

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) 難治性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に対する革新的治療薬を実現するための統合的研究体制の構築
(英語) Development of novel therapeutic strategies for the treatment of chronic active Epstein-Barr virus infection and related diseases
- 研究開発担当者 (日本語) 免疫アレルギー・感染研究部・特任研究員 藤原成悦
所属 役職 氏名： (英語) Shigeyoshi Fujiwara, Senior Research Fellow, Department of Allergy and Clinical Immunology, National Research Institute for Child Health and Development
- 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) モデルマウスによる病態解析と治療薬シーズの評価
開発課題名： (英語) Application of model mice for the analysis of CAEBV pathogenesis and evaluation of drug candidates
- 研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター研究所 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, Chief, Division of Advanced Medicine for Virus Infections, National Research Institute for Child Health and Development

分担研究 (日本語) 治療薬シーズの探索とモデルマウスによる評価
開発課題名: (英語) Search for cytotoxic drugs for the treatment of CAEBV and their evaluation in model mice

研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学大学院・ウイルス学・教授 木村宏
所属 役職 氏名: (英語) Hiroshi Kimura, Professor, Departments of Virology, Nagoya University Graduate School of Medicine

分担研究 (日本語) CAEBV 白血病細胞に効果を示す核酸誘導体およびランダム化合物に対するスクリーニングおよび化合物の収集
開発課題名: (英語) Screening for cytotoxic nucleoside analogues effective for the treatment of CAEBV

研究開発分担者 (日本語) 東北大学災害科学国際研究所災害感染症学分野・教授 児玉栄一
所属 役職 氏名: (英語) Eiichi Kodama, Professor, Division of Infectious Diseases, International Research Institute of Disaster Science, Tohoku University,

分担研究 (日本語) EBV 感染細胞の潜伏遺伝子発現解析
開発課題名: (英語) Analysis of latent gene expression in EBV-infected cells

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学・再生医療研究センター・准教授 清水則夫
所属 役職 氏名: (英語) Norio Shimizu, Associate Professor, Center of Stem Cell and Regenerative Medicine, Tokyo Medical and Dental University

分担研究 (日本語) 慢性活動性 EBV 感染症および類縁疾患のウイルス感染細胞標的分子および EBV 遺伝子発現の解析
開発課題名: (英語) Analysis of EBV gene expression and target molecules of the virus-infected cells in chronic active EBV infections and related disorders.

研究開発分担者 (日本語) 岡山大学大学院・皮膚科・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) 慢性活動性 EBV 感染症および類縁疾患の病態解明

開発課題名: (英語) Analysis of the pathophysiology of CAEBV

研究開発分担者 (日本語) 金沢大学医薬保健研究域・医学系・教授 谷内江昭宏

所属 役職 氏名: (英語) Akihiro Yachie, Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

分担研究 (日本語) 慢性活動性 EBV 感染症および類縁疾患の病態解明

開発課題名: (英語) Study on the pathophysiology of chronic active Epstein-Barr virus infection and its-associated diseases

研究開発分担者 (日本語) 九州大学大学院医学系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) Shouichi Ohga, Professor, Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

分担研究 (日本語) 慢性活動性 EBV 感染症および類縁疾患の病態解明

開発課題名: (英語) Elucidation of pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection and related diseases

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学大学院・発生発達病態学分野・教授 森尾友宏

所属 役職 氏名: (英語) Tomohiro Morio, Professor, Department of Pediatrics and Developmental Biology, Tokyo Medical and Dental University

分担研究 (日本語) 慢性活動性 EB ウイルス感染症 (EBV 陽性 T/NK リンパ増殖症, EBV-T/NK-LPDs) の病態解明および新規治療法開発

開発課題名: (英語) Analysis of the pathophysiology of CAEBV and development of novel drugs for the treatment of CAEBV

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学医歯学総合研究科・血液内科・講師 新井文子

所属 役職 氏名: (英語) Ayako Arai, Lecturer, Department of Hematology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University

分担研究 (日本語) 慢性活動性 EBV 感染症および類縁疾患の病態解明

開発課題名: (英語) Analysis of the pathophysiology of CAEBV

研究開発分担者 (日本語) 大阪府立母子保健総合医療センター 血液・腫瘍科 副部長 澤田明久

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

分担研究 (日本語) EBV 感染細胞の増殖機構解析

開発課題名: (英語) Analysis on the mechanisms of EBV-induced cell proliferation

研究開発分担者 (日本語) 人間総合科学大学大学院人間総合科学研究科・特任教授 岩切大

所属 役職 氏名: (英語) Dai Iwakiri, Professor, Faculty of Human Arts and Sciences, University of Human Arts and Sciences

II. 成果の概要 (総括研究報告)

慢性活動性 EB ウイルス (EBV) 感染症およびその類縁疾患はいずれも、EBV が感染した T 細胞あるいは NK 細胞の無制限な増殖とサイトカイン過剰産生を根本病態とするため、その治療には感染細胞の増殖およびサイトカイン産生制御という共通のアプローチが可能である。本研究は、EBV 感染細胞に選択的毒性を示す薬物を見出すための独自のスクリーニング法や独自の疾患モデルマウスを応用して慢性活動性 EBV 感染症に有効な治療薬シーズを見出すことを目的とする。また、既存薬剤のこれらの疾患への適応拡大に向けての研究を併せて行っている。本年度は以下の成果を得た。

(1) 既存治療薬の慢性活動性 EBV 感染症への適応拡大に関する前臨床および臨床研究

慢性活動性 EBV 感染症由来の EBV 感染細胞株および患者末梢血細胞において細胞転写因子 STAT3 が恒常的に活性化しており、この活性化に関与する蛋白質キナーゼ JAK1/2 を阻害するルキソリチニブが、これらの細胞に対して増殖抑制、細胞死誘導、サイトカイン産生抑制などの効果をもつことが示された。この結果にもとづき、骨髄線維症等に対して保険承認されているルキソリチニブの慢性活動性 EBV 感染症に対する効果を検討するための医師主導治験を計画し、医薬品医療機器総合機構の事前面談を受け、対面助言への準備を指示された。昨年度まで前臨床研究を行ってきたプロテアソーム阻害薬ボルテゾミブについては、POC 試験としての医師主導臨床研究を 2016 年 1 月から開始し (UMIN000020315)、2017 年 1 月に第一例目の治療を行った。抗 CCR4 抗体モガムリズマブについては、EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患患者 36 名のうち 10 名 (28%)、特に $\gamma\delta$ T 細胞に EBV が感染している患者では 63% が CCR4 を発現しており、治療効果を期待できることが分かった。一方、病理組織検体の CCR4 発現はほとんどが陰性であった。JAK3 阻害薬トファシチニブについても、in vitro, in vivo の両者において慢性活動性 EBV 感染症由来 EBV 感染細胞の増殖を阻害することが分かった。

(2) EBV 特異的治療薬シーズのスクリーニング

EBV 感染細胞に対して選択毒性をもつ薬剤を、ランダムおよび標的指向性の 2 方法で検討した。前者ではモデル細胞株として KAI3 細胞を用い、東北大学薬学研究所で分離精製された新規天然物や、収集または新規合成した核酸誘導體約 1000 化合物をスクリーニングした。その結果、EBV 感染細胞に対して選択性が高い化合物を 2 種同定した。HepG2 細胞を用いた肝毒性検査では毒性が認められなかった。

(3) 病態解明および EBV 感染細胞増殖機構の解析

慢性活動性 EBV 感染症の迅速診断や治療薬の効果判定に必要な検査法として、感染細胞におけるウイルス遺伝子発現を簡便迅速に解析するための Ready-to-Use 定量試薬を開発し、その性能を細胞株および臨床検体を用いて検証した。慢性活動性 EBV 感染症の類縁疾患である種痘様水疱症と蚊刺過敏症では、EBV 再活性化の指標となる BZLF1 遺伝子発現が重症・予後不良のマーカーとなることが分かった。しかしウイルス産生には至らないことから、細胞傷害性 T 細胞により感染細胞が殺傷されると考えられた。慢性活動性 EBV 感染症由来の EBV 感染細胞株において、EBV がコードする小分子 RNA の EBER が TLR3 シグナルの活性化を介して細胞増殖を促進すること、また、これらの細胞が放出するエクソソームに含まれる EBER が、エクソソームを取り込んだ細胞内において I 型インターフェロン産生を誘導することが明らかになり、EBER が治療標的となる可能性が示唆された。

(4) ゲノム編集技術による EBV 持続感染阻害法

EBV 遺伝子 LMP1 を標的とし、これを CRISPR/Cas9 により配列特異的に切断するための条件検討を行った。LMP1 遺伝子の配列特異的切断を検出するためのプラスミドを作製して検討を行ったが、現時点では配列特異的な切断は達成されていない。

Chronic active Epstein-Barr virus (EBV) infection (CAEBV) is a rare and intractable disease characterized by clonal proliferation of T or NK cells infected with the virus. Although hematopoietic stem cell transplantation is effective as a curative therapy, complications of transplantation occur frequently in this disease and the development of safer and more reliable therapeutic approaches are urgently required. The goal of this study is to find seeds of chemotherapeutic drugs that inhibit proliferation of and cytokine production by EBV-infected T/NK cells of CAEBV. For this goal we utilized our original CAEBV animal model and original screening method to find drugs that selectively kill EBV-infected cells. The results obtained in the four main parts of the study are described below.

(1) Studies on approved drugs that may be effective for the treatment of CAEBV

EBV-infected T/NK cell lines or peripheral blood mononuclear cells freshly isolated from CAEBV patients showed constitutive activation of the cellular transcription factor STAT3. The protein kinase JAK1/2 inhibitor ruxolitinib that inhibits activation of STAT3 was shown to inhibit proliferation of these cells and induced their cell death. In addition, ruxolitinib suppressed cytokine production from these cells. Based on these findings, we planned a clinical study to examine the effect of ruxolitinib on CAEBV and started discussion with the PMDA. In addition, we started a pilot clinical study on the effect of the proteasome inhibitor bortezomib on CAEBV. Treatment of the first enrolled patient was started on January 2017. The chemokine receptor 4 (CCR4), the target of the anti-adult T-cell leukemia drug mogamulizumab, was shown to be expressed in ten out of thirty-six (28%) patients of EBV-associated T/NK lymphoproliferative disorders. 63% of patients in whom $\gamma\delta$ T cells are infected with EBV were shown to express CCR4. Mogamulizumab is expected to be effective in those fractions of patients.

The JAK3 inhibitor tofacitinib, approved for the treatment of rheumatoid arthritis, was shown to inhibit the proliferation of EBV-infected T/NK cells both in vitro and in vivo.

(2) Screening for molecules with selective toxicity to EBV-infected cells

We have two screening systems for this purpose. The first one uses human cell lines that express human thymidine kinase (TK) or EBV-encoded TK to find nucleoside analogs that selectively kill cells expressing EBV-encoded TK. The second one uses the EBV-infected KAI3 cell line to find drugs that have selective toxicity to EBV-infected cells. This year we mainly used the latter system and found 6 drugs that showed toxicity to KAI3 cells. Among them, six were low, three were intermediate, and two were high in selectivity to EBV-infected cells.

(3) Clinical analyses of CAEBV patients and investigation on the mechanisms of proliferation of EBV-infected T/NK cells

To facilitate evaluation drug seeds for CAEBV, we developed a ready-to-use drug kit to analyze latent EBV gene expression. Efficient performance of the kit was proved in testing clinical materials. Expression of the EBV gene *BZLF1* in the lesion was shown to be a prognostic factor indicating poor prognosis in cutaneous CAEBV-related diseases such as hydroa vacciniforme. The EBV-encoded RNA EBER, secreted from EBV-infected T/NK cells as an exosome content, was shown to enhance the survival and proliferation of these cells, pointing to the possibility that EBER can be a promising target of CAEBV therapy.

(4) Control of EBV-induced cell proliferation by gene targeting

Although we have been trying to control proliferation of EBV-infected T/NK cells by targeting the virally encoded LMP1 gene by CRISPR/Cas9, we have not yet obtained a positive 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 10件、国際誌 28件）

原著

1. 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: the efficacy and the predictive markers. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Jun;51(6):879-82.
2. Liao H, Sato H, Chiba R, Kawai T, Nakabayashi K, Hata K, Akutsu H, Fujiwara S, Nakamura H. Human cytomegalovirus downregulates SLITRK6 expression through IE2. *J. Neurovirol*. 23(1):79-86, 2017.
3. Takada H, Imadome K-I, 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.
4. Akiyama H, Takase H, Kubo F, Miki T, Yamamoto M, Tomita M, Mochizuki M, Miura O, Arai A. High-dose methotrexate following intravitreal methotrexate administration in preventing central nervous system involvement of primary intraocular lymphoma. *Cancer Sci*. 2016 Oct;107(10):1458-1464.

5. Yui S, Yamaguchi H, Imadome K, Arai A, Takahashi M, Ohashi R, Tamai H, Moriya K, Nakayama K, Shimizu A, Inokuchi K. Epstein-Barr Virus-positive T-cell Lymphoproliferative Disease Following Umbilical Cord Blood Transplantation for Acute Myeloid Leukemia. *J Nippon Med Sch.* 2016;83(1):35-42.
6. Yonese I, Imadome K, Kobayashi D, Yamamoto K, Miura O, Arai A. Severe mosquito bite allergy with clonally proliferating EBV-positive T-cells developing into peripheral T-cell lymphoma: a case report. *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9:8709-15
7. 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. Chronic active Epstein-Barr virus infection with marked pericardial effusion successfully treated with allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Rinsho Ketsueki.* 2016 May;57(5):624-9.
8. 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 Jun; 51(6):879-82.
9. 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.
10. Salie ZL, Kirby KA, Michailidis E, Marchand B, Singh K, Rohan LC, Kodama EN, Mitsuya H, Parniak MA, Sarafianos SG. Structural basis of HIV inhibition by translocation-defective RT inhibitor 4'-ethynyl-2'-fluoro-2'-deoxyadenosine(EFdA). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Aug 16;113(33):9274-9.
11. Watanabe M, Hashimoto K, Abe Y, Kodama EN, Nabika R, Oishi S, Ohara S, Sato M, Kawasaki Y, Fujii N, Hosoya M. A Novel Peptide Derived from the Fusion Protein Heptad Repeat Inhibits Replication of Subacute Sclerosing Panencephalitis Virus In Vitro and In Vivo. *PLoS One.* 2016 Sep 9;11(9):e0162823.
12. Connell BJ, Chang SY, Prakash E, Yousfi R, Mohan V, Posch W, Wilflingseder D, Moog C, Kodama EN, Clayette P, Lortat-Jacob H. A Cinnamon-Derived Procyanidin Compound Displays Anti-HIV-1 Activity by Blocking Heparan Sulfate- and Co-Receptor- Binding Sites on gp120 and Reverses T Cell Exhaustion via Impeding Tim-3 and PD-1 Upregulation. *PLoS One.* 2016 Oct 27;11(10):e0165386.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
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. 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.
18. 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*. 73(4):358-368, 2016
19. 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
20. 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
21. Iwakiri, D. Multifunctional non-coding Epstein-Barr virus encoded RNAs (EBERs) contribute to viral pathogenesis. *Virus Res*. 2016, 212:30-38.
22. Mukohyama J, Iwakiri, D, Zen Y, Mukohara T, Minami H, Kakeji Y, Shiono Y. Evaluation of the risk of lymphomagenesis in xenografts by the PCR-based detection of EBV BamHI W region in patient cancer specimens. *Oncotarget*, 2016, doi: 10.18632/oncotarget.10322.
23. Muto T, Ohwada C, Yamazaki A, Sugita Y, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, Mimura N, Takeuchi M, Sakaida E, Iseki T, Shimizu N, Morio T, Nakaseko C. Long-term complete remission by infusion of ex vivo-expanded donor-derived CD4(+) lymphocytes for treating an early relapse of Hodgkin lymphoma after cord blood transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2016, 57(1):230-2.
24. Harada M, Honda Y, Hoshina T, Ohga S, Ohshima K, Kusuhara K: Successful resolution of Epstein-Barr virus infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis during the treatment course of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Neonatol*. 2017 (in press)
25. 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.

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. (* contributed equally to this work). 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. doi:
27. Imadome K., Fujiwara S. Generation and analysis of humanized mouse model of EBV infection. Methods Mol Biol. 2017; 1532:241-254
28. 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 Feb;19(1).
29. 内田 慧美, 渡邊 健, 押川 学, 坂下 千瑞子, 黒須 哲也, 福田 哲也, 新井 文子, 村上 直巳, 三浦 修, 山本 正英. MLL-AF9 遺伝子転座を伴う難治性の乳房原発骨髄肉腫 . 臨床血液 2016;57(1):47-51.
30. 小野澤枝里香, 柴山春奈, 今留謙一, 甘楽明穂, 小山高敏, 三浦修, 新井文子. 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. 臨床血液. 2017;58(3):189-196.

総説

1. 金兼弘和, 新井文子. 慢性活動性 EB ウイルス感染症. 感染・炎症・免疫 2016, 46: p63-66
2. 新井文子. 慢性活動性 EB ウイルス感染症の問題点. 血液内科 2016, 73:p400-404.
3. 岩月啓氏. 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として参加）、診断と治療社、2016. 11. 15
4. 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
5. 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, 日本臨牀社 2016
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 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-」 日本臨牀社 2016（印刷中）
7. 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.
8. 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.

著作

1. 木村宏編集, 新井文子, 今留謙一, 澤田明久ら. 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, 診断と治療社 初版 2016年11月15日発行

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

国際学会

1. Yujin Sekinaka, Noriko Mitsuiki, Kohsuke Imai, Miharuru Yabe, Hiromasa Yabe, Masatoshi Takagi, Ayako Arai, Kenichi Yoshida, Yusuke Okuno, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Satoru Miyano, Seiji Kojima, Asuka Hira, Minoru Takata, Osamu Ohara, Seishi Ogawa, Tomohiro Morio, and Shigeaki Nonoyama. Common variable immunodeficiency caused by FANC mutations. 17th Biennial Meeting of European Society for Immunodeficiency. 21-24 September, 2016 Barcelona, Spain 国外
2. Haruna Shibayama, Ken-ichi Imadome, Chizuko Sakashita, Ken Watanabe, Norio Shimizu, Takatoshi Koyama, Shigeyoshi Fujiwara, Osamu Miura, Ayako Arai. In vitro and in vivo effects of proteasome inhibitor bortezomib on Epstein-Barr virus-positive T- or NK-cell lymphoproliferative diseases. 17th International Symposium on EBV and associated diseases. 08. - 12. August 2016, Zürich, Switzerland 国外
3. Zhe Li, Karen A. Kirby, Bruno Marchand, Eleftherios Michailidis, Eiichi N. Kodama, Lisa C. Rohan, Hiroaki Mitsuya, Michael A. Parniak, and Stefan G. Sarafianos. Structural Basis of Inhibition and Resistance Mechanism to EFdA, a highly potent NRTI. Cold Spring Harbor Laboratory Meetings Retroviruses 2016/5/ 23 - 28, 国外 (Cold Spring Harbor, NY)
4. Ohga S: Differential diagnosis and treatment response of Langerhans cell histiocytosis (LCH). The 57th Autumn Meeting of Korean Society of Hematology "Working Party III : Histiocytosis" Nov. 12th, 2016 Daejeon, Korea 国外
5. Ohga S: Hemophagocytic lymphohistiocytosis and primary immunodeficiency diseases. "Breakfast Symposium" in The 57th Autumn Meeting of KSH. Nov. 12th, 2016, Daejeon, Korea 国外
6. Iwatsuki K, Hirai Y, Miyake T, Yamamoto T. A reactivation signal, BZLF-1, is a biomarker for severe phenotypes of cutaneous EBV-associated T/NK lymphoproliferative disorders. 3rd World Congress of cutaneous Lymphomas. New York, U.S.A., Oct 26-28, 2016、国外
7. Iwatsuki K. Epstein-Barr virus (EBV) -related T/NK cell lymphoproliferative disorders in Asia. Asian Dermatological Congress 2016. Mumbai, India, Oct 13-16, 2016、国外
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. 46th Annual ESDR Meeting. Munich, Germany, Sep 7-10, 2016、国外

国内学会

1. 川野布由子、松田剛、清水則夫、伊藤守、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. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 2016 年 10 月 22 日～24 日、札幌、国内.
2. 天野永一郎、大久保卓哉、服部高明、齊藤麻美、東山雄一、児矢野繁、田中章景、新井文子、三浦修、横田隆徳. 慢性活動性 EB ウイルス感染症に合併した末梢神経障害の臨床的特徴. 第 57 回日本神経学会学術大会 2016 年 5 月 19 日 神戸 国内

3. 柴山春奈、今留謙一、小野澤枝里香、甘楽明穂、青木奨、三浦修、小山高敏、新井文子. EBV 陽性 T, NK リンパ増殖症における EBV 特異的 CTL 活性. 第 5 回日本血液学会関東甲信越地方会. 7 月 2 日新潟 国内
4. 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. 第 5 回日本血液学会関東甲信越地方会. 7 月 2 日新潟 国内
5. 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. 第 5 回日本血液学会関東甲信越地方会. 7 月 2 日新潟 国内
6. 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. 第 13 回 EB ウイルス研究会. 7 月 9 日東京 国内
7. 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. 第 13 回 EB ウイルス研究会. 7 月 9 日東京 国内
8. 小椋美知則、鈴木律朗、前田義治、塚本憲史、薄井紀子、大間知謙、新井文子、薬師神芳洋、堀田知光、木下朝博、造血器腫瘍研究会. 再発・難治性マンツル細胞リンパ腫 (MCL) を対象とした経口フルダラビンとリツキシマブ併用 (FR) 療法の多施設共同臨床第 II 相試験 (造血器腫瘍研究会 FR-MCL 試験) 9 月 1 日~3 日, 熊本、第 56 回日本リンパ網内系学会総会. 国内
9. Haruna Shibayama, Ken-ichi Imadome, Chizuko Sakashita, Ken Watanabe, Norio Shimizu, Takatoshi Koyama, Shigeyoshi Fujiwara, Osamu Miura, Ayako Arai. In vitro and in vivo effects of proteasome inhibitor bortezomib on Epstein-Barr virus-positive T- or NK-cell lymphoproliferative diseases. 第 78 回日本血液学会総会. 10 月 14 日. 横浜 国内
10. 宮後宏美、内田亜梨紗、深町雅子、西山友貴、倉田あゆみ、山下水緒、新井文子、江本有子、江本博文、清澤源弘、大野京子. 約 2 日間の一過性片眼性視覚障害の 1 例. 第 54 回 日本神経眼総会 11 月 25 日 宮崎 国内
11. 足立拓也、鳥井原彰、大山潤、立石宇貴秀、新井文子、工藤琢巳、高瀬博、大西威一郎. 術前診断が困難であった右後頭葉の節外性 NK/T 細胞リンパ腫の一例
第 449 回 日本医学放射線学会 関東地方定期大会 12 月 10 日 国内
12. 小野澤枝里香、柴山春奈、今留謙一、甘楽明穂、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. 第 26 回 EB ウイルス感染症研究会 2017 年 3 月 20 日 東京 国内
13. 柴山 春奈、今留 謙一、小野澤 枝里香、甘楽 明穂、三浦 修、小山 高敏、新井 文子. 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. 第 26 回 EB ウイルス感染症研究会 2017 年 3 月 20 日 東京 国内
14. 浅井禎吾、塚田健人、森下陽平、伊藤史織、網谷雄志、岡崎裕亮、児玉栄一、大島吉輝、ジョロウグモ内生糸状菌のポストゲノム型天然物探索, 第 58 回天然物有機化合物討論会, 2016/9/15, 仙台 国内
15. 大賀正一: CAEBV とその類縁疾患の病態解明と治療法確立. 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 回合同研究会議 藤原班 木村班 伊藤班. 班会議 2016 年 12 月 18 日 東京 国内

16. 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. 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 東京 国内
17. 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. 第 26 回 EB ウイルス感染症研究会 2016 年 3 月 19 日 東京 国内
18. 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. 第 41 回日本研究皮膚科学会. 仙台、2016 年 12 月 9–11 日、国内
19. Iwatsuki K, Hirai Y, Miyake T, Yamamoto T. Risk factors for Epstein-Barr virus (EBV)-associated T/NK lymphoproliferative disorders. The 4th Eastern Asia Dermatology Congress. 東京、2016 年 11 月 16–18 日、国内
20. 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). 第 75 回日本癌学会学術総会. 横浜、2016 年 10 月 6–8 日、国内
21. 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」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
22. 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. 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
23. 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 69 回日本ウイルス学会学術集会. 2016/10/25. 国内
24. 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. 2017/3/20. 国内
25. 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, 第 13 回 EB ウイルス研究会, 2016 年 7 月 9 日, 国内.
26. 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, 第 13 回 EB ウイルス研究会, 2016 年 7 月 9 日, 国内.
27. 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. 第 25 回 EB ウイルス感染症研究会 2016. 3. 20 東京 国内
28. 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. 第 25 回 EB ウイルス感染症研究会 2016. 3. 20 東京 国内

29. 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. 第 25 回 EB ウイルス感染症研究会 2016. 3. 20 東京 国内
30. 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. 第 25 回 EB ウイルス感染症研究会 2016. 3. 20 東京 国内
31. 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. 第 25 回 EB ウイルス感染症研究会 2016. 3. 20 東京 国内
32. 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. 第 25 回 EB ウイルス感染症研究会 2016. 3. 20 東京 国内
33. 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. 第 25 回 EB ウイルス感染症研究会 2016. 3. 20 東京 国内
34. 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. 第 25 回 EB ウイルス感染症研究会 2016. 3. 20 東京 国内
35. 松田剛、今留謙一. EB ウイルス EBNA3C の新たな局在化シグナル. 第 30 回ヘルペスウイルス研究会 2016. 6. 16 東京 国内
36. 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. 第 30 回ヘルペスウイルス研究会 2016. 6. 16 東京 国内
37. 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. 第 30 回ヘルペスウイルス研究会 2016. 6. 16 東京 国内
38. 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. 第 13 回 EB ウイルス研究会 2016. 7. 9 東京 国内
39. 松田剛、今留謙一. Identification and functional analysis of Epstein-Barr virus EBNA3C Nuclear localization signals 4(NLS4). 第 13 回 EB ウイルス研究会 2016.7.9 東京 国内
40. 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. 第 78 回日本血液学会学術集会 2016. 10. 14 横浜 国内
41. 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. 第 78 回日本血液学会学術集会 2016. 10. 14 横浜 国内

42. Go Matsuda, Ken-Ichi Imadome. Identification and functional analysis of Epstein-Barr virus EBNA3C Nuclear localization signal 4(NLS4). 第64回日本ウイルス学会学術集会 2016.10.24 札幌 国内
43. 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. 第39回日本分子生物学会年会 2016.12.1 横浜 国内
44. 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. 第73回日本病理学会関東支部学術集会 2016.12.10 東京 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 『血液内科医からみた慢性活動性 EB ウイルス感染症』 新井文子、松来未祐さん愛悼イベント 39! 未祐ちゃん 一般向け講演会 2016年9月11日科学技術館サイエンスホール(東京) 国内
2. 「慢性活動性 EB ウイルス感染症」 新井文子、AbemaPrime アベマプライム (テレビ出演) 9月14日放送、国内
3. 「慢性活動性 EB ウイルス感染症」 新井文子、中国放送 9月インタビュー 国内
4. 「岡山大学皮膚科教室ホームページ (<http://www.okayama-hihuka.jp/>)」、岩月啓氏、慢性活動性 EB ウイルス感染症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。国内

(4) 特許出願
該当なし