

「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