

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

大賀, 正一
九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学分野

<https://doi.org/10.15017/19681>

出版情報：福岡醫學雜誌. 102 (3), pp.41-47, 2011-03-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総 説

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～

九州大学大学院医学研究院 周産期・小児医療学分野

大 賀 正 一

はじめに

Epstein-Barr virus (EBV) は1964年にBurkittリンパ腫株より分離された。このウイルスはヒトに初感染して伝染性単核症 (infectious mononucleosis : IM) をおこし、生涯潜伏する。分子生物学と移植医療の飛躍的な進歩に伴い、感染、免疫、そして腫瘍におけるEBVの関与が明らかになった。EBV感染を制御する特異的、非特異的エフェクター細胞はそれぞれT細胞とNK細胞である。EBV関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) と慢性活動性EBV感染症 (CAEBV) の患者には、病理組織学的にリンパ腫の診断が難しいEBV感染T細胞・NK細胞がクローン増殖する。このT細胞・NK細胞への感染は日本の小児から多く報告され、EBV-positive systemic T-cell lymphoproliferative disease of childhood (WHO2008分類) と認知された。最近、欧米あるいは日本の成人にも報告が増加している。本稿ではEBV感染が発症に関与する遺伝性疾患、およびEBV-HLHとCAEBVについて、感染細胞と宿主免疫の関係から概説する。

1. EBV と免疫不全症

急性IMの9割はEBV、残りはcytomegalovirus (CMV) の初感染により発症する。それぞれヒトヘルペスウイルス (human herpes virus : HHV) に属する γ (HHV-4) および β (HHV-5) ヘルペスウイルスである (表1)。EBVはB細胞表面のCD21を主たる受容体として、CMVは骨髄球系細胞のepidermal growth factor (EGF) 受容体やintegrinを介して感染する。いずれもヒトを固有宿主として生涯潜伏する。EBVはミトコンドリアの10倍ほどの環状二本鎖DNA (episome) として、核内に保持され (latent phase)、細胞分裂の時に宿主のDNA polymeraseにより複製される。潜伏様式は感染細胞の解析から、latency 1~3に分類され、ウイルス特異的遺伝子・蛋白の発現が制限されている (表2)¹⁾。健常既感染者ではこの発現が最も制限され (latency 4 または 0)、末梢血 (100万あたり数個) や胚細胞中心のB細胞に潜伏する。EBVが再活性化するとepisomeが開裂して線状となり、ウイルス粒子として細胞外に放出される (lytic/replicative phase)。このとき100種類以上の遺伝子とその産物を産生する²⁾。潜伏期に発現するlate membrane protein-1 (LMP1) やEBV nuclear antigen-2 (EBNA2) には腫瘍原性がある。感染細胞は細胞傷害性T細胞 (cytotoxic T-lymphocyte : CTL) に認識される抗原の発現を抑え、抑制性サイトカインを発現して免疫回避する³⁾⁴⁾。EBVはB細胞リンパ腫や上皮系腫瘍の発症に関与するが、宿主の免疫能が低下すると潜伏感染B細胞が異常増殖する。急性IM患者の末梢血には活性化CD8陽性T細胞が異型細胞として著しく増殖し、感染B細胞を制御する。一方、EBV-HLHやCAEBV患者ではEBV感染T細胞が活性化しクローン増殖している。

宿主に原発性 (遺伝性) および続発性免疫不全があるとEBV感染症は異常経過を呈する。致死性IMは、

表1 Epstein-Barr ウイルス (EBV) とサイトメガロウイルス (CMV) の特性と感染標的細胞

	EBV	CMV
Herpesviridae family	γ -Herpesvirinae	β -Herpesvirinae
HHV subfamily	HHV-4	HHV-5
ウイルス遺伝子	172 kb, 二本鎖 DNA, 環状 (潜伏期) / 線状 (増殖期)	235 kb, 二本鎖 DNA, 線状
リガンド-受容体		
ウイルス抗原	gp350/220*	gH/gL/pUL131A/pUL130/pUL128, gH/gL/gO**
細胞側受容体	CD21	EGFR, integrin, PDGFR- <i>a</i> **
感染標的細胞		
血球系	B 細胞***	骨髄系細胞 (顆粒球, マクロファージ, 樹状細胞)
その他	上皮細胞	上皮・内皮細胞, 線維芽細胞
伝染性単核症 (%)	~90	~10

* EB ウイルスと成熟 B 細胞の結合後には gp25/gp85/gp42 複合体と MHC クラス II 分子 (HLA-DR, DP, DQ) が, ウイルスの細胞内侵入に関与する.

** 標的細胞によって関連分子が異なり, endocytosis や細胞膜とエンベロープの融合など感染機序も異なる.

*** サイトカイン刺激は潜伏感染 B 細胞の分化とウイルスの再活性化を誘導する.

HHV : human herpes virus, EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor, PDGFR : platelet-derived growth factor-*a* receptor

表2 EBV の潜伏様式, 感染細胞の変化および関連疾患

潜伏様式	latency 1	latency 2	latency 3	latency 4 (0)
EBV 感染細胞				
ウイルス遺伝子/蛋白	EBERs BARTs EBNA1 (LMP2a)	EBERs BARTs EBNA1 LMP1&2	EBERs BARTs EBNA1-6 LMP1&2	EBERs (BARTs) LMP2a
細胞の変化				
活性化/接着分子の発現	低度	中等度	高度	なし
染色体異常	高頻度	中等度	低頻度	なし
EBV-CTL に対する反応	抵抗性	抵抗性~感受性	感受性	免疫回避
疾患	Burkitt リンパ腫, 胃がん	Hodgkin 病, 鼻咽頭がん, EBV ⁺ T/NK 細胞 LPD**	B 細胞 LPD*, 伝染性単核症	健常既感染者

* 移植後リンパ腫, 治療関連, AIDS 関連, 原発性免疫不全症関連, および膿胸関連リンパ腫などが含まれる. ヒト末梢血から確立した Large lymphoblastoid cell lines (LCL) の感染様式は latency 3 型である.

** EBV⁺T/NK 細胞リンパ増殖性疾患はアジア型の慢性活動性 EBV 感染症と EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症を含む.

EBNA: EBV nuclear antigen, BART: BamH1-A rightward reading frame transcript, EBERs: EBV-encoded mRNAs, LMP: late membrane protein, CTL: cytotoxic T-lymphocyte (文献 2 より改変)

EBV 特異的免疫不全症として知られていた X 連鎖リンパ増殖症 (X-linked lymphoproliferative disease : XLP) の発症病型の一つである. 現在 XLP1 と XLP2 に分類され, *SAP/SH2D1A* と *XIAP/BIRC4* がそれぞれの原因遺伝子である. Chediak 東症候群 (CHS) 患者も EBV 感染で重症化する. CHS は, *Lyst 1* 遺伝子変異により白血球や毛髪に異常顆粒を呈する顆粒異常症で, 細胞傷害活性が低下する. 他の先天性分泌顆粒放出異常症 (Hermansky-Pudlak 症候群 2 型 : *AP3B1* 異常, Griscelli 症候群 2 型 : *Rab27A* 異常) も EBV-HLH をきたす. 家族性 HLH (Familial HLH : FHLH) は現在 FHLH 1~5 に分類され 4 つの原因遺伝子が明らかになった (FHLH2 ; PRF1, FHLH3 ; *UNC13D*, FHLH4 ; *STX11*, FHLH5 ; *UNC18B*)⁵⁾. FHLH 患者も古くから EBV 感染との関連が示唆されている. しかし, これらの疾患 (原発性 HLH) は遺

伝的な免疫制御の異常から、ウイルス感染などを契機に重症化するため、厳密には“EBV 特異的”免疫不全症ではない。原発性 (Wiskott-Aldrich 症候群など) や続発性免疫不全症 (移植後, HIV 感染症など) の患者は EBV 感染 B 細胞由来のリンパ増殖性疾患 (lymphoproliferative disorder : LPD) /リンパ腫を発症することがある。

2. EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症と慢性活動性 EBV 感染症

2008 年 WHO リンパ腫分類において、小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症 (EBV-positive systemic T-cell lymphoproliferative disease of childhood) が定義された⁶⁾。この分類では CAEBV が重症と非重症に分けられ、前者の 75%がこの小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症と重複する。種痘様水疱症と蚊刺過敏症は別項目である。EBV-HLH に関してはとくに言及されていないが、この“小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症”は、T 細胞感染型 (アジア型) の CAEBV と重症 EBV-HLH に相当する。しかし、この 2つを臨床的に同一疾患とは理解しにくい。前者は急性期を乗り越えれば健常既感染者となり、同種造血細胞移植を必要とする例はごく稀である。一方、後者は感染 T 細胞のクローン増殖を制御できずに増悪するため、EBV に対する免疫再構築を目的に同種造血細胞移植が行われ、これが唯一の根治療法である。EBV-HLH や CAEBV は日本、台湾、韓国および南米の小児例が主体であったが、欧米からの報告も増加してきた⁷⁻⁹⁾。成人発症の EBV-HLH も国内外から報告され¹⁰⁾¹¹⁾、小児例よりも重症である。逆に、ごく最近 VP16 を使用せずに寛解した EBV-HLH が海外から報告されたが¹²⁾、このような軽症例は日本では以前から経験されていた。元来、全ての EBV-HLH 例に対して FHLH に準じ etoposide を繰り返す治療に慎重な意見は少なくない。最近、EBV-HLH に対して rituximab の有効性が報告されている。TNF α 遮断薬などの生物学的製剤も含め、その適応については感染細胞を考慮して選択したい¹³⁾。

EBV-HLH と CAEBV にはそれぞれ診断基準・ガイドラインがある。HLH の診断基準をみたし¹⁴⁾¹⁵⁾、基礎疾患がなく EBV の初感染か再活性化が抗体価および EBV DNA 量で確認されれば EBV-HLH と診断する。感染標的はほとんどが CD8⁺T 細胞で一部 NK 細胞である。基礎に免疫不全がなく、リンパ腫の病理診断が得られず、clonality がない B 細胞感染例は、重症 IM であろう。EBV-HLH と診断され造血細胞移植をうけた小児例は、FHL よりも移植までに多剤併用がん化学療法が頻用されている¹⁶⁾。この EBV-HLH はおそらく免疫化学療法で病勢を制御することができない“小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症”の最重症型であろう。一方、この移植例には、興味深いことに自家移植や双生児間の成功例があり、拒絶後自己造血が回復しても再燃しない同種移植例が存在する。また長期生存例に晩期再発がない。

CAEBV の診断ガイドラインにおける問題点は主症状である¹⁷⁾。T 細胞・NK 細胞感染と EBV の clonality が確認され、発熱と臓器障害を呈する CAEBV は、同種造血細胞移植以外に根治療法はないと考えられる¹⁸⁾。心血管、腸管および中枢神経合併症をきたす前に造血細胞移植を行うことが重要である¹⁹⁾²⁰⁾。

以上より、“小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症”のうち、EBV-HLH を「基礎疾患のない宿主に発症する EBV 感染 CD8 陽性 T 細胞の急激なクローン増殖を特徴とする初感染の異常経過」、そして CAEBV を「EBV 感染 T/NK 細胞のクローン増殖を制御することができない EBV 特異的免疫不全症」ととらえて、治療方針をたてるのが実践的であろう²¹⁾。成人に多い予後不良 EBV-HLH が初感染か再活性化かを検討する必要がある。

3. EBV 感染 T/NK 細胞の起源

EBV の T/NK 細胞への感染機構は依然として明らかではない。EBV-HLH 患者の急性期は T 細胞レパートアがダイナミックに変化するため、感染細胞の詳細な解析が難しい。CD5 発現の低下した特徴的な活性化 CD8⁺T 細胞が注目されている²²⁾。CAEBV 患者の臨床像は T 細胞型と NK 細胞型で異なるが、いずれかの標的細胞に優位な感染は経過中保たれる。私たちは、免疫化学療法前の CAEBV 患者を対象に高純度分画細胞を用いて、EBV 感染細胞の起源を解析した²³⁾。

EBV⁺ γ δ T 細胞のクローン増殖が持続する患者では、 α β T 細胞にも少ないながら EBV DNA を検出し

た. EBV⁺CD4 陽性 T 細胞のクローン増殖例も CD56⁺NK 細胞と CD8⁺T 細胞に低 EBV 量を検出した. また NK 細胞型患者には, T 細胞にも EBV DNA を検出した. 各亜群への感染に関して EBV が clonal (latent 感染細胞の増殖) か, そうではないか (lytic 感染の広がり) を検討した. Southern blot 解析にて低 EBV 量の細胞群に検出した EBV-terminal repeats (TR) バンドは, 主たる標的細胞の TR サイズに一致した. しかし, EBV 感染は骨髓造血幹細胞に確認されなかった (図 1).

本来は感染細胞のみを sorting して, clonality の解析を行うのが理想であるが, 感染細胞のみの分画は困難である. T 細胞亜群に分けても感染と非感染 T 細胞が混在し, 非感染 EBV-CTL を含む可能性がある. 上記の結果は, CAEBV 患者には T/NK 前駆細胞に感染して分化する亜群が存在する可能性を示している. これまでにも, 2 種類の感染 T 細胞クローンの存在を示唆する報告がある²⁴⁾²⁵⁾. しかし, 今回のような高純度細胞を用いた解析ではないため, 感染クローンの混入の可能性を除外できなかった. EBV 感染 B 細胞は胚細胞中心で分化する. CAEBV 患者は, 初感染や再活性化のときに感染した T/NK 前駆細胞が分化増殖しても排除できないと考えられる. T 前駆細胞にはウイルス受容体である CD21 が発現していることから²⁶⁾, 末梢の DN1・DN2 の分化段階で感染した細胞が起源かも知れない (図 2)²⁷⁾.

もう一つ興味深い点は, 骨髓 CD34⁺造血幹細胞が EBV 感染を免れていたことである. 私たちは CAEBV 患者に感染クローンが維持されこれが同種造血細胞移植以外に排除できないことから, がん幹細胞に相当する感染幹細胞の存在を想定していた. HIV 感染や HTLV-1 感染患者でも骨髓造血幹細胞はウイルス感染から免れている. 骨髓 CD34⁺造血幹細胞には感染から保護される, もしくは感染後速やかに排除される機構があるのかもしれない.

CAEBV 患者に続発する T/NK 細胞リンパ腫は主たる感染細胞と同一クローンとは限らない. CAEBV では感染 T/NK 細胞の腫瘍化そのものより, この細胞群が増殖優位性を得て分化維持される宿主の異常が本態と考えられる. CAEBV 患者の EBV-CTL は低下しているとされるが, 明かな宿主の遺伝子異常は *PRFI* 変異の 1 例のみで B 細胞感染型 (欧米型 CAEBV) である²⁸⁾. EBV に感染した一卵性双生児のうち片方は HLH を発症し, もう片方は発症しなかった報告がある²⁹⁾. CAEBV 患者と健常既感染者の一卵性双生児のペアが確認されている. EBV-TR コピー数が感染細胞の増殖性を規定する報告もある³⁰⁾. T/NK 細胞感染型 EBV-HLH や CAEBV は単一遺伝子病ではなさそうである. 今後, 感染 T/NK 細胞の特性については, ヒト化マウスを用いた検討が必要であろう.

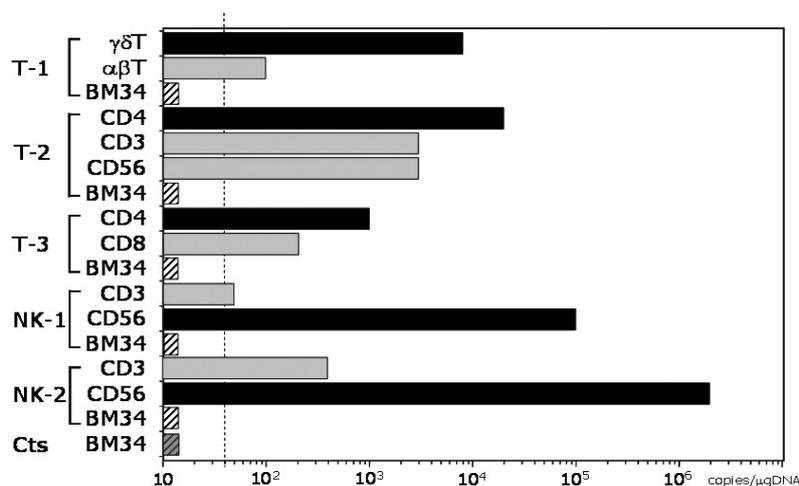


図 1 慢性活動性 EBV 感染症患者の細胞亜群における EBV DNA 量
T 細胞型 (T-1: $\gamma\delta$ T 細胞優位型, T-1,2: CD4 細胞優位型) および NK 細胞型 (NK 細胞-1,2) の患者において様々な細胞亜群にも EBV DNA が認められる. 一方, CD34 陽性骨髓幹細胞 (純度 > 99.9%) には EBV DNA は感度未満である. (文献 23 より改変)

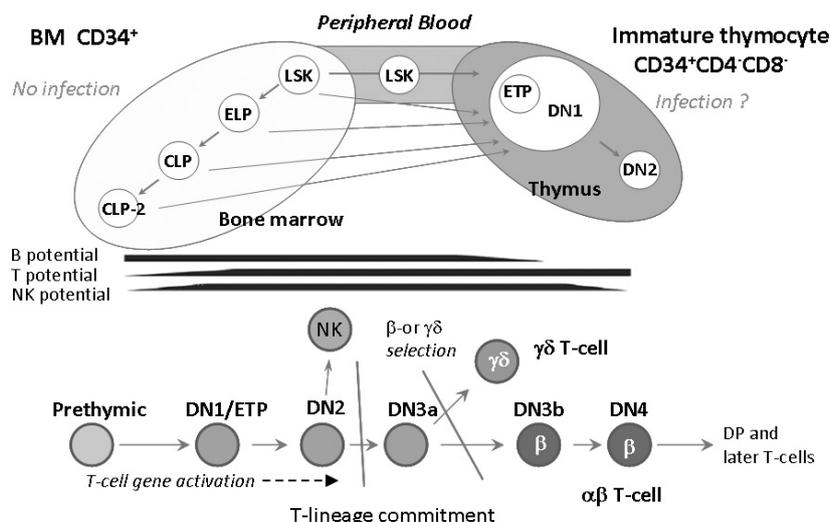


図2 T細胞およびNK細胞の分化経路
 骨髄の前駆細胞は末梢血の Lineage⁻SCA-1⁺c-KIT⁺ (LSK) 細胞を経て (上段), 胸腺に入り early T-cell precursor (ETP) から double negative (DN) → double positive (DP) → single positive (SP: CD4 または CD8) の成熟 T 細胞に分化する (下段). NK 細胞に分化する DN2, あるいは $\gamma\delta$ T 細胞と $\alpha\beta$ T 細胞に分化する DN3a の段階で感染が想定される. DN1 や DN2 を含む CD34 陽性 DN 細胞は胸腺細胞の 1% 未満である. (文献 27 より改変)

おわりに

感染細胞の解析から, EBV-HLH と CAEBV について概観した. EBV-HLH は遺伝性免疫不全の病態が明らかになるにつれ, EBV 特異的免疫不全症の概念が薄れてきた. CD8 陽性 T 感染型 EBV-HLH は, 基礎疾患のない健常者に発症する疾患として認識されつつあるが, なぜ一部の患者に発症するのかは明らかでない. EBV 感染症の異常経過として, 感染細胞を確認し初感染と再活性化から整理することが病態を明らかにする手がかりであろう. 欧米における CAEBV とアジア型 CAEBV (EBV 陽性 T/NK-cell LPD) とは異なる疾患のようである. しかし, この違いは宿主とウイルスいずれの要因によるのか, さらに環境要因によるのか明らかではない. 難治性 EBV 感染症の多様な臨床像は, 生涯にわたって再活性化を繰り返すこのウイルス自身のもつ遺伝情報の大きさと, 宿主側の感染防御に関わる遺伝的背景の複雑さを表しているのであろう. 分子病態に基づく, 実践的な疾患分類から病態に応じた適切な治療法を確立することが必要である.

参考文献

- 1) Odumade OA, Hogquist KA and Balfour HH, Jr : Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. Clin Microbiol Rev. 24 : 193-209, 2011.
- 2) Ohga S, Nomura A, Takada H and Hara T : Epstein-Barr virus associated diseases in childhood. -Immunological aspects of Epstein-Barr virus infection. Crit Rev Oncol Hematol. 44 : 203-215, 2002.
- 3) Ohga S, Nomura A, Takada H, Ihara K, Kawakami K, Yanai F, Takahata Y, Tanaka T, Kasuga N and Hara T : Epstein-Barr virus (EBV) load and cytokine gene expression in activated T cells of chronic active EBV infection. J Infect Dis. 183 : 1-7, 2001.
- 4) Ohga S, Nomura A, Takada H, Tanaka T, Furuno K, Takahata Y, Kinukawa N, Fukushima N, Imai S and Hara T : Dominant expression of interleukin-10 and transforming growth factor- β genes in activated T-cells of chronic active Epstein-Barr virus infection. J Med Virol. 74 : 449-458, 2004.
- 5) Cetica V, Pende D, Griffiths GM and Aricò M : Molecular basis of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Haematologica 95 : 538-541, 2010.

- 6] Cohen JI, Kimura H, Nakamura S, Ko YH and Jaffe ES : Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts : a status report and summary of an international meeting, 8-9 September 2008. *Ann Oncol.* 20 : 1472-1482, 2009.
- 7) Sonke GS, Ludwig I, van Oosten H, Baars JW, Meijer E, Kater AP and de Jong D : Poor outcomes of chronic active Epstein-Barr virus infection and hemophagocytic lymphohistiocytosis in non-Japanese adult patients. *Clin Infect Dis.* 47 : 105-108, 2008.
- 8] Beutel K, Gross-Wieltsch U, Wiesel T, Stadt UZ, Janka G and Wagner HJ : Infection of T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children of non-Asian origin. *Pediatr Blood Cancer* 53 : 184-190, 2009.
- 9) Fox CP, Shannon-Lowe C, Gothard P, Kishore B, Neilson J, O'Connor N and Rowe M : Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults characterized by high viral genome load within circulating natural killer cells. *Clin Infect Dis.* 51 : 66-69, 2010.
- 10) Elazary AS, Wolf DG, Amir G, Avni B, Rund D, Yehuda DB and Sviri S : Severe Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome in six adult patients. *J Clin Virol.* 40 : 156-159, 2007.
- 11) 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, 井筒拳策, 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* 51 : 74-79, 2010.
- 12) Belyea B, Hinson A, Moran C, Hwang E, Heath J and Barfield R : Spontaneous resolution of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 55 : 754-756, 2010.
- 13) Imashuku S : Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010. *J Pediatr Hematol Oncol.* 33 : 35-39, 2011.
- 14) Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, Ladisch S, McClain K, Webb D, Winiarski J and Janka G : HLH-2004 : Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 48 : 124-131, 2007.
- 15) Filipovich AH : Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* p127-131, 2009.
- 16] Ohga S, Kudo K, Ishii E, Honjo S, Morimoto A, Osugi Y, Sawada A, Tabuchi T, Suzuki N, Ishida Y, Imashuku S, Kato S and Hara T : Hematopoietic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 54 : 299-306, 2010.
- 17) Okano M, Kawa K, Kimura H, Yachie A, Wakiguchi H, Maeda A, Imai S, Ohga S, Kanegane H, Tsuchiya S, Morio T, Mori M, Yokota S and Imashuku S : Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol.* 80 : 64-69, 2005.
- 18) Kimura H, Morishima T, Kanegane H, Ohga S, Hoshino Y, Maeda A, Imai S, Okano M, Morio T, Yokota S, Tsuchiya S, Yachie A, Imashuku S, Kawa K and Wakiguchi H; Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis.* 187 : 527-533, 2003.
- 19) Ohga S, Takada H, Honda K, Inamura T, Gondo K, Ohshima K, Yamamoto M and Hara T : Central nervous system T-cell lymphoproliferative disorder in chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Pediatr Hematol Oncol.* 21 : 42-46, 1999.
- 20) Muneuchi J, Ohga S, Ishimura M, Ikeda K, Yamaguchi K, Nomura A, Takada H, Abe Y and Hara T : Cardiovascular complications associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Cardiol.* 30 : 274-281, 2009.
- 21) Kawa K, Sawada A, Sato M, Okamura T, Sakata N, Kondo O, Kimoto T, Yamada K, Tokimasa S, Yasui M and Inoue M : Excellent outcome of allogeneic hematopoietic SCT with reduced-intensity conditioning for the treatment of chronic active EBV infection. *Bone Marrow Transplant.* 46 : 77-83, 2011.
- 22) Toga A, Wada T, Sakakibara Y, Mase S, Araki R, Tone Y, Toma T, Kurokawa T, Yanagisawa R, Tamura K, Nishida N, Taneichi H, Kanegane H and Yachie A : Clinical significance of cloned expansion and CD5 down-regulation in Epstein-Barr Virus (EBV)-infected CD8 + T lymphocytes in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Infect Dis.* 201 : 1923-1932, 2010.
- 23] Ohga S, Ishimura M, Yoshimoto G, Miyamoto T, Takada H, Tanaka T, Ohshima K, Ogawa Y, Imadome K, Abe Y, Akashi K and 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.* (in press), 2011.
- 24) Toyabe S, Harada W and Uchiyama M : Biclinal expansion of T cells infected with monoclonal Epstein-Barr virus (EBV) in a patient with chronic, active EBV infection. *Clin Exp Immunol.* 134 : 92-97, 2003.

- 25) Endo R, Yoshioka M, Ebihara T, Ishiguro N, Kikuta H and Kobayashi K : Clonal expansion of multiphenotypic Epstein-Barr virus-infected lymphocytes in chronic active Epstein-Barr virus infection. *Med Hypotheses*. 63 : 582-587, 2004.
- 26) Fischer EM, Mouhoub A, Maillet F, Frémeaux-Bacchi V, Krief C, Gould H, Berrih-Aknin S and Kazatchkine MD : Expression of CD21 is developmentally regulated during thymic maturation of human T lymphocytes. *Int Immunol*. 11 : 1841-1849, 1999.
- 27) David-Fung ES, Butler R, Buzi G, Yui MA, Diamond RA, Anderson MK, Rowen L and Rothenberg EV : Transcription factor expression dynamics of early T-lymphocyte specification and commitment. *Dev Biol*. 325 : 444-467, 2009.
- 28) Katano H, Ali MA, Patera AC, Catalfamo M, Jaffe ES, Kimura H, Dale JK, Straus SE and Cohen JI : Chronic active Epstein-Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation. *Blood* 103 : 1244-1252, 2004.
- 29) Chen CJ, Ho TY, Lu JJ, Sheu LF, Lee SY, Tien CH and Cheng SN : Identical twin brothers concordant for Langerhans' cell histiocytosis and discordant for Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic syndrome. *Eur J Pediatr*. 163 : 536-539, 2004.
- 30) Repic AM, Shi M, Scott RS and Sixbey JW : Augmented latent membrane protein 1 expression from Epstein-Barr virus episomes with minimal terminal repeats. *J Virol*. 84 : 2236-2244, 2010.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)

プロフィール

大賀 正一 (おおが しょういち)

九州大学客員教授 (大学院医学研究院 周産期小児医療学分野). 医博.

◆**略歴** : 1959年福岡市に生まれる. 1978年修猷館高校, 1984年山口大学を卒業後, 九州大学小児科に入局. 1987年九州大学生体防御医学研究所免疫学部門研究生. 1991年九州大学小児科助手, 以後, 同小児科および周産母子センターの講師, 准教授を経て2010年4月より現職.

◆**研究テーマ** : 造血障害, 免疫異常症およびEBウイルス関連疾患を中心に臨床研究を継続している. 造血細胞移植, 周産期領域, 臨床遺伝などに携わっている.

◆**趣味** : 散歩