

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診断・治療効果評価の向上を目指した EB ウイルス DNA 量のエビデンスの構築
(英語) Providing clinical evidence for diagnosis and evaluation of treatment using quantification of Epstein-Barr virus (EBV) DNA in chronic active EBV infection and related diseases
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人名古屋大学 大学院医学系研究科 小児科
准教授 伊藤嘉規
- 所属 役職 氏名： (英語) Yoshinori Ito, Associate Professor
Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) ウイルス定量データ解析・集積
開発課題名： (英語) Analysis for the levels of EB virus DNA
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人名古屋大学 大学院医学系研究科 ウイルス学
教授 木村 宏
- 所属 役職 氏名： (英語) Hiroshi Kimura , Professor
Department of Virology, Nagoya University Graduate School of Medicine
- 分担研究 (日本語) 臨床データ解析 (小児・若年成人)
開発課題名： (英語) Analysis for clinical characteristics
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学分野
教授 岩月 啓氏

所属 役職 氏名： (英 語) Keiji Iwatsuki ,Professor,
Department of Dermatology, Okayama University Graduate School of
Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

分担研究 (日本語) ウイルス定量・臨床データ解析 (小児・若年成人)

開発課題名： (英 語) Analysis for the levels of EB virus DNA/ clinical characteristics
(children and young adults patients)

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人九州大学 大学院医学研究院 成長発達医学分野
教授 大賀 正一

所属 役職 氏名： (英 語) Keiji Iwatsuki , Professor
Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu
University

分担研究 (日本語) ウイルス定量・臨床データ解析(若年成人)

開発課題名： (英 語) nalysis for the levels of EB virus DNA/ clinical characteristics
(young adults patients)

研究開発分担者 (日本語) 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科
部長 伊豆津 宏二

所属 役職 氏名： (英 語) Koji Izutsu, Director,
Department of Hematology, Toranomon Hospital

分担研究 (日本語) 臨床データ解析 (小児・若年成人)

開発課題名： (英 語) Analysis for clinical characteristics
(children and young adults patients)

研究開発分担者 (日本語) 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター
副部長 澤田 明久

所属 役職 氏名： (英 語) Akihisa Sawada , Assistant Director,
Department of Hematology/Oncology, Osaka Medical Center and
Research Institute for Maternal and Child Health

分担研究 (日本語) ウイルス定量データ解析
開発課題名: (英語) Analysis for the levels of EB virus DNA

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター 高度先進医療研究室
室長 今留謙一

所属 役職 氏名: (英語) Ken-Ichi Imadome , Director,
Department of Advanced Medicine for Infections,
National Center for Child Health and Development

分担研究 (日本語) 臨床データ解析 (小児・若年成人)
開発課題名: (英語) Analysis for clinical characteristics
(children and young adults patients)

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人金沢大学 附属病院 小児科
講師 和田 泰三

所属 役職 氏名: (英語) Taizo Wada , Assistant Professor,
Department of Pediatrics, School of Medicine,
Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Science,
Kanazawa University

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

慢性活動性 EB ウイルス感染症（CAEBV）、EB ウイルス関連血球貪食症候群、種痘様水疱症、蚊刺過敏症（以上 4 疾患を CAEBV とその類縁疾患とする）は、日本の小児・若年成人に特有な希少疾患である。リンパ球・組織に持続感染した EB ウイルス DNA 量を正確に測定する（定量する）ことは、診断・重症分類・予後予測に必須であり、EB ウイルス DNA 量の診断的意義のある数値に関するエビデンス、さらに症例の急性期・治療介入前後のウイルス量データの前向きな集積を行うことが本研究の目的である。本年度は昨年度に引き続き、木村宏教授（名古屋大学 大学院医学系研究科）、岩月啓氏教授（岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科）、大賀正一教授（九州大学 大学院医学研究院）、伊豆津宏二部長（虎の門病院）、澤田明久副部長（大阪府立母子保健総合医療センター）、今留謙一室長（国立成育医療研究センター）、和田泰三講師（金沢大学 附属病院）らのグループと共に、国際的に標準とされる EB ウイルス DNA 測定法を使用し、施設間の測定差異を調整した上で EB ウイルス量のデータを蓄積し、年度終了時点で CAEBV とその類縁疾患について、140 検体以上の解析を行った。

CAEBV・種痘様水疱症・蚊刺過敏症の診断に使用する血液検体種の選定（全血 or 血漿 or 末梢血単核球分画）のための比較試験では、全血・末梢血単核球分画検体におけるウイルス DNA 検出感度は、血漿と比較して有意に高く、診断により適していると考えられた。検体処理における煩雑さを考えると、全血検体が診断のための検体として優位性があると思われる。次に、現在の診療ガイドラインに準じて、CAEBV と診断後、全身症状・主要臓器の合併症がなく経過観察する症例を「軽症」、全身症状・主要臓器の合併症がある症例を「重症」とし、この重症度と EB ウイルス量の関係を検討した。木村宏教授らのグループと名古屋大学で測定した検討では、軽症例 29 例と重症例 26 例において、全血/血漿/末梢血単核球分画測定結果の ROC 曲線を用いた比較検討から、血漿においてカットオフ値を $10^{2.7}$ (=500) IU/mL とした場合に、他の検体より重症度を判定できる結果となった。

岩月啓氏教授らのグループが岡山大学で測定した皮膚症状を主体とした種痘様水疱症・蚊刺過敏症については、血漿・血球 EB ウイルス DNA 量と生命予後の比較を行ったところ、有意差は認められなかった。血漿 EBV DNA 量が著増している症例では、重篤な全身症状を認めた。澤田明久副部長らのグループの症例を中心に行った検討では、DNA 量の経時的な変化を、治療例において検討したところ、治療効果の指標としては、血漿と比較して、全血・末梢血単核球分画が優れている可能性が示唆されたが、検討症例数が少なく、今後の蓄積が必要である。

英文

Chronic active Epstein-Barr virus infection (CAEBV), EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, severe mosquito bite allergy, and hydroa vacciniforme are rare intractable diseases that are more prevalent in children and young adults in Japan. Quantification of EBV DNA

in lymphocytes and tissues infected with EBV is critical for diagnosing the disease and predicting prognosis. The aim of this study was to evaluate the levels of EBV DNA required for diagnosis of the infection and assessment of the effects of therapy, in order to provide clinical evidence regarding the treatment of these diseases. We measured the levels of EBV DNA in more than 140 blood samples over the last year. Due to the lack of standardized methods for quantification of EBV DNA in clinical samples, the first World Health Organization International Standard for EBV for Nucleic Acid Amplification Techniques was used for standardization of the quantitative PCR assay among study groups.

The levels of EBV DNA among whole blood, plasma, and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were compared to determine which sample is appropriate for diagnosis of CAEBV, severe mosquito bite allergy, and hydroa vacciniforme. Diagnostic sensitivities were significantly higher when using whole blood or PBMCs as compared to plasma. Additionally, handling of whole blood was easier than handling of PBMCs. Thus, whole blood samples may be suitable for EBV DNA quantification for diagnostic purposes. Next, patients with CAEBV were divided into two groups: "mild disease", defined as no systemic symptoms or major organ complications (n=29), and "severe disease", defined as having systemic symptoms and major organ complications (n=26). The levels of EBV DNA among whole blood, plasma, and PBMCs were compared between the two patient groups using receiver operating characteristic curves. The results revealed that quantification of EBV DNA in plasma samples may be suitable for determining disease severity at a cutoff value of $10^{2.7}$ (=500) IU/mL.

The study also suggested that the levels of EBV DNA in plasma or PBMCs had no significant correlation to vital prognosis in severe mosquito bite allergy and hydroa vacciniforme. Finally, a preliminary longitudinal study for the level of EBV DNA in patients with CAEBV demonstrated that whole blood or PBMCs may be more suitable for evaluation of the effects of treatment as compared to plasma samples, although further studies are needed to confirm this result.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 8件、国際誌 25件)

1. Ito Y, Suzuki M, Kawada J, Kimura H. Diagnostic values for the viral load in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic active Epstein-Barr virus disease. J Infect Chemother. 2016, 22:268-271.
2. Murata T, Noda C, Narita Y, Watanabe T, Yoshida M, Ashio K, Sato Y, Goshima F, Kanda T, Yoshiyama H, Tsurumi T, Kimura H. Induction of Epstein-Barr Virus Oncoprotein Latent Membrane Protein 1 (LMP1) by Transcription Factors Activating Protein 2 (AP-2) and Early B Cell Factor (EBF). J Virol. 2016, 90:3873-89.

3. Sakamoto K, Nakasone H, Togashi Y, Sakata S, Tsuyama N, Baba S, Dobashi A, Asaka R, Tsai CC, Chuang SS, Izutsu K, Kanda Y, Takeuchi K. ALK-positive large B-cell lymphoma: identification of EML4-ALK and a review of the literature focusing on the ALK immunohistochemical staining pattern. *Int J Hematol.* 2016;103(4):399-408
4. 東 良紘、大賀正一: EB ウイルス～EB ウイルス感染症が関与する免疫異常～. 日本臨床別冊「免疫症候群 (第2版) II-その他の免疫疾患を含めて-」 pp.721-726
5. 市村卓也、大賀正一: VII. 原発性免疫不全症候群 5. 免疫調節不全症 (1)家族性血球貪食性リンパ組織球 (FHL) 症候群 ①Perforin 欠損症 (FHL2) . 日本臨床別冊「免疫症候群 (第2版) III-その他の免疫疾患を含めて-」 日本臨床社 2016, pp. 448-453
6. 市村卓也、大賀正一: VII. 原発性免疫不全症候群 5. 免疫調節不全症 (1)家族性血球貪食性リンパ組織球 (FHL) 症候群②UNC13D/Munc13-4 欠損症 (FHL3) . 日本臨床別冊「免疫症候群 (第2版) III-その他の免疫疾患を含めて-」 日本臨床社 2016, pp. 454-456
7. Miyake T, Yamamoto T, Hirai Y, Iwatsuki K. Differential diagnosis of herpetiform vesicles by a non-invasive, molecular method using crusts or blister roofs: Sensitivity, specificity and likelihood ratio. *J Dermatol Sci.* 84(3): 358-359, 2016
8. Shimomura M, Morishita H, Meguro T, Seto S, Kimura M, Hamazaki M, Hashimoto A, Sugiyama Y, Kimura H. A case of CAEBV showing features of granulomatosis with polyangiitis. *Pediatr Int.* 2016, 58:639-42.
9. Arai A, Sakashita C, Hirose C, Imadome K, Yamamoto M, Jinta M, Fujiwara S, Tomita M, Shimizu N, Morio T, Miura O. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with EBV-positive T- or NK- cell lymphoproliferative disorders: efficacy and predictive markers. *Bone Marrow Transplant.* 2016 51(6):879-82.
10. Yamamoto T, Hirai Y, Miyake T, Hamada T, Yamasaki O, Morizane S, Fujimoto W, Iwatsuki K. Epstein-Barr virus reactivation is induced, but abortive, in cutaneous lesions of systemic hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites. *J Dermatol Sci.* 82(3):153-159, 2016
11. Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, Sakata S, Matsumoto M, Nagano S, Maeda T, Nagata Y, Kitanaka A, Mizuno S, Tanaka H, Chiba K, Ito S, Watatani Y, Kakiuchi N, Suzuki H, Yoshizato T, Yoshida K, Sanada M, Itonaga H, Imaizumi Y, Totoki Y, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Masuda K, Minato N, Kashiwase K, Izutsu K, Takaori-Kondo A, Miyazaki Y, Takahashi S, Shibata T, Kawamoto H, Akatsuka Y, Shimoda K, Takeuchi K, Seya T, Miyano S, Ogawa S. Aberrant PD-L1 expression through 3' -UTR disruption in multiple cancers. *Nature.* 2016; 534(7607):402-6
12. Watanabe T, Tobinai K, Matsumoto M, Suzuki K, Sunami K, Ishida T, Ando K, Chou T, Ozaki S, Taniwaki M, Uike N, Shibayama H, Hatake K, Izutsu K, Ishikawa T, Shumiya Y, Kashiwara T, Iida S. A phase 1/2 study of carfilzomib in Japanese patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2016;172(5):745-56.
13. 岩月啓氏. EB ウイルスと皮膚疾患: アレルギー疾患の発症病態形成に関する新たな知見. 臨床免疫・アレルギー科, 65:575-582, 2016

14. Matsui S, Takeda Y, Isshiki Y, Yamazaki A, Nakao S, Takaishi K, Nagao Y, Hasegawa N, Togasaki E, Shimizu R, Kawajiri C, Sakai S, Mimura N, Takeuchi M, Ohwada C, Sakaida E, Iseki T, Imadome K, Nakaseko C. Rinsho Ketsueki. Chronic active Epstein-Barr virus infection with marked pericardial effusion successfully treated with allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. 2016, 57(5):624-9.
15. Yui S., Yamaguchi H., Imadome K., Arai A., Takahashi M., Ohashi R., Asayama T., Kondo A., Moriya K., Nakayama K., Dan K., Shimizu S., Inokuchi K, Epstein-Barr virus positive T cell lymphoproliferative disease following cord blood transplantation for acute myeloid leukemia. . J Nippon Med Sch. 2016 ;83(1):35-42.
16. Ando S, Kawada JI, Watanabe T, Suzuki M, Sato Y, Torii Y, Asai M, Goshima F, Murata T, Shimizu N, Ito Y, Kimura H. Tofacitinib induces G1 cell-cycle arrest and inhibits tumor growth in Epstein-Barr virus-associated T and natural killer cell lymphoma cells. Oncotarget. 2016, 7:76793-76805.
17. Nanishi E, Hoshina T, Takada H, Ishimura M, Nishio H, Uehara T, Mizuno Y, Hasegawa S, Ohga S, Nagao M, Igarashi M, Yajima S, Kusuo Y, Onishi N, Sasahara Y, Yasumi T, Heike T, PID-Infection Study Group, Hara T: A nation-wide survey of medically preventable viral infections in patients with primary immunodeficiency diseases. J Infect. 2016, 73(4):358-368,
18. Wada T, Akagi T. Role of the Leucine Zipper Domain of CCAAT/ Enhancer Binding Protein-Epsilon (C/EBP ϵ) in Neutrophil-Specific Granule Deficiency. Crit Rev Immunol. 2016;36(4):349-358.
19. 澤田明久. EB ウイルス感染と血液疾患. 臨床血液 57: 2267-2274, 2016.
20. 木村 宏. 慢性活動性 EB ウイルス感染症研究の現況と展望. 日本臨床. 2016, 74:1917-24.
21. 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 2016、日本小児感染症学会・監修（診療ガイドライン統括委員-木村宏、岩月啓氏、他）、診断と治療社、2016. 11. 15
22. 木村 宏. ヘルペスウイルス感染症のウイルス学的診断. Modern Physician. 2016, 36:1255-8.
23. Kawamura Y, Miura H, Matsumoto Y, Uchida H, Kudo K, Hata T, Ito Y, Kimura H, Yoshikawa T. A case of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with severe cardiac complications. BMC Pediatrics. 2016, 16:172.
24. Wada T, Matsuda Y, Toma T, Koizumi E, Okamoto H, Yachie A. Increased CD69 Expression on Peripheral Eosinophils from Patients with Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. Int Arch Allergy Immunol. 2016;170(3):201-5.
25. Imadome K, Fujiwara S. Generation and analysis of humanized mouse model of EBV infection. Methods Mol Biol. 2017; 1532:241-254
26. Takada H, Imadome K, Shibayama H., Yoshimori M., Wang L., Saitoh Y., Uota S., Yamaoka S., Koyama T., Shimizu N., Yamamoto K., Fujiwara S., Miura O., Arai A. EBV induces persistent NF- κ B activation and contributes to survival of EBV-positive neoplastic T- or NK-cells. PLoS One. 2017 Mar 27;12(3):e0174136.

27. Nishizawa S, Sakata-Yanagimoto M, Hattori K, Muto H, Nguyen T, Izutsu K, Yoshida K, Ogawa S, Nakamura N, Chiba S. BCL6 locus is hypermethylated in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Int J Hematol.* 2017;105(4):465-469.
28. Ogura M, Ishizawa K, Maruyama D, Uike N, Ando K, Izutsu K, Terui Y, Imaizumi Y, Tsukasaki K, Suzuki K, Izumi T, Usuki K, Kinoshita T, Taniwaki M, Uoshima N, Suzumiya J, Kurosawa M, Nagai H, Uchida T, Fukuhara N, Choi I, Ohmachi K, Yamamoto G, Tobinai K; Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. Bendamustine plus rituximab for previously untreated patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma or mantle cell lymphoma: a multicenter Phase II clinical trial in Japan. *Int J Hematol.* 2017; 105(4):470-477.
29. Sawada A, Inoue M, Kawa K. How we treat chronic active Epstein-Barr virus infection. *Int J Hematol.* 2017; 105(4): 406-418.
30. Yamada Y, Osumi T, Imadome K, Takahashi E, Ohye T, Yoshikawa T, Tomizawa D, Kato M, Matsumoto K, Transmission of chromosomally integrated humanherpesvirus 6 via cord blood transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2017 19(1).
31. Wada T, Toma T, Matsuda Y, Yachie A, Itami S, Taguchi Y, Murakami Y. Microarray analysis of circulating microRNAs in familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol.* 2017 Feb 6:1-18.
32. Yamaguchi H, Ishida T, Yokoi T, Tanaka T, Maruyama A, Nagase H, Hasegawa D, Imadome K, Takeda H, Kosaka Y, Uetani Y. Clinically Mild Encephalitis/Encephalopathy With a Reversible Splenic Lesion Accompanied by Epstein-Barr Virus Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017 Mar;39(2):e92-e96.
33. Harada M, Honda Y, Hoshina T, Ohga S, Ohshima K, Kusuhashi K: Successful resolution of Epstein-Barr virus infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis during the treatment course of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Neonatol.* 2017 (in press)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Kimura H, Murata T, Ito Y, Sato Y, Goshima F, Kojima S, Ogawa S, Okuno Y. Comprehensive genetic study of chronic active EBV infection. 口頭. 第64回日本ウイルス学会学術集会. 札幌コンベンションセンター、2016/10/25. 国内
2. 木村 宏、村田貴之、伊藤嘉規、佐藤好隆、澤田明久、小島勢二、小川誠司、奥野友介. 慢性活動性 EBV 感染症患者に対する統合的遺伝子解析. 口頭. 第25回 EB ウイルス感染症研究会. ヤクルトホール、2017/3/20. 国内
3. Miyake T, Yamamoto T, Hirai Y, Iwatsuki K. Markedly elevated EBV DNA load in plasma predicts the occurrence of HPS in hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites. 口頭. 第41回日本研究皮膚科学会. 仙台、2016年12月9-11日、国内
4. Iwatsuki K, Hirai Y, Miyake T, Yamamoto T. Risk factors for Epstein-Barr virus (EBV)-associated T/NK lymphoproliferative disorders. 口頭. The 4th Eastern Asia Dermatology Congress. 東京、2016年11月16-18日、国内

5. Iwatsuki K, Hiorai Y, Miyake T, Yamamoto T. A reactivation signal, BZLF-1, is a biomarker for severe phenotypes of cutaneous EBV-associated T/NK lymphoproliferative disorders. 口頭、3rd World Congress of cutaneous Lymphomas. New York, U.S.A., Oct 26-28, 2016、国外
6. Iwatsuki K. Epstein-Barr virus (EBV) -related T/NK cell lymphoproliferative disorders in Asia. 口頭、Asian Dermatological Congress 2016. Mumbai, India, Oct 13-16, 2016、国外
7. 岩月啓氏、木村 宏、伊藤嘉規. A reactivation signal, BZLF1, is a biomarker for severe phenotypes of EBV-associated T/NK lymphoproliferative disorders (再活性化マーカーBZLF-1は重症型 EBV 関連 T/NK リンパ増殖症のバイオマーカー). 口頭、第 75 回日本癌学会学術総会. 横浜、2016 年 10 月 6-8 日、国内
8. Iwatsuki K, Hirai Y, Miyake T, Yamamoto T. Lymphocyte subsets and reactivation markers related to severe phenotypes of cutaneous EBV-associated T/NK lymphoproliferative disorders. 口頭、46th Annual ESDR Meeting. Munich, Germany, Sep 7-10, 2016、国外
9. 岩月啓氏、平井陽至、三宅智子、山本剛伸. 特別講演「種痘様水疱症と蚊刺過敏症の危険因子と治療介入を必要とする病態」口頭、第 26 回 EB ウイルス感染症研究会、ヤクルトホール、東京、2017 年 3 月 19 日、国内
10. 平井陽至、三宅智子、森実 真、濱田利久、北浦一孝、松谷隆治、岩月啓氏. 非バイアス次世代 TCR レパトア解析による EBV 関連リンパ増殖性疾患への応用. 口頭、第 32 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 鹿児島、2016 年 5 月 27-28 日、国内
11. Ohga S : Differential diagnosis and treatment response of Langerhans cell histiocytosis (LCH). 口頭、The 57th Autumn Meeting of Korean Society of Hematology “Working Party III : Histiocytosis” Nov.12th, 2016 Daejeon, Korea、国外
12. Ohga S: Hemophagocytic lymphohistiocytosis and primary immunodeficiency diseases. 口頭、“Breakfast Symposium” in The 57th Autumn Meeting of KSH. Nov. 12th, 2016, Daejeon, Korea、国外
13. 大賀正一 : CAEBV とその類縁疾患の病態解明と治療法確立. 口頭、日本医療研究開発機構研究費・難治性疾患実用化研究事業 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業 日本医療研究開発機構研究費・難治性疾患実用化研究事業 平成 28 年度 第 2 回合同研究班会議 藤原班 木村班 伊藤班. 班会議 2016 年 12 月 18 日 東京都、国内
14. 江口克秀、石村匡崇、園田素史、白石 暁、小野宏彰、古賀友紀、高田英俊、大賀正一 : *Mycobacterium kansasii* 感染症を契機に血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) を発症した MonoMAC 症候群. 口頭、第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 平成 28 年 12 月 15 日—17 日 品川プリンスホテル、国内
15. 石村匡崇、江口克秀、園田素史、白石 暁、高田英俊、大賀正一 : 家族性血球貪食性リンパ組織球 (FHL) の診断、治療の課題. 口頭、第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 平成 28 年 12 月 15 日—17 日 品川プリンスホテル、国内
16. 石村匡崇、今留謙一、園田素史、江口克秀、白石暁、高田英俊、大賀正一 : 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. 口頭、第 26 回 EB ウイルス感染症研究会 2017 年 3 月 19 日 ヤクルトホール、国内

17. 梶大介, 湯淺光博, 太田泰徳, 山本豪, 谷口修一, 伊豆津宏二, Indolent T-LPD of GI tract に続発した Aggressive B-cell lymphoma. 口頭、第 56 回 日本リンパ網内系学会総会. ホテル日航熊本、2016. 9. 1-3、国内
18. 渡邊瑞希, 梶大介, 湯淺光博, 景山康生, 西田彩, 石綿一哉, 高木伸介, 山本久史, 山本豪, 森有紀, 内田直之, 谷口修一, 伊豆津宏二, Entecavir prevents HBV reactivation in HBsAg-positive Japanese undergoing RTX-containing therapy. 口頭、第 78 回日本血液学会、パシフィコ横浜、2016/10/14, 国内.
19. 西田彩、湯淺光博、景山康生、石綿一哉、高木伸介、山本久史、山本豪、森有紀、内田直之、伊豆津宏二、和氣敦、牧野茂義、谷口修一、同種造血幹細胞移植後に T 細胞性移植後リンパ増殖疾患を発症した 5 例の検討、口頭、第 39 回日本造血細胞移植学会、くにびきメッセ・島根県民会館、2017/3/3, 国内.
20. 澤田明久, EB ウイルス感染と血液疾患, 口頭, 第 78 回日本血液学会学術集会, 2016. 10. 13-15, パシフィコ横浜、国内
21. 外丸靖洋、渡邊健、清水則夫、今留謙一、EB ウイルスゲノムコピー数の簡便・迅速な定量系の構築、口頭、第 25 回 EB ウイルス感染症研究会 2016. 3. 20 ヤクルトホール、国内
22. 星野顕宏、金兼弘和、高木正稔、今留謙一、鹿間芳明、土居岳彦、岡田賢、小林正夫、今井耕輔、森尾友宏、CTLA4 欠損症は EB ウイルスに対して易感染性を示す、口頭、第 25 回 EB ウイルス感染症研究会 2016. 3. 20 ヤクルトホール、国内
23. 柴山春奈、今留謙一、藤原成悦、渡邊健、清水則夫、坂下千瑞子、小山高敏、三浦修、新井文子、EBV 陽性 T, NK リンパ増殖症に対する Bortezomib の有用性の検討、口頭、第 25 回 EB ウイルス感染症研究会 2016. 3. 20 東京、国内
24. 鳥井原彰、新井文子、中館雅志、山本浩平、今留謙一、三浦修、立石宇貴秀、EB ウイルス陽性 T/NK リンパ増殖性疾患の FDG-PET/CT 所見とその有用性の検討、口頭、第 25 回 EB ウイルス感染症研究会 2016. 3. 20 ヤクルトホール、国内
25. 野老翔雲、並木剛、乾恵子、三浦圭子、渡邊健、今留謙一、新井文子、横関博雄、皮疹部に血球貪食像を認め血球貪食症候群を合併した EBV-positive NK-lymphoproliferative disease の 1 例、口頭、第 25 回 EB ウイルス感染症研究会 2016. 3. 20 ヤクルトホール、国内
26. 山下友佑、田村志宣、小畑裕史、大岩健洋、栗山幸大、村田祥吾、細川裕樹、西川彰則、金澤伸雄、今留謙一、園木孝志、治療抵抗性 EB ウイルス関連血球貪食症候群を発症した低身長・知的発達障害を有する 1 成人例、口頭、第 25 回 EB ウイルス感染症研究会 2016. 3. 20 ヤクルトホール、国内
27. 東良紘、小林光、三宅晶子、太田陽香、市村卓也、田原晋作、原浩貴、山下裕司、今留謙一、藤原成悦、大島孝一、大賀正一、長期間全身 EBV 感染の再活性化を認めず咽頭 T-LPD を発症した CAEBV の 1 例、口頭、第 25 回 EB ウイルス感染症研究会 2016. 3. 20 ヤクルトホール、国内
28. 吉田仁典、大隅朋生、今留謙一、宮澤永尚、伊藤玲子、岩淵英人、義岡孝子、中澤温子、富澤大輔、加藤元博、松本公一、節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型様の所見を呈した SMILE 療法が奏功した小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症の 1 例、口頭、第 25 回 EB ウイルス感染症研究会 2016. 3. 20 ヤクルトホール、国内
29. 松田剛、今留謙一、EB ウイルス EBNA3C の新たな局在化シグナル、口頭、第 30 回ヘルペスウイルス研究会 2016. 6. 16 セミナーハウスクロスウェーブ府中、国内

30. 川野布由子、新井文子、伊藤守、清水則夫、松田剛、藤原成悦、今留謙一、難治性 EB ウイルス関連 T/NK リンパ増殖性疾患モデルマウスを用いた治療薬の評価研究、口頭、第 30 回ヘルペスウイルス研究会 2016.6.16 セミナーハウスクロスウェーブ府中、国内
31. 古田頌子、川野布由子、渡邊健、松岡浩、清水則夫、松田剛、今留謙一、EBV 関連難治性疾患における病態予測因子の探索と感染細胞産生 sFas の役割について、口頭、第 30 回ヘルペスウイルス研究会 2016.6.16 セミナーハウスクロスウェーブ府中、国内
32. 小野澤枝里香、柴山春奈、今留謙一、甘楽明穂、青木奨、小山高敏、三浦修、新井文子、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、口頭、第 13 回 EB ウイルス研究会 2016.7.9 ヤクルトホール、国内
33. 米瀬一朗、今留謙一、小林大輔、山本浩平、三浦修、新井文子、蚊刺過敏症で発症し T 細胞リンパ腫へ進展した EB ウイルス陽性 T リンパ増殖症、口頭、第 13 回 EB ウイルス研究会 2016.7.9 ヤクルトホール、国内
34. 外丸靖浩、渡邊健、清水則夫、今留謙一、EB ウイルスゲノムコピー数の簡単迅速定量系の構築、口頭、第 13 回 EB ウイルス研究会 2016.7.9 ヤクルトホール、国内
35. 渡邊健、今留謙一、外丸靖浩、小島尚美、森尾友宏、清水則夫、EBV 潜伏感染遺伝子 mRNA の網羅的定量による EBV 関連疾患の迅速診断、口頭、第 13 回 EB ウイルス研究会 2016.7.9 ヤクルトホール、国内
36. 松田剛、今留謙一、Identification and functional analysis of Epstein-Barr virus EBNA3C Nuclear localization signal 4(NLS4)、口頭、第 13 回 EB ウイルス研究会 2016.7.9 ヤクルトホール、国内
37. Haruna Shibayama, Ken-Ichi Imadome, Chizuko Sakashita, Ken Watanabe, Fuyuko Kawano, Norio Shimizu, Takatoshi Koyama, Shigeyoshi Fujiwara, Osamu Miura, Ayako Arai, In vitro and in vivo effects of bortezomib on EBV-T/NK-LPDs. 口頭、第 78 回日本血液学会学術集会 2016.10.14 パシフィコ横浜、国内
38. Masayo Yamamoto, Motohiro Shindo, Yasumichi Toki, Mayumi Hatayama, Katsuya Ikuta, Ryoji Kobayashi, Masami Inoue, Ken-Ichi Imadome, Yoshihiro Torimoto, Toshikatsu Okumura, Two cases of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease. 口頭、第 78 回日本血液学会学術集会 2016.10.14 パシフィコ横浜、国内
39. Go Matsuda, Ken-Ichi Imadome, Identification and functional analysis of Epstein-Barr virus EBNA3C Nuclear localization signal 4(NLS4), 口頭、第 64 回日本ウイルス学会学術集会 2016.10.24 札幌コンベンションセンター、国内
40. Fuyuko Kawano, Go Matsuda, Norio Shimizu, Mamoru Ito, Shigeyoshi Fujiwara, Ken-Ichi Imadome, The study of drug evaluation using the model mouse of EBV-T/NK-LPD, 口頭、第 64 回日本ウイルス学会学術集会 2016.10.24 札幌コンベンションセンター、国内
41. 松田剛、今留謙一、EB ウイルス核遺伝子 EBNA3C の新たな核局在化シグナル(NLS)の発見と複数の NLS の戦略的使用、口頭、第 39 回日本分子生物学会年会 2016.12.1 パシフィコ横浜、国内
42. 山澤 翔、林 玲匡、牛久 綾、那須 涼、小倉 瑞生、今留謙一、黒川 峰夫、深山 正久、EBV 陽性 T 細胞リンパ腫の治療後に EBV 陽性 B 細胞リンパ腫が出現した一剖検例、口頭、第 73 回日本病理学会関東支部学術集会 2016.12.10 東京慈恵会医科大学、国内

43. 和田泰三, 松田裕介, 小泉瑛子, 村岡正裕, 東馬智子, 谷内江昭宏, 好中球二次顆粒欠損症における好酸球のフローサイトメトリーによる同定, 口頭, 第119回日本小児科学会学術集会, ロイトン札幌, 2016/5/14, 国内.
44. 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, 遷延する EBV 感染と主たる感染標的細胞の経時的変動, 口頭, 第26回 EB ウイルス感染症研究会, ヤクルトホール, 2017/3/19, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 岡山大学皮膚科教室ホームページ (<http://www.okayama-hihuka.jp/>) および、「岡山皮膚難病支援ネットワーク」としての活動を NPO 法人専門医による皮膚病診療支援ネットワーク岡山のホームページ (<http://www.derma-okayama.net/network/index.html>) において紹介し、関連疾患についての情報提供を実施し、医療従事者と患者の皆様からの問い合わせに応じている。
2. リンパ腫, 伊豆津宏二, NPO 法人血液情報広場つばさ定例フォーラム, 2016/7/31, 国内.
3. リンパ腫・慢性リンパ性白血病の治療-組織型によって大きく違う臨床像と治療, 伊豆津宏二, Japan Cancer Forum 2016, 2016/8/7, 国内.

(4) 特許出願

なし