

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5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大賀 正一

令和6（2024）年 5月

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
---	---

九州大学／大賀正一

II. 分担研究報告

1. 成人CAEBVの病態解明と治療法の開発に関する研究	5
聖マリアンナ医科大学／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	8
国立成育医療研究センター／今留謙一、小林徹	
3. 悪性リンパ腫の病理学的解析に関する研究	11
久留米大学／大島孝一	
4. 慢性活動性EBV病の疾患レジストリ情報登録と各症例の病態解析に関する研究	14
金沢大学／和田泰三	
5. 慢性活動性EBV病の疾患レジストリ情報登録と各症例の病態解析に関する研究	17
東北大学／笹原洋二	
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	20
東海国立大学機構／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	22
大阪母子医療センター／澤田明久	
8. 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に関する研究	23
岡山大学／平井陽至	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	26
---------------------	----

IV. 倫理審査等報告書の写し	35
-----------------	----

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・バ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・愛知医科大学・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・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・バ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定（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、英文化を進め発表する。
- 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、2023年1月に出版した。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)。「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)英文化を進め、それぞれR5年11月Int J Hematol誌、R5年7月J Dermatol誌にて発表した。

<レジストリの新規登録と情報解析>

・2023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33例が登録され、累計239名が集積され、課題を抽出して解析計画会議を開始した。

・これまでに小児CAEBVの主たる感染細胞に基づく臨床的特徴や予後に関する明確な知見はま

だ限られていたため、単一施設(九州大学)による後方視的解析を実施した。小児期発症のCAEBV 21名を対象とし、主たる感染細胞はCD4⁺T細胞7名、CD8⁺T細胞3名、 $\gamma\delta$ T細胞2名およびNK細胞9名であった。CD8⁺T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、およびNK細胞を主たる感染細胞とするCAEBVではHCT未施行でも長期生存例が存在した。一方で、CD4⁺T細胞を主たる感染細胞とするCAEBVは予後不良であり、早期移植の必要性が示唆された。

・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)。

<指定難病の申請>

指定難病の申請にあたって、日本医学会連合に属する日本血液学会(成人)および日本小児血液・がん学会に重症度分類および診断基準の学会承認を行った。(2023年末承認)

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

1. Hirai Y, Asada H, Hamada T, Kawada JI, Kimura H, Arai A, Ohshima K, Ohga S, Iwatsuki K; Committee for Guidelines for the Management of Chronic Active EBV Disease and Related Disorders (the MHLW Research Team in Japan). Diagnostic and disease severity determination criteria for hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorders and severe mosquito bite allergy. *J Dermatol*. 2023 Jul;50(7):e198-e205. doi: 10.1111/1346-8138.16842.
 2. Moriya K, Nakano T, Honda Y, Tsumura M, Ogishi M, Sonoda M, Nishitani-Isa M, Uchida T, Hbibi M, Mizoguchi Y, Ishimura M, Izawa K, Asano T, Kakuta F, Abukawa D, Rinchai D, Zhang P, Kambe N, Bousfiha A, Yasumi T, Boisson B, Puel A, Casanova JL, Nishikomori R, Ohga S, Okada S, Sasahara Y, Kure S. Human RELA dominant-negative mutations underlie type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity. *J Exp Med*. 2023 Sep 4;220(9):e20212276. doi: 10.1084/jem.20212276.
 3. Sonoda M, Ishimura M, Ogata R, Oda H, Ohga S. Split Immunological Reconstitution in a NEMO-Deficient Male with Incontinentia Pigmenti and Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2023 Nov;43(8):1743-1746. doi: 10.1007/s10875-023-01543-2.
 4. Kawada JI, Ito Y, Ohshima K, Yamada M, Kataoka S, Muramatsu H, Sawada A, Wada T, Imadome KI, Arai A, Iwatsuki K, Ohga S, Kimura H; Committee for Guidelines for the Management of Chronic Active EBV Disease, Related Disorders (the MHLW Research Team in Japan). Updated guidelines for chronic active Epstein-Barr virus disease. *Int J Hematol*. 2023 Nov;118(5):568-576. doi: 10.1007/s12185-023-03660-5.
 5. Fujiyoshi J, Inoue H, Sawano T, Mushimoto Y, Motomura Y, Nishiyama K, Kaku N, Nagata H, Yamamura K, Ishimura M, Koga Y, Ochiai M, Sakai Y, Tajiri T, Ohga S. Critical diseases in neonates after discharge home from birth hospital: A retrospective study from a tertiary hospital in Japan. *Early Hum Dev*. 2023 Nov;186:105869. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2023.105869.
 6. Yada Y, Matsumoto M, Inoue T, Baba A, Higuchi R, Kawai C, Yanagisawa M, Kitamura D, Ohga S, Kurosaki T, Baba Y. STIM-mediated calcium influx regulates maintenance and selection of germinal center B cells. *J Exp Med*. 2024 Jan 1;221(1):e20222178. doi: 10.1084/jem.20222178.
 7. Sonoda M, Ishimura M, Inoue H, Eguchi K, Ochiai M, Sakai Y, Doi T, Suzuki K, Inoue T, Mizukami T, Nakamura K, Takada H, Ohga S. Non-conditioned cord blood transplantation for infection control in athymic CHARGE syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2024 Mar;71(3):e30809. doi: 10.1002/pbc.30809.
 8. Shimura M, Eguchi K, Sonoda M, Tanaka T, Shiraishi A, Sakai Y, Yasumi T, Miyamoto T, Voskoboinik I, Hashimoto K, Matsumoto S, Ozono S, Moritake H, Takada H, Ohga S. Early hematopoietic cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in a regional treatment network in Japan. *Int J Hematol*. 2024 May;119(5):592-602. doi: 10.1007/s12185-024-03721-3.
 9. Park S, Sonoda M, Eguchi K, Shunichi A, Kinoshita K, Semba Y, Ishimura M, Ohga S. Epstein-Barr virus monitoring for preemptive re-hematopoietic cell transplantation in CD3 δ -deficient siblings. *Pediatr Blood Cancer* in press
- ## 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：血球貪食性リンパ組織球症を伴う治療抵抗性悪性リンパ腫の経過から診断に至った遅発発症家族性血球貪食性リンパ組織球症2型の1例「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」令和5年度第1回合同研究班班会議（大賀班・新井班・奥野班）2023.12.1 Web
 2. 木下恵志郎、江口克秀、園田有里、長友雄作、原田頌隆、足立俊一、矢田裕太郎、園田素史、石村匡崇、大賀正一：EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症における稀な合併症 第31回EBV感染症研究会 2023.3.19 福岡(Web)
- ## 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 令和 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 ウィルス感染症（CAEBV）の検出方法」整理番号 23012W2 受付番号 52300619394 提出日 令和 5 年 3 月 23 日 出願番号 PCT/JP2023/11650

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

研究要旨：

慢性活動性 EB ウイルス病 (CAEBV) の病態解明を目的として以下を行った。

- ① CAEBV とその類縁疾患の診療ガイドラインの国際版作成：令和 4 年に完成させた改訂版診療ガイドラインの全身型 CAEBV および皮膚型 CAEBV の診療ガイドラインを共同で英訳し公開した。
 - ② CAEBV とその類縁疾患の重症度分類・治療指針の策定：研究班メンバーとして CAEBV とその類縁疾患の重症度分類を改訂した。日本血液学会、日本小児がん学会の承認を得て、指定難病申請を行った。
 - ③ 疾患レジストリ、バイオバンクを利用した CAEBV とその類縁疾患の病態解明：厚生労働省研究班のレジストリデータを用い、聖マリアンナ医科大学病院と東京医科歯科大学病院で治療した成人例を解析した。感染細胞同定法と EBV-DNA 定量法は統一した。58 例を解析した。診断時年齢は 18～64 歳 (中央値 34 歳)、男/女比は 30/28。感染細胞は CD4、CD8、CD56 陽性細胞が 25、8、19 例、CD56 陰性 NK 細胞が 2 例。伝染性単核症歴を持つ例は無かった。種痘様水疱症からの進展は 4 例で感染細胞は全例 CD4 陽性細胞。重症蚊アレルギーからの進展は 6 例で感染細胞は CD4、CD56 陽性細胞が 3 例ずつだった。経過中リンパ腫へ進行した例は 5 例。死因はリンパ腫以外は血球貪食症候群もしくは感染症であった。診断時からの 3 年生存率 (3y-OS) は 43.7%。多変量解析では予後不良因子として ALT $\geq$ 施設基準値の 2 倍、フェリチン $\geq$ 1000 ng/mL、血管病変あり、がリスク因子として抽出された。リスクスコア (リスク因子の数) により有意に予後が層別化された。
- 以上の結果から、次の結論を得た。(1) sCAEBV の主たる臨床像は炎症である。(2) 種痘様水疱症から sCAEBV へ進展した例の EBV 感染細胞は CD4 陽性細胞であった。(3) ALT、フェリチンで予後が層別化される。(4) 血管病変合併例は特徴的な臨床像を示す予後不良の亜群の可能性はある。

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 とその類縁疾患の診療ガイドライン国際版作成
- ② CAEBV とその類縁疾患の重症度分類・治療指針策定
- ③ 疾患レジストリ、バイオバンクを利用した CAEBV とその類縁疾患の病態解明

B. 研究方法

- ① 全身型 CAEBV および皮膚型 CAEBV の診療ガイドラインを共同で英訳し公開した。
- ② CAEBV 関連研究班合同班会議 (厚労省研究班、AMED 研究班) にて審議し、CAEBV とその類縁疾患の重症度分類を改訂した。日本血液学会、日本小児がん学会の承認を得て、指定難病申請を行った。

- ③ 厚生労働省研究班のレジストリデータを用い、sCAEBV 診療の high volume center である聖マリアンナ医科大学病院と東京医科歯科大学病院で治療を行った成人例を後方視的に解析した。単変量解析および多変量解析を用いて予後因子を探索した。全生存期間の生存曲線を Kaplan-Meier 法に基づいて算出した。感染細胞同定検査は成育医療研究センターで行い、統一した方法 (磁気ビーズを用いた末梢血リンパ球の分離と PCR 法による EBV-DNA 定量) により施行した。

(倫理面への配慮)

本研究は、聖マリアンナ医科大学を主たる研究機関として、その倫理委員会の承認を受け (承認番号：6379 (B53))、該当する法令、国際的に認められた倫理的ガイドラインに従い実施した。

C. 研究結果

- ① 英訳した皮膚型 CAEBV の診療ガイドラインは J Dermatol. に、全身型 CAEBV の診療ガイドラインは Int J Hematol. にそれぞれ掲載された。
- ② 2023 年 12 月 1 日に開催された CAEBV 関連研究班 (厚労省研究班、AMED 研究班) で、小児・

AYA患者の無治療長期生存例が報告された。2015年に診断基準を作成し、症例が蓄積されてこそ、明らかになったことであると評価できる。その結果を踏まえ、同会議で重症度分類を審議し、新たに中等症を設けることとした。具体的には以下とした。

軽症：CAEBVと診断後、直近の3か月以上、薬物療法*1なしで疾患活動性の兆候*2がない。

中等症：薬物療法*1の継続により直近の3か月間、疾患活動性の兆候*2がない。

重症：薬物療法*1の継続の有無に関わらず直近の3か月間、疾患活動性の兆候*2を有する。

*1 薬物療法：ステロイド、免疫抑制剤、抗がん剤、ガンマグロブリン製剤など

*2 疾患活動性の兆候（慢性活動性EBV病とその類縁疾患の診療ガイドライン2023）

1. 持続する発熱(37.5℃以上)

2. 肝機能障害（ALTが施設基準値の2倍以上を2回連続して示す）

3. 進行する皮膚病変（病理学的検査で診断されたもの）、血管炎（病理学的検査で診断されたもの）、ぶどう膜炎（眼科医による診断）などの炎症症状が持続する状態を有する。

以上について、日本血液学会、日本小児がん学会の承認を得て、2024年1月、厚生労働省に対し指定難病申請を行った。

- ③ 疾患レジストリ、バイオバンクを利用したCAEBVとその類縁疾患の病態解明58例を解析した。診断時年齢は18～64歳（中央値34歳）、男/女比は30/28。感染細胞はCD4、CD8、CD56陽性細胞が25、8、19例、CD56陰性NK細胞が2例。伝染性単核症歴を持つ例は無かった。種痘様水疱症からの進展は4例で感染細胞は全例CD4陽性細胞。重症蚊アレルギーからの進展は6例で感染細胞はCD4、CD56陽性細胞が3例ずつだった。経過中リンパ腫へ進行した例は5例。死因はリンパ腫以外は血球貪食症候群もしくは感染症であった。診断時からの3年生存率（3y-OS）は43.7%。多変量解析では予後不良因子としてALT ≥ 施設基準値の2倍、フェリチン ≥ 1000 ng/mL、血管病変あり、がリスク因子として抽出された。リスクスコア（リスク因子の数）により有意に予後が層別化された。

D. 考察

① 英訳化されたCAEBVとその類縁疾患の診療ガイドラインにより世界の患者の予後の改善が望まれる。

② 指定難病に認定されれば、患者の救済とともに治療薬開発を目的とした研究が飛躍的に進むと期待される。

③ 伝染性単核症が進展してsCAEBVを発症した例はなかった。

リンパ腫への進行は8.6%にとどまった。

種痘様水疱症 (hydroa vacciniforme: HV) におけるEBV感染細胞は $\gamma\delta$ T細胞と推測されてきた。しかし、

sCAEBVへ進行した例の感染細胞は全例CD4陽性細胞であった。

HVの感染細胞を詳細に解析した報告はなく、臨床経過や感染細胞と予後の相関を含めた詳細な解析が必要である。

ALT高値（ $\geq 2X$ 施設基準値）、フェリチン高値（ ≥ 1000 ng/mL）が予後不良であった。

血管病変も予後不良因子として抽出された。全例感染細胞はCD4陽性細胞であり、過去の解析では血漿中IL-1 β が高値であったことから (Front Microbiol. 2022;13:874998)、血管病変合併例の詳細な解析が望まれる。

E. 結論

① CAEBVとその類縁疾患の診療ガイドラインを英訳した。

② 全身型CAEBVの重症度分類を改訂し、指定難病認定への申請を行った。

③ (1) sCAEBVの主たる臨床像は炎症である。(2) 種痘様水疱症からsCAEBVへ進展した例のEBV感染細胞はCD4陽性細胞であった。(3) ALT、フェリチンで予後が層別化される。(4) 血管病変合併例は特徴的な臨床像を示す予後不良の亜群の可能性はある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

- 論文発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）
 - Hirai Y, Asada H, Hamada T, Kawada J-i, Kimura H, Arai A, et al. Committee for Guidelines for the Management of Chronic Active EBV Disease and Related Disorders (the MHLW Research Team in Japan). Diagnostic and disease severity determination criteria for hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorders and severe mosquito bite allergy. J Dermatol. 30 May 2023; 50: e198–e205. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16842>
 - Uemura, Y., Oshima, K., Fuseya, A., Hosokai A., Ohashi A., Kanno M., Arai A. Aortitis after administration of pegfilgrastim to a healthy donor for peripheral blood stem cell collection. Int J Hematol 118, 772–775 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12185-023-03649-0>.
 - Yotsuyanagi T, Tomita N, Saiki Y, Uchida A, Uemura Y, Suzuki Y, Hirakawa T, Kato M, Nakamura N, Arai A. Leukemic-phase mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Int J Hematol. 2023 Dec;118(6):758-765. doi: 10.1007/s12185-023-03654-3. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37700187.
 - Kawada JI, Ito Y, Ohshima K, Yamada M, Kataoka S, Muramatsu H, Sawada A, Wada T, Imadome KI, Arai A, Iwatsuki K, Ohga S, Kimura H; Committee for Guidelines for the Management of Chronic Active EBV Disease, Related Disorders (the MHLW Research Team in Japan). Updated guidelines for chronic active Epstein-Barr virus disease. Int J Hematol. 2023 Nov;118(5):568-576.

doi: 10.1007/s12185-023-03660-5.

5. Nishio M, Saito M, Yoshimori M, Kumaki Y, Ohashi A, Susaki E, Yonese I, Sawada M, Arai A. Clinical significance of anti-Epstein-Barr virus antibodies in systemic chronic active Epstein-Barr virus disease. *Front Microbiol.* 2024 Jan 8;14:1320292. doi: 10.3389/fmicb.2023.1320292. PMID: 38260896; PMCID: PMC10800478.

2. 学会発表

症例報告

1. 松田迪, 佐藤如雄, 伊藤伸悟, 金光陽子, 出雲昌樹, 石橋祐記, 田邊康宏, 駒ヶ嶺正英, 縄田寛, 宮入剛, 大島久美, 佐野文明, 新井文子, 原田智雄, 明石嘉浩. 高度三尖弁狭窄様の血行動態を示した心臓原発Burkittリンパ腫の一例. 日本心エコー図学会第34回学術集会. 2023年4月22日, 口頭.
2. 四柳敬之, 大島久美, 鈴木黎, 松田迪, 伊藤伸悟, 上村悠, 佐野文明, 加藤雅之, 富田直人, 新井文子. 著名な三尖弁狭窄症様症状で発症した右心房原発高悪性度B細胞リンパ腫. 第68回日本内科学会関東地方会, 2023年5月20日, 口頭.
3. 小川和起, 大島久美, 鈴木黎, 内田三四郎, 上村悠, 安井寛, 鈴木義則, 神野正敏, 加藤雅之, 佐野文明, 富田直人, 渡邊俊樹, 新井文子. 骨病変で発症した成人T細胞白血病・リンパ腫. 第19回日本血液学会関東甲信越地方会. 2023年7月15日, 口頭.
4. 伏屋愛加, 上村悠, 鈴木黎, 内田三四郎, 鈴木義則, 安井寛, 加藤雅之, 大島久美, 佐野文明, 富田直人, 新井文子. BCR-ABL1陽性急性骨髄性白血病を発症した骨髄異形成症候群. 第19回日本血液学会関東甲信越地方会. 2023年7月15日, 口頭.

研究発表

5. 洲崎瑛梨, 吉森真由美, 齊藤美緑, 福田笑夏, 大橋彩香, 西尾美和子, 新井文子. EBウイルス陽性T/NK腫瘍細胞由来細胞外小胞の単球に対する役割. 第36回ヘルペスウイルス研究会. 2023年7月7日, 口頭.
6. 大島久美, 佐野文明, 大橋彩香, 宮部斉重, 伏屋愛加, 鈴木黎, 上村悠, 辻村浩司, 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アレムツズマブの有効性の検証. 第85回日本血液学会学術集会. 2023年10月15日, 口頭.
7. 洲崎瑛莉, 吉森真由美, 齊藤美緑, 福田笑夏, 大橋彩香, 西尾美和子, 新井文子. CAEBVのEBV感染細胞由来細胞外小胞は単球のマクロファージへの分化を誘導しHLHの原因となる. 第85回日本血液学会学術集会. 2023年10月15日, 口頭.
8. 福田 笑夏, 南川 愛莉, 水谷 咲, 吉森 真由美, 新井 文子, 西尾 美和子. 慢性活動性EBウイルス病患者由来iPS細胞を用いた単球への分化誘導. 第23回日本再生医療学会総会. 2024年3月22日, 口頭.
9. 南川 愛莉, 福田 笑夏, 水谷 咲, 吉森 真由美, 新井 文子, 西尾 美和子. 慢性活動性 EB ウ

イルス病患者由来 iPS 細胞を用いた血管内皮細胞の作製および解析第23回日本再生医療学会総会. 2024年3月23日, 口頭

教育講演

10. 新井文子. 血球貪食症候群の臨床～背景疾患を見極める～. 第68回日本内科学会関東支部生涯教育講演会. 2023年7月9日. 口頭.
11. 新井文子. 慢性活動性Epstein-Barr Virus病. 第27回日本神経感染症学会総会・学術大会, 2023年10月13日, 口頭.
12. 新井文子. 慢性活動性Epstein-Barr virus病: 炎症と腫瘍2つの顔を持つ疾患, 第87回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2023年11月18日, 口頭.

シンポジウム

13. 新井文子. 慢性活動性Epstein-Barrウイルス病(CAEBV)～患者さんと共に歩む疾患克服への道～. 第9回日本HTLV-1学会学術集会 2023年世界HTLVデー記念講演会. 2023年11月12日, 口頭.
14. Yu Uemura, Ayako Arai. Advances in pathology and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease. The 24th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim of the U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP). 2024年3月7日, 韓国, 口頭.
15. Ayako Arai. Chronic active EBV disease: Our challenge to elucidate the pathogenesis. The 2024 Korean Society of Hematology (KSH) International Conference & 65th Annual Meeting. 2024年3月28日, 韓国, 口頭.

H. 知的財産権の出願・登録状況
※無しの場合は該当なしと記載
(予定を含む。)

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 令和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 令和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 国立成育医療研究センター 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

データサイエンス部門 部門長

研究

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 R5 年度は 102 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 33 症例 (新規) の登録を行なった。今後はこの 33 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)、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

R5 年度は 102 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 33 症例 (新規) の登録を行なった。今後はこの 33 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

R5年度も新型コロナウイルスの影響は続いており、少しずつ戻ってきているが来院を敬遠する患者が多い。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かった。

G. 研究発表

1. 論文発表

(国内誌 3 件、国際誌 13 件)

1. Misaki 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-Barr virus infection complicated by pulmonary artery hypertension. *Infect Chemother*. 2023, 29(2): 212-218. doi: 10.1016/j.jiac.2022.10.013.
2. Tanaka A, Kawaguchi T, Imadome KI, Hara S: [Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination]. *Rinsho Ketsueki*. 2023, 64(4):277-282. doi: 10.11406/rinketsu.64.277.
3. Kameda K, Yanagiya R, Miyatake Y, Carreras J, Higuchi H, Murayama H, Ishida T, Ito A, Iida S, Fukuhara N, Harigae H, Fujioka Y, Takahashi N, Wada H, Ishida F, Nakazawa H, Ishihara R, Murakami Y, Tagawa H, Matsuura T, Nakagawa S, Iwabuchi S, Hashimoto S, Imadome KI, Nakamura N, Ishizawa K, Kanda Y, Ando K, Kotani A. Hepatic niche leads to aggressive natural killer cell leukemia proliferation through transferrin-transferrin receptor axis. *Blood*. 2023 May 5; blood.2022018597. doi:10.1182/blood. blood.2022018597. Online ahead of print.
4. 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*. 2023, 117(5):769-773. doi: 10.1007/s12185-022-03499-2.
5. 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*. 2023, 107 (6) : 1322-1329. doi:10.1097/TP.0000000000004429.
6. Miyoshi Y, Kise T, Morita K, Okada H, Imadome KI, Tsuchida N, Maeda A, Uchiyama Y, Kirino Y, Matsumoto N, Yokogawa N. Long-term remission of VEXAS syndrome achieved by a single course of CHOP therapy. A case report. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2023. Jul 24;rxad041. doi:10.1093/mrcr/rxad041. Online ahead of print.
7. Konishi S, Ono R, Tanaka M, Imadome KI, Nakazawa Y, Kanegane H, Hasegawa D. Cytokine-based disease monitoring in refractory HLH with primary EBV infection. *Pediatr Int*. 2023, 65(1):e15590. doi: 10.1111/ped.15590.
8. Tokuda Y, Yamada M, Fukuda A, Shoji K, Sakamoto S, Uchida H, Ishiguro A, Imadome KI, Kasahara M. No Additional Risk of Ampicillin Rash Among Pediatric Liver Transplant Recipients With Concurrent Epstein-Barr Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. Epub Date:2023/09/07 doi:10.1097/INF.0000000000004083. Online ahead of print.
9. Inaba Y, Miyazono A, Imadome KI, Aratake S, Okamoto Y. A successful treatment for chronic active Epstein-Barr virus disease with Nephrotic Syndrome. *CEN Case Rep*. 2023. Epub Date:2023/09/05 doi: 10.1007/s13730-023-00815-5. Online ahead of print.
10. Kawada JI, Ito Y, Ohshima K, Yamada M, Kataoka S, Muramatsu H, Sawada A, Wada T, Imadome KI, Arai A, Iwatsuki K, Ohga S, Kimura H. Updated guidelines for chronic active Epstein-Barr virus disease. *Int J*

- Hematol. 2023, 118(5):568-576. doi:10.1007/s12185-023-03660-5.
11. Tsushima T, Masuda SI, Yoda N, Kainuma S, Kimeda C, Konno S, Tanaka K, Matsuo K, Shimoji S, Kimura K, Arai H, Utsu Y, Imadome KI, Aotsuka N. Clinical characteristics and outcomes of Epstein-Barr virus viral load after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Ann Hematol. 2024, 103(3):935-946. DOI:10.1007/s00277-023-05596-6
 12. Sato K, Watanabe R, Ito I, Imadome KI, Sumi M, Kobayashi H. Successful Treatment of Epstein-Barr Virus Reactivation-associated Transverse Myelitis Following Herpes Zoster with Intravenous Rituximab in a Cord Blood Transplant Recipient. Intern Med. 2024. Pub Date: 2024-02-01, DOI:10.2169/DOI:10.2169/internalmedicine.2874-23
 13. Iguchi A, Uchiyama T, Fujimori K, Gocho Y, Sakaguchi H, Deguchi T, Tomizawa D, Imadome KI, Onodera M, Matsumoto K. HLA-haploidentical T-cell receptor alpha beta T/B-cell-depleted stem cell transplantation for Fanconi anemia. Int J Hematol. 2024, 119(3):334-337. DOI:10.1007/s12185-023-03703-x
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. 田中茜, 川口岳晴, 今留謙一, 原暁. BNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチン接種後に発症したEBウイルス関連リンパ増殖性疾患. 臨床血液. 2023, 64(4):277-282. doi:10.11406/rinketsu.64.277
 3. 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 ウィ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. doi:10.18888/rp.0000022262.
- 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. 郭昇煥, 絹巻暁子, 田中裕之, 梶保祐子, 高橋千恵, 神田祥一郎, 今留謙一, 加藤元博. Epstein Barr ウィルス感染細胞の同定検査によって早期診断に至った一例. 第126回日本小児科学会学術集会 2023. 4.14 口頭
 2. 大坪亮太, 今留謙一, 足立淳, 朝長毅, 安居輝人. EBV伝染性単核球症バイオマーカーの包括的リキッドバイオプシープロトコル解析. 第36回ヘルペスウイルス研究会 2023. 7.7 口頭
 3. 大島久美, 佐野文明, 大橋彩香, 宮部斉重, 伏屋愛加, 鈴木黎, 上村悠, 辻村浩司, 渡邊健, 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アテムツズマブの有効性の検証. 第85回日本血液学会学術集会 2023. 10.15 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 該当なし
 2. 実用新案登録 該当なし
 3. その他 該当なし

「悪性リンパ腫の病理学的解析」

研究分担者 大島 孝一 久留米大学医学部 教授
研究協力者 三好 寛明 久留米大学医学部 准教授
研究協力者 竹内 真衣 久留米大学医学部 講師

研究要旨：ホジキン様成人ヒト T 細胞白血病・リンパ腫（ホジキン様 ATLL）は組織学的に古典的ホジキンリンパ腫に類似する ATLL の特殊型である。我々はデジタル空間プロファイリングを用いてホジキン様 ATLL における HRS 様細胞と CD4 陽性 T 細胞の間の相互作用を検討し、CD4 陽性 T 細胞に発現する共刺激分子の CD28 と HRS 様細胞に発現する CD80/CD86 の相互作用がホジキン様 ATLL の免疫微小環境に重要である可能性を示した。

A. 研究目的

ホジキン様成人ヒト T 細胞白血病・リンパ腫 (Hodgkin-like adult T-cell leukemia/lymphoma: 以下ホジキン様 ATLL) は成人ヒト T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) の稀な特殊型である。組織学的に少数の CD30 陽性 Hodgkin-Reed-Sternberg 様細胞 (HRS 様細胞) 周囲に小型～中型のヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell lymphotropic virus type I: HTLV-1) に感染した CD4 陽性 T 細胞が多数認められ、古典的ホジキンリンパ腫に類似した形態を示す (図1)。ホジキン様 ATLL は化学療法に不応なことが多く古典的ホジキンリンパ腫と比較して予後は不良である。ホジキン様 ATLL の免疫微小環境はまだ十分に解明されておらず、有効な治療法は開発されていない。そのため我々はホジキン様 ATLL において HRS 様細胞と CD4 陽性 T 細胞の間の相互作用を検討し、分子標的治療の標的候補となりうるような分子の検索を試みた。

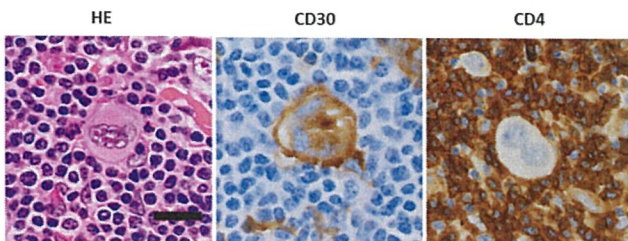


図1. ホジキン様リンパ腫の病理組織像

B. 研究方法

我々は GeoMx Digital Spatial Profiler (GeoMx DSP) (NanoString Technologies, Seattle, MA, USA) を用いてデジタル空間プロファイリングによるホジキン様 ATLL の免疫微小環境の解明を試みた。バルク検体による従来の遺伝子発現解析では細胞の位置情報が不明であることが問題だったが、GeoMx DSP はホルマリン固定パラフィン切片上で蛍光染色を行い、切片上で指定した特定の領域や細胞集団について網羅的な遺伝子発現解析を行うため、位置情報を紐づけた形で遺伝子発現解析を行うこ

とが可能である。今回は HRS 様細胞とその周囲の CD4 陽性 T 細胞の相互作用に着目し、HRS 様細胞から 20 μ m 以内の CD4 陽性 T 細胞 (surrounding CD4+ T cells) と HRS 様細胞から離れたその他の CD4 陽性 T 細胞 (Other CD4+ T cells) の遺伝子発現プロファイルをそれぞれ比較した (図2A)。4 例のホジキン様

リンパ腫患者のホルマリン固定パラフィン切片を用いて CD30、CD4、SYTO83 の多重蛍光染色 (図2B) を行い、赤で CD30 陽性 HRS 細胞、緑で CD4 陽性 T 細胞を同定した。HRS 細胞 (図2C)、surrounding CD4+ T cells (図2D)、Other CD4+ T cells (図2E) を興味領域として指定した。紫外線照射で遊離するバーコードオリゴで標識された RNA プローブ (Whole transcriptome atlas, NanoString Technologies) を切片上でハイブリダイゼーションさせ、それぞれの領域に紫外線を照射することで領域ごとのバーコードオリゴを回収し次世代シーケンサーで遺伝子発現解析を行った。抽出された遺伝子については GeoMx で解析した 4 例を含む計 11 例を対象に免疫染色でタンパクの発現を確認した。

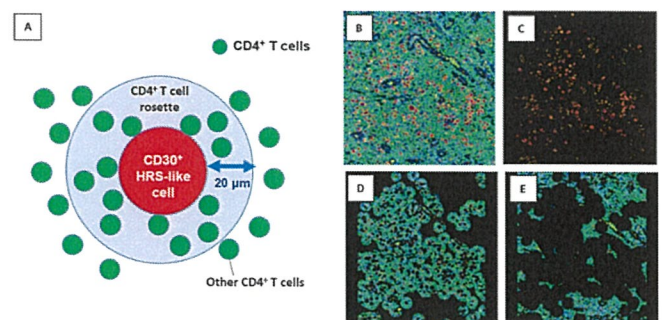


図2. GeoMx解析の研究デザイン

(倫理面への配慮)

ホルマリン固定パラフィン切片は病理診断に使用したヒト病理組織残検体を使用した。検体使用についてはヘルシンキ宣言を遵守し、久留米大学の倫理審査委員会に申請し承認を受けた。

C. 研究結果

GeoMx DSPの解析でHRS様細胞周囲のCD4陽性T細胞 (surrounding CD4+ T cells) はその他のCD4陽性T細胞 (Other CD4+ T cells) と比較して有意に共刺激分子のCD28とinducible T-cell co-stimulator (ICOS)の発現が亢進していた (図3)。

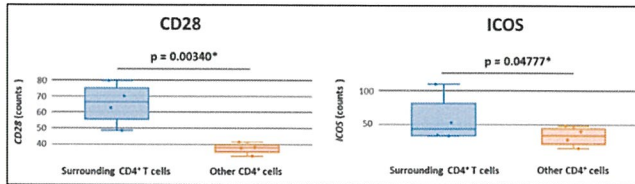


図3. GeoMxによる共刺激分子の遺伝子発現解析

GeoMxで検討された4症例を含む合計11例で免疫染色を行ったところ、HRS様細胞周囲にCD28 (11/11, 100%) とICOS (6/11, 54.5%) の発現が確認され、ロゼット構造の形成が散見された。また、CD28のリガンドであるCD80とCD86がほぼ全例でHRS様細胞に発現していることを免疫染色で確認した (図4)。

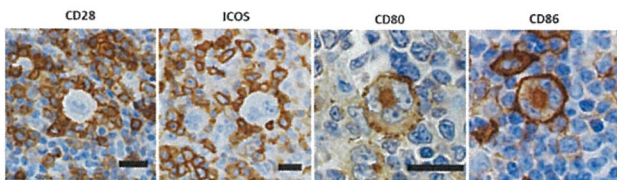


図4. 共刺激分子とリガンドの免疫染色

GeoMx解析で明らかな遺伝子発現の差がみられなかったものの、一部の症例では免疫染色において免疫チェックポイント分子のTIGIT (7/11, 63.6%)、PD-1 (3/11, 27.2%)、CTLA-4 (4/11, 36.3%) の陽性細胞がHRS様細胞周囲にロゼットを形成していた (図5)。

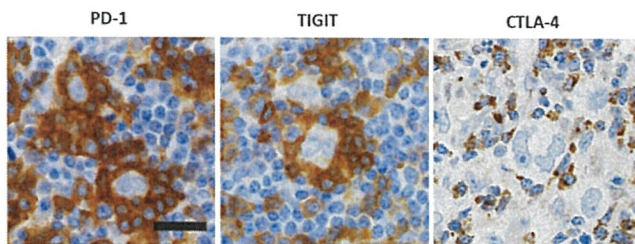


図5. 免疫チェックポイント分子の免疫染色

D. 考察

CD28-CD80/CD86の共刺激シグナルはT細胞の活性化に重要である。ATLLではCD28の活性化型遺伝子異常が約3割にみられ、くすぶり型や慢性型のATLLではCD28遺伝子異常のある症例は異常のない症

例と比較して予後が悪いことが報告されている。本研究の結果から、CD28-CD80/CD86経路による恒常的なT細胞活性化シグナルがホジキン様ATLLの病勢の進行や予後に重要である可能性が示唆される。その他、免疫チェックポイント分子のTIGIT、PD-1、CTLA-4についても一部の症例でHRS様細胞周囲にロゼット形成が認められた。これらの免疫チェックポイント分子は古典的ホジキンリンパ腫でもT細胞ロゼットに発現が認められ、HRS細胞とCD4陽性T細胞の相互作用に重要と考えられている。そのため、ホジキン様ATLLにおいてもこれらの免疫チェックポイント分子によるHRS様細胞とT細胞ロゼットの細胞間相互作用が免疫微小環境に重要な役割を果たしている可能性が示唆される。免疫チェックポイント分子がGeoMx解析で有意な発現の差がみられなかった点については、GeoMx解析に選択した4症例中2症例が免疫チェックポイント分子陰性例であったためと推測される。

E. 結論

以上よりホジキン様ATLLでは共刺激分子ならび免疫チェックポイント分子を介したHRS様細胞とCD4陽性細胞の相互作用が重要であると考えられた。これらの所見はホジキンリンパ腫と類似しており、両者の免疫微小環境は部分的に類似している可能性がある。本研究はこれまで不明であったホジキン様リンパ腫の免疫微小環境について新たな知見を示すとともに、分子標的治療などの新規治療の可能性を示唆するものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takeuchi M, et al. Co-stimulatory and immune checkpoint molecules are important in the tumor microenvironment of Hodgkin-like adult T-cell leukemia/lymphoma. *Haematologica*. 2023; 108:3496-3501.

2. 学会発表

Takeuchi M, et al. Digital spatial profiling of the tumor microenvironment in Hodgkin-like adult T-cell leukemia/lymphoma. 17th International Conference on Malignant Lymphoma, 2023, Lugano, Switzerland.

H. 知的財産権の出願・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

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 松田裕介 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、CAEBV 類縁疾患である EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症の感染細胞の特徴を PrimeFlow RNA アッセイを用いて直接評価した。その結果、以前の報告と同様に CD5 発現の低下した活性化 CD8 陽性 T 細胞であることが示された。フローサイトメトリーを用いた簡便な 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り、今後も臨床応用されていくことが期待される。

A. 研究目的

慢性活動性 EBV 病 (CAEBV) の類縁疾患である EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) は、小児では多くの場合、EBV の初感染に伴い、急激な経過で病勢が進展する重篤な疾患である。初感染 EBV-HLH は、主に EBV 感染 CD8 陽性 T 細胞がモノクローナルに増殖し、炎症性サイトカインを過剰に産生するために発症すると考えられている。初感染 EBV-HLH と他の原因の HLH と鑑別するためには、迅速な EBV 感染細胞の同定が求められる。我々は以前に、初感染 EBV-HLH における感染細胞は、CD5 の発現低下した活性化 CD8 陽性 T 細胞として検出できることを報告した (J Infect Dis 2010)。しかし当時は EBER 陽性細胞を直接フローサイトメトリーで検出することは困難であり、間接的な形で示されていた。本研究では、最近開発された PrimeFlow RNA アッセイ

を用いて、CD5 発現の低下している CD8 陽性 T 細胞が、EBER 陽性の EBV 感染細胞であるか否かを直接証明することを目的とした。

B. 研究方法

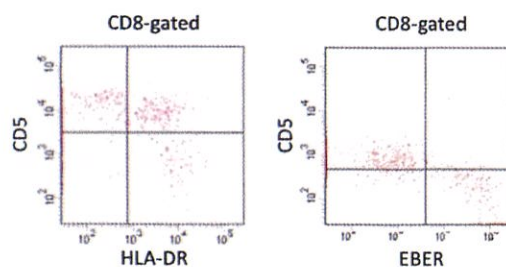
【症例】2 歳女児。発熱と嘔吐を主訴に近医を受診、新型コロナウイルスおよびインフルエンザ抗原検査は陰性で経過観察となった。発熱が続くため、2 日後に再診したが、血液検査に大きな異常は認められなかった。さらに 3 日後、紹介医を受診し汎血球減少と肝機能障害等を指摘され、当科に紹介された。HLH-2004 診断基準を満たし、HLH と診断された。EBV 関連抗体検査は初感染パターンで、末梢血全血の EBV-DNA 定量は 6.2 logIU/mL と著明な高値を示した。磁気ビーズを用いて末梢血単核球から CD8 陽性 T 細胞と CD19 陽性 B 細胞を単離、サイトスピン標本を作成し、EBER1 in

situ ハイブリダイゼーションを行ったところ、CD8 陽性 T 細胞への選択的な EBV 感染が示された。以上より、初感染 EBV-HLH と診断した。

C. 研究結果

末梢血リンパ球サブセット解析では、CD5 発現が低下し、HLA-DR を強く発現した活性化 CD8 陽性 T 細胞が検出された (図;左)。

PrimeFlow RNA アッセイは、フローサイトメトリー上で RNA とタンパクを同時に検出できる検査法である。細胞内のスモール RNA である EBER と細胞表面タンパクである CD8 と CD5 を染色し解析したところ、EBER 陽性細胞は CD8 陽性 T 細胞に認められ、CD5 陰性の分画に主として存在していることが示された (図;右)。



図：EBV 感染細胞の解析

D. 考察

本症例は初感染 EBV-HLH と考えられ、EBV 感染細胞は CD8 陽性 T 細胞と予想された。実際、従来法である単離したリンパ球を用いての EBER1 in situ ハイブリダイゼーションで CD8 陽性 T 細胞が感染細胞であることが示された。最近開発された PrimeFlow RNA アッセイでも EBV 感染細胞は CD8 陽性 T 細胞であるこ

とが示された。EBER と細胞表面抗原の同時染色により、CD5 発現の低下している CD8 陽性 T 細胞が、EBER 陽性であることが、今回初めて直接的に示された。今後、症例を増やして、EBV-HLH における EBV 感染細胞の特徴をさらに検討していく予定である。

E. 結論

初感染 EBV-HLH 急性期における EBV 感染 CD8 陽性 T 細胞の特徴は、CD5 の発現低下であることが改めて示された。CD5 発現を含めたリンパ球サブセット解析は、EBV-HLH 診断のスクリーニングとして簡便で有用であることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mizuta M, Inoue N, Shimizu M, et al. Distinct roles of IL-18 and IL-1 β in murine model of macrophage activation syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2023;152:940-948.
- 2) Sakumura N, Yokoyama T, Usami M, et al. CD169 expression on monocytes as a marker for assessing type I interferon status in pediatric inflammatory diseases. Clin Immunol. 2023;250:109329.
- 3) Noguchi K, Ikawa Y, Takenaka M, et al. Protocol for a high titer of BaEV-Rless pseudotyped lentiviral vector: Focus on syncytium formation and detachment. J Virol Methods. 2023;314:114689.

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、EBV の再活性化を伴い、治療選択に難渋した難治性潰瘍性大腸炎の女兒例。第 24 回日本小児 IBD 研究会学術集会。埼玉。令和 6 年 2 月 7 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

研究要旨：

慢性活動性 EBV 病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 EBV 病の根治療法としては、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骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植 (RIST) を施行した 5 症例について、骨髄非破壊的前処置法、生着の有無、合併症について総括した。抗腫瘍薬による化学療法は施行せず、5 例全例が長期生存を得ている。その中で、移植後ドナー T 細胞にモノクローナルに再感染した症例について解析を行い、その長期フォローアップによる臨床経過を考察した。

本分担研究は、本邦における慢性活動性 EBV 病における疾患レジストリの構築および根治療法を確立するために有益な臨床情報を提供した。

A. 研究目的

慢性活動性 EBV 病の疾患レジストリに当科症例群を登録し、本研究の疾患レジストリ構築に貢献する。

慢性活動性 EBV 病の根治療法としては、骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植 (RIST) が現時点での唯一の根治療法である。しかしながら、至適造血幹細胞移植方法の構築のためには、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、前処置法、生着の有無、合併症、特異な経過を辿った症例の長期フォローアップによる臨床経過について情報を提供する。

B. 研究方法

慢性活動性 EBV 病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として同種造血幹細胞移植を施行した 5 症例の臨床経過を検討した。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 EBV 病の疾患レジストリに当科症例群を登録しており、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 (RIC) 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。治療関連毒性は少なく、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

療成績を得た。

その中の 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。治療関連毒性は軽微であり、EBV V ゲノムは速やかに消失した。移植後移植片対宿主病 (GVHD) の治療のためにステロイド剤を併用した後、一旦消失した EBV ゲノムが再上昇した。T 細胞受容体 (TCR) レパトア解析では特定のドナー T 細胞集団が増殖し、EBV がドナー CD4 陽性 T 細胞に感染していることを確認した。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たが、いずれも有意な異常を認めなかった。長期フォローアップを行い、本症例における EBV ゲノム量は一過性の血清 IgM 上昇を契機に次第に減少し、現在は極少量が残存した形で長期生存中である。

D. 考察

慢性活動性 EBV 病の疾患レジストリ構築は、希少疾患である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ている。

慢性活動性 EBV 病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、かつ生活の質を保持する根治療法として重要であるため、今後も症例を蓄積することにより至適移植レジメンを提唱することが重要である。

また、移植後ドナー CD4 陽性 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た。

E. 結論

慢性活動性 EBV 病の全体像把握のために、当科症例の疾患レジストリへの登録を分担した。

慢性活動性 EBV 病の根治療法として、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。移植後ドナーT細胞にモノクローナル再感染した1例の病態解析を行い、長期的な臨床経過の情報を提供した。

本分担研究は、本邦における慢性活動性EBV病における疾患レジストリを構築する上で、また至適な根治療法としての同種造血幹細胞移植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) Inoue T, Watabe D, Akasaka K, Sasaki T, Sasahara Y, Asano H.
Refractory atopic dermatitis in a child with hypomorphic mutation in *XIAP* gene and low serum IgG.
J Dermatol, 50(11): e363-365, 2023
- 2) Moriya K, Nakano T, Honda Y, Tsumura M, Ogishi M, Sonoda M, Nishitani-Isa M, Uchida T, Hibi M, Mizuochi Y, Ishimura M, Izawa K, Asano T, Kakuta F, Abukawa D, Rinchai D, Zhang P, Kambe N, Bousfiha A, Yasumi T, Nishikomori R, Rinchai D, Zhang P, Puel A, Casanova JL, Ohga S, Okada S, Sasahara Y, Kure S.
Dominant negative mutations in human *RELA* underlie a type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity.
J Exp Med, 220: e20212276, 2023.
- 3) 笹原洋二
書籍 日本臨牀 2023年10月別冊
血液症候群(第3版)II ～その他の血液疾患を含めて～
Wiskott-Aldrich症候群
p298-303
日本臨牀社
- 4) 笹原洋二
書籍 今日の治療指針 2024年度版 -私はこう治療している-
原発性免疫不全症
p1497-1498
医学書院
- 5) 笹原洋二
原発性免疫不全症候群 診療の手引き(改訂第2版)
ウィスコット・オルドリッチ
(Wiskott-Aldrich症候群) (WAS)
p30-35
日本免疫不全・自己炎症学会 編集
診断と治療社
- 6) 笹原洋二
原発性免疫不全症候群 診療の手引き(改訂第2版)

NFKB2欠損症

p90-95

日本免疫不全・自己炎症学会 編集
診断と治療社

7) 笹原洋二

原発性免疫不全症候群 診療の手引き(改訂第2版)

腸炎を伴う免疫不全症

p125-131

日本免疫不全・自己炎症学会 編集
診断と治療社

2. 学会発表

- 1) 笹原洋二、和田泰三、森尾友宏
一般口演 Wiskott-Aldrich症候群および白血球接着不全症1型における免疫学的シナプス形成後のサイトカイン産生異常
第126回日本小児科学会学術集会
令和5年4月14-16日
グランドプリンスホテル新高輪、東京
- 2) 笹原洋二
特別講演 先天性免疫異常症: IEIを疑う時と最近のトピックス
東北先天性免疫異常症(IEI) WEBセミナー
令和5年7月7日
WEB、仙台市
- 3) 笹原洋二
特別講演: 東北地方における新生児拡大マスキリーニングの現況とその関連疾患
秋田県拡大マスキリーニングWEBセミナー
令和5年7月11日
WEB、秋田市
- 4) 笹原洋二
特別講演: 東北地方における新生児拡大マスキリーニングの現況とその関連疾患
福島県拡大マスキリーニング講演会
令和5年9月1日
WEB、福島市
- 5) 笹原洋二
特別講演: 原発性免疫不全症の視点から考察する Monogenic IBD
第50回日本小児栄養消化器肝臓学会学術集会
令和5年10月20-22日
江陽グランドホテル、仙台市
- 6) 笹原洋二
特別講演: 炎症性腸疾患を合併する先天性免疫異常症
第12回北陸免疫不全症セミナー
令和6年2月2日
TKP 金沢新幹線口会議室、金沢市

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新登録
該当なし

3. その他
該当なし

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 13 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 に関与す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がある。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。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

2人のSCID、1人のX連鎖無ガンマグロブリン血症 (XLA)、12人のSCID・XLA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を引き起こしている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。現在、2023年度までに国内で実施された原発性免疫不全症に対する新生児マス

スクリーニングの全国調査研究を計画しており、2025年度内に結果が得られる見込みである。

E. 結論

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。同マスクリーニングは、EBV-HLHに関与す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 Kono A, Wakamatsu M, Umezawa Y, Muramatsu H, Fujiwara H, Tomomasa D, Inoue K, Hattori K, Mitsui T, Takada H, Minegishi Y, Takahashi Y, Yamamoto M, Mori T, Kanegane H. Successful treatment of DOCK8 deficiency by allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative donors. *Int J Hematol*, 118(4), 519-525, 2023. doi: 10.1007/s12185-023-03613-y.
- ② Kumagai N, Funato Y, Wakamatsu M, Muramatsu H, Mizuno H. Japanese siblings with cartilage-hair hypoplasia exhibiting different severity. *Pediatr Int*, 65(1), e15557, 2023. doi: 10.1111/ped.15557.
- ③ Tsumura Y, Muramatsu H, Tetsuka N, Imaizumi T, Sato K, Inoue K, Motomura Y, Cho Y, Yamashita D, Sajiki D, Maemura R, Yamamori A, Imai M, Wakamatsu M, Narita K, Kataoka S, Hamada M, Taniguchi R, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Kojima S, Hoshino Y, Takahashi Y. A Japanese retrospective study of non-tuberculous mycobacterial infection in children, adolescents, and young adult patients with hematologic-oncologic diseases. *Haematologica*, 2023. doi: 10.3324/haematol.2023.283636. Online ahead of print.
- ④ Kanegane H, Endo A, Okada S, Ohnishi H, Ishimura M, Nishikomori R, Imai K, Nonoyama S, Muramatsu H, Wada T, Kuga A, Sakamoto K, Russo-Schwarzbaum S, Chu LH, McCoy B, Li Z, Yel L. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of 20% subcutaneous immunoglobulin (Ig20Gly) admi

nistered weekly or every 2 weeks in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases: a phase 3, open-label study. Immunother Adv, 4(1), ltae001, 2024. doi: 10.1093/immadv/ltae001. eCollection 2024.

2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・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

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 井上将太 大阪母子医療センター血液・腫瘍科 診療主任

研究要旨：初感染 EB ウイルス (EBV) 関連血球貪食症候群 (HLH) に対する標準治療は、HLH2004 プロトコールと言われることが多い。しかしその無効例に対し、多剤併用化学療法はそれを越える治療効果を発揮する可能性、そして移植への安全な橋渡しとなる可能性、さらに移植を回避できる可能性があると考えられた。

A. 研究目的

初感染EBウイルス (EBV) 関連血球貪食症候群 (HLH) の、HLH2004プロトコール無効例に対する多剤併用化学療法の意義を考える。

B. 研究方法

初感染EBV関連HLHに対し、HLH2004プロトコールを完遂した後2週間で再燃、同プロトコールが再開され、同種造血幹移植が考慮された症例。当科でさまざまなEBV関連疾患で実績を積んできた多剤併用化学療法を行った。治療後は症状とEBV量をフォローした。

(倫理面への配慮)

大阪母子医療センター倫理委員会により承認を受けている (#1115-2)。

C. 研究結果

化学療法は、THP-COP療法、およびMA療法 (MTX + AraC) を施行した。治療後、症状の再燃なく3か月経過した。EBV量も消失には至らなかったが、3000 ~ 4000 copy/mL (全血) で安定し、移植を回避できている。

患児は前治療のHLH2004プロトコール2回で、エトポシド積算量が3,800m²に達していた。またデキサメサゾンの影響で、精神的に不安定となっており、肥満度も+58%に至っていた。治療後はステロイドを漸減、終了できた。精神的にも安定し、肥満度も+28%まで改善した。

D. 考察

初感染EBV関連HLHの難治例に対する最終的な治療手段は同種造血幹細胞移植である。しかし病勢が安定していなければ、移植しても致死的経過をとることが多い。

初感染EBV関連HLHの標準治療はHLH2004プロトコールと言われることが多い。しかし病勢がコントロールできない場合に、上記の理由で移植への安全な橋渡しが課題になっている。一方で多剤併用化学療法が、さまざまなEBV関連疾患での有効性が示されてきた。ただ初感染EBV関連HLHに対し、HLH2004プロトコールと多剤併用化学療法を直接比較するような研究は行われたことがない。

本例の長期予後については、まだ観察期間が短く、断定的なこととは言えない。しかし、HLH2004プロトコールの無効例に対し、多剤併用化学療法は、移植への安全な橋渡しとなる可能性があり、さらに移植そのものを回避できる可能性も考えられた。

E. 結論

HLH2004プロトコールが無効な初感染EBV関連HLH

に対し、多剤併用化学療法はそれを越える治療効果を発揮する可能性、そして移植への安全な橋渡しとなる可能性、さらに移植を回避できる可能性があると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第1回 小児血液・がん阪神カンファレンス (2023/12/22、大阪)。抄録なし。

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

なし

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 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。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。本研究成果を用いて、引き続き、患者登録・疫学調査を行っている。

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。本研究成果を用いて、引き続き、患者登録・疫学調査を行っている。

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。

(J Dermatol. 2023 Jul;50(7):e198-e205.)

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 該当なし

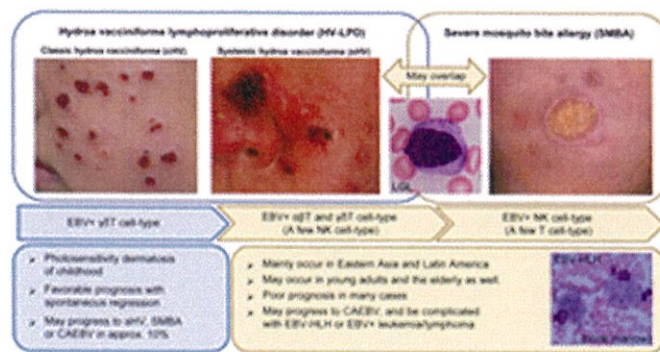


図 1 HV-LPD および SMBA の疾患スペクトラム (J Dermatol. 2023 Jul;50(7):e198-e205.)

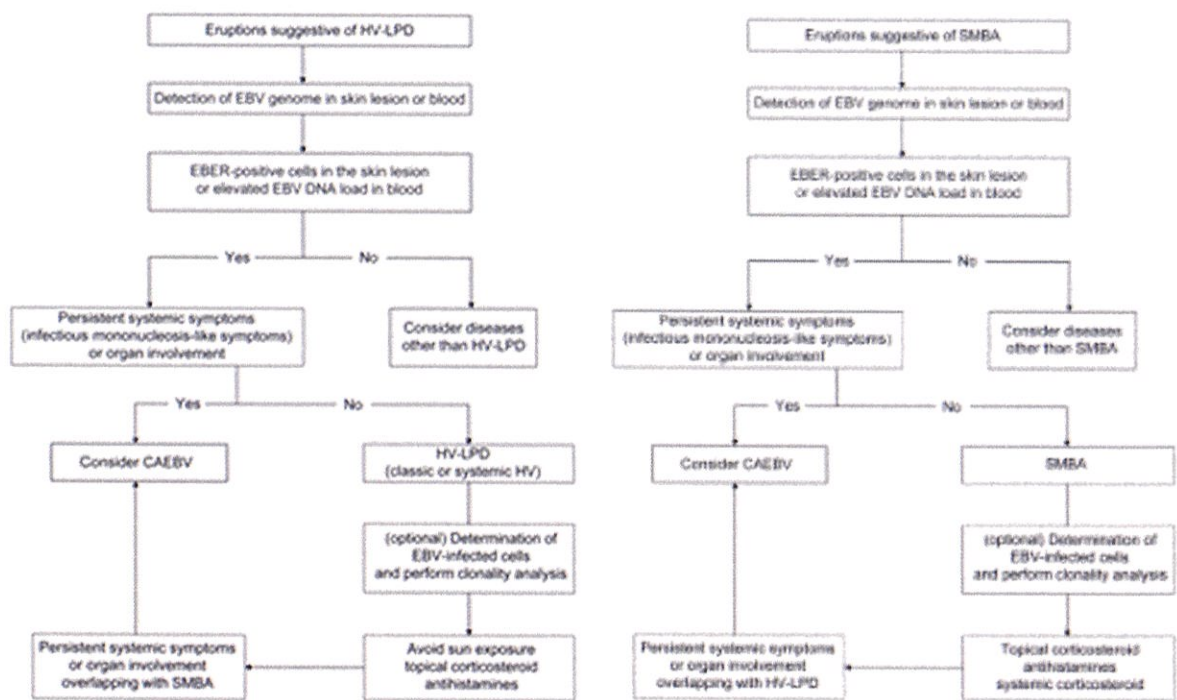


図 2 HV-LPD および SMBA の診断アルゴリズム (J Dermatol. 2023 Jul;50(7):e198-e205.)

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 No. 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 $\gamma\delta$T 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 $\alpha\beta$T-cell-dominant or $\gamma\delta$T-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 contagiosum, 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 (J Dermatol. 2023 Jul;50(7):e198–e205.)

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 (J Dermatol. 2023 Jul;50(7):e198–e205.)

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
新井文子	発熱	井上智子・窪田哲朗	症状別看護過程 第4版	医学書院	東京	2023年	2-6
上村悠, 新井文子	Epstein-Barr ウィルス関連血球貪食症候群	畠清彦	日本臨牀別冊 血液症候群 (第3版) IV	日本臨牀社	東京	2024年	448-452
伏屋愛加, 新井文子	悪性腫瘍関連血球貪食性リンパ組織球症	畠清彦	日本臨牀別冊 血液症候群 (第3版) IV	日本臨牀社	東京	2024年	453-457
笹原洋二	Wiskott-Aldrich症候群	瓦谷秀治	日本臨床 2023年10月別冊 血液症候群 (第3版) II ~その他の血液疾患を含めて~	日本臨床社	東京	2023年	298-303
笹原洋二	原発性免疫不全症	福井次矢	今日の治療指針 2024年度版 -私はこう治療している-	医学書院	東京	2023年	1497-1498
笹原洋二	ウィスコット・オルドリッチ症候群	日本免疫不全・自己炎症学会	原発性免疫不全症候群 診療のhandbook (改訂第2版)	診断と治療社	東京	2023年	30-35
笹原洋二	NFKB2欠損症	日本免疫不全・自己炎症学会	原発性免疫不全症候群 診療のhandbook (改訂第2版)	診断と治療社	東京	2023年	90-95
笹原洋二	腸炎を伴う免疫不全症	日本免疫不全・自己炎症学会	原発性免疫不全症候群 診療のhandbook (改訂第2版)	診断と治療社	東京	2023年	125-131

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirai Y, Asada H, Hamada T, Kawada JI, Kimura H, Arai A, Ohshima K, Ohga S, Iwatsuki K; Committee for Guidelines for the Management of Chronic Active EBV Disease and Related Disorders (the MHLW Research Team in Japan)	○Diagnostic and disease severity determination criteria for hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorders and severe mosquito bite allergy	J Dermatol	50(7)	e198-e205	2023年
Moriya K, Nakanishi T, Honda Y, Tsumura M, Ogishima M, Sonoda M, Nishitani-Isa M, Uchida T, Hibi M, Mizoguchi Y, Ishimura M, Izawa K, Asano T, Kakuta F, Abukawa D, Rinchai D, Zhang P, Kambe N, Boussfiha A, Yasumi T, Boisson B, Puel A, Casanova JL, Nishikomori R, Ohga S, Okada S, Sasahara Y, Kure S	Human RELA dominant-negative mutations underlie type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity	J Exp Med	220(9):	e20212276	2023年
Sonoda M, Ishimura M, Ogata R, Oda H, Ohga S	Split Immunological Reconstitution in a NEMO-Deficient Male with Incontinentia Pigmenti and Immunodeficiency	J Clin Immunol	43(8):	1743-1746	2023年

Kawada JI, Ito Y, Ohshima K, Yamada M, Kataoka S, Muramatsu H, Sawada A, Wada T, Imadome KI, Arai A, Iwatsuki K, Ohga S, Kimura H; Committee for Guidelines for the Management of Chronic Active EBV Disease, Related Disorders (the MHLW Research Team in Japan).	○Updated guidelines for chronic active Epstein-Barr virus disease	Int J Hematol	118(5)	568-576	2023年
Fujiyoshi J, Inoue H, Sawano T, Mushimoto Y, Motomura Y, Nishiyama K, Kaku N, Nagata H, Yamamura K, Ishimura M, Koga Y, Ochiai M, Sakai Y, Tajiri T, Ohga S	Critical diseases in neonates after discharge home from birth hospital: A retrospective study from a tertiary hospital in Japan	Early Hum Dev	186	105869	2023年
Yada Y, Matsumoto M, Inoue T, Baba A, Higuchi R, Kawai C, Yanagisawa M, Kitamura D, Ohga S, Kurosaki T, Baba Y	STIM-mediated calcium influx regulates maintenance and selection of germinal center B cells	J Exp Med	221(1)	e20222178	2024年
Sonoda M, Ishimura M, Inoue H, Eguchi K, Ochiai M, Sakai Y, Doi T, Suzuki K, Inoue T, Mizukami T, Nakamura K, Takada H, Ohga S	Non-conditioned cord blood transplantation for infection control in athymic CHARGE syndrome	Pediatr Blood Cancer	71(3)	e30809	2024年

Ishimura M, Eguchi K, Sonoda M, Tanaka T, Shiraishi A, Sakaguchi Y, Yasumi T, Miyamoto T, Voskoboinik I, Hashimoto K, Matsumoto S, Ozono S, Moritake H, Takada H, Ohga S.. Int J Hematol. 2024 May;119(5):592-602	Early hematopoietic cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in a regional treatment network in Japan	Int J Hematol			2024年 Online ahead of print
Park S, Sonoda M, Eguchi K, Shunichi A, Kinoshita K, Semba Y, Ishimura M, Ohga S	Epstein-Barr virus monitoring for preemptive re-hematopoietic cell transplantation in CD3 δ -deficient siblings	Pediatr Blood Cancer			2024年 in press
Uemura Y, Oshima K, Fuseya A, Hosokai A, Ohashi A, Kanno M, Arai A	Aortitis after administration of pegfilgrastim to a healthy donor for peripheral blood stem cell collection	Int J Hematol.	J118	772-775	2023年
新井文子	EBV陽性リンパ増殖性疾患の診断と管理	臨床血液	64 (8)	764-771	2023年
Yotsuyanagi T, Tomita N, Sai ki Y, Uchida A, Uemura Y, Suzuki Y, Hirakawa T, Kato M, Nakamura N, Arai A.	Leukemic-phase mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma	Int J Hematol.	118(6)	758-765	2023年
新井文子	Epstein-Barrウイルスと血液疾患：最近の話題を中心に	血液内科	87(6)	638-643	2023年
Nishio M, Saito M, Yoshimori M, Kumaki Y, Ohashi A, Susaki E, Yonese I, Sawada M, Arai A.	Clinical significance of anti-Epstein-Barr virus antibodies in systemic chronic active Epstein-Barr virus disease	Front Microbiol.	8;14	1320292	2024年

Misaki Y, Minakata D, Ibe T, Gomyo A, Yoshimura K, Kimura S, I, Nakamura Y, Kawamura M, Kawamura S, Takeshita J, Yoshino N, Matsumi S, Akahoshi Y, Tamaki M, Kusuda M, Kamada K, Wada H, Kawamura K, Saito 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-Barr virus infection complicated by pulmonary artery hypertension	Infect Chemother	29(2)	212-218	2023年
Tanaka A, Kawaguchi T, Imadome KI, Hara S	[Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination]	Rinsho Ketsu	64(4)	277-282	2023年
Kameda K, Yanagita R, Miyatake Y, Carreras J, Higuchi H, Murayama H, Ishida T, Ito A, Iida S, Fukuhara N, Harigae H, Fujioka Y, Takahashi N, Wada H, Ishida F, Nakazawa H, Ishihara R, Murakami Y, Tagawa H, Matsuura T, Nakagawa S, Iwabuchi S, Hashimoto S, Imadome KI, Nakamura N, Ishizawa K, Kanda Y, Ando K, Kotani A	Hepatic niche leads to aggressive natural killer cell leukemia proliferation through transferrin-transferrin receptor axis	Blood			2023年 Online ahead of print
Yoshida M, Morita K, Fukushima H, Jona M, Nishikawa M, Yatomi Y, Kishino Y, Iwasaki A, Ushiku T, Imadome KI, Honda A, Maki H, Kurayama M	Development of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder and hemophagocytic lymphohistiocytosis during long-term lenalidomide maintenance therapy in multiple myeloma	Int J Hematol	117(5)	769-773	2023年

Yamada M, Fukuda A, Ogura M, Shimizu S, Uchida H, Yanagi Y, Ishikawa Y, Sakamoto S, Kasahara M, <u>Imadome KI</u>	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	107 (6)	1322-1329	2023年
Miyoshi Y, Kise T, Morita K, Okada H, <u>Imadome KI</u> , Tsuchida N, Maeda A, Uchiyama Y, Kirino Y, Matsumoto N, Yokogawa, N	Long-term remission of VEXAS syndrome achieved by a single course of CHOP therapy. A case report.	Mod Rheumatol Case Rep			2023年 Online ahead of print
Konishi S, Ono R, Tanaka M, <u>Imadome KI</u> , Nakazawa Y, Kanegane H, Hasegawa D	Cytokine-based disease monitoring in refractory HLH with primary EBV infection.	Pediatr Int	65(1)	e15590	2023年
Tokuda Y, Yamada M, Fukuda A, Shoji K, Sakamoto S, Uchida H, Ishiguro A, <u>Imadome KI</u> , Kasahara M	No Additional Risk of Ampicillin Rash Among Pediatric Liver Transplant Recipients With Concurrent Epstein-Barr Virus Infection	Pediatr Infect Dis J			2023年 Online ahead of print
Inaba Y, Miyazono A, <u>Imadome KI</u> , Aratake S, Okamoto Y	A successful treatment for chronic active Epstein-Barr virus disease with Nephrotic Syndrome	CEN Case Rep			2023年 Online ahead of print
Kawada JI, Ito Y, Ohshima K, Yamada M, Kataoka S, Muramatsu H, Sawada A, Wada T, <u>Imadome KI</u> , Arai A, Iwatsuki, K, Ohga, S, Kimura, H	Updated guidelines for chronic active Epstein-Barr virus disease	Int J Hematol	118(5)	568-576	2023年
Tsushima T, Masuda SI, Yoda N, Kainuma S, Kimeda C, Konno S, Tanaka K, Matsuo K, Shimoji S, Kimura K, Arai H, Utsu Y, <u>Imadome KI</u> , Aotsuka N	Clinical characteristics and outcomes of Epstein-Barr virus viral load after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	Ann Hematol	103(3)	935-946	2024年

Sato K, Watanabe R, Ito I, Imadome KI, Sumi M, Kobayashi H	Successful Treatment of Epstein-Barr Virus Reactivation-associated Transverse Myelitis Following Herpes Zoster with Intravenous Rituximab in a Cord Blood Transplant Recipient.	Intern Med			2024年 Epub ahead of print
Iguchi A, Uchiyama T, Fujimori K, Gocho Y, Saikaguchi H, Deguchi T, Tomizawa D, Imadome KI, Onodera M, Matsumoto K	HLA-haploidentical T-cell receptoralphal phabeta T/B-cell-depleted stem cell transplantation for Fanconi anemia	Int J Hematol	119(3)	334-337	2024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年
田中茜, 川口岳晴, 今留謙一, 原暁	BNT162b2 mRNA COVID-19ワクチン接種後に発症したEBウイルス関連リンパ増殖性疾患	臨床血液	64 (4)	277-282	2023年
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	68 (1)	27-32	2023年
Mizuta M, Inoue N, Shimizu M, et al.	Distinct roles of IL-18 and IL-1 β in murine model of macrophage activation syndrome.	J Allergy Clin Immunol	152(4)	940-948	2023年
Sakumura N, Yokoyama T, Usami M, et al.	CD169 expression on monocytes as a marker for assessing type I interferon status in pediatric inflammatory diseases.	Clin Immunol	250	109329	2023年
Noguchi K, Ikawa Y, Takenaka M, et al.	Protocol for a high titer of BaEV-Rless pseudotyped lentiviral vector: Focus on syncytium formation and detachment.	J Virol Methods	314	114689	2023年

○Inoue T, Watabe D, Akasaka K, Sasaki T, <u>Sasahara Y</u> , Asano H	Refractory atopic dermatitis in a child with hypomorphic mutation in <i>XIAP</i> gene and low serum IgG.	J Dermatol.	50(11)	e363-365	2023年
Moriya K, Nakanishi T, Honda Y, Tsumura M, Ogishima M, Sonoda M, Nishitani M, Uchida T, Hibi M, Mizuuchi Y, Ishimura M, Izawa K, Asano T, Kakuta F, Abukawa D, Rinchai D, Zhang P, Kambe N, Bousfiha A, Yasumi T, Nishikomori R, Rinchai D, Zhang P, Puel A, Casanova JL, Ohga S, Okada S, <u>Sasahara Y</u> , Kure S	Dominant negative mutations in human <i>RELA</i> underlie a type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity.	J Exp Med.	220	e20212276	2023年
Kurashige R, Kurashige M, Okada Y, Higuchi K, Yuda S, Hino A, Miyamura T, Ichii M, Fukushima K, Honma K, Takeuchi M, Yokota T, Ishikawa J, Sawada A, Shibayama H, Hosen N, Mori E	Differentiating between Epstein-Barr virus-positive lymphoid neoplasm relapse and post-transplant lymphoproliferative disorder after sex-mismatched hematopoietic stem cell transplantation.	Am J Surg Pathol.	48(4)	395-405	2024年
○Kono A, Wakamatsu M, Umezawa Y, Muramatsu H, Fujiwara H, Tomomasa D, Inoue K, Hattori K, Mitsui T, Takada H, Minegishi Y, Takahashi Y, Yamamoto M, Mori T, Kanegane H	Successful treatment of DOCK8 deficiency by allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative donors	Int J Hematol.	118(4)	519-525	2023年

○Kumagai N, Funato Y, Wakamatsu M, Muramatsu H, Mizuno H	Japanese siblings with cartilage-hair hypoplasia exhibiting different severity	Pediatr Int	65(1)	e15557	2023年
○Tsumura Y, Muramatsu H, Tetsumuka N, Imaizumi T, Sato K, Inoue K, Motomura Y, Cho Y, Yamashita D, Sajiki D, Maemura R, Yamamori A, Imai M, Wakamatsu M, Narita K, Kataoka S, Hamada M, Taniguchi R, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Kojima S, Hoshino Y, Takahashi Y	A Japanese retrospective study of non-tuberculous mycobacterial infection in children, adolescents, and young adult patients with hematologic-oncologic diseases	Haematologica			2023年 Online ahead of print
○Kanegane H, Endo A, Okada S, Ohnishi H, Ishimura M, Nishikomori R, Imai K, Nonoyama S, Muramatsu H, Wada T, Kuga A, Sakamoto K, Russo-Schwarzbaum S, Chu LH, McCoy B, Li Z, Yell	Pharmacokinetics, safety, and efficacy of 20% subcutaneous immunoglobulin (Ig20G) administered weekly or every 2 weeks in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases: a phase 3, open-label study	Immunother A	4(1)	ltae001	2024年

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5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)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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

次の職員の令和5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) 医学部血液・腫瘍内科学・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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)	☒ ☐	☒	聖マリアンナ医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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6年4月12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5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) 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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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)	☒ ☐	☒	国立成育医療研究センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☒ ☐	☒	国立成育医療研究センター	☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 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5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)	☒	☐	☒	久留米大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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6年2月5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5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) 大学院医歯学総合研究科血液内科学・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)	☒	☐	☒	東京医科歯科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 5 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・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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)	☒ ☐	☐		☒
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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)

- 申請中で全部の審査は完了していないが、研究に支障はない
- (※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 6 年 3 月 1 4 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 5 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 大学院医学系研究科・准教授

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)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 祖父江 元

次の職員の令和 5 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) 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)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 6 年 3 月 7 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5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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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)	☒ ☐	☒	名古屋大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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 移植・細胞治療科 ・ 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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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:)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 6 年 3 月 15 日

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5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) 病院・血液・腫瘍科・主任部長
(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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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)	☒ ☐	☒	大阪母子医療センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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6年 1月29日

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 那須 保友

次の職員の令和5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)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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 データサイエンス部門・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)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。