

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EBV病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立」に関する研究

令和4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大賀 正一

令和5（2023）年 5月

研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告		
「慢性活動性EBV病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立」に関する研究	-----	1
大賀正一		
II. 分担研究報告		
1. CAEBVの病態解明と治療法開発に関する研究	-----	5
新井文子		
2. 慢性活動性EBV病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立に関する研究	-----	13
今留謙一、小林 徹		
3. 遺伝子発現解析による慢性活動性EBウイルス感染症 (CAEBV) の浸潤免疫細胞の プロファイリングに関する研究	-----	18
大島孝一		
4. 慢性活動性EBV病に対する同種造血幹細胞移植の有用性に関する研究	-----	22
森 毅彦		
5. 慢性活動性EBV病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立に関する研究	-----	23
和田泰三		
6. TREC/KRECマスキングにおけるEBVに関連した原発性免疫不全に関する研究	-----	26
村松秀城		
7. 慢性活動性EBV病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立に関する研究	-----	30
坂口大俊		
8. 初感染EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症の難治例に対する同種造血幹細胞 移植の前治療	-----	32
澤田明久		
9. 種痘様水疱症および重症蚊アレルギーに対する診断基準と重症度判定基準の作成	-----	34
平井陽至		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	38

厚労補助金（難治性疾患政策研究事業）
（総括）研究報告書

慢性活動性EBウイルス感染症およびその類縁疾患の根治療法の確立に関する研究

研究代表 大賀 正一 国立大学法人九州大学 教授

研究要旨：慢性活動性 EBV 病（慢性活動性 EBV 感染症：CAEBV）と、EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症（EBV-HLH）、種痘様水疱症および蚊刺過敏症は、EBV 感染 T 細胞・NK 細胞の増殖を伴う予後不良な希少難病である。研究班では、H28 迄に診断体制を確立し、診断基準・診療指針を作成した（2016）。H29～R1 にレジストリ・パイオバンク基盤を構築した。R2～3 に指針の改訂に着手したが、感染細胞同定・至適治療確立の必要性が明らかになった。CAEBV は造血細胞移植が唯一の根治療法で、特異治療薬もなく、病型間移行など不明な点が多い。WHO 造血器腫瘍分類 2017 の記載以降、世界的にも認識された日本など東アジアの全身疾患であることから、特定診療科をこえた研究班からの情報発信と研究推進の意義が大きい。本研究班の集積情報に基づき、正確な診断法と病型別の根治療法確立を目指して、① 診療指針の改訂と世界標準化（英文化）、②造血細胞移植の最適化を主眼とした治療指針のエビデンスの創出、③迅速な EBV 感染細胞同定法の開発を行っている。本年度は診療指針の改訂を完成し、世界標準へ向けてその英文化を進めた。病期に応じた造血細胞移植の課題を抽出し、適応と方法を検討した。簡便な診断法と新規治療法の開発を進め、さらに登録症例を集積している。

研究分担者

新井文子・聖マリアンナ医科大学・主任教授
今留謙一・国立成育医療研究センター・統括部長
大島孝一・久留米大学・教授
森毅彦・東京医科歯科大学・教授
和田泰三・金沢大学・教授
笹原洋二・東北大学・准教授
伊藤嘉規・日本大学・准教授
村松秀城・東海国立大学機構・講師
坂口大俊・国立成育医療研究センター・診療部長
澤田明久・大阪府立病院機構大阪母子医療センター・部長
平井陽至・岡山大学・助教
小林徹・国立成育医療研究センター・部門長
研究協力者
石村匡崇・九州大学・講師
河本啓介・久留米大学・助教
東馬智子・金沢大学・助教
松井俊大、山田全毅、牛腸義宏、出口晶裕、富澤大輔、松本公一・国立成育医療研究センター
佐藤真穂、樋口浩平、岡田洋介、後藤公寿、井上将太・大阪府立病院機構大阪母子医療センター
岩月啓氏・岡山大学・教授
木村宏・名古屋大学・教授
川田潤一・名古屋大学・准教授

A. 研究目的

海外では慢性活動性 EBV 病と総称される慢性活動性 EBV 感染症（CAEBV：小児慢性特定疾患に指定）と、EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症および蚊刺過敏症は、日本の小児～若年成人を中心として報告されている希少難病である。この 4 病型の臨床像は異なるが、EBV 感染 T 細胞・NK 細胞の増殖から、臓器不全に至る予後不良なものが多い。

これまで難治性疾患政策研究事業において、CAEBV とその類縁疾患の研究班は以下の成果を上げてきた。平成 26～28 年度、本疾患群に対する診断体制を確立し、診断基準・診療ガイドラインを作成した（CAEBV 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）。平成 29～令和元年度には 4 疾患のレジストリ・パイオバンクの基盤を構築し、この間に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た。これらを受け、令和 2 年～3 年度には発刊後 6 年となる診療ガイドラインの改訂作業に着手した。しかし、改訂作業を通じ、改めて、診断に必須である感染細胞の迅速かつ汎用性の高い同定法の確立、予後因子や至適治療法に関するさらなるエビデンス創出の必要性が明らかになった。

具体的には、CAEBV 以外の 3 病型の詳細な臨床

像や、各病型間の移行に関して、未だ不明な点が多い。CAEBV は造血細胞移植が唯一の根治療法で、特異的治療薬はない。病態解明と至適治療法の開発は喫緊の課題である。一方、その他の3病型の至適治療法、特に造血幹細胞移植の適応を明確にする必要がある。

CAEBV と類縁疾患は病変が経過とともに全身に進展するため、特定の疾患領域/診療科での診療に帰属させにくい。また、患者年齢は幅広く小児から AYA 世代、そして成人までを一体として研究・診療をすすめる体制が望まれる。患者は東アジアに集中していたが、2017 年改訂の WHO 造血器腫瘍分類に記載されて以降、世界的にも報告が増えてきた。日本をはじめとする東アジアに患者が多いため、私たちの情報発信と研究推進の意義は大きい。

本研究では、集積した CAEBV とその類縁疾患のレジストリ情報に基づいて、正確な診断と病型別の根治療法確立を目指して、① 診療ガイドラインの世界標準へ向けた改訂（英文化）、② 造血細胞移植の最適化を主眼とした治療指針のエビデンスの創出、③ 迅速な EBV 感染細胞同定法の開発を目指す。

B. 研究方法

- 初版診療ガイドラインの内容を再検討し、改訂を完了して、英文化を開始する。
- 疾患レジストリ登録を進めて、治療に関わる課題を抽出し解析を目的として討議を行う。
- 汎用性の高い感染細胞同定法を開発し、開発中の新規診断薬開発を推進する。
- 令和 5 年 3 月に東京で治療法確立に向けたシンポジウムと患者向けの公開講座を開催する。

C. 研究成果

<診療ガイドラインの改訂と英文化>

改訂作業を計画通り遂行し、R4 年度内に出版予定である。HLH 診療ガイドライン 2020(資料 4)、および種痘様水疱症リンパ増殖異常症 (HV-LPD) と重症蚊刺アレルギー (SMBA) との整合性を検討した (R4 年 5-7 月)。英文化作業を「CAEBV (担当: 川田・木村)」と「HPV-LPD と SMBA (担当: 平井・岩月)」に分けて開始した (R4 年年 11 月)。

<レジストリの新規登録と情報解析>

2022 年 1-12 月に感染細胞同定 (名古屋大学・成育医療センター・九州大学他) と病理診断 (久留米大学) から各施設で診断した 88 例が登録され、累計 206 名が集積され、課題を抽出して解析計画会議を開始した。(資料 7 R4 年 12 月)。造血細胞移植など治療の至適化に関するコンセンサス会議を令和 5 年 3 月に行い、これを継続

している。患者向けの質問等議会を Web にて開催したが、コロナ禍の影響から参加者を得ることができなかった。次年度に向けて再度計画を進める。

<新規診断・治療法の開発研究の推進>

・新規診断・治療法の開発研究 (①感染細胞同定と新規細胞治療標的の探索、②抗 EB ウイルス新規薬剤の効果検証) を進めている。(令和 4 年 12 月)。

D. 考察

診療指針が改訂され新規診断患者の登録も進んできたが、疾患重症度の多様性と類縁疾患への移行、遺伝性素因との関連、リンパ増殖性疾患から悪性リンパ腫などへの進行、が治療方針に大きく影響していること明確になってきた。これが診療に関わる各科でも共有されるようになった。一方で、これが適切な造血細胞移植の時期と方法の決定に関与し治療選択の難しさを象徴するものであることも集積症例の結果から示唆される。

E. 結果

EBV 感染から炎症とリンパ増殖性疾患およびリンパ腫へと進展する本症の適切な治療介入の時期と方法の戦略を具体化するためのエビデンスが集積されている。疾患概念の国際化を進めて、根治のための造血細胞移植の至適化と同時に病勢制御の新規薬剤の開発を検討していくことが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1 論文発表

- Yamamoto M, Sato M, Onishi Y, Sasahara Y, Sano H, Masuko M, Nakamae H, Matsuoka KI, Ara T, Washio K, Onizuka M, Watanabe K, Takahashi Y, Hirakawa T, Nishio M, Sakashita C, Kobayashi T, Sawada A, Ichinohe T, Fukuda T, Hashii Y, Atsuta Y, Arai A. Registry data analysis of hematopoietic stem cell transplantation on systemic chronic active Epstein-Barr virus infection patients in Japan. *Am J Hematol*. 2022 Jun 1;97(6):780-790. doi: 10.1002/ajh.26544.
- Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Sakai Y, Urabe K, Ohga S. High-dose immunoglobulin therapy for

- steroid-resistant myositis in juvenile localized scleroderma. *Pediatr Neonatol*. 2022 Sep;63(5):542-544. doi: 10.1016/j.pedneo.2022.01.006.
3. Tanita K, Kawamura Y, Miura H, Mitsuiki N, Tomoda T, Inoue K, Iguchi A, Yamada M, Yoshida T, Muramatsu H, Tada N, Matsui T, Kato M, Eguchi K, Ishimura M, Ohga S, Imai K, Morio T, Yoshikawa T, Kanegane H. Case Report: Rotavirus Vaccination and Severe Combined Immunodeficiency in Japan. *Front Immunol*. 2022 Feb 23;13:786375. doi: 10.3389/fimmu.2022.786375.
 4. Adachi S, Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Tanaka T, Motomura Y, Ohga S. Optimal biologics for juvenile idiopathic arthritis in an infection with SARS-CoV-2 α -variant. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022 Jan;33(1):e13686. doi: 10.1111/pai.13686.
 5. Ohashi A, Uemura Y, Yoshimori M, Wada N, Imadome KI, Yudo K, Koyama T, Shimizu N, Nishio M, Arai A. The Plasma Level of Interleukin-1 β Can Be a Biomarker of Angiopathy in Systemic Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *Front Microbiol*: April 13, 2022. doi: 10.3389/fmicb.2022.874998
 6. Uemura Y, Ohashi A, Yoshimori M, Nishio M, Hirakawa T, Shimizu N, Wada N, Imadome KI, Arai A. Plasma interferon- γ concentration: a potential biomarker of disease activity of systemic chronic active Epstein-Barr virus infection. *Front. Virol*. 2:999929. September 29, 2022. doi: 10.3389/fviro.2022.999929
 7. Ishikawa Y, Yamada M, Wada N, Takahashi E, Imadome KI: Mucosal-associated invariant T cells are activated in an interleukin-18-dependent manner in Epstein-Barr virus-associated T/natural killer cell lymphoproliferative diseases. *Clin Exp Immunol* 2022, 207(2):141-148 .doi: 10.1093/cei/uxab004.
 8. Yoshida M, Morita K, Fukushima H, Jona M, Nishikawa M, Yatomi Y, Kishino Y, Iwasaki A, Ushiku T, Imadome KI, Honda A, Maki H, Kurokawa M :Development of E Yoshida M, Morita K, Fukushima H, Jona M, Nishikawa M, Yatomi Y, Kishino Y, Iwasaki A, Ushiku T, Imadome KI, Honda A, Maki H, Kurokawa M: Development of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder and hemophagocytic lymphohistiocytosis during long-term lenalidomide maintenance therapy in multiple myeloma. *Int J Hematol* 2022:1-5. doi: 10.1007/s12185-022-03499-2.
 9. Matsukawa Y, Isshiki K, Osumi T, Fujiyama S, Fukushima H, Uchiyama T, Yamada M, Deguchi T, Imadome KI, Matsumoto K, Tomizawa D, Takada H, Onodera M, Kato M. Successful hematopoietic stem cell transplantation with reduced dose of busulfan for Omenn syndrome. *Blood Cell Ther* 2022, 5(3):75-78. doi:10.31547/bct-2021-021. eCollection 2022 Aug 25.
 10. Yoshimura T, Miyoshi H, Shimono J, Nakashima K, Takeuchi M, Yanagida E, Yamada K, Shimasaki Y, Moritsubo M, Furuta T, Khono K, Ohshima K. CD37 expression in follicular lymphoma. *Ann Hematol*, 2022, 101(5): 1067-1075. PMID: 35171311. doi: 10.1007/s00277-022-04785-z.
 11. Miyawaki K, Kato K, Sugio T, Sasaki K, Miyoshi H, Semba Y, Kikushige Y, Mori Y, Kunisaki Y, Iwasaki H, Miyamoto T, Kuo FC, Aster JC, Ohshima K, Maeda T, Akashi K. A germinal center-associated microenvironmental signature reflects malignant phenotype and outcome of DLBCL. *Blood Adv*, 2022, 6(7): 2388-2402. PMID: 34638128. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004618.
 12. Ono R, Tsumura M, Shima S, Matsuda Y, Gotoh K, Miyata Y, Yoto Y, Tomomasa D, Utsumi T, Ohnishi H, Kato Z, Ishiwada N, Ishikawa A, Wada T, Uhara H, Nishikomori R, Hasegawa D, Okada S, Kanegane H. Novel STAT1 variants in Japanese patients with isolated Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Clin Immunol*. 2023 Feb;43(2):466-478.
 13. Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Nakamura F, Sakai Y, Tsuge I, Ito T, Ueda K, Saito A, Morihana E, Ito Y, Ohashi N, Tanaka M, Tanaka T, Kojima S, Nakajima Y, Ito T, Takahashi Y. TREC/KREC Newborn Screening followed

- by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan. *J Clin Immunol.* 2022 Nov;42(8):1696-1707. doi: 10.1007/s10875-022-01335-0.
14. 新井文子. 慢性活動性 EB ウイルス感染症の診断と治療の進歩. *血液内科*, 85(3): 294-297. 科学評論社, 令和4年9月28日
 15. 新井文子. 血球貪食症候群、血球貪食性リンパ組織球症. *今日の治療指針 2023 年版*. 福井次矢・高木誠・小室一成総編集. 医学書院, 令和5年1月, 688. ISBN 978-4-260-05035-7
2. 学会発表等
 1. 江口克秀、石村匡崇、原田頌隆、園田素史、大賀正一：急性脳症で発症し、臍帯血移植を要した難治性 EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症の1例、令和4年度第1回「慢性活動性 EBV 病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立」大賀班会議 2022.12.2 web 会議
 2. 吉里倫、山根慶大、金宇琦、大木駿、福田泰崇、保田朋波流：細胞表面抗原を標的とした治療法の開発、令和4年度第1回「慢性活動性 EBV 病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立」大賀班会議 2022.12.2 web 会議
 3. 石村匡崇：小児非腫瘍性血液疾患に関する登録事業の現況と課題、第64回日本小児血液・がん学会 JSPHO&JCCG 特別企画 ジョイントシンポジウム 2022.11.26 東京 ハイブリッド開催
 4. 石村匡崇：マクロファージ活性化症候群と血球貪食症候群 up to date：家族性血球貪食症候群およびEBV 関連血球貪食性リンパ組織球症、第5回日本免疫不全・自己炎症学会 2022.2.12 Web 開催
 5. 足立俊一、江口克秀、石村匡崇、園田素史、平野直樹、今留謙一、大賀正一：CAEBV の移植前処置における Alemtuzumab の使用経験、第30回 EB ウイルス感染症研究会 2022.3.13. Web 開催
 6. Ohashi A, Kurata M, Arai A. The Effects of BCL2 Inhibitors on Chronic Active EBV Infections, an Intractable T- or NK-cell Lymphoid Neoplasm (EBV 陽性 T, NK 細胞腫瘍、慢性活動性 EBV 感染症に対する BCL2 阻害剤の効果). 第81回日本癌学会学術総会, 2022.9.29. 横浜, ポスター
 7. Uemura Y, Yamamoto M, Ishimura M, Kanegane H, Sawada A, Hirakawa A, Imadome KI, Yoshimori M, Shimizu N, Koike R, Arai A. Phase II study of a JAK1/2 inhibitor ruxolitinib for chronic active Epstein-Barr virus infection (慢性活動性 EB ウイルス感染症を対象とした JAK1/2 阻害薬ルキソリチニブ第 II 相試験), 第84回日本血液学会学術集会, 福岡. 2022.10.14. 口頭
 8. 鈴木黎, 佐野文明, 齊木祐輔, 上村悠, 大島久美, 大橋彩香, 辻村浩司, 小島尚美, 清水則夫, 今留謙一, 新井文子. Alemtuzumab を用いた HLA 半合致造血幹細胞移植が奏効した成人発症慢性活動性 EB ウイルス病. 第31回 EBV 感染症研究会, オンライン/福岡. 2023.3.19. 口頭
 9. 大賀正一, 新井文子, 今留謙一, 川田潤一, 石村匡崇. CAEBV の診断基準と重症度分類について. 第31回 EBV 感染症研究会, オンライン/福岡. 2023.3.19. パネルディスカッション
 10. Tsushima T, Masuda S, Yoda N, Kainuma S, Tanaka A, Tanaka K, Isogai S, Shimoji S, Kimura K, Arai H, Utsu Y, Imadome KI, Aotsuka N. Epstein-Barr virus viral load status with 122 recipients of allogeneic stem cell transplantation. 45th JSCT Annual Meeting (JSCT2023) Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy, Nagoya CongressCenter, 2/1012/2023. (oralpresentation2/10/2023)
 11. 宇佐美雅章、山上綾子、東玖美、神川愛純、松田裕介、横山忠史、井美暢子、東馬智子、今留謙一、和田泰三. EB ウイルス再活性化を伴った重症潰瘍性大腸炎の女児例. 第31回 EB ウイルス 感染症研究会. 福岡. 2023.3.19.
 12. 原発性免疫不全症を対象とした新生児マススクリーニング, 村松秀城. 第84回日本血液学会学術集会 (教育講演), 福岡. 2022.10.14-16. 口頭.
 - H. 知的財産権の出現・登録状況
 1. 特許取得 該当なし
 2. 実用新案登録 該当なし
 3. その他 該当なし

CAEBV の病態解明と治療法開発に関する研究

研究分担者：新井文子 聖マリアンナ医科大学・医学部・主任教授

研究要旨

CAEBV の病態解明と治療法開発を目的として以下を行った。

- ① CAEBV 患者の血漿をサイトカインアレイ法により解析し、血管病変を有する症例で interleukin-1 β が高値を示すことを見出した。CAEBV 患者では interferon- γ が高値を示し、疾患活動性と関連することを見出した。以上を論文報告した。
- ② 本邦の造血幹細胞移植レジストリのデータを用いて本邦で同種造血幹細胞移植（移植）を受けた全身型 CAEBV 102 例を後方視的に解析、移植後 62% の症例は感染細胞の末梢血からの消失を認めるウイルス学的完解を達成し得ること、3 年生存率は 72.5% であること、移植時の年齢、疾患活動性、高 sIL-2R 血症が移植後の予後不良因子であることを見出し、論文報告した。移植が根治療法となり得ることが明確に示され、CAEBV とその類縁疾患に対する診療ガイドライン改訂にあたり、初版では推奨レベルが 2C であった CAEBV に対する移植の推奨度が、1C として記載され、新たなエビデンス創出という大きな成果となった。
- ③ 疾患活動性を有する全身型 CAEBV に対し JAK1/2 阻害剤ルキソリチニブの効果と安全性を検証する医師主導治験を遂行した。9 例が登録され、主評価項目である投与 8 週後もしくは早期終了後の完全奏効率は 2 例であった。ルキソリチニブは CAEBV の疾患活動性に対し有効性が期待できる。結果を第 84 回日本血液学会総会および第 64 回米国血液学会で発表した。
- ④ 上記を反映した CAEBV とその類縁疾患に対する診療ガイドライン改訂を行い、CAEBV に対し分担研究者の新井文子が統括委員を担当した。令和 5 年 1 月 31 日に発刊された。

A. 研究目的

CAEBV は EBV に感染した T, NK 細胞の活性化による全身の炎症と、腫瘍性増殖を示す進行性の希少難治性疾患である。進行すると炎症の暴走である血球貪食症候群や、悪性度の高い T もしくは NK 細胞腫瘍を発症し致死的経過をとり、唯一の根治療法は造血幹細胞移植である。CAEBV の病態を解明し、新規治療薬を開発することを目的とし、以下の具体的項目について検討した。

- ① CAEBV 患者の病態に関連する血漿中のサイトカインの解明
- ② 全身性 CAEBV に対する同種造血幹

細胞移植の成績

- ③ 全身性 CAEBV に対する JAK1/2 阻害剤ルキソリチニブの効果と安全性を検証する医師主導治験の結果の発表 (UMIN000035121)
- ④ 上記成果の CAEBV とその類縁疾患に対する診療ガイドライン (CAEBV ガイドライン) 改訂への反映

B. 研究方法

- ① 平成 29 年 12 月から令和 3 年 1 月に診断した CAEBV 患者の血漿中のサイトカインを MILLIPLEX[®]MAP Kit, (EMD Millipore Corporation) で測定した。細胞内 mRNA 発現は、qPCR 法 (TaqMan[®]法)

で測定した。EBV 感染細胞と単球は抗体付き磁気ビーズを用いたポジティブ/ネガティブセレクション法 (MACS® Cell Separation) で分離した。

② 本邦の造血幹細胞移植レジストリである、一般社団法人日本造血細胞移植データセンターの移植登録一元管理プログラム TRUMP を用いて平成 29 年に改訂された WHO 第 4 版の定義に合致した全身性 CAEBV の患者の移植予後を解析した。

③ 発熱もしくは施設基準値の 2 倍以上の ALT を有する全身性 CAEBV を対象とし、ルキソリチニブを血小板数に従って 5-20 mg/回、2 回/日投与し、効果を検証した。疾患活動性を「発熱、施設基準値の 2 倍以上の ALT、進行する皮膚病、ぶどう膜炎、組織診断で証明された血管炎、のいずれかを有する」と定義、疾患活動性が消失した状態を完全奏効とした。有効性の主評価項目は、投与後 8 週もしくは早期終了時 (完全奏効を得、かつ造血幹細胞移植日程が設定された場合 8 週以前での終了を可とした) での完全奏効率とした。CAEBV は希少疾患であるため、主たる解析時点で FAS に含まれる被験者数が 5 例以上であれば、Thall & Simon (平成 6 年) が提案したベイズ流デザイン (TS デザイン) に基づく有効性評価を行う計画とした。副評価項目は治験薬投与開始 4 週間後における完全奏効率、治験薬投与開始 4 週間後、8 週間後もしくは早期終了時における全奏効率とした。安全性の評価は有害事象の発症率とした。

④ CAEBV ガイドラインを改訂した。

新井は統括委員を担当した。

C. 研究結果

① 18 例の内 4 例の血漿で高濃度の interleukin-1 β (IL-1 β) が検出された。興味深いことに、この 4 例中 3 例は臨床的に血管病変を発症しており、血漿中に IL-1 β が検出されなかった患者は皆、血管病変を併発していなかった。血漿中で IL-1 β が検出された患者の EBV 感染細胞では、IL-1 β mRNA 発現は高くなかったが、単球では発現が確認された。

(G. 研究発表 原著論文 1)

18 例の CAEBV では健常者と比較し interferon- γ (IFN- γ) が高値を示すことが明らかになった。IFN- γ の mRNA は EBV 感染細胞に加え、非感染細胞でも認められた。IFN- γ は疾患活動性と相関した。(G. 研究発表 原著論文 3)

② 平成 28 年～平成 30 年に、本邦で同種造血幹細胞移植を受けた全身型 CAEBV102 例を後方視的に解析した。移植後 62%の症例は感染細胞の末梢血からの消失を認めるウイルス学的完解を達成し得ること、3 年生存率は 72.5%であること、移植時の年齢、疾患活動性、高 sIL-2R 血症が移植後の予後不良因子であることを見出し、論文報告した。(G. 研究発表 原著論文 2) この結果は、④ CAEBV ガイドライン改訂にあたり CQ3 (CAEBV に造血幹細胞は推奨されるか) に「CAEBV の根治的治療法として同種造血幹細胞移植を推奨する (1C)」として引用された。

③ 聖マリアンナ医科大学病院、東京医科歯科大学病院、大阪母子医療センター

及び九州大学病院で実施、令和3年8月31日までに9例を登録した。目標症例数が達成され、総括報告書を令和4年3月に完成させた。以下の結果を得た。

同意取得例	12例
登録例	9例
完遂例（評価可能例）	7例
治験薬投与期（8週）終了例	5例
早期終了例（完全奏効による）	2例
治験薬投与期中止例	2例*

*投与薬投与中止基準(4)造血幹細胞移植を使用する必要があったため：1例

投与薬投与中止基準(6)治験分担医師が治験薬の投与中止が適切であると判断した場合（SAEによる）：1例

(1) 有効性

① 主要評価項目

治験薬投与開始8週後もしくは早期終了時における完全奏効率（%）：22.2%（9例中2例）

特筆すべきこととして早期終了例以外の7例（14日以上投与例）中、5例が外来投与できた。

② 副次評価項目

治験薬投与開始4週後における完全奏効率（%）：11.1%（9例中1例）

③ 副次評価項目

治験薬投与開始4週後、8週後もしくは早期終了時における全奏効率（%）：44.4%（9例中4例）

2例に完全奏効を認め、ベイズ流デザイン（TSデザイン）に基づく有効性評価では、ルキシリチニブはCAEBVに有効であ

る可能性がある判断される。

(2) 安全性

安全性解析対象集団9例中5例に12件の、すでに報告されている有害事象が発現した。このうち重篤な有害事象は1例1件（吐血。転帰は回復）が見られ、治験薬は投与中止となった。その他、有害事象により治験薬を中止した症例は認めなかった。

以上は第84回日本血液学会総会および第64回米国血液学会で発表した。（G. 研究発表 学会発表 国内4、海外

2）この結果は、CAEBVガイドライン改訂にあたりCQ2（CAEBVに薬物療法は推奨されるか）に「CAEBVに対するルキシリチニブの適用拡大を目的とした医師主導治験が開始されており、疾患活動性の抑制による移植成績の向上が期待されている。」として記載された。

④ CQ6（初感染EBV-HLHの治療開始基準は何か？）の推奨は「HLHと診断し、初感染EBV-HLHを疑った時点から速やかに治療を開始する（2C）。」とした。CQ7（初感染EBV-HLHの薬物療法の推奨）として「初期治療としてステロイドまたはステロイドにエトポシドやシクロスポリンAを組み合わせた薬物療法が推奨される（2C）。」とした。（G. 研究発表 その他）

D. 考察

① CAEBVにおいて、IL-1βは血管病変のバイオマーカーとなり得る。IL-1βは単球によって産生され、血管病変発症の

重要な役割を担う可能性が示唆された。今後は多数例での解析とともに、IL-1 β の阻害作用をもつアナキンラ（米国において血球貪食性リンパ組織球症の治療薬として使用されている）の有効性について検討を開始する。同じく CAEBV において、IFN- γ は疾患活動性のバイオマーカーとなり得る。IFN- γ に対する抗体である Emapaumab も、米国において血球貪食性リンパ組織球症の治療薬として承認されている。今後、CAEBV の治療薬としての開発を検討していく。

② CAEBV に対し、造血幹細胞移植が根治療法となり得ることを解明した。また、疾患活動性が移植後の予後不良因子であることが示され、移植前の治療の必要性が示され、新たなエビデンス創出という大きな成果となった。今後は、海外での CAEBV 発症動向についての検証も行っていきたい。

③ CAEBV に対するルキシソリチニブの効果を検証する医師主導治験の結果を論文発表する。治療薬としての承認に向け、企業に働きかけていく。

④ EBV-HLH の治療法については、残念ながらガイドライン初版時の 2017 年から新たなエビデンスは無かった。EBV-HLH の臨床像を多数例で報告した論文の多くは、初感染 EBV-HLH の他、CAEBV や EBV 関連リンパ腫などの既感染例を含んだ EBV-HLH に対するものであり、初感染 EBV-HLH のみに限定した複数例の臨床報告は無い事に注意が必要である。EBV-HLH はステロイドのみで治癒したとの症例報告もあることを引用し、今後は初感染と、既感染の

EBV-HLH の独立した解析が必須である、と結論した。これをあらたなクリニカルエッセイとして、その解決を目的として令和 4 年度の AMED 難治性疾患実用化研究事業に応募、「新規核酸医薬を用いた難治性血液疾患の病態解明

22ek0109609h000122ek0109612h0001」

「診療ガイドライン掲載のためのエビデンス創出を目指した慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患のレジストリ強化・病態解析・治療法の開発」が採択された。

E. 結論

CAEBV 患者の血漿中の IL-1 β 、IFN- γ 濃度は血管病変や疾患活動性のバイオマーカーになり得るとともに、治療標的として有用である可能性がある。

CAEBV に対し造血幹細胞移植は根治療法となり得る。

ルキシソリチニブは CAEBV の疾患活動性に対し有効性が期待できる。

G. 研究発表

1. 論文発表

【 原著 】

1. Ohashi A, Uemura Y, Yoshimori M, Wada N, Imadome KI, Yudo K, Koyama T, Shimizu N, Nishio M, Arai A. The Plasma Level of Interleukin-1 β Can Be a Biomarker of Angiopathy in Systemic Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. Front

- Microbiol: April 13, 令和4年.
doi: 10.3389/fmicb.2022.874998
2. Yamamoto M, Sato M, Onishi Y, Sasahara Y, Sano H, Masuko M, Nakamae H, Matsuoka KI, Ara T, Washio K, Onizuka M, Watanabe K, Takahashi Y, Hirakawa T, Nishio M, Sakashita C, Kobayashi T, Sawada A, Ichinohe T, Fukuda T, Hashii Y, Atsuta Y, Arai A. Registry data analysis of hematopoietic stem cell transplantation on systemic chronic active Epstein-Barr virus infection patients in Japan. *Am J Hematol*. 令和4年 Jun 1;97(6):780-790. doi: 10.1002/ajh.26544.
 3. Uemura Y, Ohashi A, Yoshimori M, Nishio M, Hirakawa T, Shimizu N, Wada N, Imadome KI, Arai A. Plasma interferon- γ concentration: a potential biomarker of disease activity of systemic chronic active Epstein-Barr virus infection. *Front. Virol*. 2:999929. September 29, 2022. doi: 10.3389/fviro. 令和4年. 999929
- 【 総説・解説 】
1. 新井文子. 慢性活動性 EB ウイルス感染症の診断と治療の進歩. *血液内科*, 85(3): 294-297. 科学評論社, 令和4年9月28日
 2. 平川経晃, 新井文子. 慢性活動性 EB ウイルス感染症, ここが知りたい! 血液疾患診療ハンドブック. 神田善伸 3. 編. 中外医学社. 令和4年10月. ISBN978-4-498-22538-1.
 3. 新井文子. 血球貪食症候群、血球貪食性リンパ組織球症. 今日の治療指針2023年版. 福井次矢・高木誠・小室一成 総編集. 医学書院, 令和5年1月, 688. ISBN 978-4-260-05035-7
 4. 大橋彩香, 上村悠, 新井文子. Epstein-Barr Virus による T、NK 細胞の腫瘍化のメカニズム, 新リンパ腫学 (日本臨床増刊 新リンパ腫学 2023年03月号 日本臨床 81 巻増刊号 3. 107(-111)). 日本臨床社, 令和5年3月31日. ISSN 00471852
- ## 2. 学会発表
- 〈国内〉
1. 齊藤美緑, 熊木優喜, 吉森真由美, 大橋彩香, 米瀬一朗, 澤田めぐみ, 西尾美和子, 新井文子. 慢性活動性 EB ウイルス感染症における血清中 EBV 抗体価の検討. 第35回ヘルペスウイルス研究会, 令和4年7月23日, オンライン, 口頭
 2. 上村悠, 神野正敏, 大橋彩香, 今留謙一, 大島久美, 小島尚美, 清水則夫, 新井文子. HLA 半合致同種造血幹細胞移植症後の Human herpesvirus 7 型脳症. 第35

- 回ヘルペスウイルス研究会, 令和4年7月23日, オンライン, 口頭
3. Ohashi A, Kurata M, Arai A. The Effects of BCL2 Inhibitors on Chronic Active EBV Infections, an Intractable T- or NK-cell Lymphoid Neoplasm (EBV 陽性 T, NK 細胞腫瘍、慢性活動性 EBV 感染症に対する BCL2 阻害剤の効果). 第81回日本癌学会学術総会, 令和4年9月29日, 横浜, ポスター
 4. Uemura Y, Yamamoto M, Ishimura M, Kanegane H, Sawada A, Hirakawa A, Imadome KI, Yoshimori M, Shimizu N, Koike R, Arai A. Phase II study of a JAK1/2 inhibitor ruxolitinib for chronic active Epstein-Barr virus infection (慢性活動性 EB ウイルス感染症を対象とした JAK1/2 阻害薬ルキソリチニブ 第 II 相試験), 第84回日本血液学会学術集会, 福岡. 令和4年10月14日, 口頭
 5. 齊藤美緑, 熊木優喜, 吉森真由美, 大橋彩香, 米瀬一朗, 澤田めぐみ, 西尾美和子, 新井文子. 慢性活動性 EB ウイルス感染症における血清中抗 EBV 抗体価の検討, 第84回日本血液学会学術集会, 福岡. 令和4年10月14日, 口頭
 6. Ohashi A, Saiki Y, Shimizu K, Ohbuchi M, Shimizu N, Yudo K, Kurata M, Yoshimori M, Nishio M, Arai A. BCL2 and BCL-xL inhibitors combat both tumor and inflammation of chronic active EBV infection (BCL2 及び BCL-xL 阻害剤は慢性活動性 EBV 感染症の腫瘍・炎症の両側面に有効である), 第84回日本血液学会学術集会. 令和4年10月15日, 福岡, ポスター
 7. 上村悠, 大島久美, 伏屋愛加, 細貝茜, 大橋彩香, 神野正敏, 新井文子. ペグフィルグラスチム投与後の末梢血幹細胞移植ドナーに発症した大動脈炎. 第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 名古屋. 令和5年2月12日, ポスター
 8. 鈴木黎, 佐野文明, 齊木祐輔, 上村悠, 大島久美, 細貝茜, 大橋彩香, 辻村浩司, 小島尚美, 清水則夫, 今留謙一, 新井文子. Alemtuzumab を用いた HLA 半合致造血幹細胞移植が奏効した成人発症慢性活動性 EB ウイルス病. 第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 名古屋. 令和5年2月12日, 口頭
 9. 吉森真由美, 大橋彩香, 吉岡耕太郎, 横田隆徳, 清水則夫, 西尾美和子, 新井文子. 慢性活動性 EB ウイルス病の EBV 由来 microRNA 発現プロファイル解析. 第31回 EBV 感染症研究会, オンライン/福岡. 令和5年3月19日, 口頭
 10. 竹ノ内里早, 大橋彩香, 住谷卓, 吉森真由美, 西尾美和子, 清水則夫, 今留謙一, 新井文子. 慢性活動性 EB ウイルス病に対する BCL2 阻害剤の効果の検討. 第31回 EBV 感染症研究会, オンライン/福岡. 令和5年3月19日, 口頭
 11. 鈴木黎, 佐野文明, 齊木祐輔, 上村悠, 大島久美, 大橋彩香, 辻村浩司, 小島尚美, 清水則夫, 今留謙一, 新井文子. Alemtuzumab を用いた HLA 半合致造血幹細胞移植が奏効した成人発症慢性活動性 EB ウイルス病. 第31回 EBV 感染症研究会, オンライン/福岡. 令和5年3月19日, 口頭

12. 大賀正一, 新井文子, 今留謙一, 川田潤一, 石村匡崇. CAEBV の診断基準と重症度分類について. 第 31 回 EBV 感染症研究会, オンライン/福岡. 令和 5 年 3 月 19 日, パネルディスカッション

13. 南川愛莉, 熊木優喜, 吉森真由美, 福田笑夏, 新井文子, 西尾美和子. 慢性活動性 EB ウイルス病 (CAEBV) 患者由来 iPS 細胞の樹立と評価. 第 22 回日本再生医療学会総会, 京都. 令和 5 年 3 月 23 日, 口頭

(海外)

1. Ohashi A, Yoshimori M, Nishio M, Koike K, Shimizu N, Yudo K, Kurata M, Arai A. Will BCL2 be a potent therapeutic target for systemic chronic active Epstein-Barr virus disease?. 12th AACR-JCA Joint Conference, 米国・マウイ. 令和 4 年 12 月 11 日, ポスター
2. Uemura Y, Yamamoto M, Ishimura M, Kanegane H, Sawada A, Hirakawa A, Imadome KI, Yoshimori M, Nagata M, Shimizu N, Koike R, Arai A. Phase II Study of a JAK1/2 Inhibitor Ruxolitinib for Systemic Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease: An Investigator-Initiated Trial. 64th ASH Annual Meeting & Exposition. 米国・アトランタ. 令和 4 年 12 月 11 日, ポスター
3. Yoshimori M, Ohashi A, Yoshioka K, Yokota T, Shimizu N, Nishio M, Arai A. Expression Profile of EBV-Derived Micro-RNA in

Systemic Chronic Active EBV Disease. 64th ASH Annual Meeting & Exposition. 米国・アトランタ. 令和 4 年 12 月 12 日, ポスター

3. 一般向け講演会

「CAEBV 患者会 SHAKE」活動をオブザーバーとして支援
(<https://www.caebv.com/>)

4. その他

慢性活動性 EB ウイルス病とその類縁疾患 診療ガイドライン 2023. 上村悠 (システムティックレビュー担当), 新井文子 (診療ガイドライン統括委員) 他, 日本小児感染症学会監修. 診断と治療社. 2023 年 1 月 31 日.

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得

1. 出願中 国際出願「EBV 関連疾患を標的とする核酸医薬」整理番号 PH-9711-PCT 受付番号 52202872104 提出日令 5 年 12 月 27 日 出願番号 PCT/JP2022/048097
2. 出願中 国際出願「慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染症 (CAEBV) の検出方法」整理番号 23012W2 受付番号 52300619394 提出日令 5 年 3 月 23 日 出願番号 PCT/JP2023/11650

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

慢性活動性 EBV 病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立

研究分担者：今留 謙一 国立成育医研究センター・高度感染症診断部・統括部長

研究分担者：小林 徹 国立成育医療研究センター・臨床研究センター・部門長

研究要旨

慢性活動性 EB ウイルス病 (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 および EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)、重症蚊刺アレルギー (SMBA) 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 R4 年度は 128 件の解析を行った。その中で CAEBV, HLH, SMBA と確定診断された症例は 89 症例 (新規) の登録を行なった。今後はこの 89 例について最終鑑別を実施し最終登録とする予定である。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス病 (CAEBV)、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)、種痘様水疱症リンパ増殖異常症 (HV-LPD)、重症蚊刺アレルギー (SMBA) 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)、③ EBV 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

R4年度は128件の解析を行った。その中でCAEBV, HLH, SMBAと確定診断された症例は89症例(新規)の登録を行なった。今後はこの89例について最終鑑別を実施し最終登録とする予定である。

D. 考察

R4年度も新型コロナウイルスの影響で来院を敬遠する患者が多く、また地方の病院からの解析依頼もコロナ前と比較すると半数近くであった。そのため、登録数が予想よりも少ないが、R5年度は新型コロナウイルスがひと段落した頃により登録数が増加すると期待している。

E. 結論

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 論文発表

[国内誌]

1. 今留謙一・ヘルペスウイルスと皮膚疾患 EBウイルス関連疾患を中心として：日本小児皮膚科学会雑誌. 2023, 42 (1), 3-8.

2. 佐藤千明, 中井雄大, 犬塚亮, 柴田英介, 渡谷岳行, 今留謙一, 加藤元博, 阿部修. 【胸部の最新画像情報2023】22q11.2欠失症候群を背景とした慢性活動性Epstein-Barrウイルス感染症に両肺の多発結節を認めた1例：臨床放射線. 2023, 68 (1), 27-32.

[国際誌]

1. Akazawa R, Otsuka S, Kato I, Imadome KI, Takita J: Transient remission of chronic active EBV infection after chemotherapy alone. *Pediatr Int* 2022, 64 (1) : e14836. doi:10.1111/ped.14836.
2. Maegaki M, Kawamura K, Hara K, Hosoda R, Suzuki S, Hosoda Y, Imadome KI, Motokura T, Fukuda T: Successful HLA-haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide in an older patient with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Int J Hematol* 2022, 116(4):630634. doi:10.1007/s12185-022-03345-5.
3. Yamamoto M, Shindo M, Funayama T, Sumi C, Saito T, Toki Y, Hatayama M, Imadome KI, Mizukami Y, Okumura T: Late-onset posttransplant Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disease after

- cord blood transplantation for chronic active Epstein Barr virus infection: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2022, 101(12):e29055. doi:10.1097/MD.00000000000029055.
4. Ishikawa Y, Yamada M, Wada N, Takahashi E, Imadome KI: Mucosal-associated invariant T cells are activated in an interleukin -18-dependent manner in Epstein-Barr virus-associated T/natural killer cell lymphoproliferative diseases. *Clin Exp Immunol* 2022, 207(2):141-148 .doi: 10.1093/cei /uxab004.
 5. Ohashi A, Uemura Y, Yoshimori M, Wada N, Imadome KI, Yudo K, Koyama T, Shimizu N, Nishio M, Arai A: The Plasma Level of Interleukin-1beta Can Be a Biomarker of Angiopathy in Systemic Chronic Active Epstein - Barr Virus Infection. *Front Microbiol.* 2022, 13:874998. doi:10.3389/fmicb.2022.874998. eCollection 2022.
 6. Shibata S, Takiuchi Y, Kawasaki N, Okamoto Y, Inano S, Fukunaga A, Tabata S, Arai A, Imadome KI, Kitano T: NK-cell post-transplant lymphoproliferative disease successfully treated by second allogenic hematopoietic stem cell transplantation in chronic active Epstein-Barr virus infection. *Int J Hematol* 2022, 115(4):595-599. doi: 10.1007/s12185-021-03271-y. Epub 2022 Jan 10.
 7. Nishiyori R, Caito K, Ishibashi M, Matsubara E, Okuhiro K, Takano K, Imadome KI, Takaji R, Nishino I, Nishida H, Daa T, Oki R. Shimizu F, Umeki M, Goto M, Hatano Y. A case of orofacial swelling accompanied by sarcoid-like reaction due to chronic active Epstein-Barr virus infection. *Eur J Dermatol.* 2022 Apr 1;32(2):277-278. doi:10.1684/ejd.2022.4248.
 8. Yoshida M, Morita K, Fukushima H, Jona M, Nishikawa M, Yatomi Y, Kishino Y, Iwasaki A, Ushiku T, Imadome KI, Honda A, Maki H, Kurokawa M :Development of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder and hemophagocytic lymphohistiocytosis during long-term lenalidomide maintenance therapy in multiple myeloma. *Int J Hematol* 2022:1-5. doi: 10.1007/s12185-022-03499-2.
 9. Yamada M, Fukuda A, Ogura M, Shimizu S, Uchida H, Yanagi Y, Ishikawa Y,

- Sakamoto S, Kasahara M, Imadome KI: Early Detection of Epstein-Barr Virus as a Risk Factor for Chronic High Epstein-Barr Viral Load Carriage at a Living-donor-dominant Pediatric Liver Transplantation Center. *Transplantation* 2022. doi: 1097/ TP.0000000000004429.
10. Otsubo R, Minamitani T, Kobiyama K, Fujita J, Ito T, Ueno S, Anzai I, Tanino H, Aoyama H, Matsuura Y, Namba K, Imadome KI, Ishii, KJ, Tsumoto K, Kamitani W, Yasui T: Human antibody recognition and neutralization mode on the NTD and RBD domains of SARS-CoV-2 spike protein. *Sci Rep* 2022, 12(1):20120. doi: 10.1038/s41598-022-24730-4.
11. Masaki Y, Minakata D, Ibe T, Gomyo A, Yoshimura K, Kimura SI, Nakamura Y, Kawamura M, Kawamura S, Takeshita J, Yoshino N, Matsumi S, Akahoshi Y, Tamaki M, Kusuda M, Kameda K, Wada H, Kawamura K, Sato M, Terasako-Saito K, Tanihara A, Hatano K, Nakasone H, Imadome KI, Wada H, Kako S, Oshiro H, Tanaka A, Kanda Y: Chronic active Epstein - Bar virus infection complicated by pulmonary artery hypertension. *J Infect Chemother*. 29(2): 212-218. doi:10.1016/j. jiac. 2022. 10. 013.
12. Matsukawa Y, Isshiki K, Osumi T, Fujiyama S, Fukushima H, Uchiyama T, Yamada M, Deguchi T, Imadome KI, Matsumoto K, Tomizawa D, Takada H, Onodera M, Kato M. Successful hematopoietic stem cell transplantation with reduced dose of busulfan for Omenn syndrome. *Blood Cell Ther* 2022, 5(3):75-78. doi:10.31547/bct-2021-021. eCollection 2022 Aug 25.
13. Masaki Y, Minakata D, Ibe T, Gomyo A, Yoshimura K, Kimura SI, Nakamura Y, Kawamura M, Kawamura S, Takeshita J, Yoshino N, Matsumi S, Akahoshi Y, Tamaki M, Kusuda M, Kameda K, Wada H, Kawamura K, Sato M, Terasako-Saito K, Tanihara A, Hatano K, Nakasone H, Imadome KI, Wada H, Kako S, Oshiro H, Tanaka A, Kanda Y. Chronic active Epstein-Bar virus infection complicated by pulmonary artery hypertension. *Infect Chemother* 2023, 29(2):212-218. doi: 10.1016/ j. jiac. 2022. 10. 013.

2. 学会発表

[国内学会講演・シンポジウム・招待講演・特別講演・教育講演]

1. 小児肝移植レシピエントにおけるHHV-6血症の頻度と動態. 白髪綾香, 坂

- 本 慧, 山田全毅, 福田晃也, 阪本靖介, 伊藤秀一, 笠原群生, 今留謙一. 第125回日本小児科学会学術集会, 国内, 口頭, 2022/4/16 (Travelaward 発表)
2. Epstein-Barr virus viral load status with 122 recipients of allogeneic stem cell transplantation. Tsushima T, Masuda S, Yoda N, Kainuma S, Tanaka A, Tanaka K, Isogai S, Shimoji S, Kimura K, Arai H, Utsu Y, Imadome KI, Aotsuka N. 45th JSCT Annual Meeting (JSCT2023) Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy, Nagoya Congress Center, 2/10/2023. (oral presentation 2/10/2023)

[海外学会発表]

1. Ampicillin rash does not occur among pediatric liver transplant recipients even in the presence of EBV DNAemia, Tokuda Y, Ymamura M, Fukuda A, Shoji K, Sakamoto S, Ishiguro A, Imadome KI, Kasahara M. IPTA 2023/12th Congress of the

International Pediatric Transplant Association. Hyatt Regency Austin, Austin TX, United States. (poster presentation 3/25/2023)

2. Epidemiology and Clinical Impact of HHV-6 DNAemia after pediatric liver transplantation, Sakamoto K, Ymamura M, Shiraga A, Tokuda Y, Fukuda A, Sakamoto S, Imadome KI, Kasahara M. IPTA 2023/12th Congress of the International Pediatric Transplant Association. Hyatt Regency Austin, Austin TX, United States. (oral presentation 3/28/2023)

3. 一般向け講演会
なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

遺伝子発現解析による慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) の浸潤免疫細胞の プロファイリングに関する研究

研究分担者：大島 孝一 久留米大学・医学部・教授

研究協力者：河本 啓介

研究要旨

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) は EB ウイルスに対する免疫異常の関与が示唆されている。本研究では遺伝子発現解析による浸潤免疫細胞の特徴と臨床予後の関連を調査したものである。CAEBV の活動期においては濾胞性ヘルパー T 細胞と B 細胞関連遺伝子の発現が高く、浸潤 B 細胞数、EBV 陽性 B 細胞数の増加が見られた。また、病理組織学的な類縁疾患との比較で CAEBV に特徴的な遺伝子発現が認められ、これらの知見は CAEBV に特徴的な臨床症状や予後を説明するものと考えられた。近年は新たな研究手法が開発されてきている。本研究の結果をもとに、それらの研究手法を用いながら今後も CAEBV の病態解析を深めていく予定である。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (Chronic active Epstein-Barr virus infection disease; CAEBV) は再発性・持続性の伝染性単核球様症状を呈し、その後 T/NK 細胞リンパ腫や血球貪食症候群を合併する難治性かつ予後不良の疾患である。CAEBV の発症は EB ウイルスに対する免疫異常、すなわち EBV 感染細胞と免疫逃避や過剰な免疫反応に関連する周囲細胞との相互関係が原因と考えられているが、その発症機序などについてはいまだに不明である。

本研究の目的は CAEBV の病変組織における浸潤免疫細胞の特徴と臨床的特徴の関連性を検討することで CAEBV の病態解明を進めていくのが目的である。CAEBV に特徴的な免疫周囲細胞の特徴を

抽出するために、病理組織学的な類縁疾患である EBV 関連 T/NK 細胞リンパ腫との比較を行うこととした。

B. 研究方法

1. 対象症例

久留米大学医学部病理学講座にて厚生労働省の診療ガイドラインと The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms に基づいて、慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)、節外性 NK/T 細胞リンパ腫 (extranodal NK/T cell lymphoma; ENKTL)、EBV 陽性節性 T/NK 細胞リンパ腫 (EBV-positive nodal T- and NK-cell lymphoma; EBV-N-TNKL) と診断された症例を対象とした。本研究では

CAEBV35 症例、ENKTL31 例、EBV-N-TNKL19 症例が対象となり、臨床情報とホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 検体の収集を行い、病理組織学的な再評価も併せて行った。

2. 遺伝子発現解析

CAEBV、ENKTL および EBV-N-TNKL の FFPE 検体より mRNA 抽出を行い、Nanostring Technology 社の nCounter Analysis System®を用いて EBV 関連 17 遺伝子と周囲免疫細胞関連の PanCancer Immune Profiling Panel 770 遺伝子の計 787 遺伝子の発現解析を行った。

3. EBV 陽性細胞のプロファイリング解析と予後解析

FFPE 検体から連続切片標本を作製し、EBV-mRNA の In situ hybridization と免疫組織化学を用いて EBV 陽性 T 細胞数、EBV 陽性 B 細胞数の計測を行い、予後の層別化を試みた。

4. CAEBV と類縁疾患における遺伝子発現の比較解析

CAEBV と ENKTL、CAEBV と EBV-N-TNKL の遺伝子発現の比較解析を行い、CAEBV に特徴的な発現遺伝子群を抽出した

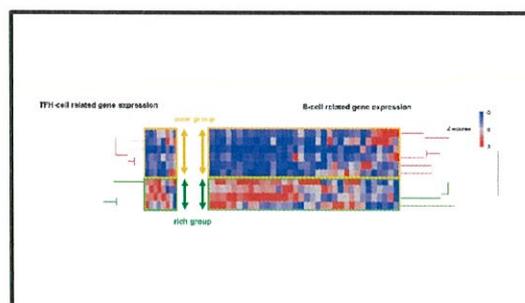
C. 研究結果

1. CAEBV における遺伝子発現解析結果

CAEBV における遺伝子発現解析では、immune-cell type (non-T/NK-cell) と T/NK cell type においてクラスタリング解析を行った。その結果、濾胞性ヘルパー T 細胞 (TFH) 関連遺伝子発現と B 細胞

関連遺伝子発現の発現量で 2 群に分類されることが分かった (図 1)。これは ENKTL や EBV-N-TNKL 群では認められなかった。

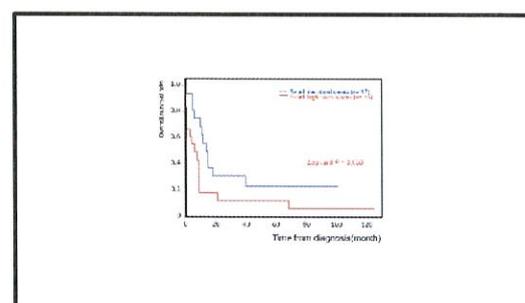
図 1



2. CAEBV における TFH/B 細胞関連遺伝子発現の臨床的な意義

CAEBV において TFH/B 細胞関連遺伝子発現に差があることが分かり、TFH/B-cell 関連遺伝子が高い群で有意に浸潤する B 細胞数と LMP-1 遺伝子発現が高いことが分かった。このことから EBV 陽性細胞のプロファイルを調査することとした。B 細胞数の多い症例には、浸潤する EBV 陽性 T/NK 細胞のみならず EBV 陽性 B 細胞の数が多いことが分かった。そこで B 細胞数臨床的な予後比較を行ったところ、TFH/B 細胞関連遺伝子発現が高い群で予後不良であった (図 2)。

図 2



3. CAEBV とその類縁疾患との遺伝子発現の比較解析

CAEBV と ENKTL、CAEBV と EBV-N-TNKL の遺伝子発現の比較解析を行い、CAEBV に特徴的な発現遺伝子群した結果、CAEBV の臨床症状を説明しうる特徴的な遺伝子群が分かってきた。

4. CAEBV と類縁疾患における EBV 関連遺伝子発現の比較

CAEBV と類縁疾患における EBV 関連遺伝子発現の比較を行ったが、各疾患群間において遺伝子発現の差は認められなかった。

D. 考察

CAEBV の臨床的な活動期にある症例は TFH と B-cell 関連遺伝子の発現が高値であり、EBV 陽性 T/NK 細胞のみならず EBV 陽性 B 細胞数が高いことから、CAEBV の活動期の臨床的特徴である伝染性単核球症様症状を説明するものである可能性がある。

CAEBV は類縁疾患である EBV 陽性 T/NK 細胞リンパ腫と比較して、多様な遺伝子発現が認められる疾患であり、それらが多様な臨床症状を説明するものと考えられる。

E. 結論

本研究の結果から、CAEBV の活動期における臨床病理学的な特徴が分かってきた。CAEBV の活動期において TFH 細胞/B 細胞の増加、EBV 陽性 B 細胞の増加を引き起こす原因について今後明らかにしていく必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshimura T, Miyoshi H, Shimono J, Nakashima K, Takeuchi M, Yanagida E, Yamada K, Shimasaki Y, Moritsubo M, Furuta T, Khono K, Ohshima K. CD37 expression in follicular lymphoma. *Ann Hematol*, 2022, 101(5): 1067-1075. PMID: 35171311. doi: 10.1007/s00277-022-04785-z.
- 2) Nagamine M, Miyoshi H, Kawamoto K, Takauchi M, Yamada K, Yanagida E, Kohno K, Ohshima K. Clinicopathological analysis of myeloid sarcoma with megakaryocytic differentiation. *Pathology*. 2022, 54(4): 442-448. PMID: 34852914. doi: 10.1016/j.pathol.2021.08.015.
- 3) Miyawaki K, Kato K, Sugio T, Sasaki K, Miyoshi H, Semba Y, Kikushige Y, Mori Y, Kunisaki Y, Iwasaki H, Miyamoto T, Kuo FC, Aster JC, Ohshima K, Maeda T, Akashi K. A germinal center-associated microenvironmental signature reflects malignant phenotype and outcome of DLBCL. *Blood Adv*, 2022, 6(7): 2388-2402. PMID: 34638128. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004618.
- 4) Matsuda K, Sugita Y, Furuta T,

- Moritsubo M, Ohshima K, Morioka M, Takahashi K, Higaki K, Kakita A. Elevated expression of transforming acidic coiled-coil - containing protein 3 (TACC3) reflects aggressiveness of primary central nervous system lymphomas. *Pathol Int*, 2022, 72(9):437-443. PMID: 35959857. doi: 10.1111/pin.13264.
- 5) Imaizumi Y, Iwanaga M, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ito S, Amano M, Ishida T, Uike N, Utsunomiya A, Ohshima K, Tanaka J, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, Uchimaru K, Tsukasaki K. Validation of the iATL - PI prognostic index in therapeutic decision-making for patients with smoldering and chronic ATL: a multicenter study. *Int J Hematol*, 2023, 117(2): 206-215. PMID: 36308678. doi: 10.1007/s12185-022-03473-y.
- 6) Kuhara A, Sumi A, Chikasue T, Kawaguchi A, Tanoue A, Nagata S, Koganemagu M, Abe T, Kashihara M, Mitsuoka M, Ishii H, Ohshima K, NC Leung A, Fujimoto K. Utility of non-contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting preoperative clinical stage and prognosis in patients with thymic epithelial tumor. *Jpn J Radiol*, 2023, 41(3): 302-311. PMID: 36374474. doi: 10.1007/s11604-022-01358-y.
- 7) Takagi Y, Hashimoto N, Masuda H, Miyoshi H, Ohshima K, Hontani H, Takeuchi I. Transformer-based personalized attention mechanism for medical images with clinical records. *J Pathol Inform*, 2023, 14: 100185. PMID: 36691660. doi: 10.1016/j.jpi.2022.100185.
2. 学会発表
日本血液学会学術集会の発表に申請中
3. 一般向け講演会
特記事項なし
- H. 知的財産権の出現・登録状況
1. 特許取得
特記事項なし
2. 実用新案登録
特記事項なし
3. その他
特記事項なし

慢性活動性 EBV 病に対する同種造血幹細胞移植の有用性に関する検討

研究分担者：森毅彦 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究要旨

慢性活動性 EBV 病に対する根治療法として同種造血幹細胞移植は確立しているが、その移植方法は確立していない。また移植後の EBV 感染細胞の動向に関する検討も十分に行われていない。本研究では慢性活動性 EBV 病に対して同種造血幹細胞移植を施行した症例の移植前処置、前処置関連毒性、感染症や GVHD の発症とその重症度、移植後の血中 EBV 量の推移を検討して、移植の有用性と安全性を検討する。

A. 研究目的

慢性活動性 EBV 病に対する同種造血幹細胞移植の有用性と安全性を明らかにする。

B. 研究方法

当院にて慢性活動性 EBV 病に対して同種造血幹細胞移植を施行する症例の前処置関連毒性、感染症や GVHD の発症とその重症度、移植後の血中 EBV 量の推移を多数例で検討する。

C. 研究結果

現在、症例の蓄積を継続して、解析を進めている。

E. 考察

F. 結論

今後も症例の蓄積を継続していく

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

3. 一般向け講演会

該当なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他

慢性活動性 EBV 病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立に関する研究

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

研究協力者：東馬智子 金沢大学医薬保健研究域医学系 助教

研究要旨

慢性活動性 EBV 病 (CAEBV) の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法を確立するためには、個々の病態を理解することが重要である。本研究では、重症の炎症性腸疾患で認められた EBV 再活性化状態が CAEBV の病態を反映したものかを評価するために、EBV 感染細胞等を解析した。その結果、EBV 感染は B 細胞中心であることが判明し、免疫抑制状態によるリンパ増殖性疾患であることが示唆された。EBV 感染細胞の同定は、EBV 感染の病態を理解し、鑑別診断を進める上で重要であることが改めて示された。

A. 研究目的

慢性活動性 EBV 病 (CAEBV) 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。消化管に潰瘍等の病変を形成し、炎症性腸疾患との鑑別を要する症例も報告されている。一方、炎症性腸疾患では特に重症例において、EBV の再活性化を伴うことが度々報告されている。しかし、そのような症例における EBV 感染細胞はよく知られていない。本研究では、重症潰瘍性大腸炎における EBV 感染細胞等を検討し、CAEBV との関係性について検討した。

B. 研究方法

【症例】10 歳女児。8 歳時に下痢、血便が出現し、潰瘍性大腸炎と診断された。5ASA 製剤では寛解に至らず、またステロイド抵抗性の経過を示したため、インフリキシマブが導入された。しかし直後に

血小板減少を認め中止された。タクロリムスで寛解に至り、寛解維持でベドリズマブが選択されたが、投与後の副反応もあり継続は困難だった。そのため、ウステクヌマブが導入され、臨床的寛解が維持できていた。しかし、その 1 年後に腹痛、血便で再燃し、当院紹介となった。WBC 10480 /mL、Hb 8.2g/dL、PLT 5.91 万/mL、CRP 0.18 mg/dL、フェリチン 151 ng/mL、可溶性 IL-2 レセプター 1153 U/mL。EBV 抗体価は、VCA IgM <10 倍、VCA IgG 320 倍、EBNA 40 倍と既感染パターンであった。末梢血全血の EBV DNA 定量は、5.09 Log IU/mL と高値を示した。腹部 CT にて、軽度の肝腫大、全大腸の腸管壁肥厚を認めた。内視鏡検査では、全大腸において血管透見性の低下した浮腫状粘膜を認め、びらんが散在していた。

C. 研究結果

末梢血リンパ球サブセット解析では、HLA-DR を発現した活性化 T 細胞や NK 細胞は認められなかった。末梢血単核球を磁気ビースにて CD19⁺ B 細胞と CD19⁻ 細胞に単離して、EBER-1 in situ ハイブリダイゼーションを行ったところ、B 細胞の 4.3% に EBV 感染細胞が認められた。T 細胞と NK 細胞を含む CD19⁻ 細胞には、EBER-1⁺ 細胞は認められなかった (図)。

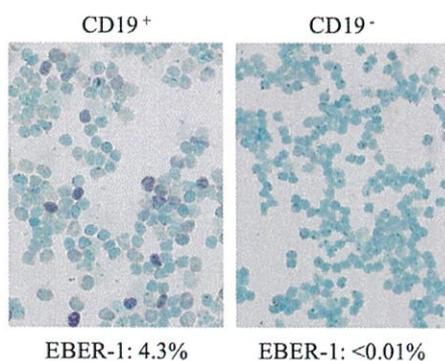


図 : EBV 感染細胞の解析

D. 考察

本症例の EBV 感染細胞の中心は、B 細胞と考えられた。重症の炎症性腸疾患では、EBV 再活性化が多く認められ、炎症性腸疾患の疾患活動性と関連していることが示唆されている。しかし、EBV 感染細胞が解析されている症例はほとんどなく、病態については不明な点が多かった。今回の研究により、重症の炎症性腸疾患において認められる EBV コピー数の増加は、免疫抑制により EBV 感染 B 細胞が増殖するリンパ増殖性疾患に起因し、CAEBV とは異なる病態であることが示唆された。今後、症例を増やして検討していく必要があると考えられた。

E. 結論

CAEBV は、重症炎症性腸疾患で認められる EBV 再活性化において鑑別すべき重要な疾患で、EBV 感染細胞の解析がその鑑別に重要であることが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ono R, Tsumura M, Shima S, Matsuda Y, Gotoh K, Miyata Y, Yoto Y, Tomomasa D, Utsumi T, Ohnishi H, Kato Z, Ishiwada N, Ishikawa A, Wada T, Uhara H, Nishikomori R, Hasegawa D, Okada S, Kanegane H. Novel STAT1 variants in Japanese patients with isolated Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Clin Immunol.* 2023 Feb;43(2):466-478.

2) Noguchi K, Ikawa Y, Takenaka M, Sakai Y, Fujiki T, Kuroda R, Ikeda H, Abe T, Sakai S, Wada T. Acquired L1196M ALK mutation in anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma during alectinib administration. *EJHaem.* 2023 Jan 24;4(1):305-308.

3) Miyazawa H, Wada T. Immune-mediated inflammatory diseases with chronic excess of serum interleukin-18. *Front Immunol.* 2022 Jul 25;13:930141.

2. 学会発表

1) 宇佐美雅章、山上綾子、東玖美、神川愛純、松田裕介、横山忠史、井美暢子、東馬智子、今留謙一、和田泰三。
EBウイルス再活性化を伴った重症潰瘍性大腸炎の女兒例。第31回EBウイルス感染症研究会。福岡。令和5年3月19日。

3. 一般向け講演会
なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

TREC/KREC マスクリーニングにおける EBV に関連した原発性免疫不全に関する研究

研究分担者：村松秀城 名古屋大学医学部附属病院小児科・講師

研究要旨

2017 年度から愛知県で出生した新生児を対象に、TREC/KREC 測定による重症複合免疫不全症を含む原発性免疫不全症 (Severe combined immunodeficiency; SCID) の新生児マスクリーニングを実施し、2 人の SCID、Chediak-Higashi syndrome と考えられる新生児 1 例を含む 11 人の SCID 以外の原発性免疫不全の診断につながった。現在、同スクリーニングは全国の多数の地域に広がりつつあり、EBV-HLH に関与しうる疾患の同定に寄与する可能性がある。今後、精密検査例の統合的な解析を行うことで国内における現状の把握が必要である。

A. 研究目的

重症複合免疫不全症を含む原発性免疫不全症 (Severe combined immunodeficiency; SCID) の新生児マスクリーニングは海外で広く行われているが、国内では一部の地域で行われているのみである。我々は、全国に先駆けて 2017 年度から愛知県で出生した新生児を対象に、TREC/KREC 測定による新生児マスクリーニングを実施してきた。新生児マスクリーニングでは、SCID 以外の様々な原発性免疫不全もしばしば診断につながることもある。EBV 感染に関連する原発性免疫不全症が、TREC/KREC 測定により診断されることがあるか検討を行った。

B. 研究方法

2017 年 4 月から 2023 年 3 月までに新生児マスクリーニングが実施された約 15 万人を対象とし、TREC/KREC 低値をとった症例は、次世代シーケンス (ターゲ

ットシーケンスないし全エクソーム解析) を含む精密検査を実施した。

C. 研究結果

2 人の SCID、11 人の SCID 以外の原発性免疫不全の診断につながった。さらに、KREC 低値を呈した 1 例は *LYST* 遺伝子に compound heterozygous variants が認められ、EBV 感染に伴う HLH を引き起こしうる Chediak-Higashi syndrome の可能性が高いことが考えられた。今後、機能解析を進めて正確な診断ならびに適切な疾患フォローを計画している。

D. 考察

TREC/KREC 測定による新生児マスクリーニングにより、Chediak-Higashi syndrome と考えられる新生児の同定につながった。同スクリーニングは、SCID 以外の様々な原発性免疫不全症の診断にも寄与することが知られているが、EBV-HLH に関連する原発性免疫不全症も診断されうることを示すことができた。

現在、同スクリーニングは全国の多数の地域に広がりつつあり、今後、精密検査例の統合的な解析を行うことで国内における現状の把握が必要である。

E. 結論

TREC/KREC 測定による新生児マススクリーニングにより、Chediak-Higashi syndrome と考えられる新生児の同定につながった。同マススクリーニングは、EBV-HLH に関与しうる疾患の同定に寄与する可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyagishima M, Hamada M, Hirayama Y, Muramatsu H, Tainaka T, Shirota C, Hinoki A, Imaizumi T, Nakatochi M, Kamei M, Nishikawa E, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Kojima S, Takahashi Y. Risk factors for unplanned removal of central venous catheters in hospitalized children with hematological and oncological disorders. *Int J Hematol.* 2022 Aug;116(2):288-294. doi: 10.1007/s12185-022-03346-4.
- 2) Narita K, Muramatsu H, Narumi S, Nakamura Y, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yamaguchi N, Suzuki A, Nishio Y, Shiraki A, Yamamori A, Tsumura Y, Sawamura F, Kawaguchi M, Wakamatsu M, Kataoka S, Kato K, Asada H, Kubota T, Muramatsu Y, Kidokoro H, Natsume J, Mizuno S, Nakata T, Inagaki H, Ishihara N, Yonekawa T, Okumura A, Ogi T, Kojima S, Kaname T, Hasegawa T, Saitoh S, Takahashi Y. Whole-exome analysis of 177 pediatric patients with undiagnosed diseases. *Sci Rep.* 2022 Aug 26;12(1):14589. doi: 10.1038/s41598-022-14161-6.
- 3) Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Nakamura F, Sakai Y, Tsuge I, Ito T, Ueda K, Saito A, Morihana E, Ito Y, Ohashi N, Tanaka M, Tanaka T, Kojima S, Nakajima Y, Ito T, Takahashi Y. TREC/KREC Newborn Screening followed by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan. *J Clin Immunol.* 2022 Nov;42(8):1696-1707. doi: 10.1007/s10875-022-01335-0.
- 4) Haruta K, Takeuchi S, Yamaguchi M, Horiba K, Suzuki T, Torii Y, Narita A, Muramatsu H, Takahashi Y, Ito Y, Kawada JI. Droplet Digital PCR Development for Adenovirus Load Monitoring in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Mol Diagn.* 2023 Jun;25(6):403-409. doi: 10.1016/j.jmoldx.2023.03.004.
- 5) Hamada M, Muramatsu H, Torii Y, Suzuki K, Narita A, Yoshida T,

Imaya M, Yamamori A, Wakamatsu M, Miwata S, Narita K, Kataoka S, Kawashima N, Taniguchi R, Nishikawa E, Nishio N, Ito Y, Kojima S, Takahashi Y. Human leukocyte antigen 7/8-matched unrelated bone marrow transplantation using anti-thymocyte globulin in children. *Int J Hematol*. 2023 Mar 7. doi: 10.1007/s12185-023-03571-5. Online ahead of print.

2. 学会発表

- 1) 小児・AYA 世代患者における妊孕性温存療法の現状と課題, 片岡伸介, 佐治木大知, 津村悠介, 前村 遼, 今屋雅之, 山森彩子, 若松 学, 谷口理恵子, 濱田太立, 川島 希, 成田敦, 村松秀城, 西尾信博, 高橋義行. 第44回日本造血・免疫細胞療法学会, 2022/5/12-14, 国内, 口頭.
- 2) TREC 新生児マススクリーニング検査で同定したコピー数異常を伴う TREC 低値例, 若松学, 村松秀城, 小島大英, 奥野友介, 片岡伸介, 中島葉子, 柘植郁哉, 中村富美子, 酒井好美, 伊藤哲哉, 高橋義行. 第13回東海信州免疫不全症研究会, 2022/7/2, 国内, 口頭.
- 3) 愛知県原発性免疫不全症新生児マススクリーニングにより診断した重症複合免疫不全症に対する臍帯血移植, 山下大紀, 村松秀城, 佐治木大知, 前村遼, 津村悠介, 今屋雅之, 山森彩子, 若松学, 片岡伸介, 濱田太立, 谷口理恵子, 川島希, 西川英里, 成田敦, 奥野友介, 西尾信博, 小島大英, 中島葉子, 柘植郁哉, 中村富美子, 酒井好美, 伊藤哲哉, 高橋義行. 第84回日本血液学会学術集会, 2022/10/14-16, 国内, ポスター.
- 4) 原発性免疫不全症を対象とした新生児マススクリーニング, 村松秀城. 第84回日本血液学会学術集会(教育講演), 2022/10/14-16, 国内, 口頭.
- 5) 重症複合免疫不全症に対する新生児マススクリーニング検査で同定したコピー数変化を伴う TREC 異常値の3例, Manabu Wakamatsu, Hideki Muramatsu, Diei Kojima, Yusuke Okuno, Shinsuke Kataoka, Tomiko Nakamura, Yoshimi Sakai, Yoko Nakajima, Tetsuya Ito, Yoshiyuki Takahashi. 第64回日本小児血液・がん学会学術集会, 2022/11/25-27, 国内, 口頭.
- 6) 顆粒球コロニー形成刺激因子に反応を認めた細網異形成症の2例, 若松学, 村松秀城, 山下大紀, 佐治木大知, 前村遼, 津村悠介, 山森彩子, 今屋雅之, 成田幸太郎, 谷口理恵子, 片岡伸介, 成田敦, 西尾信博, 高橋義行. 第45回日本造血・免疫細胞療法学会, 2023/2/10-12, 国内, 口頭.
- 7) 顆粒球コロニー形成刺激因子に反応を認めた細網異形成症の2例, 若松学, 村松秀城, 山下大紀, 佐

治木大知, 前村遼, 津村悠介, 山
森彩子, 今屋雅之, 成田幸太郎,
谷口理恵子, 片岡伸介, 成田敦,
西尾信博, 高橋義行. 第45回日本
造血・免疫細胞療法学会,
2023/2/10-12, 国内, 口頭.

3. 一般向け講演会

なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

慢性活動性 EB ウイルス感染症およびその類縁疾患の根治療法の確立に関する研究

研究分担者：坂口大俊 国立成育医療研究センター・小児がんセンター・診療部長

今留謙一 国立成育医療研究センター・高度感染症診断部・統括部長

研究協力者：松井俊大、山田全毅、牛腸義宏、出口隆生、井口晶裕、富澤大輔、
松本公一

研究要旨

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) およびその類縁疾患に対して、同種造血細胞移植は唯一の根治療法であり、本研究ではその移植前処置や GVHD 予防など移植方法の最適化を図ることを目的とした。11 か月時に先天性胆道閉鎖症に対して母から生体肝移植を施行され、その後、EBV 感染に伴う Monomorphic T-PTLD と診断された 3 歳男児に対して、CAEBV の治療経験に基づいて、肝臓と同一ドナーの母から用量調整ブスルファンを用いた強度減弱前処置の下、移植後シクロフォスファミドによる GVHD 予防にて骨髄移植を施行し、良好な移植後経過を得ることができた。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) およびその類縁疾患に対して、同種造血細胞移植は唯一の根治療法とされる。本研究では同種造血細胞移植前後でのウイルスモニタリングを経時的に施行し、移植前処置や GVHD 予防など移植方法の最適化を図ることを目的とした。

B. 研究方法

我々は、CAEBV およびその類縁疾患と診断された小児患者に対して、同種造血細胞移植を実施し、移植前後の末梢血中の EB ウイルス量の変化と併せて解析し、移植の効果について検討した。

C. 研究結果

3 歳男児。胆道閉鎖症に対して生後 11 か月で母子間生体肝移植 (EBV D+/R-) を

施行。術後から血中 EBV-DNA 量モニタリングを開始し、急性期には感染を認めなかった。肝移植後 2 年 4 か月で発熱・肝機能障害と共に、血中 EBV-DNA の上昇 (2.7×10^4 copies/ μ g DNA) を認めた。感染細胞は CD8+T 細胞で、クロナリティ解析でモノクローナルな増殖を認めた。リンパ節腫大は認めず、肝組織および骨髄に EBV 感染細胞の浸潤を認め、Monomorphic T-PTLD と診断した。免疫抑制薬減量や化学療法を行うも血中 EBV-DNA 量の高値が持続した。肝移植後 T-PTLD の予後は極めて不良であるため、CAEBV の治療経験に準じて、4 歳 6 か月時に肝臓と同一ドナーである母からハプロ一致骨髄移植を行った。用量調整ブスルファン静注 (day -5~-2、1 日 1 回投与法、本投与総 AUC 57.5 mg/L \times h)、フルダラビン 180 mg/m² (day -7~-2)、

ウサギ抗胸腺細胞グロブリン 2.5 mg/kg (day -7)、全身放射線照射 3 Gy (day 0)、を前処置とし、GVHD 予防には移植後シクロフォスファミド (PTCy) 50 mg/kg×2回 (day 3, 4) と day 5 以降にミコフェノール酸モフェチルおよびタクロリムスを用いた。移植後 Day 26 に生着し、EBV-DNA は検出限界未満となり、以降、一貫して血中 EBV-DNA 量は検出限界未満が続いた。急性 GVHD grade III (皮膚 1°、肝臓 0°、消化管 2°) を認めたが支持療法で制御可能であった。現在、移植後 12 か月で寛解を維持している。

D. 考察

代表的な EBV+T-LPD である CAEBV では、同種造血細胞移植を施行することが唯一の根治療法とされており、病勢が制御されている状況で移植を行う場合には、骨髄非破壊的前処置 (RIC) を用いることで移植関連毒性の最小化が期待され、移植成績向上に寄与するものと考えられる。本症例においても病態が安定している状況下で移植実施を選択したことで、用量調整ブスルファンによる強度減弱前処置を施行することが出来、生体肝移植後の患児においても安全に移植を遂行することができたと考えられる。また、ハプロ移植であったが、PTCy 法による GVHD 予防策により GVHD を最小化し、大きな合併症なく退院することができた。生体肝移植と同一ドナーからの骨髄移植であり、今後、タクロリムスなどの免疫抑制剤を完全終了することも期待される。

E. 結論

母子間生体肝移植後に EBV 関連 T-PTLD を発症した際の治療選択として同一ドナーからの PTCy-ハプロ一致骨髄移植は有効な選択肢と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

症例報告を作成中。

2. 学会発表

- 1) 松井俊大ら 生体肝移植後 EB ウイルス関連 T 細胞性リンパ増殖性疾患に対する同一血縁ドナーからのハプロ一致骨髄移植 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会 一般口演 2023 年 2 月 11 日 名古屋市

3. 一般向け講演会

なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

初感染 EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症の 難治例に対する同種造血幹細胞移植の前治療

研究分担者：澤田明久 大阪母子医療センター 血液・腫瘍科 主任部長
研究協力者：佐藤真穂、樋口紘平、岡田洋介、後藤公寿、井上将太

研究要旨

初感染 EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症（初感染 EBV+HLH）の難治例は、同種造血幹細胞移植（HSCT）の適応である。疾患活動性が高い状態では同種 HSCT が成功し難い。近年の 2 例を後方視的に検討した。症例 1 は、新薬 ruxolitinib などが奏功しなかった。症例 2 は、類縁疾患では効果の劣っていた多剤併用化学療法レジメンが奏功した。HSCT 前に、疾患活動性を沈静化させる治療として、多剤併用化学療法は種類を変えて試みる価値があると考えられた。

A. 研究目的

初感染 EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症（初感染 EBV+HLH）の多くは免疫化学療法で治癒する。免疫化学療法の不応例は、一般には同種造血幹細胞移植（HSCT）の適応とされる。

我々はそれら不応例に対し、多剤併用化学療法を施行すれば、その半数が同種 HSCT なしに治癒できることを見出してきた一方で、多剤併用化学療法にも不応な場合（難治例）、疾患活動状態のまま同種 HSCT せねばならず、その移植成績は不良である [Sawada A, et al. Front Pediatr. 2018; 6 (334): 1-9]。

そこで難治例に対し、疾患活動状態の沈静を図れるのか、その後の例で後方視的に検討した。

B. 研究方法

2020 年から 2022 年までの間に 2 例の

同種 HSCT 例があった。少数例のため narrative に後方視的検討を行った。

C. 研究結果

症例 1。ESCAP 療法に不応のため、ruxolitinib 内服、nivolumab 点滴を順に行ったが、奏功しなかった。疾患活動状態のまま同種骨髄移植を施行し、約 5 週後に原病死した。

症例 2。ESCAP 療法に不応のため、SMILE 原法でなく、変法 (HD-MTX/Etp/CPA) で施行した。本例には有効で、疾患活動性に沈静が得られた。同種骨髄移植を施行し、長期寛解が得られている。

D. 考察

症例 1 は、期待された新薬 2 剤が奏功しなかった。症例 2 は、種類を変えた多剤併用化学療法が奏功した。

類縁疾患の慢性活動性 EBV 病 (CAEBV)

において、ESCAP 療法の臨床的有効率（症状沈静化率）は 84%（16/19）、ウイルス学的有効率（EBV 量<1/10）は 35%あったが、SMILE 療法はそれぞれ 67%、0%であった [Sawada A, et al. Ann Lymphoma. 2021; 5: 7 aoi-20-34]。

なし

症例 2 は、ESCAP 不応ながら、SMILE 変法は奏功し、同種 HSCT の成功にもつながった。奏功の要因は、症例ごとの多様性か、あるいはそもそも疾患の性質の違い（初感染 EBV+HLH と CAEBV の相違）かであろう。いずれにしても、症状の沈静化が得られれば、同種 HSCT の成功に有利である。今後も試みる価値があると考えられた。

E. 結論

同種 HSCT の成功に、症状の沈静化は有利に働く。そのための移植前治療は、新薬が必ずしも奏功する訳ではない。従来の多剤併用化学療法も、種類を変えて試みる価値があると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

準備中

2. 学会発表

なし

3. 一般向け講演会

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

種痘様水疱症および重症蚊アレルギーに対する診断基準と重症度判定基準の作成

研究分担者：平井陽至 岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教

研究協力者：岩月啓氏

研究要旨

慢性活動性 EB ウイルス病とその類縁疾患の診療ガイドライン、また、CAEBV ガイドライン英文訳に併せて種痘水疱症リンパ増殖異常症および重症蚊アレルギーに対する診断基準と重症度判定基準を作成した。タイトル名；“Diagnostic and disease severity determination criteria for hydroa vacciniiforme lymphoproliferative disorders and severe mosquito bite allergy” 雑誌名：The Journal of Dermatology で 2023 年 3 月に受理された。この成果は、今後の患者登録、統計分析、および治療効果評価等の研究において貢献できると考えている。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス病 (CAEBV) とその類縁疾患の診療ガイドライン、また、CAEBV ガイドライン英文訳に併せて種痘様水疱症リンパ増殖異常症 (HV-LPD) および重症蚊刺アレルギー (SMBA) に対する診断基準と重症度判定基準の作成を目的とした。

B. 研究方法

CAEBV とその類縁疾患の診療ガイドライン、また、CAEBV ガイドライン英文訳に併せて種痘様水疱症および重症蚊アレルギーに対する診断基準と重症度判定基準を作成した。診断基準および重症度判定基準あたり、種痘様水疱症リンパ増殖異常症 (HV-LPD) と重症蚊刺アレルギー (SMBA)、CAEBV、EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)、EBV 関連リンパ腫・白血病など、病因的に関連する疾患について文献調査を実施した。

WHO 分類第 5 版および CAEBV とその関連疾患について新たに発表された用語と定義と一致するように改訂した。

また、本研究は個人情報や人体から採取された試料等は用いず、倫理面の問題がないと判断した。

C. 研究結果

研究班で協議の上、HV-LPD および SMBA の診断アルゴリズム (図 2)、HV-LPD の診断基準及び重症度分類 (図 3)、SMBA の診断基準及び重症度分類 (図 4) について作成した。

D. 考察

HV-LPD および SMBA は EB ウイルス陽性の T/NK 細胞リンパ増殖異常症の皮膚型に相当する (図 1)。両疾患は時に重複し、CAEBV に匹敵する重篤な状態に進行することから、CAEBV の皮膚型にも分類されている。HV-LPD と SMBA には、CAEBV と

明確に区別できるコンセンサス診断基準や重症度分類がまだ存在しておらず、これらの基準を診断アルゴリズムと共に作成した。今後の患者登録、統計分析、および治療効果評価等の研究において貢献できると考えている。

E. 結論

HV-LPD と SMBA について、診断アルゴリズムを用いた疾患スペクトラムの定義と診断基準、また重症度判定基準を作成し国際発信した。

G. 研究発表

1. 論文発表

タイトル名 ; "Diagnostic and disease

severity determination criteria for hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorders and severe mosquito bite allergy" 雑誌名 : The Journal of Dermatology で 2023 年 3 月に受理された。(in press)

2. 学会発表

該当なし

3. 一般向け講演会

該当なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当

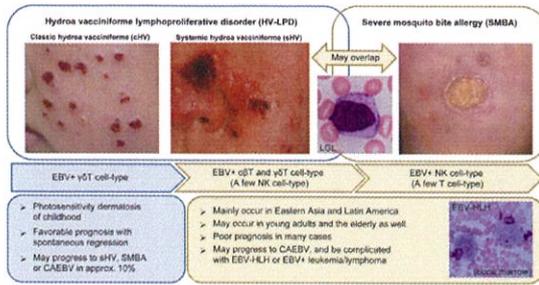


図1 HV-LPD および SMBA の疾患スペクトラム (in press)

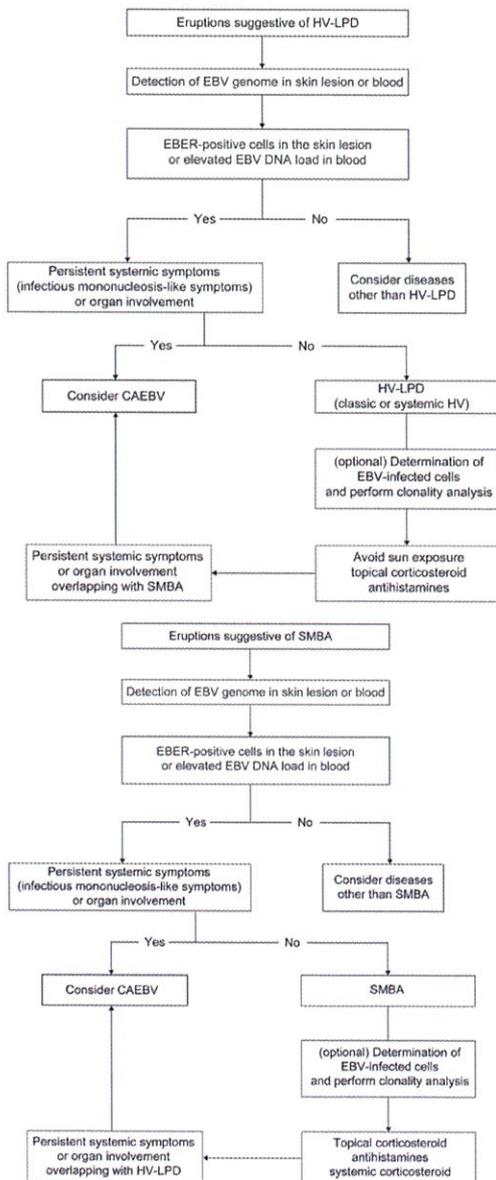


図2 HV-LPD および SMBA の診断アルゴリズム (in press)

I. Classic hydroa vacciniforme (cHV)
 1) Herpetic vesicles and papules/crusts on sun-exposed areas including face, auricles, and dorsal surfaces of the hands.
 2) EBV-infected cells or the virus-gene products can be detected in the skin lesions.
 3) The number of EBV-positive T cells is increased in peripheral blood.
 4) The level of EBV DNA load in the blood is high.
 5) The following diseases are excluded: other known skin diseases, CAEBV, and SMBA.
 The definite case fulfills all of the above Nos. 1)–5).
 The probable case fulfills Nos. 1) and has at least one of Nos. 2) and 3).
 The possible case fulfills Nos. 1) and 4).

II. Systemic hydroa vacciniforme (shV)
 In addition to Nos. 1)–4),
 6) Swollen edematous face and lips, transient fever, liver damage, and lymphadenopathy are present.
 7) The following diseases are excluded: other known skin diseases and EBV-associated lymphoma/leukemia.
 The definite case fulfills all of the above Nos. 1)–7).
 The probable case fulfills Nos. 1) and 6), and has at least one of Nos. 2) and 3)*.
 The possible case fulfills Nos. 1), 4), and 6).
 *NK-cell-dominant cases can be included in systemic hydroa vacciniforme.

Supplementary explanation
Classic hydroa vacciniforme (cHV)
 1) In addition to herpetic vesicles, cHV may be accompanied with conjunctival hyperemia and aphthous stomatitis of the lips and gingiva.
 2) Detection of EBV-encoded small nuclear RNA (EBER)-positive cells in the skin biopsy samples is a standard method, but when biopsy is difficult, the blister roof or crusts can be used instead for EBER detection by RT-PCR (at a research level).
 3) The cHV usually occurs in childhood, associated with an increased number of EBV-infected γδT cells (>5% of all lymphocytes). The shV may occur even in young and old adults as well as in children, and include either EBV-infected αβT-cell-dominant or γδT-cell-dominant type. Flow cytometry-fluorescent in-situ hybridization or immunomagnetic bead-aided quantitative PCR is performed at a research level to confirm EBV infection in the T cell fraction.
 4) The standardized value of elevated EBV DNA load in whole blood is $>1 \times 10^4$ IU/mL.
 5) The following diseases should be excluded: herpes simplex, varicella-zoster virus infection, Kaposi's varicelliform eruption, porphyria, polymorphic light eruption, impetigo contagiosa, acne, and lymphomatoid papulosis. The overlapping of CAEBV should be considered according to the diagnostic algorithm if patients have the following symptoms: infectious mononucleosis-like symptoms for >3 months, persistent fever, and organ involvement (see the CAEBV algorithm).
Systemic HV (shV)
 6) Swelling of the face, eyelids, and lips can occur in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTL-NT) and aggressive NK-cell leukemia, but both diseases usually lack herpetic vesicles.
 7) HV-LPD, especially the shV, may overlap severe mosquito bite allergy (SMBA) associated with systemic symptoms, thereby often being included in the category of cutaneous CAEBV. The cutaneous form, however, is not the same as CAEBV defined in the present diagnostic criteria. HV-LPD may progress to ENKTL-NT and aggressive NK-cell leukemia.

HV-LPD, hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder; cHV, classic hydroa vacciniforme; shV, systemic hydroa vacciniforme; EBV, Epstein-Barr virus; CAEBV, chronic active Epstein-Barr virus disease; SMBA, severe mosquito bite allergy; EBER, EBV-encoded small nuclear RNA; RT-PCR, reverse

Mild	No systemic symptoms* or organ involvement, except for the characteristic mucocutaneous lesions
Moderate	Characteristic mucocutaneous lesions associated with edema of the face, eyelids, or lips Characteristic mucocutaneous lesions associated with transient systemic symptoms*
Severe	Overlapping with SMBA Fulfilled diagnostic criteria for CAEBV Complicated with EBV-HLH or progression to EBV-related T/NK lymphoma/leukemia

*Systemic symptoms include fever $>37.5^\circ\text{C}$, liver damage, and lymphadenopathy, excluding specific organ involvement.
 The disease severity is classified into the mild (exclusively cHV), moderate or severe disease by the most severe item.

HV-LPD, hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder; SMBA, severe mosquito bite allergy; EBV, Epstein-Barr virus; CAEBV, chronic active Epstein-Barr virus disease; EBV-HLH, EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis; T/NK, T cell, or natural killer cell.

図3 HV-LPD の診断基準及び重症度分類 (in press)

1) Skin redness, swelling, and ulcers occur in the sites of mosquito bites and vaccine injection accompanied with fever, followed by scar formation, but the patients are asymptomatic without such provocative factors.

2) EBV-infected cells or the virus-gene products can be detected in the skin lesions.

3) The level of EBV DNA load is elevated in the blood.

4) The number of LGLs or EBV-infected NK cells is increased in the peripheral blood.

5) Skin reactions caused by a known allergic mechanism or underlying diseases are excluded.

The definite case fulfills all of the above Nos. 1)–5).

The probable case fulfills No. 1) and has at least one of Nos. 2) and 4).

The possible case fulfills Nos. 1) and 3).

Supplementary explanation

1) SMBA is mostly induced by mosquito bites, but it can also be caused by other insect bites and vaccine injection. Patients may present with transient systemic symptoms including fever, lymphadenopathy, and liver dysfunctions. Scar formation resulting from the previous episodes of SMBA can be present.

2) Detection of EBV-encoded small nuclear RNA (EBER)-positive cells using skin biopsy samples is a standard method, but when biopsy is difficult, EBER can be detected in the crusts and lesional skin tissue by RT-PCR at a research level.

3) The standardized value of elevated EBV DNA load in whole blood is $>1 \times 10^4$ IU/mL.

4) Flow cytometric analysis reveals that most patients with SMBA have an increased total number of NK cells ($\geq 30\%$ of the total lymphocytes). Flow cytometry–fluorescent in-situ hybridization or immunomagnetic bead-aided quantitative PCR is performed at a research level to confirm EBV infection in the NK cell fraction. Some patients may have an EBV-infected T-cell-dominant type of SMBA.

5) Diseases to be excluded: blisters, redness, swelling, and generalized rash related to common insect bite allergy, and pathergy reactions associated with neutrophilic dermatoses including Behçet's disease, Sweet disease, and pyoderma gangrenosum.

The overlapping of CAEBV should be considered in line with the diagnostic algorithm if patients have the following symptoms: infectious mononucleosis-like symptoms for >3 months, persistent fever, and organ involvement (see the CAEBV algorithm).

SMBA may overlap HV-LPD associated with systemic symptoms, thereby being included in the category of cutaneous CAEBV. The cutaneous form, however, is not the same as CAEBV defined in the present diagnostic criteria.

SMBA may progress to extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTL-NT) and aggressive NK-cell leukemia.

SMBA, severe mosquito bite allergy; EBV, Epstein-Barr virus; LGL, large granular lymphocyte; NK, natural killer; EBER, EBV-encoded small nuclear RNA; RT-PCR, reverse transcription PCR; CAEBV, chronic active Epstein-Barr virus disease; HV-LPD, hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder; NK/T, natural killer cell, or T cell; ENKTL-NT, extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type.

Mild	Definite case of SMBA showing clinical improvement, without extracutaneous organ involvement for over 1 year.
Moderate	Recurrent SMBA associated with transient systemic symptoms*, but no persistent extracutaneous organ involvement
Severe	Overlapping with HV-LPD Fulfilled diagnostic criteria for CAEBV Complicated with EBV-HLH or progression to EBV-related T/NK lymphoma/leukemia

*Systemic symptoms include fever $>37.5^\circ\text{C}$, liver damage, and lymphadenopathy, excluding specific organ involvement.

The disease severity is classified into the mild (exclusively a stable disease of SMBA), moderate or severe disease by the most severe item.

SMBA, severe mosquito bite allergy; HV-LPD, hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder; EBV, Epstein-Barr virus; CAEBV, chronic active Epstein-Barr virus disease; EBV-HLH, EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis; T/NK, T cell, or natural killer cell.

図 4 SMBA の診断基準及び重症度分類 (in press)

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

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
平川経晃, 新井文子	慢性活動性EBウイルス感染症	神田善伸	ここが知りたい！血液疾患診療ハンドブック	中外医学社	日本	令和4年	198/202
新井文子	血球貪食症候群、血球貪食性リンパ組織球症	福井次矢・高木誠・小室一成	今日の治療指針2023年版. 総編集	医学書院	日本	令和5年	688-689
上村悠（システマティックレビュー担当）、新井文子（診療ガイドライン統括委員）他	慢性活動性EBウイルス病とその類縁疾患 診療ガイドライン2023	日本小児感染症学会監修	慢性活動性EBウイルス病とその類縁疾患 診療ガイドライン2023	診断と治療社	日本	令和5年	38-42
笹原洋二	免疫不全を伴う特徴的症候群	日本小児血液・がん学会	小児血液・腫瘍学テキスト 改訂第2版	診断と治療社	東京	2022	422-426
澤田明久	サイトカインストームに対する治療戦略 免疫化学療法	金兼弘和	小児科診療, 第85巻4号	診断と治療社	東京都	2022	495-500
澤田明久	血球貪食性リンパ組織球症	神田善伸	月刊カレントセラピー, Vol. 40 No. 6	ライフメディアコム	東京都	2022	36-41
澤田明久、井上雅美	慢性活動性EBウイルス感染症	松村到、張神、替秀郎、田善伸	血液疾患 最新の治療 2023-2025	南江堂	東京都	2022	708-709

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
Yamamoto M, Sato M, Onishi Y, Sasahara Y, Sanjo H, Masuko M, Nakamae H, Matsuo K, Ara T, Washio K, Onizuka M, Watanabe K, Takahashi Y, Hirakawa T, Nishio M, Sakashita C, Kobayashi T, Sawada A, Ichinohe T, Fukuda T, Hashii Y, Atsuta Y, Arai A	Registry data analysis of hematopoietic stem cell transplantation on systemic chronic active Epstein-Barr virus infection patients in Japan	Am J Hematol	97(6)	780-790	令和4年
Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Sakurai Y, Urabe K, Ohga S	High-dose immunoglobulin therapy for steroid-resistant myositis in juvenile localized scleroderma.	Pediatr Neonatol.	63(5)	542-544	2022
Tanita K, Kawamura Y, Miura H, Mitsuiki N, Tomoda T, Inoue K, Iguchi A, Yamada M, Yoshida T, Muramatsu H, Tada N, Matsui T, Kato M, Eguchi K, Ishimura M, Ohga S, Imai K, Morio T, Yoshikawa T, Kanegane H	Rotavirus Vaccination and Severe Combined Immunodeficiency in Japan	Front Immunol	13	786375.	2022
Adachi S, Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Tanaka T, Motomura Y, Ohga S	Optimal biologics for juvenile idiopathic arthritis in an infection with SARS-CoV-2 α -variant	Pediatr Allergy Immunol	33(1)	e13686	2022
Ohashi A, Uemura Y, Yoshimori M, Wada N, Imadome KI, Yudo K, Koyama T, Shimizu N, Nishio M, Arai A.	The Plasma Level of Interleukin-1 β Can Be a Biomarker of Angiopathy in Systemic Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection	Front Microbiol	doi: 10.3389/fmicb.2022.874998		令和4年
新井文子	慢性活動性EBウイルス感染症の診断と治療の進歩	血液内科	85(3)	294-297	令和4年

Uemura Y, Ohashi A, Yoshimori M, Nishio M, Hirakawa T, Shimizu N, Wada N, Imadome KI, Arai A	Plasma interferon- γ concentration: a potential biomarker of disease activity of systemic chronic active Epstein-Barr virus infection	Front. Viro	2:999929		令和4年
大橋彩香, 上村悠, 新井文子	Epstein-Barr VirusによるT、NK細胞の腫瘍化のメカニズム	新リンパ腫学	81巻増刊号3	107-111	令和5年
今留謙一	ヘルペスウイルスと皮膚疾患 EBウイルス関連疾患を中心として	日本小児皮膚科学会雑誌	42 (1)	3-8	2023
今留謙一	胸部の最新画像情報 2023] 22q11.2欠失症候群を背景とした慢性活動性Epstein-Barrウイルス感染症に両肺の多発結節を認めた1例	臨床放射線	68 (1)	27-32	2023
Nakamura Y, Mori T, Kako S, Yamazaki H, Kanda Y, Uchida N, Tanaka M, Nawa Y, Fukuda T, Ichihinohe T, Atsuta Y, Onishi Y.	Outcome of peripheral blood stem cell transplantation from HLA-identical sibling donors for adult patients with aplastic anemia	Int J Hematol	117	356-365	2023
Mizuno K, Sakurai M, Kato J, Yamaguchi K, Abe R, Koda Y, Kataoka K, Mori T.	Risk factor analysis for cytomegalovirus reactivation under prophylaxis with letermovir after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Transpl Infect Dis	24	e13904	2022
Ono R, Tsumura M, Shima S, et al	Novel STAT1 variants in Japanese patients with isolated Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases.	J Clin Immunol	43(2)	466-478	2023
Noguchi K, Ikawa Y, Takenaka M, et al.	Acquired L1196M ALK mutation in anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma during alectinib administration.	EJHaem	4(1)	305-308	2023

Miyazawa H, Wada T.	Immune-mediated inflammatory diseases with chronic excess of serum interleukin-18.	Front Immunol	13	930141	2022
Yamamoto M, Satoh M, Onishi Y, Sasahara Y, et al.	Registry data analysis of hematopoietic stem cell transplantation on systemic chronic active EBV infection patients in Japan.	Am J Hematol	97(6)	780-790	2022
Horiba K, Torii Y, Aizawa Y, Yamaguchi M, Haruta K, Okumura T, Suzuki T, Kawano Y, Kawada JJ, Hara S, Saitoh A, Giske CG, Ogi T, Ito Y.	Performance of Nanopore and Illumina metagenomic sequencing for pathogen detection and transcriptome analysis in infantile central nervous system infections.	Open Forum Infect Dis	9(10)	ofac504	2022
Narita K, Muramatsu H, Narumi S, Nakamura Y, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yamaguchi N, Suzuki A, Nishio Y, Shiraki A, Yamamori A, Tsumura Y, Sawamura F, Kawaguchi M, Wakamatsu M, Kataoka S, Kato K, Asada H, Kubota T, Muramatsu Y, Kidokoro H, Natsume J, Mizuno S, Nakata T, Inagaki H, Ishihara N, Yonekawa T, Okumura A, Ogi T, Kojima S, Kaname T, Hasegawa T, Saitoh S, Takahashi Y.	Whole-exome analysis of 177 pediatric patients with undiagnosed diseases	Sci Rep.	12(1)	14589	2022

Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Nakamura F, Sakai Y, Tsuge I, Ito T, Ueda K, Saito A, Morihana E, Ito Y, Ohashi N, Tanaka M, Tanaka T, Kojima S, Nakajima Y, Ito T, Takahashi Y.	TREC/KREC Newborn Screening followed by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan	J Clin Immunol.	42(8)	1696-1707	2022
Miyagishima M, Hamada M, Hirayama Y, Muramatsu H, Tainaka T, Shiota C, Hinoki A, Imaizumi T, Nakatochi M, Kamei M, Nishikawa E, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Kojima S, Takahashi Y.	Risk factors for unplanned removal of central venous catheters in hospitalized children with hematological and oncological disorders	Int J Hematol.	116(2)	288-294	2022
Haruta K, Takeuchi S, Yamaguchi M, Horiba K, Suzuki T, Torii Y, Narita A, Muramatsu H, Takahashi Y, Ito Y, Kawada JI.	Droplet Digital PCR Development for Adenovirus Load Monitoring in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplantation	J Mol Diagn.	25(6)	403-409	2023
Hamada M, Muramatsu H, Torii Y, Suzuki K, Narita A, Yoshida T, Imai M, Yamamori A, Wakamatsu M, Miwata S, Narita K, Kataoka S, Kawashima N, Taniguchi R, Nishikawa E, Nishio N, Ito Y, Kojima S, Takahashi Y.	Human leukocyte antigen 7/8-matched unrelated bone marrow transplantation using anti-thymocyte globulin in children	Int J Hematol.	-	-	2023

<p>Kawaguchi K, Umeda K, Miyamoto S, Yoshida N, Yabe H, Koike T, Kajiwara M, Kawaguchi H, Takahashi Y, Ishimura M, Sakaguchi H, Hama A, Chino Y, Sato M, Kato K, Sato A, Kato K, Tabuchi K, Atsuta Y, Imai K.</p>	<p>Graft-versus-host disease-free, relapse-free, second transplant-free survival in allogeneic hematopoietic cell transplantation for genetic disorders.</p>	<p>Bone Marrow Transplant.</p>	<p>16 Feb</p>		<p>令和5年</p>
<p>Maemura R, Wakamatsu M, Matsumoto K, Sakaguchi H, Yoshida N, Hama A, Yoshida T, Miwata S, Kitazawa H, Narita K, Kataoka S, Ichikawa D, Hamada M, Taniguchi R, Suzuki K, Kawashima N, Nishikawa E, Narita A, Okuno Y, Nishio N, Kato K, Kojima S, Morita K, Muramatsu H, Takahashi Y.</p>	<p>Clinical Impact of Melphalan Pharmacokinetics on Transplantation Outcomes in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation.</p>	<p>Cell Transplant.</p>	<p>31</p>	<p>1-9</p>	<p>令和4年</p>
<p>Inamoto Y, Takeuchi W, Hirakawa T, Sakaguchi H, Nakano N, Uchida N, Doki N, Ikegami K, Katayama Y, Sawa M, Kuriyama T, Hiramoto N, Ota S, Ozawa Y, Kataoka K, Kanda Y, Hino M, Kimura T, Atsuta Y, Fukuda T, Nagafuji K.</p>	<p>Adenovirus disease after hematopoietic cell transplantation: A Japanese transplantation registry analysis.</p>	<p>Am J Hematol.</p>	<p>97</p>	<p>1568-1579</p>	<p>令和4年</p>

Kato I, Sakaguchi H, Kato S, Sato M, Noguchi M, Yoshida N, Koh K, Koike T, Yanagimachi M, Kato K, Takahashi Y, Fujita N, Sato A, Hashii Y, Tabuchi K, Atsuta Y, Morishima S, Kanda J.	Impact of human leukocyte antigen mismatch on outcomes after unrelated bone marrow transplantation in paediatric patients: A retrospective analysis by the JSTCT HLA working group.	Br J Haematol	199	392-400	令和4年
Kawahara Y, Ishimaru S, Tanaka J, Kako S, Hirabayama M, Kanayama M, Ishida H, Sato M, Kobayashi R, Kato M, Goi K, Saito S, Koga Y, Hashii Y, Kato K, Sato A, Atsuta Y, Sakaguchi H.	Impact of KIR-ligand mismatch on pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia in unrelated cord blood transplantation.	Transplant Cell Ther.	C28	598e1-598e8	令和4年
Sakaguchi H, Yoshida N.	Recent advances in hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes.	Int J Hematol	116	16-27	令和4年
Ishida H, Kato M, Kawahara Y, Ishimaru S, Najima Y, Kako S, Sato M, Hiwatarashi M, Noguchi M, Kato K, Koh K, Okada K, Iwasaki F, Kobayashi R, Igarashi S, Saito S, Takahashi Y, Sato A, Tanaka J, Hashii Y, Atsuta Y, Sakaguchi H, Imamura T.	Prognostic factors of children and adolescents with T-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic transplantation.	Hematol Oncol	40	457-468	令和4年
Maemura R, Sakaguchi H, Yoshida N, Yamashita D, Sajiki D, Murase N, Yasuda T, Ito T, Hama A.	Pediatric Philadelphia chromosome-positive B-lymphoblastic lymphoma with testicular relapse: A case report.	Pediatr Blood Cancer.	69	E29528	令和4年

Yoji Hirai	Diagnostic and disease severity determination criteria for hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorders and severe mosquito bite allergy	The Journal of Dermatology	in press	in press	in press

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 石橋 達朗

次の職員の令和4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EBV病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立3. 研究者名 (所属部署・職名) 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 聖マリアンナ医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 北川 博昭

次の職員の4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 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 慢性活動性EBV病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立
3. 研究者名 （所属部署・職名）医学部・主任教授
（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）
人を対象とする生命科学・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	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4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 EBV 病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立
3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

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4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EBV病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立
3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 5年 1月 12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 田中 雄二郎

次の職員の令和4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 EBV 病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯学総合研究科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 森 毅彦 ・ モリ タケヒコ

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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 和田 隆志

次の職員の令和4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 EBV 病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立
3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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5年3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

次の職員の令和4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EBV病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立

3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 5 年 4 月 5 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 名古屋大学医学部附属病院長

氏 名 小寺 泰弘

次の職員の令和4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 EBV 病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立
3. 研究者名 (所属部署・職名) 名古屋大学医学部附属病院・講師
(氏名・フリガナ) 村松 秀城・ムラマツ ヒデキ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

国立保健医療科学院長殿

機関名 日本大学医学部

所属研究機関長 職名 医学部長

氏名 木下 浩作

次の職員の令和4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EBV病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・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)
人を対象とする生命科学・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"/>	日本大学医学部附属板橋病院	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の令和4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 EBV 病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児がんセンター・診療部長(氏名・フリガナ) 坂口 大俊 ・ サカグチ ヒロトシ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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

地方独立行政法人大阪府立病院機構
 機関名 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4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 EBV 病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立

3. 研究者名 (所属部署・職名) 病院 ・ 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人岡山大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 榎野 博史

次の職員の令和4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EBV病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立
3. 研究者名 (所属部署・職名) 岡山大学病院・助教
(氏名・フリガナ) 平井 陽至・ヒライ 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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) ・該当する口を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4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EBV病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立3. 研究者名 (所属部署・職名) 臨床研究センター・部門長(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。