

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08720

研究課題名（和文）慢性活動性EBウイルス感染症発症の背景因子としての腸、口腔、鼻腔の細菌叢

研究課題名（英文）The Analysis of Intestinal, Oral, and Nasal Bacterial Flora of Chronic Active Epstein-Barr Virus Patients

研究代表者

新井 文子（ARAI, AYAKO）

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：70359678

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：10名の慢性活動性EBウイルス感染症（CAEBV）患者の便の収集を完了した。3月に次世代シーケンサーでの細菌の解析を行い、現在内容を解析中である。CAEBV患者の血漿中IL-1 β は血管炎合併の、同IFN- γ は疾患活動性のバイオマーカーとなることを見出し論文報告した。CAEBV患者血漿中のXの濃度が健常者と比較し有意に高く、疾患活動性と相関する事、X受容体阻害剤がCAEBVの腫瘍細胞の増殖抑制とサイトカイン産生抑制に寄与することを見出し「慢性活動性Epstein-Barr ウイルス感染症（CAEBV）の検出方法」として国際特許を出願した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CAEBV発症の背景に存在する後天性の免疫異常の原因として細菌叢の異常が明らかになれば未解明であった病態解明につながり得、学術的意義は大きい。CAEBVに根治をもたらし得る薬剤は開発されていない。この研究で同定された病態に關与する複数のサイトカインと、その伝達する細胞内シグナリングにはいずれも阻害薬が存在し治療薬候補になり得、社会的意義も多い。

研究成果の概要（英文）：We have completed the collection of stool samples from 10 patients with chronic active EBV infection (CAEBV). We analyzed the microbiota using a next-generation sequencer and in March and are currently analyzing their contents. We found that plasma levels of IL-1 β and IFN- γ are biomarkers for vasculitis and disease activity, respectively in CAEBV. We also found that X concentration in plasma of CAEBV patients is significantly higher than that in healthy controls and correlates with disease activity; and that X receptor inhibitors contribute to suppression of CAEBV tumor cell growth and cytokine production. We have applied for an international patent, PCT for the above results as "Method for Detection of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection (CAEBV)".

研究分野：血液内科学

キーワード：慢性活動性EBウイルス感染症 サイトカイン EBウイルス T細胞 NK細胞 リンパ増殖症

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

CAEBV は EBV に感染した T もしくは NK 細胞の腫瘍性増殖と慢性炎症を伴い、進行し、致死経過を取る疾患である。2015 年に厚労省研究班で診断基準が作られてから患者数が増えており、小児から高齢者まで幅広い年齢に患者が存在する。さらに、2017 年に改訂された WHO 造血器腫瘍分類に末梢性 T,NK 細胞腫瘍が初めて記載され、これまでほとんど患者がいなかった欧米からも報告が増えている。CAEBV は多彩な炎症症状で発症するが、経過中進行し、最終的には治療抵抗性 T、NK 細胞リンパ腫や、「炎症の暴走」である血球貪食性リンパ組織球症を発症する。まさに炎症と腫瘍、2 つの顔を持っている。CAEBV の最大の問題は化学療法抵抗性を示し造血幹細胞移植以外に根治的治療法が無いことである。なぜ普遍的なウイルスが一部のヒトに CAEBV を起こすのか？移植以外の方法で治せないか？薬が開発できないか？これが研究代表者の研究の一貫した「基本の問い」である。

研究代表者はこれまで in vitro 感染実験で EBV による NF-kB や STAT3 恒常的活性化を介した T、NK 細胞の不死化を明らかにしている。これは CAEBV 発症機構の第一の柱である。一方で、CAEBV 患者では EBV に対する細胞障害性 T 細胞の機能が低下していること、初感染時には T,NK 細胞への感染が認められるが健常者ではすぐに排除されること、同種造血幹細胞移植の有効性から CAEBV の治療には免疫システムの再構築が必要と考えられること、以上から、CAEBV の発症の第二の柱として、宿主の免疫異常が存在すると考えられる。

CAEBV は幅広い年代に患者が存在するが、9 歳未満の若年者とそれ以上の年長者に分けると、後者は優位に予後が悪く、前者は男性が多いことが明らかになっており (Blood Adv. 2020 Jul 14;4(13):2918-2926) 両者には異なった背景因子が存在し得る。特に 9 歳未満は先天性の要素があると考えられる一方、成人、年長者は後天的な背景があると考えられる。

近年体内の細菌叢の異常 dysbiosis が、様々な免疫異常、炎症性疾患の背景に存在する事が明らかになっている。研究代表者は CAEBV 患者の診療の中で患者はほぼ全例慢性副鼻腔炎を持つこと、齲歯や歯周病等の慢性炎症を高頻度 (70%) に認めること、一部の患者では Porphyromonas gingivalis が検出されることを見出した。同菌の産物は EBV の複製を促しうる。CAEBV 発症の背景、特に宿主の免疫異常の成立には dysbiosis が存在するのではないか？これを明らかにし制御すれば、治療のみならず発症そのものを予防できるのではないか？これが本研究の「学術的問い」である。図 1 に本研究の仮説を示す。

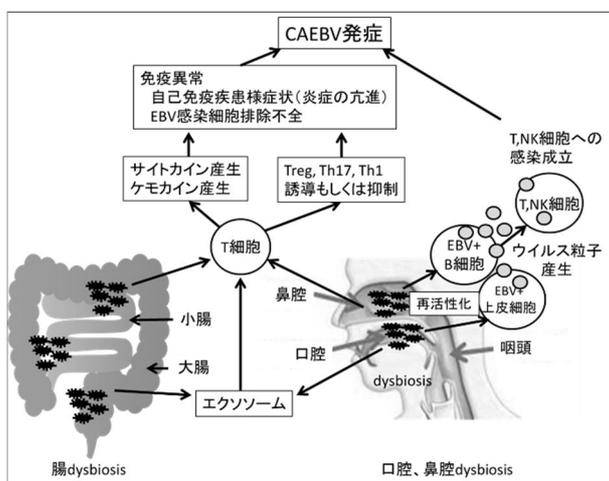


図 1 CAEBV 発症と dysbiosis (仮説)

2. 研究の目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) の発症メカニズムは未解明である。発熱、血管炎、血球貪食症候群の合併など、過剰な免疫反応を見る一方で、EBV に感染した T,NK 細胞を排除できないことから、CAEBV の発症の背景には免疫異常が存在していると考えられる。近年体内の細菌叢の異常 dysbiosis が、様々な免疫異常、炎症性疾患の背景に存在する事が明らかになっている。研究代表者は CAEBV 患者の診療の中で患者はほぼ全例慢性副鼻腔炎を持つこと、齲歯や歯周病等の慢性炎症を高頻度 (70%) に認めること、一部の患者では EBV の複製を促し得る菌が検出されることを見出した。そこで CAEBV 発症の背景、特に宿主の免疫異常の成立には dysbiosis が存在するのではないか?これを明らかにし制御すれば、治療のみならず発症そのものを予防できるのではないか?この仮説の証明が本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) CAEBV の患者の腸、口腔、鼻腔の細菌叢の特徴の解明

CAEBV 患者および健常者の便、唾液、鼻腔液、鼻腔ぬぐい液を採取し以下を解析する。

・細菌叢の特徴、機能を解明する。採取後試料は-80°Cで冷凍保存し、一定数集めたのちに細菌叢 DNA を回収しメタ 16S 解析を行うことで細菌叢を構成する菌種組成を、また、一部の検体はフルメタゲノムシーケンスを行い機能遺伝子組成を明らかにする。さらに、疾患に特異的な細菌叢変容の動向、疾患に特異的な菌種の特異性を目的とする。同一試料から total-RNA を抽出しメタトランスクリプトーム解析に供し、細菌叢全体の遺伝子発現のパターンも解明する。さらにメタボローム解析を行い、得られたデータも含めた包括的マルチオミクス解析を行う。有意な細菌が明らかになった場合はその全ゲノム配列を決定する。ゲノムの特性から、特に抗生剤感受性、菌の産生、分泌する物質 (酪酸、蛋白質など) を明らかにする。さらに培養、単離を試み、その生物学的特徴を明らかにする。本解析によって、CAEBV 発症特徴的なマイクロバイオームと発症への寄与は? 寄与する場合、関与する菌種は? その作用機構は? について明らかにすることが可能である。以上は本研究の中心となる解析である。

(2) CAEBV 患者の免疫異常の有無と細菌叢の関係の解明

患者末梢血、病変組織のリンパ球フェノタイプと血漿中サイトカインの解析を行い、患者の免疫背景と細菌叢との関連を総括する。

4. 研究成果

(1) 2023 年 2 月に、10 名の CAEBV 患者の便の収集を完了した。3 月に次世代シーケンサーでの細菌の解析を行い、現在内容を解析中である。一方、唾液、鼻腔液、鼻腔ぬぐい液の採取は 3 名にとどまっている。収集が遅延した原因はコロナパンデミックである。引き続き試料収集を継続することとした。感染の収束とともに今後の研究の前進が期待される。

(2) 17 人の CAEBV 患者の血漿中に IL-1 β が高濃度で存在し、同疾患の約 25% に合併する血管炎のバイオマーカーとなることを見出し論文報告した (Front Microbiol. 2022;13:874998. doi: 10.3389/fmicb.2022.874998)。

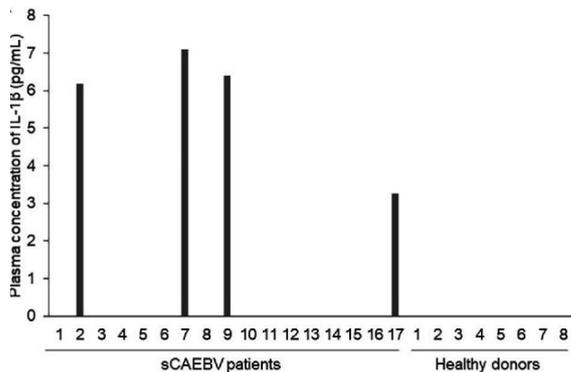


図2 CAEBV 患者の末梢血中 IL-1

18 人の CAEBV 患者の血漿中に IFN- γ が高濃度で存在し、疾患活動性のバイオマーカーとして寄与する事を見出し論文報告した (Front. Virol. 2:999929. doi: 10.3389/fviro.2022.999929)。

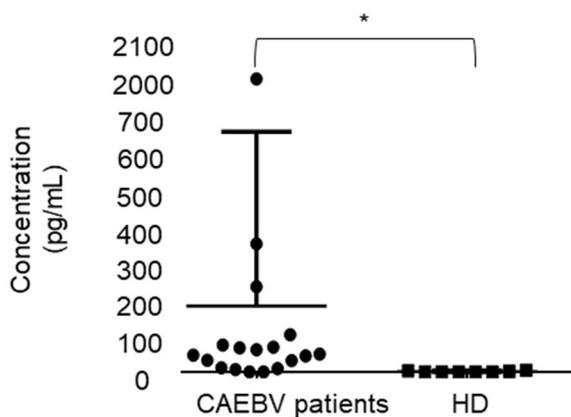


図3 CAEBV 患者の末梢血中 IFN-

さらに、21 人の CAEBV 患者と対照として 47 人の健常者の血漿を解析し、Flt3-L 濃度が CAEBV で有意に高いこと、疾患活動性および治療効果と相関すること、Flt3 阻害剤が CAEBV の腫瘍細胞の増殖抑制と炎症性サイトカイン産生抑制に寄与することを見出した。以上は「慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染症 (CAEBV) の検出方法」として国際特許を出願した (PCT/JP2023/11650)。Flt3-L/ Flt3 を介したシグナルは治療標的分子として有望であり、アステラス製薬から Flt3 阻害剤 (ギルテリチニブ) 供与を受け、非臨床試験を開始した。ギルテリチニブは急性骨髄性白血病の治療薬として国内でも承認、使用されており、有効性が見られれば適応拡大のための研究を計画したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Ohashi Ayaka, Uemura Yu, Yoshimori Mayumi, Wada Naomi, Imadome Ken-Ichi, Yudo Kazuo, Koyama Takatoshi, Shimizu Norio, Nishio Miwako, Arai Ayako	4. 巻 13
2. 論文標題 The Plasma Level of Interleukin-1 Can Be a Biomarker of Angiopathy in Systemic Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fmicb.2022.874998	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Uemura Yu, Ohashi Ayaka, Yoshimori Mayumi, Nishio Miwako, Hirakawa Tsuneaki, Shimizu Norio, Wada Naomi, Imadome Ken-Ichi, Arai Ayako	4. 巻 2
2. 論文標題 Plasma interferon- concentration: a potential biomarker of disease activity of systemic chronic active Epstein-Barr virus infection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Virology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fviro.2022.999929	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 新井 文子	4. 巻 62
2. 論文標題 慢性活動性Epstein-Barrウイルス感染症の克服を目指して	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 835～845
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11406/rinketsu.62.835	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto M, Sato M, Onishi Y, Sasahara Y, Sano H, Masuko M, Nakamae H, Matsuoka KI, Ara T, Washio K, Onizuka M, Watanabe K, Takahashi Y, Hirakawa T, Nishio M, Sakashita C, Kobayashi T, Sawada A, Ichinohe T, Fukuda T, Hashii Y, Atsuta Y, Arai A	4. 巻 97(6)
2. 論文標題 Registry data analysis of hematopoietic stem cell transplantation on systemic chronic active Epstein-Barr virus infection patients in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 780～790
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ajh.26544	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakai Hiroataka, Miura Ikuo, Arai Ayako	4. 巻 62(3)
2. 論文標題 Quantitative evaluation of treatment response to lenalidomide by applying fluorescence in situ hybridization for peripheral blood granulocytes in a patient with 5q- syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	6. 最初と最後の頁 158 ~ 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3960/jslirt.22001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 MiyazakiK, SakaiR, IwakiN, YamamotoG, MurayamaK, NishikoriM, SunamiK, YoshidaI, YanoH, TakahashiN, OkamotoA, MunemotoS, SawazakiA, SuehiroY, FukuharaN, WakeA, AraiA, MasakiY, ToyamaK, YokoyamaA, TsunemineH, HasegawaY, MatsumotoK, YamadaT, NishimuraY, TamaruS, AsanoN, MiyawakiK, IzutsuK, KinoshitaT, SuzukiR, OhshimaK, KatoK, KatayamaN, YamaguchiM	4. 巻 -
2. 論文標題 Five-year follow-up of a phase II study of DA-EPOCH-R with high-dose MTX in CD5-positive DLBCL	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15784	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 新井文子	4. 巻 85(3)
2. 論文標題 慢性活動性EBウイルス感染症の診断と治療の進歩	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 294 ~ 297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小室一成, 小坂鎮太郎, 新井文子, 高橋強志	4. 巻 39
2. 論文標題 明日からの診療に役立つリンパ節腫大の知識	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Practice	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimori Mayumi, Shibayama Haruna, Imadome Ken-Ichi, Kawano Fuyuko, Ohashi Ayaka, Nishio Miwako, Shimizu Norio, Kurata Morito, Fujiwara Shigeyoshi, Arai Ayako	4. 巻 5(7)
2. 論文標題 Antineoplastic and anti-inflammatory effects of bortezomib on systemic chronic active EBV infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 1805 ~ 1815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2020002417	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsunawa Manabu, Inoue Yasuyuki, Yagihashi Kunihiro, Aida Yoshio, Uchida Akiko, Uemura Yu, Saiki Yusuke, Takimoto Madoka, Sano Fumiaki, Miura Ikuo, Arai Ayako	4. 巻 194
2. 論文標題 The clinicopathological analysis of organising pneumonia in myelodysplastic syndrome: high frequency in der(1;7)(q10; p10)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 214 ~ 217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.17473	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimori Mayumi, Nishio Miwako, Ohashi Ayaka, Tateishi Megumi, Mimura Ayaka, Wada Naomi, Saito Minoru, Shimizu Norio, Imadome Ken-Ichi, Arai Ayako	4. 巻 13(20)
2. 論文標題 Interferon- Produced by EBV-Positive Neoplastic NK-Cells Induces Differentiation into Macrophages and Procoagulant Activity of Monocytes, Which Leads to HLH	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 5097 ~ 5097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13205097	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yonese Ichiro, Sakashita Chizuko, Imadome Ken-Ichi, Kobayashi Tohru, Yamamoto Masahide, Sawada Akihisa, Ito Yoshinori, Fukuhara Noriko, Hirose Asao, Takeda Yusuke, Makita Masanori, Endo Tomoyuki, Kimura Shun-ichi, Ishimura Masataka, Miura Osamu, Ohga Shouichi, Kimura Hiroshi, Fujiwara Shigeyoshi, Arai Ayako	4. 巻 4(13)
2. 論文標題 Nationwide survey of systemic chronic active EBV infection in Japan in accordance with the new WHO classification	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2918 ~ 2926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2020001451	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Arai Ayako	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: The Elucidation of the Pathophysiology and the Development of Therapeutic Methods	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 180 ~ 180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms9010180	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Arai Ayako, Takase Hiroshi, Yoshimori Mayumi, Yamamoto Kouhei, Mochizuki Manabu, Miura Osamu	4. 巻 111
2. 論文標題 Gene expression profiling of primary vitreoretinal lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1417 ~ 1421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14347	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishida Tomoka, Takase Hiroshi, Arai Ayako, Ohno-Matsui Kyoko	4. 巻 18
2. 論文標題 Multimodal imaging of secondary vitreoretinal lymphoma with optic neuritis and retinal vasculitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports	6. 最初と最後の頁 100696 ~ 100696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2020.100696	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, Araya N, Kobayashi S, Makiyama J, Kubokawa M, Yamauchi J, Hasegawa D, Coler-Reilly ALG, Tsutsumi S, Uemura Y, Arai A, Takata A, Inoue E, Hasegawa Y, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimarui K, Sato T, Yamano Y	4. 巻 117
2. 論文標題 Mortality and risk of progression to adult T cell leukemia/lymphoma in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 11685 ~ 11691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1920346117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saiki Yusuke, Tomita Naoto, Uchida Akiko, Uemura Yu, Suzuki Yoshinori, Hirakawa Tsuneaki, Kato Masayuki, Hoshikawa Masahiro, Kawano Tsuyoshi, Nakamura Naoya, Miura Ikuo, Arai Ayako	4. 巻 113(5)
2. 論文標題 Biopsy remains indispensable for evaluating bone marrow involvement in DLBCL patients despite the use of positron emission tomography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 675-681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03080-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 新井文子	4. 巻 21
2. 論文標題 慢性活動性EBウイルス感染症～病態、臨床像、治療～	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本検査血液学会誌	6. 最初と最後の頁 121-126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 新井文子	4. 巻 126
2. 論文標題 慢性活動性EBウイルス感染症に対する新規治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床雑誌内科	6. 最初と最後の頁 464-466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 新井文子	4. 巻 81
2. 論文標題 慢性活動性EBウイルス感染症～本邦の診療実態からみたWHO2017～	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 599-603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 9件）

1. 発表者名 上村悠, 吉森真由美, 大橋彩香, 平川経晃, 和田尚美, 今留謙一, 新井文子
2. 発表標題 全身性慢性活動性EBウイルス感染症患者の血漿中INF- γ 濃度の意義
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大橋彩香, 上村悠, 吉森真由美, 和田尚美, 今留謙一, 遊道和雄, 西尾美和子, 新井文子
2. 発表標題 慢性活動性EBV感染症患者血漿中のIL-1 β は血管病変のバイオマーカーとなり得る
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内田晶子, 上村悠, 平川経晃, 大橋 彩香, 吉森真由美, 小島茂樹, 櫻田勉, 新井文子
2. 発表標題 HLHに伴う高サイトカイン血症に対するPEとCHDFの効果
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 熊木優喜, 齊藤美緑, 吉森真由美, 中家瞳, 澤田めぐみ, 西尾美和子, 新井文子
2. 発表標題 健常若年成人におけるEBV感染の実態
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名	木戸礼乃, 齊木祐輔, 内田晶子, 上村悠, 平川経晃, 加藤雅之, 富田直人, 山本浩平, 今留謙一, 新井文子
2. 発表標題	発熱、肝障害、進行する皮膚病変を認めた全身型慢性活動性EBウイルス感染症に対するJAK1/2阻害剤ルキソリチニブ治療
3. 学会等名	第16回日本血液学会関東甲信越地方会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Yu Uemura, Mayumi Yoshimori, Ayaka Ohashi, Tsuneaki Hirakawa, Naomi Wada, Ken-ichi Imadome, Ayako Arai
2. 発表標題	What Plasma Level of Interferon- Indicates in Systemic Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection
3. 学会等名	19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and Associated Disease (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Ayaka Ohashi, Yu Uemura, Mayumi Yoshimori, Naomi Wada, Ken-Ichi Imadome, Kazuo Yudo, Miwako Nishio, Ayako Arai
2. 発表標題	Plasma level of IL-1 in Chronic Active EBV Infection can be a biomarker of angiopathy
3. 学会等名	19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and Associated Disease (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Mayumi Yoshimori, Megumi Tateishi, Ayaka Ohashi, Shixing Wu, Ken-Ichi Imadome, Norio Shimizu, Miwako Nishio, Ayako Arai
2. 発表標題	IFN- produced by EBV-Positive Neoplastic NK-Cells Induces Macrophage Differentiation and upregulates blood coagulation causing HLH
3. 学会等名	19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and Associated Disease (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	A Arai, M Yamamoto, M Sato, Y Onishi, Y Sasahara, H Sano, M Masuko, H Nakamae, K Matsuoka, T Ara, K Washio, M Onizuka, K Watanabe, T Hirakawa, M Nishio, C Sakashita, T Kobayashi, A Sawada, T Ichinohe, T Fukuda, Y Hashii, Y Atsuta
2. 発表標題	The Outcomes of Systemic Chronic Active EBV Infection Treatment By Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Analysis of Japanese Registry Data
3. 学会等名	63rd ASH Annual Meeting & Exposition (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	新井文子
2. 発表標題	慢性活動性Epstein-Barrウイルス感染症の克服を目指して (The Road to Treat Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection)
3. 学会等名	第82回日本血液学会学術集会 女性医師シンポジウム (招待講演)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	立石 萌, 吉森 真由美, 大橋 彩香, 呉 詩星, 清水 則夫, 西尾 美和子, 新井 文子
2. 発表標題	EBV陽性NK腫瘍細胞の産生するサイトカインは単球の凝固活性を高めDICを引き起こす (The Cytokines of EBV+Neoplastic NK-Cells Enhance the Procoagulant Activity of Monocytes Causing DIC)
3. 学会等名	第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	山本 正英, 佐藤 真穂, 大西 康, 松岡 賢市, 鬼塚 真仁, 渡邊 健一郎, 菊田 敦, 坂下 千瑞子, 小林 徹, 一戸 辰夫, 福田 隆浩, 井上 雅美, 熱田 由子, 新井 文子
2. 発表標題	慢性活動性EBウイルス感染症に対する同種移植 (Outcome of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection)
3. 学会等名	第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 呉 詩星, 吉森 真由美, 立石 萌, 大橋 彩香, 清水 則夫, 西尾 美和子, 新井 文子
2. 発表標題 慢性活動性EBウイルス感染症におけるウイルス由来miRNAの標的の解明 (The Elucidation of Targets of EBV-Derived Micro-RNA in Chronic Active EBV Infection)
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉森 真由美, 立石 萌, 大橋 彩香, 呉 詩星, 今留 謙一, 清水 則夫, 西尾 美和子, 新井 文子
2. 発表標題 EBV陽性NK腫瘍細胞は単球からマクロファージへの分化を誘導し、HLHの原因となり得る (EBV-Positive Neoplastic NK-Cells Induce Macrophage Differentiation from Monocytes, Leading to HLH)
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mayumi Yoshimori, Megumi Tateishi, Ayaka Ohashi, Shixing Wu, Ken-Ichi Imadome, Norio Shimizu, Miwako Nishio, Ayako Arai
2. 発表標題 Products of EBV-Positive Neoplastic NK-Cells Induce Differentiation into Macrophages and Procoagulant Activity of Monocytes, which Leads to HLH
3. 学会等名 25th Annual Congress of EHA (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ohashi A, Kurata M, Arai A
2. 発表標題 The Effects of BCL2 Inhibitors on Chronic Active EBV Infections, an Intractable T- or NK-cell Lymphoid Neoplasm (EBV陽性T, NK細胞腫瘍、慢性活動性EBV感染症に対するBCL2阻害剤の効果)
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Uemura Y, Yamamoto M, Ishimura M, Kanegane H, Sawada A, Hirakawa A, Imadome KI, Yoshimori M, Shimizu N, Koike R, Arai A
2. 発表標題 Phase II study of a JAK1/2 inhibitor ruxolitinib for chronic active Epstein-Barr virus infection (慢性活動性EBウイルス感染症を対象としたJAK1/2阻害薬ルキソリチニブ第II相試験)
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤美緑, 熊木優喜, 吉森真由美, 大橋彩香, 米瀬一朗, 澤田めぐみ, 西尾美和子, 新井文子
2. 発表標題 慢性活動性EBウイルス感染症における血清中抗EBV抗体価の検討
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ohashi A, Saiki Y, Shimizu K, Ohbuchi M, Shimizu N, Yudo K, Kurata M, Yoshimori M, Nishio M, Arai A
2. 発表標題 BCL2 and BCL-xL inhibitors combat both tumor and inflammation of chronic active EBV infection (BCL2及びBCL-xL阻害剤は慢性活動性EBV感染症の腫瘍・炎症の両側面に有効である)
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木黎, 佐野文明, 齊木祐輔, 上村悠, 大島久美, 細貝茜, 大橋彩香, 辻村浩司, 小島尚美, 清水則夫, 今留謙一, 新井文子
2. 発表標題 Alemtuzumabを用いたHLA半合致造血幹細胞移植が奏効した成人発症慢性活動性EBウイルス病
3. 学会等名 第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大賀正一, 新井文子, 今留謙一, 川田潤一, 石村匡崇
2. 発表標題 CAEBVの診断基準と重症度分類について
3. 学会等名 第31回EBV感染症研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 南川愛莉, 熊木優喜, 吉森真由美, 福田笑夏, 新井文子, 西尾美和子
2. 発表標題 慢性活動性EBウイルス病 (CAEBV) 患者由来iPS細胞の樹立と評価
3. 学会等名 第22 回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ohashi A, Yoshimori M, Nishio M, Koike K, Shimizu N, Yudo K, Kurata M, Arai A
2. 発表標題 Will BCL2 be a potent therapeutic target for systemic chronic active Epstein-Barr virus disease?
3. 学会等名 12th AACR-JCA Joint Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Uemura Y, Yamamoto M, Ishimura M, Kanegane H, Sawada A, Hirakawa A, Imadome KI, Yoshimori M, Nagata M, Shimizu N, Koike R, Arai A
2. 発表標題 Phase II Study of a JAK1/2 Inhibitor Ruxolitinib for Systemic Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease: An Investigator-Initiated Trial
3. 学会等名 64th ASH Annual Meeting & Exposition (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshimori M, Ohashi A, Yoshioka K, Yokota T, Shimizu N, Nishio M, Arai A
2. 発表標題 Expression Profile of EBV-Derived Micro-RNA in Systemic Chronic Active EBV Disease
3. 学会等名 64th ASH Annual Meeting & Exposition (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 新井文子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 -
3. 書名 私の治療 [2021-22年度版] 慢性活動性EBウイルス感染症	

1. 著者名 新井文子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 462
3. 書名 内科学 第12版 第 巻	

1. 著者名 鈴木義則, 新井文子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 395
3. 書名 血液・造血器 / 感染症 / 悪性腫瘍	

1. 著者名 新井文子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 プレジジョン	5. 総ページ数 -
3. 書名 今日の疾患辞典（アップデート版） 慢性活動性EBウイルス感染症	

1. 著者名 新井文子分担執筆、福井次矢/高木誠/小室一成総編集	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2192
3. 書名 今日の治療指針 2023年版 [デスク判] 「血球貪食症候群、血球貪食性リンパ組織球症」	

1. 著者名 大橋彩香/上村悠/新井文子分担執筆	4. 発行年 2023年
2. 出版社 日本臨牀社	5. 総ページ数 -
3. 書名 日本臨床増刊 新リンパ腫学 2023年03月号「Epstein-Barr VirusによるT、NK細胞の腫瘍化のメカニズム」	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 慢性活動性Epstein-Barrウイルス感染症（CAEBV）の検出方法	発明者 新井文子、大橋彩香、上村悠、今留謙一	権利者 聖マリアンナ医科大学、国立成育医療研究センター
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2023/11650	出願年 2023年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	須田 互 (Suda Wataru) (20590847)	国立研究開発法人理化学研究所・生命医学研究センター・副チームリーダー (82401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉森 真由美 (Yoshimori Mayumi) (20816053)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・日本学術振興会特別研究員 (12602)	
研究分担者	澤田 めぐみ (Sawada Megumi) (30291339)	東京家政大学・家政学部・教授 (32647)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関