

第 43 回LCH研究会

■

第 26 回 EB ウイルス感染症研究会

抄録集

日時: 2017 年 3 月 19 日(日) 9:30~16:40

場所: ヤクルトホール

東京都港区東新橋 1-1-19 TEL:03-3574-7255(直通)

第26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）：「製品紹介」 株式会社ヤクルト本社～

開会挨拶 13:40～13:45 谷内江 昭宏（金沢大学小児科）

セッション1：基礎・病態 13:45～14:21

座長：新井 文子（東京医科歯科大学血液内科）

1. EBウイルス関連リンパ増殖症に対する網羅的診断法の開発：第2報
東京医科歯科大学小児科 小野 真太郎
2. 慢性活動性EBV感染症患者に対する統合的遺伝子解析
名古屋大学ウイルス学 木村 宏
3. EBウイルス関連リンパ球増殖性疾患における患者レジストリ構築について
岡山大学皮膚科 濱田 利久

セッション2：症例 14:21～15:09

座長：前田 明彦（幡多けんみん病院小児科）

4. 乳児期に伝染性単核症で扁桃摘出術とアデノイド切除術を行い、扁桃組織や咽頭粘膜の増殖が進行するEBV持続感染症の一例
千葉市立海浜病院耳鼻咽喉科 大塚 雄一郎
5. 6歳以下小児におけるEBV感染症の臨床的特徴の検討
大阪府立急性期・総合医療センター小児科 高野 智子
6. 2名の健常児を出産した未治療 γ δ T細胞型CAEBVの女性例
九州大学小児科 石村 匡崇
7. 遷延するEBV感染症における感染標的細胞の経時的変動
金沢大学小児科 東馬 智子

休憩15:09～15:20

セッション3：病態・治療 15:20～16:08

座長：今留 謙一（国立成育医療研究センター研究所）

8. 免疫抑制剤加療中自己免疫性水疱症患者のEBV陽性中枢神経リンパ腫の早期発見因子の臨床学的検討
岡山大学皮膚科 三宅 智子
9. 慢性活動性Epstein-Barr virus感染症におけるEBV特異的細胞傷害性T細胞
東京医科歯科大学血液内科 柴山 春奈
10. EBV関連TおよびNKリンパ腫におけるトファシチニブの抗腫瘍効果の検討
名古屋大学小児科 川田 潤一
11. 慢性活動性Epstein-Barrウイルス感染症における炎症性サイトカイン産生
東京医科歯科大学血液内科 小野澤 枝里香

ミニレクチャー 16:08～16:40

座長：谷内江 昭宏（金沢大学小児科）

「種痘様水疱症と蚊刺過敏症の皮膚病変を読み解く」

岡山大学皮膚科 岩月 啓氏

（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26回 EBウイルス感染症研究会

講演抄録

EBウイルス関連リンパ増殖症に対する網羅的診断法の開発：第2報

小野真太郎¹⁾、金兼弘和¹⁾、星野顕宏¹⁾、岡野 翼¹⁾、中山 学²⁾、Kejian Zhang³⁾、Rebecca Marsh³⁾、Sylvain Latour⁴⁾、小原 収²⁾、森尾友宏¹⁾

- 1) 東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野
- 2) かずさ DNA 研究所
- 3) Cincinnati Children's Hospital Medical Center
- 4) Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale UMR 1163

目的：EBウイルス（EBV）は伝染性単核症に限らず、血球貪食性リンパ組織球症（HLH）や悪性リンパ腫などの多彩な疾患の原因となりうる。これらの疾患を総じてリンパ増殖症（LPD）と呼ぶが、遺伝学的にEBVに対する免疫応答の欠陥のためにEBV-LPDを発症する疾患も知られており、代表的なものはX連鎖リンパ増殖症候群（XLP）である。XLPの原因遺伝子として*SH2D1A*（XLP1）ならびに*XIAP*（XLP2）が同定されている。この他、*ITK*、*CD27*なども同定され、原因遺伝子の多くは臨床的にXLPに類似する臨床像を呈する。これらの原因遺伝子は、現在まで全エクソーム解析により同定されてきたが、コストと時間を要する。そこで迅速にかつ比較的安価にEBV-LPDを診断すべくターゲットシーケンスによる網羅的診断法を開発したことを昨年の本研究会で発表した。今回は本方法がEBV-LPDの網羅的診断に有用であることを報告する。

方法と対象：23遺伝子についてエクソン近傍のイントロンを含む領域を増幅するプライマーを設定し、マルチプレックスPCRにてすべてのアンプリコンを増幅する。増幅されたアンプリコンを次世代シーケンサーにて塩基配列を決定し、既知のSNPを除いたものを候補遺伝子として報告する。検索対象遺伝子は、XLPの原因遺伝子として知られている*SH2D1A*、*XIAP*に加え、XLP様疾患の原因遺伝子とEBV-LPDの合併が多くみられる原発性免疫不全症の原因遺伝子を含めて23遺伝子を設定した。この網羅的診断法について、変異が確定している患者サンプルを用いて精度検証を行った。さらに、臨床的にEBV-LPDが疑われる16名の患者に対して網羅的診断法を適応し原因遺伝子の同定を試みた。

成績：変異確定患者サンプルを用いた精度検証では、8遺伝子について正確に変異が検出できることを確認した。現在までEBV-LPDが疑われる患者16名において網羅的診断法を適応し、2名で原因遺伝子(*PRF1*、*SH2D1A*)を同定した。

結論：EBV-LPDは免疫化学療法や造血細胞移植などの治療を早期に行わないと予後不良なこともある。網羅的診断法により、EBV-LPDの原因遺伝子が迅速に特定された。ターゲットシーケンスによる網羅的診断法は、EBV-LPDの早期診断に有用であることが示唆された。

慢性活動性 EBV 感染症患者に対する統合的遺伝子解析

木村 宏¹⁾、村田貴之¹⁾、伊藤嘉規²⁾、佐藤好隆¹⁾、澤田明久³⁾、小島勢二²⁾、小川誠司⁴⁾、奥野友介²⁾⁵⁾

- 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学
- 3) 大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科
- 4) 京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学
- 5) 名古屋大学医学部附属病院先端医療臨床研究支援センター

【目的】慢性活動性 Epstein-Barr virus (EBV) 感染症は、わが国をはじめとする東アジアに多い難治性疾患である。ヒトに広く感染している EBV が、なぜ一部の個体にのみ本症を発症するのかいまだ説明されていない。本研究では、慢性活動性 EBV 感染症患者の検体・細胞株を用い、宿主遺伝子異常、感染細胞に生じている遺伝子変異、ウイルス遺伝子変異の同定を目指し、次世代シーケンサーにより大規模な統合的遺伝子解析を行った。

【方法】以下の手順で、HiSeq2500 を用い、83 症例の慢性活動性 EBV 感染症に対して、統合的遺伝子解析を行った。

1) 生殖細胞に受け継がれた遺伝子異常と、感染細胞に生じた宿主ドライバー遺伝子を同定するために、患者末梢血中の EBV 感染細胞・非感染細胞の全エクソン領域の遺伝子変異を探索。2) 本疾患に特異的な EBV 遺伝子変異を見出すために、患者由来の EBV 全ゲノム遺伝子配列を決定。3) 疾患に特有な宿主-EBV 遺伝子のパスウェイ/ネットワークを発見するために、RNA シーケンシングにより宿主および EBV 遺伝子発現を調査。

【結果および考察】1) 患者における頻度は低いものの、生殖細胞に保持されている遺伝子欠損/多型を少なくとも 2 つ見出した。2) 感染細胞に生じた体細胞変異を認め、一部患者で経時的解析によりクローン進化が明らかとなった。急性増悪期・腫瘍転化後には、節外性 NK/T リンパ腫・鼻型で明らかとなっているドライバー遺伝子のホットスポット変異が検出され、他のリンパ系腫瘍と共通するドライバー変異の獲得と、腫瘍化の機構が明らかとなった。以上の知見は、慢性活動性 EBV 感染症の発症病理解明のための、重要な礎となる。

EB ウイルス関連リンパ球増殖性疾患における患者レジストリ構築について

濱田利久, 岩月啓氏

岡山大学医歯薬総合研究科皮膚科学分野

種痘様水疱症や蚊刺過敏症など皮膚病変を有する EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患（以下、EBV-LPD）は非常に希少である。国内における患者レジストリが構築されていないために、拠点病院での患者数は把握できても、国内での罹患患者数を推定することは容易ではない。皮膚科関連では「皮膚悪性リンパ腫」について全国レベルでの患者レジストリを、日本皮膚悪性腫瘍学会および日本皮膚科学会との共同研究として 2007 年に立ち上げ、年度調査をおこなってきている。現在施行中の年度調査より、EBV-LPD として「古典的種痘様水疱症・全身性種痘様水疱症・蚊刺過敏症」の項目を新規に追加した。調査項目は診断年月・診断時年齢・性別・病型・TNM 分類・臨床病期・皮膚病変の解剖学的部位・初期治療・アウトカム・合併症・紹介元・紹介先である。事務局では個人を特定できない方法でデータのみ収集し、調査対象施設は皮膚科専門医研修施設（全国約 650 施設）で、年初に調査に関する依頼状を各施設へ郵送し、メールで返信していただいた施設に、エクセルファイルと倫理委員会資料を添付して再返送している。限られた研究予算や人的資源内で施行可能である。診断に関するセントラルレビューやオンラインでの症例登録には対応できていないが、年間の罹患患者数 400 人弱での登録が毎年おこなわれている。研究成果は新薬開発時に希少疾病用薬として申請する際の根拠となっているばかりか、成人 T 細胞白血病・リンパ腫やがん登録関連および AYA 世代がん対策など複数の厚生労働科研研究からの要請でこれらと協調して研究を進めている。いわゆる 5 大がんと異なり、おもに資金面から前向き研究を含めた NCD の構築は研究の継続性を考慮しても難しい。限定的な資金と人材でどこまでできるかを明確にして調査研究することが肝要と考えている。CAEBV をはじめとする EBV-LPD 全体に拡大してレジストリ研究を実施する際の参考になるものと考え提示した。

乳児期に伝染性単核症で扁桃摘出術とアデノイド切除術を行い、
扁桃組織や咽頭粘膜の増殖が進行する EBV 持続感染症の一例

大塚雄一郎

千葉市立海浜病院耳鼻咽喉科

症例：37 歳 女性。主訴：呼吸苦 既往症：小腸大腸濾胞過形成、胆石、うつ病、正中頸嚢胞手術。現病歴：リンパ腫？を疑い 1-2 歳でアデノイド切除術と扁桃摘出術を施行して伝染性単核症の診断をうけた（成育医療センター）。7 歳、両耳滲出性中耳炎で当科を初診。8 歳からアデノイド増殖症によるいびきが増悪し、アデノイド切除術と鼓膜チューブ留置術をうけた。11 歳から慢性中耳炎と感音性難聴を認めた。32 歳から睡眠時無呼吸と上気道炎に伴う呼吸困難が出現するようになった。37 歳 4 月に発熱と呼吸苦を訴え、舌根扁桃、喉頭蓋周囲粘膜の腫脹による上気道閉塞で入院となった。退院後も感冒と呼吸苦を繰り返し、上気道狭窄が徐々に悪化した。9 月に腫大した残存口蓋扁桃摘出術、舌根扁桃部分切除術、気管切開を行った。

血液検査：WBC 9400, Baso 0.2%, Eos 0.7%, Neu 62.4%, Mono 9.0%, RBC $3.87 \times 10^6 / \text{mm}^3$, HGB 12.0g/dl, HCT 35.7%, PLT $148 \times 10^3 / \text{mm}^3$, BUN 14mg/dl, Cre 0.59mg/dl, Na 139mEq/l, K 4.0mEq/l, Cl 100mEq/l, AST 19U/l, ALT 13U/l, LDH 163 U/l, CRP 0.17 mg/dl, Glu 86 mg/dl

MPO-ANCA 6.6(+) IU/ml, PR3-ANCA <0.5(-) IU/ml, 抗核抗体(-), CH50 50U/ml, sIL-2 レセプター 726U/ml

VCA-IgG 320 倍, VCA-IgA <10 倍, VCA-IgM <10 倍, EA-IgG 20 倍, EBNA 160 倍, EBVDNA 定量 $<2.0 \times 10^1$

病理検査（扁桃と咽頭粘膜）：腫瘍性変化はなく、EBER (EBV-encoded small RNA) 陽性細胞を認めた。

中咽頭（舌根）喉頭での局所の EBV 持続感染を認める。何らかの原発性免疫不全の可能性もある。

6歳以下小児におけるEBV感染症の臨床的特徴の検討

高野智子, 田尻仁, 松田宏代, 小川加奈, 小林千鶴子, 西浦博史, 根来彩子, 丸山朋子

大阪府立急性期・総合医療センター 小児科

【はじめに】EBVは幼少期に感染すると言われるが、その時期及び症状に関しては十分明らかでない。血液残検体でのウイルス検出からEBV感染年齢を推測し、EBV感染者ではその症状を検討した。【方法】2015年10月から2016年9月、当科を受診した6歳以下の患者で全血残検体の収集できた1614例を対象とした（そのうち血清残検体が収集できたのは1289例）。全血検体においてEBVリアルタイムPCRを行い、全血陽性例の血清検体を用いてさらにEBVリアルタイムPCRを行った。血清のウイルス陽性例を現感染、全血のみ陽性例を最近の既感染とした。【結果】全血陽性例は160例で中央値2歳6か月（29日・6歳）であった。全血での陽性率は12月と5月にピークがあった。また、年齢では1-5歳にピークがあった。血清127例でEBVリアルタイムPCRが施行でき、現感染例は6例（中央値2歳4か月：1歳4か月・5歳5か月）であった。入院中にEBV感染症と診断できたのは2歳5ヶ月の女の子のみで、頸部リンパ節炎による発熱で入院し、血球減少をきたし、フェリチン高値を認めた。入院時にALTの上昇や異形リンパ球の増多はなかった。EBV-VAHSを疑い専門施設へ紹介したが、治療の反応が悪く3か月後に死亡した。他の5例は、外来例1例含むが、扁桃炎2例、頸部リンパ節炎1例、川崎病1例（IVIG投与せずに軽快）、ヒトメタニューモウイルス感染症1例と診断されていた。5症例とも、38.5度以上の高熱を認め、CRP7以上と高値であった。2例は抗生剤が投与されていたが、治療の反応が悪かった。他の3例は抗生剤投与なしで軽快した。ALTの上昇をきたした症例はなく、異形リンパ球は2例で入院3または5日目に軽度上昇を認めたのみであった。【まとめ】6歳以下のEBV感染は伝染性単核球症としての肝機能障害や異形リンパ球増多をきたすものは少なく、扁桃炎や頸部リンパ節炎にて治療されている幼児例に含まれると考えられる。

2名の健常児を出産した未治療 $\gamma\delta$ T細胞型CAEBVの女性例

石村匡崇 1)、今留謙一 2)、園田素史 1)、江口克秀 1)、白石暁 1)、
高田英俊 1)3)、大賀正一 1)

1)九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 (小児科)

2)国立成育医療研究センター研究所高度先進医療研究室

3)九州大学大学院医学研究院周産期小児医療学分野

症例は6歳時に種痘様水疱症、蚊アレルギーの発症により診断された $\gamma\delta$ T細胞型慢性活動性EBウイルス感染症 (CAEBV) の女性。発症時は日光過敏症があり、紫外線対策を強化し経過をフォローしていたが、ウイルスコピー数減少と共に日光過敏症、蚊アレルギーは軽快した。

妊娠前の16歳10ヵ月でのEBVゲノムは血球中 $2.7 \times 10^4/\mu\text{gDNA}$ 血漿中 $2.0 \times 10^3/\text{mL}$ であり、第1子妊娠17週(17歳7ヵ月)で血球中 $: 6.2 \times 10^2/\mu\text{gDNA}$ 血漿中:検出感度以下であった。第1子(男児)は頭位経膈誘導分娩で38週3日、2810g APGAR score 1分8点、5分9点で出生した。外表形態異常なく、発育順調で現在2歳となっている。臍帯血および11ヵ月時の末梢血でEBVは検出されなかった。

第2子妊娠4週(18歳11ヵ月)時のEBVゲノムは血球中 $1.7 \times 10^4/\mu\text{gDNA}$ 血漿中 $3.2 \times 10^2/\text{mL}$ と血漿中でEBVが検出され、抗体価もVCA-IgM、EA-DR IgGが陽転化した。その後、妊娠20週、36週ではEBVコピー数は横ばいであった。第2子(女児)は頭位経膈誘導分娩で38週4日、2585g、APGAR score 1分9点、5分9点で出生した。外表形態異常なく、発育順調で6ヵ月となっている。第1子と同様、臍帯血および6ヵ月時の末梢血でEBVは検出されなかった。

CAEBV患者の妊娠に関してはEBVの胎児への移行によるTORCH症候群の発症や、妊娠中の免疫状態の変化に伴うCAEBVの増悪が懸念されたが、第2子妊娠中にEBVコピー数の増加がみられたものの、母体、胎児とも影響はなかった。CAEBV患者の妊娠の報告はほぼなく、今回報告する。

謝辞：妊娠管理を行っていただいた、九州大学総合周産期母子医療センターの先生方に深謝いたします。

遷延する EBV 感染と主たる感染標的細胞の経時的変動

東馬 智子・宮澤 英恵・松田 裕介・白橋徹志郎・和田 泰三・谷内江昭宏

金沢大学小児科

【はじめに】慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV)、EBV-HLH など、EBV-LPD の発症機序は不明な点が多い。今回、EBV 初感染と考えられた症例において、感染標的細胞を経時的に検討する機会があった。病態と連動して興味深い経過を示したため、結果を示しその意義を考察する。【症例】18 歳女性。発熱、リンパ節腫脹、扁桃白苔、肝機能障害、EBV VCA IgM 陽性などから EBV 初感染に伴う伝染性単核症と診断された。その後、肝機能障害ならびに EBV copy 数の増加が遷延するため、セカンド・オピニオンを求めて当科を受診した。【方法】末梢血単核球よりリンパ球各亜群を IMag beads 法により単離した。サイトスピン標本を作成、EBER-1 in situ hybridization 法により EBV 感染細胞の同定を行った。【結果】当科初診時 (発症後 8 週)、肝機能異常、高サイトカイン血症、T 細胞活性化を認め、B 細胞比率は著減していた (0.9%)。EBV 抗体価は VCA IgG: x320、EBNA: x40、EA-DR IgG: x40 と既感染パターンを示した。初診時 CD4⁺T 細胞中の 0.25% に EBER-1 を検出したが、単離が困難のため B 細胞への感染は確認できなかった。さらに 10 週間後、CD19⁺B 細胞の 0.07%、CD4⁺T 細胞の 0.37% が陽性であった。発症後 1 年頃から CD4⁺T 細胞への感染は著明に低下 (0.05%)、代わりに B 細胞中に高頻度に EBER-1 陽性細胞を認めた (3.49%)。発症後約 2 年、CD4⁺T 細胞への感染は検出されず (<0.01%)、B 細胞への感染 (0.27%) が遷延している。【考察】発症直後の肝機能障害、EBV copy 数増加の遷延には CD4⁺T 細胞への EBV 感染が関与していると考えられた。一方、B 細胞への感染が優位となった機序は不明である。【結論】初感染後の病態が遷延する症例について、感染細胞の動態を丁寧に検討することにより、EBV-LPD 発症機序の解明に寄与する可能性があることが示唆された。

免疫抑制剤加療中自己免疫性水疱症患者の EBV 陽性中枢神経リンパ腫 の早期発見因子の臨床学的検討

三宅智子¹、木村摩耶¹、牧野亜矢子¹、杉本佐江子¹、平井 陽至¹、濱田利久¹、岩月啓氏¹、出口健太郎²、前田嘉信³、市村浩一⁴、神谷浩二¹⁵、山本剛伸^{1 6}、青山裕美^{1 6}

岡山大学皮膚科¹ 岡山大学神経内科² 岡山大学血液内科³ 岡山大学病理学⁴、自治医科大学皮膚科⁵、川崎医科大学附属病院 皮膚科⁶

背景と目的：免疫抑制剤使用中に生じるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)は、WHO 分類で他の医原性リンパ腫に含まれる。尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡や水疱性類天疱瘡などの自己免疫性水疱症の治療は、プレドニゾロン(PSL)内服で難治な場合に、他の免疫抑制剤を併用するが、長期間になると、感染症や稀ではあるが中枢神経に EBV 陽性 DLBCL を生じることがあり、予後不良となる。

本研究の目的は、免疫抑制剤加療中の自己免疫水疱症患者で、EBV 陽性中枢神経リンパ腫 (CNSL) の早期発見となる因子を検討することである。

方法：2008 年から 2016 年に、岡山大学で PSL と他の免疫抑制剤にて加療した自己免疫性水疱症患者 25 人のうち、EBV 陽性 CNSL を発症した 2 人と他の 23 人の臨床学的検討を行った。

結果：発症患者と非発症患者の男女比は、2 人:0 人と 8 人 : 15 人。原疾患発症年齢の平均値は、43.5 歳と 54.8 歳。

PSL 使用期間の平均値は、43.3 カ月と 57 カ月。PSL を除いた免疫抑制剤の平均使用期間は、210 日と 304.4 日。血清 IgG の中央値は、585 と 846。末梢血リンパ球数の中央値は、325 / μ l と 1050 / μ l であった。本検討では、CNSL 発症患者は、Mycophenolate mofetil や Cyclophosphamide を併用していたが、非発症患者は併用していなかった。CNSL 発症患者は、発症前の IgG や末梢血リンパ球の値は、非発症患者の中央値よりも低かった。また末梢血リンパ球数は、CNSL を発症する数か月前から 500 前後を推移していた。

考察：免疫抑制剤使用中の自己免疫性水疱症患者で、経過中に血清 IgG や末梢血リンパ球数が低値を認める場合は、合併症の発症に留意するとともに、Rituximab への治療の切り替えも念頭に置く必要があると考えた。

慢性活動性 EB ウイルス感染症における EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞

柴山 春奈 1,2), 今留 謙一 3), 小野澤 枝里香 1,2), 甘楽 明穂 1), 三浦 修 1), 小山 高敏 2) , 新井 文子 1)

- 1) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科血液内科学
- 2) 東京医科歯科大学保健衛生学研究科先端血液検査学
- 3) 国立成育医療研究センター研究所高度先進医療研究室

【目的】慢性活動性 Epstein-Barr virus 感染症(CAEBV)は、EBV に感染した T/NK 細胞が増殖、活性化し、慢性炎症や腫瘍を伴うが、その機序は不明である。特異的細胞障害性 T 細胞 (Cytotoxic T lymphocyte, CTL) 数および活性の低下は、EBV 陽性 B 細胞腫瘍発症の原因となることが知られているが、CAEBV の発症における CTL の役割についての報告は少なく、発症への関与は明らかになっていない。そこで本研究では、CAEBV の発症にも CTL の異常が関与していないか、患者の末梢血中の EBV 特異的 CTL 数の解析を行った。

【方法】CAEBV の診断は、2015 年に厚生労働省研究班にて作成された CAEBV 診断基準に従って診断した。患者の末梢血から末梢血単核球を分離し、PE 標識 HLA/EBV 由来蛋白質ペプチドテトラマーミックス及び FITC 標識 CD8 抗体で染色を行い、フローサイトメトリーで両者の共陽性細胞として CTL を検出した。

【結果】CAEBV 患者 7 例 (感染細胞 : CD4 3 例、CD8 1 例、CD56 2 例、CD4, CD8 への重複感染 1 例)、対照として健常既感染者 2 例を解析対象とした。患者 7 例中 4 例、および健常者 2 例で EBV 特異的 CTL を認めたが、患者 3 例では認めなかった。末梢血 EBV DNA 量、感染細胞型と CTL の比率には相関を認めなかったが、疾患活動性のある例で CTL の比率が高い傾向があった。CTL 陰性例 2 例は造血幹細胞移植後、EBV 感染 T 細胞消失に伴い、EBV 特異的 CTL が出現した。

【考察】本研究において、一部の症例で EBV 特異的 CTL を認めず、一部の患者では CTL が誘導されないことが疾患発症の原因になる可能性が示唆された。一方で、CTL の誘導が見られた一部の CAEBV 患者の中にはその比率が健常人と比較し高い例も存在したことから、これらの症例において CTL は EBV 感染細胞の排除には寄与していない可能性がある。本研究ではテトラマーミックスを用いた解析であり、エピトープの中には EBNA3 など CAEBV では発現のない蛋白質由来のものもあるため、今後は個々のエピトープに対する CTL 数の検討に加え、それらの機能の解析も必要である。

EBV 関連 T および NK リンパ腫におけるトファシチニブの抗腫瘍効果の検討

川田潤一(1) 安藤将太郎(1) 渡辺崇広(2) 佐藤好隆(2) 鳥居ゆか(1)

五島典(2) 村田貴之(2) 清水則夫(3) 伊藤嘉規(1) 木村宏(2)

(1) 名古屋大学大学院医学系研究科 小児科

(2) 名古屋大学大学院医学系研究科 ウイルス学

(3) 東京医科歯科大学再生医療研究センター

【目的】

EBV 関連 T および NK リンパ腫はしばしば治療抵抗性であり、新規治療薬の開発が望まれる。近年、血液腫瘍において JAK/STAT 経路に関連する遺伝子変異や、その阻害薬による抗腫瘍効果が報告されている。今回、EBV 関連 T および NK リンパ腫に対する JAK3 阻害薬（トファシチニブ）の抗腫瘍効果について検討した。

【方法】

EBV 陽性および陰性の B, T, NK 細胞株において、JAK3/STAT5 経路の活性化とトファシチニブによる増殖抑制効果や、アポトーシス、細胞周期、EBV 関連遺伝子発現への影響について検討した。また、EBV 陽性細胞株による NOG マウスの皮下腫瘍モデルや、EBV 関連 T 細胞リンパ腫患者の単核球を用いて、同薬による抗腫瘍効果を検討した。

【結果】

トファシチニブは EBV 陽性 T および NK 細胞株における JAK3/STAT5 経路の活性化を抑制し、G1 期での細胞周期停止を誘導することで、抗腫瘍効果を示すことが確認された。EBV 陰性 NK 細胞株においても抗腫瘍効果が見られたが、同系統の NK 細胞株では EBV 感染により同薬の感受性が上がることを示された。同薬は NOG マウスでの皮下腫瘍モデルでも明らかな抗腫瘍効果を示した。また、EBV 関連 T 細胞リンパ腫患者の単核球においても JAK3/STAT5 経路の活性化が確認され、同薬によりその活性化が抑制されること、細胞増殖が抑制されることが確認された。

【結論】

EBV 関連 T および NK リンパ腫では、JAK3/STAT5 経路の活性化がその細胞増殖において重要であり、トファシチニブはその活性化を抑えて抗腫瘍効果を示すことが確認された。トファシチニブは EBV 関連 T および NK リンパ腫における新たな治療薬となる可能性があることが示唆された。

慢性活動性 EB ウイルス感染症における炎症性サイトカインの産生の解析

小野澤枝里香^{1,2}、柴山春奈^{1,2}、今留謙一³、甘楽明穂¹、小山高敏²、三浦修¹、新井文子¹

1 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科血液内科

2 東京医科歯科大学保健衛生学研究科先端血液検査学

3 国立成育医療研究センター研究所高度先進医療研究室

【緒言と目的】慢性活動性 Epstein-Barr virus 感染症 (CAEBV) は EBV に感染した T,NK 細胞の腫瘍であると同時に血管炎、肝炎、血球貪食症候群などを伴う炎症性疾患でもある。しかしその炎症発症機構は明らかではない。これまでに CAEBV では末梢血中の炎症性サイトカインの上昇とその病態への寄与の可能性が報告されている。そこで私たちはこれらのサイトカインの産生細胞を明らかにするため患者試料を用いて解析、検討した。

【方法】CAEBV は、2015 年に厚生労働省研究班で作成した診断基準に即して診断した。ELISA 法で炎症性サイトカイン濃度を、RT-PCR 法で炎症性サイトカイン mRNA の発現を解析した。

【結果】11 例の CAEBV 患者試料を解析した。患者血清では健常者と比較し IFN- γ 、TNF- α 、IL-6 の濃度が高値であった。また患者末梢血単核球では TNF- α 、IL-6 mRNA の発現が健常者と比較し高い傾向にあり、IFN- γ mRNA の発現は有意に亢進していた。各リンパ球分画の解析では、感染細胞以外でもサイトカイン mRNA の産生が認められた。in vitro で MOLT4 へ EBV を感染させたところ、IFN- γ 、TNF- α mRNA の発現が感染前と比較し亢進した。

【考察】EBV は感染細胞におけるサイトカイン産生を促すとともに、感染細胞以外の細胞や、末梢血以外の細胞からのサイトカイン産生も促進している可能性が示唆された。CAEBV には有効な化学療法はなく、唯一の根治療法は同種造血幹細胞移植である。炎症の制御は臓器障害の予防と治療、移植成績の改善に不可欠であり、サイトカインとその発現に関与する分子シグナリングは治療標的になり得ると考えられ、今後の検討が期待される。**【結論】**今回の検討より、CAEBV 患者では、血中炎症性サイトカイン濃度が健常者と比較し上昇していた。これらの産生は EBV 感染細胞、非感染細胞両者で行われていると考えられた。

種痘様水疱症と蚊刺過敏症の皮膚病変を読み解く

岩月啓氏

岡山大学病院皮膚科

EB ウイルス関連 T/NK リンパ球増殖症 (LPD) は、慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)、古典的および全身性種痘様水疱症 (cHV と sHV) と蚊刺過敏症 (HMB) を含む一群の疾患である。cHV は露光部のヘルペス型水疱丘疹を特徴とする小児の光線過敏症で、血中に EB ウイルス感染 $\gamma\delta$ T 細胞が増数している。HMB は虫刺さされやワクチン注射に続いて、激しい皮膚反応と発熱や肝障害などの全身症状を特徴とする。HMB 患者は通常、EB ウイルス感染 NK リンパ球増殖症を示す。

これらの臨床病型に分類することは予後を予測する上で重要である。cHV 群は良好な経過をとるが、他の 2 群、すなわち sHV と HMB の予後は不良で、50% 死亡はそれぞれ発症後約 10 年と 5 年である。単因子解析結果では、予後不良因子として、発症年齢が 9 歳以上であること、再活性化マーカー BZLF1 mRNA の発現が皮膚で検出されること、の二つが見出された。また、EBV 感染リンパ球サブセットから、HV においては $\gamma\delta$ T 細胞優位型の生命予後は良いが、 $\alpha\beta$ T 細胞優位型は成人発症があり、予後は悪いことが示唆された。末梢血球 EBV DNA 量は生命予後とは関連しなかったが、血漿 EBV DNA が著増する症例では血球貪食症候群を合併した。

全身症状を伴う sHV と HMB では、EBV 感染リンパ球の超早期再活性化マーカーである BZLF-1 発現が皮膚病変において認められたが、末梢血では検出することはほとんどなかった。BZLF1 が検出された皮膚病変において、その下流の BDRF1 発現はほとんど検出できなかったが、細胞株では BDRF1 発現やウイルス粒子由来 DNA が認められた。すなわち、皮膚において再活性化途中の EBV 感染細胞は、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) によって早期に排除されると考えられた。

種痘様水疱症と蚊刺過敏症の診断、重症度分類とともに治療方針を考察し、今後の前向きコホート試験や生体試料バンクの現状を述べたい。

会場案内



- JR 新橋駅「銀座口」より徒歩3分
 - 都営地下鉄浅草線 新橋駅「汐留1番出口」より徒歩1分
 - 都営大江戸線 汐留駅より徒歩5分
 - 東京メトロ銀座線 新橋駅「2番出口」より徒歩2分
 - 新交通ゆりかもめ 新橋駅より徒歩3分
- ※お車でお越しの際は、近くの有料駐車場をご利用ください