

厚生労働科学研究費補助金

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

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木村 宏

令和元年（2020）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 木村 宏	1
---	---

### II. 分担研究報告

1. 冠動脈流・心嚢液貯留を認めた慢性活動性EBウイルス感染症例に関する研究 伊藤 嘉規	8
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 和田 泰三	11
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 岩月 啓氏	13
4. CAEBVに対する造血細胞移植法の検討 ～HLHとの対比から～ 大賀 正一	16
5. 慢性活動性EBV感染症に関する研究 大島 孝一	19
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 新井 文子	29
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 笹原 洋二	34
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2に関する研究 澤田 明久	38
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 今留 謙一 ・ 小林 徹	40

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	44
---------------------	----

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

「慢性活動性 EB ウイルス感染症と類縁疾患の疾患レジストリと  
バイオバンクの構築」に関する研究

研究代表者 木村 宏 名古屋大学大学院医学系研究科 教授

**研究要旨**

慢性活動性 EB ウイルス感染症、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症、蚊刺過敏症は、我が国の小児・若年成人に特有な希少難治性疾患である。本研究班ではこれら 4 疾患に対する疾患レジストリとバイオバンクを立ち上げ、次期ガイドライン改訂のための診療情報を集積するとともに、病態研究や体外診断薬/新規治療薬開発の医師主導治験の受け皿となる体制を確立することを目的としている。3 か年計画の第 3 年目にあたる本年度は、前年度構築した成育医療研究センターに事務局を置く登録システム/疾患レジストリの運用を継続し、慢性活動性 EBV 感染症を 53 例、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症患者を 26 例、種痘様水疱症患者を 4 例、蚊刺過敏症患者を 12 例、計 95 例を新たに登録した。また、疾患レジストリにリンクして、患者検体を収集し保存するバイオバンクのシステムを構築し、検体の収集を開始した。さらに、前研究班で構築した感染細胞同定、病理診断の中央診断体制を維持し、同じく前研究班で制定した診療ガイドラインの周知活動や、関連する AMED 研究班との連携活動も行った。本研究班にて、確立・運用した疾患レジストリおよびバイオバンクは、本疾患群の実態解明、疾患予後改善、患者の生活の質改善に役立つと考えられる。

**研究分担者**

新井文子：聖マリアンナ医科大学医学部血

液・腫瘍内科学・教授

伊藤嘉規：名古屋大学大学院医学系研究科小

児科学・准教授

今留謙一：国立成育医療研究センター高度感

染症診療部・部長

岩月啓氏：岡山大学大学院医歯薬学総合研究

科・特命教授

大賀正一：九州大学大学院医学研究院小児科

学・教授

大島孝一：久留米大学医学部病理学・教授

小林徹：国立成育医療研究センター臨床研究センター企画運営部・部長

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

澤田明久：大阪母子医療センター病院血液・腫瘍科・副部長

和田泰三：金沢大学医薬保健研究域医学系小児科学・教授

**A. 研究目的**

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (小児慢性特定疾患に指定)、EB ウイルス関連血球貪

食性リンパ組織球症、種痘様水疱症、蚊刺過敏症は、我が国の小児・若年成人に特有な希少難治性疾患である。これら4疾患は疾患概念が確立し、それぞれが異なる臨床像を持つが、EBウイルスが感染したT細胞・NK細胞の増殖に端を発するという共通点がある。

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

本疾患群の本態はゲノム基盤を含め未だ不明な点が多く、有効な治療法も確立されていない。さらに、患者の会（SHAKEの会、<http://caebv.com>）との交流会において、主たる診断法が保険未収載であるため経済的負担が大きい上に、患者はしばしば生活面においても長期にわたる支障を被っていることが指摘されている。

本研究では、慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患の実態解明と医療水準および患者QOLの向上を目指している。平成29年からの3年間の間に、4疾患に対する登録制度（疾患レジストリ）を開始し、診療実態の把握・治療成績・長期予後に関する横断・前向き疫学調査を行うことを目的としている。さらに、レジストリと一体化したバイオバンクを設立し、次期ガイドライン改定のための診療情報を集積するとともに、病態研究や体外診断薬/新規治療薬開発に対する医師主導臨床試験などの受け皿となる体制を確立する。

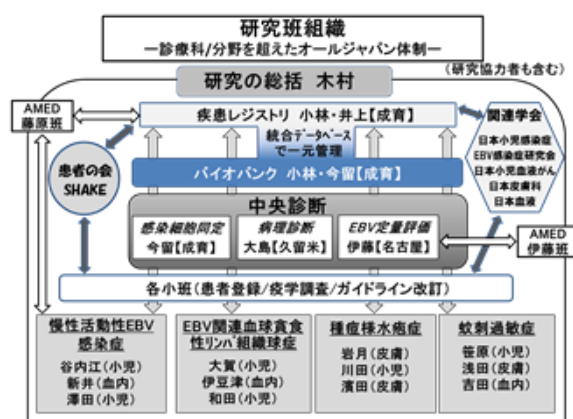
初年度にあたる平成29年度は、レジストリプロトタイプを作成し、成育医療研究センターで試験運用した。第2年目にあたる

平成30年度は、試験運用で得られた情報を基に、全国施設で実施可能なレジストリを構築した。平成31年度（令和元年度）は、このレジストリにより症例を蓄積し、横断的な疫学調査を行う。また、レジストリに紐づけたバイオバンクを設立し、検体の集積をはかる。

## B. 研究方法

### 1) 中央診断体制

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



### 2) 疾患レジストリの構築

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



にて実施・運営する。登録は倫理委員会の承認を得て、患者の同意の下に主治医が行うもので、平成 29 年度に成育研究医療センター内で試験運用し、平成 30 年度に、全国施設で実施可能なレジストリを構築した。最終的な目標登録数は、初年度に実施した疫学調査に基づき、4 疾患併せて年間 50 例の新規発症例・既診断例 150 例（総計 150 例：慢性活動性 EB ウイルス感染症 100 例、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 25 例、種痘様水疱症 15 例、蚊刺過敏症 10 例）としている。レジストリの構築にあたっては、各関連学会と十分な連携を取ることとする。また、患者の会の代表者も研究協力者に迎え、患者目線に立った運用も心掛ける。

### 3) バイオバンクの設立

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

#### （倫理面への配慮）

研究は、臨床研究に関する倫理指針を遵守し、また、「ヘルシンキ宣言（2000 年改訂）」の趣旨を尊重し、医の倫理に十分配慮

して行う。本疾患の中央診断に際し、一部保険未収載の手技・検査法を実施・評価するが、既に実施施設において、倫理委員会の承認を得ている。

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

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

## C. 研究結果

### 1) 中央診断体制の維持

感染細胞同定（名古屋大学および成育医療研究センター）、病理診断（久留米大学）にて中央診断を実施し、慢性活動性 EBV 感染症を 62 例、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症患者を 30 例、種痘様水疱症患者を 10 例、蚊刺過敏症患者を 8 例、併せて 110 例の新規診断例の診療に役立てた。

### 2) レジストリの運用

前年度構築した疾患レジストリを、引き続き成育医療センターおよび関連施設で運用し、慢性活動性 EBV 感染症を 53 例、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症患者を 26 例、種痘様水疱症患者を 4 例、蚊刺過敏症患者を 12 例、計 95 例を新たに登録した。前年度の登録例と併せ、慢性活動性 EBV 感染症を 77 例、EB ウイルス関連血球貪

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

### 3) バイオバンクの構築

疾患レジストリにリンクして、患者検体を収集し成育医療研究センターにて保存するバイオバンクのシステムを構築し、倫理委員会承認を受けた。平成 31 年 1 月より、レジストリを本運用するとともに、検体の収集を開始した。

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

### 4) 診療ガイドラインの周知活動

平成 28 年に刊行した診療ガイドライン（慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン 2016；日本小児感染症学会監修）を、日本小児感染症学会、Minds（日本医療機能評価機構）および本研究班の HP にて無料公開している。

また、診療ガイドライン改正に向けて必要な重症度分類制定のための情報を収集し、本年度 2 回開催した班会議において討議した。これらの成果の一部を研究代表者が編者となり、また主たる分担研究者が執筆者となり英文書籍として発表した。この英文書籍は eBook となり、無料で全世界に公開されている。

### 5) 患者会との連携活動

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

### 6) AMED 研究班との連携活動

平成 29 年度採択された難治性疾患実用化研究事業 宮野班と連携し、次世代シーケンサーを用いた病態解明研究を継続し、その成果を国内外の学会で紹介した。

平成 30 年度採択された希少難治性疾患に対する「画期的な医薬品医療機器等の実用化に関する研究」新井班と連携し、「慢性活動性 EB ウイルス感染症を対象とした JAK1/2 阻害剤ルキソリチニブの医師主導治験」の研究母体を提供した。

## D. 考察

慢性活動性 EB ウイルス感染症、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の 4 疾患は東アジアを中心に発症するため、我が国が率先して研究推進する意義がある。

本研究班では、4 疾患に対する登録制度（疾患レジストリ）を確立し、診療実態の把握・治療成績・長期予後に関する横断・前向き疫学調査を行うことを目的としている。さらに、レジストリと一体化したバイオバンクを設立する。以上により、次期ガイドライン改定のための診療情報を集積するとともに、病態研究や体外診断薬/新規治療薬開発に対する医師主導治験などの受け皿となる体制を確立できる。疾患レジストリおよびバイオバンクを確立できれば、本疾患群の実態解明、疾患予後改善、患者の生活の質改善につながる。これは、国民の健康福祉の観点からも極めて意義深く、本研究は厚生労働行政の基盤となる。

3 か年計画の 3 年目にあたる平成 31 年度は、第 2 年次に本運用を開始したレジストリにより患者集積を行った。診療ガイドラインに基づいて確定診断した症例を登録し、診療情報を成育医療研究センター内の臨床研究開発センター（小林徹）でデータベ

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

疾患レジストリにリンクして、患者検体を収集し成育医療研究センターにて保存するバイオバンクのシステムを構築し、検体の収集を行った。当初の目標にほぼ近い検体数を集積できたと考えている。

## E. 結論

慢性活動性 EB ウイルス感染症と類縁疾患に対する疾患レジストリとバイオバンクの確立を目的とし、研究を進めた。第3年目にあたる平成31年（令和元年）は、成育医療研究センターに事務局をおく登録システムの運用を継続し、患者の登録。検体の集積を行った。疾患レジストリおよびバイオバンクは、診療ガイドラインの改訂・病態解明研究を通して、本疾患群の実態解明、疾患予後改善、患者の生活の質改善につながると考えられる。

## F. 健康危険情報

特になし。

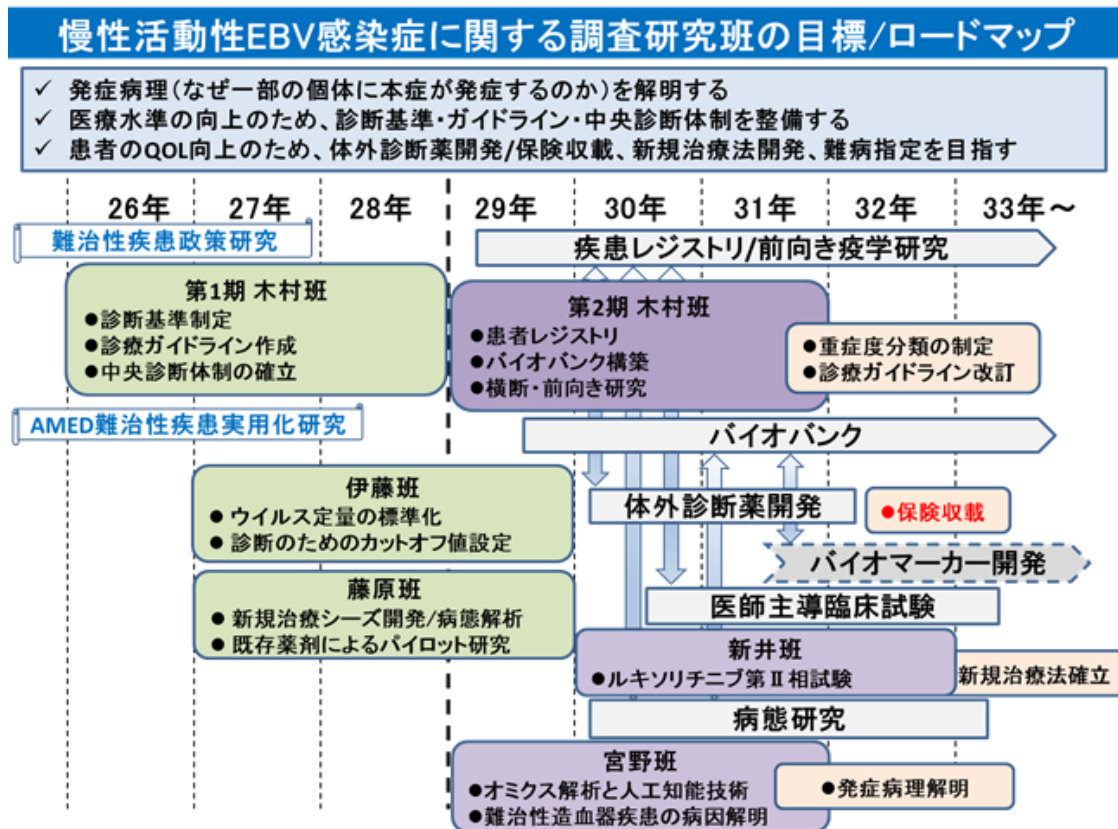
## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Watanabe T, Sato Y, Masud HMA, Takayama M, Matsuda H, Hara Y, Yanagi Y, Yoshida M, Goshima F, Murata T, **Kimura H**. Antitumor activity of CDK inhibitor alsterpaullone in Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Cancer Sci*. 2020 Jan;111(1):279-287.
- 2) Masud HMA, Yanagi Y, Watanabe T, Sato Y, **Kimura H**, Murata T. Epstein-Barr Virus BBRF2 Is Required for Acquisition of Maximal Infectivity. *Microorganisms* 2019 Dec 16;7(12). pii: E705.
- 3) Iemura T, Kondo T, Hishizawa M, Yamashita K, **Kimura H**, Takaori-Kondo A. NK-cell post-transplant lymphoproliferative disease with chronic active Epstein-Barr virus infection-like clinical findings. *Int J Infect Dis*. 2019 Nov;88:31-33.
- 4) Kawada JI, Kamiya Y, Sawada A, Iwatsuki K, Izutsu K, Torii Y, **Kimura H**, Ito Y. Viral DNA loads in various blood components of patients with Epstein-Barr virus-positive-T/NK cell lymphoproliferative diseases. *J Infect Dis*. 2019 Sep 13;220(8):1307-1311.
- 5) Fujiwara S, **Kimura H**. Editorial: Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases. *Frontiers Pediatr*. 2019 Jul 10;7:285.
- 6) Masud HMA, Watanabe T, Sato Y, Goshima F, **Kimura H**, Murata T. The BOLF1 Gene is Necessary for Effective Epstein-Barr Viral Infectivity. *Virology*. 2019 May;531:114-125.
- 7) Sato Y, Watanabe T, Suzuki C, Abe Y, Masud HMA, Inagaki T, Yoshida M, Suzuki T, Goshima F, Adachi J, Tomonaga T, Murata T, **Kimura H**. S-Like-Phase Cyclin-Dependent Kinases Stabilize the Epstein-Barr Virus BDLF4 Protein To Temporally Control Late Gene Transcription. *J Virol*. 2019 Apr 3;93(8). pii: e01707-18.
- 8) Fujiwara S, **Kimura H**, eds. (2019). Epstein-Barr Virus-associated T/NK-cell Lymphoproliferative Diseases. Lausanne: Frontiers Media. ISBN 978-2-88963-032-5
- 9) 木村 宏、奥野友介. EBウイルスとリンパ腫原性. *ウイルス* 69: 13-22, 2019
- 10) 河本 啓介, 三好 寛明, 瀬戸 加大, 木村 宏, 大島 孝一. 成人発症の慢性活動性 EBウイルス感染症の臨床的特徴. *臨床血液* 60 : 944-952. 2019

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

流れ図



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

冠動脈瘤・心嚢液貯留を認めた慢性活動性 EB ウイルス感染症例

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 鳥居 ゆか 名古屋大学大学院医学系研究科 医員

**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。診断基準に基づく疾患群であるため、非典型例の診断には、EB ウイルス感染細胞の同定が有用である。その一例として、稀な合併症を有した慢性活動性 EB ウイルス感染症例を紹介する。

**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 2016 年に発表され、EB ウイルス感染細胞の解析が診断項目に加えられた。EB ウイルス感染細胞の同定は、蛍光抗体法、免疫組織染色、またはマグネットビーズ法などによる各種マーカー陽性細胞解析 (B 細胞、T 細胞、NK 細胞などを標識) と EBNA、EBER あるいは EB ウイルス DNA 検出などを組み合わせて行う。解析可能な施設は限られるが、本症を疑った場合には、EB ウイルス感染細胞の解析を試みることは大切である。EBV 感染細胞の種類の違いによる予後の差異も報告されている。

**B. 研究方法**

【症例】8 歳女児、主訴は不明熱、皮疹。現病歴は、数年前から月に 2 回ほど一過性に 38°C 台の発熱があったが、X 年 12 月下旬から顔に赤みの無い丘疹が出現その後次第に背中、下肢、上肢、胸腹部の順に範囲が拡大した。X+1 年 1 月 18 日にインフルエンザに罹患、数日で解熱したが、皮疹は増悪した。2 月 9 日以降、39°C 程度の発熱が続き、2 月 16 日から入院加療。その後も、解熱せず、前医へ転院。精査で、冠動脈および下大動脈の拡張、鑑別診断の目的で EBV DNA を測定したところ、 $4.3 \times 10^6$  copies/mL であった。その後、心嚢水の貯留が増悪し、当院へ搬送された。WBC 2600 / $\mu$ l、Hb 9.9g/dL、PLT 13.1 万/ $\mu$ l、CRP 0.35、フェリチン 945 ng/ml、可溶性 IL-2 レセプター 1470 U/mL。心臓エコー上、左冠動脈主幹部、分岐部、左前下行枝、回旋枝、右冠動脈近位に著明な拡張、全周性心嚢液が認められた。全血中の EBV ウイルス量は  $5.1 \times 10^6$  copies/mL、マグネットビーズ法による解析では、CD4 陽性細胞分画、CD8 陽性

細胞分画、CD19 陽性細胞分画、CD56 陽性細胞分画のすべてで EBV DNA が多量に認められ、特定の細胞分画を明確に特定することはできなかった。一方、回収された各細胞分画全体の DNA 量は、CD4 陽性分画で有意に多く、CD4 陽性の EBV 感染細胞が優位になっていることが示唆された。

### C. 研究結果

EBV 感染細胞を特定する目的で、フローサイトメトリーを応用した感染細胞の同定を試みた。図に示すとおり、単核球全体の 60% が EBER 陽性であり、細胞表面マーカーの同時染色から、EBV が主に CD4 陽性 T 細胞がに感染していることが示された。CAEBV 診断基準により、CAEBV と診断された。

(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。

### D. 考察

CAEBV は、EBV 感染による幅広い病態を示す疾患であり、確定診断に苦慮する場合もある。特に感染細胞同定は、複数の手法があり、それぞれに長所・短所がある。本症例では、血液中の EBV DNA が多量であり、感染している細胞分画がマグネットビーズでは十分に単離できなかった可能性が考えられたが、フルーサイトメトリーを応用した解析により、感染細胞を特定した(図)。

### E. 結論

CAEBV 診断において、特に非典型例では、EBV 感染細胞の同定が重要であることが示された。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Takeuchi S, Kawada J, Horiba K, Okuno Y, Okumura T, Suzuki T, Torii Y, Kawabe S, Wada S, Ikeyama T, Ito Y. Metagenomic analysis using next-generation sequencing of pathogens in bronchoalveolar lavage fluid from pediatric patients with respiratory failure. *Sci Rep* 9(1):12909, 2019.
2. Kawada J, 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-Cell/Natural Killer Cell Lymphoproliferative Diseases. *J Infect Dis* 220(8):1307-11, 2019.

#### 2. 学会発表

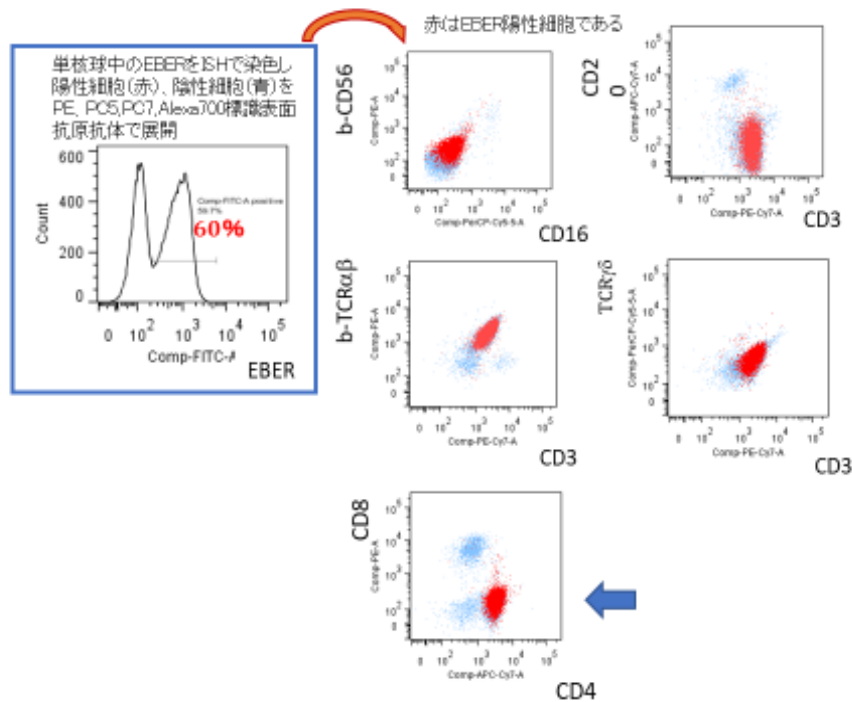
1. 武内俊、川田潤一、堀場千尋、奥野友介、鈴木高子、鳥居ゆか、河邊慎司、和田翔、池山貴也、伊藤嘉規、次世代シーケンス法による小児呼吸不全患者の気管支肺胞洗浄液からの病原微生物の網羅的検出、第 51 回日本小児感染症学会、北海道旭川、2019. 10. 26-27
2. 堀場千尋、鳥居ゆか、原雄一郎、嶋田繭子、鈴木高子、武内俊、奥村俊彦、川田潤一、村松秀城、高橋義行、荻朋男、伊藤嘉規、小児発熱性好中球減少症における次世代シーケンス病原微生物診断、第 51 回日本小児感染症学会、北海道旭川、2019. 10. 26-27
3. 川田潤一、神谷泰子、鳥居ゆか、奥村俊彦、武内俊、鈴木高子、木村博、伊藤嘉規、慢性活動性 EB ウイルス感染症における血液分画中のウイルス DNA 量の診断的意義、第 33 回ヘルペスウイルス研究会、沖縄県那覇市、2019. 6. 20-22

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. 伊藤嘉規, Microbiological diagnosis, 第93回日本感染症学会総会・学術講演会、愛知県名古屋市、2019.4.4

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) EBV感染細胞の解析



(名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学・木村宏先生による解析)



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：和田泰三 金沢大学医薬保健研究域医学系 教授

**研究要旨**

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を作成するにあたっては、個々の疾患の病態を理解することが重要である。本研究では、蚊刺過敏症および種痘様水疱症における皮疹の特徴を明らかにする目的で、水疱内容液の解析を行った。それぞれの水疱内には、EBV 感染細胞と思われる、活性化した NK 細胞と  $\gamma\delta$ T 細胞が多数含まれていた。水疱内容液の TNF- $\alpha$  の濃度は通常の蚊アレルギーと比べ、著しい高値を示した。以上より、蚊刺過敏症と種痘様水疱症では、EBV 感染細胞が皮疹部に浸潤し、強い炎症が惹起され、特徴的な皮疹が形成されるものと考えられた。また水疱内容液を解析することで蚊刺過敏症および種痘様水疱症の早期診断に結びつく可能性が示唆された。

**A. 研究目的**

慢性活動性 EBV 感染症は、EBV 感染に伴う炎症が持続的に引き起こされる原因不明の難病である。一部の患者では蚊刺過敏症や種痘様水疱症という皮膚症状を合併する。これらの特徴的な皮疹が引き起こされる機序は完全には解明されていない。本研究では、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、水疱内容液の細胞とサイトカインを解析し、慢性活動性 EBV 感染症の病態を検討した。

**B. 研究方法**

蚊刺過敏症 2 例と種痘様水疱症 1 例を対象とした。末梢血の EBV コピー数は、いずれの症例も上昇していた ( $2.8 \times 10^4 \sim 1.3 \times 10^6$  コピー/ $10^6$  WBC)。EBV 感染細胞は、蚊刺過敏症では NK 細胞、種痘様水疱症では  $\gamma\delta$ T 細胞であった。皮疹部より水疱内容液を採

取し、含まれる細胞の同定と HLA-DR 発現を指標とした活性化状態をフローサイトメトリーにより評価した。また ELISA 法にて水疱内容液の TNF- $\alpha$  濃度を定量した。

**C. 研究結果**

蚊刺過敏症および種痘様水疱症の末梢血では、HLA-DR を発現した、活性化 NK 細胞、活性化  $\gamma\delta$ T 細胞がそれぞれ著増しており、EBV 感染細胞の増殖と活性化を反映していると考えられた (図 1)。

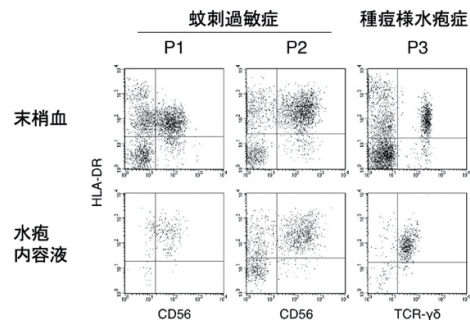


図 1：末梢血および水疱のフローサイトメトリー解析

水疱内容液は健常対照が得られないため、通常の蚊アレルギー患者のものを対照として使用した。表1のように、通常の蚊アレルギーの水疱中には、CD203cを発現するマスト細胞もしくは好塩基球が多数認められた。一方、蚊刺過敏症ではNK細胞が増加し、種痘様水疱症では $\gamma\delta$ T細胞が増加していた。それらは末梢血と同様に強くHLA-DRを発現し活性化されていた(図1)。

	通常の蚊アレルギー (n=3)	CAEBV		
		蚊刺過敏症		種痘様水疱症
		P1	P2	P3
CD203c <sup>+</sup> 細胞	62.9±17.8	5.5	5.6	4.5
$\gamma\delta$ <sup>+</sup> T細胞	2.5±1.4	NA	NA	84.8
CD3 <sup>+</sup> T細胞	15.6±5.5	11.5	30.6	89.1
CD4 <sup>+</sup> T細胞	11.5±5.5	NA	29.8	2.3
CD8 <sup>+</sup> T細胞	7.4±7.2	NA	2.0	5.2
CD56 <sup>+</sup> NK細胞	7.2±2.8	66.8	52.9	1.2

NA, not available

表1：水疱内容中の細胞成分

水疱内容液中のTNF- $\alpha$ の濃度は通常の蚊アレルギーに比べ著しい高値を示した(図2)。

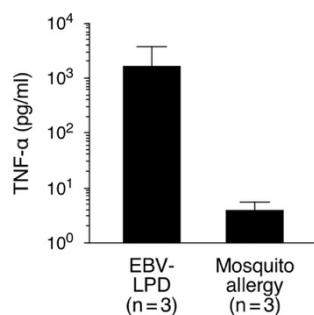


図2：水疱内容液のTNF- $\alpha$

#### D. 考察

蚊刺過敏症や種痘様水疱症を合併する慢性活動性EBV感染症における水疱内容液はこれまでほとんど解析されてこなかった。本研究により、水疱内にはEBV感染細胞と思われる細胞が多数浸潤していること、水

疱内容液中のTNF- $\alpha$ 値が著しい高値を示すことが初めて明らかにされた。これらのことが、皮膚の強い局所反応に関連していると考えられた。

#### E. 結論

蚊刺過敏症や種痘様水疱症における水疱内容液の解析は、皮疹部の炎症病態の評価に有用であると考えられた。さらに水疱内容液の細胞解析を行うことで迅速で簡便な診断に結びつく可能性が示唆された。

#### G. 研究発表

特になし

#### 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) の類縁疾患である種痘様水疱症 (HV) と蚊刺過敏症 (HMB) (新 WHO 分類の重症蚊刺アレルギー: SMBA) の集積データおよび保存検体を用いて、1) EBV DNA 量を全血、血球、血漿で測定する臨床的意義、2) HV に特徴的な大顆粒リンパ球 (LGL) の免疫形質と、3) 流血中  $\gamma$   $\delta$  T 細胞クローンの T 細胞受容体レパトア解析結果を検証した。これらのデータをもとに HV に関する国際会議にて、4) 「皮膚型 CAEBV」に包含される HV と HMB/SMBA の疾患および用語定義を明確にした。また、長期にわたる生命予後解析の結果、5) 古典型 HV はその診断基準を満たしている限りは予後良好であり、積極的治療介入は不要であることを確認した。これらのデータを診断基準、重症度分類と診療ガイドライン改訂に反映し、医療従事者および患者への啓発が今後の課題と思われる。

研究協力者

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

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。

2) リンパ球の免疫形質の解析

本疾患群の病型決定に深く関与する EBV 感染リンパ球サブセットの免疫形質解析を進める (倫理委員会: 岡山大学 No. 287, 2014)。

3) TCR レパトア解析と変異解析

TCR レパトア解析を用いたクローン解析と、多施設共同研究プロジェクトに参加して、オミクス解析に必要な生体試料の提供を行い、病態と新医療開発を推進する (倫理委員会: 岡山大学 ゲノム 285, 2017)

4) 疾患概念と用語のコンセンサス

皮膚型 CAEBV (HV と HMB/SMBA) に関する国際シンポジウムに参加し、疾患・用語定義を行い、医療関係者および患者と情報共有する。

5) 予後解析と危険因子

**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) の疾患レジストリと生体試料を用いて、1) EBV DNA 量を全血、血球、血漿で測定する臨床的意義を明らかにし、2) 病態に関わるリンパ球の免疫形質の解析と、3) T 細胞受容体 (TCR) レパトア解析を実施する。その結果を国内外へ情報発信して、4) 疾患概念と用語についてのコンセンサスを得る。用語の新定義に基づいて、5) 各病型の予後解析と危険因子を検証して、診断基準、重症度分類と診療ガイドライン改訂に反映する。

**B. 研究方法**

1) EBV DNA 定量の臨床的意義

当施設の HV と HMB/SMBA 患者の臨床データ集積・レジストリデータを用いて、前向き及び後ろ向きコホート調査を実施する（倫理委員会：岡山大学 No. 419, 2011）。

## C. 研究結果

### 1) 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。患者末梢血球の cellular EBV DNA 量は、血液学的検査や患者の皮膚症状の重症度や生命予後と有意な相関を認めなかった。一方、血漿 cell-free EBV DNA 量は、血清 LDH と相関し、血小板数と逆相関した。血漿 cell-free EBV DNA 量が著増 (sHV: 50000 copies/ml, HMB: 28600 copies/ml) を示した 2 例は、血球貪食症候群を合併した。

### 2) リンパ球免疫形質の解析

小児光線過敏症である古典型 HV (15 例) は全例が  $\gamma\delta T$  細胞優位型（リンパ球の  $>5\%$ ）であり、HMB/SMBA (10 例) は全例が NK 細胞優位（リンパ球の  $>30\%$ ）であった。発熱、肝障害、リンパ節腫大を伴う全身型 HV は、 $\gamma\delta T$  細胞優位型と  $\alpha\beta T$  細胞優位型がみられた。

HV にみられる異常リンパ球表面形質に関して、既存フローサイトメトリ結果を再度解析した。その結果、EBV 感染分画と思われる LGL は T 細胞マーカーとともに CD16, CD56 の NK 細胞抗原を共発現することが判明した。

### 3) TCR レパトア解析と変異解析

保存試料を用いて HV に関連する T 細胞の解析を進めた。健常者末梢血の major な分画は、V $\delta$ 2/V $\gamma$ 9 型  $\gamma\delta T$  細胞であったが、全身型 HV 患者 2 例の  $\gamma\delta T$  細胞には、上皮型  $\gamma\delta T$  細胞である V $\delta$ 1 陽性リンパ球が流血中に優位にみられた。

### 4) 疾患概念と用語のコンセンサス

HV に特化した国際シンポジウム j (Madison, US, 2018 年 7 月 28 日) に招待され、海外の研究者と「皮膚型 CAEBV」のとしての HV、HMB/SMBA の新知見を発表し、意見交換を行った。その会議要旨を取りまとめて、今年度、会議レポートとして学術誌に発表した。

### 5) 予後解析と危険因子

HV (20 例) と HMB (10 例) を 4 型（古典的 HV、全身性 HV、HMB、HMB+HV）に分類し、生命予後解析を行った。その結果、古典的 HV (15 例) の予後は良好であった (100% 生存)。全身性 HV 患者群では、 $\gamma\delta T$  細胞優位型の予後は良好であるが、 $\alpha\beta T$  細胞クローン優位型 (5 例) 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。HMB 患者 (NK 細胞優位: 10 例) は、古典型および全身型種痘様水疱症の中間の生命予後であった。古典的 HV 患者 ( $\gamma\delta T$  細胞型) 15 例には死亡例はなかったが、2 例は全身型 CAEBV へ移行した。すなわち、古典的 HV の診断基準を満たす症例では積極的な治療は必要としない。しかし、経過中に重症型に移行する例があることに注意が必要である。

## D. 考察

研究班の方針として、成育医療センターを拠点に、統一された登録フォーマットを用いた疾患リポジトリと試料の集約化が始められた。われわれも新規症例のデータ・試料を提出できるように倫理委員会等の手順を整備している。既存データおよび試料については、当面、自施設で管理し、共同研究プロジェクト毎に対応を考えたい。

疾患リポジトリと生体試料をもとにいくつかの新知見が得られた。各病型の生命予後解析から、古典型 HV（ほとんどが  $\gamma\delta T$  細胞型）の予後は良好であることが検証された。すなわち、皮膚型 CAEBV のうちで、

古典型 HV は治療介入を必要としないことを示しており、HV の重症度分類に科学的根拠を与えた。また、危険予後因子として、BZLF1 発現や、 $\gamma$   $\delta$  T 細胞以外のリンパ球優位型であることや、著明な血漿 cell-free DNA 量と血球貪食症候群の関連が明らかになった。診断基準および重症度分類改訂時には、これらの事実が反映されるものと期待される。

#### E. 結論

疾患リポジトリと生体試料の利活用が稼働し、他の研究グループとの共同研究によって、高い学術レベルの病態解析が進行中である。学会・論文発表、診断基準改訂や啓発活動と並行して、CAEBV および関連疾患の診療拠点の整備・継続が必要と思われる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Cohen JI, Iwatsuki K, Ko YH, et al. Epstein-Barr virus NK and T cell lymphoproliferative disease: report of a 2018 international meeting, Leukemia and Lymphoma, e-pub, 2019; doi: 10.1080/10428194.2019.1699080
2. Iwatsuki K, Miyake T, Hirai Y, Yamamoto T. Hydroa vacciniforme: a distinctive form of Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoproliferative disorders (review). Eur J Dermatol; 2019; 29: 21-28.

##### 2. 学会発表

1. Hirai Y, Miyake T, Nakagawa Y Iwatsuki K et al. Restricted and unusual usage of TCR gamma/delta chains in systemic hydroa vacciniforme. The 44<sup>th</sup> Annual

Meeting of Japanese Society for Investigative Dermatology, 8-10 Nov. 2019, Aomori

2. Iwatsuki K, Takahashi T, Hirai Y, Miyake T, Nakagawa Y, Tanimoto S, Morizane S. Coexpression of TCR/CD3 complex and natural killer cell markers, CD16 and/or CD56, by Epstein-Barr virus-infected T-cells in hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorders. 49<sup>th</sup> Annual Meeting of ESDR, Bordeaux, Sep. 18-21, 2019.

#### 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 (難治性疾患政策研究事業)  
分担研究報告書

EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症の疫学調査・患者登録・診療ガイドラインの改訂に関する研究

CAEBV に対する造血細胞移植法の検討 ～HLH との対比から～

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 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 助教講師  
白石 暁 同 助教  
江口 克秀 同 助教

**研究要旨：**

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) は発症時および経過中に血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) をしばしば伴う。唯一の根治療法は同種造血細胞移植だが、移植時期の決定が難しい。患者の主たる感染細胞を同定し、臨床経過と EBV-DNA 量の推移から治療方針を決定した。CAEBV の病型は、B 細胞型 1 例、CD8 陽性 T 細胞型 2 例および NK 細胞型 1 例であった。B 細胞型の患者は、家族性血球貪食症候群 3 型を背景に発症し、化学療法による病勢制御後に造血細胞移植を行った。移植後 EBV-DNA 量は感度未満で経過良好である。他 3 例は cyclosporin および prednisolone により病勢制御を行った。CD8 陽性 T 細胞型の 2 例は造血細胞移植を予定している。感染細胞の同定と原発性免疫不全症責任遺伝子の探索を同時に行い、臨床症状と EBV-DNA 量の推移から病勢を判断して治療選択を決定することが重要である。

**A. 研究目的**

血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) は慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) の初発症状あるい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 細胞リンパ増殖性疾患に分類される。唯一の根治療法は造血細胞移植だが、臨床経過が多様で、移植時期の決定が難しい。CAEBV 患者の治療選択における感染細胞同定と遺伝子解析の意義について検討した。

**B. 研究方法**

九州大学で新規診断された CAEBV 患者を対象とした。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 法により定量した。解析の一部は、成育医療センター 今留謙一先生、

京都大学 八角高裕先生のご協力を得た。主たる感染細胞、EBV-DNA 量の推移および臨床経過から治療方針を決定した。

(倫理面への配慮)

遺伝性 HLH を含む遺伝子解析は倫理委員会の承認をうけ、対象患者とその家族に同意書を取得して行った。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) B 細胞型**

20 歳女性。発熱、肝脾腫、汎血球減少および肝逸脱酵素上昇を認めた。EBV-DNA 量は血球で 350 copies/ $\mu$ gDNA、血漿では感度未満で、主たる感染細胞は B 細胞だった。EBV-HLH と診断し、rituximab (RTX)、cyclosporin (CyA) と prednisolone (PSL) を用いて加療した。治療の初期反応性は良好だったが、血球成分中の EBV-DNA 量は陽性が持続し、再燃を繰り返した。NK 細胞傷害

活性が低下しており、遺伝性 HLH の遺伝子パネル解析で、*UNC13D* 遺伝子に複合ヘテロ接合変異 (c.1240C>T, p.Arg414Cys/c.1596+1G>C) を同定し、蛋白発現低下と脱顆粒機能欠損を確認し、late-onset FHL3 と診断した。23 歳時に HLH-2004 プロトコルに準じて etoposide および dexamethasone (DEX) pulse による維持療法を計 6 週間行い、根治療法として非血縁者間骨髄移植を行った。完全キメラを達成し、移植後 EBV-DNA 量は血球・血漿成分いずれも感度未満となって経過良好である。

## 2) CD8 陽性 T 細胞型

18 歳女性。発熱、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇を認め、EBV 抗体価 (FA 法) は初感染パターンで伝染性単核球症として経過をみられた。発熱は遷延し、汎血球減少、フェリチン高値および可溶性 IL-2 受容体高値を伴い、HLH へ進展した。EBV-DNA 量は血球で  $1.9 \times 10^5$  copies/ $\mu$ gDNA、血漿で  $5.6 \times 10^4$  copies/mL、感染細胞は CD8 陽性 T 細胞であった。Southern blotting 法で EBV 単クローン増殖を認め、CAEBV (CD8 型) と診断した。CyA/PSL 内服で一時的に解熱したが再燃し、mPSL pulse 療法を併用して臨床症状は改善した。EBV-DNA 量は血漿で感度以下となったが、血球では高値が持続し、根治療法の非血縁者間骨髄移植を計画中である。

20 歳女性。不明熱があり、末梢血中に異型リンパ球を認め伝染性単核球症として観察された。EBV 抗体価 (FA 法) は既感染パターンであった。汎血球減少、肝逸脱酵素上昇、フェリチン高値と可溶性 IL-2 受容体高値から、HLH と診断した。EBV-DNA 量は血球で  $1.4 \times 10^5$  copies/ $\mu$ gDNA、血漿で  $1.2 \times 10^6$  copies/mL、感染細胞は CD8 陽性 T 細胞であった。V $\beta$ 3 陽性細胞の増加と Southern blotting 法による EBV 単クローン増殖を認め、CAEBV (CD8 型) と診断した。CyA/DEX/PSL で加療したところ臨床症状は改善し、EBV-DNA 量は血漿で感度以下となったが、血球では高値が持続している。経過をみながら根治療法としての非血縁者間骨髄移植の時期を検討中である。

## 3) NK 細胞型

20 歳男性。4 歳時に前縦隔原発 T 細胞型

リンパ芽球性リンパ腫を発症し、化学療法抵抗性のため骨髄破壊的前処置を用いた臍帯血移植を施行され寛解を維持していた。20 歳時より発熱を繰り返し、血小板減少および肝逸脱酵素上昇を認めた。HBs 抗原および HBV-DNA 陽性、慢性 B 型肝炎と診断された。EBV-DNA 量も上昇し、血球で  $6.3 \times 10^4$  copies/ $\mu$ gDNA、血漿で感度未満、感染細胞は NK 細胞であった。Southern blotting 法で EBV 単クローン増殖を認め、CAEBV (NK 型) と診断した。HLH を繰り返し、CyA/PSL により病勢制御を行った。幼少期の大量化学療法・放射線治療に伴う臓器障害および慢性 B 型肝炎の併発から化学療法および造血細胞移植に伴う治療関連毒性発症リスクが高いと判断し、免疫抑制療法を中心に経過観察中である。

## D. 考察

EBV-HLH の反復を契機に診断した成人発症の FHL3 を経験した。B 細胞が感染細胞の場合は EBV に易感染性をきたす原発性免疫不全症の基礎疾患を探索する必要がある。

CD8 陽性 T 細胞型の CAEBV では初感染に伴う EBV-HLH との鑑別が重要である。EBV 抗体価および EBV-DNA 量の推移に加え、V $\beta$  レパトア解析、Southern blotting 法による EBV または TCR/BCR の clonality 解析から総合的に判断する。CAEBV の根治療法は基本的に待機的造血細胞移植だが、HLH の急性増悪リスクに注意する。

NK 細胞型は蚊刺過敏症を伴い緩徐な経過をとるものも多いが、発症時や経過中に HLH の急性増悪をみることがある。造血細胞移植後の NK 型 EBV-LPD はまれである。本症例のように多臓器障害を伴う患者には、Cytotoxic agent を中心とした化学療法以外の分子標的治療薬などを用いた病勢制御法の開発が望まれる。稀少例の蓄積から病態に応じた至適治療の研究を継続する。

## E. 結論

CAEBV は軽微な症状から HLH まで重症度の幅が広い。感染細胞同定、EBV-DNA 量のモニタリングに、宿主の遺伝的素因の検索を行い、経過から総合的に治療選択を行う。本研究により、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. Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Kanno S, Kaku N, Inoue H, Motomura Y, Ochiai M, Sakai Y, Nakayama M, Ohara O, Ohga S. Prognostic factors for survival of herpes simplex virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol.* 2020 Jan;111(1):131-136.
2. Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Sonoda M, Azuma Y, Yamamoto H, Imadome KI, Ohga S. Systemic Epstein-Barr Virus-Positive T/NK Lymphoproliferative Diseases With SH2D1A/XIAP Hypomorphic Gene Variants. *Front Pediatr.* 2019 May 21;7:183.
3. Yanagaisawa R, Matsuda K, Ohga S, Kanegane H, Morimoto A, Saito AM, Horibe K, Ishii E, Nakazawa Y: Factors predicting the recurrence of pediatric Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis after treatment under the HLH-2004 protocol. *Int J Hematol.* 2019 May;109(5):612-617.
4. 園田 素史、石村 匡崇、市山 正子、藤吉 順子、井上 普介、落合 正行、大賀 正一：新生児単純ヘルペスウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (HSV-HLH). *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 28(2): 63-70, 2019

### 2. 学会発表

1. Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Sonoda M, Azuma Y, Yamamoto H, Imadome KI, Ohga S: Epstein-Barr virus related Hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active Epstein-Barr virus infection with SH2D1A/XIAP Hypomorphic gene variants. The 15th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR) Indonesia Manado 2019.9.9-112.
2. Eguchi K: Systemic EBV-positive T/NK

lymphoproliferative diseases with SH2D1A/XIAP hypomorphic gene variants. SH2D1A/XIAP 遺伝子の hypomorphic variant を伴う EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患. The 81st Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2019.10.13 東京

3. 江口克秀、石村匡崇、白石暁、幸伏寛和、長谷川一太、矢田裕太郎、園田素史、古賀友紀、大賀正一. 非腫瘍性疾患に対する造血細胞移植～九州大学小児科での10年間の検討～ 第61回日本小児血液・がん学会 2019.11.16 広島

## 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。



## 作成上の留意

1. 「A. 研究目的」について
  - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
  - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
  - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)、遺伝子治療等臨床研究に関する指針(平成27年厚生労働省告示第344号)、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(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
  - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. 「F. 健康危険情報」について
  - ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。
5. その他
  - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
  - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト  
 (年月の新しいもの→古いもの へと順に記載下さい)

## 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
なし							

## 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
Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Kanno S, Kaku N, Inoue H, Motomura Y, Ochiai M, Sakai Y, Nakayama M, Ohara O, <u>Ohga S.</u>	Prognostic factors for survival of herpes simplex virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis.	Int J Hematol.	111(1)	131-139	2020 Jan
Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Sonoda M, Azuma Y, Yamamoto H, Imadome KI, <u>Ohga S.</u>	Systemic Epstein-Barr Virus-Positive T/NK Lymphoproliferative Diseases With SH2D1A/XIAP Hypomorphic Gene Variants.	Front Pediatr.	21(7)	183	2019 May
Yanagaisawa R, Matsuda K, <u>Ohga S.</u> , Kanegane H, Morimoto A, Saito AM, Horibe K, Ishii E, Nakazawa Y:	Factors predicting the recurrence of pediatric Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis after treatment under the HLH-2004 protocol.	Int J Hematol.	109(5)	612-617	2019 May
園田素史、石村匡崇、市山正子、藤吉順子、井上普介、落合正行、 <u>大賀正一</u>	新生児単純ヘルペスウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (HSV-HLH).	日本産婦人科・新生児血液学会誌	28(2)	63-70	2019

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)  
分担研究報告書

慢性活動性 EBV 感染症に関する研究

研究分担者 氏名 大島孝一 所属 久留米大学 職名 教授

**研究要旨**

平成 31 年 4 月号 (37 巻 4 号 336-343) 病理と臨床、リンパ腫 update II に、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。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ことを、強調し、一般病理医へ注意喚起を行なった。

**A. 研究目的**

一般病理医の理解として、慢性活動性 EBV 感染症は、まだ、感染症としての位置づけをされている部分があり、腫瘍、もしくは前腫瘍状態であることであることを、強調し、注意喚起を行なった。

**B. 研究方法**

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

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言に従って研究を実施した。今回は、研究ではなく、注意喚起の総説であり、個人が特定できないように、配慮を行なった。

**C. 研究結果**

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)

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 <sup>a</sup>	
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
<sup>a</sup> Includes aggressive NK cell leukemia in children. The proliferating cells are polyclonal, oligoclonal, or monoclonal T/NK cells	

## E. 結論

CAEBV は感染症ではなく、いわゆる腫瘍、もしくは前腫瘍状態であることである。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。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り、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

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 梅野毅史、中田路子、大島孝一. 慢性活動性 EBV 感染症. 病理と臨床 37(4) 336-343, 2019
2. Nguyen TB, Sakata-Yanagimoto M, Fujisawa M, Tanzima Nuhut S, Miyoshi H, Nannya Y, Hashimoto K, Fukumoto K, Bernard OA, Kiyoki Y, Ishitsuka K, Momose H, Sukegawa S, Shinagawa A, Suyama T, Sato Y, Nishikii H, Obara N, Kusakabe M, Yanagimoto S, Ogawa S, Ohshima K, Chiba S. Dasatinib is an effective treatment for angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Cancer Res. 2020 Feb 27. pii: canres.2787.2019. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2787. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32107212.
3. Suzuki T, Miyoshi H, Shimono J, Kawamoto K, Arakawa F, Furuta T, Yamada K, Yanagida E, Takeuchi M, Seto M, Sone H, Takizawa J, Ohshima K. Clinicopathological analysis of splenic red pulp low-grade B-cell lymphoma. Pathol Int. 2020 Feb 12. doi: 10.1111/pin.12909. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32052529.
4. Narazaki T, Shiratsuchi M, Matsushima T, Tsuda M, Tsukamoto Y, Muta H, Masuda T, Kimura D, Takamatsu A, Yamamoto H, Oda Y, Miyoshi H, Ohshima K, Matsuda Y, Sakamoto R, Nakashima Y, Ogawa Y. Clinico-pathological

- characteristics of primary adrenal lymphomas - potential efficacy of autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2020 Feb 10;1-3. doi: 10.1080/10428194.2020.1725507. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32037931.
5. Muta H, Sugita Y, Furuta T, Shiimura Y, Ohshima K, Nakashima K, Sato K, Morioka M, Abe H, Nozawa T, Fujii Y, Kakita A. Expression of the ghrelin/growth hormone secretagogue receptor axis and its functional role in promoting tumor growth in primary central nervous system lymphomas. *Neuropathology*. 2020 Jan 10. doi: 10.1111/neup.12634. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31925841.
  6. Ando M, Ando J, Yamazaki S, Ishii M, Sakiyama Y, Harada S, Honda T, Yamaguchi T, Nojima M, Ohshima K, Nakauchi H, Komatsu N. Long-term eradication of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, by induced pluripotent stem cell-derived Epstein-Barr virus-specific rejuvenated T cells in vivo. *Haematologica*. 2020 Mar;105(3):796-807. doi: 10.3324/haematol.2019.223511. PMID: 31296577.
  7. Ogata S, Miyoshi H, Arakawa F, Shimono J, Yamada K, Yanagida E, Nambu M, Iwashita A, Haraoka S, Ohshima K. Clinicopathological features of in situ follicular neoplasm and relations with follicular lymphoma in Japan. *Ann Hematol*. 2020 Feb;99(2):241-253. doi: 10.1007/s00277-019-03841-5. PMID: 31897674.
  8. Ando K, Imaizumi Y, Kobayashi Y, Niino D, Hourai M, Sato S, Sawayama Y, Hata T, Ohshima K, Miyazaki Y. Bortezomib- and Lenalidomide-Based Treatment of Refractory Plasmablastic Lymphoma. *Oncol Res Treat*. 2020;43(3):112-116. doi: 10.1159/000504608. PMID: 31842017.
  9. Yoshino T, Makiyama J, Imaizumi Y, Matsuo E, Kitano H, Nakashima J, Kato T, Miyoshi H, Ohshima K, Yoshida S, Miyazaki Y. [CD20-negative diffuse large B-cell lymphoma complicated by rheumatoid arthritis]. *Rinsho Ketsueki*. 2020;61(1):33-38. doi: 10.11406/rinketsu.61.33. Japanese. PMID: 32023600.
  10. Cohen JI, Iwatsuki K, Ko YH, Kimura H, Manoli I, Ohshima K, Pittaluga S, Quintanilla-Martinez L, Jaffe ES. Epstein-Barr virus NK and T cell lymphoproliferative disease: report of a 2018 international meeting. *Leuk Lymphoma*. 2019 Dec 13:1-12. doi: 10.1080/10428194.2019.1699080. [Epub ahead of print] PMID: 31833428.
  11. Miyazaki K, Asano N, Yamada T, Miyawaki K, Sakai R, Igarashi T, Nishikori M, Ohata K, Sunami K, Yoshida I, Yamamoto G, Takahashi N, Okamoto M, Yano H, Nishimura Y, Tamaru S, Nishikawa M, Izutsu K, Kinoshita T, Suzumiya J, Ohshima K, Kato K, Katayama N, Yamaguchi M; CD5+ DLBCL Treatment Study Group.

- DA-EPOCH-R combined with high-dose methotrexate in patients with newly diagnosed stage II-IV CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase 2 study. *Haematologica*. 2019 Oct 24. pii: haematol.2019.231076. doi:10.3324/haematol.2019.231076. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31649127.
12. Nanri A, Katayama E, Imamura T, Muto I, Saruta H, Akiba J, Ohshima K, Nakama T, Ohata C. Cutaneous Histiocytic Sarcoma With Cellular Cannibalism. *Am J Dermatopathol*. 2019 Sep 19. doi: 10.1097/DAD.0000000000001525. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31567137.
  13. Natsuaki Y, Muto I, Kawamura M, Saruta H, Teye K, Ohshima K, Nakama T, Ohata C. Sarcomatoid Variant of Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Am J Dermatopathol*. 41(12): e164-e167, 2019. doi: 10.1097/DAD.0000000000001483. PMID: 31268929.
  14. Kawaguchi T, Ide T, Kondo R, Nomura Y, Arinaga-Hino T, Kuwahara R, Amano K, Sano T, Akiba J, Ohshima K, Yano H, Torimura T. Histological changes in patients who developed hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication by interferon-based therapy. *Exp Ther Med*. 18(5): 3991-4001, 2019. doi: 10.3892/etm.2019.8024. PMID 31616517.
  15. Yamaguchi M, Morizane S, Hamada T, Miyake T, Sugaya M, Iwata H, Fujii K, Haramoto-Shiratsuki R, Nakagawa Y, Miura M, Ohshima K, Morishita K, Takahashi T, Imada M, Okada K, Uehara J, Sowa-Osako J, Iwatsuki K. The expression of cell adhesion molecule 1 and its splicing variants in Sézary cells and cell lines from cutaneous T-cell lymphoma. *J Dermatol*. 46(11): 967-977, 2019. doi: 10.1111/1346-8138.15078. PMID: 31515833.
  16. Takeuchi M, Miyoshi H, Asano N, Yoshida N, Yamada K, Yanagida E, Moritsubo M, Nakata M, Umeno T, Suzuki T, Komaki S, Muta H, Furuta T, Seto M, Ohshima K. Human leukocyte antigen class II expression is a good prognostic factor in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Haematologica*. 104(8): 1626-1632, 2019. doi: 10.3324/haematol.2018.205567. PMID: 30630986.
  17. Yamashita Y, Nishikawa A, Iwahashi Y, Fujimoto M, Sasaki I, Mishima H, Kinoshita A, Hemmi H, Kanazawa N, Ohshima K, Imadome KI, Murata SI, Yoshiura KI, Kaisho T, Sonoki T, Tamura S. Identification of a novel CCDC22 mutation in a patient with severe Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and aggressive natural killer cell leukemia. *Int J Hematol*. 109(6): 744-750, 2019. doi: 10.1007/s12185-019-02595-0. PMID: 30706328.
  18. Kidoguchi K, Yoshimura M, Kojima K, Ureshino H, Egashira R, Yokoo M, Kai K, Egashira Y, Ohshima K, Ando T, Kimura S. Oral ulceration: an

- unusual manifestation of lymphomatoid granulomatosis. *Ann Hematol.* 98(5): 1305-1307, 2019. doi: 10.1007/s00277-018-3506-3. PMID: 30284019.
19. Kawamoto K, Miyoshi H, Seto M, Kimura H, Ohshima K. [Clinical features of adult-onset chronic active Epstein-Barr virus infection]. *Rinsho Ketsueki.* 60(8): 944-952, 2019. doi: 10.11406/rinketsu.60.944. Japanese. PMID: 31484894.
20. Ogasawara T, Ebata N, Hamasaki J, Marshall S, Kawauchi K, Ohshima K, Mori N, Sakura H. [BCL2, BCL6, and MYC-positive intravascular large B-cell lymphoma presenting with bilateral adrenal gland lesions]. *Rinsho Ketsueki.* 60(6): 570-576, 2019. doi: 10.11406/rinketsu.60.570. Japanese. PMID: 31281146.
21. Watatani Y, Sato Y, Miyoshi H, Sakamoto K, Nishida K, Gion Y, Nagata Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Zhao L, Ochi Y, Takeuchi Y, Takeda J, Ueno H, Kogure Y, Shiozawa Y, Kakiuchi N, Yoshizato T, Nakagawa MM, Nanya Y, Yoshida K, Makishima H, Sanada M, Sakata-Yanagimoto M, Chiba S, Matsuoka R, Noguchi M, Hiramoto N, Ishikawa T, Kitagawa J, Nakamura N, Tsurumi H, Miyazaki T, Kito Y, Miyano S, Shimoda K, Takeuchi K, Ohshima K, Yoshino T, Ogawa S, Kataoka K. Molecular heterogeneity in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified revealed by comprehensive genetic profiling. *Leukemia.* 33(12): 2867-2883, 2019. doi: 10.1038/s41375-019-0473-1. PMID: 31092896.
22. Ma G, Yasunaga JI, Ohshima K, Matsumoto T, Matsuoka M. Pentosan polysulfate demonstrates anti-HTLV-1 activities in vitro and in vivo. *J Virol.* 93(16): pii: JVI.00413-19. doi: 10.1128/JVI.00413-19. Print 2019 Aug 15. PMID: 31167921.
23. Morishige S, Nishi M, Saruta H, Arakawa F, Yamasaki Y, Oya S, Nakamura T, Seki R, Yamaguchi M, Aoyama K, Mouri F, Osaki K, Ohshima K, Nagafuji K. Complete response following toxic epidermal necrolysis in relapsed adult T cell leukemia/lymphoma after haploidentical stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 110(4): 506-511, 2019. doi: 10.1007/s12185-019-02675-1. PMID: 31152415.
24. Narazaki T, Nakashima Y, Tsukamoto Y, Tsuda M, Masuda T, Kimura D, Takamatsu A, Ohshima K, Shiratsuchi M, Ogawa Y. Transformation of follicular lymphoma to double-hit lymphoma during adjuvant chemotherapy for concurrent ovarian carcinoma. *Int J Hematol.* 110(3): 375-380, 2019. doi:10.1007/s12185-019-02656-4. PMID: 31104212.
25. Kawano N, Yoshida N, Kawano S, Arakawa F, Miyoshi H, Yamada K, Nakashima K, Yoshida S, Kuriyama T, Tochigi T, Nakaike T, Shimokawa T, Yamashita K, Marutsuka K, Mashiba K, Kikuchi I, Ohshima K. Clinical Features, Pathological Features,

- and Treatment Outcomes of 22 Patients with Aggressive Adult T-cell Leukemia-lymphoma Treated with a Humanized CCR4 Antibody (Mogamulizumab) at a Single Institution during a 6-year Period (2012-2018). *Intern Med.* 58(15): 2159-2166, 2019. doi: 10.2169/internalmedicine.2513-18. PMID: 30996180.
26. Satou A, Tabata T, Miyoshi H, Kohno K, Suzuki Y, Yamashita D, Shimada K, Kawasaki T, Sato Y, Yoshino T, Ohshima K, Takahara T, Tsuzuki T, Nakamura S. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders of T-cell phenotype: clinicopathological analysis of 28 cases. *Mod Pathol.* 32(8): 1135-1146, 2019 doi:10.1038/s41379-019-0264-2. PMID: 30952973.
27. Kamachi K, Kubota Y, Nagaie T, Yamaguchi K, Ogusu S, Kidoguchi K, Kusaba K, Kizuka-Sano H, Nishioka A, Yoshimura M, Yokoo M, Ando T, Kai K, Kojima K, Ohshima K, Sueoka E, Kimura S. Primary Chest Wall MYC/BCL6 Double-hit Lymphoma with t (3;7) (q27;p12) and t (8;14) (q24;q32) Translocations. *Intern Med.* 58(14): 2073-2077, 2019. doi: 10.2169/internalmedicine.2532-18. PMID: 30918199.
28. 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. Frequent structural variations involving programmed death ligands in Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Leukemia.* 33(7): 1687-1699, 2019. doi: 10.1038/s41375-019-0380-5. PMID: 30683910.
29. Kamachi K, Shindo T, Miyahara M, Kitaura K, Akashi M, Shin-I T, Suzuki R, Ohshima K, Kimura S. Epstein-Barr virus-related diffuse large B-cell lymphoma in mogamulizumab-treated adult T-cell leukemia with incomplete T-cell reconstitution. *Int J Hematol,* 109(2): 221-227, 2019. doi: 10.1007/s12185-018-2552-x. PMID: 30368656.
30. Yamashita Y, Nishikawa A, Iwahashi Y, Fujimoto M, Sasaki I, Mishima H, Kinoshita A, Hemmi H, Kanazawa N, Ohshima K, Imadome KI, Murata SI, Yoshiura KI, Kaisho T, Sonoki T, Tamura S. Identification of a novel CCDC22 mutation in a patient with severe Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and aggressive natural killer cell leukemia. *Int J Hematol,* 109(6): 744-750, 2019. doi: 10.1007/s12185-019-02595-0. PMID: 30706328.
31. Imanishi D, Hata T, Imaizumi Y, Niino D, Ohshima K, Miyazaki Y. [Enteropathy-associated T-cell lymphoma coexisting with composite



- lymphoma composed of DLBCL and PTCL]. *Rinsho Ketsueki*, 60(3): 197-202, 2019. doi: 10.11406/rinketsu.60.197. Japanese. PMID: 31068515.
32. Yoshida N, Seto M, Ohshima K. [Heterogeneity of genomic alterations and clinical aspects in peripheral T-cell lymphoma: future perspectives]. *Rinsho Ketsueki*, 60(4): 271-280, 2019. doi: 10.11406/rinketsu.60.271. Japanese. PMID: 31068555.
  33. Kawamoto K, Suzuki T, Kasami T, Kiryu M, Sone H, Miyoshi H, Ohshima K, Takizawa J. Safety and effective salvage regimen comprising a novel combination of brentuximab vedotin, L-asparaginase, and dexamethasone for refractory anaplastic large cell lymphoma, anaplastic lymphoma kinase negative. *Hematol Oncol*, 37(2): 212-214, 2019. doi: 10.1002/hon.2565. PMID: 30394560.
  34. Sakamoto H, Itonaga H, Taguchi J, Kato T, Sawayama Y, Hayashi T, Baba S, Moriuchi M, Ohshima K, Yoshida S, Moriuchi Y, Miyazaki Y. Central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorder after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: The Nagasaki transplant group experience. *Leuk Res Rep*, 11: 27-30, 2019. doi: 10.1016/j.lrr.2019.04.003. PMID: 31049285.
  35. Kato T, Itonaga H, Taguchi J, Makiyama J, Fujioka M, Taguchi M, Horai M, Sawayama Y, Niino D, Imaizumi Y, Hata T, Yoshida S, Sakamoto K, Takeuchi K, Ohshima K, Miyazaki Y. Successful outcome of second allogeneic bone marrow transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with MYC locus rearrangement. *Leuk Res Rep*, 11: 31-33, 2019. doi: 10.1016/j.lrr.2019.04.005. PMID: 31061790.
  36. Komaki S, Sugita Y, Furuta T, Yamada K, Moritsubo M, Abe H, Akiba J, Miyagi N, Nakamura H, Miyoshi H, Ohshima K, Morioka M. Expression of GLUT1 in Pseudopalisaded and Perivascular Tumor Cells Is an Independent Prognostic Factor for Patients With Glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol*, 78(5): 389-397, 2019. doi: 10.1093/jnen/nly124. PMID: 30990881.
  37. Tabata R, Tabata C, Okamura M, Takei Y, Ohshima K. Successful treatment of monomorphic epitheliotropic intestinal T cell lymphoma with pralatrexate. *Ann Hematol*, 98(5): 1301-1303, 2019. doi: 10.1007/s00277-018-3491-6. PMID: 30173289.
  38. Kidoguchi K, Yoshimura M, Kojima K, Ureshino H, Egashira R, Yokoo M, Kai K, Egashira Y, Ohshima K, Ando T, Kimura S. Oral ulceration: an unusual manifestation of lymphomatoid granulomatosis. *Ann Hematol*, 98(5): 1305-1307, 2019. doi: 10.1007/s00277-018-3506-3. PMID: 30284019.
  39. Yokoo M, Kojima K, Sano H, Kai K, Arakawa F, Ohshima K, Matsunaga T,

- Kimura S. Locally distributed multicentric plasmacytomas in the ileum secondary to lymphoma chemoimmunotherapy. *Ann Hematol*, 98(6): 1501-1503, 2019. doi:10.1007/s00277-018-3543-y. PMID: 30406822.
40. Kurita D, Miyoshi H, Ichikawa A, Kato K, Imaizumi Y, Seki R, Sato K, Sasaki Y, Kawamoto K, Shimono J, Yamada K, Muto R, Kizaki M, Nagafuji K, Tamaru JI, Tokuhira M, Ohshima K. Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorders in Patients With Rheumatoid Arthritis: Clinicopathologic Features and Prognostic Factors. *Am J Surg Pathol*, 43(7): 869-884, 2019. doi:10.1097/PAS.0000000000001271. PMID: 31116708.
42. Heavican TB, Bouska A, Yu J, Lone W, Amador C, Gong Q, Zhang W, Li Y, Dave BJ, Nairismägi ML, Greiner TC, Vose J, Weisenburger DD, Lachel C, Wang C, Fu K, Stevens JM, Lim ST, Ong CK, Gascoyne RD, Missiaglia E, Lemonnier F, Haioun C, Hartmann S, Pedersen MB, Laginestra MA, Wilcox RA, Teh BT, Yoshida N, Ohshima K, Seto M, Rosenwald A, Ott G, Campo E, Rimsza LM, Jaffe ES, Braziel RM, d'Amore F, Inghirami G, Bertoni F, de Leval L, Gaulard P, Staudt LM, McKeithan TW, Pileri S, Chan WC, Iqbal J. Genetic drivers of oncogenic pathways in molecular subgroups of peripheral T-cell lymphoma. *Blood*, 133(15): 1664-1676, 2019. doi: 10.1182/blood-2018-09-872549. PMID: 30782609.
43. Shimono J, Miyoshi H, Arakawa F, Yamada K, Sugio T, Miyawaki K, Eto T, Miyagishima T, Kato K, Nagafuji K, Akashi K, Teshima T, Ohshima K. Clinicopathological features of HCV-positive splenic diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*, 98(5): 1197-1207, 2019. doi: 10.1007/s00277-019-03628-8. PMID: 30729289.
44. Takeuchi M, Miyoshi H, Asano N, Yoshida N, Yamada K, Yanagida E, Moritsubo M, Nakata M, Umeno T, Suzuki T, Komaki S, Muta H, Furuta T, Seto M, Ohshima K. Human leukocyte antigen class II expression is a good prognostic factor of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Haematologica*. 2019 Jan 10. pii: haematol.2018.205567. doi: 10.3324/haematol.2018.205567. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30630986.
45. Sugita Y, Furuta T, Komaki S, Ohshima K, Sakata K, Morioka M. Malignant progression of an extraventricular neurocytoma arising from the VIIIth cranial nerve: A case report and literature review. *Neuropathology*. 39(2): 120-126, 2019. doi: 10.1111/neup.12533.
46. Kidoguchi K, Kojima K, Seki R, Nagafuji K, Ohshima K, Kimura S. Is clinicopathological distinction of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma from Waldenström macroglobulinemia essential in MYD88 L265P mutation-positive cases? *Int J Hematol*. 109(3): 247-248, 2019. doi:

- 10.1007/s12185-018-02585-8.
47. Okuno Y, Murata T, Sato Y, Muramatsu H, Ito 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 A, Iwatsuki K, Takahashi Y, Kojima S, Ogawa S, Kimura H. Publisher Correction: Defective Epstein-Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy. *Nat Microbiol.* 4(3): 544, 2019. doi: 10.1038/s41564-019-0387-8.
48. Okuno Y, Murata T, Sato Y, Muramatsu H, Ito 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 A, Iwatsuki K, Takahashi Y, Kojima S, Ogawa S, Kimura H. Defective Epstein-Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy. *Nat Microbiol.* 4(3): 404-413, 2019. Erratum in: *Nat Microbiol.* 2019 Jan 30. doi: 10.1038/s41564-018-0334-0.
49. Muto R, Sugita Y, Momosaki S, Ito Y, Wakugawa Y, Ohshima K. An autopsy case of progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy for malignant lymphoma. *Neuropathology.* 39(1): 58-63, 2019. doi: 10.1111/neup.12526.
50. Mitobe M, Kawamoto K, Suzuki T, Kiryu M, Tamura S, Nanba A, Suwabe T, Tanaka T, Fuse K, Shibasaki Y, Masuko M, Miyoshi H, Ohshima K, Sone H, Takizawa J. Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Regimen as an Effective Salvage Therapy for High-grade B-cell Lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 Rearrangements. *Intern Med.* 58(4): 575-580, 2019. doi: 10.2169/internalmedicine.1686-18.
51. Hoshino A, Yang X, Tanita K, Yoshida K, Ono T, Nishida N, Okuno Y, Kanzaki T, Goi K, Fujino H, Ohshima K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Morio T, Kanegane H. Modification of cellular and humoral immunity by somatically reverted T cells in X-linked lymphoproliferative syndrome type 1. *J Allergy Clin Immunol.* 143(1): 421-424, 2019. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.044.
52. Mitobe M, Kawamoto K, Suzuki T, Kiryu M, Nanba A, Suwabe T, Tanaka T, Fuse K, Shibasaki Y, Masuko M, Miyoshi H, Ohshima K, Sone H, Takizawa J. Anaplastic large cell lymphoma, with 1,25(OH)(2)D(3)-mediated hypercalcemia: A case report. *J Clin Exp Hematop.* 59(1): 22-28, 2019. doi: 10.3960/jslrt.18033.
53. Tanaka Y, Ishihara M, Miyoshi H, Hashimoto A, Shinzato I, Ohshima K. Spontaneous regression of diffuse large B-cell lymphoma in the small

- |  |                 |
|--|-----------------|
| intestine with multiple lymphadenopathy. J Clin Exp Hematop. 59(1): 17-21, 2019. doi: 10.3960/jslrt.18020.   | なし              |
| 54. Tabata R, Tabata C, Okamura M, Takei Y, Ohshima K. Successful treatment of monomorphic epitheliotropic intestinal T cell lymphoma with pralatrexate. Ann Hematol. 98(5): 1301-1303, 2019. doi: 10.1007/s00277-018-3491-6. PMID: 30173289.  | 2. 実用新案登録<br>なし |
| 55. Yokoo M, Kojima K, Sano H, Kai K, Arakawa F, Ohshima K, Matsunaga T, Kimura S. Locally distributed multicentric plasmacytomas in the ileum secondary to lymphoma chemoimmunotherapy. Ann Hematol. 98(6): 1501-1503, 2019. doi: 10.1007/s00277-018-3543-y. PMID: 30406822.  | 3. その他<br>なし    |
| 56. Kawamoto K, Suzuki T, Kasami T, Kiryu M, Sone H, Miyoshi H, Ohshima K, Takizawa J. Safety and effective salvage regimen comprising a novel combination of brentuximab vedotin, L-asparaginase, and dexamethasone for refractory anaplastic large cell lymphoma, anaplastic lymphoma kinase negative. Hematol Oncol. 37(2): 212-214, 2019. doi: 10.1002/hon.2565. PMID: 30394560. |                 |

## 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

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 聖マリアンナ医科大学 血液腫瘍内科 職名 教授

**研究要旨**

慢性活動性 EBV 感染症や節外性 NK/T 細胞リンパ腫などの EBV 陽性 T, NK 細胞腫瘍は、全身の炎症を伴い、しばしば血球貪食症候群 (HLH) を発症する。HLH は汎血球減少と、播種性血管内凝固症候群 (DIC) の合併を認める重篤な病態である。その機序を解明するため、EBV 感染 T, NK 細胞の単球系細胞への直接作用を、細胞株およびヒト単球を用いて検討した。

EBV 陽性 NK 細胞株上清との共培養で THP-1 および健常者ヒト単球細胞表面では組織因子 (TF) の発現と凝固活性が亢進した。また、EBV 陽性 NK 細胞株上清との共培養により THP-1 はマクロファージ様の形態変化を示し、CD11b の発現および貪食能の亢進、さらに IL-6、IL-8 mRNA の発現亢進を認めた。これらの結果は EBV 陽性 T 細胞株上清との共培養では認められなかった。培養上清では、TNF $\alpha$ 、IL-6、IFN $\gamma$  濃度が NK 細胞株上清で T 細胞株と比較し有意に高値を示した。そこで、これら炎症性サイトカインを THP-1 および単球に添加したところ、凝固活性および TF 発現の亢進を認めた。一方で、サイトカインによるマクロファージ様分化は明らかではなかった。

以上より、単球系細胞では TNF- $\alpha$ 、IL-6、IFN- $\gamma$  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 NK 細胞腫瘍では、腫瘍細胞が産生する液性因子の作用による単球の細胞表面凝固活性の上昇およびマクロファージ分化が HLH 発症機構の一つと考えられるが、両者は異なった機序の可能性が示唆された。

**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、進行すると血球貪食症候群 (HLH) を合併し、致死的な経過をたどる。HLH とは、活性化したマクロファージが網内系組織において血球を貪食し、かつ炎症性サイトカインを分泌する結果、汎血球減少と、播種性血管内凝固症候群 (DIC) の合併を認める重篤な病態で、しばしば致死的経過をとる。その機序を解明するため、EBV 感染 T,NK 細胞の単球系細胞への直接作用を、細胞株およびヒト単球を用いて検討した。

## 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) および健康者 PBMC から Pan Monocyte Isolation Kit (Miltenyi Biotec)を用いて分離したヒト単球を使用し、10% ウシ胎児血清(FBS) 添加 RPMI-1640 (和光純薬、日本) で培養した。EBV 陽性 T/NK 細胞株上清は培養液の 50%を添加し、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IFN- $\gamma$  (peprotech, New Jersey, USA) は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 24-72 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。

### 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  $\mu$ L で細胞を懸濁し、同量の健康者血漿を加え、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 抗原は monoclonal mouse anti-human TF IgG (4509, American Diagnostics, USA) および FITC-labeled anti-mouse IgG antibody (1030-02, Southern Biotech, USA) 、CD11b 抗原は FITC-conjugated mouse anti-human CD11b (ab176541, abcam) を用いた。貪食能の測定は FluoSpheres™ Polystyrene Microspheres (F13082, Invitrogen) を添加し、その細胞内への取り込み量を測定した。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

本研究は、ヘルシンキ宣言 (最新版) に則り、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、東京医科歯科大学および聖マリアンナ医科大学の施設内審査委員会での承認と文書による同意を得て行った。

## C. 研究結果

### EBV 陽性 NK 細胞株の培養上清による単球の凝固能への影響

EBV 陽性 NK 細胞株上清との共培養で THP-1 およびヒト単球細胞表面では組織因子 (TF) の発現と凝固活性が亢進した。

### EBV 陽性 NK 細胞株の培養上清による単球のマクロファージ分化への影響

EBV 陽性 NK 細胞株上清との共培養で THP-1 およびヒト単球にマクロファージ様の形態変化が認められた。その変化は T 細胞株上清よりも NK 細胞株上清で顕著であった。形態変化に伴って、THP-1 では細胞表面の CD11b 発現および IL-6, IL-8 mRNA の発現が亢進した。

### 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- $\alpha$ 、一部の NK 細胞株で TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、MCP-3、sCD40L、IL-6、TGF- $\beta$  の濃度が T 細胞株上清中に比べて高かった。また、EBV 陽性 NK 細胞腫瘍患者の血漿中では IFN- $\gamma$  が顕著に高発現していた。

### サイトカイン刺激による細胞表面凝固活性への影響

次に炎症性サイトカインによる細胞表面の凝固活性への影響を検討した。THP-1 およびヒト単球に、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IFN- $\gamma$  を添加したところ、いずれのサイトカインでも凝固活性および TF 発現の亢進を認めた。

### サイトカイン刺激によるマクロファージ様分化への影響

炎症性サイトカインによるマクロファージ様分化への影響を検討するため、THP-1 に TNF- $\alpha$ 、IL-6、IFN- $\gamma$  を添加したが、形態変化および CD11b の発現は認められなかった。

## 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のマクロファージ様分化および凝固活性の亢進が認められた。凝固活性については 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。特に IL-6 と IFN- $\gamma$  については濃度依存的に凝固活性が上昇したことから、重要な因子であると考えられる。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。

一方、マクロファージへの分化は炎症性サイトカイン単独では十分な分化が認められなかった。マクロファージ分化にはサイトカインの複合的な作用およびエクソソームを含むその他液性因子の関与が考えられた。

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、临床上、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- $\alpha$ 、IL-6、IFN- $\gamma$  の作用によって単球の凝固活性が亢進し、DIC を発症させ得ることが考えられた。DIC による血管損傷は多臓器不全を引き起こすのと同時に HLH 発症の引き金ともなり得ることから、EBV 陽性 NK 細胞腫瘍に対するサイトカイン抑

制療法はDICだけではなくHLHにも有効な可能性が示唆される。TNF- $\alpha$ 、IL-6の阻害薬は本邦ですでに臨床使用されている。近年、IFN- $\gamma$ 阻害薬の有用性がEBV-HLHにおいて証明された(Louder DT et al. Blood Adv. 2019)。今後はこれらの適応拡大が期待される。

## E. 結論

EBV陽性NK細胞腫瘍では、腫瘍細胞が産生する液性因子の作用による単球のマクロファージ分化および細胞表面凝固活性の上昇がHLH発症機構の一つと考えられる。

## G. 研究発表

論文発表

1. 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. Eur J Haematol.* 2019; 102(2):191-196. doi: 10.1111/ejh.13191
2. 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.* 2019; 60(1):7-11.
3. Takahashi H, Takase H, Arai A, Mochizuki M, Ohno-Matsui K. Bilateral granulomatous panuveitis in two patients with T-cell type of chronic active Epstein-Barr virus infection. *BMC Ophthalmol.* 2019; 19(1):83. doi: 10.1186/s12886-019-1090-5.
4. Nagaishi T, Yamada D, Suzuki K, Fukuyo R, Saito E, Fukuda M, Watabe T, Tsugawa N, Takeuchi K, Yamamoto K, Arai A, Ohtsuka K, Watanabe M. Indolent T cell lymphoproliferative disorder with villous atrophy in small intestine diagnosed by single-balloon enteroscopy. *Clin J Gastroenterol.* 2019; doi: 10.1007/s12328-019-00971-1
5. 齊木 祐輔, 酒井 広隆, 内田 晶子, 上村 悠, 松縄 学, 磯部 泰司, 加藤 雅之, 富田 直人, 三浦 偉久男, 新井 文子. 新規複雑変異転座 t(12;17;15)(p13;q21;q22)を持つ急性前骨髄球性白血病の白血病細胞動態. *臨床血液.* 2020; 61(2):103-109. doi: 10.11406/rinketsu.61.103
6. Masuda A, Isobe Y, Sugimoto K, Yoshimori M, Arai A, Komatsu N. Efficient recruitment of c-FLIPL to the death-inducing signaling complex leads to Fas resistance in natural killer-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2020; 111(3):807-816. doi: 10.1111/cas.14296. Epub 2020 Jan 31.
7. Arai A, Takase H, Yoshimori M, Yamamoto K, Mochizuki M, Miura O. Gene expression profiling of primary vitreoretinal lymphoma. *Cancer Sci.* 2020; 111(4):1417-1421. doi: 10.1111/cas.14347.
8. Ishida T, Takase H, Arai A, Ohno-Matsui K. Multimodal imaging of secondary vitreoretinal lymphoma with optic neuritis and retinal vasculitis. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020; 18:100696. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100696.



## 学会発表

1. 吉森真由美, 今留謙一, 立石 萌, 呉 詩星, 大橋彩香, 西尾美和子, 清水則夫, 新井文子. EBV 陽性 NK 腫瘍細胞産生、分泌するサイトカインは単球系細胞の凝固活性とマクロファージへの分化を亢進させる. 第 16 回 EB ウイルス研究会, 2019 年 7 月 19 日 仙台
  2. 新井文子 慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染症～炎症と腫瘍、2つの顔を持つ疾患～東海医学会 2019 年 7 月 2 日 神奈川
  3. 新井文子. CAEBV の病態解明、治療の現状、そして治療法開発へー臨床医の視点からー. 第16回EBウイルス研究会 2019年7月19日 仙台
  4. 熊木優喜、大橋彩香、吉森真由美、西尾美和子、新井文子 Epstein-Barr (EB) ウイルス陽性T細胞株におけるエクソソーム分泌の検討 第14回日本臨床検査学教育学会 2019年 熊本
  5. Ayaka Ohashi, Takatoshi Koyama, Klaus T. Preissner, Silvia Fischer, Ayako Arai. The expression and the secretion of ribonuclease inhibitors by tumor and vascular endothelial cells 第81回日本血液学会学術集会 2019年10月 東京
  6. Mayumi Yoshimori, Shixing Wu, Megumi Tateishi, Ayaka Ohashi, Norio Shimizu, Ken-Ichi Imadome, Ayako Arai. Expression and function of EBV-derived micro-RNA in chronic active EBV infection. 第81回日本血液学会学術集会 2019年10月 東京
  7. 中家 瞳, 澤田 めぐみ, 富田 知里, 吉森 真由美, 大橋 彩香, 呉 詩星, 立石 萌, 西尾 美和子, 新井 文子. Survey on the incidents rate of Epstein-Barr virus infection in healthy young adults. 第81回日本血液学会学術集会 2019年10月 東京
  8. Yusuke Saiki, Naoto Tomita, Yu Uemura, Yoshinori Suzuki, Yasushi Isobe, Hiroataka Sakai, Masayuki Kato, Masahiro Hoshikawa, Tsuyoshi Kawano, Naoya Nakamura, Ikuro Miura, Ayako Arai. Bone marrow biopsy is still indispensable for evaluating bone marrow involvement in DLBCL patients even in the PET/CT era. 第81回日本血液学会学術集会 2019年10月 東京
  9. 新井文子, 吉森真由美, 大橋彩香, 西尾美和子, 小池竜司. 慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染症における STAT3 活性化とその制御 第47回日本臨床免疫学会総会 2019年10月 札幌
- 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 ウイルス感染症と類縁疾患の疾患レジストリに当科症例群を登録し、レジストリ登録構築に貢献した。

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、移植後ドナー T 細胞にモノクローナル再感染している 1 例について解析を行い、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 ウイルス感染症と類縁疾患の疾患レジストリに当科症例群を登録し、レジストリ登録構築に貢献する。

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。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。

**B. 研究方法**

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に当科症例群を登録した。

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**

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に当科症例群を登録し、レジストリ登録構築に貢献することができた。

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 を選択した。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、感染細胞における遺伝子異常、EBV ゲノム自体の変異の有無について遺伝子解析を進めている。

#### D. 考察

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構築は、同疾患の全体像を理解する上で極めて重要であるため、当科症例の登録を行った。

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唯一の根治療法であるため、今後も至適移植レ

ジメンの考察は必要不可欠である。

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遺伝学的背景、感染細胞や EBV ゲノムの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 ウイルス感染症と類縁疾患の全体像把握のために、疾患レジストリへの登録を分担した。

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、また至適な根治療法の確立のために有益な臨床情報を提供できた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nochi T, Suzuki S, Ito S, Morita S, Furukawa M, Fuchimoto D, Sasahara Y, Usami K, Niimi K, Kitago M, Matsuda S, Matsuo A, Suya, a Y, Sakai Y, Wu G, Bazer FW, Watanabe K, Onishi A, Aso H. Elucidation of the effects of a current X-SCID therapy on intestinal lymphoid organogenesis using an in vivo animal model.

- Cell Mol Gastroenterol Hepatol, in press.
- 2) Moriya K, Suzuki T, Uchida N, Nakano T, Katayama S, Irie M, Rikiishi T, Niizuma H, Okada S, Imai K, Sasahara Y, Kure S. Ruxolitinib treatment of a patient with steroid-dependent severe autoimmunity due to STAT1 gain-of-function mutation. Int J Hematol, in press.
  - 3) Moriya K, Kadowaki S, Nakano T, Kutukculer N, Aksu G, Sasahara Y, Kure S, Ohnishi H, Jean-Laurent Casanova JL, Puel A, Fukao T. The *IL1RN* mutation creating the most-upstream premature stop codon is hypomorphic because of a reinitiation of translation. J Clin Immunol, in press.
  - 4) Maehara N, Niizuma H, Nakamura T, Kimura M, Aizawa T, Kikuta A, Sasahara Y. Successful chemoradiotherapy of spinal extradural Ewing sarcoma after the Fontan procedure. Pediatr Int, in press.
  - 5) Ogata M, Uchida N, Fukuda T, Ikegami K, Kamimura T, Onizuka M, Kobayashi H, Sasahara Y, Sawa M, Sawada A, Hasegawa D, Masuko M, Miyamoto T, Okamoto S. : the Japan Society of Hematopoietic Cell Transplantation. Clinical practice recommendation for the diagnosis and management of HHV-6 infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant, in press.
  - 6) Yamazaki E, Kikuchi K, Sasahara Y, Kono M, Akiyama M, Aiba S. Atopic dermatitis without serum IgE elevation or loss-of-function filaggrin gene mutation in a patient with X-linked agammaglobulinemia. J Dermatol, 47(1), 58-60, 2020.
  - 7) Okamura K, Uchida T, Hayashi M, Yaguchi Y, Hemmi A, Murata I, Ichikawa K, Koyama S, Onoda T, Sasahara Y, Suzuki T. Neutrophilic dermatosis associated with NFKB2 mutation. Clin Exp Dermatol, 44(3), 350-352, 2019.
  - 8) 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; on behalf of the Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. 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, 54(8), 1227-1236, 2019.
  - 9) Ishihara J, Mizuochi T, Uchida T, Takaki Y, Konishi K, Joo M, Takahashi Y, Sasahara Y, Yamashita Y. Infantile-onset inflammatory bowel disease in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome. BMC Gastroenterol, 19(1), 9, 2019.
  - 10) 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, 109(4), 483-490, 2019.

- 11) 中野 智太、新妻 秀剛、片山 紗乙莉、渡辺 祐子、入江 正寛、力石 健、笹原 洋二、呉 繁夫  
Wiskott-Aldrich 症候群に合併した全身性自己免疫性炎症に Rituximab が奏効した一例  
日本小児血液・がん学会雑誌, 56 (2) , 221-224, 2019.

## 2. 学会発表

- 1) 片山紗乙莉、渡辺祐子、入江正寛、新妻秀剛、力石健、笹原洋二、呉繁夫  
自己免疫症状に対してリツキシマブを使用した Wiskott-Aldrich 症候群の 3 例  
第 122 回日本小児科学会学術集会  
金沢市、2019 年 4 月 19 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。

## 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 2

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。治療反応性も両疾患の間で全く異なっているが、いずれも全生存率は 8 割にまで改善している。ただ Primary EBV-HLH の移植群は生存率が約 4 割と不良であり、それはむしろ CAEBV の緊急移植群 (約 2 割) に近いものであった。Primary EBV-HLH の移植成績の改善には、CAEBV の緊急移植群と同じラインで共闘すべきと考え、移植のタイミング、移植までのブリッジングの薬剤などを鍵として戦略を構築中である。

### 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。しかし治療反応性が異なり、鑑別診断は極めて重要であった。

治療は Step 1 (Steroids, Etoposide), Step 2 (化学療法), Step 3 (造血幹細胞移植) のステップアップ方式である。CAEBV のほとんどは化学療法のみでは根治に至らなかったが、Primary EBV-HLH では化学療法までで多くが治癒した。前回、移植を必要とした割合は CAEBV では 97% (75/77), Primary EBV-HLH では 35% (8/23) と報告した。そして今回、Primary EBV-HLH の移植成績と、その改善策について検討した。

### B. 研究方法

対象は当センターで移植した CAEBV 75 例と、Primary EBV-HLH 8 例である。移植成績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

移植後での全生存率は、CAEBV で 77%であったのに対し、Primary EBV-HLH では不良であり 38% (3/8) であった。Primary EBV-HLH は多くが化学療法で治癒するため、逆に移植群は全例が化学療法でコントロールできない活動期であったことがその理由と推察された。

次に CAEBV と比較検討した。CAEBV は分子非寛解が移植適応となり、症状寛解例での移植後全生存率は 87%である一方、症状

非寛解例（緊急移植群）では17%であった。Primary EBV-HLH の移植前状態は、CAEBV の緊急移植群により近いと考えられた。

Primary EBV-HLH の移植成績の改善は、CAEBV 症状非寛解例と同じラインで戦略を構築せねばならないと考えられた。そして移植のタイミング、移植までのブリッジングの薬剤などが鍵になると考えられた。

#### D. 考察

Primary EBV-HLH の全体像と、CAEBV の全体像は異質であった。その一方で Primary EBV-HLH の移植成績は不良であり、その改善には、CAEBV の緊急移植群と同じラインで共闘し、戦略を構築せねばならないと考えられた。

Primary EBV-HLH の移植必要例（化学療法不応群）は、CAEBV の症状非寛解例（緊急移植群）と同じく、成績が不良で、対策は未解決の最難関課題である。なかでも現在プレリミナリーとして、移植までのブリッジングとしては分子標的薬、移植のタイミングとしては Step 2-3 の隙間のない移行など、多段階で試み始めており、突破口となりそうである。

#### E. 結論

Primary EBV-HLH の化学療法不応群（移植必要群）は、CAEBV の緊急移植群（症状非寛解群）と同程度に移植成績は不良であり、現在の最難関課題として取り組みを開始している。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

1. Akihisa Sawada. Treatment strategies for

chronic active Epstein-Barr virus infection. 24th APBMT (Congress of Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation). Busan, Korea. 2019年9月1日.

2. 後藤公寿, 澤田明久, 樋口紘平, 岡田洋介, 佐藤真穂, 安井昌博, 井上雅美  
CD4+T 細胞と CD8+T 細胞に感染を認めた初感染 EBV-HLH の1例. 近畿小児血液・がん研究会. 兵庫県西宮市. 2020年2月22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  
特になし

厚生労働科学研究費補助金 (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
	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	部長

**研究**

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 R1 年度は 282 件の解析を行った。その中で CAEBV, HLH, HV, HMB と確定診断された症例は 150 症例 (新規) であった。内訳は CAEBV 77 名、HLH 57 名、HV 4 名、HMB 12 名であり、男 81 名、女 69 名であった。バンクに集積された検体数は 150 検体で PBMC、血漿が 150 検体、リンパ節 21 検体である。

**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

R1年度は282件の解析を行った。その中でCAEBV, HLH, HV, HMBと確定診断された症例は150症例(新規)であった。内訳はCAEBV 77名、HLH 57名、HV 4名、HMB 12名であり、男81名、女69名であった。バンクに集積された検体数は150検体でPBMC, 血漿が150検体、リンパ節21検体である。

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。全ての症例についてレジストリ構築のための基本情報の集積を進めている。

## D. 考察

R1年度の新規の患者登録数は150症例で、これまでの患者登録の合計は569名となった。希少疾患であることを考慮すると、この登録数は日本の70~80%の発症例をカバーしていると考えられる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Fujimori K., Yamada M., Maekawa T., Yotani N., Tamura EI., Imadome K., Kubota M., Ishiguro A. A case of Neonatal cytomegalovirus infection with severe thrombocytopenia that was successfully managed with empiric antiviral therapy. *IDCases*.19:e00675,2020
2. Okamoto M., Ichinose K., Sato S., Imadome K., Furukawa K., Kawakami A. A case of  $\gamma\delta$  T-cell large granular lymphocytic leukemia due to a chronic Epstein-Barr virus infection in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 4;214:108378,2020
3. Kotaki R., Kawashima M., Yamamoto Y., Higuchi H., Nagashima N., Kurosaki N., Takamatsu M., Kikuti Y.Y., Imadome K.I., Nakamura N & Kotani A. Dasatinib exacerbates splenomegaly of mice inoculated with Epstein-Barr virus -infected lymphoblastoid cell lines. *Scientific Reports*.10: 4355,2020
4. 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 transportation from unrelated donors for chronic granulomatous disease with target busulfan-based reduced-intensity conditioning Bone

- Marrow Transplant. 54(1):168-172,2019
5. Katahira Y., Higuchi H., Matsushita H.,  
Yahata T., Yamamoto Y., Koike R., Ando K.,  
Sato K., Imadome K., Kotani A. Increased  
Granulopoiesis in the Bone Marrow  
following Epstein -Barr Virus Infection. *Sci  
Rep.* 9(1):13445,2019
  6. Shoji K., Imadome KI, Miyairi I, Yoshida K,  
Ishiguro A. Multiple round ulcers after  
mosquito bites in a pediatric patient with  
chronic active EBV infection. *Pediatr Int.* 61  
(1) : 109-10,2019
  7. Yamashita Y, Nishikawa A, Iwahashi Y,  
Fujimoto M, Sasaki I, Mishima H, Kinoshita  
A, Henmi H, Kanazawa N, Oshima K, Imadome KI,  
Murata S, Yoshiura KI, Kaisho F,  
Sonoki T, Tamura S. Identification of a novel  
CCDC 22 mutation in a patient with severe  
Epstein-Barr virus-associated emophagocytic  
lymphohistiocytosis and aggressive  
natural killer cell leukemia. *Int J Hematol.*  
109(6):744-50,2019
  8. Hosaka S, Kobayashi C, Saito H, Imai-Saito  
A, Suzuki R, Iwabuchi A, Kato Y, Jimbo T,  
Watanabe N., Onodera M., Imadome K.,  
Masumoto K., Nanmoku T., Fukushima T.,  
Kosaki K., Sumazaki R., Takada H.  
Establishment of immunity against  
Epstein-Barr virus infection in a patient with  
CHARGE/complete DiGeorge syndrome  
after peripheral blood lymphocyte transfusion.  
*Pediatr Transplant.* 23(4):e13424, 2019
  9. Ishimura M., Eguchi K., Shiraishi A., Sonoda  
M., Azuma Y., Yamamoto H., Imadome K.,  
Ohga S. Systemic Epstein -Barr Virus  
-Positive T/NK Lymphoproliferative  
Diseases With SH2D1A/XIAP  
Hypomorphic Gene Variants. *Front  
Pediatr.* 7:183,2019
  10. Kusano N, Sakata N, Sugimoto K,  
Miyazawa T, Ueda S, Okano M, Imadome  
KI, Hoshino A, Kanegane H, Kimura M,  
Sato T, Okada M, Takemura T. An  
18-Year-Old Male With X-linked  
Lymphoproliferative Syndrome Type 1 who  
Developed Primary Central Nervous  
System Lymphoma 6 Months After Primary  
Epstein-Barr Virus Infection. *J Pediatr  
Hematol Oncol.* 41(8):e538-e541, 2019
  11. Yatsushiro Y., Nishikawa T., Saito A.,  
Nakazawa Y., Imadome K., Nakagawa  
S., Kodama Y., Okamoto Y., Kanegane H.,  
Kawano Y. Epstein-Barr Virus (EBV)  
-induced B-cell Lymphoproliferative  
Disorder Mimicking the Recurrence of  
EBV-associated Hemophagocytic  
Lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol  
Oncol.* 41(1):e44-e6,2019
  12. Tanita K, Hoshino A, Imadome KI,  
Kamiya T, Inoue K, Okano T, et al.  
Epstein-Barr Virus-Associated gammadelta  
T-Cell Lymphoproliferative Disorder  
Associated With Hypomorphic IL2RG  
Mutation. *Front Pediatr.* 7;15,2019
  13. Sakaki S, Imadome KI, Kawano  
F, Nakadate H, Ishiguro A. Shift in  
Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells in  
chronic active EBC disease. *Pediatr  
Int.* 61(8):825-6,2019
2. 学会発表
1. 谷田 けい, 友田 昂宏, 山下 基, 磯

田 健志, 今留 謙一, 森尾 友宏, 金兼 弘和,  $\gamma$   $\delta$  T 細胞ならびに NK 細胞への EB ウイルス感染が認められた種痘様水疱症、第 51 回日本小児感染症学会総会、星野リゾート MOM7 旭川、2019 年 10 月

該当なし

### 3. その他

2. 今留 謙一、治療に伴う免疫不全状態と感染症及びその治療戦略について考える免疫不全状態におけるウイルスの再活性化に対する治療戦略、第 51 回日本小児感染症学会総会、星野リゾート MOM7 旭川、2019 年 10 月
3. 進藤 考洋, 山田 全毅, 小川 陽介, 林 泰佑, 三崎 泰志, 小野 博, 賀藤 均, 今留 謙一、心移植後 PTLD に対する挑戦的免疫抑制剤減量が奏功した一例、第 55 回日本移植学会総会、広島高裁会議場、2019 年 10 月
4. 山田 全毅, 阪本 靖介, 福田 晃也, 石川 百合子, 川野 布由子, 内田 孟, 清水 誠一, 柳 佑典, 武田 昌寛, 坂本 謙一, 加藤 元博, 今留 謙一, 笠原 群生、肝・小腸移植後に発症した難治性 EBV 関連血球貪食リンパ組織球症の一例、第 55 回日本移植学会総会、広島国際会議場、2019 年 10 月
5. 福田 浩孝, 築場 広一, 新井 文子, 今留 謙一、蚊刺過敏症の 1 例、第 118 回日本皮膚科学会、名古屋国際会議場 2019 年 6 月

## 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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 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
Fujiwara S, Kimura H.	Editorial: Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases	Fujiwara S, Kimura H.	Epstein-Barr Virus-associated T/NK-cell Lymphoproliferative Diseases	Frontiers Media	Lausanne	2019	285
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	日本血液学 会	血液専門医テ キスト 改訂 第3版	南江堂	東京	2019	475-477
和田泰三	伝染性単核症	大嶋勇成、 宮地良樹	こどもの皮膚 のみかた	診断と 治療社	東京	2019	287-289
新井文子	血球貪食症候群	中尾眞二、 松村 到、 神田善伸	血液疾患最新 の治療 2020- 2022	南江堂	東京	2019	226-229
新井文子	慢性活動性EBウイ ルス感染症	小松則夫	未来型血液治 療学	中外医学 社	東京	2019	223-228
笹原洋二	原発性免疫不全症	福井次矢	今日の治療指 針 2019年度 版—私はこう 治療している	医学書院	東京	2019	1456-8
新井文子	血球貪食性リンパ 組織球症/血球貪食 症候群	永井良三	今日の診断指 針第8版	医学書院	東京	2020	1126-1129

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
Masud HMA, Yanagi Y, Watanabe T, Sato Y, Kimura H, Murata T.	Epstein-Barr Virus BBRF2 Is Required for Acquisition of Maximal Infectivity	Microorganisms	7(12)	E705	2019
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	88	31-33	2019
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	220(8)	1307-1311	2019
Masud HMA, Watanabe T, Sato Y, Goshima F, Kimura H, Murata T.	The BOLF1 Gene is Necessary for Effective Epstein-Barr Viral Infectivity	Virology	531	114-125	2019
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	93(8)	e01707-18	2019
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
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

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
Takeuchi S, Kawada J, Horiba K, Okuno Y, Okumura T, Suzuki T, Torii Y, Kawabe S, Wada S, Ikeyama T, Ito Y.	Metagenomic analysis using next-generation sequencing of pathogens in bronchoalveolar lavage fluid from pediatric patients with respiratory failure	Sci Rep	9	12909	2019
Iwata Y, et al.	Collagen adhesion gene is associated with bloodstream infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus	Int J Infect Dis	91	22-31	2019
Muraoka M, et al.	C/EBP $\epsilon$ $\Delta$ RS derived from a neutrophil-specific granule deficiency patient interacts with HDAC1 and its dysfunction is restored by trichostatin A	Biochem Biophys Res Commun	516	293-299	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	29	21-28	2019
Takahashi H, Takase H, Arai A, Mochizuki M, Ohno-Matsui K.	Bilateral granulomatous panuveitis in two patients with T-cell type of chronic active Epstein-Barr virus infection	BMC Ophthalmol	19(1)	83	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
Nagaishi T, Yamada D, Suzuki K, Fukuyo R, Saito E, Fukuda M, Watabe T, Tsugawa N, Takeuchi K, Yamamoto K, Arai A, Ohtsuka K, Watanabe M.	Indolent T cell lymphoproliferative disorder with villous atrophy in small intestine diagnosed by single-balloon enteroscopy	Clin J Gastroenterol	12(5)	434-440	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
Okamura K, Uchida T, Hayashi M, Yaguchi Y, Hemmi A, Murata I, Ichikawa K, Koyama S, Onoda T, Sasahara Y, Suzuki T.	Neutrophilic dermatosis associated with NFKB2 mutation	Clin Exp Dermatol	44(3)	350-352	2019
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	54(8)	1227-1236	2019

Ishihara J, Mizuochi T, Uchida T, Takaki Y, Konishi K, Joo M, Takahashi Y, Sasahara Y, Yamashita Y.	Infantile-onset inflammatory bowel disease in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome	BMC Gastroenterol	19(1)	9	2019
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	109(4)	483-490	2019
中野 智太、新妻 秀剛、片山 紗乙莉、渡辺 祐子、入江 正寛、力石 健、笹原 洋二、呉 繁夫	Wiskott-Aldrich症候群に合併した全身性自己免疫性炎症にRituximabが奏効した一例	日本小児血液・がん学会雑誌	56(2)	221-224	2019
江口克秀、石村匡崇、大賀正一	特集／発達・加齢と血液疾患。 小児の EB ウイルス関連血液疾患の病態生理	血液内科・科学評論社		309-314	2019
Yanagaisawa R, Matsuda K, Ohga S, Kanegane H, Morimoto A, Saito AM, Horibe K, Ishii E, Nakazawa Y:	Factors predicting the recurrence of pediatric Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis after treatment under the HLH-2004 protocol	Int J Hematol	109(5)	612-617	2019



Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Kanno S, Kaku N, Inoue H, Motomura Y, Ochiai M, Sakai Y, Nakayama M, Ohara O, Ohga S.	Prognostic factors for survival of herpes simplex virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis	Int J Hematol	111(1)	131–139	2020
齊木 祐輔、酒井 広隆、内田 晶子、上村 悠、松縄 学、磯部 泰司、加藤 雅之、富田 直人、三浦 偉久男、新井 文子	新規複雑変異転座 t(12;17;15)(p13;q21;q22)を持つ急性前骨髄球性白血病の白血球細胞動態	臨床血液	61(2)	103-109	2020
Arai A, Takase H, Yoshimori M, Yamamoto K, Mochizuki M, Miura O.	Gene expression profiling of primary vitreoretinal lymphoma	Cancer Sci.	111(4)	1417-1421	2020
Ishida T, Takase H, Arai A, Ohno-Matsui K.	Multimodal imaging of secondary vitreoretinal lymphoma with optic neuritis and retinal vasculitis	Am J Ophthalmol Case Rep	18:	100696	2020
Masuda A, Isobe Y, Sugimoto K, Yoshimori M, Arai A, Komatsu N.	Efficient recruitment of c-FLIPL to the death-inducing signaling complex leads to Fas resistance in natural killer-cell lymphoma	Cancer Sci	111(3)	807-816	2020
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	111(1)	279-287	2020

Yamazaki E, Kikuchi K, Sasahara Y, Kono M, Akiyama M, Aiba S, Mitsui T.	Atopic dermatitis without serum IgE elevation or loss-of-function filaggrin gene mutation in a patient with X-linked agammaglobulinemia	J Dermatol	47(1)	58-60	2020
Nochi T, Suzuki S, Ito S, Morita S, Furukawa M, Fuchimoto D, Sasahara Y, Usami K, Niimi K, Kitago M, Matsuda S, Matsuo A, Suya, Y, Sakai Y, Wu G, Bazer FW, Watanabe K, Onishi A, Aso H.	Elucidation of the effects of a current X-SCID therapy on intestinal lymphoid organogenesis using an in vivo animal model	Cell Mol Gastroenterol Hepatol			2020 in press
Moriya K, Suzuki T, Uchida N, Nakano T, Katayama S, Irie M, Rikiishi T, Niizuma H, Okada S, Imai K, Sasahara Y, Kure S.	Ruxolitinib treatment of a patient with steroid-dependent severe autoimmunity due to STAT1 gain-of-function mutation	Int J Hematol			2020 in press
Moriya K, Kadowaki S, Nakano T, Kutukculer N, Aksu G, Sasahara Y, Kure S, Ohnishi H, Jean-Laurent Casanova JL, Puel A, Fukao T, Mitsui T.	The <i>ILIRN</i> mutation creating the most-upstream premature stop codon is hypomorphic because of a reinitiation of translation	J Clin Immunol			2020 in press
Maehara N, Niizuma H, Nakamura T, Kimura M, Aizawa T, Kikuta A, Sasahara Y.	Successful chemoradiotherapy of spinal extradural Ewing sarcoma after the Fontan procedure	Pediatr Int			2020 in press

<p>Ogata M, Uchida N, Fukuda T, Ikegami K, Kamimura T, Onizuka M, Kobayashi H, Sasahara Y, Sawa M, Sawada A, Hasegawa D, Masuko M, Miyamoto T, Okamoto S.</p>	<p>Clinical practice recommendation for the diagnosis and management of HHV-6 infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation</p>	<p>Bone Marrow Transplant</p>			<p>2020 in press</p>
---	---	-----------------------------------	--	--	----------------------

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人名古屋

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究

氏名 門松 健治

次の職員の令和元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。

令和2年3月17日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人名古屋

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究

氏名 門松 健治

次の職員の令和元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"/>	<b>名古屋大学</b>	<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。



令和2年 4月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦

次の職員の令和元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。

1. 研究事業名 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) 和田 泰三 ・ ワダ タイゾウ

#### 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。

令和 2年 4月 1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

次の職員の令和元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) 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

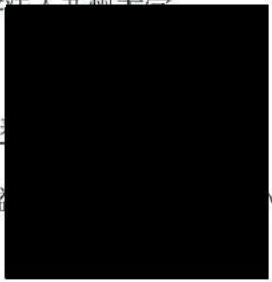
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はそ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



国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人九州大学  
 所属研究機関長 職名 総長  
 氏名 久保 千穂



次の職員の令和元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。

- 1. 研究事業名 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。



令和2年3月10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 内村 直尚

次の職員の令和元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。

2020年5月26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 聖マリア

所属研究機関長 職名 学長

氏名 北川 博

次の職員の令和元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) 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"/>	聖マリアンナ医科大学、 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"/>	聖マリアンナ医科大学、 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。



令和2年3月12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

次の職員の令和元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 ・ 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 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。

令和 2年 3月 11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

次の職員の令和元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。



国立保健医療科学院長 殿

機関名 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

次の職員の令和元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。

1. 研究事業名 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。

2020年 4月 27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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

次の職員の令和元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状況については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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。