

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)

ヒトヘルペスウイルス6に対する細胞性免疫能に関する研究

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、健康人末梢血単核球を用いた IFN- γ ELISPOT 法による検討を行った。昨年度に引き続き、さらに7名の健康人ボランティアより提供頂いた末梢血より単核球を分離し、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感染し、一部の児に突発性発疹を引き起こした後、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、昨年度に健康人 2 名より提供頂いた PBMC を用いて確立した方法を用いて、さらにボランティア数を増加し、HHV-6 に対する細胞性免疫能を測定するとともに、PBMC 数および刺激抗原の調整法を検討し、より感度の高い系の確立を試みた。

健康人ボランティア(7名)より採取した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 (clone2G1, Endogen) をコートした 96 穴メンブレプレートに PBMC を $2 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 個加え、その上に HHV-6B (HST 株) 感染 MT-4 細胞上清より調整したウイルス粒子含有液 1 あるいは $10 \mu\text{L}$ (1.5×10^7 コピー/ μL , $\text{TCID}_{50} = 10^5/\mu\text{L}$) を UV 照射にて不活化後、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。

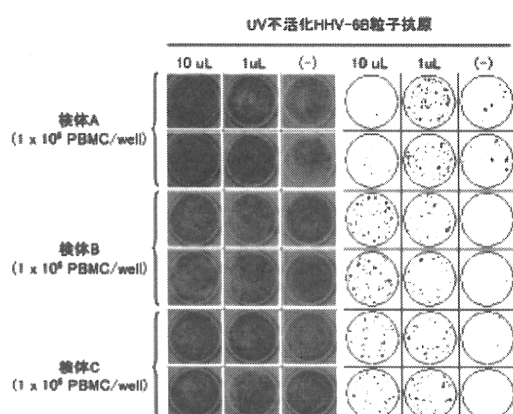
(倫理面からの配慮について)

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渡される。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

検体数を多くする事により、HHV-6 に対する細胞性免疫能の検出に必要な PBMC には幅があり、 1×10^6 個での測定結果が最も感度が良くかつ、効率的に多くのボランティアでの細胞性免疫能の検出が可能であった。また刺激抗原については検討した中で最も少量の $1 \mu\text{L}$ での刺激で充分であった。



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、確立した。感染性の高い HHV-6 ウイルス精製粒子刺激により、より広範囲でのスクリーニングを目的とした測定に適した、高感度な測定系を構築できた。しかし、高感度系での測定においては昨年度に検討した測定系よりも多くの PBMC が必要となり、HHV-6 再活性化の危険性がある免疫抑制状態の患者においては、十分な PBMC を得られない可能性もあり、さらなる PBMC 数の検討及び、刺激抗原の検討が必要であると考

えられる。

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、今後さらに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。

E. 結論

HHV-6 精製ウイルス粒子を用いた 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高感度測定法を検討、確立した。

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)
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)

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・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
研究協力者	榎本喜彦	藤田保健衛生大学病院臨床検査部

研究要旨:造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)感染症診断において、潜伏感染と再活性化を明確に区別することは臨床的観点だけでなくウイルス学的研究の点からも重要である。我々は昨年度の研究で、real-time RT-PCR法による3クラス(前初期、初期、後期)のHHV-6遺伝子発現量を定量的に評価する系を確立し、造血幹細胞移植患者でのウイルス再活性化モニタリングにおける有用性を報告した。そこで今年度はこのシステムを用いて、HHV-6の関与が示唆されている疾患の中から悪性リンパ腫を選択し、本ウイルスとの関連性を解析した。具体的には、HHV-6 DNAの検出された悪性リンパ腫組織中のHHV-6遺伝子発現を解析し、これら患者リンパ組織でウイルスが潜伏感染しているのか再活性化しているのかを明らかにした。その結果、過去の成績同様HHV-6の潜伏感染は確認されたが、再活性化の頻度は極めて低い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、ヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)の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法として、主にreal-time PCR法によるウイルスDNA定量が行われている。しかしながらこの方法はウイルスの潜伏感染と再活性化を区別する上で難点がある。そこで我々は昨年度の研究でreal-time RT-PCR法による3クラス(前初期、初期、後期)のHHV-6遺伝子発現量を定量的に評価する系を確立し、造血幹細胞移植患者でのウイルス再活性化モニタリングにおける有用性を報告した(J Infect. Dis.投稿中)。

一方HHV-6はリンパ球やグリア系の細胞へ潜伏感染することから、悪性リンパ腫など血液系悪

性腫瘍や多発性硬化症など中枢神経疾患との関連性が示唆されてきた。しかしながら過去の報告の多くがreal-time PCR法による病変部組織中のウイルスDNA量解析の結果を基盤としており、該当組織で果たしてウイルスが再活性化しているかどうかは明らかではない。そこで本研究では、先に開発したreal-time RT-PCR法を用いて遺伝子発現パターンを解析することにより、悪性リンパ腫患者病変部組織中でのウイルス感染状況(潜伏感染または再活性化)を明らかにすることとした。

B.研究方法

対象:本学血液内科を受診した125名の患者から採取した生検リンパ組織を対象とした。

材料と方法:生検リンパ節からQIAamp DNA Blood Mini kitでDNAを抽出。HHV-6 DNAの検出

は、real-time PCR法にて行った。さらに、EBV 関連リンパ腫の検索のために real-time PCR 法による EBV DNA 定量も行った。HHV-6 DNA 陽性検体については RNAeasy Mini Kit を用い total RNA を抽出、DNase 処理後 random hexamer primer を用い cDNA を合成(High capacity RT kit: QIAGEN)し、HHV-6 U90 遺伝子(前初期遺伝子)、U12(初期遺伝子)、U100(後期遺伝子)発現を real-time PCR 法で測定した。内部標準として β アクチン遺伝子を用いた。また、HHV-6 DNA が検出されたリンパ組織については、TaqMan[®] Arrays システム(アプライドバイオシステムズ社)を用いて宿主サイトカイン、ケモカイン遺伝子とリンパ腫の転移に重要な役割を果たす可能性が示唆されている分子の遺伝子(IL-4, 6, 8, 10, TNF- α , IFN- γ , RANTES, MIG, CXCL-12, VEGFA, VEGFC, HGF)発現量を解析した。各疾患群間でのウイルス DNA 量の比較は、Kruskal-Wallis 解析を用いて解析した。

(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。

a: 説明文書を使用し患者に説明、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な利益はない。一方、診断目的のため生検されたリンパ節を材料として用いるため被験者にとって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教授室内で施錠管理されたコンピューター: 管理責任者: 鈴木竜太薬剤部薬剤師)。

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。研究費は厚生科学研究費を使用する。

C. 研究結果

125名のうち男性66名、女性59名。125検体中44検体(35.2%)でHHV-6 DNAが検出された(4.6~11629.7 コピー/ μ g, 平均: 217.3 \pm 1161.9 コピー/ μ g)。一方、EBV DNAは99検体(79.2%: 12.0~959549266.0 コピー/ μ g, 平均: 16468327.7 \pm 99950321.0 コピー/ μ g)で陽性となった。各疾患群におけるリンパ生検組織中ウイルスDNA量の分布は図1に示す通りで、EBV DNA量は疾患群間でウイルスDNA量に有意差が認められたが、HHV-6 DNA量については疾患群間に有意差はなかった。また、HHV-6 DNA量とEBV DNA量の間には相関はなかった。HHV-6 DNA陽性検体の中で凍結保存細胞が残存していた検体について、real-time RT-PCR法により遺伝子発現の有無を解析した結果、1検体だけU90、U12、U100の三種類の遺伝子発現が確認された(図1矢印)。その他の検体ではいずれの遺伝子転写産物も検出されなかった。

HHV-6 and EBV DNA load in lymph nodes

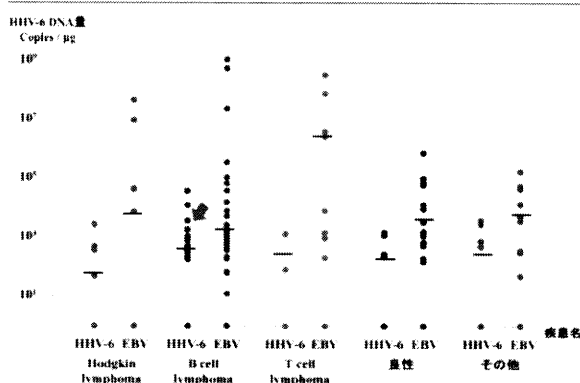
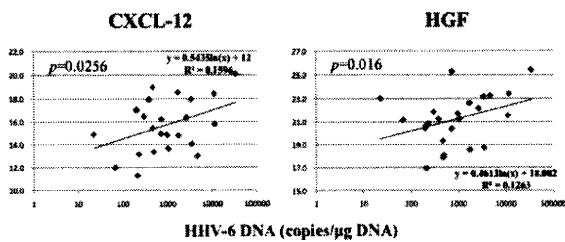


図1. 疾患毎の生検リンパ節中 HHV-6 ならびに EBV DNA 量の分布状況。

次に、HHV-6 DNA が検出された 29 検体のリンパ

節について、HHV-6 DNA 量と宿主サイトカイン、ケモカイン、HGF 遺伝子発現の関連性を調べた。その結果、図 2 に示すように、HHV-6 DNA 量と宿主 CXCR12, IL-8(data not shown), VEGFA, VEGFC, HGF 遺伝子発現量の間に関連性のある正の相関が確認された。

潜伏HHV-6 感染と宿主因子遺伝子発現



HHV-6の潜伏感染、再活性化が何らかの役割を果たしているか？

図 2.HHV-6 DNA が検出された生検リンパ節における、ウイルス DNA 量と宿主バイオマーカー遺伝子発現量の関連性解析結果。

D. 考察

悪性リンパ腫患者生検リンパ節から、過去の報告通り HHV-6 DNA がかなりの頻度で検出された。しかしながら、EBV と異なり疾患群間でウイルス DNA 量に差はなかった。さらに、それら HHV-6 DNA 陽性のリンパ節中わずか 1 検体でのみ、HHV-6 の三種類の遺伝子発現が確認されたことから、HHV-6 の再活性化は起きているもののその頻度は極めて低く、ほとんどが潜伏感染状態にあると考えられた。

ウイルス DNA 量と宿主 CXCL-12, IL-8, HGF 遺伝子発現量の間に関連性のある正の相関が認められたことから、潜伏感染した HHV-6 が宿主ケモカインや HGF 遺

伝子発現に何らかの影響を与え、転移しやすさなど悪性リンパ腫の生物学的性状に関与している可能性が示唆された。

E. 結論

我々が開発した HHV-6 遺伝子発現をモニタリングする real-time RT-PCR 法を用いることによって、これまで本ウイルスの関与が示唆されていた悪性リンパ腫患者リンパ組織におけるウイルスの存在様式を明らかにすることができた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 榎本喜彦, 杉山博子, 井平勝, 吉川哲史: 悪性リンパ腫組織における HHV-6 存在様式の検討: 第 58 回日本ウイルス学会学術集会, 徳島 (2010.11)

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
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	112	153-156	2010
Shiota, T., Kurane, I., Morikawa, S., Saijo, M.	Long-term observation of HSV-1 infections in a child with Wiskott-Aldrich syndrome and possible reactivation mechanism of TK-negative HSV-1 in humans.	Japanese Journal of Infectious Diseases (in press)			
Yamada, S., Kosugi, I., Katano, H., Fukui, Y., Kawasaki, H., Arai, Y., Kurane, I., Inoue, N.	In vivo imaging assay for the convenient evaluation of antiviral compounds against cytomegalovirus in mice.	Antiviral Research	88	45-52	2010
金井亨輔, 山田壮一, 井上直樹	特集:ヘルペスウイルス (VZV): ウイルス	ウイルス	66	197-208	2010
Inoue, N.	Chapter 84 Human herpesvirus 5 (cytomegalovirus). "Molecular detection of human viral pathogens"	Taylor & Francis CRC Press		949-962	2011
Nagi, M., Nakayama, H., Tanabe, K., Bard, M., Aoyama, T., Okano, M., Higashi, S., Ueno, K., Chibana, H., Niimi, M., Yamagoe, S., Umeyama, T., Kajiwara, S., Ohno, H., Miyazaki, Y.	Transcription factors CgUPC2A and CgUPC2B regulate ergosterol biosynthetic genes in <i>Candida glabrata</i> .	Genes Cells	16	80-89	2011
Tomita, H., Muroi, E., Takenaka, M., Nishimoto, K., Kakeya, H., Ohno, H., Miyazaki, Y., Utani, A.	<i>Rhizomucor variabilis</i> infection in human cutaneous mucomycosis.	Clinical and Experimental Dermatology (in press)			
Kaneko, Y., Ohno, H.	Micafungin alters the expression of	Japanese	63	355-	2010

Kohno, S., Miyazaki, Y.	genes related to cell wall integrity in <i>Candida albicans</i> biofilms.	Journal of Infectious Diseases	of	357		
Kaneko, Y., Ohno, H., Fukazawa, H., Murakami, Y., Imamura, Y., Kohno, S., Miyazaki, Y.	Anti-candida-biofilm activity of micafungin is attenuated by voriconazole but restored by pharmacological inhibition of Hsp90-related stress responses.	Medical Mycology	48	606-612	2010	
大野秀明	カンジダ属による心血管系感染の治療. IDSA ガイドライン真菌症治療の UP-TO-DATE (河野 茂編)	医薬ジャーナル社(大阪)		163-168	2010	
Yamamoto, K., Ishikawa, C., Katano, H., Yasumoto, T., Mori, N.	Fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol, induce apoptosis of primary effusion lymphomas.	Cancer Letters	300	225-234	2011	
Katano, H., Kano, M., Nakamura, T., Kanno, T., Asanuma, H., Sata, T.	A novel real-time PCR system for simultaneous detection of human viruses in clinical samples from patients with uncertain diagnoses.	Journal of Medical Virology	83	322-330	2011	
Yabe, H., Yabe, M., Koike, T., Shimizu, T., Morimoto, T., Kato, S.	Rapid improvement of life-threatening capillary leak syndrome after stem cell transplantation by bevacizumab.	Blood	115	2723-2724	2010	
Hishizawa, M., Kanda, J., Utsunomiya, A., Taniguchi, S., Eto, T., Moriuchi, Y., Tanosaki, R., Kawano, F., Miyazaki, Y., Masuda, M., Nagafuji, K., Hara, M., Takanashi, M., Kai, S., Atsuta, Y., Suzuki, R., Kawase, T., Matsuo, K., Nagamura-Inoue, T., Kato, S., Sakamaki, H., Morishima, Y., Okamura, J., Ichinohe, T., Uchiyama, T.	Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study.	Blood	116	1369-1376	2010	
Tomita, Y., Yasuda, Y., Hyodo, H., Koike, T.	High incidence of fatty liver and insulin resistance in long-term	Bone Marrow Transplantation (in press)				

Shimizu, T., Morimoto, T., Hattori, K., Matsumoto, M., Inoue, H., Yabe, H., Yabe, M., Shinohara, O., Kojima, S., Minemura, T., <u>Kato, S.</u>	adult survivors of childhood stem cell transplant.				
Takanashi, M., Atsuta, Y., Fujiwara, K., Kodo, H., Kai, S., Sato, H., Kohsaki, M., Azuma, H., Tanaka, H., Ogawa, A., Nakajima, K., <u>Kato, S.</u>	The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations.	Blood	116	2839–2846	2010
Yabe, M., Morimoto, T., Shimizu, T., Koike, T., Takakura, H., Arakawa, S., <u>Kato, S.</u> , Yabe H.	Therapy-related myelodysplastic syndrome of recipient origin in a juvenile myelomonocytic leukemia patient 17 years after allogeneic BMT.	Bone Marrow Transplantation (in press)			
Yabe, M., Shimizu, T., Morimoto, T., Koike, T., Takakura, H., Sukanuma, E., Sugiyama, N., <u>Kato, S.</u> , Yabe, H.	Alternative donor marrow transplantation in children with aplastic anemia using low-dose irradiation and fludarabine-based conditioning.	Bone Marrow Transplantation (in press)			
渡辺修大, 足立壮一, 堀部敬三, 永利義久, 加藤剛二, 田淵 健, 吉見礼美, <u>加藤俊一</u> , 矢部普正.	小児急性骨髄性白血病第一寛解期での HLA 一致同胞間骨髄移植における GVHD 予防(MTX 単独 vs. CyA 群)の比較.	日本小児血液学会雑誌	24	32–36	2010
Nagai, S., Fujimoto, Y., Kamei, H., Nakamura, T., <u>Kiuchi, T.</u>	Mild hepatic macrovesicular steatosis may be a risk factor for hyperbilirubinaemia in living liver donors following right hepatectomy.	British Journal of Surgery	96	437–444	2009
Hata, T., Fujimoto, Y., Suzuki, K., Kim, B., Ishigami, M., Ogawa, H., Arikawa, T., Nagai, S., Kamei, H., Nakamura, T., Edamoto, Y., <u>Kiuchi,</u>	Two cases of central venous catheter-related thrombosis in living liver donors: how can the risk be minimized?	Clinical Transplantation	23	289–293	2009

T.						
Sugimoto, H., Kato, K., Hirota, M., Takeda, S., Kamei, H., Nakamura, T., <u>Kiuchi, T.</u> , Nakao, A.	Serial measurement of Doppler hepatic hemodynamic parameters for the diagnosis of acute rejection after live donor liver transplantation.	Liver Transplantation	15	1119–1125	2009	
Nagai, S., Fujimoto, Y., Kamei, H., Nakamura, T., <u>Kiuchi, T.</u>	Noninvasive positive pressure ventilation to prevent respiratory collapse after extubation: clinical case reports.	Transplantation Proceedings	41	3919–3922	2009	
Nagai, S., Ito, M., Kamei, H., Nakamura, T., Ando, H., <u>Kiuchi, T.</u>	Indirect immunohistochemical evaluation of graft fibrosis and interface hepatitis after pediatric liver transplantation.	Pediatric Transplantation	14	342–350	2010	
Gotoh, K., Ito, Y., Ohta, R., Iwata, S., Nishiyama, Y., Nakamura, T., Kaneko, K., <u>Kiuchi, T.</u> , Ando, H., Kimura, H.	Immunologic and virologic analyses in pediatric liver transplant recipients with chronic high Epstein–Barr virus loads.	Journal of Infectious Diseases	202	461–469	2010	
Ishigami, M., Katano, Y., Hayashi, K., Ito, A., Hirooka, Y., Ohnishi, Y., Nakamura, T., <u>Kiuchi, T.</u> , Goto, H.	Risk factors of recipient receiving living donor liver transplantation in the comprehensive era of indication and perioperative managements.	Nagoya Journal of Medical Science	72	119–127	2010	
Ogawa, H., Fujimoto, Y., Yamamoto, K., Hata, T., Nagai, S., Kamei, H., Arikawa, T., Nakamura, T., <u>Kiuchi, T.</u>	Donor screening algorithm for exclusion of thrombophilia during evaluation of living donor liver transplantation.	Clinical Transplantation (in press)				
Sugimoto, H., Kamei, H., Nakamura, T., Fujii, T., Nomoto, S., Takeda, S., <u>Kiuchi, T.</u> , Nakao, A.	Gray-scale ultrasonography shows serial changes of the congestive area after living donor liver transplantation using right lobe graft.	Hepatogastroenterology	57	903–907	2010	
Ishigami, M., Kamei, H., Nakamura, T., Katano, Y., Ando, H., <u>Kiuchi, T.</u> , Goto, H.	Different effect of HBV vaccine after liver transplantation between chronic HBV carriers and non-HBV patients who received HBcAb-positive grafts.	Journal of Gastroenterology (in press)				
Koike, H., <u>Kiuchi, T.</u>	Systemic but asymptomatic	Journal of Neurology, Neurosurgery, &				

Iijima, M., Ueda, M., Ando, Y., Morozumi, S., Tomita, M., Kawagashira, Y., Watanabe, H., Katsuno, M., Shimoyama, Y., Okazaki, Y., Kamei, H., Sobue, G.	transthyretin amyloidosis 8 years after domino liver transplantation.	Psychiatry (in press)			
Gotoh, K., Ito, Y., Suzuki, E., Kaneko, K., Kiuchi, T., Ando, H., Kimura, H.	Effectiveness and safety of inactivated influenza vaccination in pediatric liver transplant recipients over three influenza seasons.	Pediatric Transplantation	15	112- 116,	2011
伊藤和幸, 長井俊志, 亀井秀弥, 中村太郎, 木内哲也	: 生体移植医療の実際 - 生体肝 移植.	医学と薬学	61	304- 313	2009
長井俊志, 八木哲也, 中村太郎, 大西康晴, 木内哲也: 河野 茂, 編.	第7章 各領域別のMRSA保菌者 対策とMRSA感染症の診断・治 療. 12. 移植外科領域. MRSA -基 礎・臨床・対策-(改訂版)	医薬ジャーナル 社		288- 294	2010
Funahashi, Y., Iwata, S., Ito, Y., Kojima, S., Yoshikawa, T., Hattori, R., Gotoh, M., Nishiyama, Y., Kimura, H.	Multiplex Real-time PCR Assay for Quantifying BK Polyomavirus, JC Polyomavirus, and Adenovirus DNA Simultaneously.	Journal of Clinical Microbiology	of 48	825- 830	2010
Iwata, S., Wada, K., Tobita, S., Gotoh, K., Ito, Y., Demachi-Okamura, A., Shimizu, N., Nishiyama, Y., Kimura, H.	Quantitative Analysis of Epstein-Barr Virus (EBV)-Related Gene Expression in Patients with Chronic Active EBV Infection.	Journal of General Virology	90	42-50	2010
Kawabe, S., Ito, Y., Ohta, R., Sofue, A., Gotoh, K., Morishima, T., Kimura H.	Comparison of the cerebrospinal fluid levels and serum concentrations of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA and cytokines in children with HHV-6 encephalopathy.	Journal of Medical Virology	82	1410- 1415	2010
Ushijima, Y., Luo, C., Kamakura, M., Goshima, F., Kimura, H.	Herpes simplex virus UL56 interacts with and regulates the Nedd4-family ubiquitin ligase Itch.	Virology Journal	7	179	2010

Nishiyama, Y.			
Yamamoto, H., Kato, D.,	Successful sustained engraftment	Blood (in press)	
Uchida, N., Ishiwata, K.,	after reduced-intensity umbilical		
Araoka, H., Takagi, S.,	cord blood transplantation for		
Nakano, N., Tsuji, M.,	adult patients with severe aplastic		
Asano-Mori, Y.,	anemia.		
Matsuno, N., Masuoka,			
K., Izutsu, K., Wake, A.,			
Yoneyama, A., Makino,			
S., Taniguchi, S.			

Takagi, S., Ota, Y.,	Successful engraftment after	Blood	116	649-	2010
Uchida, N., Takahashi,	reduced-intensity umbilical cord			652	
K., Ishiwata, K., Tsuji,	blood transplantation for				
M., Yamamoto, H.,	myelofibrosis.				
Asano-Mori, Y.,					
Matsuno, N., Masuoka,					
K., Wake, A., Miyakoshi,					
S., Ohashi, K.,					
Taniguchi, S.					

Nishida, A., Yamamoto,	T-cell post-transplant	Bone Marrow	45	1372-	2010
H., Ota, Y., Karasawa,	lymphoproliferative disorder in a	Transplantation		1374	
M., Kato, D., Uchida, N.,	patient with chronic idiopathic				
Wake, A., Taniguchgi, S.	myelofibrosis following allogeneic				
	PBSC transplantation.				

