

2. EBウイルスとリンパ腫原性

木村 宏¹⁾, 奥野 友介²⁾

1) 名古屋大学大学院医学系研究科 ウイルス学

2) 名古屋大学医学部附属病院 ゲノム医療センター

Epstein-Barr virus (EBV) はヘルペスウイルス科に属する二本鎖 DNA ウイルスである。腫瘍ウイルスである EBV は様々なリンパ系腫瘍と関連しており、そのリンパ腫原性については、*MYC* の転座・活性化など、Burkitt リンパ腫を中心に広範な研究がなされてきた。しかしながら、Burkitt リンパ腫以外のリンパ系腫瘍については、レセプターや宿主遺伝子の役割を含め、腫瘍化メカニズムについて不明な点が多く、その全貌は明らかとなっていない。近年、我々は EBV 関連リンパ腫で、高率に欠損ウイルスが認められること、ウイルス複製に関わる遺伝子を欠損した場合にリンパ腫形成能が増すことをマウスモデルで示し、報告した。これまでも他の腫瘍ウイルスの遺伝子変異について多くの報告があるが、EBV のように 70 以上の遺伝子を有する大型ウイルスでの遺伝子欠失の成り立ちと意義については、未だ不明な点が多い。本稿では、欠失 EBV を含めた最近の知見を中心に、EBV のリンパ腫原性について概説する。

1. はじめに

Epstein-Barr virus (EBV) は 1964 年 Anthony Epstein らによって Burkitt リンパ腫から分離された初めてのヒト腫瘍ウイルスである。ヘルペスウイルス科、ガンマヘルペスウイルス亜科に属する 172kb の二本鎖 DNA ウイルスで、そのゲノムは約 80 遺伝子をコードする¹⁾。同じガンマヘルペスウイルス亜科には、カポジ肉腫の原因ウイルスである Kaposi's sarcoma associated herpesvirus (KSHV) があり、ともに B 細胞に感染し B 細胞性腫瘍の原因となる。EBV は Burkitt リンパ腫以外にも、ホジキンリンパ腫やびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の一部や、臓器・造血幹細胞移植後や HIV 感染者に見られる免疫不全関連リンパ増殖症など多彩な B 細胞性腫瘍と関連している^{2,3)}。

一方、EBV は節外性 NK/T リンパ腫・鼻型などの NK

細胞もしくは T 細胞性のリンパ系腫瘍、上咽頭がんや胃がんなどの上皮系腫瘍とも密接に関連している。EBV のリンパ腫原性については、*MYC* の転座・活性化など、Burkitt リンパ腫においては広範な研究がなされ、その概要が明らかにされてきた。しかしながら、Burkitt リンパ腫以外のリンパ系腫瘍については、レセプター細胞や宿主遺伝子の役割を含め、腫瘍化メカニズムについて不明な点が多く、その全貌は明らかとなっていない。近年、我々のグループをはじめとして、EBV 関連リンパ腫において欠失ウイルスが高率に認められるとの報告が相次ぎ、変異ウイルスとリンパ腫形成との関りが議論されるようになった^{4,5)}。本稿では、欠失 EBV を含めた最近の知見を中心に、EBV のリンパ腫原性について概説する。

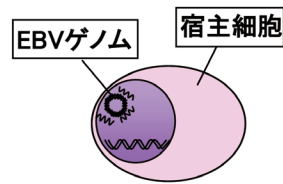
2. EBV の感染様式とリンパ腫

EBV は唾液を介して咽頭・扁桃のナイーブ B 細胞に感染する。糖タンパク質の一つである gp350/220 が補体レセプターである CD21 と、gH/gL/gp42 が HLA クラス II 分子と結合し、B 細胞に吸着・侵入する^{1,6)}。EBV の感染様式は潜伏感染と溶解感染の二種類がある(図 1)。潜伏感染では EBV が核内にエピソードとして存在し、宿主細胞内でウイルス粒子の産生はなく、限られた遺伝子のみが発現している。健常成人の EBV 感染メモリー B 細胞や EBV 関連リンパ腫の多くでは、EBV は潜伏感染状態にあ

連絡先

〒466-8550
愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65
名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学
TEL: 052-744-2207
FAX: 052-744-2452
E-mail: hkimura@med.nagoya-u.ac.jp

• 潜伏感染：核内にエピゾームとして存在し、限られた遺伝子のみが発現



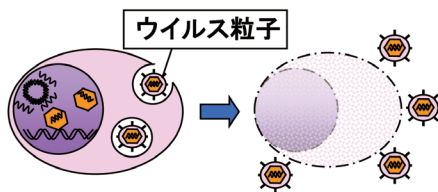
0型: EBER1, 2; BARTs

I型: +EBNA1

II型: +LMP1, 2A, 2B

III型: +EBNA2, 3A, 3B, 3C, LP

• 溶解感染：潜伏感染状態から再活性化しウイルス粒子が産生



前初期: BZLF1, BRLF1

初期: BALF2, BALF5, BGLF4, BMRF1, etc

後期: VCA, MCP, gp350, gB, gH/gL, etc

図1 EBVの感染様式と発現遺伝子

る。宿主細胞が分裂するとともに、宿主染色体に結合したエピゾームも娘細胞に複製・分配される。潜伏感染は、宿主細胞・組織・免疫状態などの差異により、0型、I型、II型、III型の4つのパターンに分けられている(図1)¹⁾。

他方、溶解感染では、前初期遺伝子・初期遺伝子・後期遺伝子群が相次いで発現し、ウイルス粒子が産生される(図1)^{7,8)}。(EBV陽性メモリーB細胞が分化した)形質細胞や、一部の上皮細胞でこの溶解感染が見られ、子孫ウイルスを産生し、新たな感染細胞を生み出す感染様式である。かつては、EBVがナイーブB細胞に感染すると直ちに潜伏感染となると考えられてきたが、近年では、一時的にabortiveな溶解感染状態になること、またこの時期の溶解感染遺伝子群の発現が、細胞の不死化に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている^{9,10,11)}。また、EBV陽性リンパ腫でも一部の細胞にabortive溶解感染が生じており、これらの遺伝子発現がリンパ腫原性に大きく関わっているとされている^{12,13)}。

3. EBVとリンパ腫原性

EBVは*in vitro*でヒトB細胞を不死化し、lymphoblastoid cell line (LCL)に至らしめることができる。この不死化に必須なウイルス膜タンパク質としてlatent membrane protein (LMP)1が、必須核タンパク質としてEBV nuclear antigen (EBNA)1, EBNA2, EBNA3A, 3B, EBNA-LPが知られている¹⁴⁾。LMP1はB細胞が発現しているCD40を模

倣し、恒常的に下流のNF- κ B, PI3K/AKT, JNK, p38/MAPK経路を活性化するoncoproteinであり、感染細胞の不死化・アポトーシス抑制に働く^{15,16,17)}。LMP2Aは不死化に必須ではないが、LMP1同様oncoproteinでありB細胞が発現しているB細胞受容体を模倣し、恒常的なカルシウム動員とPKC活性化をもたらす細胞増殖・分化抑制を促している。しかし、生体内では、外来抗原であるウイルス遺伝子産物を発現した細胞は、細胞傷害性T細胞(CTL)やNK細胞に感知され、排除されやすい¹⁸⁾。ゆえに、免疫能が正常な個体においては、EBV感染B細胞が無制限に増殖することはない。すべての潜伏感染関連遺伝子が発現している状態は潜伏感染III型と称され、免疫不全関連リンパ増殖症など宿主細胞性免疫が著しく抑制された状態に限られる。表1にEBV関連リンパ系腫瘍性疾患の潜伏感染様式とともに、EBV関与度、感染細胞、ハイリスク要因をまとめた。

一方、I型やII型の潜伏感染では、限られたウイルス遺伝子しか発現していないため、宿主免疫から回避しやすいが、ウイルスoncoproteinによる不死化・アポトーシス抑制も限られる¹⁹⁾。Minamitaniらは、胚中心B細胞にLMP1とLMP2A双方を発現したトランスジェニックマウスを樹立し、リンパ腫発生はほとんど見られないが、T細胞とNK細胞を除去することによって、致命的なB細胞性リンパ増殖症が発生することを示している²⁰⁾。この結果は、LMP1とLMP2AがB細胞リンパ腫発生に重要な役

表1 SFTS 疑い患者の要件

疾患	EBV 関連	感染細胞	潜伏感染様式	ハイリスク要因地域
Burkitt リンパ腫				
流行性	> 95%	B	I	中央アフリカ, ニューギニア, 小児
非流行性	20-30%	B	I	
Hodgkin リンパ腫, 混合細胞型	75%	B	II	
リンパ腫様肉芽腫症	100%	B	II	欧米
EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・非定形型	100%	B	III?	東アジア, 高齢者
免疫不全関連リンパ増殖症				
移植後リンパ増殖症	70%	B	III	複数臓器・心臓・肺移植
その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖症	様々	B	II > III	メソトレキセート, 生物学的製剤
形質芽球性リンパ腫	60-75%	形質芽球	I?	HIV 感染
急速進行性 NK 細胞性白血病	>90%	NK	II	アジア
節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型	100%	NK, T	II	東アジア
小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ腫	100%	T	II	東アジア
慢性活動性 EBV 感染, 全身型	100%	T, NK	II	東アジア
蚊刺過敏症	100%	NK, T	II	東アジア
種痘様水疱症様リンパ増殖症	100%	γ δ T, NK	II	アジア, アメリカ原住民

割を果たしていることを示す一方、宿主細胞性免疫存在下では、LMP1/LMP2A の発現は腫瘍化には不十分であることも示している。このほか、EBV-encoded small RNA (EBER)1, EBER2, BamHI-A rightward transcripts (BARTs) と総称される lncRNAs や miRNAs も潜伏感染時に発現しており、リンパ腫原性に関与している²¹⁾。

免疫正常な個体においては、リンパ腫形成には宿主細胞の体細胞遺伝子変異が必須となる。例えば、Burkitt リンパ腫では、宿主遺伝子である MYC がコードされる第 8 染色体 8q24 座が、IgH 遺伝子のある第 14 番染色体もしくは第 2/ 第 22 番染色体に転座しており、この MYC 再構成により MYC タンパク質発現が亢進している²²⁾。MYC は basic helix-loop-helix transcription factor ファミリーの一つであり、細胞増殖・分化・アポトーシスを制御するがん原遺伝子である。MYC の活性化は、細胞内代謝および cell cycle の進行を促し、結果的に Burkitt リンパ腫の進展に寄与している²³⁾。Burkitt リンパ腫細胞の起源は、リンパ節胚中心 B 細胞であるとされているが²²⁾、胚中心 B 細胞では activation induced cytidine deaminase (AID) が発現しており、この AID が MYC 転座につながる染色体切断に必須であることが明らかとなっている²⁴⁾。AID は APOBEC3 ファミリーの一つであり、体細胞突然変異と遺伝子組換えを誘導し、免疫グロブリンの多様性を生む酵素として知られている²⁵⁾。AID トランスジェニックマウスには B 細胞リンパ腫が高率に発生することから、AID が Burkitt リンパ腫発生に深く関与していると考えられている²⁶⁾。かねてより、EBV 感染が AID を活性化することが示されており²⁷⁾、ことに LMP1 は AID の発現亢進を介し、

ゲノム不安定性を増すとされている^{28, 29)}。近年では、EBV テグメントタンパク質である BNF1, ウイルス性 DNase である BGLF5, terminase 活性を持つ BALF3 も宿主染色体の不安定性を増していると報告され^{30, 31, 32)}、EBV 感染が宿主細胞の遺伝子変異に寄与していることは明らかである。

興味深いことに、前述の AID トランスジェニックマウスでは、B 細胞性リンパ腫のみならず、T 細胞性リンパ腫も発生する²⁶⁾。通常、AID は T 細胞には発現していないが、EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患の患者細胞および患者から樹立された細胞株では発現亢進しており³³⁾、これらの細胞では染色体異常が高率にみられる^{34, 35)}。同様に、HTLV-1 陽性細胞株および患者 T 細胞でも AID/APOBEC3 は発現亢進しており^{36, 37, 38)}、B 細胞性リンパ腫のみならず、T 細胞性リンパ腫発生にも AID/APOBEC3 が関与している可能性がある。

4. EBV 関連リンパ腫における宿主体細胞遺伝子変異

がんには 100 万塩基当たり 0.28-8.15 個の体細胞変異が生じており、複数個のドライバー遺伝子変異（がん原遺伝子・がん抑制遺伝子の変異）が存在するが、白血病やリンパ腫などの血液細胞由来腫瘍は、肺がんや乳がん に比べ体細胞遺伝子変異数は少ないとされている³⁹⁾。Burkitt リンパ腫では、前述の MYC 以外にも、ID3, TP53, DDX3X, TCF3, SMARCA4 などのドライバー遺伝子が高頻度に変異している⁴⁰⁾。MYC 変異は Burkitt リンパ腫に必須ではないものの hallmark であり²²⁾、最初に生じる宿主体細胞遺伝子変異と考えられている。中央アフリカ・ニューギニアで見

られる流行性 Burkitt リンパ腫は、EBV 陽性率が高い以外にも *ARID1A* 変異の頻度が高いことなど⁴¹⁾、孤発性 Burkitt リンパ腫とは若干腫瘍性格を異にしている。流行性 Burkitt リンパ腫では体細胞遺伝子変異の頻度が高く、EBV 感染と AID の活性化が起因しているとの報告もある^{22, 42)}。中央アフリカなど特定の地域に Burkitt リンパ腫が多い理由として、同地域で流行している熱帯熱マラリア原虫感染が宿主細胞性免疫を抑制するためと説明されてきた²³⁾。一方、Osato らは同地域に侵淫しているアフリカミドリサンゴが有しているホルボールエステルが、B 細胞において染色体転座を促進すると報告している⁴³⁾。重感染や環境因子など複合的な要因により、特定の地域で Burkitt リンパ腫が多発しているものと考えられる。他方、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫では *KMT2D (MLL2)*, *CREBBP*, *TP53*, *MYOM2*, *TNFAIP3 (A20)* が⁴⁴⁾、節外性 NK/T リンパ腫では *DDX3X*, *TP53*, *STAT3*, *KMT2C (MLL3)*, *KMT2D* の変異頻度が高いが^{45, 46)}、Burkitt リンパ腫における *MYC* のような hallmark となる遺伝子は存在しない。興味深いことに、EBV 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫および節外性 NK/T リンパ腫は本邦を含めた東アジアに多い (表 1)。特定の地域に遍在する EBV バリエントがある種のがんを引き起こしやすいという説や⁴⁷⁾、民族固有の HLA が疾患に関与しているとの報告もあり^{48, 49, 50)}、上述の重感染・環境因子以外にも複雑な要因が絡んでいるのであろう。

近年、我々は、慢性活動性 EBV 感染症と称されてきた東アジアに多く見られる難治性疾患に対して、包括的な遺伝子解析を行った⁵⁾。同疾患は、かつては免疫不全に起因する慢性感染症と考えられていたが、近年では、EBV 感染した T 細胞もしくは NK 細胞が腫瘍性に増殖、臓器に浸潤する EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患と位置付けられている^{51, 52, 53)}。また、経過中、節外性 NK/T リンパ腫や急速進行型 NK 細胞白血病に進展する患者が存在するため^{35, 54, 55)}、同疾患の発症病理については不明な点が多かった。我々は患者末梢血を EBV 非感染細胞と、EBV 感染 T/NK 細胞とに分け、それぞれに次世代シーケンサーを用い遺伝子解析を実施した結果、EBV 非感染細胞ではほとんど有意な宿主細胞遺伝子変異は無い一方、EBV 感染細胞では、節外性 NK/T リンパ腫で認められている *DDX3X*, *KMT2D*, *BCOR* などの体細胞変異が、(頻度は低いものの) 生じていることを明らかにした⁵⁾。以上の結果より、患者のほとんどは先天性免疫不全など遺伝性疾患の素地をもたないこと、慢性活動性 EBV 感染症は腫瘍性疾患であり、節外性 NK/T リンパ腫と連続するスペクトラムにあることが示唆された。また、最も高頻度に変異が認められた *DDX3X* は ATP 依存性の RNA ヘリカーゼであり、pre-mRNA スプライシングや mRNA export など転写や Wnt/ β -catenin 経路制御している⁵⁶⁾。*DDX3X* は節外性 NK/T リンパ腫のみならず Burkitt リンパ腫でも変異が認められ

るため⁴⁰⁾、EBV 陽性リンパ腫の発症病理と密接に関連している可能性がある。

近年、多くのがん種では、PD-L1 の 3'UTR 領域に欠失・重複などの遺伝子異常が生じ、その結果、PD-L1 発現が亢進していることが示されている⁵⁷⁾。PD-L1 発現亢進は、そのレセプターである PD-1 を介して腫瘍特異的 T 細胞を不活性化させるため、腫瘍原性として重要であるのみならず、nivolumab や pembrolizumab など免疫チェックポイント阻害薬の標的分子としても注目されている⁵⁸⁾。Kataoka らは EBV 陽性の節外性 NK/T リンパ腫、急速進行性 NK 細胞性白血病、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫では、PD-L1 の 3'UTR 領域の構造異常の頻度が高いこと (22%) を示した⁵⁹⁾。なぜ EBV 陽性リンパ腫に PD-L1 発現亢進を来すような変異が生じているのかについては不明な点も多いが、ウイルス抗原を発現した EBV 感染細胞は、宿主免疫により排除されやすいため、免疫回避のために PD-1/PD-L1 経路を活性化させる必要がある (正確には、偶然生じた変異により PD-1/PD-L1 経路が活性化した腫瘍細胞が選択される) のであろう。我々も慢性活動性 EBV 感染症患者の一部において、PD-L1 の 3'UTR 領域の構造異常を見出している⁵⁾。また、LMP1 や EBNA2 が PD-L1 発現を亢進しているとの報告もある^{60, 61, 62)}。PD-1/PD-L1 経路の遮断が EBV 陽性リンパ腫に有効であるとの報告も相次いでおり^{63, 64)}、臨床的見地からも重要なトピックスである。

5. リンパ腫と欠損ウイルス

ウイルスが一部の遺伝子を欠損すると腫瘍原性が増すことは、HTLV-1、ヒトパピローマウイルス、メルケル細胞ポリオマウイルスで報告されてきた^{65, 66)}。一例を挙げると、HTLV-1 陽性細胞が腫瘍化した成人 T 細胞白血病細胞では、ウイルスがん遺伝子産物である Tax は遺伝子の一部が欠失するか 5'LTR の欠失により、発現できなくなっていることが多い⁶⁷⁾。Tax の不活性化の理由は完全には解明されていないが、免疫原性が高い Tax は、ひとたび (宿主遺伝子の変異が蓄積し) 腫瘍化した後には必要なくなるという説明されている。

一方、EBV では、関連する腫瘍疾患で特定の遺伝子が欠失しているとの報告は限定的なものしかなく^{68, 69)}、一般的には完全長のウイルスが腫瘍細胞に潜伏していると考えられてきた⁷⁰⁾。もっとも、かつてはウイルスの塩基配列決定には細胞株が必要であったため、Burkitt リンパ腫や移植後の免疫不全関連リンパ増殖症、伝染性単核症など、細胞株が得られる一部の疾患でしか解析されていなかった。また、次世代シーケンサーを用い全ゲノム解析すれば、腫瘍組織中に潜伏している EBV ゲノム配列も読み解けるが、コストパフォーマンスが悪いという欠点があり、EBV 関連リンパ腫に対しては応用されてこなかった。

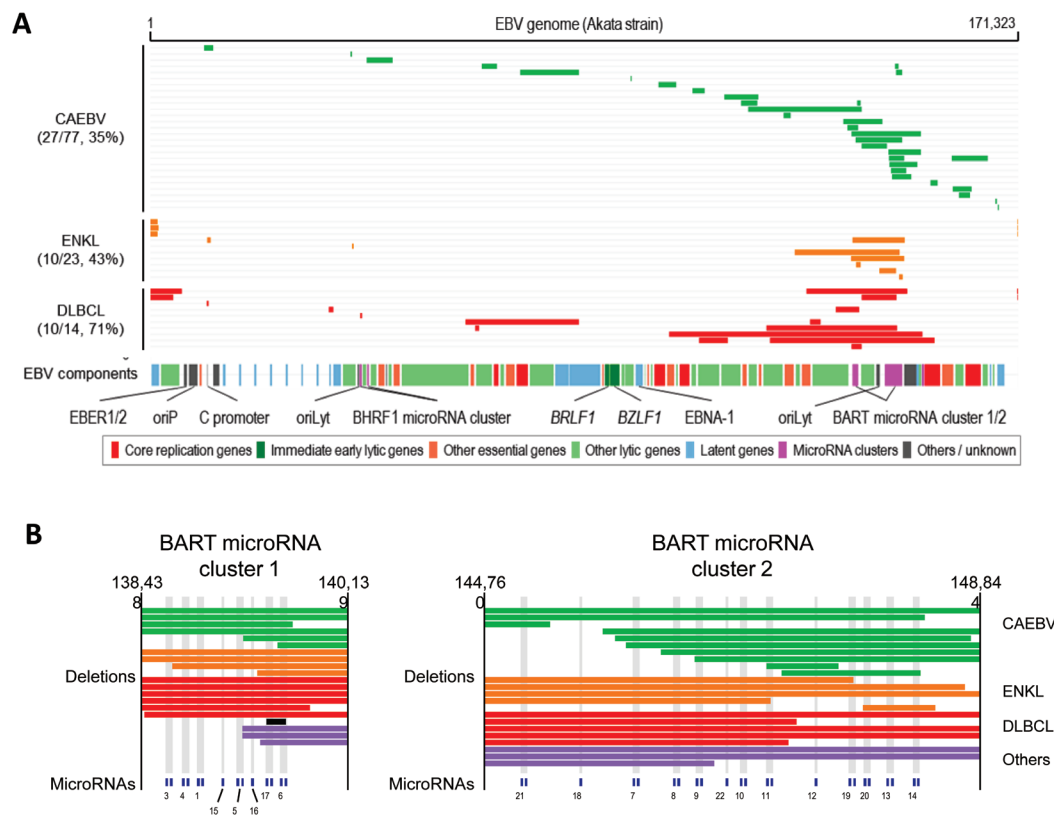


図2 EBV 関連リンパ腫/リンパ増殖性疾患で認められたウイルス欠失

A: EBV 全ゲノム領域, B: BART 領域

CAEBV (慢性活動性 EB ウイルス感染症), ENKL (節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型), DLBCL (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫)

我々は、ハイブリッドキャプチャー法を用いて、EBV 全ゲノムを網羅する 17,237 種類のプローブにより EBV ゲノムを捕捉し、HiSeq2500 により、EBV 感染末梢血および腫瘍組織中の全 EBV ゲノム配列を解析した。慢性活動性 EB ウイルス感染症では、リファレンスとした Akata 株と比較して、各 EBV ゲノムは中央値 645 塩基の置換を有していた。塩基配列の違いによるクラスタリング解析を行ったところ、慢性活動性 EBV 感染症と他疾患との間で差異は認められなかった。一方、興味深いことに、慢性活動性 EBV 感染症では、77 例中 22 例 (35%) に 73 ~ 49,847 塩基の欠失を認めた (図 2A)⁵⁾。同様の欠失は節外性 NK/T リンパ腫 (43%)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (71%) でも認められた。一方、伝染性単核症や移植後リンパ増殖症では認められなかったことから、この欠失が EBV 陽性リンパ腫に共通する現象であることが推測された。

さらに、EBV 欠失は BART microRNA cluster 領域に集中していた (図 2B)。最も高頻度に欠失していた ebv-mir-BART6-5p と ebv-mir-BART6-3p は、前初期遺伝子である BZLF1 および BRLF1 を負に制御しており⁷¹⁾、この領域を欠損させた変異 EBV は、異種移植モデルにおいて

BZLF1 誘導を介してリンパ腫形成能を高めることが示されている⁷²⁾。我々の遺伝子解析で、BART microRNA cluster 以外で欠損していたのは、ウイルス複製に必須とされる core replication genes を含む溶解感染関連遺伝子の一群であった。そこで core replication genes の一つである BALF5 (viral DNA polymerase) を欠失させた変異 EBV を作成^{73,74)}、LCL を樹立し、免疫不全マウスに移植したところ、BALF5 欠失 EBV では野生株に比してリンパ腫形成能が増していた (図 3)。また、BALF5 欠失 LCL は野生株に比べ前初期/初期遺伝子が亢進していた。以上より、core replication genes である BALF5 の欠失は、前初期遺伝子 BZLF1 を契機とする溶解感染関連遺伝子群の発現を誘導し、リンパ腫形成能に寄与していることが示唆された。前述のごとく、BNRF1、BGLF5、BALF3 など複数の溶解感染遺伝子が宿主ゲノム不安定性に関与しているが³²⁾、そのほかにも BHRF1 (viral BCL-2)、BCRF1 (viral interleukin-10) は細胞増殖を促すとされる^{75,76)}。core replication genes を欠いた EBV はウイルス粒子を産生できず、溶解感染を完結できないが、一方で abortive な溶解感染を誘導し、ウイルス溶解感染遺伝子発現により腫瘍化を促進していると

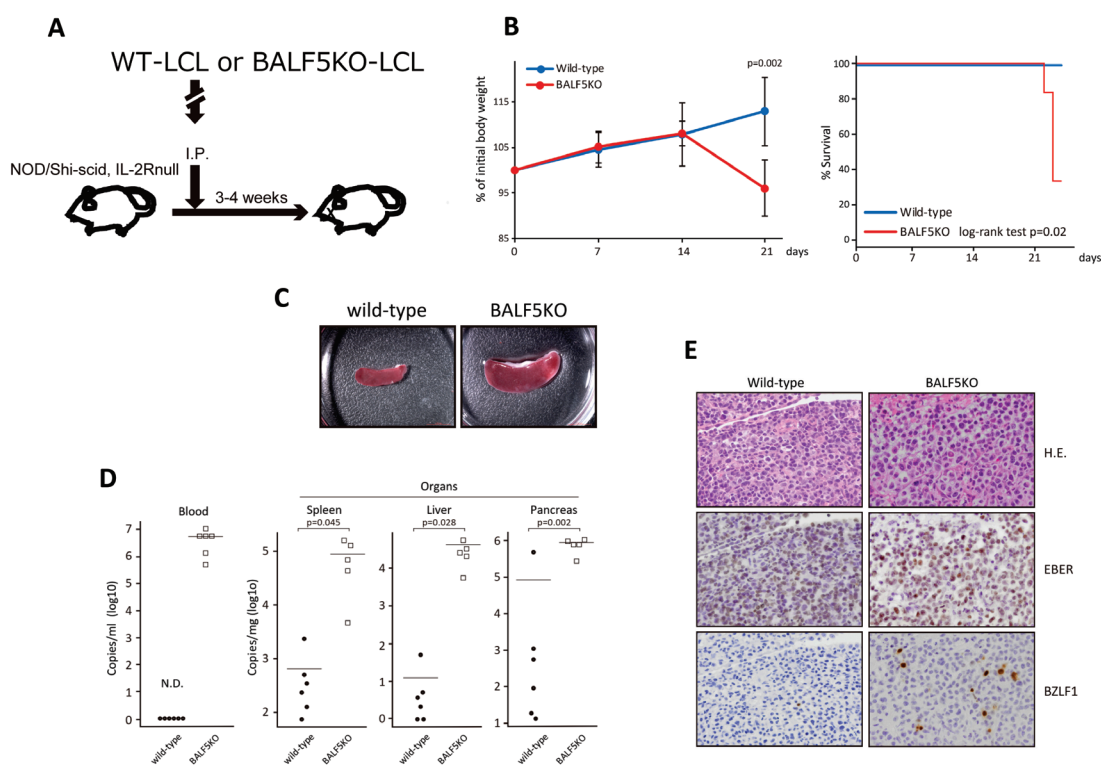


図3 BALF5欠損は溶解感染を誘導しリンパ腫形成を促進する

A: 実験デザイン B: マウス体重変化と生存率 C: 脾臓マクロ像, D: 組織中のウイルス量, E: 脾臓組織病理像.

考えている¹¹⁾.

6. おわりに

近年報告が相次いでいるEBV遺伝子欠失を中心にEBVによるリンパ腫原性について概説した。欠損ウイルスと腫瘍との関連については、これまでも他の腫瘍ウイルスでは多くの報告がなされてきた⁶⁵⁾。しかし、EBVのように70以上の遺伝子を有する大型ウイルスでの遺伝子欠失の成り立ちと意義については、未だ不明な点が多い。欠失EBVからは感染性を有するウイルス粒子を複製できない。おそらくは個体の中で偶然に欠失EBVが生じ、リンパ球もしくは前駆細胞に感染すると考えられるが、その実証はない。そして、EBV潜伏感染遺伝子のみならず溶解感染遺伝子発現亢進により、宿主細胞増殖と染色体不安定性が促進され、ドライバー遺伝子変異の蓄積、エピジェネティック修飾が加わり、リンパ腫/白血病と変容するのであろう。一方、欠失EBVがどの時点で生じるのか、生体内のどこでどのような細胞に感染しているのか、この現象はEBV関連リンパ腫のみならず上皮系腫瘍にも共通することなのかなど、未解明の部分が多い。さらなる研究によりEBVによるリンパ腫形成のメカニズム解明が待たれる。

7. 謝辞

本総説で紹介した慢性活動性EBV感染症に対する包括的遺伝子解析は、京都大学小川誠司教授、東京大学宮野悟教授および名古屋大学小児科との共同研究である。また、欠失EBVの機能的解析は、当研究室の渡辺崇広助教、佐藤好隆助教ならびに藤田医科大学村田貴之教授が主に担当し、心より感謝いたします。最後に、執筆の機会を与えていただいた長谷川秀樹編集委員長に深謝申し上げます。

8. COI

本稿に際し、開示すべき利益相反状態にある企業はない。

参考文献

- 1) R. Longnecker, E. Kieff, and J.I. Cohen, Epstein-Barr virus. in: D.M. Knipe, and P.M. Howley, (Eds.), Fields Virology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013, pp. 1898-1959.
- 2) J.I. Cohen, H. Kimura, S. Nakamura, Y.H. Ko, and E.S. Jaffe, 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 (2009) 1472-82.
- 3) S.H. Swerdlow, E. Campo, S.A. Pileri, N.L. Harris, H. Stein, R. Siebert, R. Advani, M. Ghielmini, G.A. Salles, A.D. Zelenetz, and E.S. Jaffe, The 2016 revision of the

- World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127 (2016) 2375-90.
- 4) R.J. Peng, B.W. Han, Q.Q. Cai, X.Y. Zuo, T. Xia, J.R. Chen, L.N. Feng, J.Q. Lim, S.W. Chen, M.S. Zeng, Y.M. Guo, B. Li, X.J. Xia, Y. Xia, Y. Laurensia, B.K.H. Chia, H.Q. Huang, K.H. Young, S.T. Lim, C.K. Ong, Y.X. Zeng, and J.X. Bei, Genomic and transcriptomic landscapes of Epstein-Barr virus in extranodal natural killer T-cell lymphoma. *Leukemia* (2018).
 - 5) Y. Okuno, T. Murata, Y. Sato, H. Muramatsu, Y. Ito, T. Watanabe, T. Okuno, N. Murakami, K. Yoshida, A. Sawada, M. Inoue, K. Kawa, M. Seto, K. Ohshima, Y. Shiraishi, K. Chiba, H. Tanaka, S. Miyano, Y. Narita, M. Yoshida, F. Goshima, J.I. Kawada, T. Nishida, H. Kiyoi, S. Kato, S. Nakamura, S. Morishima, T. Yoshikawa, S. Fujiwara, N. Shimizu, Y. Isobe, M. Noguchi, A. Kikuta, K. Iwatsuki, Y. Takahashi, S. Kojima, S. Ogawa, and H. Kimura, Defective Epstein-Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy. *Nat Microbiol* 4 (2019) 404-413.
 - 6) L.M. Hutt-Fletcher, Epstein-Barr virus entry. *J Virol* 81 (2007) 7825-32.
 - 7) T. Murata, Encyclopedia of EBV-Encoded Lytic Genes: An Update. *Human Herpesviruses* 1045 (2018) 395-412.
 - 8) Y. Sato, T. Watanabe, C. Suzuki, Y. Abe, H. Masud, T. Inagaki, M. Yoshida, T. Suzuki, F. Goshima, J. Adachi, T. Tomonaga, T. Murata, and H. Kimura, S-Like-Phase Cyclin-Dependent Kinases Stabilize the Epstein-Barr Virus BDLF4 Protein To Temporally Control Late Gene Transcription. *J Virol* 93 (2019) e01707-18.
 - 9) K.R. Katsumura, S. Maruo, and K. Takada, EBV lytic infection enhances transformation of B-lymphocytes infected with EBV in the presence of T-lymphocytes. *J Med Virol* 84 (2012) 504-10.
 - 10) S.D. Ma, S. Hegde, K.H. Young, R. Sullivan, D. Rajesh, Y. Zhou, E. Jankowska-Gan, W.J. Burlingham, X. Sun, M.L. Gulley, W. Tang, J.E. Gumperz, and S.C. Kenney, A new model of Epstein-Barr virus infection reveals an important role for early lytic viral protein expression in the development of lymphomas. *J Virol* 85 (2011) 165-77.
 - 11) T. Murata, Y. Sato, and H. Kimura, Modes of infection and oncogenesis by the Epstein-Barr virus. *Rev Med Virol* 24 (2014) 242-53.
 - 12) T. Yamamoto, Y. Hirai, T. Miyake, T. Hamada, O. Yamasaki, S. Morizane, W. Fujimoto, and K. Iwatsuki, Epstein-Barr virus reactivation is induced, but abortive, in cutaneous lesions of systemic hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites. *J Dermatol Sci* 82 (2016) 153-9.
 - 13) M. Cohen, A.G. Vistarop, F. Huaman, M. Narbaitz, F. Metrebian, E. De Matteo, M.V. Preciado, and P.A. Chabay, Epstein-Barr virus lytic cycle involvement in diffuse large B cell lymphoma. *Hematol Oncol* 36 (2018) 98-103.
 - 14) T. Kanda, EBV-Encoded Latent Genes. *Human Herpesviruses* 1045 (2018) 377-394.
 - 15) T. Ito, H. Kawazu, T. Murata, S. Iwata, S. Arakawa, Y. Sato, K. Kuzushima, F. Goshima, and H. Kimura, Role of latent membrane protein 1 in chronic active Epstein-Barr virus infection-derived T/NK-cell proliferation. *Cancer Med* 3 (2014) 787-95.
 - 16) T. Murata, C. Noda, Y. Narita, T. Watanabe, M. Yoshida, K. Ashio, Y. Sato, F. Goshima, T. Kanda, H. Yoshiyama, T. Tsurumi, and H. Kimura, Induction of Epstein-Barr Virus Oncoprotein LMP1 by Transcription Factors AP-2 and Early B Cell Factor. *J Virol* 90 (2016) 3873-89.
 - 17) Y. Sato, S. Ochiai, T. Murata, T. Kanda, F. Goshima, and H. Kimura, Elimination of LMP1-expressing cells from a monolayer of gastric cancer AGS cells. *Oncotarget* 8 (2017) 39345-39355.
 - 18) A.D. Hislop, G.S. Taylor, D. Sauce, and A.B. Rickinson, Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus. *Annu Rev Immunol* 25 (2007) 587-617.
 - 19) H. Kimura, EBV in T-/NK-Cell Tumorigenesis. *Adv Exp Med Biol* 1045 (2018) 459-475.
 - 20) T. Minamitani, Y. Ma, H. Zhou, H. Kida, C.Y. Tsai, M. Obana, D. Okuzaki, Y. Fujio, A. Kumanogoh, B. Zhao, H. Kikutani, E. Kieff, B.E. Gewurz, and T. Yasui, Mouse model of Epstein-Barr virus LMP1- and LMP2A-driven germinal center B-cell lymphoproliferative disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114 (2017) 4751-4756.
 - 21) O. Klinke, R. Feederle, and H.J. Delecluse, Genetics of Epstein-Barr virus microRNAs. *Semin Cancer Biol* 26 (2014) 52-9.
 - 22) L. Leoncini, E. Campo, H. Stein, N.L. Harris, E.S. Jaffe, and P.M. Kluin, Burkitt lymphoma. in: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe, S.A. Pileri, H. Stein, and J. Thiele, (Eds.), WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, WHO IARC Press, Lyon, 2016, pp. 330-334.
 - 23) B.E. Griffin, and R. Rochford, Endemic Burkitt's Lymphoma. in: E.S. Robertson, (Ed.), Epstein-Barr virus, Caister Academic Press, Norfolk, 2005, pp. 113-138.
 - 24) D.F. Robbani, A. Bothmer, E. Callen, B. Reina-San-Martin, Y. Dorsett, S. Difilippantonio, D.J. Bolland, H.T. Chen, A.E. Corcoran, A. Nussenzweig, and M.C. Nussenzweig, AID is required for the chromosomal breaks in c-myc that lead to c-myc/IgH translocations. *Cell* 135 (2008) 1028-38.
 - 25) T. Honjo, M. Muramatsu, and S. Fagarasan, AID: how does it aid antibody diversity? *Immunity* 20 (2004) 659-68.
 - 26) I.M. Okazaki, H. Hiai, N. Kakazu, S. Yamada, M. Muramatsu, K. Kinoshita, and T. Honjo, Constitutive expression of AID leads to tumorigenesis. *J Exp Med* 197 (2003) 1173-81.
 - 27) M. Epeldegui, Y.P. Hung, A. McQuay, R.F. Ambinder, and O. Martinez-Maza, Infection of human B cells with Epstein-Barr virus results in the expression of somatic hypermutation-inducing molecules and in the accrual of oncogene mutations. *Mol Immunol* 44 (2007) 934-42.
 - 28) B. He, N. Raab-Traub, P. Casali, and A. Cerutti, EBV-

- encoded latent membrane protein 1 cooperates with BAFF/BLyS and APRIL to induce T cell-independent Ig heavy chain class switching. *J Immunol* 171 (2003) 5215-24.
- 29) J.H. Kim, W.S. Kim, and C. Park, Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 increases genomic instability through Egr-1-mediated up-regulation of activation-induced cytidine deaminase in B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 54 (2013) 2035-40.
- 30) S.H. Chiu, C.C. Wu, C.Y. Fang, S.L. Yu, H.Y. Hsu, Y.H. Chow, and J.Y. Chen, Epstein-Barr virus BALF3 mediates genomic instability and progressive malignancy in nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget* 5 (2014) 8583-601.
- 31) C.C. Wu, M.T. Liu, Y.T. Chang, C.Y. Fang, S.P. Chou, H.W. Liao, K.L. Kuo, S.L. Hsu, Y.R. Chen, P.W. Wang, Y.L. Chen, H.Y. Chuang, C.H. Lee, M. Chen, W.S. Wayne Chang, and J.Y. Chen, Epstein-Barr virus DNase (BGLF5) induces genomic instability in human epithelial cells. *Nucleic Acids Res* 38 (2010) 1932-49.
- 32) O. Manners, J.C. Murphy, A. Coleman, D.J. Hughes, and A. Whitehouse, Contribution of the KSHV and EBV lytic cycles to tumourigenesis. *Curr Opin Virol* 32 (2018) 60-70.
- 33) M. Nakamura, S. Iwata, H. Kimura, and Y. Tokura, Elevated expression of activation-induced cytidine deaminase in T and NK cells from patients with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Eur J Dermatol* 21 (2011) 780-2.
- 34) K. Ohshima, J. Suzumiya, S. Ohga, A. Ohgami, and M. Kikuchi, Integrated Epstein-Barr virus (EBV) and chromosomal abnormality in chronic active EBV infection. *Int J Cancer* 71 (1997) 943-7.
- 35) H. Kimura, Y. Hoshino, H. Kanegane, I. Tsuge, T. Okamura, K. Kawa, and T. Morishima, Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood* 98 (2001) 280-6.
- 36) M. Nakamura, K. Sugita, Y. Sawada, R. Yoshiki, R. Hino, and Y. Tokura, High levels of activation-induced cytidine deaminase expression in adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Dermatol* 165 (2011) 437-9.
- 37) C. Ishikawa, S. Nakachi, M. Senba, M. Sugai, and N. Mori, Activation of AID by human T-cell leukemia virus Tax oncoprotein and the possible role of its constitutive expression in ATL genesis. *Carcinogenesis* 32 (2011) 110-9.
- 38) J. Fan, G. Ma, K. Nosaka, J. Tanabe, Y. Satou, A. Koito, S. Wain-Hobson, J.P. Vartanian, and M. Matsuoka, APOBEC3G generates nonsense mutations in human T-cell leukemia virus type 1 proviral genomes in vivo. *J Virol* 84 (2010) 7278-87.
- 39) C. Kandoth, M.D. McLellan, F. Vandin, K. Ye, B. Niu, C. Lu, M. Xie, Q. Zhang, J.F. McMichael, M.A. Wyczalkowski, M.D.M. Leiserson, C.A. Miller, J.S. Welch, M.J. Walter, M.C. Wendl, T.J. Ley, R.K. Wilson, B.J. Raphael, and L. Ding, Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature* 502 (2013) 333-339.
- 40) R. Schmitz, R.M. Young, M. Ceribelli, S. Jhavar, W. Xiao, M. Zhang, G. Wright, A.L. Shaffer, D.J. Hodson, E. Buras, X. Liu, J. Powell, Y. Yang, W. Xu, H. Zhao, H. Kohlhammer, A. Rosenwald, P. Kluijn, H.K. Muller-Hermelink, G. Ott, R.D. Gascoyne, J.M. Connors, L.M. Rimsza, E. Campo, E.S. Jaffe, J. Delabie, E.B. Smeland, M.D. Ogowang, S.J. Reynolds, R.I. Fisher, R.M. Braziel, R.R. Tubbs, J.R. Cook, D.D. Weisenburger, W.C. Chan, S. Pittaluga, W. Wilson, T.A. Waldmann, M. Rowe, S.M. Mbulaiteye, A.B. Rickinson, and L.M. Staudt, Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics. *Nature* 490 (2012) 116-20.
- 41) F. Abate, M.R. Ambrosio, L. Mundo, M.A. Laginestra, F. Fuligni, M. Rossi, S. Zairis, S. Gazaneo, G. De Falco, S. Lazzi, C. Bellan, B.J. Rocca, T. Amato, E. Marasco, M. Etebari, M. Ogowang, V. Calbi, I. Ndede, K. Patel, D. Chumba, P.P. Piccaluga, S. Pileri, L. Leoncini, and R. Rabadan, Distinct Viral and Mutational Spectrum of Endemic Burkitt Lymphoma. *PLoS Pathog* 11 (2015) e1005158.
- 42) B.M. Grande, D.S. Gerhard, A. Jiang, N.B. Griner, J.S. Abramson, T.B. Alexander, H. Allen, L.W. Ayers, J.M. Bethony, K. Bhatia, J. Bowen, C. Casper, J.K. Choi, L. Culibrk, T.M. Davidsen, M.A. Dyer, J.M. Gastier-Foster, P. Gesuwan, T.C. Greiner, T.G. Gross, B. Hanf, N.L. Harris, Y. He, J.D. Irvin, E.S. Jaffe, S.J.M. Jones, P. Kerchan, N. Knoetze, F.E. Leal, T.M. Lichtenberg, Y. Ma, J.P. Martin, M.R. Martin, S.M. Mbulaiteye, C.G. Mullighan, A.J. Mungall, C. Namirembe, K. Novik, A. Noy, M.D. Ogowang, A. Omoding, J. Orem, S.J. Reynolds, C.K. Rushton, J.T. Sandlund, R. Schmitz, C. Taylor, W.H. Wilson, G.W. Wright, E.Y. Zhao, M.A. Marra, R.D. Morin, and L.M. Staudt, Genome-wide discovery of somatic coding and noncoding mutations in pediatric endemic and sporadic Burkitt lymphoma. *Blood* 133 (2019) 1313-1324.
- 43) T. Osato, F. Mizuno, S. Imai, T. Aya, S. Koizumi, T. Kinoshita, H. Tokuda, Y. Ito, N. Hirai, M. Hirota, and et al., African Burkitt's lymphoma and an Epstein-Barr virus-enhancing plant *Euphorbia tirucalli*. *Lancet* 1 (1987) 1257-8.
- 44) L. Pasqualucci, V. Trifonov, G. Fabbri, J. Ma, D. Rossi, A. Chiarenza, V.A. Wells, A. Grunn, M. Messina, O. Elliot, J. Chan, G. Bhagat, A. Chadburn, G. Gaidano, C.G. Mullighan, R. Rabadan, and R. Dalla-Favera, Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma. *Nat Genet* 43 (2011) 830-7.
- 45) L. Jiang, Z.H. Gu, Z.X. Yan, X. Zhao, Y.Y. Xie, Z.G. Zhang, C.M. Pan, Y. Hu, C.P. Cai, Y. Dong, J.Y. Huang, L. Wang, Y. Shen, G. Meng, J.F. Zhou, J.D. Hu, J.F. Wang, Y.H. Liu, L.H. Yang, F. Zhang, J.M. Wang, Z. Wang, Z.G. Peng, F.Y. Chen, Z.M. Sun, H. Ding, J.M. Shi, J. Hou, J.S. Yan, J.Y. Shi, L. Xu, Y. Li, J. Lu, Z. Zheng, W. Xue, W.L. Zhao, Z. Chen, and S.J. Chen, Exome sequencing identifies somatic mutations of DDX3X in natural killer/T-cell lymphoma. *Nat Genet* 47 (2015) 1061-6.
- 46) A. Dobashi, N. Tsuyama, R. Asaka, Y. Togashi, K. Ueda, S. Sakata, S. Baba, K. Sakamoto, K. Hatake, and

- K. Takeuchi, Frequent BCOR aberrations in extranodal NK/T-Cell lymphoma, nasal type. *Genes Chromosomes Cancer* 55 (2016) 460-71.
- 47) T. Kanda, M. Yajima, and K. Ikuta, Epstein-Barr virus strain variation and cancer. *Cancer Sci* 110 (2019) 1132-1139.
 - 48) A. Hildesheim, R.J. Apple, C.J. Chen, S.S. Wang, Y.J. Cheng, W. Klitz, S.J. Mack, I.H. Chen, M.M. Hsu, C.S. Yang, L.A. Brinton, P.H. Levine, and H.A. Erlich, Association of HLA class I and II alleles and extended haplotypes with nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *J Natl Cancer Inst* 94 (2002) 1780-9.
 - 49) M. Niens, R.F. Jarrett, B. Hepkema, I.M. Nolte, A. Diepstra, M. Platteel, N. Kouprie, C.P. Delury, A. Gallagher, L. Visser, S. Poppema, G.J. te Meerman, and A. van den Berg, HLA-A*02 is associated with a reduced risk and HLA-A*01 with an increased risk of developing EBV+ Hodgkin lymphoma. *Blood* 110 (2007) 3310-5.
 - 50) Y. Ito, R. Suzuki, Y. Torii, K. Kawa, A. Kikuta, S. Kojima, and H. Kimura, HLA-A*26 and HLA-B*52 are associated with a risk of developing EBV-associated T/NK lymphoproliferative disease. *Blood e-Letter bloodjournal_el; 8085* (2013).
 - 51) H. Kimura, Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? *Rev Med Virol* 16 (2006) 251-61.
 - 52) H. Kimura, and J.I. Cohen, Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Front Immunol* 8 (2017) 1867.
 - 53) L. Quintanilla-Martinez, Y.H. Ko, H. Kimura, and E.S. Jaffe, EBV-positive T-cell and NK-cell lymphoproliferative diseases of childhood. in: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe, S.A. Pileri, H. Stein, and J. Thiele, (Eds.), *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, WHO IARC Press, Lyon, 2017, pp. 355-362.
 - 54) H. Kimura, T. Morishima, H. Kanegane, S. Ohga, Y. Hoshino, A. Maeda, S. Imai, M. Okano, T. Morio, S. Yokota, S. Tsuchiya, A. Yachie, S. Imashuku, K. Kawa, and H. Wakiguchi, Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 187 (2003) 527-33.
 - 55) H. Kimura, Y. Ito, S. Kawabe, K. Gotoh, Y. Takahashi, S. Kojima, T. Naoe, S. Esaki, A. Kikuta, A. Sawada, K. Kawa, K. Ohshima, and S. Nakamura, EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood* 119 (2012) 673-86.
 - 56) C.M. Cruciat, C. Dolde, R.E. de Groot, B. Ohkawara, C. Reinhard, H.C. Korswagen, and C. Niehrs, RNA helicase DDX3 is a regulatory subunit of casein kinase 1 in Wnt-beta-catenin signaling. *Science* 339 (2013) 1436-41.
 - 57) K. Kataoka, Y. Shiraishi, Y. Takeda, S. Sakata, M. Matsumoto, S. Nagano, T. Maeda, Y. Nagata, A. Kitanaka, S. Mizuno, H. Tanaka, K. Chiba, S. Ito, Y. Watatani, N. Kakiuchi, H. Suzuki, T. Yoshizato, K. Yoshida, M. Sanada, H. Itonaga, Y. Imaizumi, Y. Totoki, W. Munakata, H. Nakamura, N. Hama, K. Shide, Y. Kubuki, T. Hidaka, T. Kameda, K. Masuda, N. Minato, K. Kashiwase, K. Izutsu, A. Takaori-Kondo, Y. Miyazaki, S. Takahashi, T. Shibata, H. Kawamoto, Y. Akatsuka, K. Shimoda, K. Takeuchi, T. Seya, S. Miyano, and S. Ogawa, Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature* 534 (2016) 402-6.
 - 58) T. Okazaki, S. Chikuma, Y. Iwai, S. Fagarasan, and T. Honjo, A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol* 14 (2013) 1212-8.
 - 59) K. Kataoka, H. Miyoshi, S. Sakata, A. Dobashi, L. Couronne, Y. Kogure, Y. Sato, K. Nishida, Y. Gion, Y. Shiraishi, H. Tanaka, K. Chiba, Y. Watatani, N. Kakiuchi, Y. Shiozawa, T. Yoshizato, K. Yoshida, H. Makishima, M. Sanada, M. Onozawa, T. Teshima, Y. Yoshiki, T. Ishida, K. Suzuki, K. Shimada, A. Tomita, M. Kato, Y. Ota, K. Izutsu, A. Demachi-Okamura, Y. Akatsuka, S. Miyano, T. Yoshino, P. Gaulard, O. Hermine, K. Takeuchi, K. Ohshima, and S. Ogawa, Frequent structural variations involving programmed death ligands in Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Leukemia* (2019).
 - 60) E. Anastasiadou, D. Stroopinsky, S. Alimperti, A.L. Jiao, A.R. Pyzer, C. Cippitelli, G. Pepe, M. Severa, J. Rosenblatt, M.P. Etna, S. Rieger, B. Kempkes, E.M. Coccia, S.J.H. Sui, C.S. Chen, S. Uccini, D. Avigan, A. Faggioni, P. Trivedi, and F.J. Slack, Epstein-Barr virus-encoded EBNA2 alters immune checkpoint PD-L1 expression by downregulating miR-34a in B-cell lymphomas. *Leukemia* 33 (2019) 132-147.
 - 61) X.W. Bi, H. Wang, W.W. Zhang, J.H. Wang, W.J. Liu, Z.J. Xia, H.Q. Huang, W.Q. Jiang, Y.J. Zhang, and L. Wang, PD-L1 is upregulated by EBV-driven LMP1 through NF-kappaB pathway and correlates with poor prognosis in natural killer/T-cell lymphoma. *J Hematol Oncol* 9 (2016) 109.
 - 62) W. Fang, J. Zhang, S. Hong, J. Zhan, N. Chen, T. Qin, Y. Tang, Y. Zhang, S. Kang, T. Zhou, X. Wu, W. Liang, Z. Hu, Y. Ma, Y. Zhao, Y. Tian, Y. Yang, C. Xue, Y. Yan, X. Hou, P. Huang, Y. Huang, H. Zhao, and L. Zhang, EBV-driven LMP1 and IFN-gamma up-regulate PD-L1 in nasopharyngeal carcinoma: Implications for oncotargeted therapy. *Oncotarget* 5 (2014) 12189-202.
 - 63) Y.L. Kwong, T.S.Y. Chan, D. Tan, S.J. Kim, L.M. Poon, B. Mow, P.L. Khong, F. Loong, R. Au-Yeung, J. Iqbal, C. Phipps, and E. Tse, PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase. *Blood* 129 (2017) 2437-2442.
 - 64) R.W. Merryman, P. Armand, K.T. Wright, and S.J. Rodig, Checkpoint blockade in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 1 (2017) 2643-2654.
 - 65) P.S. Moore, and Y. Chang, Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Nat Rev Cancer* 10 (2010) 878-89.
 - 66) M. Narisawa-Saito, and T. Kiyono, Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcino-

- genesis: roles of E6 and E7 proteins. *Cancer Sci* 98 (2007) 1505-11.
- 67) K. Kataoka, Y. Nagata, A. Kitanaka, Y. Shiraishi, T. Shimamura, J. Yasunaga, Y. Totoki, K. Chiba, A. Sato-Otsubo, G. Nagae, R. Ishii, S. Muto, S. Kotani, Y. Watatani, J. Takeda, M. Sanada, H. Tanaka, H. Suzuki, Y. Sato, Y. Shiozawa, T. Yoshizato, K. Yoshida, H. Makishima, M. Iwanaga, G. Ma, K. Nosaka, M. Hishizawa, H. Itonaga, Y. Imaizumi, W. Munakata, H. Ogasawara, T. Sato, K. Sasai, K. Muramoto, M. Penova, T. Kawaguchi, H. Nakamura, N. Hama, K. Shide, Y. Kubuki, T. Hidaka, T. Kameda, T. Nakamaki, K. Ishiyama, S. Miyawaki, S.S. Yoon, K. Tobinai, Y. Miyazaki, A. Takaori-Kondo, F. Matsuda, K. Takeuchi, O. Nureki, H. Aburatani, T. Watanabe, T. Shibata, M. Matsuoka, S. Miyano, K. Shimoda, and S. Ogawa, Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet* 47 (2015) 1304-15.
- 68) C. Alfieri, and J.H. Joncas, Biomolecular analysis of a defective nontransforming Epstein-Barr virus (EBV) from a patient with chronic active EBV infection. *J Virol* 61 (1987) 3306-9.
- 69) S. Mine, T. Hishima, A. Suganuma, H. Fukumoto, Y. Sato, M. Kataoka, T. Sekizuka, M. Kuroda, T. Suzuki, H. Hasegawa, M. Fukayama, and H. Katano, Interleukin-6-dependent growth in a newly established plasmablastic lymphoma cell line and its therapeutic targets. *Sci Rep* 7 (2017) 10188.
- 70) A.L. Palser, N.E. Grayson, R.E. White, C. Corton, S. Correia, M.M. Ba Abdullah, S.J. Watson, M. Cotten, J.R. Arrand, P.G. Murray, M.J. Allday, A.B. Rickinson, L.S. Young, P.J. Farrell, and P. Kellam, Genome diversity of Epstein-Barr virus from multiple tumor types and normal infection. *J Virol* 89 (2015) 5222-37.
- 71) H. Iizasa, B.E. Wulff, N.R. Alla, M. Maragkakis, M. Megraw, A. Hatzigeorgiou, D. Iwakiri, K. Takada, A. Wiedmer, L. Showe, P. Lieberman, and K. Nishikura, Editing of Epstein-Barr virus-encoded BART6 microRNAs controls their dicer targeting and consequently affects viral latency. *J Biol Chem* 285 (2010) 33358-70.
- 72) X. Lin, M.H. Tsai, A. Shumilov, R. Poirey, H. Bannert, J.M. Middeldorp, R. Feederle, and H.J. Delecluse, The Epstein-Barr Virus BART miRNA Cluster of the M81 Strain Modulates Multiple Functions in Primary B Cells. *PLoS Pathog* 11 (2015) e1005344.
- 73) Y. Narita, T. Murata, A. Ryo, D. Kawashima, A. Sugimoto, T. Kanda, H. Kimura, and T. Tsurumi, Pin1 interacts with the Epstein-Barr virus DNA polymerase catalytic subunit and regulates viral DNA replication. *J Virol* 87 (2013) 2120-7.
- 74) Y. Narita, A. Sugimoto, D. Kawashima, T. Watanabe, T. Kanda, H. Kimura, T. Tsurumi, and T. Murata, A Herpesvirus Specific Motif of Epstein-Barr Virus DNA Polymerase Is Required for the Efficient Lytic Genome Synthesis. *Sci Rep* 5 (2015) 11767.
- 75) Z.G. Xu, K. Iwatsuki, N. Oyama, M. Ohtsuka, M. Satoh, S. Kikuchi, H. Akiba, and F. Kaneko, The latency pattern of Epstein-Barr virus infection and viral IL-10 expression in cutaneous natural killer/T-cell lymphomas. *Br J Cancer* 84 (2001) 920-5.
- 76) J. Zuo, W.A. Thomas, T.A. Haigh, L. Fitzsimmons, H.M. Long, A.D. Hislop, G.S. Taylor, and M. Rowe, Epstein-Barr virus evades CD4+ T cell responses in lytic cycle through BZLF1-mediated downregulation of CD74 and the cooperation of vBcl-2. *PLoS Pathog* 7 (2011) e1002455.

EBV and Lymphomagenesis

Hiroshi KIMURA¹⁾, Yusuke OKUNO²⁾

1) Department of Virology, Nagoya University Graduate School of Medicine

2) Medical Genomics Center, Nagoya University Hospital

Epstein-Barr virus (EBV) is a double stranded DNA virus of the family *Herpesviridae*. EBV is associated with a variety of lymphomas, and the mechanisms by which it promotes lymphomagenesis have been elucidated; this includes, for example, by translocation/activation of *Myc* in Burkitt lymphoma. However, the mechanisms by which it induces lymphoid tumors other than Burkitt lymphoma are unclear. Recently, we reported that the genome of EBV present in EBV-associated lymphomas harbors frequent intragenic deletions and that the deletion of a gene essential for virus replication promotes lymphomagenesis in a mouse model. Although intragenic deletions have been detected in other tumor viruses, little is known about the effects and importance of those of EBV, a large DNA virus whose genome encodes more than 70 genes. In this review, we summarize the role of EBV in lymphomagenesis with a focus on the impact of intragenic deletions.