一、富井翔平、山本浩平、三浦修、新井文子	中枢神経浸潤を伴う慢性活動性EBウイルス感染症の脳脊髄液所見	臨床血液	59:4	367-372	2018
渡邊健, 吉藤 康太, 大川 龍之介, 戸塚 実, 三浦修, 新井 文子	重症高トリグリセリド血症発症後もL-asparaginaseを再投与しえた若年成人T細胞性急性リンパ性白血病	臨床血液	59(12)	2555-2560	2018
渡邊健、新井文子	マントル細胞リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植後のリツキシマブ維持療法	血液内科	77	301-305	2018

平成 31 年 2 月 7 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人名
所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科
氏名 門松 健治

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学系研究科・教授
（氏名・フリガナ）木村 宏（キムラ ヒロシ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 7 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人名

所属研究機関長 職 名 大学院医学系研究

氏 名 門松 健治

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学系研究科・准教授

（氏名・フリガナ）伊藤 嘉規 （イトウ ヨシノリ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

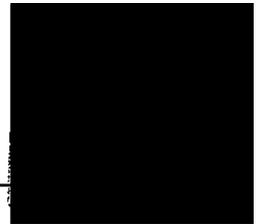
平成31年3月5日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 久留米大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永田 見生



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 （所属部局・職名）医学部・教授

（氏名・フリガナ）大島 孝一（オオシマ コウイチ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	久留米大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 榎野 博 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及びについて以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名） 大学院医歯薬学総合研究科・特命教授（研究）
（氏名・フリガナ） 岩月啓氏・イワツキケイジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年2月5日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光性

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利便性については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医薬保健研究域医学系 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 谷内江 昭宏 ・ ヤチエ アキヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 久保 千穂

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・教授
(氏名・フリガナ) 大賀 正一 (オオガ ショウイチ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	九州大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年1月24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉澤 靖

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名（所属部局・職名） 大学院医歯学総合研究科 先端血液検査学分野・准教授
（氏名・フリガナ） 新井 文子 （アライ アヤコ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月 25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 大学院医学系研究科 ・ 准教授
（氏名・フリガナ） 笹原 洋二 ・ ササハラ ヨウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （有の場合はその内容：研究実施の際の留意点を示した ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 地方独立行政法人大阪府立病院機構
大阪母子医療センター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 倉智博久

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名） 病院 ・ 副部長
（氏名・フリガナ） 澤田 明久 ・ サワダ アキヒサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪母子医療センター内 倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立成育医療研究

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名） 臨床研究センター・企画運営部・部長
（氏名・フリガナ） 小林 徹 （コバヤシ トオル）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

- （留意事項）
- ・該当する□にチェックを入れること。
 - ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 高度感染症診断部 統括部長
（氏名・フリガナ） 今留 謙一（イマドメ ケンイチ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。