

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

耳鼻咽喉科免疫アレルギー (2000.12) 18巻4号:35～36.

私と免疫学  
EBウイルスとの出会い

原渕保明

【コラム】「私と免疫学」

## EB ウイルスとの出会い

はら ぶち やす あき  
原 潤 保 明

旭川に戻ってから早くも1年9ヵ月となる。多くの先生は旭川の夏は涼しいと思われているが、旭川は北海道の中でも寒暖の差が厳しく、冬は $-20^{\circ}\text{C}$ 以下、夏は $30^{\circ}\text{C}$ 以上になる日も10日間程度はある。高校、大学時代に旭川で過ごした私は札幌在住の生活が長かったためか、旭川の夏を忘れていたようだ。しかも、北海道の国立大学は冷房の設備は原則的に認められていないようで昨年の夏は堪えた。しかし、今年になって、医局、研究室、そして私の部屋にも何とかエアコンを入れたため、やや快適になった。

今回の本コラムを島根医大の川内秀之教授から受け賜った。といっても文才のない私には、総説や原著ならまだしも、コラムを担当することは大変名誉なことではあるが、苦痛に等しい。締め切り間際になってやっと筆を取っている。何を書こうか迷ったが、忘れられぬ思い出のひとつである EB ウイルスの出会いについて、特に進行鼻壊疽（現在、鼻性 NK/T 細胞リンパ腫）と呼ばれていた疾患と EB ウイルスの関連性を発見した当時のエピソードを混じえて語ろうと思う。

当時（1985年6月）札幌医大耳鼻咽喉科の大学院3年目になった私は、そろそろ本格的に学位のための研究を行おうということで、形浦昭克教授（現札幌鉄道病院副院長）と山中昇助教授（現和歌山医大教授）のご推薦を受けて、北海道大学癌研ウイルス部門大里外誉郎教授（現北海道医療大学教授）の元で扁桃リンパ球における EB ウイルスの感受性について研究することになった。具体的にはフローサイトメトリーでソーティング、分離した種々の扁桃 B 細胞亜群を *in vitro* で EB ウイルスを感染させ、感染した細胞に発現される EBNA を示標に感受性を解析する仕事であった（図1）。ソーティングは札幌医大で行い、ソーティングしたリンパ球を癌研ウイルスに持ち運んで EB ウイルスの感染を行った。EB ウイルスについて殆んど知識がなかった私は、できる限り EB ウイルスに関する文献を集めていた。当時は medline はなく、internet もなかったので、図書館で Index Medix で調べていた。また、癌研の医局には最新雑誌の目次を図書館よりサービスを受けていたので、それに目を通すこ

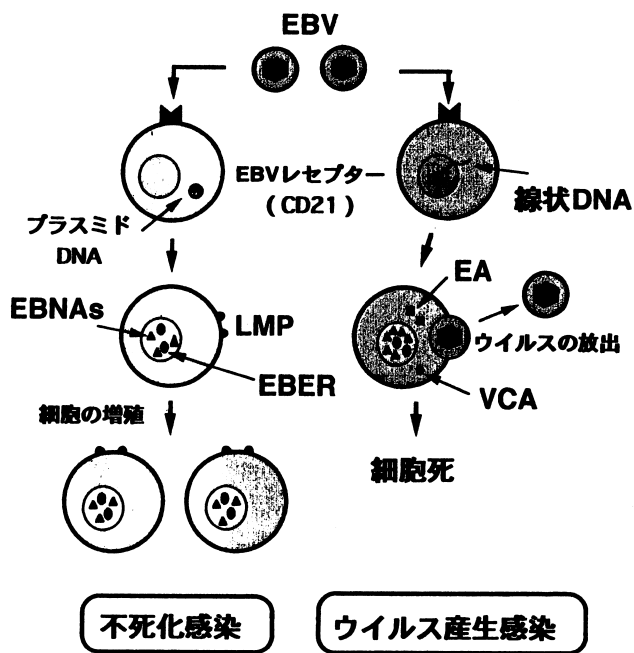


図1 EB ウイルスの感染様式

とによって比較的新しい情報が得られた。

85年は学位の仕事に加えて、翌年に控えた形浦教授の宿題報告の仕事、病巣感染症患者扁桃リンパ球における自己抗体産生の解析も平行して行っていた。それらの仕事が右葉曲折の結果、ある程度軌道にのった翌年の86年春に、N Eng J 誌に“Association of Epstein-Barr virus with lethal midline granuloma”という letter が掲載されているのを発見した。lethal midline granuloma (致死性正中肉芽腫症) は当時、進行性鼻壊疽、多型細網症など多種多様の名称がつけられていた疾患である。本疾患は札幌医大耳鼻咽喉科のメインテーマのひとつで、形浦先生と山中先生が本疾患が T 細胞の表面抗原を有することから本態が T 細胞リンパ腫であることを報告し、鼻性 T 細胞リンパ腫の名称を提唱していた。私もその解析に関わっていたことから、N Eng J の letter に非常に興味をもった。その letter では組織に浸潤している B 細胞に EB ウイルスが感染していると考察していた。当時、

EB ウイルスはB細胞だけに感染すると云われており、伝染性単核症、バーキットリンパ腫、日和見リンパ腫などEB ウイルスとの関連性が指摘されていた疾患は上咽頭癌を除いて全てB細胞増殖良性疾患またはB細胞型リンパ腫であった。もし、進行性鼻壊疽、すなわちT細胞リンパ腫細胞にEB ウイルスが同定されたとすると大発見である。早速本患者から得られた凍結切片を用いてEBNA染色を行った。染色が終了し、たかぶる気持ちを抑えながら蛍光顕微鏡を覗いてみた。私は思わず「やったネ!!」と叫んだ。切片上には核に一致して緑色に淡く光るEBNAと思われる細胞が散見されたのである(図2に示した当時の実験ノートを参照されたい)。翌日、研究の指導を直接受けていた先生に切片を見ていただいたところ、非特異的染色ではないか?というコメントをいただいた(小泉先生ゴメンなさい)。retrospective にみると、当時のEBNA染色はスメアにした細胞を使っており、組織切片での染色は見慣れていなかったことと、陽性コントロールにした上咽頭癌のEBNAに比較してかなり弱い蛍光強度であったかと思う。その後、学位の仕事とか、扁桃研究会シンポジウムの準備が忙しくなり、進行性鼻壊疽とEB ウイルスの関連性については中断された(ここが私の甘さでもあり、悔いるべきところでもある)。

しかし、2年経った1988年初頭に当時癌研ウイルスにいた菊田英明先生(現北大小児科助教授)が、川崎病患者末梢血T細胞にEB ウイルスDNAを見出し、Nature誌に発表した。また、N Eng J誌にEB ウイルスDNAが証明され末梢性T細胞リンパ腫の2例報告がなされた。これらの報告は私のみならず、癌研ウイルスの先生方を再び進行性鼻壊疽とEB ウイルスの解析へと導いた。再度EBNA染色とT細胞表面抗原の二重染色を行い、さ

らにEB ウイルスDNAのin situ hybridizationを行った結果、T細胞表面抗原を有するリンパ腫細胞がEBNA陽性であることの確信を得た。加えて、癌研ウイルスの今井章介先生(現高知医大微生物学教授)にサザンブロット法にて明らかな陽性バンドを証明して頂いて、やっと世にだせるデータが揃い、90年春にLancet誌に掲載されたのである。

現在指導する立場に立ち、当時の情熱と感動を如何に若い先生方に伝えようか奮闘努力している。また、我々臨床医が行う研究は最終的には臨床応用を目標とするものでなければならない。アイデアはひとりひとりの患者を病態を考える習慣を持つことによって生まれ、そのヒントは日常診療の中にたくさん転がっている。一見ネガティブデータであっても、それが新たな発見につながる可能性もある。加えて、病態解明への情熱は患者を何とか治したいという臨床に向けた情熱と通じている。本疾患でお亡くなりになり、検体として使わせていただいた40代女性に中学生になる長男がいた。病理解剖をお願いする際に彼から「解剖に同意します。しかし、母のご遺体は必ず今後の医学の発展に役立たせて下さい」という強い申し出であった。彼との約束は現在のところ病態解明の段階までは達成できそうだが、治療への応用までには至っていない。残された半生を彼との約束を達成できるよう努力したい。

今回のコラムは私事ばかりの紙面となったが、現在研究を行っている、または今後研究を進めようと思っている若い先生方の一助になれば、至上の喜びである。次回の本コラムの担当は、鹿児島大学耳鼻咽喉科の黒野祐一教授にお願いし、ご快諾を受けた。きっとすばらしい記事が掲載されると思う。

(2000年8月14日記)

Date: 1986年4月9日 ( )

No. \_\_\_\_\_

« Midline lethal granuloma  
α EBNA stain »

→ 一部は EBNA<sup>+</sup> cell (+) //  
Dr. Koizumi to consult

図2 実験ノートのあるページ (1986年春)