

2. Epstein-Barr ウイルスと多発性硬化症

佐藤 好隆

名古屋大学大学院 医学系研究科 ウイルス学

Epstein-Barr ウイルス (Epstein-Barr virus; EBV) は、 γ ヘルペスウイルス亜科に属する DNA ウイルスで、バーキットリンパ腫などの腫瘍の原因となる。成人における抗体陽性率は 90% を越え、最も浸淫しているヒトの病原体の一つである。EBV は自己免疫疾患との関連が以前から指摘されていたが、2022 年に多発性硬化症 (multiple sclerosis) のトリガーとなるという疫学のおよび分子メカニズムに関するエビデンスが立て続けに報告され、ポストコロナにおけるワクチンターゲットとして注目を集めている。多発性硬化症は中枢神経の軸索を覆っている髄鞘に炎症が起き、変性し、中枢神経の機能が損なわれる疾患で、世界で最も患者数の多い慢性炎症性の神経変性疾患である。本稿では、EBV が多発性硬化症の発症にどのように関与するかを中心に紹介する。

はじめに

細菌やウイルスなどの感染に対して作用する免疫系は、自己抗原には応答しないように仕立てられている。しかし、免疫系の過剰な活性化などが起きると、自己抗体の産生や自己組織に搬送する細胞障害性 T 細胞の出現などが生じて、自己組織への攻撃がおき、種々の自己免疫疾患が発症する。自己免疫疾患には様々な原因と病態が存在し、全容が明らかになっていないものも多いが、一つの機序として分子相同性 (molecular mimicry) が提唱されている。本来、無関係である感染微生物抗原と宿主抗原の間に一次構造、あるいは高次構造の類似性が存在すると、両者の間に免疫学的な交差反応が生じ、自己抗原に対する抗体が産生されたり、T 細胞を介した免疫応答による自己組織の障害が生じる。本稿で紹介する Epstein-Barr ウイルス (Epstein-Barr virus; EBV) がトリガーとなる多発性硬化症 (multiple sclerosis) の分子メカニズムも分子相同性で多くが説明されている。

自己免疫疾患の一つである多発性硬化症は、14 世紀初頭の医学書にも記述が確認され¹⁾、1868 年にフランスの神経科医である Jean-Martin Charcot²⁾、により sclérose en plaques (多発性硬化症のフランス語名) と名付けられた。Charcot の同僚である Pierre Marie は「感染症の後に多発性硬化症は発症する」と記述しており³⁾、近年の EBV と多発性硬化症の関連を示す多くの報告は、先人の深い洞察を裏付けるものとなった。

多発性硬化症とは

多発性硬化症は中枢神経系の慢性炎症性脱髄疾患の一つで、難病にも指定されている疾患である⁴⁾。神経細胞の軸索は、高速な情報処理の実現のために脂質に富んだ膜構造 (髄鞘) で覆われている (図 1)。多発性硬化症は、この髄鞘を標的とした自己免疫性疾患であり、中枢神経系の様々な部位が傷害され、機能低下を招き、多彩な臨床症状が出現する。視神経が傷害されると視力低下や視野障害が出現したり、小脳が障害されると運動失調や歩行障害が、脊髄が障害されると排尿・排便障害が出現する。神経症状の増悪/再発と寛解を繰り返しながら、障害が蓄積し、緩徐に進行していく疾患である。

日本人では 10 万人あたり 15 人程度の有病率で、女性に多く、若年期に発症する。一方で、コーカソイドでは有病率が高い (10 万人あたり 100 人を越える)。全世界では、280 万人の患者が存在し、平均発症年齢は 32 歳である。診断・評価法の向上によって、この 20 年間で有病率が 30% 増加している⁵⁾。

連絡先

〒466-8550

名古屋市昭和区鶴舞 65

名古屋大学大学院 医学系研究科 ウイルス学

TEL: 052-744-2451

FAX: 052-744-2452

E-mail: yssato@med.nagoya-u.ac.jp

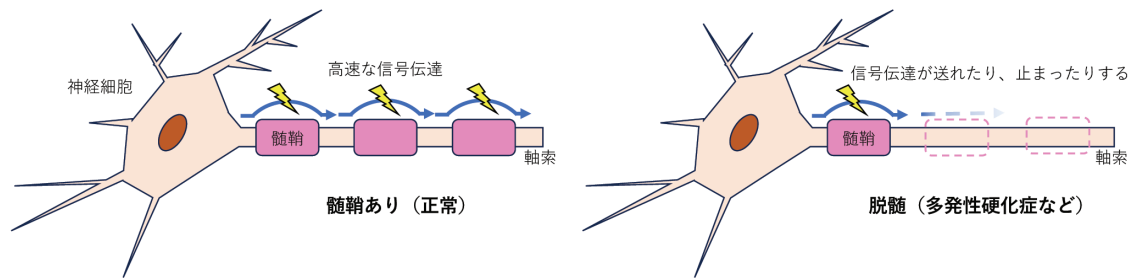


図1 神経細胞の軸索を取り囲む髄鞘の役割

EBV の既感染率に比べると、多発性硬化症の有病率はそれほど高くない。したがって、その発症には、後述する EBV だけでなく、遺伝的要因や環境因子、生活習慣などが複雑に絡みあう⁶⁾。例えば、*HLA-DRB1*15:01* アリルの保有は多発性硬化症の発症リスクを約3倍高め、逆に *A*02:01* アリルの保有は発症リスクを低下させる⁷⁾。*IL2RA* や *CD58* などの免疫細胞の機能に関わる遺伝子も疾患感受性遺伝子として報告されている⁸⁾。また、同じ人種では居住地の緯度が高いほど有病率が高いとされ、日光暴露時間の低下やビタミン D 不足は発症リスクを高める。肥満や喫煙もリスク因子と報告されている⁷⁾。さらに、腸内細菌叢にも健常者と多発性硬化症患者には違いがあり、患者の便移植でマウスモデルではあるが症状の悪化が認められている^{9,10)}。

EBV と多発性硬化症の関係を示す疫学的エビデンス

EBV は、バーキットリンパ腫から単離された γ ヘルペスウイルス亜科に属する DNA ウイルスである。自然宿主は B 細胞であるが、ときに T 細胞や上皮細胞にも感染し、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫や上咽頭がん、胃がんなどの原因となる。基本的に、EBV は感染細胞内では潜伏感染状態となり、数個のウイルス遺伝子産物のみが発現し、ウイルスゲノムが感染細胞内で維持される¹¹⁾。

EBV は唾液を介して感染し、初感染の多くは無症候性である。しかし、思春期以降に感染すると伝染性単核症の原因となる。伝染性単核症は、欧米において多発性硬化症の疫学と類似していることから、以前よりその関連が指摘されていた¹²⁾。実際に伝染性単核症の既往は多発性硬化症の発症リスクを約2倍に高め、EBNA1 抗体 (EBV の潜伏感染遺伝子産物 Epstein-Barr virus Nuclear Antigen 1 に対する抗体) の高値や HLA のリスクアリルが重なると、多発性硬化症の発症リスクが約27倍高くなることが知られている¹³⁾。

EBV が多発性硬化症の原因となることを疫学的に証明するためには、倫理的にランダム化比較試験は許容されず、

EBV の既感染率が約9割を越えていることを考えると、大規模集団を長期間追跡し、多発性硬化症の発生を観察する必要がある。Bjornevik らは、1000 万人規模の米国軍人データを20年間に渡って追跡し、多発性硬化症の発症に EBV 感染がトリガーとなることを疫学的に証明し、2022 年に *Science* 誌に報告した¹⁴⁾。

米軍では HIV 検査のため、半年ごとにスクリーニング検査を実施している。この残血清を利用して、Bjornevik らは抗 EBV 抗体の有無から EBV 感染を判定した。追跡期間内に多発性硬化症が955例ほど発症し、EBV 感染状態が把握出来た801例を解析した。801例の中で、発症1年前に EBV が陰性であったのはたった1例のみであり、入隊時に EBV 陰性であった35例中34例が多発性硬化症発症時には EBV 陽性となっていた。年齢・性別・人種を一致させたコントロール集団と比較すると、EBV のセロコンバージョンが観察された集団は EBV 未罹患の集団に対して、多発性硬化症の発症リスクが32倍ほど高かった (図2)。EBV 感染から多発性硬化症の発症までの期間 (中央値) は5年であった。さらに、神経軸索の変性マーカーである血清ニューロフィラメント鎖 (serum neurofilaments; sNfL) は、多発性硬化症の発症前から上昇が確認され、多発性硬化症群では EBV 感染後に sNfL の上昇が認められた。

EBV と同様に、伝染性単核症の原因にもなるヒトサイトメガロウイルス (EBV と近縁で β ヘルペスウイルス亜科に属する DNA ウイルス) のセロコンバージョンは、多発性硬化症の発症集団とコントロール集団で違いが認められず、EBV 以外のウイルスに対する抗体の優位な上昇も検出されなかった。なお、EBNA1 をエピトープとして認識する抗体が多発性硬化症の発症前後ともに最も多く検出された。以上より、EBV 感染が多発性硬化症の発症トリガーとなる強力なエビデンスが大規模コホートの追跡により構築された¹⁴⁾。

多発性硬化症の病態と EBV を繋ぐ分子メカニズム

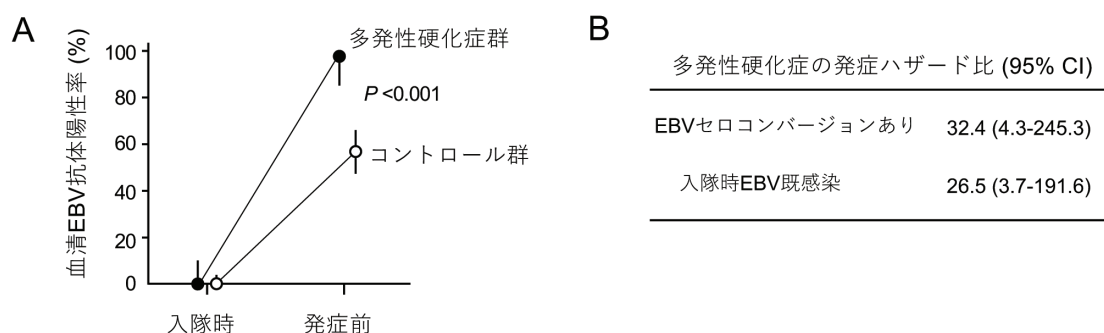


図2 米軍コホートにおける多発性硬化症発症者の血清 EBV 抗体の獲得推移 (A) と EBV 感染が多発性硬化症の発症に与えるハザード比 (B) (文献 14 より一部改変)

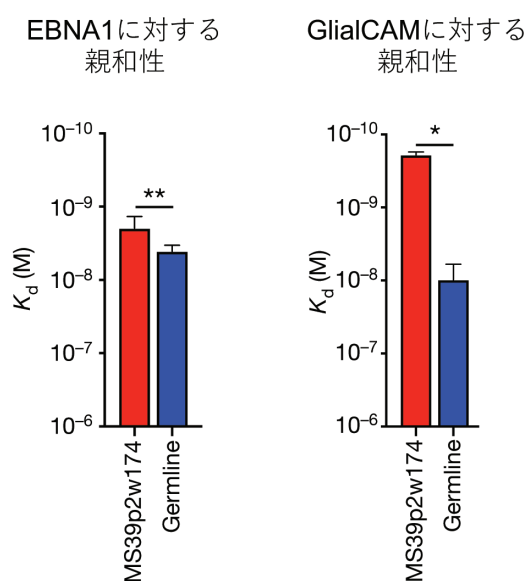


図3 多発性硬化症患者の脳脊髄液から採取された mAb(MS39p2w174) の EBNA1 (ウイルス抗原) および GlialCAM (自己抗原) に対する結合親和性 (文献 15 より一部改変)

多発性硬化症では B 細胞や形質細胞が骨髄から末梢循環を経由して、脳内に移動し、脳組織内での複数の形質細胞がクローナルに増殖する。そのため、髄液中のオリゴクローナルな免疫グロブリンの存在が認められ、これは多発性硬化症の重要な検査所見として知られている。Lanz らは多発性硬化症患者の脳脊髄液から単離した抗体の 1/3 が EBV タンパク質と反応し、9 症例中 6 例の患者検体に EBV 潜伏感染遺伝子産物である EBNA1 と反応する抗体が含まれることを報告した¹⁵⁾。さらに、末梢血と脳脊髄液から単離した B 細胞のレパトア解析とペプチドアレイ解析から、脳脊髄液中の形質細胞に体細胞超変異 (somatic hypermutation) が生じることで、グリア細胞に発現している細胞接着分子 GlialCAM との高い親和性を抗 EBNA1

抗体が獲得すること、および、この自己抗体はリン酸化された GlialCAM をより強く認識することを見出した。なお、末梢血中の抗 EBNA1 抗体を産生する形質細胞には体細胞超変異が認められず、脳組織内で生じる抗体の親和性成熟過程で自己反応抗体が生じる点は興味深い (図 3)。

実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis) のモデルマウスに EBNA1 の 386-415 アミノ酸をコードするペプチドを免疫すると、EBNA1 と GlialCAM の両者に反応する抗体が出現し、より強い麻痺などの臨床症状の出現が観察された¹⁵⁾。

EBNA1 と GlialCAM の両者に反応する抗体は、独立した 2 つの別のコホートサンプルからも検出されている¹⁵⁾。さらに、多発性硬化症患者群で EBNA1 の 365-425 アミノ

表1 EBNA1と多発性硬化症で認める自己抗原の分子相同性

ENBA1 (aa)	Sequence	Mimic (autoantigen)	References
386-405	SQSSSSGSPRRPPPGRRPF	GlialCAM	15
431-440	PGAIEQGPAD	Anoctamin 2	16
385-420	PPPGRRPFFHPVGEA	Alpha-crystallin	17
411-426	EADYFEYHQEGGPDGE	Myelin basic protein	18, 19

酸に強く反応する抗体が検出され、同部位のアミノ酸配列はこれまでに多発性硬化症患者で検出されている複数の自己抗原¹⁶⁻¹⁹⁾と類似性が存在している(表1)。したがって、これらの知見は、EBVタンパク質との中枢神経系タンパク質との分子相同性が多発性硬化症の発症とEBV感染を繋ぐ分子メカニズムの一つであることを強く示唆するものである。一方で、抗EBNA1抗体は多発性硬化症のほぼ全ての患者で認められるが、GlialCAMなどの自己抗原に反応する抗体陽性率は各抗原で20-30%程度に留まるため、複数の異なる自己抗原がEBNA1との分子相同性を介した発症メカニズムに関与すると考えられる。

EBVをターゲットとした多発性硬化症の治療／ 予防法の開発

上述のとおり、EBV感染は、多発性硬化症の発症の十分条件ではないが、必要条件であり、EBV感染B細胞やEBVに対する異常な免疫応答を呈するT細胞が中枢神経病変に存在することも報告されている²⁰⁻²³⁾。したがって、EBVをターゲットにした多発性硬化症の予防および治療法の開発が試みられている。

広義の抗ウイルス薬であるインターフェロン β は多発性硬化症の再発例に対する治療薬として使用されているが、acyclovirなどの抗ヘルペスウイルス薬は、現在のところ、いずれも多発性硬化症に対する単独の治療効果は認められていない²⁴⁾。抗HIV治療薬であるtenofovir alafenamide (TAF)は逆転写酵素阻害剤であるが、EBVのDNAポリメラーゼも阻害する²⁵⁾。TAFは多発性硬化症の再発を抑制するという症例報告があり²⁶⁾、ocrelizumab(抗CD20モノクローナル抗体)との併用による症状減弱と神経保護効果を期待した治験が行われている(NCT04880577)。EBVに対する細胞障害性T細胞療法の治験(NCT03283826; NCT02912897)も行われており、初期報告では多発性硬化症の良好な治療成果が得られている²⁷⁾。また、予防や治療を目的としたEBVワクチンの開発も進められている。EBVの糖タンパク質gH/gL/gp42複合体をフェリチンに結合したナノ粒子はマウスやカニクイザルに感染を防御できる中和抗体を誘導できることが示され^{28,29)}、糖タンパクgp350のサブ

ユニットワクチンの効果はPhase I/II試験で確認されている³⁰⁾。米国モデルナ社もgp350/gB/gH/gL/gp42のmRNAワクチンの治験を開始している(NCT05164094)。

おわりに

米軍と実世界では、そのポピュレーションに乖離はあるものの、EBVが多発性硬化症のトリガーとなる明確な疫学的エビデンスが示された。EBV遺伝子産物と分子相同性を持つ自己抗原に反応する自己抗体が、誘導されることで多発性硬化症が発症されるという分子メカニズムも提唱・確認され、ごくありふれたDNAウイルスであるEBVに、かつてないほどの注目が集まっている。EBVは多発性硬化症以外にも全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群などの自己免疫疾患との関連も指摘されており、今後はその関係性も明らかになっていくと思われる。

イラクやアフガニスタンでの従軍経験などの強烈な心的外傷体験をした退役軍人では、機序は不明であるが、多発性硬化症を含む自己免疫疾患の発症リスクが高くなることが知られている^{31,32)}。EBVはLong COVIDとの関連も報告され³³⁾、EBVが精神的なストレスや脳の高次機能とどのように関連するのにも興味深いトピックとなるだろう。これまでEBVを研究してこなかった異分野の研究者がEBV研究に参入し、さらにEBVの理解が進むことを期待したい。

謝辞および利益相反開示

本稿の執筆の機会を与えていただきました野田岳志先生をはじめ編集委員の先生方に感謝いたしますと共に、草稿を精読・推敲いただいた木村宏先生(名古屋大学)に深く御礼申し上げます。また、本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業などはありません。

参考文献

- 1) Murray, T.J. (2009). The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J. Neurol. Sci.* 277 Suppl 1, S3-8. 10.1016/S0022-510X(09)70003-6.
- 2) <https://ja.wikipedia.org/wiki/ジャン＝マルタン・シャ>

ルコー

- 3) Marie, P. (1884). Sclérose en plaques et Maladies infectieuses. *Prog. Med.: journal de médecine, de chirurgie et de pharmacie* 12
- 4) <https://www.nanbyou.or.jp/entry/3807>
- 5) Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R.A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., van der Mei, I., et al. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult. Scler.* 26, 1816-1821. 10.1177/1352458520970841.
- 6) Olsson, T., Barcellos, L.F., and Alfredsson, L. (2017). Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 13, 25-36. 10.1038/nrneurol.2016.187.
- 7) Hedstrom, A.K. (2023). Risk factors for multiple sclerosis in the context of Epstein-Barr virus infection. *Front. Immunol.* 14, 1212676. 10.3389/fimmu.2023.1212676.
- 8) International Multiple Sclerosis Genetics, C. (2019). Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science* 365. 10.1126/science.aav7188.
- 9) Cekanaviciute, E., Yoo, B.B., Runia, T.F., Debelius, J.W., Singh, S., Nelson, C.A., Kanner, R., Bencosme, Y., Lee, Y.K., Hauser, S.L., et al. (2017). Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114, 10713-10718. 10.1073/pnas.1711235114.
- 10) Berer, K., Gerdes, L.A., Cekanaviciute, E., Jia, X., Xiao, L., Xia, Z., Liu, C., Klotz, L., Stauffer, U., Baranzini, S.E., et al. (2017). Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114, 10719-10724. 10.1073/pnas.1711233114.
- 11) Damania, B., Kenney, S.C., and Raab-Traub, N. (2022). Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. *Cell* 185, 3652-3670. 10.1016/j.cell.2022.08.026.
- 12) Ascherio, A., and Munger, K.L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann. Neurol.* 61, 288-299. 10.1002/ana.21117.
- 13) Levin, L.I., Munger, K.L., Rubertone, M.V., Peck, C.A., Lennette, E.T., Spiegelman, D., and Ascherio, A. (2005). Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 293, 2496-2500. 10.1001/jama.293.20.2496.
- 14) Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B.C., Kuhle, J., Mina, M.J., Leng, Y., Elledge, S.J., Niebuhr, D.W., Scher, A.I., Munger, K.L., and Ascherio, A. (2022). Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 375, 296-301. 10.1126/science.abj8222.
- 15) Lanz, T.V., Brewer, R.C., Ho, P.P., Moon, J.S., Jude, K.M., Fernandez, D., Fernandes, R.A., Gomez, A.M., Nadj, G.S., Bartley, C.M., et al. (2022). Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature* 603, 321-327. 10.1038/s41586-022-04432-7.
- 16) Tengvall, K., Huang, J., Hellstrom, C., Kammer, P., Bistrom, M., Ayoglu, B., Lima Bomfim, I., Stridh, P., Butt, J., Brenner, N., et al. (2019). Molecular mimicry between Anoctamin 2 and Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 associates with multiple sclerosis risk. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116, 16955-16960. 10.1073/pnas.1902623116.
- 17) Thomas, O.G., Bronge, M., Tengvall, K., Akpinar, B., Nilsson, O.B., Holmgren, E., Hessa, T., Gafvelin, G., Khademi, M., Alfredsson, L., et al. (2023). Cross-reactive EBNA1 immunity targets alpha-crystallin B and is associated with multiple sclerosis. *Sci Adv* 9, eadg3032. 10.1126/sciadv.adg3032.
- 18) Wucherpfennig, K.W., and Strominger, J.L. (1995). Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 80, 695-705. 10.1016/0092-8674(95)90348-8.
- 19) Lunemann, J.D., Jelcic, I., Roberts, S., Lutterotti, A., Tackenberg, B., Martin, R., and Munz, C. (2008). EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN-gamma and IL-2. *J Exp Med* 205, 1763-1773. 10.1084/jem.20072397.
- 20) Moreno, M.A., Or-Geva, N., Aftab, B.T., Khanna, R., Croze, E., Steinman, L., and Han, M.H. (2018). Molecular signature of Epstein-Barr virus infection in MS brain lesions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 5, e466. 10.1212/NXI.0000000000000466.
- 21) Hauser, S.L., Bar-Or, A., Comi, G., Giovannoni, G., Hartung, H.P., Hemmer, B., Lublin, F., Montalban, X., Rammohan, K.W., Selmaj, K., et al. (2017). Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 376, 221-234. 10.1056/NEJ-Moa1601277.
- 22) Fujinami, R.S., and Oldstone, M.B. (1985). Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science* 230, 1043-1045. 10.1126/science.2414848.
- 23) Pender, M.P., Csurhes, P.A., Burrows, J.M., and Burrows, S.R. (2017). Defective T-cell control of Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis. *Clin Transl Immunology* 6, e126. 10.1038/cti.2016.87.
- 24) Soldan, S.S., and Lieberman, P.M. (2023). Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol* 21, 51-64. 10.1038/s41579-022-00770-5.
- 25) Drosu, N.C., Edelman, E.R., and Housman, D.E. (2020). Tenofovir prodrugs potently inhibit Epstein-Barr virus lytic DNA replication by targeting the viral DNA polymerase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117, 12368-12374. 10.1073/pnas.2002392117.
- 26) Torkildsen, O., Myhr, K.M., Skogen, V., Steffensen, L.H., and Bjornevik, K. (2020). Tenofovir as a treatment option for multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 46, 102569. 10.1016/j.msard.2020.102569.
- 27) Pender, M.P., Csurhes, P.A., Smith, C., Douglas, N.L., Neller, M.A., Matthews, K.K., Beagley, L., Rehan, S.,

- Crooks, P., Hopkins, T.J., et al. (2018). Epstein-Barr virus-specific T cell therapy for progressive multiple sclerosis. *JCI Insight* 3. 10.1172/jci.insight.124714.
- 28) Bu, W., Joyce, M.G., Nguyen, H., Banh, D.V., Aguilar, F., Tariq, Z., Yap, M.L., Tsujimura, Y., Gillespie, R.A., Tsybovsky, Y., et al. (2019). Immunization with Components of the Viral Fusion Apparatus Elicits Antibodies That Neutralize Epstein-Barr Virus in B Cells and Epithelial Cells. *Immunity* 50, 1305-1316 e1306. 10.1016/j.immuni.2019.03.010.
- 29) Wei, C.J., Bu, W., Nguyen, L.A., Batchelor, J.D., Kim, J., Pittaluga, S., Fuller, J.R., Nguyen, H., Chou, T.H., Cohen, J.I., and Nabel, G.J. (2022). A bivalent Epstein-Barr virus vaccine induces neutralizing antibodies that block infection and confer immunity in humanized mice. *Sci Transl Med* 14, eabf3685. 10.1126/scitranslmed.abf3685.
- 30) Moutschen, M., Leonard, P., Sokal, E.M., Smets, F., Haumont, M., Mazzu, P., Bollen, A., Denamur, F., Peeters, P., Dubin, G., and Denis, M. (2007). Phase I/II studies to evaluate safety and immunogenicity of a recombinant gp350 Epstein-Barr virus vaccine in healthy adults. *Vaccine* 25, 4697-4705. 10.1016/j.vaccine.2007.04.008.
- 31) O'Donovan, A., Cohen, B.E., Seal, K.H., Bertenthal, D., Margaretten, M., Nishimi, K., and Neylan, T.C. (2015). Elevated risk for autoimmune disorders in Iraq and Afghanistan veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry* 77, 365-374. 10.1016/j.biopsych.2014.06.015.
- 32) Song, H., Fang, F., Tomasson, G., Arnberg, F.K., Mataix-Cols, D., Fernandez de la Cruz, L., Almqvist, C., Fall, K., and Valdimarsdottir, U.A. (2018). Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. *JAMA* 319, 2388-2400. 10.1001/jama.2018.7028.
- 33) Klein, J., Wood, J., Jaycox, J.R., Dhodapkar, R.M., Lu, P., Gehlhausen, J.R., Tabachnikova, A., Greene, K., Tabacof, L., Malik, A.A., et al. (2023). Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature* 623, 139-148. 10.1038/s41586-023-06651-y.

Epidemiological and mechanistic links between Epstein-Barr virus and multiple sclerosis

Yoshitaka SATO

Department of Virology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Epstein-Barr virus (EBV) is a ubiquitous human lymphotropic herpesvirus that causes several malignancies. EBV infects approximately 90% of individuals worldwide. Recent studies have provided robust evidence for a causal role of EBV in multiple sclerosis. Multiple sclerosis is the most prevalent chronic inflammatory and degenerative disease of the central nerve system (CNS) that progresses over time to progressive neurodegeneration and disability. Here, I review how a ubiquitous virus can elicit autoreactive antibodies through molecular mimicry between viral and host CNS antigens, triggering multiple sclerosis.