

**第 39 回LCH研究会**

■

**第 24 回 EB ウイルス感染症研究会**

**抄録集**

**日時:** 2015 年 3 月 15 日(日) 9:30~16:45

**場所:** 東京ステーションコンファレンス 602

東京都千代田区丸の内一丁目 7 番 12 号 サピアタワー6 階  
TEL:03-6888-8080(代表)



## 第24回EBウイルス感染症研究会プログラム

情報提供 (13:30-13:40) : 「ノイアップ注について」 株式会社ヤクルト本社

開会挨拶 13:40-13:45 谷内江 昭宏 (金沢大学大学院小児科学)

### ▶ セッション1: 症例 (小児) 13:45-14:21 (各発表7分+質疑5分)

座長: 笹原 洋二 (東北大学大学院小児病態学)

①B細胞へのEBV感染を契機に上気道狭窄を来たし、リツキシマブが奏功したT-LPDの1例

九州大学病院小児科 二宮 崇仁

②EBウイルス関連リンパ増殖症で発症したZAP70欠損症の一例

東京医科歯科大学発生発達病態学分野 星野 顕宏

③メモリーT細胞にSH2D1A体細胞変異を伴うX連鎖リンパ増殖症候群1型(SAP欠損症)の1家系

東京医科歯科大学発生発達病態学分野 金兼 弘和

### ▶ セッション2: 症例 (成人) 14:21-14:57 (各発表7分+質疑5分)

座長: 新井 文子 (東京医科歯科大学血液内科)

④集学的治療により救命し得た成人発症EBV-HLHの一例

山口大学医学部附属病院第三内科 田中 芳紀

⑤膠病原様病変内状科を呈したEpstein-Barr virus感染症(CAEBV)の1例

東京慈恵会医科大学リウマチ膠原病内科 大谷 一博

⑥高齢者に生じ皮膚と肺病変を示したEBV関連T細胞リンパ増殖性疾患

浜松医科大学 皮膚科学講座 龍野 一樹

休憩 14:57~15:09 (12分)

### ▶ セッション3: 病態・治療 15:09-15:45 (各発表7分+質疑5分)

座長: 藤原 成悦 (国立成育医療研究センター研究所母児感染研究部)

⑦Late onset EBV associated-PTLDの6例

大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科 清水 真理子

⑧EBV陽性T, NKリンパ増殖症におけるSTAT3の恒常的活性化とその意義

東京医科歯科大学血液内科 小松 穂菜実

⑨EBV関連T/NKリンパ増殖性疾患に対するHeat shock protein 90阻害剤(BIIB021)の効果

名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学 鈴木 道雄

### ▶ シンポジウム: CAEBV診療ガイドライン作成にあたって 15:45-16:45

座長: 木村 宏 (名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学)

岩月 啓氏 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学)

「CAEBV診療ガイドラインの概要」

名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学 木村 宏

「CAEBV診断基準改訂とCAEBV診療アルゴリズムの提案」

名古屋大学大学院医学系研究科小児科 伊藤 嘉規

「EBV-HLH診療アルゴリズムの提案」

山口大学大学院医学系研究科小児科学分野 大賀 正一

「種痘様水疱症/蚊刺過敏症診療アルゴリズムの提案」

奈良県立医科大学皮膚科学教室 浅田 秀夫

(当日、会費 3,000円を集めさせていただきます)

共催 EBウイルス感染症研究会・株式会社ヤクルト本社

# 第24回 EB ウイルス感染症研究会

## 講演抄録

## 一般演題 1

### B 細胞への EBV 感染を契機に上気道狭窄を来たし、リツキシマブが奏功した T-LPD の 1 例

二宮崇仁<sup>1)</sup>、園田素史<sup>1)2)</sup>、石村匡崇<sup>1)</sup>、森与扶子<sup>1)</sup>、賀来典之<sup>2)</sup>、高田英俊<sup>1)</sup>、原寿郎<sup>1)</sup>

九州大学病院小児科<sup>1)</sup> 同院救命救急センター<sup>2)</sup>

**【緒言】** EBV 関連 T/NK リンパ増殖症(T/NK-LPD)は Epstein-Barr Virus(EBV)感染を契機に T リンパ球・NK 細胞がクローナルに増殖する疾患である。今回我々は EBV 感染を契機に発症した上気道狭窄に対し挿管管理を要し、治療にリツキシマブが奏功した T-LPD の 1 例を経験したため報告する。

**【症例】** 症例は 12 歳男児。精神発達遅滞、低身長、気管支喘息など指摘されていたが、これまで易感染性を示すエピソードなどはなかった。X 月 Y 日に伝染性単核球症(IM)と診断され、経口摂取不良となり Y+4 日に前医入院管理となった。徐々に上気道狭窄音が出現して Y+7 日目に SpO<sub>2</sub> 低下を来たし、努力呼吸が著明となったため翌日当院へ救急搬送となった。

来院時上気道狭窄により呼吸音は減弱しており、挿管の上で頭頸部 CT を施行すると、上咽頭において気道を閉塞する腫瘍性病変を認めた。保存的治療では腫瘍が消退せず全血中で  $2 \times 10^3$ copies/mL、末梢血 CD19+細胞から  $9 \times 10^4$ copies/ $\mu$ gDNA、上咽頭腫瘍生検組織から  $3 \times 10^4$ copies/ $\mu$ gDNA の EBV-DNA を検出し、PET-CT では同部位に異常集積を認めた。EBV 感染により増殖した B 細胞により口蓋扁桃が増大して上咽頭閉塞を来たしたと診断してリツキシマブ投与を行った。2 クール行い腫瘍は消退傾向となり抜管に成功した。4 クール目まで追加して再燃することなく血中 EBV 量は感度以下となり症状改善した。しかし生検組織の病理で CD8+細胞の著明な増殖を認め、T-LPD と診断した。TCR、Ig 再構成は陰性であった。

**【考察】** 既知の EBV に易感染性を示し重症化する XLP 様の症候群や XMEN などは遺伝子検索等より否定的であった。当初感染細胞のクローナリティから B-LPD と考えられたが、病理結果では、異常増殖した T 細胞を認めたため T-LPD と診断された。B 細胞に感染した EBV を排除できず、異常増殖した T 細胞の活性化が持続したと考えられ、severe IM もしくは慢性活動性 EBV 感染症を含めた何らかの原発性免疫不全が疑われる。

## 一般演題2

### EB ウイルス関連リンパ増殖症で発症した ZAP70 欠損症の一例

星野頭宏<sup>1,2)</sup>、金兼弘和<sup>1)</sup>、森本 哲<sup>3)</sup>、川原勇太<sup>3)</sup>、山下 基<sup>1)</sup>、高島健浩<sup>1)</sup>、満生紀子<sup>1,4)</sup>、今井耕輔<sup>5)</sup>、吉田健一<sup>6)</sup>、小川誠司<sup>6)</sup>、森尾友宏<sup>1)</sup>

- 1) 東京医科歯科大学発生発達病態学分野
- 2) 富山大学小児科
- 3) 自治医科大学小児科
- 4) 東京ベイ・浦安市川医療センター小児科
- 5) 東京医科歯科大学小児・周産期地域医療学
- 6) 京都大学腫瘍生物学

【はじめに】ZAP70 (zeta-chain associated protein kinase, 70 kd) は、胸腺における T 細胞分化や T 細胞受容体の刺激伝達に重要な役割を担っている。ZAP70 欠損症では CD8 陽性 T 細胞が欠損し、CD4 陽性 T 細胞は正常数あるものの機能障害をきたしている。ZAP70 欠損症の典型例は重症複合免疫不全症であり、無治療では生後早期に致死感染として発症するが、その報告例は少なく臨床経過や病態は不明なことも多い。今回、EB ウイルス (EBV) 関連リンパ増殖症として発症した遅発性 ZAP70 欠損症の一例を報告する。

【症例】現在 2 歳の男児である。1 歳 9 か月時に全身リンパ節腫脹と顔面神経麻痺を発症した。リンパ節生検の結果、EBV 感染に伴うリンパ腫様肉芽腫症と診断された。ステロイド投与によって一旦は軽快したものの、減量とともに再燃して 2 歳 0 か月時に頭蓋内、肝臓、腎臓、肺に腫瘤を形成した。化学療法を行ったが治療抵抗性であった。

【解析結果】何らかの基礎疾患が疑われたため、全エクソーム解析を行ったところ、ZAP70 の複合ヘテロ接合体変異 (c.703-1G>A、c.1674G>A) が判明した。T 細胞における ZAP70 蛋白の発現は低下していた。血液検査で CD8 陽性 T 細胞は 12% 認められ、ZAP70 欠損症としては非典型的であったが EBV 特異的 CD8 陽性 T 細胞は欠損していた。また、ZAP70 欠損症の T 細胞分画としては初めての知見である  $\gamma$   $\delta$  T 細胞の増加、DNT 細胞の増加、NKT 細胞の欠損、Th1 細胞の低下が明らかとなった。

【考察】自験例では CD8 陽性 T 細胞の低下のみならず、EBV 特異的 CD8 陽性 T 細胞の欠損、NKT 細胞の欠損、Th1 細胞の低下が認められたことが EBV の感染や重症化に関与していたと考えられる。免疫学的解析を追加して考察する。

### 一般演題 3

## メモリーT細胞に *SH2D1A* 体細胞変異を伴う X連鎖リンパ増殖症候群 1型 (SAP欠損症) の1家系

金兼弘和<sup>1)</sup>、楊 曦<sup>2)</sup>、星野頭宏<sup>1,2)</sup>、西田直徳<sup>2)</sup>、神崎健仁<sup>3)</sup>、合井久美子<sup>4)</sup>、吉田健一<sup>5)</sup>、大島孝一<sup>6)</sup>、奥野友介<sup>7)</sup>、  
村松秀樹<sup>7)</sup>、宮野 悟<sup>8)</sup>、小川誠司<sup>5)</sup>、小島勢二<sup>7)</sup>、森尾友宏<sup>1)</sup>

- 1) 東京医科歯科大学発生発達病態学分野
- 2) 富山大学小児科
- 3) 山梨県立中央病院リウマチ・膠原病内科
- 4) 山梨大学小児科
- 5) 京都大学腫瘍生物学
- 6) 久留米大学病理学
- 7) 名古屋大学小児科
- 8) 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター

【目的】X連鎖リンパ増殖症候群 1型 (XLP1) は EB ウイルス (EBV) に対する免疫応答の欠陥を有する原発性免疫不全症であり、SAP 蛋白をコードする *SH2D1A* 遺伝子変異による。EBV による血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) を主たる症状とするが、時に低ガンマグロブリン血症を主体する軽症例も存在する。

【対象】低ガンマグロブリン血症を呈する男子 3 例を含む 1 家系について全エキソームシーケンスを行ったところ、*SH2D1A* 遺伝子変異が同定された。

方法：上記 3 例を対象に、リンパ球亜群における SAP 蛋白の発現、リンパ球亜群における *SH2D1A* 遺伝子変異、EBV 感染細胞に対する細胞傷害性 T 細胞機能などを評価した。

【成績】XLP1 は通常リンパ球における SAP 蛋白欠損を特徴とするが、今回同定された 3 例ではメモリー (CD45RO 陽性) CD8<sup>+</sup>T 細胞の一部に SAP 陽性分画が認められ、さらに 1 例でも SAP 陽性分画がメモリーCD4<sup>+</sup>T 細胞にも認められた。磁気ビーズ法でメモリーT細胞群をソーティングして、*SH2D1A* 遺伝子解析を行ったところ、正常アレルのピークが観察され、TA クローニングによって正常アレルの存在が確認された。SAP 陽性 CD8<sup>+</sup>T 細胞分画は自己の EBV 不死化 B 細胞株に対する細胞傷害性機能を有していることが、CD137 の発現で確認され、SAP 陽性 CD4<sup>+</sup>T 細胞分画は選択的に IL-10 の産生能を有していた。

【結論】*SH2D1A* 体細胞変異により SAP 陽性細胞がメモリーT細胞に選択的に認められた XLP1 の 1 家系を同定した。この家系においては、わずかであるが正常機能を有する SAP 陽性 T 細胞が免疫能を代償し、軽症化に関わっているものと考えられる。

## 一般演題 4

### 集学的治療により救命し得た成人発症 EBV-HLH の一例

山口大学医学部附属病院第三内科

田中芳紀、杉山暁子、湯尻俊昭、谷澤幸生

山口大学医学部附属病院先進救急医療センター

大辻真理、鶴田良介

山口大学医学部附属病院小児科

大賀正一

症例：20歳 女性、生来健康。201X年11月12日頃より39°C台の発熱を認め11月19日に前医を受診した。汎血球減少（Hb 11.4 g/dl, WBC 760/ul, Plt 1.9 万/ul）、著明な肝障害（T.bil 4.4 mg/dl, AST 6,773 IU/L, ALT 1,365 IU/L）、LDH 高値（22,831 IU/L）、急性腎不全（Cre 5.72 mg/dl）、DIC を認めドクターヘリにて当院先進救急医療センターへ搬送された。CTにて脾腫を認め、骨髄はDry tapであったが一部に血球貪食像を認めた。フェリチン 289,323 ng/ml、sIL-2R 25,339 U/ml、TG 1,207 mg/dl と上昇、Fib 78 mg/dl と低下を認め血球貪食症候群と診断した。明らかなリンパ節腫大病変を認めず、EBV VCA-IgG陽性、EBV VCA-IgM陽性、EBNA陰性、EBV-DNAは $6.6 \times 10^3$ コピー/ $10^6$ cellsであったことから初感染 EBV-HLH と判断した。入院日よりステロイド大量療法、γグロブリン投与、血漿交換、CHDFを開始、DICに対しrTM投与、ATIII 補充を行った。徐々に肝酵素、LDH、フェリチン値は低下するも汎血球減少は改善せず、入院7日目に肺胞出血による呼吸不全のため気管内挿管下の人工呼吸管理となった。再度ステロイド大量療法を行うとともにエトポシド、CyAの投与を開始した。これらが奏功し血漿交換は14日目で中止（計12回）、CHDFは17日目に離脱し一般病床へ転棟した。この頃より血球回復するとともに38°C台の発熱を認めるようになりエトポシドの再投与を行った。以後血球数は安定し EBV-DNA  $2.0 \times 10^2$  コピー/ml 未満で推移している。Critical illness polyneuropathy に対してリハビリを行いながら現在CyA単剤で加療中である。集学的治療により救命できた成人発症の重症 EBV-HLH 症例として若干の文献的考察を加え報告する。



膠原病様症状を呈した慢性活動性 Epstein-Barr virus 感染症  
(CAEBV) の 1 例

大谷一博<sup>1</sup>、大藤洋介<sup>1</sup>、吉賀真之<sup>1</sup>、伊藤晴康<sup>1</sup>、平井健一郎<sup>1</sup>、野田健太郎<sup>1</sup>、浮地太郎<sup>1</sup>、古谷和裕<sup>1</sup>、吉田健<sup>1</sup>、  
金月勇<sup>1</sup>、黒坂大太郎<sup>1</sup>、今留謙一<sup>2</sup>

1 東京慈恵会医科大学リウマチ膠原病内科

2 国立成育医療研究センター研究所 母児感染研究部 感染防御研究室

今回我々は難聴、発熱で発症し、強膜ブドウ膜炎、大血管炎、無菌性髄膜炎などの膠原病様症状を呈した慢性活動性 Epstein-Barr virus 感染症 (CAEBV) の 1 例を経験した。経過および症候からはベーチェット病や atypical Cogan 症候群との鑑別が困難であったので、文献的考察を加えて報告する。

【症例】 35 歳, 男性

【主訴】 発熱, 難聴, 眼球結膜充血

【現病歴】 2012 年 3 月より両側聴力低下, めまい, 耳鳴りが出現し, 近医にてメニエール病と診断された。同年 8 月より夜間 37 度台の発熱を認めた。同年 9 月より右眼球結膜の充血を認め, 当院眼科にて前部ブドウ膜炎と診断された。同年 12 月末より 38 度台の発熱を認め近医を受診した。発熱の原因となるような所見はなく, 精査加療目的で当科紹介, 入院となった。

【既往歴】 2002 年帯状疱疹, 2004 年, 2010 年伝染性単核球症

【入院後経過】 入院後精査にて HLA-B51 陽性, 強膜ブドウ膜炎, 無菌性髄膜炎, 腹部大動脈から大腿動脈にかけての血管炎を認めた。また EBVCAIgG1280 倍と異常高値を認め, CAEBV が疑われ EBVDNA の定量を行った。全血球中の EBVDNA の上昇を認め, CD19 陽性リンパ球および CD3 陽性リンパ球に感染していた。以上の所見より CAEBV と診断した。明らかな腫瘍性病変はなく, EBV 感染細胞の臓器浸潤も認めないと考えられたため, プレドニゾン 1mg/kg/day にて治療を開始した。症状は改善を認め, 退院時まで EBVDNA の上昇は認めなかった。

【考察】 CAEBV の症例の中にはベーチェット病の診断基準や atypical Cogan 症候群の定義に合致する場合がある。このような場合は, 従来のステロイドを中心とした治療を行うだけでなく, CAEBV を考慮して EBV の検索を行う必要があると考えられた。

## 一般演題 6

### 高齢者に生じ皮膚と肺病変を示した EBV 関連 T 細胞リンパ増殖性疾患

龍野一樹、星野友美、島内隆寿、大島孝一\*、戸倉新樹

浜松医科大学 皮膚科学講座

\*久留米大学、病理学講座

【目的】種痘様水疱症様の皮疹を呈する EBV 関連 T 細胞リンパ増殖性疾患を高年齢患者で認めた。肺組織でも腫瘍病変が確認された稀な症例であるため報告する。

【症例】70 歳男性。2010 年より顔面、体幹に紅色丘疹が出現した。2011 年 11 月、肺癌の疑いで左肺上葉区域切除したが、肺組織内に CD8<sup>+</sup>、EBER-ISH<sup>+</sup>の異型リンパ球浸潤が血管周囲性に散見され、同時期に施行した皮膚生検でも真皮内の血管および毛包周囲に CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD56<sup>+</sup>、CD79a<sup>+</sup>、EBER-ISH<sup>+</sup>の異型リンパ球浸潤を認めた。肺組織における細胞浸潤も同様の immunophenotype であった。末梢血 FACS 解析では、CD8<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>サブセットの増加が目立ち、TCR $\gamma\delta$ 陽性細胞の増加もみられた。末梢血では EB ウイルスゲノム量の増加を認めた。磁気細胞分離を行い、末梢血より CD8 陽性細胞および $\gamma\delta$  T細胞を単離し EBV terminal repeat の解析を行ったところ同じ clonal band を検出した (2 つの clonal band: 9.4 kb, 6.6 kb)。皮膚組織でも同 clonal band を認めた。画像学的には肝脾腫、リンパ節腫脹等の所見は認めず、また発熱や蚊アレルギー等の臨床症状も認めなかった。EBV に関連した T 細胞リンパ増殖性疾患と診断し、化学療法で現在も加療中である。

【考察】成人にみられる EBV 関連リンパ増殖性疾患/リンパ腫としては、加齢性 EBV 関連リンパ増殖性疾患やバーキットリンパ腫があるが、いずれも B 細胞性である。また、肺を侵す EBV 関連リンパ増殖性疾患としては、リンパ腫様肉芽腫や加齢性 EBV 関連リンパ増殖性疾患が知られているが、これらも B 細胞性である。高齢者に認める EBV 関連 T 細胞リンパ増殖疾患は稀であり、詳細な病態像は現在もはっきりとしていない。

## Late onset EBV associated-PTLD の 6 例

大阪府立母子保健総合医療センター 血液・腫瘍科<sup>1)</sup>、国立成育医療研究センター研究所母児感染研究部感染防御研究室<sup>2)</sup>

清水 真理子<sup>1)</sup>、澤田 明久<sup>1)</sup>、佐藤 真穂<sup>1)</sup>、奥村 龍<sup>1)</sup>、眞弓 あずさ<sup>1)</sup>、樋口 紘平<sup>1)</sup>、安井 昌博<sup>1)</sup>、今留 謙一<sup>2)</sup>、井上 雅美<sup>1)</sup>

【目的】近年、PTLD のハイリスク例に関しては移植後早期に EBV-DNA をモニタリングすることで先制治療や発症初期での治療介入が可能となってきた。一方、late onset PTLD は、early onset とは臨床像が異なるとされており、診断、治療に難渋することが多い。今回、我々の経験した late onset PTLD の臨床像および治療効果について報告する。

【対象・方法】2000 年 4 月から 2014 年 4 月までの間に、移植後 1 年以上経過後 EBV 関連 PTLD を発症した症例を後方視的に検討した。

【成績】Late onset PTLD は、臓器移植後 3 例(腎移植 1 例、肝移植 1 例、心移植 1 例)、造血細胞移植後 3 例の計 6 例であった。造血細胞移植例 3 例の原病は、急性リンパ性白血病 1 例、CAEBV 2 例であり、発症時点で 3 例とも免疫抑制剤投与は終了していた。男性 1 例、女性 5 例であり、発症年齢の中央値は 7.9 歳(1 歳-44 歳)、移植から発症までの期間は中央値 42 カ月(12-71 カ月)であった。

EBV 感染細胞は、B cell が 2 例、 $\gamma$   $\delta$  T cell と CD4+T cell、NK cell がそれぞれ 1 例ずつであり、残り 1 例では EBV 感染を B/T/NK cell のすべてに認めた。B-cell PTLD の 1 例は rituximab 単剤投与で寛解生存しており、 $\gamma$   $\delta$  T cell、CD4+T cell、NK cell の PTLD 例は high-dose AraC や L-asparaginase を使用した化学療法により寛解生存している。残りの 2 例は rituximab 併用化学療法を行うもコントロール困難であり死亡に至った。

【結論】我々の経験した late onset PTLD において B-cell PTLD 以外の発症頻度が高かった。また、T/NK-cell PTLD に関しては化学療法のみで寛解が得られる可能性が示唆された。一方で、B-cell PTLD に関しては、rituximab に対する反応が不良な症例は難治性であると考えられ、有効な治療戦略の確立が課題である。

## EBV 陽性 T,NK リンパ増殖症における STAT3 の恒常的活性化とその意義

小松穂菜実<sup>1</sup>、今留謙一<sup>2</sup>、柴山春奈<sup>1</sup>、矢田知隆<sup>1</sup>、山田桃子<sup>1</sup>、山本浩平<sup>4</sup>、小山孝敏<sup>3</sup>、藤原成悦<sup>2</sup>、三浦修<sup>1</sup>、新井文子<sup>1</sup>

1. 東京医科歯科大学血液内科、2. 国立成育医療センター研究所母児感染研究部、3. 東京医科歯科大学保健衛生学研究科先端血液検査学、4. 東京医科歯科大学包括病理学

**【背景】** Epstein-Barr virus 陽性 T,NK 細胞リンパ増殖症 (EBV-T/NK-LPDs) の発症機構は未だ明らかにされていない。本疾患は強い炎症とリンパ腫との2つの面を持つことから、我々は、多くの腫瘍細胞において活性化を認め、催炎症性や細胞増殖促進、抗アポトーシスへの関与が報告されている転写因子 STAT3 に着目し、本疾患におけるその活性化と意義について検討を行った。

**【結果】** EBV 陽性 T 細胞株である SNT8、SNT15、SNT 16 および EBV 陽性 NK 細胞株である SNK1、SNK6、SNK10 を用いて検討を行った。STAT3 のチロシンおよびセリンのリン酸化が western blotting 法において確認され、STAT3 の核への局在が免疫蛍光染色法において認められた。次に EBV-T/NK-LPDs 患者 8 名の EBV 感染細胞を用いて同様の解析を行った。感染細胞は CD4 陽性細胞が 2 名、CD8 が 4 名、CD56 が 2 名であった。患者検体は、末梢血から分離した EBV 感染細胞を用いた。細胞株と同様に western blotting 法において STAT3 のチロシンおよびセリンのリン酸化を認めた。また、CD8 感染型患者組織と、その感染細胞を用いて作成した EBV-T/NK-LPDs モデルマウス組織において、EBV 陽性細胞でチロシンリン酸化 STAT3 の核への局在を認めた。細胞株及び患者検体において STAT3 SH2 ドメインに遺伝子変異を認めなかった。そこで、STAT3 の活性化への EBV の関与を検討するために、EBV 陰性細胞株である MOLT4 へ *in vitro* で EBV を感染させ、その前後での STAT3 の活性化を検討した。免疫蛍光染色法による検討で、感染後の細胞で STAT3 の核への局在の亢進を認めた。また EBV 陰性 T 細胞株である Jurkat を用いて Luciferase assay による STAT3 の活性化を検討したところ、ウイルス蛋白である LMP1 の導入により STAT3 の活性亢進を認めた。最後に siRNA により SNT15 細胞の STAT3 の knock down を行ったところ細胞増殖の抑制がみられた。

**【結語】** EBV-T/NK-LPDs では STAT3 の恒常的活性化を認めた。STAT3 活性化は EBV 感染により LMP1 を介して起こると考えられ、細胞の増殖シグナルを伝達することで疾患発症に寄与している可能性が示唆された。

## EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患に対する Heat shock protein 90 阻害剤 (BIIB021) の効果

鈴木道雄<sup>1)2)</sup>、岩田誠子<sup>1)</sup>、Mohammed Nure Alam Siddiquey<sup>1)</sup>、五島 典<sup>1)</sup>、村田貴之<sup>1)</sup>、川田潤一<sup>2)</sup>、伊藤嘉規<sup>2)</sup>、  
木村 宏<sup>1)</sup>

- 1) 名古屋大学大学院医学系研究科 ウイルス学
- 2) 名古屋大学大学院医学系研究科 小児科

【目的】 EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患は難治であり、効果的な治療薬の開発が求められている。EBV がコードする latent membrane protein (LMP)1 は NF- $\kappa$ B、JNK、PI3K 経路を活性化し、細胞を形質転換する。LMP1 発現を抑制する薬剤を、小分子阻害剤パネルを用いスクリーニングしたところ、heat shock protein 90 (Hsp90)阻害剤が特定された (Murata et al. 2013)。Hsp90 は分子シャペロンであり、その阻害剤である BIIB021 の EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患細胞株に対する効果を検討した。

【方法】 EBV 陽性細胞株におけるウイルス遺伝子の発現を real-time RT-PCR 法で測定し、蛋白発現を western blotting で確認した。EBV 陽性および陰性の T 細胞株および NK 細胞株に対して BIIB021 を投与し、細胞増殖抑制効果を検討した。次に flowcytometry を用いてアポトーシス、細胞周期を解析した。また、免疫不全マウスである NOD/Shi-scid/IL-2Rg<sup>null</sup> マウスに SNK6 細胞を皮下接種し作成した腫瘍モデルマウスに BIIB021 を経口投与し *in vivo* での抗腫瘍効果を評価した。

【結果】 BIIB021 投与により EBV 陽性細胞株では LMP1 の発現が低下した。全ての T 細胞株および NK 細胞株において BIIB021 は濃度依存性に細胞増殖率を低下させたが、EBV 陽性細胞株と陰性株で増殖抑制の差は見られなかった。一部の細胞株ではアポトーシスが誘導され、すべての細胞株で G1 期または G2 期での細胞周期停止が確認された。また、腫瘍モデルマウスにおいて BIIB021 投与により腫瘍増殖抑制効果を認めた。

【結論】 Hsp90 阻害剤 BIIB021 は T 細胞株および NK 細胞株の細胞増殖を抑制した。BIIB021 は EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患に対する治療薬となる可能性がある。

## シンポジウム

### 「CAEBV 診療ガイドライン作成にあたって」—シンポジウムの概要とねらい—

名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学 木村 宏

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学 岩月啓氏

2014年、厚生労働省難治性疾患政策研究事業の一環として、「慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成と患者レジストリの構築」に関する研究班が組織されました。この研究事業は、全国共通の診断基準・重症度分類の改正、診療ガイドライン等の確立や改正を行い、難治性疾患の医療水準の向上に貢献することを目的としています。

CAEBV の診断指針は、2003年に本研究会で作成され、広く臨床応用されてきました。しかし、この指針は診断のみに特化したものであり、また医療技術の進歩・発症病理の解明により、現状とそぐわない点も出て参りました更には、CAEBV とオーバーラップする類縁疾患である EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH)、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の位置づけ、診断・治療指針の策定も未解決でした。

今回、作成する「CAEBV 診療ガイドライン」は、CAEBV とその類縁疾患の診断および重症度に基づいた治療指針を定め、臨床医に適切な情報を提供し、なにより患者に対し最良の医療が行われることを目指しています。本ガイドラインは、1) 日本医療機能評価機構が定める Medical Information Network Distribution Service (Minds) に準拠すること、2) エビデンスに基づくこと、3) 重要な臨床課題に対してクリニカルクエスチョンを設定すること、4) 患者団体が参加すること、5) 複数の関連学会と連携すること、を特徴としています。以上の目的・方針の元、2014年8月に診療ガイドライン作成委員会が組織され、研究班班会議・メール審議を通して、ガイドライン作成業務を始めました。

本シンポジウムでは、まず伊藤嘉規先生に、研究班で練られた CAEBV 診断基準改訂案を披露・議論していただきます。次いで、CAEBV の診断と治療の流れ (診療アルゴリズム) の案についてもお示しいただきます。更には、EBV-HLH の位置づけと診療アルゴリズムを大賀正一先生に、種痘様水疱症/蚊刺過敏症については浅田秀夫先生にお願いいたしました。CAEBV 診療ガイドライン作成業務はまだその端緒にいたばかりです。本シンポジウムでの議論を通して、この診療ガイドラインが患者の予後の改善と生活の質の向上に資することは言うまでもなく、臨床医にとって使いやすいものにならんことを祈っております。

MEMO

---

---