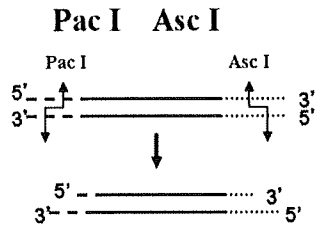


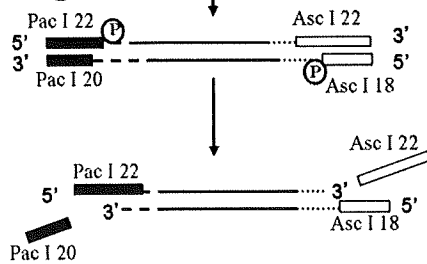
1. PCR



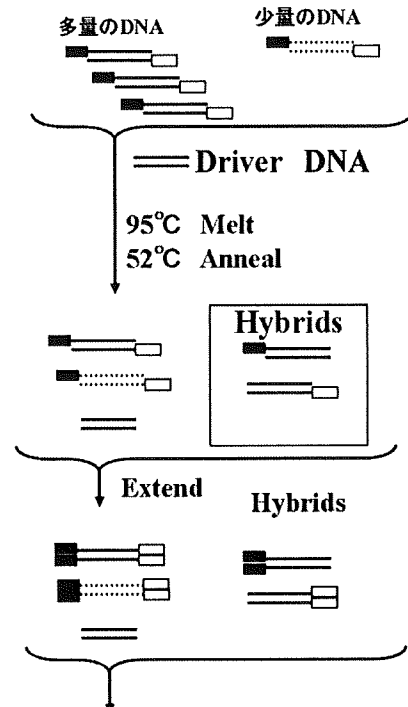
2. Restriction enzyme digestion



3. Ligation



4. Hybridization



5. Add primer (Asc I 18, Pac I 22) PCR amplify

図1. サブトラクション法の手順.

1. ITS86M Pac I と ITS4M Asc I を用いた PCR で真菌の ITS2 領域を増幅する.
2. 制限酵素 Pac I, Asc I で PCR 産物を切断し, DNA 精製簡易カラムで両端の切断端とプライマーを除去する.
3. リンカー Pac I 22-20 と Asc I 22-18 を両端に連結する. 末端にリン酸基の存在する Pac I 22 と Asc I 18 のみが連結されることになる.
4. Driver DNA を大過剰に加え, denature 後, annealing させると, 両端にリンカーがついた ds DNA, 一方のみについた ds DNA (Hybrid), 両端にリンカーのついていない ds DNA が形成される. これらの鎖の両端を DNA polymerase で伸長させ, 平滑末端とする.
5. Pac I 22, Asc I 18 を用いた PCR を行うと両端にリンカーDNA が結合した DNA のみが選択的に増幅される. 大過剰の Driver を加えた DNA の多くは確率的にリンカーを両端に持つものが少ないため, 増幅されず, Driver を加えない. 少量の DNA はすべてが両端にリンカーを結合しているため増幅される(サブトラクション).
6. 5. の PCR 産物の 1/1000 を用いて, 2. 以降のステップを繰り返す.

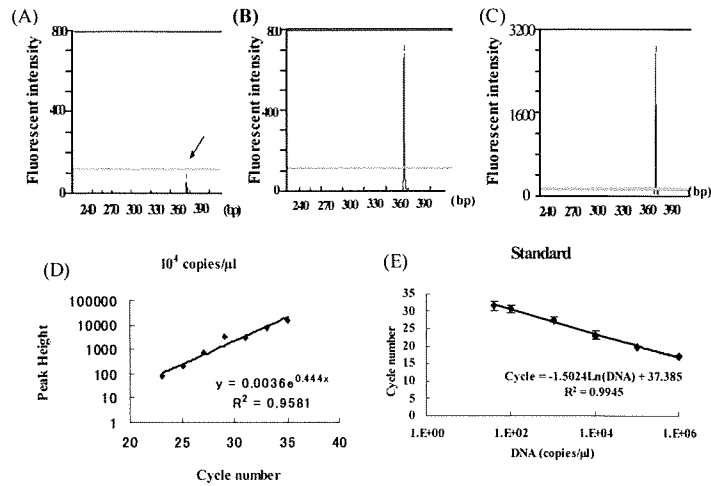


図2 サイクル毎の PCR 産物の量から Ct 値を求める定量法. プラスミド DNA (1.0×10^4 copies/ μ l) の PCR 産物を、キャピラリー電気泳動にかけ測定した結果. 横のラインは蛍光強度 100 を示す. (A) 23 サイクル, (B) 27 サイクル, (C) 31 サイクルの結果. (D) はプラスミド DNA (1.0×10^4 copies/ μ l) をテンプレートとした時のサイクル数と蛍光強度の関係. 相関係数 0.9581. (E) は Ct 値 (蛍光強度 100) に達するサイクル数から DNA 量を求めるための検量線. 相関係数 0.9945.

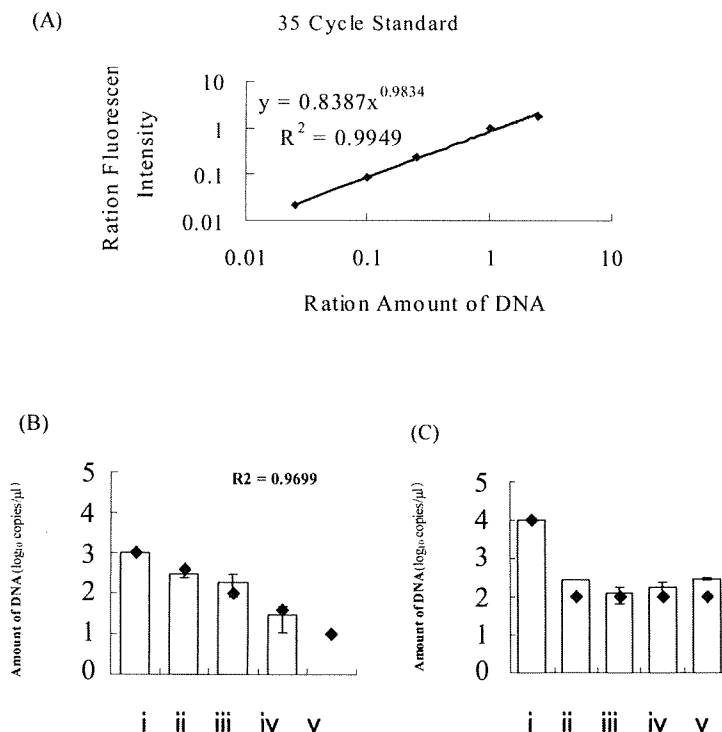


図3 蛍光強度比による定量方法. 35 サイクルの PCR に用いた DNA 量比と PCR 産物の蛍光強度比の検量線 (A). 相関係数 0.9997. (A) の検量線を用い, (B) Sample 1, (C) Sample 3 を定量した結果. ◆ は実際の DNA 量で, 棒グラフは測定値.

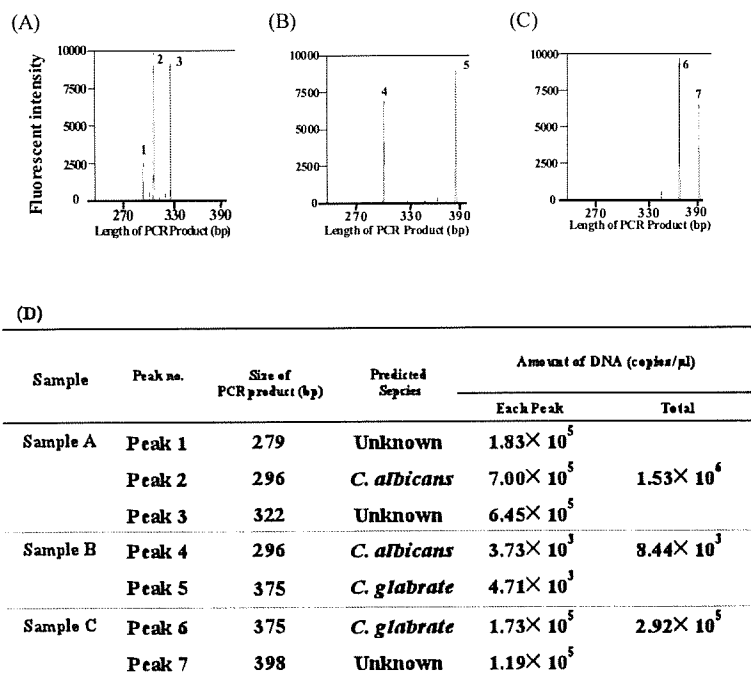


図4 膾スミアの解析. 35 サイクル PCR を行った, (A) Sample A, (B) Sample B, (C) Sample C のキャピラリー電気泳動の結果. (D) 定量的な PCR と real-time PCR による Sample A, B, C の解析結果.

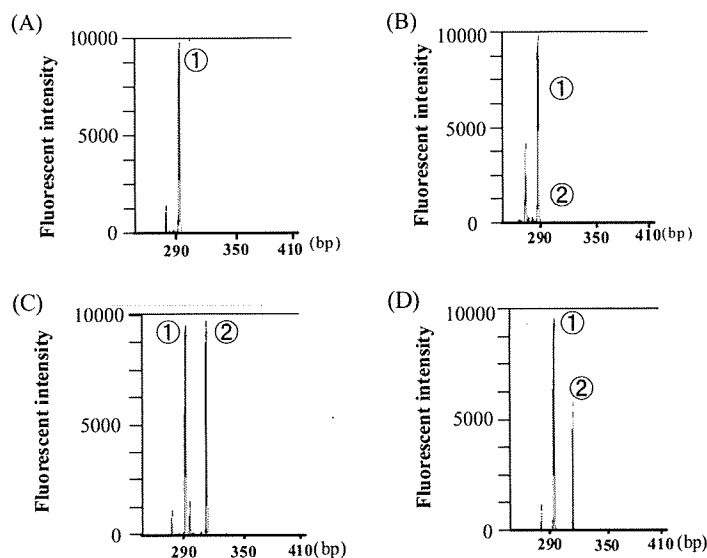


図5 サブトラクション法. (A) 濃縮前と(B)サブトラクションを1回, (C)2回, (D)3回行った検体をキャピラリー電気泳動で解析した. ①は *C. tropicalis* (1.0×10^5 copies/ μ l) ②は *A. niger* (1.0×10 copies/ μ l) 由来の PCR 産物のピーク.

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

臓器移植患者の予後および QOL の向上のための真菌やウイルス感染症の
予防・診断・治療に関する研究(H21-新興-一般-009)

同種造血幹細胞移植後の呼吸器ウイルス感染症についての検討

研究分担者 谷口 修一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科 部長

研究要旨:虎の門病院において2006年1月から2009年12月まで同種造血幹細胞移植を行った症例415例のうち、何らかの呼吸器症状があった症例で気道分泌物から呼吸器ウイルスを検出しえた31症例につき、解析を行った。20例にて肺炎を生じ、11例にて上気道炎を認めた。上気道炎症例は全例軽快したが、肺炎症例では12例が死亡した。呼吸器ウイルス感染症による死亡に関しては、危険因子として、発症時のリンパ球数が低値であること、好中球生着前の発症であること、他の微生物による二次感染を生じていることが挙げられた。また、呼吸器ウイルス感染症は病棟内で流行する傾向があり、一次・二次予防の必要があると考えられた。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植後に呼吸器ウイルス感染症を発症することは知られており、軽度の症状で回復する症例から致死性的転帰を辿る症例まで様々であり、致死率50%という報告も認められる。

今回我々は、虎の門病院で同種造血幹細胞移植後に発症した呼吸器ウイルス感染症の臨床的特徴についての検討を行った。

B. 研究方法

2006年1月から2009年12月までに虎の門病院で同種造血幹細胞移植(血縁末梢血50例、非血縁骨髄88例、臍帯血277例)を行い、移植後に何らかの呼吸器症状を生じた症例で呼吸器検体(咽頭拭い液・喀痰・BAL液)を採取し、呼吸器ウイルス(RSV, PIV, ADV)を認めたものを呼吸器ウイルス感染症と診

断し、画像所見にて肺炎を認めるものを下気道感染症、認めないものを上気道感染症とした。

(倫理面からの配慮について)

ウイルスPCR検査に関しては、患者のプライバシーを十分に保護した上で検査ならびに公表を行っている。(患者さんには同意を得て行っている。)

C. 研究結果

同種移植後に呼吸器ウイルス感染症を発症したのは31例(RSV21例、PIV7例、ADV3例)であった。上気道感染症にて発症した症例(11例)はすべて軽快したが、下気道感染症で発症した症例(20例)のうち12例(60%)が死亡した。呼吸器ウイルス感染症での転帰に関しては、発症時のリンパ球が低値

($<300/uL$)であること、好中球生着前に発症したこと、下気道感染症であること、他の病原微生物の感染症を併発していることが予後不良因子として挙げられた。

D. 考察

下気道感染症にて発症した呼吸器ウイルス感染症は予後不良であり、それらには他の微生物による感染症も併発していた。呼吸器ウイルスそのものによる感染症よりもむしろ二次感染症の治療反応性が予後に影響を及ぼしている可能性がある。

呼吸器ウイルス感染症は病棟内で流行する傾向が認められ、それらに対しては、早期発見・早期隔離を行うことで流行を最小限に留めることができるかもしれない。

E. 結論

同種造血幹細胞移植後の呼吸器ウイルス感染症では、好中球生着前・リンパ球減少期に下気道感染症にて発症した症例で予後が悪く、それらの症例では二次感染の要素が関与している傾向がみられた。また、病棟にて流行する傾向も認められ、感染対策を講じる必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takagi S, Masuoka K, Taniguchi S. High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. *Br J Haematol*. 2009;147:543–553.
- 2) Nishida A, Yamamoto H, Taniguchi S. et

al. T-cell post-transplant lymphoproliferative disorder in a patient with chronic idiopathic myelofibrosis following allogeneic PBSC transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009.

3) Matsuno N, Wake A, Taniguchi S. et al.

Impact of HLA disparity in the graft-versus-host direction on engraftment in adult patients receiving reduced-intensity cord blood transplantation. *Blood* 114:1689–1695, 2009

4) Araoka H, Taniguchi S, Yoneyama A. et al.

Monobactam and aminoglycoside combination therapy against metallo-beta-lactamase-producing multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* screened using a 'break-point checkerboard plate. *Scand J Infect Dis*. 42:231–233, 2009

2.学会発表

- 1) 辻 正徳, 荒岡 秀樹, 石綿 一哉, 中野 伸亮, 山本 久史, 森 有紀, 内田 直之, 和氣 敦, 牧野 茂義, 米山 彰子, 谷口 修一: 同種造血幹細胞移植後の呼吸器ウイルス感染症に関する検討 (第 32 回日本造血細胞移植学会総会)

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

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
分担者研究報告書

臓器移植患者の予後および QOL の向上のための真菌やウイルス感染症
の予防・診断・治療に関する研究(H21-新興-一般-009)

ヒトヘルペスウイルス6に対する細胞性免疫能の測定法に関する研究

研究分担者 森 康子 神戸大学大学院医学研究科 教授
研究協力者 定岡知彦 神戸大学大学院医学研究科 助教

研究要旨:ヒトヘルペスウイルス 6 に対する細胞性免疫能の測定系を確立することを目的とし、健常人末梢血単核球を用いた IFN- γ ELISPOT 法による検討を行った。

A. 研究目的

ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) は、生後約半年以降の乳幼児に不顕性もしくは顕性感染し、一部の児に突発性発疹を引き起こした後、生涯宿主に潜伏感染する。そして、臓器移植や造血幹細胞移植後に HHV-6 が再活性化することにより、移植片対宿主病、間質性肺炎や脳炎、脳症等の重篤な疾患を惹起させる。主にヒトにのみ感染する HHV-6 における「潜伏ウイルスの再活性化」は、宿主側のウイルスに対する免疫応答の抑制が原因と考えられているが、どの程度の免疫能の低下によるものなのか、またその免疫能の低下がどのようにウイルスの再活性化に関与しているかは不明である。

そこで、本研究では、ヒト末梢血単核球 (PBMC) を用いて HHV-6 に対する免疫応答の測定法の確立を目的とする。また、確立された方法によって HHV-6 に対する免疫能を測定することにより、再活性化の機構解明に繋げる。

B. 研究方法

今年度はまず測定法を検討することを目

的とした。健常人ボランティア(2名)より採取した末梢血単核球(PBMC)を用い、以下に示す方法で、IFN- γ ELISPOT 法により HHV-6 に対する細胞性免疫能を測定した。

抗ヒト IFN- γ 抗体 (clone 2G1, Endogen) をコートした 96 穴メンブレンプレートに PBMC を 2×10^5 個加え、その上に HHV-6B (HST 株) 感染 Molt-3 細胞あるいは MT-4 細胞より調整したウイルス粒子含有液を UV 不活化後、添加した。また感染細胞と同数の非感染細胞より同様に調整したウイルス粒子非含有液をコントロールとして添加した。37°C、5%CO₂ 条件下で 38 時間培養した後、プレートを洗浄しビオチン標識抗ヒト IFN- γ 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 (1:1,000 BD)、TMB-H 発色液 (Moss) を反応させ、スポットを可視化した。スポット数の測定は、KS-ELISPOT 測定装置 (Carl Zeiss) により行った。

(倫理面からの配慮について)

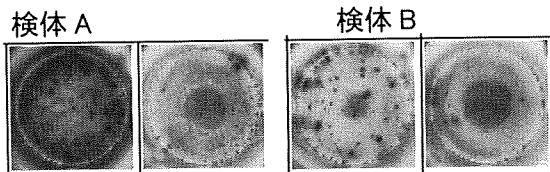
本研究は臨床研究に関する倫理指針を遵守し、各研究機関における倫理委員会において承認を得ている。各検体はコード化され、個人を特定できない状態で実験担当者にわ

たって実験を行う。なお、検体については、解析上必要とする性別、年齢、病名、臨床情報の提供を受けるが、個人を特定できる情報は受けない。

本研究の対象となる被験者に対して、文書を用いて本研究の主旨を十分に説明し同意を得る。

C. 研究結果

HHV-6B ウイルス粒子含有液添加により、ウイルス粒子非含有液添加に比べ、有意に多くのスポット形成を認めた。



HHV-6 ウイルス粒子

D. 考察

今回、ELISPOT法を用いて、HHV-6に対する細胞性免疫能の測定系を検討した。HHV-6 ウイルス粒子刺激により、PBMCより有意に IFN- γ が産生された。しかし、測定結果に関して再現性を含め、まだ不安定な部分が残されている。そこで、刺激抗原となる HHV-6 ウイルス抗原の精製に関して、今後、さらに検討したいと考えている。また、IFN- γ ELISPOT 法においては形成されるスポット数によりその IFN- γ 産生細胞数を知る事は可能であるが、同数のスポットを産生する場合においてもそのスポットの大きさ

には明らかな差が認められ、今後健常人ボランティア数を増やし、解析を行っていく中で、スポット数とともにスポットの大きさと細胞性免疫能の関係についても探索を行いたいと考えている。また細胞性免疫能評価とともに、体液性免疫能評価法についても確立したいと考えている。

E. 結論

IFN- γ ELISPOT 法により、健常人 PBMC を用いた HHV-6 に対する細胞性免疫能の測定法を検討した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

特記すべきことなし。

2. 学会発表

特記すべきことなし。

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

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
研究分担報告書

臓器移植患者の予後および QOL の向上のための真菌やウイルス感染症の
予防・診断・治療に関する研究班(H21-新興-一般-009)

移植後 HHV-6 感染症の診断・治療・予防法の開発

研究分担者 吉川哲史 藤田保健衛生大学医学部小児科 准教授
研究協力者 井平 勝 藤田保健衛生大学医療科学部, 臨床工学科

研究要旨

造血幹細胞移植後の HHV-6 感染症診断において, real-time PCR 法によるウイルス DNA モニタリングが一般的に使用される。しかしながらその成績は, ウイルス分離成績と必ずしも一致せずウイルス血症が消退した後も比較的高いウイルス DNA 量が検出されることがある。そこで本研究では, real-time RT-PCR 法による3種類の HHV-6 遺伝子発現定量的測定法を開発し, 臨床的有用性を検討した。その結果, U90 遺伝子発現が最もウイルス分離成績との関連性が強く, 活動性感染モニタリング法として有用なことが明らかとなった。

A.研究目的

臓器移植患者をはじめとした免疫抑制状態の患者では, HHV-6再活性化に伴い重篤な臨床症状を引き起こすことが明らかになってきた。HHV-6 活動性感染のモニタリングとして, 主に real-time PCR 法によるウイルス DNA 定量が行われている。当施設で実施した移植後の HHV-6 DNA 量の推移を見ると, 移植後 2 から 4 週間のウイルス分離時期に一致してウイルス DNA 量のピークを認めた後, 比較的速やかにウイルス DNA が検出感度以下になる例だけでなく, 長期間にわたり高いコピー数が持続する例もある。このような症例では, 果たしてどの程度の活動性感染が起きており, 抗ウイルス療法の必要性があるのか否かが問題となる。本研究では, 移植後の HHV-6 活動性感染の新たな指標として, HHV-6 遺伝子の mRNA 発現量を定量的に評価する real-time RT-PCR 法を構築し, その有用性を評価した。

各遺伝子を標的とした。Primer, probe の設計には, Primer Express (ABI)を用いた。Real-time PCR 法の標準曲線作製のために, 各標的遺伝子領域をサブクローニングした。造血幹細胞移植後 day0 から約 60 日間定期的に採血し, ウイルス分離と全血中のウイルス DNA 量をモニタリングし得た 11 名を対象とした。比重遠心法で分離した単核球から total RNA (RNeasy Mini Kit ;QIAGEN)を抽出, 血液 200 μ l から DNA (DNA blood Mini Kit; QIAGEN)を抽出した。RNA は random hexamer primer を用いて逆転写反応を行い, cDNA を合成した (High capacity RT kit; ABI)。作成した cDNA 5 μ l を用いて real-time PCR を行い各遺伝子 mRNA の発現量を定量した。また内部標準として, β アクチン mRNA を用いた。HHV-6 DNA の定量は, 既存の HHV-6 U31 を標的とした real-time PCR 法により行った。

(倫理的配慮)

以下のような対策を講じ, 本学倫理審査委員会の承認を得た(No.08-183)。

B.研究方法

前初期(U90), 初期(U12), 後期(U100)の

a 添付説明文書を使用し母親に説明，同意書に署名を得た後実施。

b 個人への利益：本研究を実施するうえで，患者本人が受ける直接的としては，ウイルスモニタリングで陽性の結果が出た場合，抗ウイルス剤投与，免疫抑制療法の変更など早期に治療的介入が可能になる。一方，被検者は，標準的なスケジュールに沿って採血などの臨床検体採取を受けるため，採血量が若干増すこと以外特に不利益となることはない。危険性もない。

c 個人情報の保護，試料保存についても説明文書に記載。連結可能匿名化により個人情報を保護する。対照表は暗号化した上で，パスワードにて管理されたエクセルファイルにて管理する（分担研究者吉川哲史准教授室内で施錠管理されたコンピューター；管理責任者：吉川哲史准教授）。検体輸送に際しては，検体ラベルにはコード番号のみを記載し，後に別に保管した対照表を基に主任研究者のみ連結化が可能となるような形をとる。使用済みの検体は小児科学教室にて一括して管理，保存され，研究終了に伴い廃棄される。得られた検体は，本研究以外には使用しない。

d 本研究にて利益相反はない。研究費は文部科学研究費，厚生科学研究費を使用する。

C. 研究結果（図1）

観察期間中に得られた 77 検体中 11 検体でウイルスが分離，そのほとんどは移植後 28 日以内であった。移植後の HHV-6 DNA 量は，移植後 28 日でピーク（平均 693,482 コピー/ μ g）を示し，経過とともに漸減したが，1 例をのぞき観察期間中最後まで陰性化しなかった。HHV-6 U90mRNA のピークは，移植後 14 日で 255 コピー/Actin1000 であった。U90mRNA は，16 検体（20.8%）で検出され，その 75%が移植後 28 日以内のウイルス分

離好発時期であった。また，ウイルス分離陽性検体は全て U90mRNA も検出された。U12 と U100 mRNA は，U90 mRNA と同様移植後 14 日がピークで，それぞれ 5.4, 1.4 コピー/Actin1000 であった。U12 mRNA は 14 検体（18.2%）で検出され，その 85.7%が移植後 28 日以内，U100 mRNA は 7 検体（9%）で陽性であったが 1 例をのぞいてすべて移植後 28 日以内に検出された。ウイルス分離陽性の 11 検体中，8 検体で U12mRNA が検出され，5 検体で U100 mRNA が検出された。各ウイルス遺伝子発現とウイルス分離との関連性を比較した結果（図 2），U90 遺伝子発現が最も感度良くウイルス分離陽性検体を検出できることが明らかとなった。

図 1

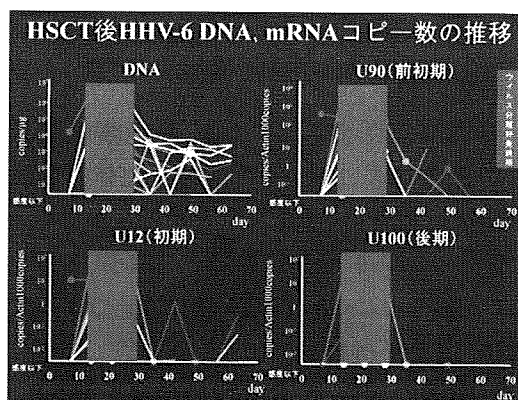
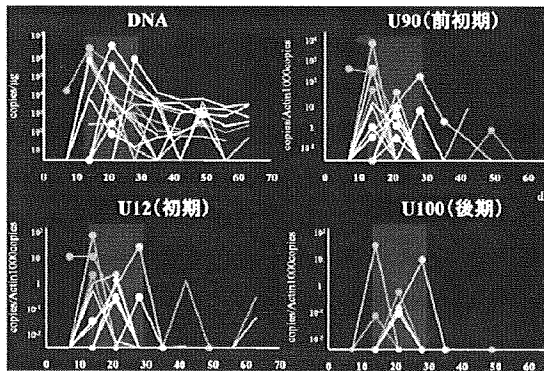
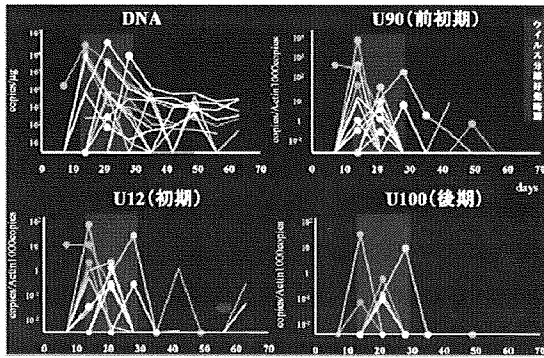


図 2

各遺伝子発現とウイルス分離の比較

	U90		U12		U100			
	ウイルス分離		ウイルス分離		ウイルス分離			
	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性		
U90	陽性 17	陰性 5	U12	陽性 12	陰性 7	U100	陽性 7	陰性 1
	陰性 2	103		陰性 7	101		陰性 12	107
	感度 89.5		感度 63.2		感度 36.8			
	特異度 95.4		特異度 93.5		特異度 99.1			
	陽性期待率 77.3		陽性期待率 63.2		陽性期待率 87.5			
	陰性期待率 98.1		陰性期待率 93.5		陰性期待率 89.9			
	%		%		%			

Fujita Health University



D. 考察

今回構築した real-time RT-PCR 法による各遺伝子発現量の推移は、ウイルス分離やウイルス DNA 量のピークともよく一致しており、効率よく活動性感染を反映していると考えられる。特に、DNA PCR と異なり、ウイルス分離時期ときわめてよく一致していた。感度の点から、前初期遺伝子である U90 mRNA の発現量モニタリングが最適と考えら

れる。

E. 結論

U90 遺伝子発現をモニタリングする real-time RT-PCR 法は、HHV-6 活動感染の良い指標となる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

特記すべきことなし。

2. 学会発表

特記すべきことなし。

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iizuka, I., Saijo, M., Shiota, T., Ami, Y., Suzaki, Y., Nagata, N., Hasegawa, H., Sakai, K., Fukushi, S., Mizutani, T., Ogawa, M., Nakauchi, M., Kurane, I., Mizuguchi, M., Morikawa, S.	Loop-mediated isothermal amplification-based diagnostic assay for monkeypox virus infections.	Journal of Medical Virology	80	1102- 1108	2009
Saijo, M., Ami, Y., Suzaki, Y., Nagata, N., Iwata, N., Hasegawa, H., Iizuka, I., Shiota, T., Sakai, K., Ogata, M., Fukushi, S., Mizitani, T., Sata, T., Kurata, T., Kurane, I., Morikawa, S.	Virulence and pathophysiology of the Congo Basin and West African strains of monkeypox virus in nonhuman primates.	Journal of General Virology	90	2266- 2271	2009
Saijo, M.	Emerging and re-emerging infection threats to society.	Journal of Disaster Research	4	291- 297	2009
Saijo, M., Morikawa, S., Kurane, I.	Diagnostic systems for viral hemorrhagic fevers and emerging viral infections prepared in the National Institute of Infectious Diseases.	Journal of Disaster Research	4	315- 321	2009
Morimoto, K., Saijo, M.	Imported rabies cases and preparedness for rabies in Japan.	Journal of Disaster Research	4	346- 357	2009
Yagi, T., Hattori, H., Ohira, M., Nakamichi, K., Takayama-Ito, M., Saijo, M., Shimizu, T., Ito, D., Takahashi, K., Suzuki, N.	Progressive multifocal leukoencephalopathy developed in incomplete Heerfordt syndrome, a rare manifestation of sarcoidosis, without steroid therapy responding to cidofovir.	Clinical Neurology and Neurosurgery	12	153- 156	2010
Yamada, S., Nozawa, N., Katano, H., Fukui, Y., Tsuda, M., Tsutsui, Y., Kurane, I., Inoue, N.	Characterization of the guinea pig cytomegalovirus genome locus that encodes homologs of human cytomegalovirus major immediate-early genes, UL128,	Virology	391	99-106	2009

	and UL130.				
大野秀明, 宮崎義継	微生物の種類別にみた施設内感染 制御 3)真菌 アスペルギルス 医 療福祉施設における感染制御と臨 床検査.	臨床検査	53	1381- 1386	2009
Ueno T, Kaneko K, Katano H, Sato Y, Mazitschek R, Tanaka K, Hattori S, Irie S, Sata T, Ogawa-Goto K.	Expansion of the trans-Golgi network following activated collagen secretion is supported by a coiled-coil microtubule-bundling protein, p180, on the ER.	Experiment al Cell Research	In press		
Takiyama, A., Wang, L., Tanino, M., Kimura, T., Kawagishi, N., Kunieda, Y., Katano, H., Nakajima, N., Hasegawa, H., Takagi, T., Nishihara, H., Sata, T., Tanaka, S.	Sudden Death of a Patient with Pandemic Influenza (A/H1N1pdm) Virus Infection by Acute Respiratory Distress Syndrome.	Japanese Journal of Infectious Disease	63	50-55	2010
Shintaku, M., Kaneda, D., Tada, K., Katano, H., Sata, T.	Human herpes virus 6 encephalomyelitis after bone marrow transplantation: Report of an autopsy case.	Neuropathol ogy	30	50-55	2010
Nakamura, T., Sato, Y., Watanabe, D., Ito, H., Shimonohara, N., Tsuji, T., Nakajima, N., Suzuki, Y., Matsuo, K., Nakagawa, H., Sata, T., Katano, H.	Nuclear localization of Merkel cell polyomavirus large T antigen in Merkel cell carcinoma.	Virology	In press		
Nakajima, N., Hata, S., Sato, Y., Tobiume, M., Katano, H., Kaneko, K., Nagata, N., Kataoka, M., Ainai, A., Hasegawa, H., Tashiro, M., Kuroda, M., Odai, T., Urasawa, N., Ogino, T., Hanaoka, H., Watanabe, M., Sata, T.	The First Autopsy Case of Pandemic Influenza (A/H1N1pdm) Virus Infection in Japan: Detection of a High Copy Number of the Virus in Type II Alveolar Epithelial Cells by Pathological and Virological Examination.	Japanese Journal of Infectious Disease	63	67-71	2010
Kanno, T., Sato, Y., Nakamura, T., Sakamoto, K., Sata, T., Katano, H.	Genotypic and clinicopathological characterization of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in Japan.	Journal of Medical Virology	82	400- 406	2010
Hatano, B., Maki, T., Obara,	LAMP using a disposable pocket	Japanese	63	36-40	2010

- T., Fukumoto, H., Hagsawa, K., Matsushita, Y., Okutani, A., Bazartseren, B., Inoue, S., Sata, T., Katano, H. warmer for anthrax detection, a highly mobile and reliable method for anti-bioterrorism. *Journal of Infectious Disease*
- Hatano, B., Kojima, A., Sata, T., Katano, H. Virus detection using viro-adembeads, a rapid capture system for viruses, and plaque assay in intentionally virus-contaminated beverages. *Japanese Journal of Infectious Disease* 63 52-54 2010
- Tobiume, M., Sato, Y., Katano, H., Nakajima, N., Tanaka, K., Noguchi, A., Inoue, S., Hasegawa, H., Iwasa, Y., Tanaka, J., Hayashi, H., Yoshida, S., Kurane, I., Sata, T. Rabies virus dissemination in neural tissues of autopsy cases due to rabies imported into Japan from the Philippines: immunohistochemistry. *Pathology International* 59 555-566 2009
- Takahashi-Makise, N., Suzu, S., Hiyoshi, M., Ohsugi, T., Katano, H., Umezawa, K., Okada, S. Biscoclaurine alkaloid cepharanthine inhibits the growth of primary effusion lymphoma in vitro and in vivo and induces apoptosis via suppression of the NF-kappaB pathway. *International Journal of Cancer* 125 1464-1472 2009
- Katano, H., Ito, H., Suzuki, Y., Nakamura, T., Sato, Y., Tsuji, T., Matsuo, K., Nakagawa, H., Sata, T. Detection of Merkel cell polyomavirus in Merkel cell carcinoma and Kaposi's sarcoma. *Journal of Medical Virology* 81 1951-1958 2009
- Hoshino, Y., Katano, H., Zou, P., Hohman, P., Marques, A., Tyring, S.K., Follmann, D., Cohen, J.I. Long-Term Administration of Valacyclovir Reduces the Number of Epstein-Barr Virus (EBV)-Infected B Cells but Not the Number of EBV DNA Copies per B Cell in Healthy Volunteers. *Journal of Virology* 83 11857-11861 2009
- Dewan, M.Z., Tomita, M., Katano, H., Yamamoto, N., Ahmed, S., Yamamoto, M., Sata, T., Mori, N., Yamamoto, N. An HIV protease inhibitor, ritonavir targets the nuclear factor-kappaB and inhibits the tumor growth and infiltration of EBV-positive lymphoblastoid B cells. *International Journal of Cancer* 124 622-629 2009
- Dabaghmanesh, N., Matsubara, A., Miyake, A., Nakano, K., Ishida, T., Katano, H., Horie, R., Umezawa, K. Transient inhibition of NF-kappaB by DHMEQ induces cell death of primary effusion lymphoma without HHV-8 reactivation. *Cancer Science* 100 736-746 2009

Watanabe, T.

- Cheng, B., Martinez, F.P., Katano, H., Tang, Q. Evidence of inability of human cytomegalovirus to reactivate Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus from latency in body cavity-based lymphocytes. *Journal of Clinical Virology* 46 244-248 2009
- Oda, M., Isoyama, K., Ito, E., Inoue, M., Tsuchida, M., Kigasawa, H., Kato, K., Kato, S. Survival after cord blood transplantation from unrelated donor as a second hematopoietic stem cell transplantation for recurrent pediatric acute myeloid leukemia. *Journal of Hematology* 89 374-382 2009
- Yazaki, M., Atsuta, Y., Kato, K., Kato, S., Taniguchi, S., Takahashi, S., Ogawa, H., Kouzai, Y., Kobayashi, T., Inoue, M., Kobayashi, R., Nagamura-Inoue, T., Azuma, H., Takanashi, M., Kai, S., Nakabayashi, M., Saito, H. Incidence and risk factors of early bacterial infections after unrelated cord blood transplantation. *Biological Blood and Marrow Transplantation* 15 439-446 2009
- Japan Cord Blood Bank Network.
- Isoyama, K., Oda, M., Kato, K., Nagamura-Inoue, T., Kai, S., Kigasawa, H., Kobayashi, R., Mimaya, J., Inoue, M., Kikuchi, A., Kato S. Long-term outcome of cord blood transplantation from unrelated donors as an initial transplantation procedure for children with AML in Japan. *Bone Marrow Transplantation* 45 69-77 2010
- Kudo, K., Ohga, S., Morimoto, A., Ishida, Y., Suzuki, N., Hasegawa, D., Nagatoshi, Y., Kato, S., Ishii, E. Improved outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis in children with hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Bone Marrow Transplantation* In press
- Yagasaki, H., Kojima, S., Yabe, H., Kato, K., Kigasawa, H., Sakamaki, H., Tsuchida, M., Kato, S., Kawase, T., Muramatsu, H., Morishima, Y., Kodera, Y. Tacrolimus/Methotrexate versus cyclosporine/methotrexate as graft-versus-host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia who received bone marrow transplantation from unrelated donors: results of matched pair analysis. *Biological Blood and Marrow Transplantation* 15 1603-1608 2009
- Ohga, S., Kudo, K., Ishii, E., Honjo, S., Morimoto, A., Osugi, Hematopoietic stem cell transplantation for familial *Pediatric Blood* 54 299-306 2010

- Y., Sawada, A., Inoue, M., hemophagocytic Cancer
 Tabuchi, K., Suzuki, N., Ishida, lymphohistiocytosis and
 Y., Imashuku, S., Kato, S., Epstein-Barr virus-associated
 Hara, T. hemophagocytic
 lymphohistiocytosis in Japan.
- Mizuno, T., Sugiura, S., Detection of cytomegalovirus European 266 351- 2009
 Kimura, H., Ando, Y., Sone, DNA in preserved umbilical cords Archives of 355
 M., Nishiyama, Y., Nakashima, from patients with sensorineural Oto-rhino-la
 T. hearing loss. ryngology
- Wada, K., Mizoguchi, S., Ito, Multiplex real-time PCR for the Microbiolog 53 22-29 2009
 Y., Kawada, J., Yamauchi, Y., simultaneous detection of herpes y and
 Morishima, T., Nishiyama, Y., simplex virus, human herpesvirus Immunology
 Kimura, H. 6, and human herpesvirus 7.
- Nomura, Y., Kimura, H., Hepatocellular apoptosis Pathology 59 438- 2009
 Karube, K., Yoshida, S., associated with cytotoxic International 442
 Sugita, Y., Niino, D., Shimizu, T/naturalkiller-cell infiltration in
 K., Kimura, Y., Aoki, R., chronic active EBV infection.
 Kiyasu, J., Takeuchi, M.,
 Hashikawa, K., Hirose, S.,
 Ohshima, K.
- Ito, Y., Shibata-Watanabe, Y., Cytomegalovirus and Epstein Journal of 81 1399- 2009
 Kawada, J., Maruyama, K., Barr virus coinfection in three Medical 1402,
 Yagasaki, H., Kojima, S., toddlers with prolonged illness. Virology
 Kimura, H.
- Tanaka-Kitajima, N., Iwata, N., Acute retinal necrosis caused by European 168 1125- 2009
 Ando, Y., Sakurai, H., Iwami, herpes simplex virus type 2 in a Journal of 1258
 M., Tsuzuki, K., Kondo, M., Ito, 3-year-old Japanese boy. Pediatrics
 Y., Kimura, H.
- Kimura, H., Miyake, K., Identification of Epstein-Barr virus Journal of 200 1078- 2009
 Yamauchi, Y., Nishiyama, K., (EBV)-infected lymphocyte Infectious 1087
 Iwata, S., Iwatsuki, K., subtypes by flow cytometric in situ Diseases
 Gotoh, K., Kojima, S., Ito, Y., hybridization in EBV-associated
 Nishiyama, Y. lymphoproliferative diseases.
- Ushijima, Y., Goshima, F., Herpes simplex virus type 2 Virology 6 168 2009
 Kimura, H., Nishiyama, Y. tegument protein UL56 relocalizes Journal
 ubiquitin ligase Nedd4 and has a
 role in transport and/or release of
 virions.
- Cohen, J.I., Kimura, H., Epstein-Barr virus Associated Annals of 20 1472- 2009
 Nakamura, S., Ko, Y.-H., Jaffe, Lymphoproliferative Disease in Oncology 1482
 E.S. Non-Immunocompromised Hosts.

- Iwata, S., Wada, K., Tobita, S., Quantitative Analysis of Journal of In press
Gotoh, K., Ito, Y., Epstein-Barr Virus (EBV)-Related General
Demachi-Okamura, A., Gene Expression in Patients with Virology
Shimizu, N., Nishiyama, Y., Chronic Active EBV Infection.
Kimura, H.
- Funahashi, Y., Iwata, S., Ito, Multiplex Real-time PCR Assay Journal of In press
Y., Kojima, S., Yoshikawa, T., for Quantifying BK Polyomavirus, Clinical
Hattori, R., Gotoh, M., JC Polyomavirus, and Adenovirus Microbiolog
Nishiyama, Y., Kimura, H.: DNA Simultaneously. y
Miura, Y., Kawakami, Y., Cutaneous cryptococcosis in a Acta 90: 106- 2010
Otsuka, M., Hachiya, M., patient with cirrhosis and hepatitis Dermato-Ve 107
Yamanoi, T., Ohashi, K., C virus infection. nereologica
Suzutani, T., Yamamoto, T.
- Hashimoto, K., Ishibashi, K., RSV replication is attenuated by Virology 391 162- 2009
Ishioka, K., Zhao, D., Sato, M., counteracting expression of the 170
Ohara, S., Abe, Y., Kawasaki, suppressor of cytokine signaling
Y., Sato, Y., Yokota, S., Fujii, (SOCS) molecules.
N., Peebles, R.S. Jr, Hosoya,
M., Suzutani, T.
- Ishibashi, K., Tokumoto, T., Association between antibody Microbiolog 53 412- 2009
Shirakawa, H., Hashimoto, K., response against cytomegalovirus y and 416
Kushida, N., Yanagida, T., strain-specific glycoprotein H Immunology
Shishido, K., Aikawa, K., epitopes and HLA-DR.
Yamaguchi, O., Toma, H.,
Tanabe, K., Suzutani, T.
- Soeta, N., Terashima, M., An improved rapid quantitative Journal of 58 1037- 2009
Gotoh, M., Mori S., Nishiyama, detection and identification Medical 1044
K., Ishioka, K., Kaneko, H., method for a wide range of fungi. Microbiolog
Suzutani, T. y
Kaneko, H., Ishiko, H., Nucleotide sequence variation in Journal of 90 2260- 2009
Ohguchi, T., Tagawa, Y., Aoki, the hexon gene of human General 2265
K., Suzutani, T., Ohno, S. adenovirus type 8 and 37 strains Virology
from epidemic keratoconjunctivitis
patients in Japan.
- Takagi, S., Masuoka, K., High incidence of British 147 543- 2009
Taniguchi, S. haemophagocytic syndrome Journal of 553
following umbilical cord blood Haematolog
transplantation for adults. y
- Nishida, A., Yamamoto, H., T-cell post-transplant Bone 2009
Ohta, Y., Karasawa, M., Kato, lymphoproliferative disorder in a Marrow

D., Uchida, N., Wake, A., Taniguchi, S.	patient with chronic idiopathic myelofibrosis following allogeneic PBSC transplantation.	Transplantat ion			
Matsuno, N., Wake, A., Uchida, N., Ishiwata, K., Araoka, H., Takagi, S., Tsuji, M., Yamamoto, H., Kato, D., Matsuhashi, Y., Seo, S., Masuoka, K., Miyakoshi, S., Makino, S., Yoneyama, A., Kanda, Y., Taniguchi, S.	Impact of HLA disparity in the graft-versus-host direction on engraftment in adult patients receiving reduced-intensity cord blood transplantation.	Blood	114	1689- 1695	2009
Araoka, H., Baba, M., Takagi, S., Matsuno, N., Ishiwata, K., Nakano, N., Tsuji, M., Yamamoto, H., Seo, S., Asano-Mori, Y., Uchida, N., Masuoka, K., Wake, A., Taniguchi, S., Yoneyama, A.	Monobactam and aminoglycoside combination therapy against metallo-beta-lactamase-producin g multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> screened using a 'break-point checkerboard plate	Scandianvia n Journal of Infectious Diseases	42	231- 233	2010

IV. その他

IV. その他

本研究班主催で開催されたシンポジウムの記録

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

「臓器移植患者の予後および QOL の向上のための真菌やウイルス感染症の予防・診断・治療
に関する研究」

シンポジウム「臓器移植におけるウイルス感染症対策」

- 1 日 時:平成 21 年 11 月 13 日(金) 午後 3 時～午後 5 時 30 分
- 2 場 所:国立感染症研究所・戸山庁舎 感染研第一会議室
(東京都新宿区戸山 1-23-1)

シンポジウムのプログラム

1. Bone marrow transplantation and viral infections and pathophysiology of viral infections (15:00-15:45)
 - ① Professor Shun-ichi Kato (Tokai University School of Medicine). **Hematopoietic stem cell transplantation in Japan: Special emphasis on cord blood transplantation**
 - ② Dr. Masayuki Saijo (Department of Virology 1, National Institute of Infectious Diseases). **Life-long observation of HSV-1 infections in a child with Wiskott-Aldrich syndrome: lessons learned from a patient**
 - ③ Dr. Harutaka Katano (Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases). **Pathology of Merkel cell polyomavirus in Japanese cases of Merkel cell carcinoma**
2. Antiviral agents (16:00-16:45)
 - ① Dr. Naoki Inoue (Department of Virology 1, National Institute of Infectious Diseases). **Screening and characterization of chemical compounds that inhibit early phase of CMV and VZV infections.**
 - ② Professor Tatsuo Suzutani (Fukushima Medical University). **Phenotypic characterization method for HSV and VZV thymidine kinases——canceled**
 - ③ Dr. Minetaro Arita (Department of Virology 2, National Institute of Infectious Diseases). **Cellular kinase inhibitors that suppress enterovirus**