

## B. 研究方法

### 1. 対象

健康人における IFN- $\gamma$ ELISPOT 試験および水痘抗原皮内反応試験の比較検討試験は健康人ボランティア計 151 人（男性 83 人、女性 68 人、平均年齢 49.1 歳）の協力のもとで行った。また、糖尿病患者と健康人との IFN- $\gamma$ ELISPOT 試験による細胞性免疫応答の比較検討では、健康人ボランティア（男性 54 人、女性 47 人、平均年齢 53.5 歳）および田附興風会北野病院の糖尿病患者（男性 65 人、女性 30 人、平均年齢 59.7 歳）、から採血を行い、後述する各種測定に使用した。

（倫理面への配慮）

本研究は、臨床研究に関する倫理指針を遵守し、各研究機関における倫理委員会において承認を得た上で研究を行った。研究対象者に対しての個人の不利益・危険性が伴わないように配慮し、また研究の目的、個人の不利益、危険性に対しては十分に説明し、倫理委員会によって承認されたインフォームドコンセントにサイン或いは捺印を得た上で研究を行った。

### 2. PBMC の分離と IFN- $\gamma$ -ELISPOT 法

採血した血液から Ficoll による比重遠心分離法により末梢血単核球(PBMC)を分離、採取した。

IFN- $\gamma$ -ELISPOT 法は、検討の結果、以下に示す方法で行った。IFN- $\gamma$  抗体 (clone2G1, Endogen) をコートした 96 穴メンブレンプレート (ミリポア) に PBMC を  $4 \times 10^5$  個加え、その上に紫外線を  $5000 \text{ J/m}^2$  照射することによって不活化した VZV ワクチン原液

(阪大微研、 $9 \times 10^5$  pfu/ml) を感染力価  $3 \times 10^4$  pfu になるように添加した。一方、PHA による刺激も行った。37°C、5%  $\text{CO}_2$  条件下で 36 時間培養した後、プレートを洗浄し、ビオチン標識抗 IFN- $\gamma$  抗体 (clone B133.5, Endogen)、ペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジン (1:1000, BD)、TMB-H 発色液 (Moss) を反応させ、スポットを得た。スポット数の測定は KS-ELISPOT 測定装置 (Karl Zeiss) により行った。

### 3. 水痘抗原皮内反応試験

0.1 mL の水痘抗原 (阪大微研) を 1 回皮内に注射した。皮内反応の判定は注射後およそ 24 時間後と 48 時間後に判読した。

### 4. 血清中の抗 VZV 抗体価の測定

抗体価の測定は、gpELISA 法により行った。

## C. 研究結果

### 1. 老化に伴う VZV 特異的細胞性免疫能の低下

151 人の健康人ボランティアにおいて水痘抗原皮内反応試験および IFN- $\gamma$ -ELISPOT 法により VZV 特異的細胞性免疫を、gpELISA 法により血中の抗 VZV 抗体価 (体液性免疫) をそれぞれ調べた (表 1)。抗体価は全ての人において陽性であったが、細胞性免疫能は年代が上がるに従って低下する傾向が、水痘抗原皮内反応試験、IFN- $\gamma$ -ELISPOT 法の両者において見られた。男女毎の比較では有意な差は見られなかった。

### 2. 水痘抗原皮内反応試験と IFN- $\gamma$ -ELISPOT 法の相関

水痘抗原皮内反応試験、IFN- $\gamma$ -ELISPOT 法、

gpELISA 法で得られた各値をグラフにプロットしたところ、水痘抗原皮内反応試験と IFN $\gamma$ -ELISPOT 法の結果に正の相関が見られた (図 1)。一方で、gpELISA 法の結果は IFN $\gamma$ -ELISPOT 法とは弱い相関しか見られず、水痘抗原皮内反応試験とは相関がなかった。また、水痘抗原皮内反応試験の結果をスコア化し、IFN $\gamma$ -ELISPOT 法の結果および gpELISA 法の結果と比較した (図 2)。その結果、ELISPOT の値は、水痘抗原皮内反応試験のスコアに比例して増加しており、両者に有意な相関がある事が示唆された。水痘抗原皮内反応試験と gpELISA の結果の間には相関は見られなかった。

### 3. 糖尿病患者における VZV 特異的細胞性免疫能の低下

糖尿病患者において IFN $\gamma$ -ELISPOT 法により VZV 特異的細胞性免疫を調べた (図 3)。その結果、糖尿病患者の細胞性免疫応答が健常人と比べて有意に低下していることが明らかとなった。糖尿病患者の PHA 刺激による反応性は健常人と同様に良好に保たれていた。また、男女毎の比較では有意な差は見られなかった。一方、体液性免疫応答の比較検討を行ったところ、糖尿病患者群および健常人群間には抗体価に有意な差は見られなかった (図 4)。

### D. 考察

VZV 感染に対する感染防御効果は細胞性免疫によることが示唆されている。細胞性免疫能を測定する方法としては、水痘抗原皮内反応試験、IFN $\gamma$ -ELISPOT 法があるが、両者の

相関性についてはこれまで報告がなかった。そこで我々は、健常人 151 人について二つの方法を用いて VZV 細胞性免疫能の測定を行った。その結果、両者には正の相関が見られ、どちらの測定方法も妥当である事が示唆された。特に水痘抗原皮内反応試験は IFN $\gamma$ -ELISPOT 法と比較すると、煩雑な細胞培養操作が必要なく、判定法も簡便であるため、今後は水痘抗原皮内反応試験を用いて、さらに大規模な調査をしていくことで、VZV 特異的細胞性免疫能の低下と帯状疱疹の発症の関係を明らかにできると考えられる。

一方、帯状疱疹の発症の危険性が高いとされる疾患の患者においても同測定によって検出が可能であるかについて検討するために、糖尿病患者群を用いて、IFN $\gamma$ -ELISPOT 法による糖尿病患者と健常人との VZV 特異的な細胞性免疫応答の比較検討を行った。その結果、糖尿病患者が健常人より細胞性免疫応答が有意に低下していることを明らかにした。一方、体液性免疫応答の測定においては、両者間に有意な差が見られなかったことから、VZV に対する細胞性免疫応答の測定が帯状疱疹高リスク者の検出方法として適当であることが考えられた。

### E. 結論

1. IFN $\gamma$ -ELISPOT 法による VZV 特異的細胞性免疫能の測定方法条件を決定した。
2. 皮内テストは IFN $\gamma$ -ELISPOT 法と同様に VZV 特異的細胞性免疫を調べるのに妥当な方法であり、簡便かつ迅速な判定ができる点で特に有効な方法であることが確

認された。

3. 糖尿病患者は健常人と比較してVZV特異的細胞性免疫能が有意に低下している傾向が見られ、この事が帯状疱疹を好発する原因である可能性が示唆された。またこの結果から、IFN $\gamma$ -ELISPOT法が、疾患を原因とする帯状疱疹発症のハイリスクの検出にも利用できる可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sadaoka, K., S. Okamoto, Y. Gomi, Y. T. Tanimoto, T. Yoshikawa, Y. Asano, K. Yamanishi, and Y. Mori. Measurement of varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity - Comparison of VZV-skin test and interferon-gamma ELISPOT assay. *J Infect Dis* 198:1327-1333, 2008.
- 2) 岡本成史、森 康子. 帯状疱疹ワクチン開発に向けた取り組み. *臨床と微生物* 36(1):69-73, 2009.

##### 2. 学会発表

- 1) 定岡 恵、岡本 成史、羽田 敦子、吉川 哲史、浅野 喜造、山西 弘一、森 康子. ELISPOT法による水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)特異的細胞性免疫能の評価 第22回ヘルペスウイルス研究会2007年6月14日-16日、福岡県福岡市.
- 2) 定岡恵、岡本成史、羽田敦子、吉川哲史、

浅野喜造、山西弘一、森康子 ELISPOT法による水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)特異的細胞性免疫能の評価 第55回日本ウイルス学会学術集会2007年10月21日-23日、北海道札幌市.

- 3) 定岡 恵、岡本成史、五味康行、谷本武史、石川豊数、吉川哲史、浅野喜造、高橋理明、山西弘一、森 康子. 水痘帯状疱疹ウイルス特異的な細胞性免疫能測定における皮内試験とIFN-gamma ELISPOT法との比較検討. 第23回ヘルペスウイルス研究会2008年6月5日-7日、鳥取県西伯郡伯耆町.

- 4) Sadaoka, K., Okamoto, S., Gomi, Y., Tanimoto, T., Ishikawa, T., Yoshikawa, T., Asano, Y., Yamanishi, K., Mori, Y. Comparison of skin test and interferon-gamma ELISPOT assay on measurement of varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity. 33<sup>rd</sup> International Herpesvirus Workshop, July 27-August 1, 2008, Estoril, Portugal.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表1 健康人年齢層別でのIFN- $\gamma$  ELISPOT試験、水痘抗原皮内反応試験、gpELISA試験の各測定値の相関性

種別	検体数	水痘抗原皮内反応 陽性率 (%)	皮内反応 (mm)	ELISPOT 数	gpELISA 陽性率 (%)	gpELISA 抗体価
健康人全体	151	78.8	16	87.7	100	7891
年齢別						
20-29 歳	16	87.5	18.4	120.0	100	11835
30-39 歳	26	80.7	17.4	104.6	100	5763
40-49 歳	18	83.3	17.6	106.9	100	9833
50-59 歳	73	78.1	15.0	72.1	100	6906
60-69 歳	18	66.7	14.2	79.0	100	9507
性別						
男性	83	81.9	16.7	85.6	100	8680
女性	68	76.5	15.3	90.4	100	7101

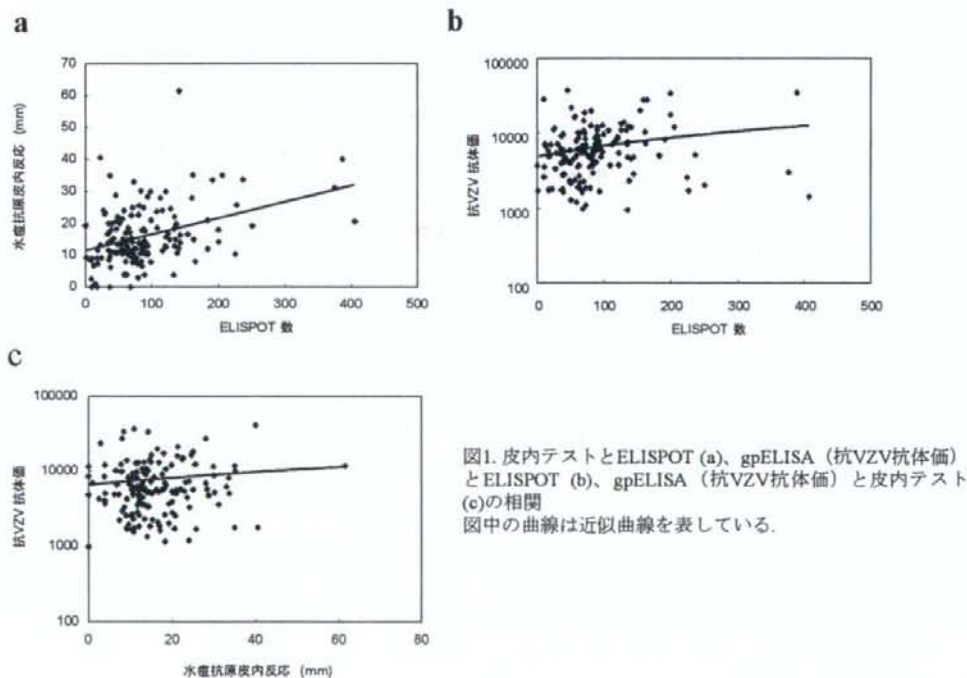


図1. 皮内テストとELISPOT (a)、gpELISA (抗VZV抗体価)とELISPOT (b)、gpELISA (抗VZV抗体価)と皮内テスト (c)の相関  
図中の曲線は近似曲線を表している。

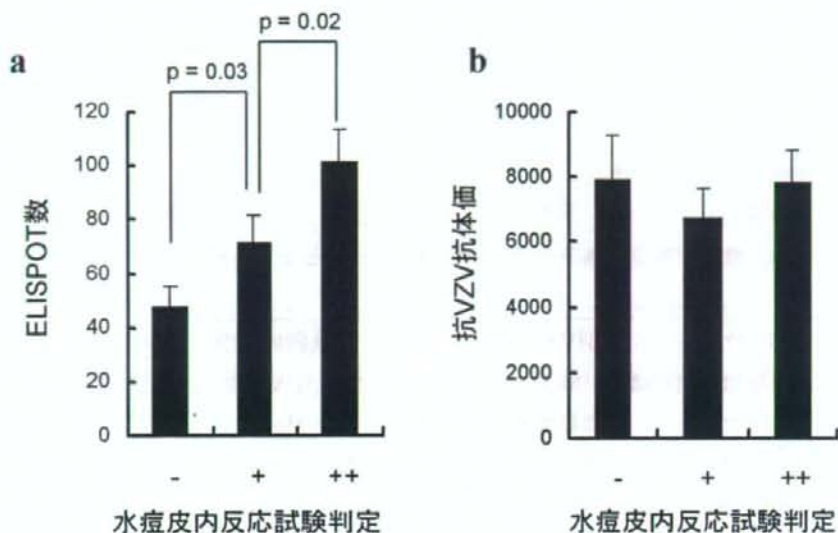


図2. スコア化した皮内テストの結果とELISPOT、gpELISAとの相関  
 10mm未満の腫脹：-、10mm以上の腫脹（硬結なし）：+、10mm以上の腫脹（硬結あり）：++

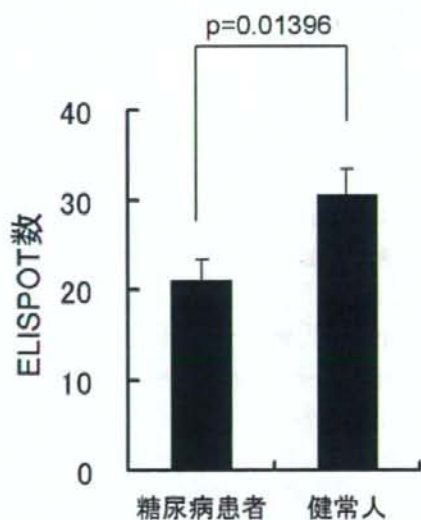


図3 糖尿病患者と健常人におけるVZVIに対する細胞性免疫応答.

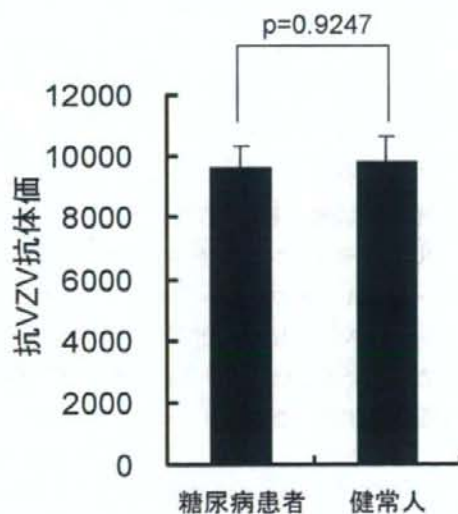


図4 糖尿病患者と健常人におけるVZVIに対する抗VZV抗体価.

## HHV-6 の病態解明 ～HHV-6 と樹状細胞との相互作用解析～

研究分担者 森 康子

（神戸大学大学院医学研究科・教授、

医薬基盤研究所感染制御プロジェクト・チーフプロジェクトリーダー併任）

研究協力者 武本 眞清（医薬基盤研究所・感染制御プロジェクト・研究員）

研究要旨：ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）感染における、樹状細胞（DC）の応答や役割について研究を行った。通常、単球由来樹状細胞（MoDC）はサイトカイン（GM-CSFとIL-4）刺激を除去するとマクロファージへと再分化するが、顕微鏡観察下ではHHV-6感染MoDCにはそのような形態的变化がみられなかった。そこでHHV-6感染DC内の遺伝子発現の変化を、DNAマイクロアレイによって網羅的に解析したところ、Integrin  $\beta 5$ の発現低下を発見した。さらにFACS解析によりCD11b（Mac-1）やCD54（ICAM-1）、Integrin  $\alpha 2$ 、Integrin  $\alpha 5$ などの複数の接着因子や、単球・マクロファージのマーカーであるCD14の発現抑制も確認された。このことから、HHV-6の感染によってMoDCのマクロファージへの再分化が抑えられていることが示唆された。一方で、HHV-6が感染しても炎症性サイトカイン（TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12等）の産生や活性化マーカー（CCR7）の発現は非常に弱く、HHV-6感染MoDCでは成熟化も抑えられていると考えられた。MoDC内でのHHV-6の感染進行度合を調べたところ、DNA合成ならびに核内のカプシド形成は起きているが、細胞質での成熟ウイルス粒子形成および細胞外への子孫ウイルス放出は起きていないことが、リアルタイムPCRと電子顕微鏡観察の結果明らかとなった。このような不完全な感染形態でありながら、感染MoDCとCD4<sup>+</sup>T細胞とを共培養するとウイルスは高率にT細胞へ感染し感染性ウイルス粒子を産生した。同様の結果はMyeloid DC（MDC）とPlasmacytoid DC（PDC）でも得られ、マクロファージ（Mo）では伝播が起きないか、起きてても軽微であることから、HHV-6の生体内伝播に主要な役割を果たしているのは樹状細胞であることが示唆された。HHV-6感染によるMoDCのケモカイン産生能への影響はどうか。前述の通り、MoDCはHHV-6感染に対して、活発にインターロイキン等のサイトカインを産生するような応答はみせない。ところがmultiplex assayの結果、MCP-1、MCP-2、IP-10等一部のケモカインはHHV-6感染によって顕著に上昇することが明らかとなった。またUVで不活化したウイルスでも同程度の上昇を引き起こすことから、ケモカイン産生にはウイルス遺伝子発現は不要であり、ウイルス粒子の付着もしくは侵入がトリガーとなっている可能性が示唆された。本研究により明らかとなったDCの形質や機能の変化は、HHV-6感染に有利に作用する面が多く、単なるウイルス感染応答と考えるよりもむしろ、HHV-6による積極的な修飾であると考えられる。

## A. 研究目的

DCは抗原提示細胞として感染免疫において重要な役割を果たすが、一方で微生物の侵入経路として利用され得ることが、近年明らかになってき

た。HHV-6感染によるDCの機能的変化やその役割を検討した。

## B. 研究方法

## 1. 細胞

MoDC: 末梢血由来単核球 (PBMC) より CD14 microbead (Miltenyi) を用いて単球を分離し、GM-CSF および IL-4 存在下にて1週間培養して未熟 MoDC を得た。

MDC: CD1c isolation kit (Miltenyi) を用いて PBMC より直接 MDC を分離し、GM-CSF 存在下にて1晩培養した。

PDC: BDCA-4 isolation kit (Miltenyi) を用いて PBMC より直接 PDC を分離し、IL-3 存在下にて1晩培養した。

Mø: PBMC より単球を分離し、GM-CSF または M-CSF 存在下にて1週間培養して、それぞれ GM-Mø と M-Mø を得た。

CD4<sup>+</sup>T 細胞: naïve T cell isolation kit II (Miltenyi) を用いて PBMC から CD4<sup>+</sup>T 細胞を分離し、IL-2 および PHA 存在下にて2日間培養した。

## 2. ウイルス

HHV-6B HST 株、HHV-6A U1102 株は臍帯血単核球 (CBMC)、HCMV Towne 株は HEL 細胞、HHV-7 KHR 株は SupT1 細胞で、それぞれ増殖させてウイルスストックを作製し、感染実験に供した。

MDDC に感染させ、経時的な形態観察と FACS による細胞表面抗原の発現変化の解析を行った。さらに HHV-6 感染5日後の MDDC から、臍帯血由来単核球 (CBMC) または PBMC 由来 CD4<sup>+</sup>T 細胞へのウイルス伝播を確認した。

## 3. 感染実験

全てのウイルス感染は遠心法 (2,000xg, 1 h, 37°C) で行った。感染細胞より total RNA を抽出し DNA microarray (Takara) を行った。細胞表面マーカーの発現変化を FACS により解析し、培養上清中のサイトカイン (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ ) の濃度測定には CBA flex set (BD Biosciences) を用いた。さらに感染細胞ならびに培養上清から DNA を抽出し、Platinum SYBR Green qPCR SuperMix-UDG (Invitrogen) を用いてリアルタイム PCR を行い、また感染5日後の細胞を電子顕微

鏡によって観察した。ウイルス伝播は、HHV-6 感染細胞と CD4<sup>+</sup>T 細胞とを 1:5 の割合で混ぜ、5日後に FACS と TCID<sub>50</sub>法によって確認した。感染 MoDC 上清ならびに移植患者血清のケモカイン濃度は、human chemokine 10-plex kit (Biosource) を用いて測定した。

(倫理面への配慮)

PBMC や CBMC の取り扱いに際しては、本研究機関における倫理委員会の承認を得た上で、倫理指針を遵守しつつ研究を行った。本研究は医薬基盤研究所で行われたものである。

## C. 研究結果

### 1. HHV-6 感染 MoDC は接着が抑制されていた。

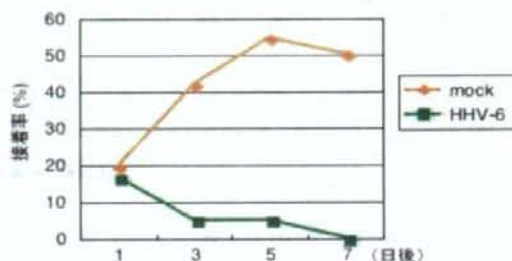


図1. HHV-6感染後のMDDCの接着率変化

鏡により観察した。ウイルス伝播は、HHV-6 感染細胞と CD4<sup>+</sup>T 細胞とを 1:5 の割合で混ぜ、5日後に FACS と TCID<sub>50</sub>法によって確認した。感染 MoDC 上清ならびに移植患者血清のケモカイン濃度は、human chemokine 10-plex kit (Biosource) を用いて測定した。

2. DNA microarray による解析で、HHV-6 に感染した MoDC では Integrin  $\beta 5$  を含む多数の膜タンパクの発現低下の傾向が見られた。

3. HHV-6 感染 MoDC は、前述の Integrin  $\beta 5$  と既に報告のある DC-SIGN をはじめ、CD11b (Mac-1)や CD54 (ICAM-1), Integrin  $\alpha 2$ , Integrin  $\alpha 5$  などの複数の接着因子の発現が抑制されていた。

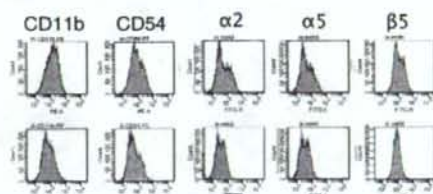


図2. 非感染および感染 MoDC 表面の接着因子発現 (CD11b, CD54, integrin  $\alpha 2$ , integrin  $\alpha 5$ , integrin  $\beta 5$ ) の FACS 解析 (上段: 非感染, 下段: HHV-6 感染)

4. また非感染 MoDC はサイトカイン刺激を除去すると CD14 の発現が上昇し Mo 様形態へと変化するが、感染 MoDC ではそのような変化を起こさない。MoDC は HHV-6 が感染しても TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12 等炎症性サイトカインを産生せず、成熟化マーカーである CCR7 の発現も起こさない。したがって HHV-6 感染 MoDC は成熟化も Mo への再分化も抑制されていると考えられる。

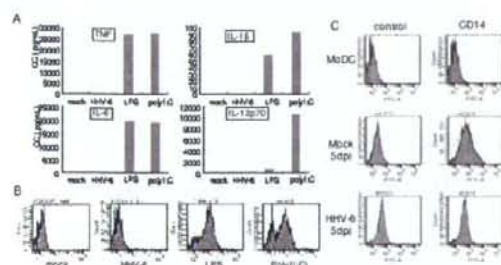


図3. (A) IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  の濃度。感染 24 時間後と、LPS または poly(I:C) で刺激して 24 時間後の MoDC 培養上清を CBA flex set にて測定。(B) CCR7 の細胞表面への発現。感染 24 時間後と、LPS または poly(I:C) で刺激して 24 時間後の MoDC を FACS 解析。(C) CD14 の細胞表面への発現。GM-CSF/IL-4 存在下で 1 週間培養した MoDC と、その後サイトカインを除去して 5 日間培養した非感染細胞ならびに感染細胞を FACS 解析。

5. MoDC 中での HHV-6 感染の状態を調べると、リアルタイム PCR では細胞内でのウイルス DNA 合成が認められたが、感染性ウイルス粒子の産生が起きていないことが TCID<sub>50</sub> 法で示された。また電子顕微鏡観察では、核内でのカプシド形成は起きているが細胞質における成熟ウイルス粒子の存在は確認できなかった。

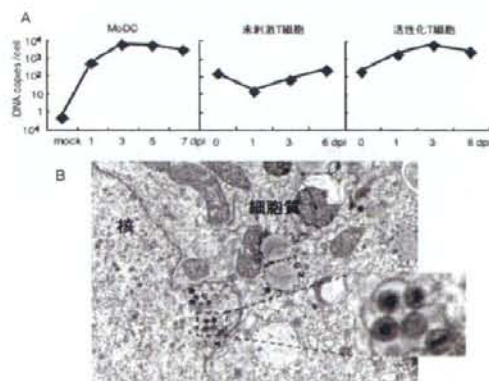


図4. (A) リアルタイム PCR による HHV-6 感染細胞内 (MoDC)、非刺激 CD4<sup>+</sup>T 細胞、活性化 CD4<sup>+</sup>T 細胞) のウイルス DNA の定量。(B) HHV-6 感染 5 日後の MoDC の電子顕微鏡像。

6. MoDC からの HHV-6 の伝播能を見るために、感染 MoDC と CD4<sup>+</sup>T 細胞とを 1:5 の割合で共培養したところ、T 細胞での HHV-6 の複製と培養上清中への感染性ウイルス粒子の産生が認められた。同様に T 細胞への HHV-6 伝播は MDC と PDC からは確認できたが、M-Mo からはわずかしき、また GM-Mo からは全く起きていないことが示された。

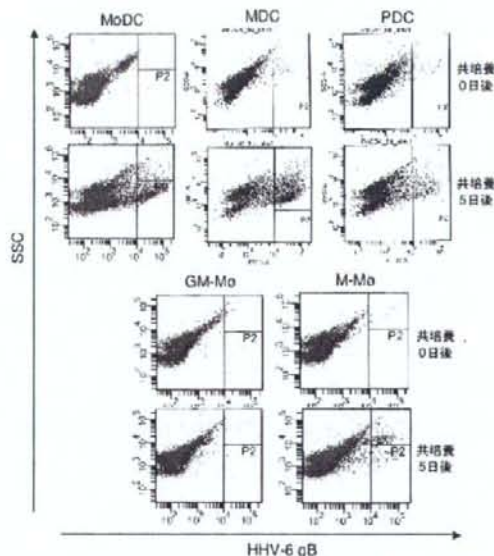


図5. HHV-6 感染各細胞 (MoDC, MDC, PDC, GM-Mo, M-Mo) と CD4<sup>+</sup>T 細胞との共培養後の、HHV-6 gB 発現細胞出現割合

7. HHV-6 感染後、MoDC は多種類のケモカイン産生を亢進することが明らかとなった。特に顕著に上昇したのは IP-10, MCP-1, MCP-2 であり、検出限界を上回る値を示した。 $\beta$  ヘルペスウイルス (HHV-6A, HHV-6B, HHV-7) 間で比較すると、上昇するケモカインはいずれのウイルスでも同様の傾向であったが、上昇幅は HHV-6B が最も大きく、次いで HHV-6A、HHV-7 の順であった。経時的には、ほとんどのケモカインが 36 時間以降に最大値を示したが、IP-10 のみ 12 時間で早くも検出限界を超えた。UV で不活化した HHV-6B でも、ほとんどのケモカインは同レベルの上昇幅であったことから、これらケモカインの産生にウイルス遺伝子発現は不要であり、ウイルス粒子を構成するタンパクもしくはゲノ



ム DNA が引き起こしているものと考えられた。唯一 MCP-3 は、生ウイルス感染で右肩上がり、不活化ウイルス感染で36時間をピークとして右肩下がりとなっていることから、ウイルス粒子による産生誘導後に、改めてウイルス遺伝子発現によっても産生誘導されていることが示唆された。

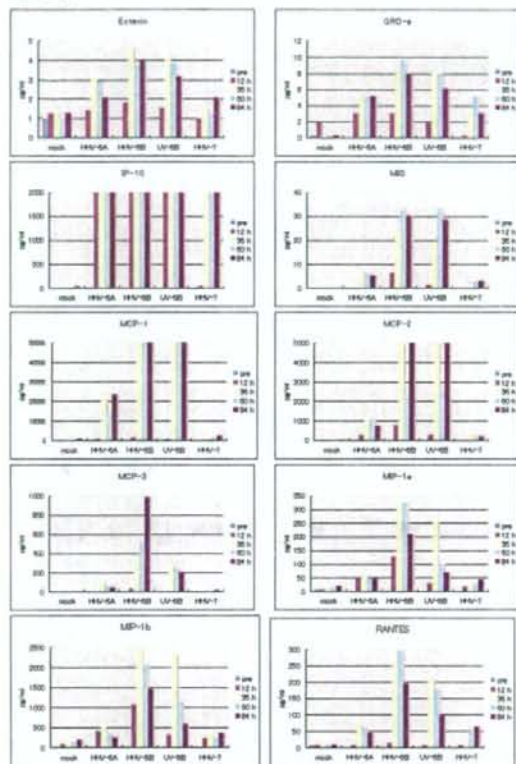


図6. MoDC のケモカイン産生、HHV-6A U1102株、HHV-6B HST株、HHV-7 KHR株をそれぞれMoDCに感染させ、12h、36h、60h、84h後に上清を回収し、一旦-80°Cに保存した後、ケモカイン濃度を測定した。UV不活化ウイルスとして、2,500 J/m<sup>2</sup>のUVを照射したHHV-6B (UV-6B)を用いた。

#### D. 考察

本研究より、HHV-6はDCに感染するがその複製は不完全であり、本格的な増殖はCD4<sup>+</sup>T細胞に感染して初めて行われるものと考えられた。DCとT細胞が接触する場合は通常リンパ節であるが、HHV-6感染DCは表面上にCCR7の発現を欠くためリンパ節への遊走は起きないと予想された。しかしながらHHV-6感染DCからの多量のケモカインが産生されることを見出し、DC周囲へのリンパ球の遊走を促すことで、DC自身の遊走能欠如

を補完しているのではないかと予想された。

#### E. 結論

HHV-6はDCに感染してその機能を様々に修飾することで、CD4<sup>+</sup>T細胞への伝播に有利な環境を構築していると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Takemoto M, Imasawa T, Yamanishi K, and Mori Y. Role of dendritic cells infected with human herpesvirus 6 in virus transmission to CD4<sup>+</sup>T cells. *Virology* [Epub ahead of print]

##### 2. 学会発表

1. 武本眞清、山西弘一、森康子 ヒトヘルペスウイルス6は樹状細胞表面上の接着因子発現を抑制する 第54回日本ウイルス学会・名古屋 (2006年11月19-21日)
2. 武本眞清、山西弘一、森康子 ヒトヘルペスウイルス6は単球由来樹状細胞に感染しT細胞へ伝播する。第55回日本ウイルス学会総会学術集会、2007年10月21-23日、北海道札幌市。
3. Masaya Takemoto, Takayoshi Imazawa, Koichi Yamanishi, and Yasuko Mori. Monocyte-derived dendritic cells infected with human herpesvirus 6 have a role for virus transmission to CD4<sup>+</sup>T cells. 6<sup>th</sup> International Conference on HHV-6 & 7, 32<sup>nd</sup> International Herpesvirus Workshop, July 7-12, 2007, Asheville, NC, USA
4. Masaya Takemoto, Takayoshi Imazawa, Koichi Yamanishi, and Yasuko Mori. Human herpesvirus-6 effectively transmits from dendritic cells to CD4<sup>+</sup>T cells. 6<sup>th</sup> International Conference on HHV-6 & 7 (2008年6月19日-22日、

Baltimore, Maryland, USA)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Krug LT, Teo CG, Tanaka-Taya K, Inoue N	Newly identified human herpesviruses	I. W. Fong, K. Alibek	Emerging Infectious Diseases of the 21 <sup>st</sup> Century	Springer	NY	2006	197-278
K. Kondo	Chronic Fatigue Syndrome and Herpesvirus Infection.	Y. Watanabe et.al.	Fatigue Science for Human Health.	Springer Press	Japan	2008	137-152
K. Kondo and Yamanishi K.	HHV-6A, 6B, and 7: molecular basis of latency and reactivation.	Ann Arvin et.al.	Human Herpesviruses.	Cambridge University Press	U.K.	2007	843-849
藤原成悦	動物モデル	清水則夫 柳井秀雄	EB ウイルス	診断と治療社	東京	2008	88-92

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wang GQ, Suzutani T, Yamamoto Y, Fukui Y, Nozawa N, Schmid DS, Kurane I, Inoue N.	Generation of a reporter cell line for the detection of infectious varicella-zoster virus and its applications for antiviral studies.	Antimicrob Agents Chemother	50	3142-3145	2006
Ishibashi K, Tokumoto T, Tanabe K, Shirakawa H, Hashimoto K, Kushida N, Yanagida T, Inoue N, Yamaguchi O, Toma H, Suzutani T.	Association between outcomes of renal transplantation and antibody responses to cytomegalovirus strain-specific glycoprotein H epitopes.	Clin Infect Dis	45	60-67	2007
Kumar N, McLean K, Inoue N, Moles DR, Scully C, Porter SR, Teo CG.	Herpesvirus 8 genoprevalence in people at disparate risks of Kaposi's sarcoma.	J Med Virol	79	52-59	2007
Fukui Y, Shindoh K, Yamamoto Y, Koyano S, Kosugi I, Yamaguchi T, Kurane I, Inoue N.	Establishment of a cell-based assay for screening of compounds inhibiting very early events in cytomegalovirus replication cycle and characterization of a compound identified using the assay.	Antimicrob Agents Chemother	52	2420-7	2008
Nozawa N, Yamamoto Y, Fukui Y, Katano H, Tsutsui Y, Sato Y, Yamada S, Inami Y, Nakamura K, Yokoi M, Kurane I, Inoue N.	Identification of a 1.6 kb genome locus of guinea pig cytomegalovirus required for efficient viral growth in animals but not in cell culture.	Virology	379	45-54	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohashi M, Sugata K, Ihira M, Asano Y, Egawa H, Takada Y, Uemoto S, Yoshikawa T.	Human herpesvirus 6 infection in adult living related liver transplant recipients.	Liver Transplant	14	100-109	2008
Fujita A, Ihira M, Suzuki R, Enomoto Y, Sugiyama H, Suga S, Asano Y, Yagasaki H, Kojima S, Matsumoto K, Kato K, Yoshikawa T.	Elevated serum cytokine levels are associated with human herpesvirus 6 reactivation in hematopoietic stem cell transplantation recipients.	J Infect	57	241-248	2008
Imadome K, Shimizu N, Yajima M, Watanabe K, Nakamura H, Takeuchi H, and Fujiwara S.	CD40 signaling activated by Epstein-Barr virus promotes cell survival and proliferation in gastric carcinoma-derived human epithelial cells.	Microbes Infect		in press	2009
Nakamura, H., Ishii, C., Suehiro, M., Iguchi, A., Kuroda, K., Shimizu, K., Shimizu, N., Imadome, K., Yajima, M., and Fujiwara, S.	The Latent Membrane Protein 1 (LMP1) Encoded by Epstein-Barr Virus Induces Expression of the Putative Oncogene Bcl-3 Through Activation of the Nuclear Factor- $\kappa$ B.	Virus Res	131	170-179	2008
Yajima, M., Imadome, K., Nakagawa, A., Watanabe, S., Terashima, K., Nakamura, H., Ito, M., Shimizu, N., Honda, M., Yamamoto, N., and Fujiwara, S.	A new humanized mouse model of EBV infection reproducing persistent infection, lymphoproliferative disorder, and cell-mediated and humoral immune responses.	J Infect Dis	198	673-682	2008
Phromjai J, Aiba N, Suzuki M, Sato H, Takahara T, Kondo S, Shiraki K	Infection and direct injury in human hepatocyte explants and a hepatoblastoma cell line due to hepatiticomimetic (non-hepatitis) viruses	J Med Virol	79	413-25	2007
Shimada Y, Suzuki M, Shirasaki F, Saito E, Sogo K, Hasegawa M, Takehara K, Phromjai J, Chuhjo T, Shiraki K.	Genital herpes due to acyclovir-sensitive herpes simplex virus caused secondary and recurrent herpetic whitlows due to thymidine kinase-deficient/temperature-sensitive virus	J Med Virol	79	1731-40	2007
Oshima K, Kanda Y, Kako S, Asano-Mori Y, Watanabe T, Motokura T, Chiba S, Shiraki K, Kurokawa M.	Case report: persistent cytomegalovirus (CMV) infection after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab: emergence of resistant CMV due to mutations in the UL97 and UL54 genes.	J Med Virol	80	1769-75	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Akahori Y, Suzuki K, Daikoku T, Iwai M, Yoshida Y, Asano Y, Kurosawa Y, Shiraki K.	Characterization of Neutralizing Epitopes of Varicella-Zoster Virus Glycoprotein H.	J Virol	83	2020-24	2009
末松 佐知子	人工リンパ組織構築とは何か	Organ Biology	15(1)	23-32	2008
Sadaoka, K., S. Okamoto, Y. Gomi, Y. T. Tanimoto, T. Yoshikawa, Y. Asano, K. Yamanishi, and Y. Mori.	Measurement of varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity - Comparison of VZV-skin test and interferon-gamma ELISPOT assay.	The Journal of Infectious Diseases	198	1327-1333,	2008
岡本成史、森 康子.	帯状疱疹ワクチン開発に向けた取り組み.	臨床と微生物	36(1)	69-73	2009
Takemoto M, Imasawa T, Yamanishi K, and Mori Y.	Role of dendritic cells infected with human herpesvirus 6 in virus transmission to CD4 <sup>+</sup> T cells.	Virology			印刷中