

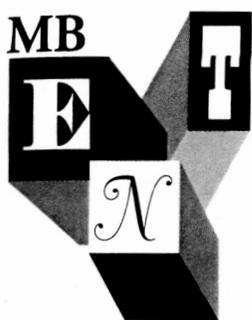
AMCoR

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

ENTONI (2009.03) 99号:49～56.

【耳鼻咽喉科ウイルス感染症】
EBウイルス感染と頭頸部腫瘍

高原 幹, 原湊保明



◆特集・耳鼻咽喉科ウイルス感染症

EB ウイルス感染と頭頸部腫瘍

高原 幹*¹ 原測保明*²

Abstract EB ウイルス(Epstein-Barr virus ; 以下, EBV)は DNA ウイルスであり, ヘルペスウイルス科 γ ヘルペス亜科の human herpes virus IV に分類される. その特徴はヒト B 細胞などに広く常在していながら癌原性を併せ持つことである. EBV 感染の診断法として, 血清でのウイルス抗体価の測定や組織から直接 EBV の遺伝子, 蛋白を証明する方法があるが, 最近では血清のウイルスゲノムを定量化することが可能となり, 診断ならびに臨床経過の評価に有用である. EBV との関連が証明されている耳鼻咽喉科領域の代表的疾患としては, 伝染性単核球症, 血球貪食症候群, 慢性活動性 EBV 感染症, 上咽頭癌, 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫など多様である. 予後が不良である疾患も多く, 今後, EBV 関連疾患としての視点から臨床応用を更に発展させ, 新たな診断技術, 治療法が見いだされることが期待される.

Key words EB ウイルス(Epstein-Barr virus ; EBV), 血清 EBV-DNA 定量 (serum EBV-DNA copy number), 上咽頭癌 (nasopharyngeal carcinoma), 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫 (nasal NK/T-cell lymphoma), 細胞免疫療法 (immunotherapy)

はじめに

EB ウイルス (Epstein-Barr virus ; 以下, EBV) は, 1964 年に Epstein¹⁾らが電子顕微鏡にてバーキットリンパ腫の培養細胞内に発見したヘルペスウイルスのひとつである. その特徴はヒトに広く常在していながら癌原性を併せ持つことである. EBV はヒト B 細胞に親和性を有し, 伝染性単核球症などの良性 B 細胞増殖疾患や, バーキットリンパ腫, 免疫不全に伴う日和見リンパ腫などの B 細胞リンパ腫との深い関連性がいわれていた. その後の研究により, ホジキン病, 上咽頭癌, 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫といった B 細胞以外の起源を有する悪性腫瘍や血球貪食症候群, 慢性活動性 EBV 感染症, 自己免疫疾患などとの関わりが明らかになってきている. 本稿では, EBV の感染様式と診断および EBV との関連が証明されてい

る耳鼻咽喉科領域の代表的疾患について述べる.

EBV の特徴と感染様式

EBV は DNA ウイルスであり, ヘルペスウイルス科 γ ヘルペス亜科の human herpes virus IV に分類される. ウイルス粒子の直径は 120~150 nm であり, そのゲノム分子量は 184 kbp で粒子の中では線状構造をとる. 特徴のひとつは, ヒトに広く常在していることである. EBV の初感染は既感染者の唾液を介して水平感染として起こる. おおよそ 20 歳までに約 80~90% が感染するが, 大部分は不顕性感染である.

EBV の特徴のもうひとつはヒトに対して癌原性を有する癌ウイルスであることである. 現在ヒトに発癌性が証明されているウイルスとしては EBV, ヒト T 細胞性白血病ウイルス, ヒトパピローマウイルスがあるが, その中でも EBV は

*¹ Takahara Miki, 〒 078-8510 北海道旭川市緑が丘東 2 条 1-1-1 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科, (学内) 講師

*² Harabuchi Yasuaki, 同科, 教授

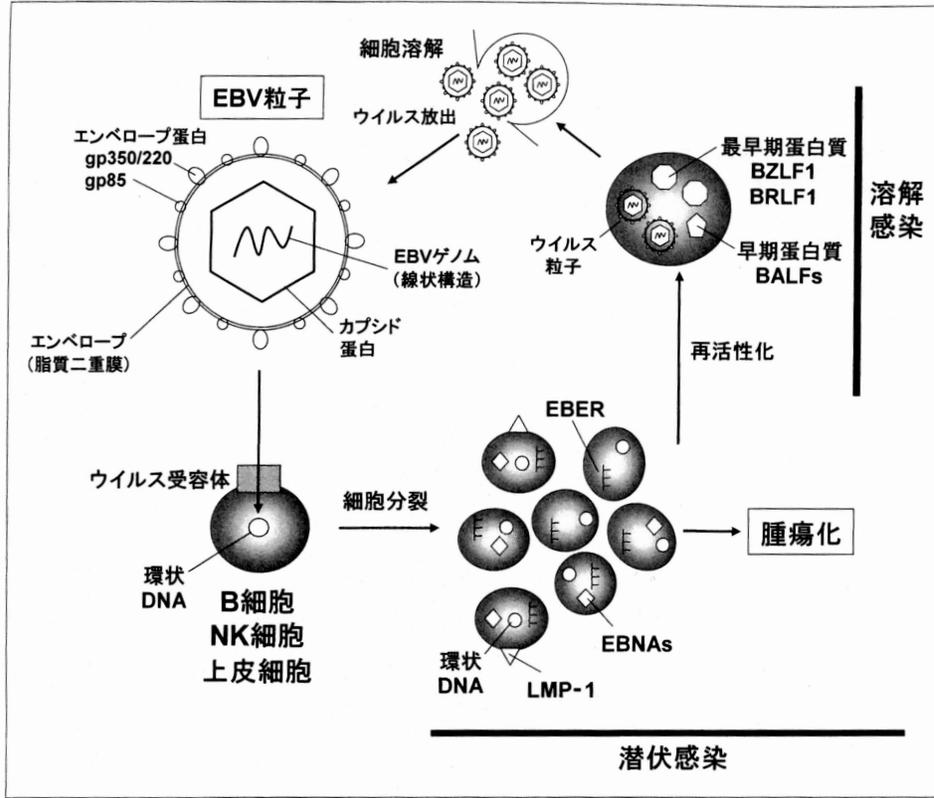


図 1. EBV の構造と感染様式
EBV ゲノムは粒子内では線状構造をとり、正 20 面体のカプシド蛋白に覆われている。さらにその周囲にはエンベロープと呼ばれる脂質二重膜が包んでいる。EBV は CD21 陽性 B 細胞に感染し、環状 DNA となり核内に潜伏感染する。潜伏感染時には、必要な一部のウイルス遺伝子(潜伏感染遺伝子)以外は発現を休止している。この感染細胞が刺激を受け、最初期遺伝子などの遺伝子が発現し、EBV 複製が起こり、細胞溶解とウイルス放出による溶解感染が起こる。EBV はこの 2 つの感染を繰り返すことで生体内に終生維持される

表 1. EBV 潜伏感染の分類

	Type I	Type II	Type III
EBNA-1	+	+	+
EBNA-2	-	-	+
LMP-1	-	+/-	+
EBER	+	+	+
疾患	バーキットリンパ腫	ホジキンリンパ腫 上咽頭癌 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫	移植後リンパ腫 エイズリンパ腫 B リンパ芽球株

バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、鼻性 NK/T 細胞リンパ腫、上咽頭癌、日和見リンパ腫と数多くの腫瘍を発症させる。また EBV は試験管内でも B リンパ球に潜伏感染し、無限に増殖する B リンパ芽球株にトランスフォームさせる(不死化感染、試験内発癌)。このことは、EBV の発癌機構を探るモデルとして広く利用されている。

EBV は生体内では主に B 細胞内に取り込まれ、環状 DNA となり核内に維持され、潜伏感染が成立する。潜伏感染時には宿主の免疫を回避する必要があるため、核内蛋白 (EBV-determined nuclear antigen : EBNA) や膜蛋白 (latent membrane protein : LMP) などのウイルス遺伝子(潜伏感染遺伝子)以外は発現を休止している。この感染細胞がなんらかの刺激を受けウイルスの再活性

化が起こると最初期遺伝子などの休止していた遺伝子が発現し、EBV 複製が起こり、細胞溶解とウイルス放出が起こる。この過程が溶解感染と呼ばれる。EBV はこの 2 つの感染を繰り返すことで生体内に終生維持される(図 1)。

腫瘍細胞に感染している EBV は潜伏感染の様式をとり、ウイルス遺伝子の発現パターンにより 3 つの様式に分類される(表 1)。バーキットリンパ腫はウイルス維持に必須とされる EBNA-1 のみが陽性であり、I 型に分類される。上咽頭癌や鼻性 NK/T 細胞リンパ腫では EBNA-1 に加え、EBV 由来蛋白で最も癌原性が高い LMP-1 も陽性となり II 型を呈する。III 型では 6 種ある EBNA 蛋白が全て発現し、LMP-1 も陽性となる。これは通常の生体内では細胞傷害性 T 細胞の格

表 2. EBV 感染の診断法

血清
・ EBV 抗体価 蛍光抗体法など
・ EBV-DNA コピー数 リアルタイム PCR
組織
・ EBV 遺伝子 <i>in situ</i> hybridization RT-PCR サザンブロット
・ EBV 蛋白 蛍光抗体補体法 酵素抗体法 ウエスタンブロット

好な標的となるため、免疫不全に伴う移植後リンパ腫やエイズリンパ腫、上述した試験管内での EBV による B リンパ芽球株がこの様式を示す。また核内には潜在ウイルスゲノムから早期に転写、合成される低分子 RNA である EBER (EBV-encoded small nuclear early region) が存在し、EBNA-1 と同様に全ての感染様式に発現する。EBV 関連抗原には他に主に血清学的診断において利用される早期抗原 (early antigen ; EA) やウイルスカプシドの構成成分であるカプシド抗原 (viral capsid antigen ; VCA) などがあるが、これらは EBV の複製サイクル (溶解感染時) において合成され、潜伏感染している細胞には発現しない。

EBV 感染の診断

EBV が生体に感染していることを診断するには主に 1~4 がある。特に EBV 関連腫瘍の診断には組織学的に腫瘍細胞内での EBV 遺伝子、または蛋白の同定が必要となる (表 2)。

1. 血清における EBV 抗体価の測定

EBV 感染の診断法のひとつとして、EBV に対する血清抗体の測定がある。VCA, EA, EBNA に対する抗体が測定可能であり、特に VCA と EA は IgG, IgM, IgA 抗体を調べることができる。IgM 抗体は初感染、IgA 抗体は活動性感染で陽性となり、IgG 抗体は感染の既往を反映するとされる。初感染後、VCA-IgM 抗体、やや遅れて EA 抗体が早期に上昇し、経過とともに陰性化す

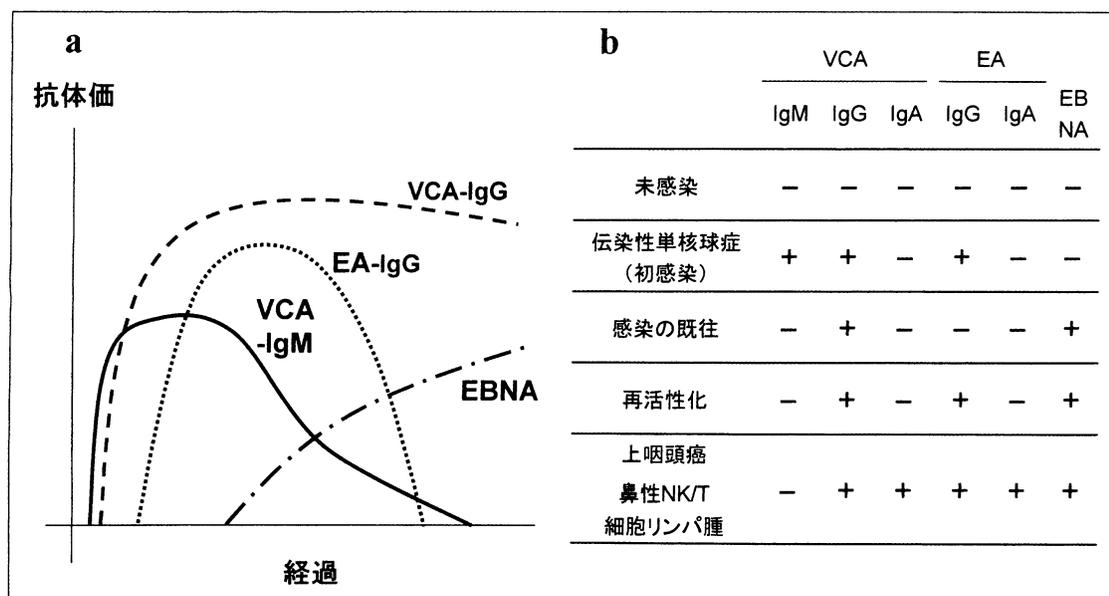


図 2. 血清学的な EBV 関連疾患の診断

- a : EBV 初感染における抗体応答パターン。EA-IgG, VCA-IgM, VCA-IgG は急性期に上昇するが VCA-IgG のみ終生陽性が持続する。EBNA 抗体は初感染後数か月して上昇し、VCA-IgG と同様に終生陽性が持続する
- b : EB ウイルス関連疾患の血清学的特徴。伝染性単核球症急性期では VCA-IgM, IgG 抗体が高値となるが EBNA 抗体は陰性である。上咽頭癌や鼻性 NK/T 細胞リンパ腫では VCA や EA の IgA が高値を示す

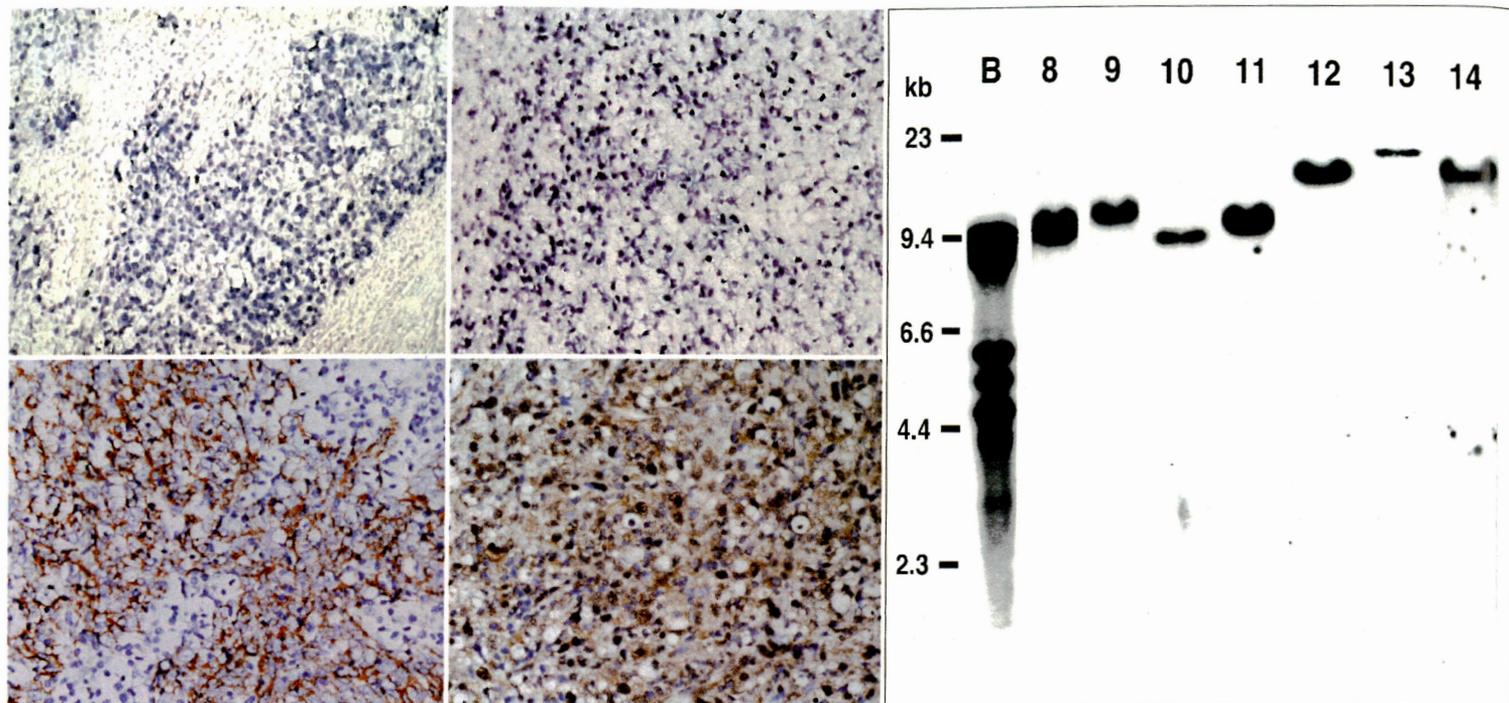


図 3. EBV 感染症の診断

- a : 上咽頭癌組織における EBER1-RNA の *in situ* hybridization 像(×300). 腫瘍細胞の核に一致して多くの細胞が青く陽性像を呈している
- b : 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫組織における EBER1-RNA の *in situ* hybridization 像(×300)
- c : 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫における単クローン性 EB ウイルスゲノムの同定(Southern blot 像). 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫症例(8~14)では単一バンドが検出され, 腫瘍細胞には単クローン性の EBV-DNA が存在していることが証明される. 一方, EB ウイルス陽性 B95-8 細胞株(B)では複数のバンドが検出され, 多クローン性増殖であることがわかる
- d : 上咽頭癌組織における LMP-1 の染色像(×300). 細胞膜を中心として LMP-1 の発現を認める
- e : 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫組織における LMP-1 の染色像(×300)

a | b |
d | e | c

る. VCA-IgG 抗体は IgM 抗体と同様早期に上昇するが, 陰性化はせず終生陽性が持続する. EBNA 抗体は初感染後数か月を経て陽性となり, VCA-IgG 抗体と同様に終生陽性が持続する(図 2-a). EBV 初感染により発症する伝染性単核球症においてはこのような抗体反応パターンを呈する. また, 既感染の状態では, VCA-IgG 抗体と EBNA 抗体がともに陽性を示す. 上咽頭癌や鼻性 NK/T 細胞リンパ腫では VCA-IgM 抗体は陰性であるが, 初感染時だけではなく再活性化時に上昇する EA-IgG 抗体や, VCA-IgG 抗体が陽性となる. さらに EA-IgA 抗体, VCA-IgA 抗体が陽性となることが特徴である(図 2-b). 従って, これらの EBV 抗体の測定は, EBV 関連疾患の診断に有用である.

2. 血清における EBV-DNA の定量

EBV はほとんどの成人に潜伏感染しているため, 健常者由来の血清でも単純な PCR などの遺

伝子増幅では EBV 遺伝子が同定されることが多い. 従って, 診断的には EBV 陰性, 陽性を判断するだけでは不十分であり, 定量的な解析が必要となる. 近年の分子生物学の進歩により, サンプルの遺伝子コピー数を定量できるリアルタイム PCR 法が確立され, EBV 関連疾患における血清中の EBV の DNA 量を定量することが可能となった. リアルタイム PCR による EBV 遺伝子の検出は, EBV 遺伝子 BamH1 W 断片の繰り返し遺伝子配列部に相補的なプライマーを設定し, その感度を高める工夫がなされている. この血清中の EBV-DNA 量は EBV 関連腫瘍において, 診断のみならず病勢を反映する鋭敏な腫瘍マーカーとなり得ることが報告されている²⁾. 上咽頭癌や鼻性 NK/T 細胞リンパ腫でもその有用性が示され, 診断, 経過観察の指標だけではなく予後予測因子としても応用することが可能である³⁾. 本定量法は外注検査として検査可能であるが, 今のと

ころ適応疾患は認められていない。しかし、本定量法の有効性が種々報告されており、近い将来適応が認められることが期待される。

3. 組織における EBV 遺伝子の同定

1) *in situ* hybridization

EBV 発癌腫瘍には EBV 遺伝子が発現しており、組織切片上で EBV 遺伝子の発現を *in situ* hybridization にて検討することが感染細胞の同定に重要である。標的となる EBV 遺伝子としては EBV 遺伝子の BamHI V 領域や全ての潜伏感染様式にて発現する EBER-1 などが知られている。それぞれ種々キットが売られており、パラフィン包埋組織切片上で比較的簡単に施行でき、しかも染色性が高いため EBV 発癌腫瘍を疑った場合、非常に有効な手段となる(図 3-a, b)。

2) RT-PCR

組織から mRNA を抽出し、RT-PCR にて EBV 潜伏感染遺伝子の発現を検討する。蛋白を同定するよりも感度が高く、潜伏感染型を決定するのに有用である。

3) サザンブロット

EBV 発癌腫瘍組織から DNA を抽出し、EBV 遺伝子をサザンブロット法で同定し、そのクロナリティーを調べる。EBV 遺伝子の最後方には terminal repeat (TR) と呼ばれるある遺伝子配列を繰り返す部位があり、その繰り返し数が個々のウイルス粒子ごとに異なっている。従って、腫瘍細胞から単一の長さの TR が同定された場合、腫瘍細胞内には同一の EBV 粒子が存在することとなり、間接的に細胞集団が一つの EBV 感染細胞から発生している可能性が高いことを意味する。上咽頭癌や鼻性 NK/T 細胞リンパ腫でも同様な検討が行われ⁴⁾、そのクロナリティーが証明されるとともに、ウイルスの感染後細胞が腫瘍性に増殖していることが確認され、EBV の腫瘍形成への関与が確実となった(図 3-c)。

4. 組織における EBV 蛋白の同定

1) 蛍光抗体補体法

組織切片上で EBNA-1 蛋白を同定する場合、

利用可能な抗体が既存していないため、ヒト血清や補体などを用いた蛍光抗体補体法が行われる。感度が高く有用な方法であるが、非特異的反応も多いため判定には注意を要する。

2) 酵素抗体法

LMP-1 は組織切片上でも使用可能な抗体があるため、酵素抗体法による免疫染色での発現解析が可能である(図 3-d, e)。簡便な方法であり、陽性の場合には EBV 感染の証明になるが、陰性の場合でも EBV 感染を否定する根拠にはならない。

3) ウエスタンブロット

組織から蛋白を抽出し、ウエスタンブロット法にてそれぞれの EBV 蛋白の発現を検討する。手技が煩雑であり、検体量も多く必要だが、蛋白レベルでの直接的な証明法のため潜伏感染型を決定するために必要となることがある。

耳鼻咽喉科領域における EBV 疾患

1. 伝染性単核球症

EBV の初感染は、時に発熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫脹を主症状とする伝染性単核球症を発症する。その本態は EBV 感染に対する細胞性免疫の過剰反応とされ、免疫機構の成熟する思春期以降の感染で発症する頻度が高くなる。血清抗体では VCA-IgM 抗体や EA 抗体の上昇により診断を確定する。しかし、陽性率は低く VCA-IgG 抗体陽性と EBNA 抗体陰性の結果から EBV 初感染急性期と判断される場合が多い。治療は対症療法にて大部分が治癒するが、症状が遷延し、汎血球減少や高フェリチン血症が認められた場合、ウイルス関連血球貪食症候群 (Virus-Associated Hemophagocytic Syndrome ; VAHS) を併発している場合がある。

2. 上咽頭癌

WHO 分類の非角化型では EBV が同定されるのは 90~100%、角化型に関しては 60%とされており、角化型では感染率が低下する。当科にて検討した上咽頭癌 36 例の検討においても、30 例 (83%) において上述した *in situ* hybridization に

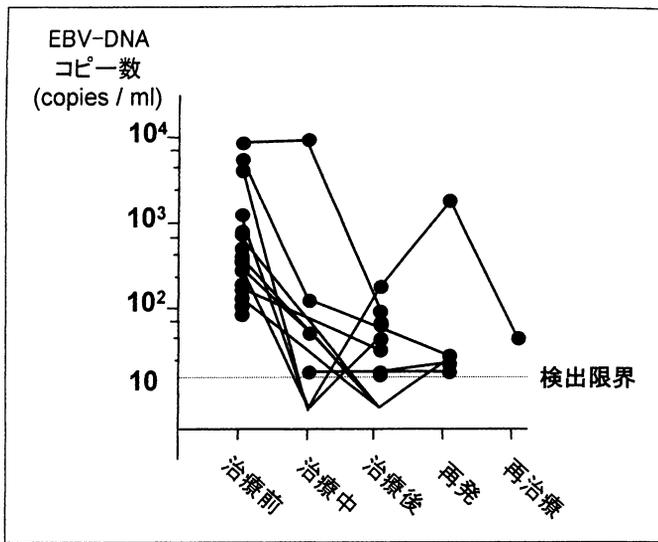


図 4. リアルタイム PCR における EBV DNA 量の測定

鼻性 NK/T 細胞リンパ腫患者の血清中の EBV DNA 量は治療後速やかに低下し、再発により再度上昇している

よる EBER が陽性であったが、その中で 1 例のみ存在した角化型は EBER 陰性であった⁵⁾。

上咽頭癌の診断においては、血清抗体価測定による EA-IgA 抗体、VCA-IgA 抗体の上昇に加え、血清 EBV の DNA 値が鋭敏な腫瘍マーカーとして注目されている。上咽頭からの生検組織による EBER *in situ* hybridization も診断に有用である。さらに、最近では吸引細胞診での検体から PCR 法、スミアでの EBER *in situ* hybridization などにより EBV が検出可能であり、上咽頭癌の診断に有効である。特に原発不明転移性頸部リンパ節転移の場合、転移リンパ節からの EBV の同定は原発が上咽頭であることを疑わせる。

3. 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫

鼻腔や咽頭に初発し、顔面正中部に沿って進行する破壊性の壊死性肉芽腫性病変を主体とするリンパ腫である。肺、皮膚、消化管などの他臓器への浸潤や血球貪食症候群が高頻度に出現し、予後が不良である。また、病理組織診断が非常に困難なため、病変部位の生検では確定診断がなかなかつきにくく、進行性鼻壊疽、致死性正中肉芽腫症など多種多様の名称で呼ばれていた。筆者ら⁴⁾⁶⁾が NK 細胞または T 細胞起源のリンパ腫であり、その腫瘍細胞に EBV の存在を証明して以来、鼻性 NK/T 細胞リンパ腫の呼称が WHO 病理組織

分類にも用いられるようになった。

生検組織による H-E 染色では確定診断が困難であるため、EBER *in situ* hybridization と血清 EBV-DNA 定量が診断に極めて重要である。当科にて経験した本リンパ腫 32 例にこの *in situ* hybridization を行ったところ、31 例 (95%) と高率にその発現を認めた⁷⁾。また、患者血清中の EBV-DNA 量をリアルタイム PCR 法によって測定し、臨床像、経過との関連について検討した³⁾。その結果、患者血清では有意に DNA 量が高く、治療によって DNA 量は低下し、再発によって上昇した (図 4)。また、治療前の EBV-DNA 量が高い症例は有意に無病生存率が不良であった³⁾。

4. EBV 関連血球貪食症候群

EBV により活性化された T リンパ球が過剰なサイトカインを分泌することにより、刺激を受けた組織球が血球系細胞を貪食し、発熱、肝脾腫、汎血球減少、高フェリチン血症、肝機能障害、凝固異常など多彩な症状や所見を呈する致死的な疾患である。他のウイルスでも発症するが、EBV によるものは重症例が多い。その多くは伝染性単核球症に続発するか⁸⁾、鼻性 NK/T 細胞リンパ腫に合併する⁹⁾。本疾患が疑われた場合、速やかに骨髄穿刺により組織球の血球貪食像の有無を確認しなければならない。本疾患は早期発見、早期治療が原則であり、一瞬の判断の遅れが致死経過に結びつく。

5. 慢性活動性 EBV 感染症

慢性に経過する顕性 EB ウイルス感染症を意味し、発熱、リンパ節腫大、汎血球減少、肝脾腫などの全身症状が 6 か月以上持続あるいは消退・再発を繰り返す症候群である。ウイルス血清学的には VCA-IgG および EA-IgG 抗体が高値を示すが、EBNA 抗体は陰性または低値である。咽頭にも潰瘍性病変が出現することがあり、いわゆる難治性口腔咽頭潰瘍として扱われる場合もあるので注意を要する¹⁰⁾。確定診断は組織内に EBV 感染細胞が検出されることである。

6. 上記以外の EBV が関与する頭頸部腫瘍

バーキットリンパ腫は代表的な EBV 関連腫瘍であり、タイプ I の潜伏感染様式を呈する。臨床的に、風土病型、散発型、免疫不全型の 3 群に分類され、アフリカなどで多発する風土病型は小児の下顎骨に初発し、EBV の感染がほぼ 100% であるが、本邦でみられるタイプの散発型は、腹部腫瘍で初発することが多く、EBV の関与は 30% 程度とされる。また、耳下腺腫瘍、特にワルチン腫瘍にて EBV の感染が報告されたが、その後の PCR などの追試検討により、現在は EBV の関与は否定的である。

EBV を標的とした治療

EBV 発癌腫瘍の治療に、EBV 蛋白を標的とした免疫療法の可能性が報告されている。ただし、EBV 蛋白で抗原性が高く、細胞傷害性 T 細胞を誘導しやすいのは EBNA-3 蛋白であり、残念ながら上咽頭癌や鼻性 NK/T 細胞リンパ腫には発現していない。しかし、近年 EBNA-1 や LMP-1 に対する細胞傷害性 T 細胞株が樹立されている。また最近では細胞傷害性 T 細胞と同様にヘルパー T 細胞もその細胞傷害に密接に関与していることが報告されている。筆者らは LMP-1 を特異的に認識するヘルパー T 細胞株を樹立した¹¹⁾。その T 細胞は鼻性 NK/T 細胞リンパ腫細胞株に細胞傷害活性を持ち、治療への応用が期待される。

おわりに

本稿で述べたように、EBV は耳鼻咽喉科・頭頸部外科で扱う様々な疾患と深く関連している。今後、EBV 発癌腫瘍としての視点から臨床応用に発展させ、新たな診断技術、治療法が見いだされることが期待される。

引用文献

1) Epstein MA, Barr YM : Cultivation *in vitro* of Human Lymphoblasts from Burkitt's Malignant Lymphoma. *Lancet*, **1** : 252-253, 1964.

2) Berger C, Day P, Meier G, et al : Dynamics of Epstein-Barr virus DNA levels in serum during EBV-associated disease. *J Med Virol*, **64** (4) : 505-512, 2001.

3) Ishii H, Ogino T, Harabuchi Y, et al : Clinical usefulness of serum EBV DNA levels of BamHI W and LMP1 for nasal NK/T-cell lymphoma. *J Med Virol*, **79**(5) : 562-572, 2007.

Summary 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫患者血清中の EBV DNA 量をリアルタイム PCR 法によって測定したところ、患者血清では有意に DNA 量が多く、治療によって DNA 量は低下し、再発によって上昇した。患者予後との相関では、治療前の EBV DNA 量が 700 以上の症例は 700 未満の症例と比較して、有意に無病生存率が不良であった。

4) Harabuchi Y, Imai S, Wakashima J, et al : Nasal T-cell lymphoma causally associated with Epstein-Barr virus : Clinicopathologic, phenotypic, and genotypic studies. *Cancer*, **77** : 2137-2149, 1996.

Summary 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫患者 18 症例での検討にて 16 症例で EBER と LMP-1 が陽性であり、検討した 11 症例全例で γ , δ の T 細胞受容体再構成が認められた。このことから本リンパ腫は NK 細胞と γ , δ T 細胞の 2 種類の起源を持つことが示唆された。

5) Ogino T, Moriai S, Harabuchi Y, et al : Association of immunoescape mechanisms with Epstein-Barr virus infection in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer*, **120** (11) : 2401-2410, 2007.

6) Harabuchi Y, Yamanaka N, Kataura A, et al : Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. *Lancet*, **335** (8682) : 128-130, 1990.

Summary 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫患者 5 症例の検討にて腫瘍細胞内に EBV 遺伝子が存在することから、本リンパ腫が EBV 発癌腫瘍であることを世界に先駆けて報告した。

7) Takahara M, Kishibe K, Harabuchi Y, et al : p53, N- and K-Ras, and β -catenin gene mutations and prognostic factors in nasal NK/T-cell lymphoma from Hokkaido, Japan. *Hum Pathol*, **35** (1) : 86-95, 2004.

Summary 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫組織での癌関連遺伝子 p53, N, K-ras, β -catenin につ

いて解析したところ、32例中6例に p53 遺伝子変異を認めた。また、種々の遺伝子変異、過剰発現と予後の相関を検討したところ、p53 遺伝子変異症例は遺伝子変異のない症例に比べ予後が有意に不良であった。

- 8) 平 篤史, 原渕保明, 久々湊 靖ほか: ウイルス関連血球貪食症候群例 伝染性単核球症に続発した成人例. 耳鼻臨床, **91**(9):957-962, 1998.
- 9) 郷 充, 水見徹夫, 原渕保明ほか: リンパ腫関連血球貪食症候群を発症した鼻性 T/NK 細胞リンパ腫の1例. 耳喉頭頸, **74**(7):433-436, 2002.
- 10) 永田博史, 沼田 勉, 清水則夫ほか: NK 細胞リンパ腫を発症した慢性活動性 EB ウイルス感

染症にみられた咽頭潰瘍について EB ウイルスの分子生物学的解析. 口咽科, **12**(1):139, 1999.

- 11) Kobayashi H, Nagato T, Harabuchi Y, et al: Induction of EBV-latent membrane protein 1-specific MHC class II-restricted T-cell responses against natural killer lymphoma cells. Cancer Res, **68**(3):901-908, 2008.

Summary LMP-1 ペプチド(159-175)を特異的に認識するヘルパー T 細胞株を樹立した。この T ペプチドは HLA-DR9, DR53, DR15 拘束を持ち, promiscuous なエピトープであった。また樹立された T 細胞株は効果的に鼻性 NK/T 細胞リンパ腫細胞株の細胞増殖を阻害した。