

# EBウイルス関連疾患におけるウイルス感染細胞の多様性

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/6717">http://hdl.handle.net/2297/6717</a>

## EB ウイルス関連疾患におけるウイルス感染細胞の多様性

笠原 善仁

*Jpn. J. Clin. Immun.*, 26 (2) : 54~65, 2003.

### I. はじめに

Epstein-Barr ウイルス (EBV) は  $\gamma$  ヘルペスウイルスに属し, 成人期に至るまで 90% 以上の人類が感染する最もありふれたウイルスのひとつである。通常の小児, 青年期における初感染は無症状のことが多いが, 顕性化すると EBV 特異的 CD 8 陽性細胞傷害性 T リンパ球の増加による急性の伝染性単核球症 (infectious mononucleosis, IM) を発症する。通常は B 細胞が EBV 感染標的細胞であり, EBV 感染後, 潜伏感染が一生 EBV は体内にて持続する<sup>1)</sup>。B 細胞と上咽頭上皮細胞の関連は, 初期の感染のみならず, ウイルスのリザーバーとしても重要である。EBV 既感染者の唾液中からは容易に EBV ウイルスが検出されるが, B 細胞を欠損する X 連鎖性無  $\gamma$  グロブリン血症の患者からの唾液では検出されない<sup>2)</sup>。EBV は最初 Burkitt リンパ種の培養上清から分離された<sup>3)</sup>ことから推測されたように発ガンウイルスであることが示され, 事実多くのガン組織から検出される<sup>4-8)</sup>。Burkitt リンパ種, 胸膜炎関連リンパ種や移植関連リンパ増殖性疾患においてはリンパ球系, 特に B 細胞系の細胞に EBV 感染が認められるのに対し, midline nasal リンパ種や T/natural killer (NK) リンパ種では T 細胞あるいは NK 細胞が感染標的細胞となる。EBV はこれら悪性血液疾患のみならず, EBV 関連血球貪食リンパ組織球症 (EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, EBV-HLH) や慢性活動性 EBV 感染症 (chronic active EBV infection, CAEBV) のリンパ増殖症の発症に強く関連する<sup>9-11)</sup>。近年, 特にこれら二つの疾患にお

いて T あるいは NK 細胞への EBV 感染がその病態との強い関連が示唆される。これらの疾患は特に EBV 感染リンパ球の増殖を伴うことから, これら二つの疾患における EBV 感染標的細胞の解析を中心に, その病態との関連につき述べる。

### II. EBV 感染が関与する血液疾患

正常の EBV 既感染者において EBV は B 細胞, 咽頭上皮細胞に潜伏感染しているものの, 唾液を除いて血液中や正常リンパ組織においては検出し難いが, 種々の血液疾患においては容易に EBV が検出されることから, その病態への関与が示唆される。現在まで EBV 感染がその疾患の発症や病態と関連することが顕かな疾患を表 1 に示す。EBV 感染細胞はそれぞれの疾患で多様であるが, 感染細胞の起源の観点からは, 血液リンパ球系細胞に感染の主体があるものと上皮系細胞に感染の主体があるもの二つのグループに分別することができる。

EBV は歴史的に種々の癌細胞やガン組織より容易に検出され, その悪性化機構への関与が指摘されてきた。上皮系, 血液リンパ球系細胞のどちらのグループにおいても EBV はその悪性化に関与することが示唆されている。上咽頭ガンや胃ガンなどの上皮細胞由来ガン細胞において顕かに EBV 検出頻度の増加が報告される<sup>6-7)</sup>。一方, Burkitt リンパ種, Hodgkin リンパ種や non-Hodgkin リンパ種, T/NK リンパ腫などの悪性リンパ腫では悪性化したリンパ球系細胞に EBV の感染が検出される<sup>4,5,8)</sup>。しかしながら, EBV 感染細胞の増加は悪性細胞のみならず正常な細胞と考えられる場合にも容易に検出される。一番特徴的であ

表 1 EBV 関連疾患と感染細胞

Disease	EBV 感染細胞	Comment
伝染性単核球症 (IM)	B 細胞	顕性初感染
慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV)	CD 4 <sup>+</sup> T 細胞, NK 細胞, (稀に CD 8 <sup>+</sup> T 細胞)	100% EBV 陽性
EBV 関連血球貪食リンパ組織球 (EBV-HLH)	T 細胞, 主に CD 8 <sup>+</sup> T 細胞	100% EBV 陽性
移植関連リンパ増殖症 (PTLD)	B 細胞	ほぼ 100%
X 連鎖性リンパ増殖症候群 (XLP)	B 細胞?	2/3
Burkitt リンパ種	Malignant B 細胞	97% in endemic, 15-45% in sporadic, 30-40% in AIDS
Hodgkin 氏病	Reed-Sternberg 細胞	-50%
非 Hodgkin リンパ種	悪性化した B 細胞 悪性化した T 細胞	
Nasal NK/T リンパ種	悪性化した NK/T 細胞	
Oral hairy leukoplakia	舌上皮細胞	HIV 関連
上咽頭ガン	扁平上皮ガン細胞	
胃ガン	胃粘膜上皮細胞	<10%

るのは伝染性単核球症 (IM) の発症早期で, この時期の血液中の B 細胞では顕かに血液中の EBV ウイルス量の増加が認められる<sup>1,12)</sup>。この時期の EBV 感染標的の主体は B 細胞であり, またこれら EBV 感染 B 細胞は全ての EBV 潜伏遺伝子蛋白を発現するいわゆる潜伏様式 III を呈し<sup>1)</sup>, またウイルス複製遺伝子発現も増強しており, EBV 遺伝子蛋白に対する強い HLA 拘束性の細胞傷害性 CD 8<sup>+</sup> T 細胞の著明な増加増殖が認められる<sup>13,14)</sup>。IM の発熱, 肝脾腫, リンパ節腫脹, 扁桃炎などの臨床症状は全身における細胞傷害性 CD 8<sup>+</sup> T 細胞の増殖を反映している。IM において増加している EBV 感染 B 細胞は特殊な治療を受けることなく活性化した CD 8<sup>+</sup> T 細胞の EBV 特異的細胞傷害性機構により抑制される。T 細胞の EBV 特異的細胞傷害性機構の重要性は免疫抑制状態や免疫不全症例における EBV 関連疾患の発生から顕かである。移植後の GVHD 予防のため使用される cyclosporine, FK 506 などの免疫抑制剤を投与されている状態に発生する移植関連リンパ球増殖症 (post-transplant lymphoproliferative disease, PTLD) や AIDS 関連リンパ球増殖症などがその典型例である。

### III. EBV 関連血液疾患における感染標的細胞の相違

#### 1. 伝染性単核球症 (IM) における EBV 感染細胞

EBV の gp 350 蛋白が B 細胞や上咽頭上皮細胞に発現する CD 21 (CR 2) receptor に結合することにより EBV は細胞に感染する。IM の急性期においては既感染成人と比較し顕かな EBV が感染している B 細胞の比率の増加が報告される。

Cell growth 法による解析では IM 急性期の 1-5×10<sup>4</sup> の末梢血 B 細胞に一個の細胞が EBV に感染しているとされ, 一方 EBV 既感染者では 1×10<sup>6</sup> B 細胞以下であると報告される<sup>15)</sup>。EBV 感染細胞において最も多く発現が認められる EBV-encoded small RNA (EBER)-1 mRNA の in situ hybridization (ISH) 法は現在, 病理組織標本やサイトスピン標本を使用し鋭敏かつ特異的に EBV 感染細胞を解析可能な方法として頻用されている。EBER-1 ISH 法で EBV 既感染者で解析すると T 細胞, non-T 細胞とも感度以下 (1×10<sup>5</sup> 細胞に 1 個以下) であるのに対し, 急性期の IM では 5×10<sup>3</sup> 個の B 細胞に 1 個以上の細胞が EBER-1 mRNA 陽性で (図 1 A), EBV 感染細胞の比率は IM 急性期では B リンパ球の 10% まで達する症例も存在する。さらに一部の症例では T 細胞にも少ないながら EBER-1 陽性細胞を認めてい

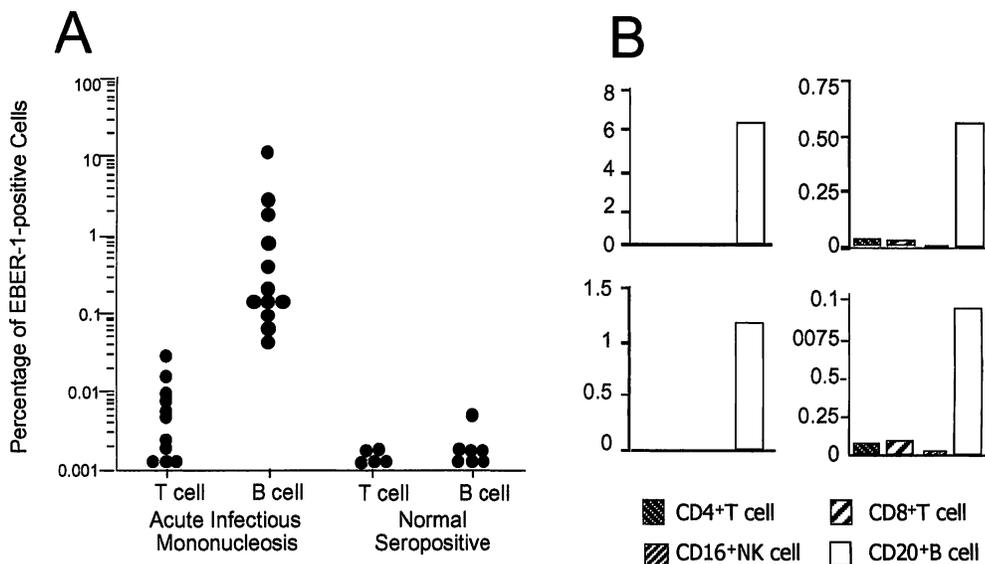


図 1 IM における EBV 感染細胞分画の解析

- A : IM および EBV 既感染成人から分離したリンパ球をエロゼット法にて T 細胞と non-T 細胞に分離後, EBER-1 ISH 法にて EBV 感染細胞比率を検討した。  
 B : IM リンパ球を cell sorting 法にて CD 4+, CD 8+T 細胞, CD 16+NK 細胞あるいは CD 20+B 細胞に分離し, 同様に EBV 感染細胞比率を検討した。

る (図 1 B)<sup>16)</sup>。さらにこのことから鋭敏な方法を用いると B 細胞への EBV 感染比率は従来考えられていたより多いことが示唆される。B 細胞における EBV 感染 B 細胞は免疫学的に正常なヒトでは特異的 CTL により制御され, EBV 感染細胞比率は相対的にも絶対的にも経過とともに対数的に減少し, 発症後 2-3 か月後には EBER-1 ISH では正常と同様の EBER-1 ISH の感度以下まで減少する。

## 2. EBV 関連血液疾患における EBV 感染細胞比率の相違

IM は扁桃種大による呼吸障害や脾臓破裂等の合併症がなければ, 通常, 特に治療を必要とせず自然経過で治癒する。しかし稀に急性の EBV 初感染に伴い, 遷延性発熱, 著明な肝脾腫脹, 汎血球減少, 血管内皮傷害を伴う凝固系異常, 中枢疾患系傷害を呈する例が存在する<sup>9)</sup>。このような症例の骨髄やリンパ組織において血球貪食細胞 (Histiocytic phagocytosis) が観察され, 臨床的に EBV-HLH と診断される。HLH のなかで原発性と考えられる家族性血球貪食性リンパ組織球症 (Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL) はさらに非常に稀で, 二次性 HLH の中で EBV によるものがかなりの部分を占める。ま

た, IM 様の症状が慢性的に断続あるいは持続して認められる CAEBV においても, EBV 感染の異常な感染状態が病態への関与が示唆されている<sup>10,11)</sup>。これらの異なる臨床病態を呈する EBV 関連疾患での EBV 感染細胞のリンパ球における比率を EBER-1 ISH 法にて比較検討すると, IM と比較し EBV-HLH, CAEBV とも有意に EBV 感染細胞比率の著明な増加が認められる (図 2)。これらの結果は近年開発された EBV 定量的 PCR 法による解析結果と一致する<sup>12)</sup>。異常な EBV 感染と考えられる EBV-HLH, CAEBV においては IM と比較し多くのリンパ球が EBV に感染することが病態と強く関連すると思われる。

## 3. EBV-HLH における CD 8+ T 細胞に優位な EBV 感染

EBV 初感染に引き起こされる通常の IM では無治療にて自然緩解するのは EBV 感染 B 細胞が EBV 特異的 CTL によりコントロールされ, またこれら増殖した CTL もアポトーシスにより除去される<sup>17)</sup>という免疫制御機構が働くためと考えられる。一方 IM と同様 EBV 急性感染時に発症する EBV-HLH は, 予後良好な IM と比較し, 臨床的重症度や予後の観点から

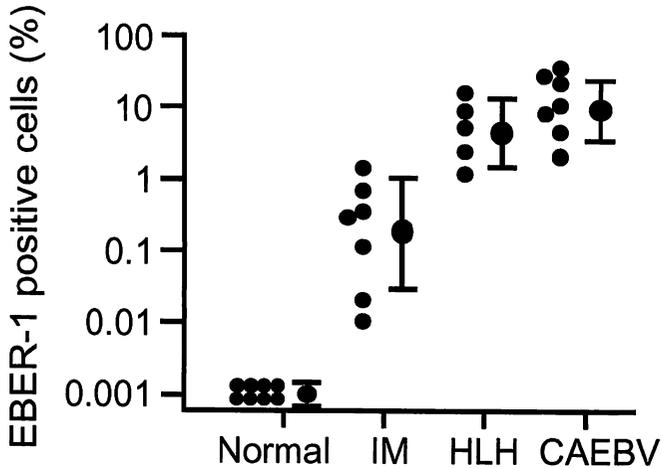


図2 EBV関連血液疾患におけるEBV感染細胞の比率

IM, EBV-HLH, CAEBV から分離したリンパ球におけるEBER-1 mRNA発現をin situ hybridization (ISH) 法にて解析した。IMにおいてはEBV感染細胞比率の増加が認められるが、HLH, CAEBVでは更に高い頻度でEBV感染細胞が検出された。

顕かに異なる。EBV-HLHでは高熱、著明な肝機能障害、汎血球減少、血管内皮傷害、中枢神経系異常、骨髄や二次リンパ組織における血球貪食を伴う組織球の増加が認められ、発症早期から積極的治療なしでは予後の改善は認められない<sup>9)</sup>。二次性HLHはEBV以外のウイルス、細菌感染や悪性リンパ種など悪性疾患、自己免疫性疾患の重症な時期に合併することが示されるが、EBVによるものは特に東洋人では高率でかつかなり激症である。全身の組織傷害は活性化T細胞やマクロファージから産生放出される多くのサイトカインが関与する。特にEBV-HLHの急性期でのInterferon- $\gamma$ やTNF- $\alpha$ の著増はその病態との関連が指摘される<sup>9,18)</sup>。

EBV感染標的細胞の観点からもIMとEBV-HLHの相違が指摘されている。前述したようにIMにおいてはBリンパ球優位のEBV感染が認められるのに対し、EBV-HLHにおいてはT細胞へのEBV感染が高率に認められることが報告される<sup>9,19)</sup>。T細胞におけるEBV感染は病理組織における免疫組織学的染色とEBER-1 ISH法の組み合わせの解析から示された。KawaguchiらはEBV-HLH組織標本においてEBV genomeをTCR $\beta$ 陽性CD45RO陽性細胞に証明し<sup>19)</sup>、その後の同様な方法を用いた複数の報告においてもEBV感染している細胞は活性化T細胞であることが確認されている<sup>20,21)</sup>。我々はさらにEBV-HLH末梢血リンパ球をcell sorting法を用いCD4陽

性、CD8陽性T細胞、CD16陽性NK細胞あるいはCD20陽性B細胞の4細胞分画に分離し、EBER-1 ISHにて各細胞群におけるEBV感染細胞の頻度を解析した<sup>22)</sup>。図3にその典型的解析例の結果を提示するが、あきらかにCD8<sup>+</sup>T細胞においてEBV感染比率が高い。典型的EBV-HLH5例の同様の解析から、CD8<sup>+</sup>T細胞への優位なEBV感染は特徴的であった(図4, 上段)。CD4<sup>+</sup>T細胞やCD16<sup>+</sup>NK細胞へのEBV感染も認められるが、顕かにCD8<sup>+</sup>T細胞と比較するとその感染頻度は低い。さらにIMと比較し対照的であったのはB細胞への感染比率が低いことであった<sup>22)</sup>。

EBV感染細胞分画が解析された文献報告18例<sup>16,19,22-30)</sup>ではEBV感染が検出されるのはCD8<sup>+</sup>T細胞13例、CD4<sup>+</sup>T細胞2例、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T細胞両方2例、CD56<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>NK細胞1例であり、EBV-HLHにおけるEBVの標的細胞がCD8<sup>+</sup>T細胞が優位であることは明白かと思われる(表2)。

IMが非常によい予後を示すのに対し、EBV-HLHはサイトカインストームと称されるサイトカインの過剰産生とマクロファージの活性化ともない急性期の高い致死率と示すことが対照的である。EBV-HLHの病態がEBVの感染したT細胞のモノクローナルあるいはオリゴクローナル増殖とそれに伴う組織球の活性化が一次的な病因であるとの観点から、近年ではサイトカイン除去を目的とした血漿交換、交換輸血や

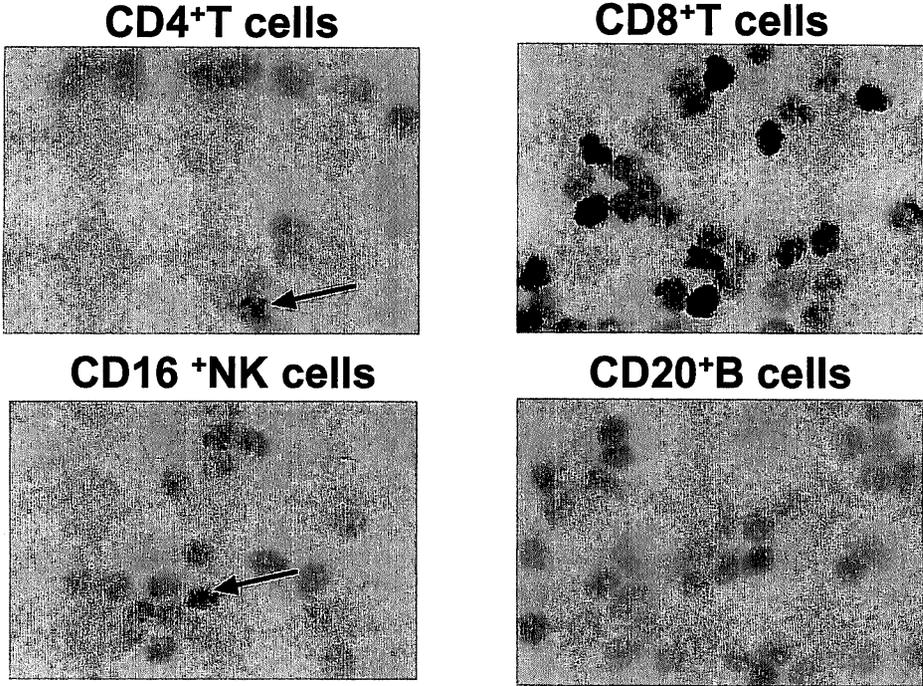


図 3 EBV-HLH における EBV 感染細胞の解析例

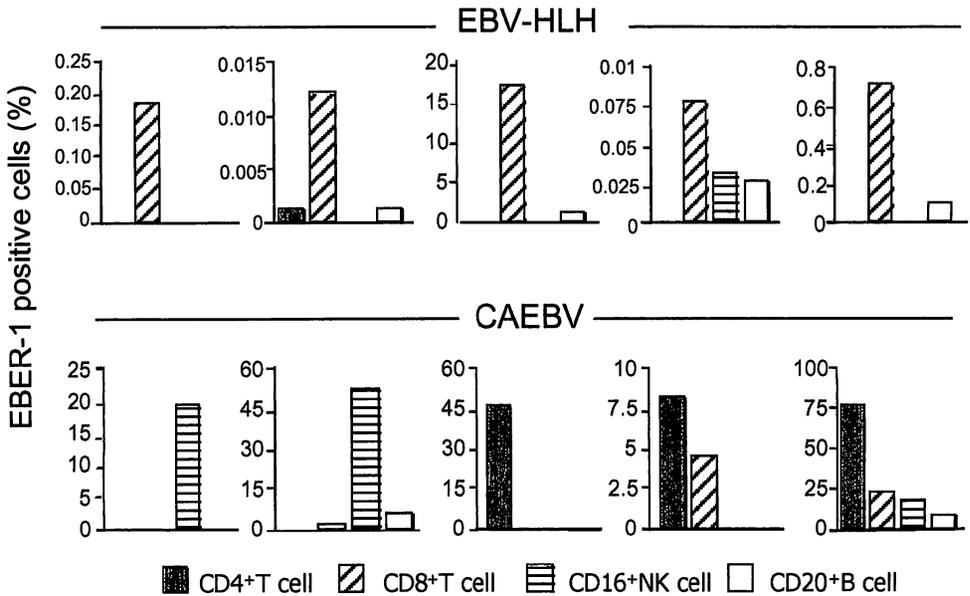


図 4 EBV-HLH および CAEBV における EBV 感染細胞比率

ステロイド大量療法に加え, cyclosporin A や VP-16 による免疫抑制療法による集中治療が導入され, 予後の改善が報告される<sup>31)</sup>. このような治療により緩解治癒した症例において EBV 感染細胞比率は対数的に減少が認められるが, 死亡症例では EBV 感染細胞比率

の再上昇が認められ (図 5), EBV 感染比率は HLH においては臨床病態を強く反映すると考えられる. HLH の活動性の指標として ferritin, soluble IL-2 R, LDH やサイトカイン濃度に加え, EBV ウイルス量の経時的解析も EBV-HLH の疾患活動性指標の一

表 2 EBV-HLH における EBV 感染細胞の報告例

年齢/性	人種	EBV 感染細胞	予後	報告文献
13/F	日本人	CD 45 RO+ TCR $\beta$ +	死亡 (20 mo)	19)
5/M	日本人	CD 45 RO+ TCR $\beta$ +	死亡 (1 mo)	19)
1/M	日本人	CD 45 RO+ TCR $\beta$ +	死亡 (3 mo)	19)
2/M	日本人	CD 8+	死亡 (37 d)	23)
1/M	日本人	CD 8+	死亡 (3 d)	24)
1/F	日本人	CD 4+ & CD 8+	生存 (15 mo)	25)
3/F	中国人	CD 8+	死亡 (11 d)	26)
24/M	ベトナム人	CD 56+ CD 3-	死亡 (1 mo)	27)
7/F	NS	CD 8+	死亡 (1 y)	28)
20 mo/F	NS	CD 45 RO+, CD 3+	死亡 (25 d)	29)
27 mo/M	メキシコ人	CD 8+	死亡 (5 d)	30)
37/M	白人	CD 4+	死亡 (14 d)	30)
17/M	メキシコ人	CD 8+	死亡 (10 mo)	30)
23/M	アジア人	CD 4+ & CD 8+	死亡 (6 w)	30)
22/F	メキシコ人	CD 4+	不明	30)
1/M	日本人	CD 8+	生存 (>3 y)	22)
5/F	日本人	CD 8+	死亡 (3 mo)	22)
2/F	日本人	CD 8+	生存 (>1 y)	22)
1/M	日本人	CD 8+	生存 (>1 y)	22)
2/F	日本人	CD 8+	生存 (4 mo)	16)
6/F	日本人	CD 8+	生存 (1 y)	学会報告

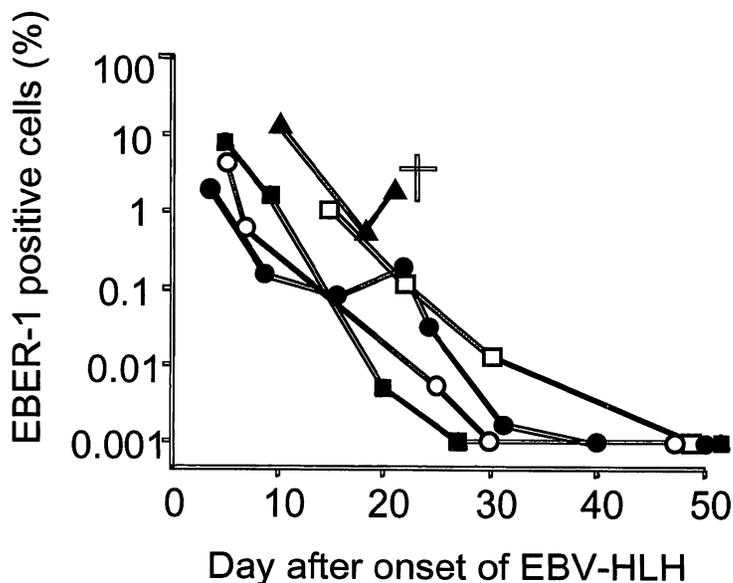


図 5 EBV-HLH における EBV 感染細胞比率の経時的変化

つと考えられる。免疫抑制療法を含めた集中治療により治癒した症例では発症初期に認められた EBV 陽性 CD 8+ T 細胞は治癒後には検出されず、通常 IM に認められると同様、B 細胞のみに僅かに検出されること

から、初期の B 細胞への感染の遅延が EBV-HLH の臨床症状の重症化と関連する可能性が示唆される。

急性 EBV 感染に伴い致死経過を示す遺伝性疾患として家族性血球貪食性リンパ組織球症 (Familial

hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL) と X 連鎖性リンパ球増殖症候群 (X-linked lymphoproliferative syndrome, XLP) が知られる。最近 FHL では perforin 遺伝子変異<sup>32)</sup>, XLP では SAP/SH2 D1A 変異<sup>33)</sup>が原因遺伝子であることが報告される。両疾患とも EBV 感染が発症の引き金となることが多く、EBV-HLH とほぼ同様の臨床症状や検査結果を示すことから、家族歴が存在せず孤発性の場合には FHL, XLP を EBV-HLH から区別することは臨床的には困難である。FHL, XLP における EBV 感染標的細胞はともに B 細胞であることが示唆されているが、遺伝子異常が明らかとなった現時点での感染細胞の詳細な解析はなく、興味を持たれる。

#### 4. CAEBV での EBV 感染標的細胞

CAEBV は Straus や Rickinson により提唱された疾患概念であり、長期にわたる発熱、肝脾腫、リンパ節腫脹、肝機能異常など IM 様の臨床所見の反復出現、EBV 関連抗体の異常高値と特徴とする<sup>10,11)</sup>。CAEBV は欧米より顕かに西アジアでの発生率が高く、骨髄、皮膚、中枢神経、循環器系等種々の臓器傷害を合併し、これらの臓器における EBV 感染細胞の浸潤が観察される。リンパ球や血清から容易に EBV が検出され、予後の観点からも多臓器不全や悪性リンパ種合併により高い致死率を呈することからリンパ増殖性疾患としての性格が強い。CAEBV では EBV は基本的に T 細胞あるいは NK 細胞表面形質をもつ細胞に検出される。これら EBV 感染 T/NK 細胞のモノクローナルあるいはオリゴクローナルな増殖、多臓器への浸潤が CAEBV の基本的病態と考えられ、この点から欧米では慢性の EBV 感染 T 細胞あるいは NK 細胞性増殖性疾患と表現されていることも多い。

EBV 感染細胞の詳細が示されている症例報告をまとめると CAEBV は二つのグループに分類されると考えられる。EBV が主に T 細胞に感染するタイプと、主に CD 56<sup>+</sup> あるいは CD 16<sup>+</sup> NK 細胞に EBV 感染が確認されるタイプが存在する。Kimura ら<sup>34)</sup>は日本人 CAEBV 30 症例を解析し 16 例は T 細胞に、12 例は NK 細胞に感染していると報告し、これらの両タイプには臨床的かつウイルス的相違が認められ、T 細胞感染タイプは EBV 関連抗体値が高い傾向があり、一方 NK 細胞感染タイプは蚊刺過敏症を合併し血清 IgE の高値が認められる。両タイプとも EBV ウイルス量は定量的 PCR 法にて明らかな高値を呈する

が、T 細胞感染タイプに早期死亡の傾向が強い。

EBV-HLH においては CD 8<sup>+</sup> T 細胞優位な EBV 感染が認められるのに対し、T 細胞タイプ CAEBV では感染標的 T 細胞分画は CD 4<sup>+</sup> T 細胞が主体である症例が多いと考えられる。著者らが EBV-HLH と同様の方法で解析した結果、5 例の CAEBV のうち 3 例が T 細胞感染タイプ、2 例が NK 細胞感染タイプであり、5 例の CAEBV 全て主な感染細胞分画は CD 4<sup>+</sup> T 細胞であった (図 4, 下段)。CD 8<sup>+</sup> T 細胞感染例の CAEBV も報告されるが、論文や症例報告から感染細胞分画の解析がなされている CAEBV 12 例の T 細胞感染タイプでは CD 4<sup>+</sup> T 細胞感染例が 8 例と優位であった (表 3)<sup>16,35-46)</sup>。さらに今回の解析から、CAEBV における EBV 感染細胞は CD 4<sup>+</sup> T 細胞や NK 細胞が主体であるが、これらに加え複数の細胞分画に及んでいることが判明している。解析した 5 症例のうち、3 症例にて複数のリンパ球分画にて EBV 感染を確認された (図 4, 下段)。また、CAEBV では臨床症状の変化を伴い、複数のリンパ球分画への感染の拡大が認められるようである。T 細胞感染タイプの 1 例で発症初期では CD 4<sup>+</sup> T 細胞が感染の主体であったが、悪性リンパ種合併後 CD 8<sup>+</sup> T 細胞に感染が確認され、NK 細胞感染タイプの 1 症例では発熱、肝脾腫、脂肪織炎の出現時期に NK 細胞に加え CD 4<sup>+</sup> T 細胞にも感染の拡大が観察されている。CAEBV の経過中に血球貪食症候群を合併した 1 例では全てリンパ球分画で EBV 感染が認められ、血球貪食症候群の発症への CD 8<sup>+</sup> T 細胞への感染拡大の関与が示唆されている。

#### IV. EBV 感染細胞と病態との関連

上述したように、急性の EBV-HLH と慢性に経過する CAEBV の二つの EBV 関連リンパ増殖性疾患における種々の相違は顕かである。基本的には通常健康人での EBV 感染では観察されない B 細胞以外のリンパ球への EBV 感染がこれらの疾患に共通する点であるが、EBV 感染の標的細胞は顕かに異なる。この相違が二つの EBV 関連疾患の臨床症状や検査成績、重症度や予後、治療に対する反応性、合併症等と直接影響していると考えられる。これらの相違は EBV 感染が認められるリンパ球分画、CD 4<sup>+</sup> T、CD 8<sup>+</sup> T、CD 16<sup>+</sup> NK 細胞の元々が持つ細胞機能がそれぞれの病態に反映されている可能性が強い。Memory/effector CD 8<sup>+</sup> T 細胞は perforin, granzyme など細胞

表 3 CAEBV におけるウイルス感染細胞の報告例

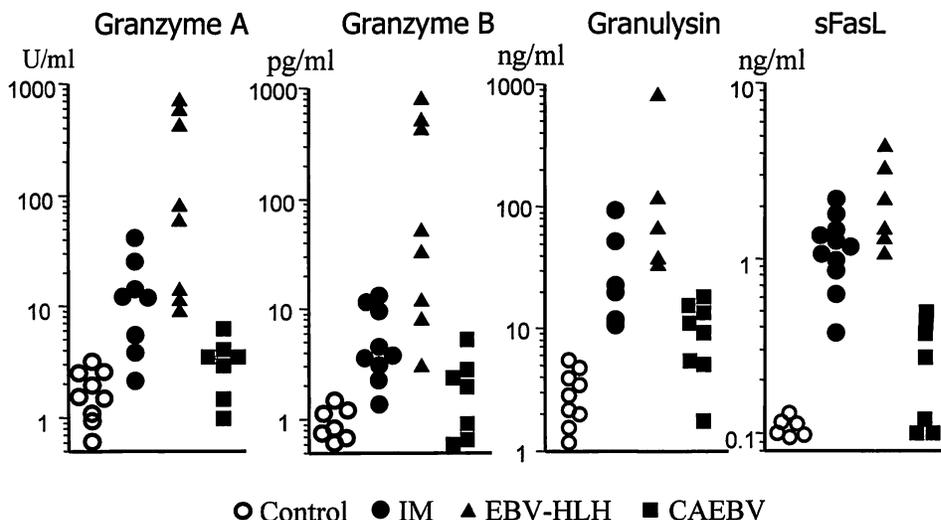
年齢/性	人種	EBV 感染細胞	予後	報告文献
2/M	日本人	CD 4+, HLA-DR+	NS	35)
16/F	日本人	CD 45 RO+	生存 (>10 y)	36)
2/M	日本人	CD 4+, HLA-DR+	死亡 (28 d)	37)
2/M	日本人	CD 4+, HLA-DR+	死亡	38)
2/F	日本人	CD 4+, >CD 20+B	生存 (>6 y)	22, 39)
46/F	日本人	CD 4+T	死亡	22)
11/M	日本人	CD 4+CD 45 RO+	死亡 (2 y 4 mo)	39)
13/F	日本人	CD 45 RO+TCR $\beta$ +	死亡 (1 y 8 mo)	19)
2?M	NS	CD 4+HLA-DR+	死亡 (18 d)	40)
3?F	NS	CD 4+HLA-DR+	死亡 (数日)	40)
55/M	NS	CD 45 RO+	死亡 (数カ月)	40)
10/F	NS	CD 4+HLA-DR+	死亡	40)
28/F	NS	CD 3+CD 45 RO+CD 43+	NS	41)
6/F	日本人	CD 16+NK>CD 20+B	生存 (>6 y)	22)
3/M	日本人	CD 16+NK	生存 (. 10 y)	22)
12/F	日本人	CD 56+	死亡	43)
23/F	日本人	CD 56+	死亡	43)
3/F	日本人	CD 16+, 56+	死亡	44)
5/F	日本人	CD 16+, 56+	NS	44)
1/M	日本人	CD 16+, 56+	NS	44)
7/M	日本人	CD 56+, CD 3-	生存	45)
48/F	日本人	CD 16+, CD 56+	死亡 (2.5 y)	46)

傷害性蛋白を有し、HLA class I 拘束性細胞傷害性リンパ球として機能するのに対し、CD 4<sup>+</sup> T 細胞は B 細胞分化のヘルパー機能や免疫調節機能を呈する。NK 細胞は CD 8<sup>+</sup> T 細胞同様ウイルス感染細胞や腫瘍細胞に対する細胞障害機能を発揮するが HLA class I 非拘束性である。EBV-HLH の急性期の CD 8<sup>+</sup> T 細胞と同様、活性化された NK 細胞による過剰な細胞傷害による HLH が CAEBV の NK タイプや NK 細胞性白血病・リンパ腫ではしばしば合併する。

B 細胞に EBV が感染したときと同様に、T 細胞や NK 細胞に EBV 感染が認められる場合も細胞の活性化と増殖がおきるのみならず、サイトカイン産性放出が認められると思われる。このことが EBV-HLH や CAEBV の病態と関連すると思われる。事実、EBV-HLH では活性化単球・マクロファージより産性される TNF- $\alpha$  の増加のみならず T 細胞由来と考えられる IFN- $\gamma$  の血清中異常高値が報告される。さらに T 細胞株への EBV 導入による T 細胞からのサイトカイン放出とそれに引き続くマクロファージの活性化、貪食の増強が in vitro 実験系で示されている<sup>47)</sup>。

EBV-HLH にて EBV 感染細胞の主体である CD 8<sup>+</sup> T 細胞は Fas/Fas ligand システム<sup>48)</sup>と perforin/granzyme システムといったの二つの重要な細胞傷害性機構の担い手でもある。これらのシステムは自己反応性 T 細胞やウイルス感染細胞の除去に重要な役割を示す。事実、これらのシステムの関与する遺伝子の変異による機能的破綻はそれぞれ自己免疫リンパ球増殖症候群 (autoimmune lymphoproliferative syndrome, ALPS)<sup>48)</sup>や FHL といった疾患に至り、両疾患とも EBV 感染にて HLH が誘起される。一方、これら二つのシステムの EBV 感染による非特異的な過剰反応は細胞貪食を伴うマクロファージ活性化に加え、不要な組織障害が誘起される。EBV-HLH の急性期血清では可溶性 Fas ligand, granzyme-A, -B の著明な上昇が認められる (図 6) ことは生体内での過剰な細胞傷害反応が存在することを示唆する。

IM 急性期では EBV に感染した B 細胞に対する特異的傷害性反応として著しい活性化 CD 8<sup>+</sup> T 細胞の増加が認められるが、これら活性化 CD 8<sup>+</sup> T 細胞は抗アポトーシス作用を有する Bcl-2 蛋白発現の低下を伴い、生理的アポトーシス細胞死に容易に陥る<sup>49)</sup>。



○ Control ● IM ▲ EBV-HLH ■ CAEBV  
 図 6 EBV 関連疾患における可溶性細胞傷害蛋白の血中濃度

EBV は Bcl-2 と相同性を持つ BHRF-1 遺伝子を持ち、細胞死を抑制することが報告される<sup>50)</sup>。T 細胞や NK 細胞に EBV 感染した場合でもこのウイルス由来 Bcl-2 の作用のため細胞死が抑制され EBV 感染細胞が生き延びることで想定される。

正常な人における EBV 感染の急性期での B 細胞への感染は EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞機能の確立に重要な役割を演じる。EBV 感染初期の B 細胞は EBV 関連潜伏遺伝子 LMP-1, -2 A, -2 B, EBNA 1-6 全てを発現する (latency III) ため、これら潜伏遺伝子蛋白が CTL の標的となる<sup>1,15)</sup>。EBV-HLH や CAEBV においては B 細胞への EBV 感染ウイルス量が少なく、感染細胞が T 細胞や NK 細胞が主体であり、EBV 関連潜伏遺伝子発現が抑制されている (latency II) ことが特異的 CTL の誘導が弱く CTL 機能が十分に発揮されない一因と考えられる。EBV 特異的 CTL の機構的欠如は EBV-HLH や CAEBV の発症に関連がある可能性がある。細胞傷害性機能に重要な perforin の欠如から発症する FHL は臨床上市症の EBV-HLH として発症することが多い。また EBV 感染により致死経過を呈する XLP では SAP/SH 2 D 1 A 遺伝子変異による 2 B 4 抗原を介した NK 細胞傷害性の欠如が報告される<sup>51)</sup>。

通常健康人では EBV は B 細胞上に発現される CD 21 抗原を介し感染が成立することは周知の事実であるが、EBV-HLH や CAEBV にウイルス感染標的細胞である CD 4<sup>+</sup>, CD 8<sup>+</sup> T 細胞や NK 細胞への詳細な感染成立機構については不明のままである。T

細胞での CD 21 mRNA 発現は報告される<sup>52)</sup>ものの CD 21 抗原発現は通常の末梢血 T 細胞や NK 細胞には認められない。近年 HLA-class II 抗原が B 細胞における EBV 感染の co-receptor として重要であることが報告される。HLA-DR 抗原は活性化された T 細胞や NK 細胞に発現誘導され、また EBV 感染が成立した細胞では HLA-DR 抗原発現の増強が頭かであることから、活性化された T 細胞や NK 細胞は EBV 感染しやすい状態であることが推測される。B 細胞と異なる T 細胞や NK 細胞に特異的 EBV レセプターが存在するのか、あるいは異なる機序で感染が成立するのかは今後の解析が待たれる。

## V. 終わりに

EBV 関連血液疾患の病態は一様ではなく、その多様性は感染細胞からも頭かである。EBV-HLH や CAEBV の基本病態は CD 4<sup>+</sup>, CD 8<sup>+</sup> T 細胞や NK 細胞への通常では認められない EBV 感染の成立と感染細胞の増殖と考えられる。この点から急性あるいは慢性の EBV 関連 T 細胞性または NK 細胞性リンパ増殖疾患と称することも可能である。近年の発症早期からの集中治療により EBV-HLH の予後の改善はあるものの、最激症型の HLH や CAEBV における幹細胞移植を含めた治療は未だ予後を格段と向上させるところまでは達していない。今後これら疾患の病態の詳細な把握と EBV 感染細胞に対する効率的な CTL 機能の誘導をも含めた治療法の確立が必要と考えられる。

## 文 献

- 1) Cohen, J.I. : Epstein-Barr virus infection. *N. Engl. J. Med.* 343, 481~492, 2000.
- 2) Faulner, G.C., et al. : X-linked agammaglobulinemia patients are not infected with Epstein-Barr virus : implications for the biology of the virus. *J. Virol.*, 73, 1555~1564, 1999.
- 3) Epstein, M.A., et al. : Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet.* 1, 702~703, 1964.
- 4) Weiss LM, et al. : Detection of Epstein-Barr virus genome in Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 320, 502~506, 1989.
- 5) Jones, J.F., et al. : T-cell lymphoma containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infection. *N. Engl. J. Med.* 318, 733~736, 1988.
- 6) Young, L.S., et al. : Epstein-Barr virus gene expression in nasopharyngeal carcinoma. *J. Gen. Virol.* 69 : 1051~1065, 1988.
- 7) Imai, S., et al. : Gastric carcinoma : monoclonal epithelial malignant cells expressing Epstein-Barr virus latent infection protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 9131~9135, 1994.
- 8) Kanavaros, P., et al. : Nasal T lymphoma : A clinicopathologic entity associated with peculiar phenotype and Epstein-Barr virus. *Blood.* 81 : 2688~2695, 1993.
- 9) Imashuku, S., et al. : Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J. Pediatr.* 130 : 352~357, 1997.
- 10) Straus et al. : The chronic mononucleosis syndrome. *J. Inf. Dis.* 157 : 405~412 1988.
- 11) Rickinson, et al. : Chronic, symptomatic Epstein-Barr virus infection. *Immunol. Today* 7 : 12~14, 1986.
- 12) Kimura, H. et al. : Quantitative analysis of Epstein-Barr virus load by using real-time PCR assay. *J. Clin. Microbiol.* 37 : 132~136, 1999.
- 13) Callan, M.F.C., et al. : Large clonal expansion of CD 8<sup>+</sup> T cells in acute infectious mononucleosis. *Nat. Med.* 2 : 906~911, 1996.
- 14) Rickinson, A.E., et al. : Cytotoxic T lymphocyte responses to Epstein-Barr virus. *Curr. Opin. Immunol.* 8 : 492~497, 1996.
- 15) Straus, S.E., et al. : Epstein-Barr virus infections : biology, pathogenesis, and management. *Ann. Intern. Med.* 118, 45~58, 1993.
- 16) Kasahara, Y., Yachie, A. : Cell-type specific EBV infection in EBV-related HLH and CAEBV. *Crit. Rev. Hematol. Oncol.* 2002.
- 17) Uehara, T., et al. : Apoptotic cell death in primed CD 45 RO<sup>+</sup> T lymphocytes in Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis. *Blood.* 60 : 453~460, 1992.
- 18) Imashuku, S., et al. : Hemophagocytic lymphohistiocytosis, interferon-gammaemia and Epstein-Barr virus involvement. *Brit. J. Haematol.* 88 : 656~658, 1994.
- 19) Kawaguchi, H., et al. : Epstein-Barr virus-infected T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J. Clin. Invest.* 92, 1444~1450, 1993.
- 20) Kikuta H, et al. : Fatal Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *Blood* 82 : 3259~3264, 1993.
- 21) Su, I.J., et al. : Hemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated T-lymphoproliferative disorders : disease spectrum, pathogenesis, and management. *Leuk Lymphoma.* 19 : 401~406, 1995.
- 22) Kasahara, Y., et al. : Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Blood* 98 : 1882~1888, 2001.
- 23) Mori, M., et al. : Monoclonal proliferation of T cells containing Epstein-Barr virus in fatal

- mononucleosis. *N. Eng. J. Med.* 327, 581, 1992.
- 24) Tazawa, Y, et al. : A case of fatal infectious mononucleosis presenting with fulminant hepatic failure associated with an extensive CD 8-positive lymphocyte infiltration in the liver. *Hum. Pathol.* 24 : 1135~1139, 1993.
- 25) Noma, T., et al. : Monoclonal proliferation of Epstein-Barr virus-infected T-cells in a patient with virus-associated hemophagocytic syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 153 : 734~738, 1994.
- 26) Chan, L.C., et al. : Detection of Epstein-Barr virus in malignant proliferation of peripheral blood CD 3<sup>+</sup> CD 8<sup>+</sup> T cells. *Leukemia.* 6 : 952~956, 1992.
- 27) Dolezal, M.V., et al. : Virus-associated hemophagocytic syndrome characterized by clonal Epstein-Barr virus genome. *Am. J. Clin. Pathol.* 103 : 189~194, 1995.
- 28) Gallard, F., et al. : Primary Epstein-Barr virus infection with clonal T-cell lymphoproliferation. *Am. J. Clin. Pathol.* 97, 189~194, 1992.
- 29) Craig, M.V., et al. : T-cell lymphoma and virus-associated hemophagocytic syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 97 : 189~194, 1992.
- 30) Quinatalia-Martinaz, L., et al. : Fulminant EBV<sup>+</sup> T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection : distinct clinicopathologic syndrome. *Blood* 96 : 443~451, 2000.
- 31) Imashuku, S., et al. : Effective control of Epstein-Barr virus related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Blood* 93 : 1869~1874, 1999.
- 32) Stepp, S.E., et al. : Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science.* 286, 1957~1959, 1999.
- 33) Arico, M., et al. : Hemophagocytic lymphohistiocytosis due to germ line mutations in SHD 21 A, the X-linked lymphoproliferative disease gene. *Blood* 97 : 1131~1133, 2001.
- 34) Kimura, H., et al. : Clinical and virologic characteristic of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood* 98 : 230~236, 2001.
- 35) Kikuta, H., et al. : Epstein-Barr virus genome positive T lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection with Kawasaki-like disease. *Nature.* 333 : 455~457, 1988.
- 36) Sugiyama, M., et al. : A case of Epstein-Barr infection with exophthalmos and ocular muscle swelling. *Acta. Paediatr. Jap.* 39, 694~697, 1997.
- 37) Ishihara, S., et al. : Clonal T-cell lymphoproliferation containing Epstein-Barr (EB) virus DNA in a patient with chronic active EB virus infection. *Jpn. J. Cancer Res.* 80 : 99~101, 1989.
- 38) Tanaka, Y., et al. : Angiocentric immunoproliferative lesion associated with chronic active Epstein-Barr virus infection in an 11-year-old boy. Clonotrophic proliferation of Epstein-Barr virus-bearing CD 4<sup>+</sup> T lymphocytes. *Am. J. Sur. Pathol.* 18 : 623~631, 1994.
- 39) Kanegane, H., et al. : A syndrome of peripheral blood T cell infection with Epstein-Barr virus (EBV) followed by EBV-positive T-cell lymphoma. *Blood* 91 : 2085~2091, 1998.
- 40) Jones, J.F., et al. : T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. *N. Engl. J. Med.* 318 : 733~741, 1988.
- 41) Hauptmann, S., et al. : Fatal atypical T-cell proliferation associated with Epstein-Barr virus infection. *Br. J. Haematology* 112 : 377~380, 2001.
- 42) Kanegane, H., et al. : Chronic persistent Epstein-Barr virus infection of natural killer cells and B cells associated with granular lymphocytes expansion. *Br. J. Haematol.* 95 : 116~122, 1996.
- 43) Ohshima, K., et al. : Clinicopathological study of severe chronic active Epstein-Barr virus infection that developed in association with lymphoproliferative disorder and/or hemophagocytic syndrome. *Pathol. Int.* 48 : 934~943, 1998.

- 44) Tuge, T., et al. : Characterization of Epstein-Barr virus (EBV) -carrying natural killer (NK) cell proliferation with severe mosquito allergy : establishment of an IL-2-dependent NK-like cell line. *Clin. Exp. Immunol.* 115 : 365~392, 1999.
- 45) Okamura, T., et al. : Blood stem transplantation for chronic active Epstein-Barr virus with lymphoproliferation. *Lancet.* 356 : 223~224, 2000.
- 46) Shimodaira, S., et al. : The detection of clonal proliferation in granular lymphocyte-proliferative disorders of natural killer cell lineage. *Br. J. Haematology* 90 : 578~584, 1999.
- 47) Lay, J.G., et al. : Upregulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J. Clin. Invest.* 100 : 1969~1979, 1997.
- 48) Nagara, S. : Apoptosis by death factor. *Cell* 88, 355~359, 1997.
- 49) Tamaru, Y., et al. : Absence of Bcl-2 expression by activated CD 45 RO<sup>+</sup> T lymphocytes in acute infectious mononucleosis supporting susceptibility to programmed cell death. *Blood* 82 : 521~527, 1993.
- 50) Henderson, S., et al. : Epstein-Barr virus-encoded BHRF 1 protein, a viral homologue of Bcl-2, protects human B cells from programmed cell death. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* 90 : 8479~8483, 1993.
- 51) Tangye, S., et al. : Functional requirement for SAP in 2B4-mediated activation of human natural killer cells as revealed by the X-linked lymphoproliferative syndrome. *J. Immunol.* 165 : 2932~2936, 2000.
- 52) Fischer, E., et al. : Expression of CR 2 (the C 3 d/EBV receptor, CD 21) on normal human peripheral blood T lymphocytes. *J. Immunol.* 146 : 865~872, 1991.
- 53) Li, Q., Spriggs, M.K., Kovats, S., et al. : Epstein-Barr virus uses HLA class II as a cofactor for infection for B lymphocytes. *J. Virol.* 71 : 4657~4662, 1997.
- 54) Haan, K.M., et al. : Epstein-Barr virus entry utilizing HLA-DP or HLA-DQ as a coreceptor. *J. Virol.* 74 : 2451~2454, 2000.
-