두경부에 생긴 림프종에서 EBV와 HTLV-1의 검색

경북대학교 의과대학 이비인후과학교실,[1] 파티마병원 이비인후과,[2] 계명대학교 의과대학 병리학교실[3]
박준식[1] · 정효순[1] · 권성우[2] · 이상숙[3]

Detection of Epstein Barr Virus and HTLV-1 in Head and Neck Lymphomas

June-Sik Park, MD[1], Hyo-Soon Cheong[1], Seong-Woo Kwon, MD[2] and Sang-Sook Lee, MD[3]
[1]Department of Otolaryngology, Kyungpook National University School of Medicine, Kyungpook; and [2]Department of Otolaryngology, Fatima Hospital, Taegu; and [3]Department of Pathology, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL) of the head and neck (H & N) accounts for 10 - 20% of all cases of NHL. Despite their frequency, the cause of these lymphomas is still poorly understood. Recently,the role of viral origin in NHLs, including Epstein-Barr virus (EBV), as the main cause of sinonasal lymphomas of T/NK cell phenotype and HTLV-1 as a cause of acute T-cell lymphoma/leukemia has been well documented. We investigated the clinicopathologic findings, immunophenotypic profile, and status of EBV and HTLV-1 DNA of patients with H & N lymphoma. **Materials and Methods** : Twenty-seven patients with NHL of H & N region were studied. There were 15 males and 12 females with the median age of 50 years. All patients were reclassified according to the Working formulation (WF) and REAL classificaton. EBV genome DNA and HTLV-1 RNA were surveyed by PCR assay using formalin-fixed and paraffin-embedded tissue blocks. **Results** : The tonsil was the most commonly involved site (44.4%), followed by nasal cavity (18.5%), nasopharynx (18.5%) and orbit (7.4). Immunophenotyping revealed 19 cases of B cell lineage, 7 cases of T cell lineage and one case of null cell type. Most of B-cell lymphomas were diffuse large cell lymphomas (58%). Tonsillar lymphomas were all B-cell origin. Four of the five nasal cavity lymphomas and one nasopharyngeal lymphoma showed an angiocentric T/NK cell phenotype with strong association with EBV. EBV genome was detected in 15 of 26 H & N NHLs (57.7%). Seven of 19 B-cell lymphomas (36.8%) and all T/NK or null cell type lymphomas were positive for EBV DNA. However, there was no HTLV-1 positive cases found. **Conclusions** : It could be concluded that the high incidence of EBV of angiocentric T/NK-cell lymphomas of the nasal cavity may indicate a probable role of EBV in the development of these lymphomas. **(Korean J Otolaryngol 2000;43:1222-6)**

KEY WORDS : EBV DNA · HTLV-1 · H & N · Non-Hodgkin's lymphoma · PCR.

서 론

림프종은 두경부 영역에서 가장 흔한 비상피성 종양으로 최근 빈도가 증가추세를 보이고 있다. 두경부에 생기는 림프종은 전 림프종의 10 20%를 차지하는 드물지 않는 질환임에도 불구하고 이 종양의 원인, 자연병력 및 생물학적 성상은 잘 알려져 있지 않다. 최근 림프종의 원인으로 각종 바이러스 감염의 가능성이 부각되고 있는데 원인으로 알려진 종양 바이러스는 Epstein - Barr virus(EBV), Human T - cell lymphotropic virus type 1(HTLV - 1), human herpesvirus - 8 (HHV - 8) 등이 있으며, 이들은 표적 세포내 이형 유전자를 유도하여 유전적 병변을 만들게 된다.[1-6] HTLV - 1과 EBV는 림프영양성(lymphotrophic) 바이러스로 이들 유전자가 림프구의 불멸화(immortalization)에 중요한 역할을 담당하며, 세포 유전자의 발현 및 숙주 세포의 성장 특성을 변화시킨다. 바이러스에 감염된 대부분의 환자들은 특별한 증상이 없이 지내게 되나 극히 일부에서 장기이식 후 면역저하, 선천성 면역결핍, 전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus), 쇼그렌증후군(Sjlgren's syndrome), 후천성 면역결핍증 및 X - linked lymphoproliferative syndrome 등이 림프종 발생에 중요한 역할을 담당한다.[7]

논문접수일 : 2000년 6월 21일 / 심사완료일 : 2000년 8월 17일
교신저자 : 박준식, 700 - 721 대구광역시 중구 삼덕동 2가 50번지
경북대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (053) 420 - 5777 · 전송 : (053) 423 - 4524
E - mail : junesik@knu.ac.kr

EBV는 B 림프구와 인두의 상피세포에 선택적으로 감염을 일으키는 herpes virus로 림프종, 전염성 단핵구증 등 각종 질환의 원인인자로 알려져 있으며[8] 또한 장기이식후 발생하는 림프종, angiocentric T - cell lymphoma, anaplastic large cell lymphoma 및 후천성 면역결핍증 환자에서 발생되는 림프종과 관련이 있다.[1-3]

HTLV - 1은 체액, 정액, 혈액, 모유 및 태반을 통해서 감염이 이루어지며 숙주세포의 DNA로 들어가 세포 변형을 유도하는 type C human retrovirus로 특히 $CD4^+$ 세포의 불멸을 초래하여 림프종을 유발시킨다. 카리브해 연안과 일본 남부, 중남미, 아프리카 지역이 HTLV - 1의 감염이 많은 지역으로 알려져 혈청학적으로 30% 이상의 감염율을 보이기도 한다.[8] 그러나 HTLV - 1 보균자의 약 2 4%에서만 acute T - cell lymphoma/leukemia(ATLL)이 발생하는 것으로 알려져 있다. 즉 ATLL의 발생에 HTLV - 1이 관여는 하지만 가장 중요한 요인은 아니며 HTLV - 1에 감염된 경우 아직 정확한 기전은 알 수 없으나 돌연변이에 의한 종양발생 유전자를 형성하지 않고 다른 후천적 돌연변이 등과 함께 반응하여 질병을 유발하는 것으로 생각되고 있다.[7] 가까운 일본의 경우 HTLV - 1이 유행하는 지역으로 T세포 림프종의 환자에 대한 보고가 있으나 인접한 우리나라에서는 아직까지 HTLV - 1와 T세포 림프종에 대한 특별한 연구가 이루어지지 못하고 있는 실정이다.

이처럼 림프종의 발생에 EBV와 HTLV - 1이 중요한 인자로 알려져 있다. 특히 HTLV - 1은 호발지역으로 알려진 카리브해 연안과 일본 남부, 중남미, 아프리카 지역의 환자들에게서 많이 발견된다. 이에 본 연구에서는 두경부 영역에 생긴 림프종 조직에서 중합효소연쇄반응법(PCR)을 이용하여 EBV와 HTLV - 1를 검색하여 림프종의 발생과 이들 바이러스의 연관성을 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

재 료

1996년부터 1999년까지 두경부 림프종으로 생검으로 적출된 환자 27명의 파라핀에 포매된 조직을 대상으로 하였다. 남자 15명, 여자 12명이었다. 연령분포는 9세부터 77세까지로 평균연령은 50세였다. 림프종의 원발 부위는 편도가 12예로 가장 많았고, 그 다음이 비강 5예, 비인두 5예, 안와 2예, 림프절이 나머지 3예였다. 편도에 생긴 림프종은 12예 모두 B세포유래로 그 중 10예가 미만성 대세포 림프종이었다. 비강에 생긴 5예중 4예와 비인두 5예중 한예가 T세포유래의 angiocentric T/NK 세포 림프종이었다. 비인두 림프종 5예 중 4예와 안와에서 생긴 림프종 2예는 모두 B세포 림프종이었다. 비인두 림프종중 한 예가 Burkitt 림프종이었다.

방 법

림프종의 REAL 분류에 의한 재분류

두경부 림프종의 H & E 슬라이드를 광학현미경으로 재검색하여 1994년 REAL 분류법[8]에 의해 재분류를 시행하였다.

파라핀 포매조직에서 PCR용 DNA 추출

파라핀에 포매된 조직 블록을 박편절단기를 사용하여 10 μm 두께로 10조각의 조직편을 박리하여 1.5 ml Eppendorf tube에 담았다. 파라핀 포매조직으로부터 DNA를 분리하는 방법은 Shibata등[9]의 방법을 수정하여 이행하였다. 시료들간의 상호오염을 방지하기 위하여 조직절단에 사용하는 칼날과 칼집은 각 시료마다 xylene으로 깨끗이 닦았다. 그리고 이하의 모든 실험에 사용되는 시약과 기구는 일회용 및 가압멸균하여 사용하였다. 1 ml xylene으로 탈파라핀 과정을 3회 거치고 다시 1 ml absolute ethanol로 pellet을 2회 세척한 후 55℃에서 30분간 건조시켰다. 그리고 500 μl의 digestion buffer(50 mM KCl, 10 mM Tris - HCl pH 8.3, 2.5 mM $MgCl_2$, 0.45% Tween 20, 0.45% Nonidet P - 40)와 250 μg/ml proteinase K를 첨가해서 현탁시킨후 55℃ 수조에서 16 18시간 소화시켰다. 단백질을 변성 제거하기 위해 phenol 추출과정을 거친 후 7.5 M ammonium acetate와 냉 absolute ethanol을 첨가한 후 - 20℃에서 침전시켰다. DNA pellet을 70% ethanol로 세척하여 건조시킨 다음 20 30 μl의 멸균증류수에 용해시킨 후 PCR의 주형으로 사용하였다.

중합효소연쇄반응(PCR)

파라핀에 포매된 조직의 절편으로부터 추출된 DNA를 사용하여 반응액의 총 부피를 25 μL로 하고 각각의 PCR에 이용된 primer 염기서열 및 반응산물의 크기는 Table 1과 같다. 세포내 β - globin 유전자를 내부 대조군으로 PCR 증폭하여 DNA 상태와 존재여부를 확인한 후, HTLV - 1(pX region)과 EBV(Bam HI W region)의 검출을 위한 PCR을 수행하였다. 대조군으로는 β - globin의 양성대조군은 혈액을, EBV의 양성 대조군은 Raji 세포주,[10] HTLV - 1의 양성대조군은 HUT - 102 세포주[11]를 이용하였고 음성 대조군은 주형 DNA대신에 증류수를 사용하여 모든 과정을 동일하게 실시하였다. 각 PCR의 반응물 조성과 조건은 다음과 같다. β - globin인 경우 1×buffer, 1.5 mM $MgCl_2$, 0.2 mM dNTPs,

Table 1. Primer sequences for detection of β-globin, EBV and HTLV-1 and PCR product size (bp)

	Primer sequences (5' - 3')	Product size (bp)
β-globin	CAACTTCATCCACGTTCACC	268
	GAAGAGCCAAGGACAGGTAC	
EBV	CACTTTAGAGCTCTGGAGGA	153
	TAAAGATAGCAGCAGCGCAG	
HTLV-1		
1'st	pX1 CCCACTTCCCAGGGTTTGGACAGAGTCTTC	233
	pX4 GGGGAAGGAGGGGAGTCGAGGGATAAGGAA	
2'nd	pX2 CGGATACCCAGTCTACGTGTTTGGAGACTGT	159
	pX3 GAGCCGATAACGCGTCCATCGATGGGGTCC	

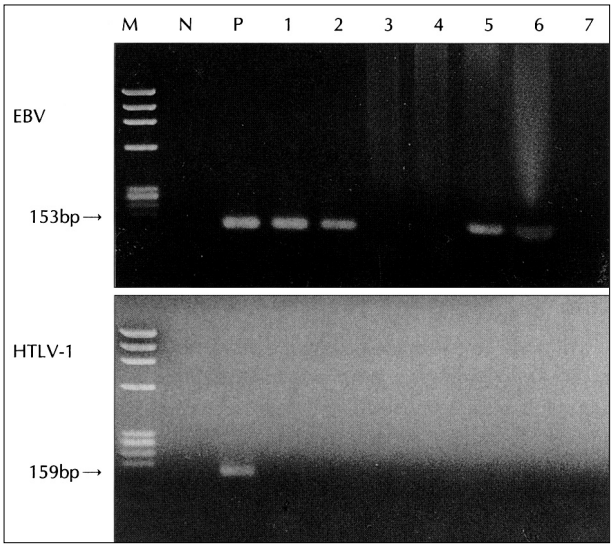

Fig. 1. Amplified DNA products from extracted DNA of paraffinembedded tissue of malignant lymphomas, showing 153 bp of EBV DNA band in lanes 1, 2 and 5. There was no positve band for HTLV-1 in all lanes. M : ΦX 174 DNA marker, Hae III-digested ; N : Negative control ; P : Positive control for EBV (Raji cell line) and HTLV-1 (HUT 102 cell line). Lanes 1 and 2 are from cases of angiocentric T/NK cell lymphoma from nasal cavity and nasopharynx ; lanes 3 and 4 are from diffuse large B-cell lymphomas from tonsil and nasopharynx ; lanes 5 and 6 are from peripheral T-cell lymphomas of the cervical lymph node ; and lane 7 : small lymphocytic B-cell lymphoma of conjunctiva.

각각 0.2 μM primer, 1 unit Taq DNA polymerase(PE-KIN-ELMER, USA)를 혼합하여, 94℃ 40초, 50℃ 40초, 72℃ 1분씩 40회 반복해서 반응시켰고, EBV인 경우 1×buffer, 1.5 mM $MgCl_2$, 0.1 mM dNTPs, 각각 0.2 μM primer, 1 unit Taq DNA polymerase를 혼합하여, 94℃ 30초, 58℃ 30초, 72℃ 45초씩 40회 반복해서 반응시켰고, HTLV-1인 경우[9] 첫 과정에서는 1×buffer, 1.5 mM $MgCl_2$, 0.3 mM dNTPs, 0.1 μM pX1과 pX4 primer, 1 unit Taq DNA polymerase를 혼합하여, 94℃ 1분, 63℃ 1분, 72℃ 2분씩 40회 반복해서 반응시켰고, 두 번째 과정에서는 1×buffer, 1.5 mM $MgCl_2$, 0.3 mM dNTPs, 0.4 μM pX2과 pX3 primer, 1 unit Taq DNA polymerase를 혼합하여, 94℃ 30초, 68℃ 1분, 72℃ 1분 30초씩 30회 반복해서 반응시켰다.

PCR 결과 판독

PCR 반응 산물을 ethidium bromide(0.4 μg/ml)가 포함된 2% agarose에 전압 100 V로 25분간 전기 영동한 후 자외선으로 판독한 후 polaroid사진으로 촬영하여 결과를 남겼다. Size marker는 Hae III(Promega, USA)를 사용하였다.

결 과

두경부 림프종의 발생과 EBV와 HTLV-1의 연관성을 알아보고자, 포르말린에 고정하여 파라핀에 포매된 두경부 영역의 림프종조직에서 PCR을 이용하여 이들 바이러스 유무를 검색하였다.

β-globin이 양성인 표본 26예를 대상으로 EBV의 검출을 위한 PCR을 실시한 결과 15예(57.7%)에서 EBV DNA가 양성으로 나타났다(Fig. 1). 두경부 림프종 환자중 남자 9명과 여자 6명이 EBV가 양성으로 판명되었다. 원발부위로 보면 편도에 생긴 림프종중 1/3에서, 비강에 생긴 림프종의 모든 예와 경부림프절에 생긴 T세포 림프종 3예 전부 및 비인두에 생긴 림프종 5예중 3예에서 EBV DNA가 발견되었다. 전반적으로 보면 EBV는 비강이나 T세포 림프종에서 더욱 호발하는 경향을 볼 수 있었다. HTLV-1 proviral sequences에 대한 PCR 결과 모든 예에서 음성으로 나타났다. 이는 본 연구에서 T세포 림프종 증례가 작아 한계가 있음이 인정되어 향후 더 많은 증례를 통한 연구가 필요하다고 생각된다.

고 찰

비호지킨 림프종 중 B 림프구 기원은 성인은 85%, 소아 35%를 차지하며, T 림프구 기원의 종양은 성인 15%, 소아 65%를 차지한다. 말초성 T세포 림프종은 나이에 관계없이 비호지킨스 림프종의 약 5%를 차지하고 있으며 유전적 이상, 화학적 노출, 면역 억제 및 바이러스 감염 등 여러 가지 원인을 가진 임상적, 조직학적으로 복잡한 특성을 가지고 있다. 두경부에서 흔히 볼 수 있는 림프종은 angiocentric 림프종 혹은 nasal-type 림프종으로 특징적으로 비강, 구개, 상기도에서 많이 발생하며 모든 연령층에서 고르게 발생되며 미국이나 유럽지역보다는 아시아 지역에서 흔한 질병으로 알려져 있다.[12]

본 연구에서 두경부 림프종중 57.7%에서 EBV genomic DNA가 양성으로 나타났다. 두경부 림프종 환자중 남자중 9명과 여자 6명이 EBV가 양성으로 판명되어 성별에 따른 차이는 발견할 수 없었다. 원발부위로 보면 비강에 생긴 림프종과 경부림프절에 생긴 T세포 림프종 3예 전부에서 EBV DNA가 발견되었다. 이는 편도에 생긴 림프종중 33.3%와 비인두에 생긴 림프종 60%의 EBV 빈도와는 큰 차이를 보이고 있다. 본 연구에서 전반적으로 보면 EBV는 비강이나 T세포 림프종에서 B세포 림프종보다 호발하는 경향을 볼 수 있었다. 이런 본 연구 결과는 동양에서 발생하는 비인강 T세포 림프종의 발생에 EBV가 중요한 역할을 한다는 보고와 일치되는 소견이다.[1)13-15)] EBV가 T세포 림프종의 발생에 중요한 요소로 작용을 하나 모든 림프종에서 EBV가 발견되지 않는 것은 종양세포에서 바이러스가 제거되었거나 바이러스 유전자가 비활성화된 경우, EBV에 감염되었거나 감염되지 않은 세포의 혼재 및 EBV에 감염되지 않은 림프구에서 악성세포가 발생한 경우 등으로 설명되고 있다.[16)]

반면에 본 연구에서 HTLV-1 proviral sequences에 대한 PCR 결과 모든 예에서 음성으로 나타났다. HTLV-1은 일본, 중남미, 아프리카 등지의 풍토성 바이러스로 열대성 연축성 대부전마비, HTLV-1 척수병증, T-세포 림프종, 관절염 등의 원인으로 알려져 있다. HTLV-1은 주로 CD4+CD45R0+림프구를 감염을 일으키고 활성화시켜 interleukin-1α, interleukin-1β, interleukin-2, interleukin-3, interleukin-5, interleukin-6, platelet-derived growth factor, interferon-γ, lymphotoxin, tumor necrosis factor-α, transforming growth factor β 등의 사이토카인을 분비시켜 환자의 면역체계를 혼란시킨다.[17)] HTLV-1은 바이러스 침입에 의한 체내 융해작용을 피하고 gag, env, tax 등의 단백물질에 의한 체액성 면역반응이 일어나 HTLV-1 항체를 형성하나 완전히 체내에서 제거하지는 못한다.[18)] 세포성 면역반응으로는 HTLV-1의 HLA-A2, CD8-MHC class I, CD4-MHC class II에 대한 세포상해성 T세포의 기능이 나타나지만 각종 바이러스 감염을 막아주는 자연살세포(NK) 기능에 이상이 있음을 보고하였으며 이처럼 면역기능이 약화되는 것은 transforming growth factor β1의 수치가 증가하는 것으로도 알 수 있다.[19)20)] 그리고 T-세포 림프종은 HTLV-1의 endemic 지역에 나타나는 지형적 특성을 가지고 있다. 일본의 남서부 지역은 주민의 30%이상에서 혈청학적으로 HTLV-1 양성반응을 보이며, 일본주민 1%에서 HTLV-1 보균자이고 그중 2 4%에서 T-세포 림프종이 발생된다고 한다.[9)] 그러나 본 연구에서는 HTLV-1에 대해 모두 음성으로 나타났는데 이는 우리나라가 일본과 인접한 지역이지만 큰 차이를 보였다. 이는 본 연구에서 T세포 림프종 증례가 많지 않아 더 많은 증례를 통한 연구가 필요하다고 생각된다.

결 론

림프종의 발생에 EBV가 중요한 요소로 작용하고 있으며 특히 HTLV-1은 호발지역으로 알려진 카리브해 연안과 일본 남부, 중남미, 아프리카 지역의 환자들에게서 많이 발견된다고 알려져 있다. 이에 본 연구에서 저자들은 두경부 영역의 림프종의 임상 및 병리학적 특성을 이해하고 두경부 림프종발생과 바이러스의 연관성을 알아보고자, PCR을 이용하여 포르말린에 고정하여 파라핀에 포매된 두경부 영역의 림프종 조직에서 EBV와 HTLV-1을 검색하였다. 두경부 림프종의 원발부위는 편도가 12예로 가장 많았고 모두 B세포유래였다. 그 중 10예가 미만성 대세포 림프종이었다. 비인두림프종 5예중 4예와 안와에서 생긴 림프종 2예는 모두 B세포 림프종이었다. 반면 비강에 생긴 5예중 4예와 비인두 5예중 한 예가 T세포유래의 angiocentric T/NK 세포 림프종이었다. EBV DNA는 57.7%에서 양성으로 나타났다. EBV는 비강에서 생긴 림프종이거나 T세포 림프종에서 더욱 호발하는 경향을 볼 수 있었다. HTLV-1 proviral sequences에 대한 PCR 결과 모든 예에서 음성으로 나타났다. 이는 본 연구에서 T세포 림프종의 증례가 작아 한계가 있어 향후 더 많은 증례를 통한 연구가 필요하다고 생각된다.

중심단어 : 두경부림프종 · EVB · HTLV-1 · PCR.

이 연구는 1999년도 경북대학교병원 의학연구소 연구비의 지원으로 이루어졌슴.

REFERENCES

1) Choi K-E, Cho E-Y, Park C-K, Lee W-K, Ko Y-H. *Subtype of Ebstein-Barr virus in malignant lymphoma in Korea. J Korean Cancer Assoc 1998;30:338-49.*
2) Neri A, Barriga F, Inghirami G, Knowles DM, Neequaye J, Magrath IT, et al. *Epstein-Barr virus infection precedes clonal expansion in Burkitt's and acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphoma. Blood 1991;77:1092-5.*
3) Ballerini P, Gaidano G, Gong JZ, Tassi V, Saglio G, Knowles DM, et al. *Multiple genetic lesions in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1993;81:166-76.*
4) Poiesz BF, Ruscetti FW, Gardar AF, BunnPA, Minna JD, Gallo RC. *Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA 1980;77:7415-9.*
5) Gallo RC, Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Sliski A, Vonderheid EC, Maeda VM. *Association of the human type C retrovirus with a subset of adult T-cell cancers. Cancer Res 1983;43:3892-9.*

6) Tokudome S, Tokunaga O, Shimamoto Y, Miyamoto Y, Sumida I, Kikuchi M. *Incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-lymphotropic virus type 1 carriers in Saga, Japan. Cancer Res 1989;49:226-8.*
7) MacMahon EME, Glass JD, Hayward SD, Mann RB, Becker PS, Charache P, et al. *Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. Lancet 1991;338:969-73.*
8) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, et al. *A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994;84:1361-92.*
9) Shibata DK, Arnheim N, Martin WJ. *Detection of human papilloma virus in paraffin-embedded tissue using the polymerase chain reaction. J Exp Med 1988;167:225-30.*
10) Tao Q, Srivastava G, Dickens P, Ho FCS. *Detection of Epstein-Barr virus-infected mucosal lymphocytes in nasal polyps. Am J Pathol 1996;149:1111-8.*
11) Levin MC, Fox RJ, Lehky T, Walter M, Fox CH, Flerlage N, et al. *PCR-in situ hybridization detection of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) proviral DNA in peripheral blood lymphocytes of patients with HTLV-1-associated neurologic disease. J Virol 1996;70:924-33.*
12) Chan JKC, Ng CS, Lau WH, Lo STH. *Most nasal/nasopharyngeal lymphomas are peripheral T-cell neoplasms. Am J Surg Pathol 1987;11:418-29.*
13) Harabuchi Y, Yamanaka N, Kataura A, Imai S, Kinoshita T, Mizuno F, et al. *Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. Lancet 1990;335:128-30.*
14) Su I, Hsieh H, Lin K, Uen W, Kao C, Chen C, et al. *Aggressive peripheral T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA: A clinicopathologic and molecular analysis. Blood 1991;77:799-808.*
15) Weiss LM, Gaffey MJ, Chen Y, Frierson HF. *Frequency of Epstein-Barr viral DNA in "western" sinonasal and Waldeyer's ring non-Hodgkin's lymphomas. Am J Surg Pathol 1992;16:156-62.*
16) Korbjuhn P, Anagnostopoulos I, Hummel M, Tiemann M, Dallenbach F, Parwaresch MR, et al. *Frequent latent Epstein-Barr virus infection of neoplastic T cells and bystander B cells in human immunodeficiency virus-negative European peripheral pleomorphic T-cell lymphomas. Blood 1993;82:217-23.*
17) Kim S, Kehrl JH, Burton J, Tendler CL, Jeang K, Danielpour D, et al. *Transactivation of the transforming growth factor β1 (TGF-β1) gene by human T lymphotropic virus type 1 tax: A potential mechanism for the increased production of TGF-β1 in adult T cell leukemia. J Exp Med 1990;172:121-9.*
18) Lee TH, Coligan JE, Homma T, McLane MF, Tachibana N, Essex M. *Human T-cell leukemia virus-associated membrane antigens: Identity of the major antigens recognized after virus infection. Proc Natl Acad Sci USA 1984;81:3856-60.*
19) Niitsu Y, Urushizaki Y, Koshida Y, Terui K, Mahara K, Kohgo Y, et al. *Expression of TGF-beta gene in adult T cell leukemia. Blood 1988;71:263-6.*
20) Jacobson S, Shida H, McFarlin DE, Fauci AS, Koenig S. *Circulating $CD8^+$ cytotoxic T lymphocytes specific for HTLV-1 associated neurologic disease. Nature 1990;348:245-8.*