

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 4 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591388

研究課題名（和文） 難治性 EB ウイルス関連疾患の病因と治療に関する研究

研究課題名（英文） Research on the pathogenesis and treatment of Epstein-Barr virus-associated intractable diseases

研究代表者

大賀 正一（OHGA SHOUICHI）

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：60233053

研究成果の概要（和文）：

慢性活動性EBウイルス感染症（CAEBV）とEBV関連血球貪食症候群（EBV-HLH）におけるEBV感染T/NK細胞は、造血前駆細胞に感染して増殖する可能性のあること、腫瘍と異なりクローン増殖にはCD4陽性細胞が必須であることを明らかにした。EBV-HLHに対する早期の免疫調節療法は成人例と異なり初感染小児例には奏功し、造血細胞移植後の予後も良好であった。腫瘍とは異なる感染細胞特性に応じた治療戦略が必要である。

研究成果の概要（英文）：

In patients with chronic active Epstein-Barr virus infection (CAEBV) or EBV-associated hemophagocytic syndrome (EBV-HLH), EBV-positive T/NK cells were suggested to arise from hematopoietic progenitors and need CD4-positive cells for the clonal proliferation in a distinct manner from tumorigenesis. Early immunomodulatory therapy effectively controlled EBV-HLH in children with primary infection. Long-term outcomes of pediatric patients were favorable after hematopoietic stem cell transplantation, while adult patients had poor outcomes. Characterization of EBV-infected T/NK cells is critical for the establishment of treatment strategy.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2009年度 | 1,500,000 | 450,000   | 1,950,000 |
| 2010年度 | 1,300,000 | 390,000   | 1,690,000 |
| 2011年度 | 700,000   | 210,000   | 910,000   |
| 総計     | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 内科系臨床医学・小児科学

キーワード： 小児感染症学

## 1. 研究開始当初の背景

2008年に改訂されたWHO造血器腫瘍分類において Epstein-Barr virus (EBV)-positive systemic T-cell lymphoproliferative disease (LPD) of childhood が認知された。これは日本を中心に提唱してきた慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV) と EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症/血球貪食症候群 (EBV-HLH) にほぼ相当する。海外では CAEBV は感染 B 細胞 LPD とされ、EBV-HLH の標的細胞も不明であった。日本では EBV-HLH は感染性 HLH の約 60% を占め年間 50 例以上、また CAEBV はこれまで 80 例以上の解析から、両疾患の特徴が解明されつつあった。患者の EBV 感染 T 細胞のクローン増殖は、EBV-HLH では適切な免疫化学療法により排除されるが、CAEBV では同種造血細胞移植 (HSCT) 以外に消滅させる方法がない。国内では CAEBV と EBV-HLH は、本態の異なる EBV 感染 T 細胞 LPD として認識されていた。

## 2. 研究の目的

このような背景から、難治性 EBV 感染関連疾患 (EBV-HLH と CAEBV) の治療には混乱がみられる。EBV-HLH は適切な免疫化学療法が遅れると救命できないが HSCT の避けられない例はわずかである。一方、CAEBV は同種 HSCT 以外に根治療法のない致死性疾患である。本研究の目的は、難治性 EBV 感染関連疾患患者の感染細胞と防御機構について解析し、疾患の病態に基づく治療戦略の確立を目的とする。

## 3. 研究の方法

EBV-HLH は末梢血 EBV DNA が  $>200$  copy/ml 検出され HLH 診断基準 (Henter et al. *Pediatr Blood Cancer* 2007) を満たすもの、CAEBV は診断基準 (Okano et al. *Am J Hematol* 2007) を満たすものと定義した。遺伝性 HLH は PRF 他の発現と遺伝子解析から除外した。以下のとおり病態解析と治療研究を進めた。

(1) 診断時および経過中に、クローン増殖する感染標的細胞 (T/NK 細胞亜群) を同定し、EBV DNA 量を経時的にモニターする。

(2) Cell sorter などを用いて感染細胞亜群を高純度で分離し、Clonality や遺伝子発現を含めた細胞特性を解析する。

(3) NOG マウス移入モデル (humanized mice) により感染細胞の特性を検討する。

(4) この解析結果と臨床データから治療成績を解析し、病態、病型および病期を分類する因子、さらに治療反応性の予測因子を検討する。

## 4. 研究成果

### (1) EBV-HLH の治療成績と問題点

EBV-HLH 患者には etoposide (VP16) 療法が有効であるが、稀な自然寛解例や HSCT が必要な例まで治療反応性が多様である。

どのような例に VP16 が必要であるか、治療選択に関与する因子を検討した。1999 年以降の EBV-HLH 患者を対象に検討した。免疫調節療法、VP16 療法および HSCT と段階的に治療した。22 名 (男 9、女 13) の年齢中央値は 5 歳 (範囲 9 か月 ~ 41 歳)。EBV の初感染は 19 名で再活性化が 3 名。EBV DNA 量は  $2.0 \times 10^2 \sim 5.0 \times 10^7$  (中央値  $1.0 \times 10^5$ ) copy/ml で、ほとんどが CD8 陽性 T 細胞感染であった (図 1)。2 名が経過観察で軽快し、免疫調節療法 20 名のうち 12 名が軽快した。残り 8 名が VP16 を中心とする化学療法を受け、5 名が軽快し再活性化例の 1 名が死亡した。EBV 再活性化例の 2 名が HSCT を受け 1 名が死亡した (図 2)。VP16 を必要とした群 (8 名) と未施行群 (14 名) を比較し治療反応性を検討した。未施行群では発症時から治療開始までの期間が有意に短く、可溶性 IL-2 受容体の値が低値であった (何れも  $p=0.017$ )。初感染小児 EBV-HLH には、早期の免疫調節療法が T 細胞活性化を抑制し VP16 投与を回避させる可能性が示唆された。一方、再活性化および成人例は治療抵抗性で予後不良であることが示された (論文②)。

移植例に関しては全国調査を行い 1995 ~ 2005 年に診断された EBV-HLH 14 名と家族性 HLH (FHL) 43 名に対する計 61 回の HSCT の成績を解析した。半数に非血縁者間臍帯血移植 (UCBT) が、1/4 に骨髓非破壊的前処置が行われた。10 年生存率は EBV-HLH (86%) が FHL (65%) より良好であった。FHL は EBV-HLH より 100 日以内の早期死亡 (7 名) と神経学的後遺症が多かった ( $p<0.02$ )。UCBT 後の生存率は、何れの HLH も 65% をこえ、2 回 UCBT をうけた 4 名中 3 名も生着生存した。EBV-HLH は、同種 HSCT のみが根治療法となる FHL と異なり、自家移植成功例や自己造血の回復による寛解例があり、移植後再発もなかった。また、UCBT は何れの HLH にも有用であることが示唆された (論文⑧)。

さらに FHL は、2005 年以降の例を加えて移植成績を再検討し、早期に診断される乳児例の増加、および骨髓非破壊的前処置による UCBT 成功例の増加を示した (論文①)。また、HSCT 後の生着反応と鑑別の困難な HLH の実態調査も行った (論文⑦)。緊急移植の可能な UCBT は EBV-HLH 治療の移植源として有用であるが前処置が今後の課題である。

**(2) CAEBV における感染細胞の起源と特性**

CAEBV と EBV-HLH における EBV 感染 T 細胞の感染様式と由来は明らかでない。高純度細胞分画により、患者の感染細胞の分布と起源を T 細胞型 (患者 1~3)、NK 細胞型 (患者 4~6) の 6 名を対象に検討した。MACS 磁気 beads と FACS Aria を用いて高純度細胞を分離し、real-time PCR と Southern blot 解析にて EBV 量と clonality を検討した。患者 1 では EBV 感染 Vδ2/Vγ9T 細胞の単クローン増殖が持続していたが、αβT 細胞にも少ない EBV 量を検出した。患者 2 と患者 3 では EBV 感染 CD4<sup>+</sup> T 細胞のクローン増殖が示されたが、CD56<sup>+</sup>細胞と CD8<sup>+</sup> T 細胞にもより少ないコピー数のウイルスを検出した。患者 4~6 では、CD3<sup>+</sup>細胞より CD56<sup>+</sup>細胞に EBV 量が多かった。EBV-terminal repeat 配列(TR)の mono/oligoclonal band(s)は、5 名の低 EBV 量を有す

るマイナー感染亜群にも検出された。このうち 4 名の minor 感染亜群の EBV-TR サイズは、メジャー感染亜群のバンドサイズに一致した。一方、患者の骨髄 lin<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>細胞に EBV は検出されなかった (図 3)。5 名の骨髄細胞に CD34 陽性かつ EBER1 陽性単核細胞はなかった。以上より、CAEBV 患者における EBV 感染は T/NK 前駆細胞の段階で起こり、これが末梢で増殖し維持されるが、骨髄 CD34<sup>+</sup>造血前駆細胞は持続感染から免れていること、が示唆された (論文③)。

さらに、この感染細胞亜群を免疫不全マウス (NOD/Shi-scid/IL-2γnull) へ移入して CAEBV モデルを作成すると、通常の腫瘍とは異なり感染細胞の生着に CD4 陽性細胞が必須であることを明らかにした (論文④)。現在、CAEBV と EBV-HLH の感染細胞の特性の違いに関して、解析を進めている。

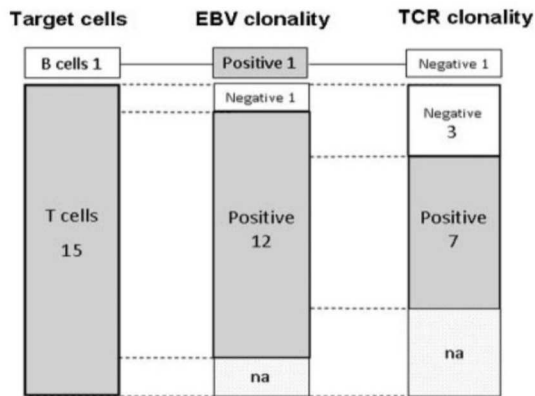


図 1. EBV-HLH 16 名の感染標的細胞とその clonality (文献②)

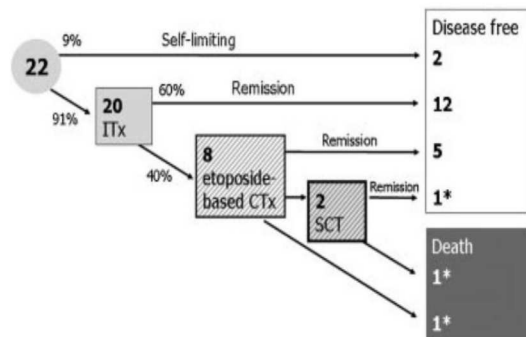


図 2. EBV-HLH 22 名の段階的治療と予後

ITx: prednisolone, cyclosporine および大量 γ-globulin による免疫抑制/調節療法、CTx: VP16 を中心とした抗腫瘍薬による治療、SCT: 同種造血幹細胞移植 (文献②)

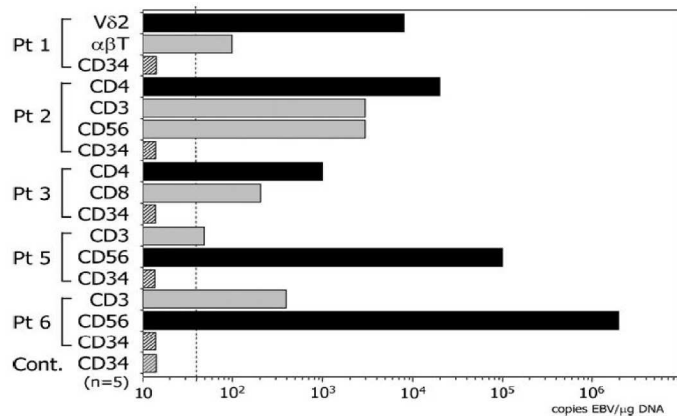


図 3. 高純度細胞亜群の EBV DNA 定量

黒: 主たる感染標的細胞、灰: 他の感染細胞亜群、斜線: CD34 陽性細胞 (文献③)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 31 件)

- ① Nishi M, Nishimura R, Suzuki N, Sawada A, Okamura T, Fujita N, Kanai R, Yano J, Adachi S, Yasumi T, Sato E, Yasutomo K, Ishii E, Ohga S: Reduced-intensity conditioning in unrelated donor cord blood transplantation for patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol* 査読有 2012 (in press)
- ② Shiraishi A, Hoshina T, Ihara K, Doi T, Ohga S, Hara T: Acute liver failure as the initial manifestation of Wilson disease triggered by human parvovirus B19 infection. *Pediatr Infect Dis J* 査読有 31(1), 2012, 103-104
- ③ Ohga S, Ishimura M, Yoshimoto G, Miyamoto T, Takada H, Tanaka T, Ohshima K, Ogawa Y, Imadome K, Abe Y, Akashi K, Hara T: Clonal origin of Epstein-Barr virus (EBV)-infected T/NK-cell subpopulations in EBV-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorders of childhood. *J Clin Virol* 査読有 51(1), 2011, 31-37
- ④ Imadome K, Yajima M, Arai A, Nakagawa-Nakazawa A, Kawano F, Ichikawa S, Shimizu N, Yamamoto N, Morio T, Ohga S, Nakamura H, Ito M, Miura O, Komano J, Fujiwara S: CD4<sup>+</sup>T cells have a critical role in the proliferation of EBV-infected T and NK cells. *PLoS Pathogen* 査読有 2012 (in press)
- ⑤ Shiraishi A, Ohga S, Doi T, Ishimura M, Takimoto T, Takada H, Miyamoto T, Abe Y, Hara T: Treatment choice of immunotherapy or further chemotherapy for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 査読有 2012 (in press)
- ⑥ Eljaafari FM, Takada H, Tanaka T, Doi T, Ohga S, Hara T: Potent induction of IFN- $\gamma$  production from cord blood NK cells by the stimulation with single-strand RNA. *J Clin Immunol* 査読有 31(4), 2011, 728-735
- ⑦ Asano T, Kogawa K, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Ohga S, Kudo K, Ohta S, Wakiguchi H, Tabuchi K, Kato S, Ishii E: Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: a nationwide survey in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 査読有 2011 (in press)
- ⑧ Kuramitsu M, Matsubara A, Morio T, Takagi M, Toki T, Terui K, RuNan W, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kitoh T, Sugita K, Kudo K, Matsubayashi T, Mizue N, Ozeki M, Masumi A, Momose H, Takizawa K, Mizukami T, Yamaguchi K, Ogawa S, Ito E, Hamaguchi I: Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 査読有 2011 (in press)
- ⑨ Yamamura K, Ohga S, Nishiyama K, Doi T, Tsutsumi Y, Ikeda K, Fujishima A, Takada H, Hara T: Recurrent atrial fibrillation after high-dose methylprednisolone therapy in a girl with lupus-associated hemophagocytic syndrome. *Lupus* 査読有 20(8), 2011, 871-875
- ⑩ Kitajima J, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Hara T: Serum prohepcidin concentrations at birth and one month after birth in premature infants. *Pediatric Blood & Cancer* 査読有 56, 2011, 267-272
- ⑪ Muneuchi J, Ishimura M, Takada H, Hoshina T, Utsunomiya R, Ikeda K, Yamaguchi K, Ohga S, Kusuhara K, Hara T: Incomplete Kawasaki disease in a patient with chronic granulomatous disease. *Pediatr Int* 査読有 52(3), 2010, 134-136
- ⑫ Kudo K, Ohga S, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Hasegawa D, Nagatoshi Y, Kato S, Ishii E: Improved outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis in children with hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Bone Marrow Transplant* 査読有 45, 2010, 901-906
- ⑬ Konno Y, Toki T, Tandai S, Xu G, Wang R, Terui K, Ohga S, Hara T, Hama A, Kojima S, Hasegawa D, Kosaka Y, Yanagisawa R, Koike K, Kanai R, Imai T, Hongo T, Park MJ, Sugita K, Ito E: Mutations in the ribosomal protein genes in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica* 査読有 95, 2010, 1293-1299
- ⑭ Takada H, Nomura A, Ishimura M, Ichiyama M, Ohga S, Hara T: NEMO mutation as a cause of familial occurrence of Behçet's disease in female patients. *Clin Genet* 査読有 78, 2010, 575-579
- ⑮ Ishimura M, Ohga S, Ichiyama M, Kusuhara K, Takada H, Hara T, Takahashi M, Okamoto H: Hepatitis-associated aplastic anemia during a primary infection of genotype 1a torque teno virus. *Eur J Pediatr* 査読有 169, 2010, 899-902
- ⑯ Ohga S, Ishii E, Takada H, Hara T: Stem cell transplantation for pediatric malignancy Hemophagocytic lymphohistiocytosis. 15th Congress of Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation 査読無 Education, 2010, 71-76
- ⑰ Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Ohga S, Shioda Y, Okimoto Y, Kudo K, Ishii E: Nationwide survey of single-system single site Langerhans cell histiocytosis in Japan. *Pediatric Blood Cancer* 査読有 54(1), 2010, 98-102
- ⑱ Ohga S, Kudo K, Ishii E, Honjo S, Morimoto A, Osugi Y, Sawada A, Tabuchi T, Suzuki N, Ishida Y, Imashuku S, Kato S, Hara T:

- Hematopoietic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Pediatric Blood Cancer* 査読有, 54(2), 2010, 299-306
- ①9 Ishimura M, Saito M, Ohga S, Hoshina T, Baba H, Urata M, Kira R, Takada H, Kusuhara K, Kang D, Hara T: Fulminant sepsis/meningitis due to *Haemophilus influenzae* in a protein C-deficient heterozygote treated with activated protein C therapy. *Eur J Pediatr* 査読有, 168(6), 2009, 673-677
- ②0 Muneuchi J, Ohga S, Ishimura M, Ikeda K, Yamaguchi K, Nomura A, Takada H, Abe Y, Hara T: Cardiovascular complications associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Cardiol* 査読有, 30(3), 2009, 274-281
- ②1 Suzuki N, Morimoto A, Ohga S, Kudo K, Ishida Y, Ishii E: Characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis in neonates: a nationwide survey in Japan. *J Pediatr* 査読有, 155(2), 2009, 235-238
- ②2 Katsuragi S, Ohga S, Horiuchi H, Hara T, Terao K, Ikeda T: Neonatal onset hemophagocytic lymphohistiocytosis in a premature infant. *Pediatr Blood Cancer* 査読有 53(2), 2009, 244-245
- ②3 大賀正一: 血球貪食症候群 hemophagocytosis syndrome 特集 知っておきたい内科症候群, 内科, 査読無, 109 巻 6 号増大, 2012 (印刷中)
- ②4 大賀正一: 特集「ウイルス感染と免疫異常」II ウイルス感染と免疫障害 EB ウイルス、臨床とウイルス、査読有、39 巻、2011、pp.33-38
- ②5 大賀正一: EB ウイルス感染 T/NK 細胞リンパ増殖症 ～臨床病態と感染標的細胞～、福岡医学雑誌、査読有、102 巻、2011、pp. 41-47
- ②6 土居岳彦、大賀正一: 血球貪食症候群の発症機構に迫る 4. EBV 関連血球貪食症候群、医学のあゆみ、査読無、238 巻、2011、pp. 1053-1057
- ②7 大賀正一: 血球貪食症候群の病態と治療 update 遺伝性血球貪食症候群の発症機序、血液内科、査読無、63 巻 5 号、2011、pp. 640-643
- ②8 安部康信、白土基明、永澤恵理子、大塚理恵、喜安純一、佐田絵里子、井筒挙策、古藤和浩、西村純二、大賀正一、高柳涼一: 成人EBウイルス関連血球貪食症候群5例の検討、臨床血液、査読有、51巻、2010、pp. 74-79
- ②9 大賀正一: 特集企画 血液疾患の診かたー血液専門医以外のための血液疾患対応マニュアルー 血球貪食症候群、プライマリ・ケア医のための総合誌「治療」、査読無、92 巻、2010、pp. 2401-2406
- ③0 大賀正一、田中珠美: 免疫不全症候群と遺伝子異常 各疾患の遺伝子異常、診断と治療 家族性血球貪食症候群、臨床検査、査読無、53 巻、2009、pp. 599-604
- ③1 大賀正一: 小児疾患診療のための病態生理 血液・腫瘍性疾患 血球貪食症候群、小児内科 増刊号、査読無、41 巻、2009、pp. 1197-1202
- [学会発表] (計 18 件)
- ① 大賀正一: 血球貪食症候群に対する治療戦略、第 62 回日本小児科学会佐賀地方会 (招待講演) 2011.12.3 佐賀
- ② Ishimura M, Mizuno Y, Takada H, Doi T, Ohga S, Hara T: Diagnostic usefulness of the expression levels of interferon-stimulated genes in histiocytic necrotizing lymphadenitis. 第 40 回日本免疫学会学術集会 2011.11.27-29 千葉
- ③ 西真範、西村良成、鈴木信寛、岡村隆行、矢野潤、足立壮一、八角高裕、佐藤恵実子、金井理恵、藤田直人、澤田明久、石井榮一、大賀正一: 家族性血球貪食性リンパ組織球症 (FHL) に対する前処置軽減非血縁臍帯血移植 (RIC-UCBT)、第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会 2011.11.25-27 前橋
- ④ 白石暁、土居岳彦、大賀正一、石村匡崇、瀧本智仁、高田英俊、宮本敏浩、安部康信、原寿郎: EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) の治療選択: 単一施設の解析から、第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会 2011.11.25-27 前橋
- ⑤ Ohga S, Nishi M, Nishimura R, Suzuki N, Okamura T, Yano J, Adachi S, Sato E, Kanai R, Sawada A, Ishii E: Unrelated cord Blood Transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) 第 73 回日本血液学会学術集会 2011.10.14-16 名古屋
- ⑥ Ohga S, Kinjo T, Matsunaga Y, Ochiai M, Doi T, Ishimura M, Yamamoto Y, Suenobu S, Shirahata A, Urata M, Kayamori Y, Kang D, Hara T: Characteristic presentation of congenital protein C (PC) deficiency in childhood. 第 73 回日本血液学会学術集会 2011.10.14-16 名古屋
- ⑦ Shiraiishi A, Doi T, Ohga S, Ishimura M, Takimoto T, Takada H, Miyamoto T, Abe Y, Hara T: Treatment outcomes of EB virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a single institution. 第 73 回日本血液学会学術集会 2011.10.14-16 名古屋
- ⑧ Yamada C, Imadome K, Arai A, Nakazawa A, Kawano F, Ichikawa S, Shimizu N, Yamamoto N, Morio T, Ohga S, Ito M, Koyama T, Miura O, Komano J, Fujiwara S: High levels of human cytokines were detected in a novel mouse xenograft model of CAEBV and EBV-HLH. 第 73 回日本血液学会学術集会 2011.10.14-16 名古屋
- ⑨ 大賀正一、石村匡崇、土居岳彦、瀧本智仁、高田英俊、原寿郎: 慢性活動性 EB ウイルス感染症における EBV 感染 T/NK 細胞クローンの起源、第 114 回日本小児科学会学術集会 2011.8.12-14 東京

- ⑩ Ohga S: Congenital protein C deficiency in the Japanese experience The 7th Congress of ASPR, Hematology Session “Thrombosis in Children in the West and East”. Pediatric Academic Societies (PAS) and Asian Society for Pediatric Research (ASPR) 2011 Joint Meeting (招待講演) 2011.4.30-5.3 Denver, Colorado, USA
- ⑪ Ohga S, Takada H, Abe Y, Miyamoto T, Akashi K, Ohshima K, Hara T: Clonal origin of EBV-infected T/NK-cell subpopulations in chronic active Epstein-Barr virus infection. The 6th Workshop of Asian Hematology in Bangkok NRCT-JSPS Asian Core Program 2010.12.23 Bangkok, Thailand
- ⑫ Ohga S: Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Education Session IV ~ Hematopoietic stem cell transplantation for pediatric malignant diseases. The 15th Congress of Asia-Pacific BMT (招待講演) 2010.10.29-31 Phuket, Thailand
- ⑬ Asano T, Kogawa K, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Ohga S, Kudo K, Ohta S, Wakiguchi H, Tabuchi K, Kato S, Ishii E, The HLH/LCH and SCT committees in the Japanese Society of Pediatric Hematology: hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: nationwide survey of Japan. The 27th Annual Meeting of Histiocytet Society 2010.10.18-20 Boston, USA.
- ⑭ Ohga S: Hematopoietic stem cell transplantation for HLH/LCH, and a review of neonatal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. The 4th Seminar on Histiocytosis & Pediatric MDS (招待講演) 2010.10.7 Seoul, Korea
- ⑮ Ohga S, Ishimura M, Doi T, Takada H, Yoshimoto G, Miyamoto T, Abe Y, Imadome K, Ohshima K, Akashi K, Hara T: Clonal origin of EB virus-infected T/NK-cells in chronic active EB virus infection. 第72回日本血液学会 2010.9.25 横浜
- ⑯ Abe Y, Shiratsuchi M, Nagasawa E, Ohno H, Sada E, Ohba R, Matsushima T, Ohga S, Takayanagi R, Ohshima K: Four adult cases of chronic active Epstein-Barr virus (EBV) infection. 第72回日本血液学会 2010.9.25 横浜
- ⑰ Asano T, Kogawa K, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Ohga S, Kudoh K, Ohta S, Wakiguchi H, Tabuchi K, Katoh S, Ishii E: Hemophagocytic lymphohistiocytosis after stem cell transplantation in children: nationwide survey. 第72回日本血液学会 2010.9.25 横浜
- ⑱ 大賀正一、工藤寿子、森本哲、大杉夕子、澤田明久、田淵健、本荘哲、原寿郎、加藤俊一、石井榮一：EBV関連および家族性血球貪食性リンパ組織球症に対する造血細胞移植の成績、第112回日本小児科学会 2009.4.17-19 奈良

〔図書〕(計2件)

- ① 大賀正一: 診断と治療社、小児の発熱 A to Z — 診断・治療の Tips と Pitfalls — 5 2. 慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) 2012 (印刷中)
- ② 土居岳彦、大賀正一、原寿郎：14. 免疫疾患 慢性活動性EBウイルス感染症、総合小児科診療のための小児科学レビュー2010、査読無、2010、pp. 184-190

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大賀 正一 (OHGA SHOUICHI)  
九州大学・医学研究院・教授  
研究者番号：60233053

### (2) 研究分担者

田中 珠美 (TANAKA TAMAMI)  
九州大学・医学(系)研究科(研究院)・  
学術研究員  
研究者番号：60423547

### (3) 連携研究者

今留 謙一 (IMADOME KEN-ICHI)  
国立成育医療センター研究所・母児感染研  
究部・感染防御研究室 室長  
研究者番号：70392488

大島 孝一 (OHSHIMA KOICHI)  
久留米大学医学部・第2病理学教室・教授  
研究者番号：50203766