

201123009A

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

(H21-新興-一般-009)

平成23年度 総括・分担研究報告書

平成24年 3 月

研究代表者 西 條 政 幸

(国立感染症研究所)

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

(H21－新興－一般－009)

平成23年度 総括・分担研究報告書

平成24年 3 月

研究代表者 西 條 政 幸

(国立感染症研究所)

平成 23 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

平成 23 年度 研究組織

研究代表者(班長)

西條政幸

国立感染症研究所・ウイルス第一部長

研究分担者

氏名	所属
一山 智	京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学・教授
井上直樹	国立感染症研究所ウイルス第一部・第四室長
大野秀明	国立感染症研究所生物活性部・室長
片野晴隆	国立感染症研究所感染病理部・室長
加藤俊一	東海大学医学部造血幹細胞移植・教授
木内哲也	名古屋大学医学部移植外科学・教授
木村 宏	名古屋大学大学院医学系研究科分子総合医学専攻(微生物・免疫学講座ウイルス学分野ウイルス学)・准教授
錫谷達夫	福島県立医科大学微生物学・教授
谷口修一	虎の門病院血液内科・部長
森 康子	神戸大学大学院医学研究科臨床ウイルス学・教授
吉川哲史	藤田保健衛生大学医学部小児科学・教授

研究協力者(順不同)

氏名	所属
西村秀一	国立病院機構仙台医療センター
中道一生	国立感染症研究所ウイルス第一部
木下一美	国立感染症研究所ウイルス第一部
王麗欣	国立感染症研究所ウイルス第一部
伊藤(高山)睦代	国立感染症研究所ウイルス第一部
林昌宏	国立感染症研究所ウイルス第一部
高倉俊二	京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学
梅山 隆	国立感染症研究所生物活性物質部
樽本憲人	国立感染症研究所生物活性物質部
山越 智	国立感染症研究所生物活性物質部
金城雄樹	国立感染症研究所生物活性物質部
宮崎義継	国立感染症研究所 物活性物質部
梶川益紀	(株)ACTGen
後藤希代子	(株)ニッピバイオマトリックス研究所
蘆澤正弘	自治医科大学附属さいたま医療センター血液科
神田善伸	自治医科大学附属さいたま医療センター血液科
鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部
佐藤由子	国立感染症研究所感染病理部
長谷川秀樹	国立感染症研究所感染病理部
山本久史	虎ノ門病院血液内科
辻正徳	虎ノ門病院血液内科
矢部普正	東海大学医学部基盤診療学系再生医療学
土田文子	東海大学医学部附属病院臨床検査科
西山恭子	福島県立医科大学微生物学講座
定岡知彦	神戸大学大学院医学研究科
井平勝	藤田保健衛生大学医療科学部
榎本喜彦	藤田保健衛生大学病院臨床検査部

目次

I. 総括研究報告書

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	1
西條政幸	

II. 分担研究報告書

1. DNA ポリメラーゼ変異によるアシクロビル耐性 HSV-1 感染症に対する治療戦略構築に関する研究	17
西條政幸	
2. 生体肝移植後感染症の臨床疫学調査	25
一山智	
3. 感染初期過程を阻害する新規抗ヘルペスウイルス化合物の作用点解析	27
井上直樹	
4. わが国で初めて分離された北米型 <i>Cryptococcus gattii</i> の病原性に関する研究/クリプトコックス属の細胞表層蛋白を標的とした感染検出法開発に関する検討	33
大野秀明	
5. 新規 CMV 感染細胞検出法の移植医療への応用に関する研究/JC ウイルス感染症の病理学的解析	41
片野晴隆	
6. 臓器移植患者におけるウイルス感染症の精緻なモニタリングと移植患者の管理への応用	47
加藤俊一	
7. 移植医療の発展に伴って多様化する感染症の解析と制御: 肝移植後慢性期の成人および小児例における混合インフルエンザワクチンの有効性と安全性についての検討	51
木内哲也	
8. 移植後 EBV 関連リンパ増殖症におけるウイルス感染細胞同定	57
木村宏	
9. 新規技術を用いた細菌, 真菌感染症の迅速で正確な感染症診断技術の開発とその評価	63
錫谷達夫	
10. 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	69
谷口修一	
11. 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	73
森康子	
12. 移植後 HHV-6 感染症の診断・治療・予防法の開発	77
吉川哲史	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	81
---------------------	----

I. 総括研究報告書

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

所属 国立感染症研究所ウイルス第一部・部長
研究代表者 西條 政幸

研究要旨:

造血幹細胞移植を含む臓器移植(以下、移植)医療では、患者の予後は徐々に改善されつつあるものの、現在でも移植患者では感染症の治療に難渋したり、亡くなったりする患者がいる。臓器移植患者における感染症は、移植医療における克服または改善を要する問題点のひとつである。本年度は、移植術中および臓器移植慢性期における感染症対策のために必要な研究(幹細胞移植患者における呼吸器ウイルス感染症の流行と臨床像に関する前方視的調査、肝移植後慢性期の成人および小児例における混合インフルエンザワクチンの有効性と安全性に関する研究)がなされた。また、臓器移植患者におけるヘルペスウイルス感染症対策のための研究[薬剤耐性ヘルペスウイルスの迅速診断法の開発、臓器移植患者における薬剤耐性ヘルペスウイルス(単純ヘルペスウイルスやサイトメガロウイルス)出現のモニタリング、DNA ポリメラーゼ変異によるアシクロビル耐性 HSV-1 感染症に対する治療戦略構築に関する研究、移植後 EBV 関連リンパ増殖症におけるウイルス感染細胞同定法の開発、水痘帯状疱疹ウイルス感染初期過程を阻害する新規抗ヘルペスウイルス化合物の作用点解析、臓器提供者の感染症スクリーニング法の整備、臓器移植患者の移植後の細胞性免疫能の評価法の開発]がなされた。さらに真菌感染症対策のための研究として、生体肝移植後感染症の臨床疫学調査、真菌感染症の新規迅速診断システム開発に関する基礎研究と臨床における有用性の評価、クリプトコックス属の細胞表層蛋白を標的とした感染検出法開発に関する検討、わが国で初めて分離された北米型 *Cryptococcus gattii* の病原性に関する研究がなされた。

研究分担者:

- | | |
|---------------------------------|--|
| | 加藤 俊一 |
| (1) 京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学
一山 智 | (6) 名古屋大学医学部移植外科学
木内 哲也 |
| (2) 国立感染症研究所ウイルス第一部
井上 直樹 | (7) 名古屋大学大学院医学系研究科分子総合
医学専攻(微生物・免疫学講座ウイルス学
分野・ウイルス学) |
| (3) 国立感染症研究所生物活性部
大野 秀明 | 木村 宏 |
| (4) 国立感染症研究所感染病理部
片野 晴隆 | (8) 福島県立医科大学微生物学
錫谷 達夫 |
| (5) 東海大学医学部造血幹細胞移植 | (9) 虎の門病院血液内科
谷口 修一 |

(10) 神戸大学大学院医学研究科臨床ウイルス学

森 康子

(11) 藤田保健衛生大学医学部小児科学

吉川 哲史

A. 研究目的

以前に比べて現在の移植医療はより高度化し、造血幹細胞移植を含む臓器移植を受ける患者が年々増加している。臓器の移植に関する法律(臓器移植法, 平成9年7月16日法律第104号)が施行され, 同法律はさらに平成21年に法改正されて, 亡くなられた患者の家族の同意があれば亡くなられた患者の臓器が提供されることが可能となった。同法改正以来, 臓器移植実施数が増加している。さらに, 造血幹細胞移植領域においても移植数が増加している。特に脳死患者からの臓器移植, 例えば心臓, 肝臓, 肺臓などの移植もこれまで以上に増加している。

角膜移植, 腎臓移植, そして, 白血病などの血液悪性腫瘍の治療法として造血幹細胞移植が多く患者で実施されている。さらに, 先天性免疫不全症や先天性代謝性疾患の治療法としても臓器移植がなされるようになっていく。このように臓器移植は, 治療法としてより多様な疾患の対象になっている。

一方, 有効な免疫抑制剤の開発や移植時の患者管理の向上, 移植術の改良により, 移植を受けた患者の予後が改善されている。しかし, 臓器移植患者においては, 感染症は未だに克服されるべき大きな課題である。とりわけウイルスや真菌感染症対策は重要な位置を占める。近年, 移植患者における薬剤耐性ウイルス感染症や真菌症の対策の重要性も指摘されている。臓器提供者がいわゆる人獣共通感染症(例えば

ンパ球性脈絡膜髄膜炎ウイルスや西ナイルウイルス感染症)に罹患している, 移植患者の多くが死亡する感染事故の報告も増えている。このように, 現在の臓器移植における感染症の特徴は, 過去のそれとは異なりつつあり, かつ, 多様化している。本研究では, 移植患者の予後とQOLを改善するために, 移植患者における感染症の現状を解析し, 臓器移植患者におけるウイルスや真菌感染症の診断や治療法の開発を手がけ, 将来を見据えた対応策を提示することが目的である。

本年度も, 昨年度に引き続き移植患者におけるヘルペスウイルス感染症の診断と治療, ヘルペスウイルスへの細胞性免疫能の評価と治療への応用, 造血幹細胞移植患者病棟でのウイルス分離法による前方視的ウイルス性気道感染症に関する臨床疫学研究, 肝臓移植患者におけるインフルエンザワクチン接種に関する臨床研究がなされた。また, 真菌感染症対策として, 真菌の潜伏感染メカニズムの解明とその検出法に関する研究や新規技術を用いた細菌, 真菌感染症の迅速で正確な感染症診断技術の開発とその評価に関する研究がなされた。生体肝移植後の感染症の発症率, 起因微生物, 危険因子の包括的観察, 新興真菌感染症として注目されている *Cryptococcus gattii* の病原性に関する研究が移植関連感染対策としてなされた。

B. 研究方法

1. DNA ポリメラーゼ変異によるアシクロビル耐性 HSV-1 感染症に対する治療戦略構築に関する研究。

vTK 非関連抗ウイルス薬 S2242 [2-Amino-7-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) purine] またはアシクロビル (ACV) 存在下で作製された DNA ポリメラーゼ変異に基づく

- ACV 耐性 HSV-1 の性状を解析した。
2. 生体肝移植後感染症の臨床疫学調査に関する研究。

「生体肝移植後感染症の臨床疫学調査」の計画を立案し、京都大学医の倫理委員会の承認をえた上で、2011 年 1 月以降、京都大学医学部附属病院にて実施した生体肝移植術後の全症例について術後の感染症発症の有無を調査した。症例票を作成してカルテレビューを行い、細菌培養検査結果を参照しつつ、担当医に照会してフォーカス、原因菌を確認した。抗真菌薬の予防投与について方針を定め、真菌感染症の発症について評価した。
 3. 感染初期過程を阻害する新規抗ヘルペスウイルス化合物の作用点解析。

抗水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) 化合物のひとつ triazin-4-one 誘導体 35B2 に対する耐性株を作製し、その耐性株の性状を解析することで、その作用機序を明らかにした。
 4. わが国で初めて分離された北米型 *Cryptococcus gattii* の病原性に関する研究。

C. gattii 株 (JP01 株) が渡航歴のない日本人患者から分離されたことを受けて、その病原性をマウスモデルを用いて、*C. neoformans* H99 株や北米分離株である *C. gattii* R265 株と比較して検討した。
 5. 新規 CMV 感染細胞検出法 (PML 法) の移植医療への応用に関する研究。

サイトメガロウイルス (CMV) 感染細胞の新規検出法である promyelocytic leukemia protein body assay 法 (PML 法) を利用し、造血幹細胞移植後患者 26 症例の血液中 CMV の感染動態を解析した。
 6. JC ウイルス感染症 (PML) の病理学的解析。

国立感染症研究所感染病理部に保存され、
 7. 臓器移植患者におけるウイルス感染症の精緻なモニタリングと移植患者の管理への応用に関する研究。

21 例の小児造血細胞移植患者において、週 1 回の CMV、EB ウイルス (EBV)、ヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) のリアルタイム PCR を行い、移植造血細胞種類による再活性化の頻度、重症度を検討し、同時に CMV、HHV-6 等の病原体に対する特異的細胞性免疫能を評価した。
 8. 肝移植後慢性期の成人および小児例における混合インフルエンザワクチンの有効性と安全性に関する研究。

新型 H1N1 インフルエンザの世界的流行が話題となった 2009 年季に続いて、肝移植後慢性期の成人および小児を対象に、混合インフルエンザワクチン接種の安全性と効果を検討した。
 9. 移植後 EBV 関連リンパ増殖症におけるウイルス感染細胞同定に関する研究。

移植後 EBV-DNA 高値を認め EBV 関連リンパ増殖症が疑われた 8 人の患者 (生体間肝移植 4 例、骨髄移植 3 例、臍帯血移植 1 例) に対して、独自に開発された flowcytometric *in situ* hybridization (FISH) 法を用い血液検体中の EBV 感染細胞を同定し、定量した。FISH 法により、末梢血単核球の表面抗原染色および核内の EBER 染色を連続して行った後、flow cytometry にて解析した。
 10. 新規技術を用いた細菌、真菌感染症の迅速で正確な感染症診断技術の開発とその評価
- PML と確定診断がされている症例のホルマリン固定パラフィン包埋脳組織検体を用いて、JC ウイルスのコードするタンパクの発現を明らかにした。

に関する研究.

独自に開発された PCR を基盤とする真菌および細菌を検出するシステムの、造血幹細胞移植患者における感染症診断法における有用性を、虎の門病院血液内科で造血幹細胞移植後に発熱を来した患者由来のサンプル 97 検体を用いて解析した.

11. 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前方視的研究.

虎の門病院で 2011 年 1 月から 2011 年 12 月の期間に造血幹細胞移植が実施された 130 例に対して、移植直前から移植後 100 日前後までの入院中の期間、週 1 回の頻度で咽頭拭い液を採取し、呼吸器ウイルスおよび HSV・CMV のモニタリングを行った. 移植前週から移植後 14 週までの期間、毎週 1 回咽頭拭い液を採取した後、検体培地を仙台医療センターウイルスセンターに搬送した. 同センターでは、HHVM プレート法を用いてウイルス分離・同定を行った. 各症例について、検出ウイルスと臨床症状を照合し検討を行った.

12. ヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) に対する細胞性免疫能の測定法に関する研究.

末梢血単核球 (PBMC) を用いて確立した方法の HHV-6) に対する細胞性免疫能の測定法の有用性について、さらにボランティア数を増やして解析するとともに、PBMC 数および刺激抗原の調整法を検討して、より感度の高い系の確立を試みた.

13. 移植後 HHV-6 感染症の診断・治療・予防法の開発に関する研究.

小児造血幹細胞移植患者において、ウイルス分離ならびにリアルタイム PCR 法によるウイルス DNA モニタリング結果に基づき、感染の有無を評価した. その結果に沿って、

HHV-6 感染あり群となし群に分け、経時的なサイトカインの推移を解析した.

C. 研究結果

1. DNA ポリメラーゼ変異によるアシクロビル耐性 HSV-1 感染症に対する治療戦略構築に関する研究.

DNApol 関連 ACV 耐性 HSV-1 の多くは、フォスカルネットとピダラビンに交差耐性を示すものの、シドフォビル、ガンシクロビル (GCV)、プリブジン、ソリブジンに感受性または高度感受性を示した. 多くはマウスにおける神経病原性が低下していたが、親株とほぼ同等の病原性を呈する DNApol 関連 ACV 耐性 HSV-1 も存在した. DNApol 関連 ACV 耐性 HSV-1 感染症に対して、マウス動物モデルを用いて ACV と GCV による治療効果を解析したところ、ACV 治療には抵抗性を示したものの、GCV 治療には効果が認められた.

2. 生体肝移植後感染症の臨床疫学調査.

術後 1 ヶ月間経過観察された 55 例のうち、手術部位感染は 20 例 (36.4%) に発生し、その 90% (18 例) は臓器・体腔感染であった. 血流感染は 15 例 (27.3%) に発生し、その 73% が手術部位感染を伴う例であった. 原因菌では *Enterococcus faecium*, Coagulase-negative staphylococci, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. が多く、この 4 菌種で 70% 以上を占めていた. また、*E. coli*, *Klebsiella* sp. の約半数が ESBL 産生菌であった. この 55 例に有意な真菌感染症は発症しなかった.

3. 感染初期過程を阻害する新規抗ヘルペスウイルス化合物の作用点解析.

triazin-4-one 誘導体 35B2 は、主要カプシド蛋白を標的としてカプシド形成を阻害する新規の作用機序を持つ化合物であることが

明らかにされた。この主要カプシド蛋白はヘルペスウイルス科ウイルス内で共通性の高い配列をもつことから、全てのヘルペスウイルスに効果を有する薬剤を検索するためのリード化合物になると考えられた。

4. わが国で初めて分離された北米型 *Cryptococcus gattii* の病原性に関する研究。

JP01 株のマウスにおける致死性は *C. neoformans* H99 株や北米分離株である *C. gattii* R265 株より強く、*Cryptococcus* 属の中でも極めて高病原性であることが疑われた。日本における重要な公衆衛生学的監視対象となりうるものと考えられた。

5. 新規 CMV 感染細胞検出法 (PML 法) の移植医療への応用に関する研究。

PML 法は CMV 血漿の解析、ガンシクロビル耐性 CMV 感染症のモニタリングに有用であることが示された。しかし、PML 法の結果とアンチゲネミア、in vitro 培養で異なる結果が得られた例があった。その原因は CMV の細胞指向性による差である可能性が示唆された。

6. JC ウイルス感染症 (PML) の病理学的解析。

抗 VP1 抗体は主な局在は感染細胞の核内であったが、核外、細胞外に存在する抗原も検出してしまい、病変の中心部付近では感染細胞が明瞭に染色されない傾向があった。一方、ウイルス粒子の裏打ちタンパクである VP2 に対する抗体は、感染細胞の核内のみシグナルが見られ、細胞外のシグナルはほとんど検出されず、病変中心部でも明瞭な陽性所見を示した。また、細胞質に局在をする agno タンパクに対する抗体は、病変の辺縁部では感染細胞の細胞質に陽性となったが、VP1 と同様に病変中心部では感染細胞にほとんど陽性とならず、細胞周囲の間質の

みが染色された。

7. 臓器移植患者におけるウイルス感染症の精緻なモニタリングと移植患者の管理への応用に関する研究。

CMV, EBV は非血縁骨髄、血縁骨髄の順で再活性化を認めたが、臍帯血では殆ど認めなかった。一方、HHV-6 は臍帯血、非血縁骨髄で再活性化が多く、血縁骨髄では少なかった。特異的細胞性免疫では臍帯血のみ CMV, HHV-6 とも低値であり、重症化の要因と考えられた。

8. 肝移植後慢性期の成人および小児例における混合インフルエンザワクチンの有効性と安全性に関する研究。

A 型 (2009H1N1 型, H3N2 型) では成人群・小児群ともに接種後の有効抗体保有率・幾何平均抗体価は良好で、接種後の罹患もほとんどなかった。一方、B 型では特に小児で接種後の有効抗体保有率・抗体陽転率・幾何平均抗体価ともに低く、接種後の罹患例も目立った。小児の 1 例に、接種後一過性の肝機能異常を認めたが、拒絶反応の惹起はなかった。

9. 移植後 EBV 関連リンパ増殖症におけるウイルス感染細胞同定に関する研究。

臓器・造血幹細胞移植後にリアルタイム PCR 法により EBV-DNA の高値を認めた 8 例全例で、感染細胞の定量が可能であった。0.05~0.78% の末梢血リンパ球が EBV 陽性であった。感染細胞の同定が可能であった症例では、CD20 陽性 B 細胞に EBV の感染を認めた。感染細胞の細胞表面抗原フェノタイプからメモリー B 細胞が感染の主体であると考えられた。骨髄移植後の 1 例ではリツキシマブを使用したところ EBV-DNA は減少した。

10. 新規技術を用いた細菌，真菌感染症の迅速で正確な感染症診断技術の開発とその評価に関する研究.

造血幹細胞移植後に発熱を来した患者由来のサンプル 97 検体を解析し，33 例 (35.1%) から細菌が，1 例から真菌が分離された。一方，RT-PCR で 16S rRNA を増幅する核酸検出法で細菌が検出されたのは 24 例 (25%) で，ITS2 領域の増幅で真菌が検出された例はなかった。培養法で同定された細菌と核酸検査で同定された菌が菌種まで一致した例はわずか 1 例であった。この 1 例からは血液 1 μ l 当たりおよそ 4800 分子の 16S rRNA が検出され，それ以外の RT-PCR 陽性例では多くが 500 分子以下であったことから，RT-PCR で有意な結果を出すためには 1000 分子以上の 16S rRNA 分子が血液 1 μ l に存在する必要があると考えられた。培養法で同定された菌種はヘリコバクター菌と大腸菌を始めとする腸内細菌が分離された 6 例を除き，全てがグラム陽性菌であった。逆に RT-PCR で菌種同定まで出来た 14 検体のうちグラム陽性菌は 4 検体だけであった。

11. 造血幹細胞移植患者病棟における呼吸器ウイルス感染症の流行に関する前方視的研究.

完遂した症例が 27 例，退院・死亡にて中止した症例がそれぞれ 44 例・39 例，現在継続中の症例が 20 例が対象である。全症例中でウイルスが検出されたのは 35 例であり，その内訳は，パラインフルエンザ 3 型 (PIV3, 16 例)，PIV2 (1 例)，インフルエンザウイルス (1 例)，HSV-1 (17 例) であった。HSV-1 検出例で口内炎・陰部潰瘍を発症していたのは 3 例のみで，その他の症例では，重症例に多く検出されていた。PIV3 検出例に関しては，全例

で呼吸器症状を認め，肺炎を発症した症例が全症例の約半数であり，移植後早期に発症している症例・発症時のリンパ球数が少ない症例で予後が不良であった。また，PIV3 の検出率が高かったことから，PIV3 の病棟内流行の可能性が考えられた。

12. HHV-6 に対する細胞性免疫能の測定法に関する研究.

9 人の健常人末梢血単核球を用いた IFN- γ ELISPOT 法による検討を行い，抗 HHV-6 細胞性免疫能測定系の有用性が確認された。

13. 移植後 HHV-6 感染症の診断・治療・予防法の開発に関する研究.

53 人中末梢血からのウイルス分離陽性，あるいは HHV-6 DNA 陽性 (1000 コピー/ μ g DNA 以上) の基準を満たしウイルス感染ありとされたのは 16 名 (30%)。移植当日と移植後 7 日を除き，全ての経過でウイルス感染あり群で有意にウイルス DNA 量が多かった。サイトカインの経時的変化では，6 種類のサイトカインの中で IL-1 β と IL-6 についてウイルス感染あり群となし群の間で有意差が認められた。

D. 考察

1. 臓器移植患者におけるヘルペスウイルス感染症対策に関する研究

臓器移植患者で致死的な感染症の原因となることの多いヘルペスウイルス感染症対策のための研究として，1) 造血幹細胞移植患者におけるの口腔内排出状況と ACV 耐性 HSV-1 感染症に関する研究，2) DNA ポリメラーゼ変異に基づく ACV 耐性 HSV-1 感染症の治療に関する研究，3) 新規 CMV 感染細胞検出法 (PML 法) の移植医療への応用

に関する研究, 4)臓器移植患者におけるウイルス感染症の精緻なモニタリングと移植患者の管理への応用に関する研究, 5)ヒトヘルペスウイルス 6 型(HHV-6)に対する細胞性免疫能の測定法に関する研究, 6) 感染初期過程を阻害する新規抗 VZV 化合物の作用点解析に関する研究, 7)移植後 HHV-6 感染症の診断・治療・予防法の開発に関する研究, 等がなされた。

DNA ポリメラーゼ変異に基づく ACV 耐性 HSV-1 の多くは, ガンシクロビルやシドフォビルに感受性または高度感受性を示し, 一方でフォスカルネットに対して交差耐性を示すことが明らかにされた。治療薬選択に重要な知見である。

PML 法によるガンシクロビル耐性 CMV 感染症診断の有用性が示された一方で, より高い感度と特異度が求められることが示された。

抗 VZV 化合物のひとつ triazin-4-one 誘導体 35B2 は, これまで知られていない新規機序により VZV 増殖を抑制することが示された。画期的な薬剤であると考えられる。全てのヘルペスウイルスに効果を有する薬剤を検索するためのリードとなると考えられる。

造血幹細胞移植患者におけるヘルペスウイルスおよびアデノウイルスに対する細胞性免疫回復経過について詳細に検討がなされた。臍帯血移植例においては CMV, EBV の再活性化が少ないものの, HHV-6 は高率に再活性化を認め, しかもリアルタイム PCR のピーク値は骨髄移植の場合よりも高値に達しやすいことが明らかとなった。またウイルス抗原に対する特異的幼若化反応では, 骨髄移植では CMV に対する細胞性免疫は

移植後 4 ヶ月以降に獲得され, HHV-6 に対しては移植後 2 ヶ月で陽性になる例が多いのに対し, 臍帯血移植では一部の例を除いて特異的細胞性免疫の獲得が遅延することが明らかになった。臍帯血移植における重症ウイルス感染の対策として, 早期の抗ウイルス剤の投与に加え, *in vitro* 特異的 CTL の培養を考慮すべきかもしれない。

in situ hybridization 法と flow cytometry を組み合わせた FISH 法により, EB ウイルスによる移植後リンパ増殖症の診断が可能になった。移植後リンパ増殖症患者に応用し, 同法が EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患および移植後リンパ増殖症の非侵襲診断として有用であることが示された。

2. 臓器移植患者におけるヘルペスウイルス感染症以外のウイルス感染症対策に関する研究

本年度は, 以下の研究課題について検討がなされた。1)進行性多巣性白質脳症(PML)の病理組織中に発現している JC ウイルス後期発現タンパクの発現状況の病理学的解析, 2)造血幹細胞移植患者病棟における呼吸器ウイルス感染症の流行に関する前方視的研究, 3)肝移植後慢性期の小児における季節性インフルエンザワクチンの有効性と安全性についての検討である。

2010 年の夏に, パラインフルエンザ 3 型による院内感染が発生したが, 2011 年にも同様に同ウイルスによる呼吸器感染症が流行した。一度, 呼吸器ウイルスが感染症病棟内に入り込み, 臓器移植患者が呼吸器ウイルス感染症に罹患すると, 比較的長期にわたり感染性のウイルスを排出し続けることが原因で, 長期にわたり院内感染が続くことが

あることが明らかにされた。

慢性期の移植患者においては、比較的完全に、インフルエンザワクチン接種が可能であることも示唆された。小児の1例に接種後一過性の肝機能異常を認めたが、拒絶反応の惹起は認めなかったことから、肝移植患者においても、いわゆる健常者と同様にインフルエンザワクチンを安全に接種することができると考えられた。

生体肝移植後感染症について詳細が調査された。深部手術部位感染(臓器・体腔感染)と血流感染の強い相関性が示された。抗真菌薬の予防投与を一定の方針で行うことで真菌感染症が抑制されることが示唆された。ESBL産生グラム陰性桿菌の増加への院内感染予防対策、ドレーン・血管内カテーテルの管理の向上が喫緊の課題であると考えられた。

3. 真菌感染症対策に関する研究

臓器移植患者における真菌感染症対策として、2つの診断法開発研究(培養によらない真菌と細菌を網羅的に、かつ、定量性をもって検出するためのシステムの開発とその診断における有用性の評価および*Cryptococcus*属の細胞表層蛋白・分泌蛋白の同定とその検出システムのための抗原検出ELISAの開発)がなされた。両システムとも、高い感度と特異度を有するようになるには、さらなる改良が必要であり、現時点では実用的レベルには到達していない。さらに、日本で初めて分離された北米型*Cryptococcus gattii*の病原性について解析された。*C. gattii*感染症については、臓器移植関連感染症の脅威になりえるため、日本においても重要な公衆衛生学的監視対象

のひとつになると考えられた。その動向を注意深く観察することが求められる。

今年度の活動においては、基礎的な研究から臨床的な研究が幅広く実施された。造血幹細胞移植を含む臓器移植患者の予後に大きな影響を与える感染症対策のさらなる研究が必要である。臓器移植患者における侵襲性真菌感染症の実態調査と診断法の改良、呼吸器ウイルス感染症の病棟内院内感染対策、薬剤耐性ヘルペスウイルス感染症対策を含む臓器移植患者におけるヘルペスウイルス感染症の診断と治療に関する提言等、具体的な成果が求められる。

今後、益々移植医療の質の向上が図られ、移植医療を受ける患者も増加するものと予想される。臓器移植を受けたより多くの患者が日常生活を送る社会が実現されなければならない。そのためには、移植術急性期の感染症対策だけでなく、移植術を受けた患者の慢性期(後期)における感染症対策を通じたQOLの向上に繋がる研究がこれまで以上に望まれる。

E. 結論

本研究にはおいては、臓器移植患者の診断と治療のために資する研究を行い、患者のQOLを向上するための科学的な活動がなされている。今年度の活動においては、基礎的な研究から臨床的な研究が幅広く実施された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Shiota T, Kurane I, Morikawa S, Saijo M. Long-term observation of HSV-1 infections

- in a child with Wiskott–Aldrich syndrome and possible mechanism of TK–negative HSV–1 in humans. *Jpn J Infect Dis* 64:121–126, 2011
- 2) Shiota T, Wang L, Ito M, Iizuka I, Ogata M, Tsuji M, Nishimura H, Taniguchi S, Morikawa S, Kurane I, Mizuguchi M, Saijo M. Expression of herpes simplex virus type 1 recombinant thymidine kinase and its application to a rapid antiviral sensitivity assay. *Antiviral Res* 91:142–149, 2011
 - 3) Nakamichi K, Kurane I, Saijo M. Evaluation of a quantitative real–time PCR assay for detection of JC polyomavirus DNA in cerebrospinal fluid without the need for nucleic acid extraction. *Jpn J Infect Dis* 64:211–216, 2011
 - 4) Yamamoto M, Takakura S, Hotta G, Matsumura Y, Matsushima A, Miki N, Ito Y, Ichiyama S. Clinical Characteristics and Risk Factors of Non–*Candida* Fungaemia in a Tertiary–Care University Hospital in Japan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012. In submission.
 - 5) Nagao M, Saito T, Hotta G, Doi S, Yamamoto M, Matsumura Y, Matsushima A, Ito Y, Takakura S, Ichiyama S. Clinical characteristics of ocular candidiasis. When should fundoscopy be performed to rule out ocular candidiasis? *Clin Microbiol Infect* (in submission)
 - 6) Inoue N, Matsushita M, Fukui Y, Yamada S, Tsuda M, Higashi C, Kaneko K, Hasegawa H, Yamaguchi T. Identification of an antiviral compound that targets the varicella–zoster virus major capsid protein (ORF40) and inhibits the normal capsid maturation. (in submission)
 - 7) 井上直樹, 橋本楓, 福地早希: 新規抗ヘルペスウイルス薬開発の現状. *日本臨床 印刷中*
 - 8) Yamada S, Taniguchi R, Kosugi I, Inoue N. Cytomegalovirus, *In: (Eds) Singh SK & Ruzek D, “Neuroviral Infection” Taylor & Francis CRC Press (in press)*
 - 9) Ishibashi K, Tokumoto T, Tanabe K, Shirakawa H, Hashimoto K, Kushida N, Yanagida T, Shishido K, Aikawa K, Toma H, Inoue N, Yamaguchi O, Suzutani T. The lack of antibodies against the AD2 epitope of cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B (gB) is associated with CMV disease after renal transplantation in recipients having gH serotypes same as their donors. *Transplant Infect Dis* 13:318–323, 2011
 - 10) Tomita H, Muroi E, Takenaka M, Nishimoto K, Kakeya H, Ohno H, Miyazaki Y, Utani A. *Rhizomucor variabilis* infection in human cutaneous mucormycosis. *Clinical and Exp Dermatol* 36:312–314, 2011
 - 11) Kobayashi T, Kakeya H, Miyazaki T, Izumikawa K, Yanagihara K, Ohno H, Yamamoto Y, Tashiro T, Kohno S. Synergistic antifungal effect of lactoferrin with azole antifungals against *Candida albicans* and a proposal for a new treatment method for invasive candidiasis. *Jpn J Infect Dis* 64:292–296, 2011
 - 12) Kimura M, Araoka H, Uchida N, Ohno H, Miyazaki Y, Fujii T, Nishida K, Izutsu K, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. *Cunninghamella bertholletiae* pneumonia showing a reversed

- halo sign on chest computed tomography scan following cord blood transplantation. *Medical Mycology* (in press, posted online on 22 Nov 2011. DOI: 10.3109/13693786.2011.631153.)
- 13) Gytoku H, Izumikawa K, Ikeda H, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Nishino T, Miyazaki T, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Yaguchi T, Ohno H, Miyzaki Y, Kamei K, Kanda T, Kohno S. A case of bronchial aspergillosis caused by *Aspergillus udagawae* and its mycological features. *Medical Mycology* (in press, posted online on 13 Dec 2011. DOI: 10.3109/13693786.2011.639036.)
- 14) 大野秀明. 中枢神経系真菌感染症における最近の動向. *最新医学* 66: 997–1004, 2011
- 15) 大野秀明. 髄膜炎, 脳炎. 新版 感染症診療実践ガイド 有効な抗菌薬の使い方のすべて (Medical Practice臨時増刊号). 文光堂, 352–358, 東京, 2011
- 16) Ogawa-Goto K, Ueno T, Oshima K, Yamamoto H, Sasaki J, Fujita K, Sata T, Taniguchi S, Kanda Y, Katano H. Detection of active human cytomegalovirus by the promyelocytic leukemia body assay in cultures of PBMCs from patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation, *J Med Virol* 84:479–486, 2011
- 17) Fukumoto H, Kanno T, Hasegawa H, Katano H: Pathology of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection, *Front Microbiol* 2:175, 2011
- 18) Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Arakawa S, Kato S, Yabe H. Therapy-related myelodysplastic syndrome of recipient origin in a juvenile myelomonocytic leukemia patient 17 years after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 46(7):1023–1025, 2011
- 19) Yabe M, Shimizu T, Morimoto T, Koike T, Takakura H, Suganuma E, Sugiyama N, Kato S, Yabe H. Alternative donor marrow transplantation in children with aplastic anemia using low-dose irradiation and fludarabine-based conditioning. *Bone Marrow Transplant* 46:1148–50, 2011
- 20) Morio T, Atsuta Y, Tomizawa D, Nagamura-Inoue T, Kato K, Ariga T, Kawa K, Koike K, Tsuchi H, Kajiwara M, Hara T, Kato S. Outcome of unrelated umbilical cord blood transplantation in 88 patients with primary immunodeficiency in Japan. *Brit J Haematol* 154:363–72, 2011
- 21) Kato K, Yoshimi A, Ito E, Oki K, Hara J, Nagatoshi Y, Kikuchi A, Kobayashi R, Nagamura-Inoue T, Kai S, Azuma H, Takanashi M, Isoyama K, Kato S; for the Japan Cord Blood Bank Network. Cord Blood Transplantation from Unrelated Donors for Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in Japan: The Impact of Methotrexate on Clinical Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 17:1814–1821, 2011
- 22) Yahata T, Takanashi T, Muguruma Y, Ibrahim AA, Matsuzawa H, Uno T, Sheng Y, Onizuka M, Ito M, Kato S, Ando K. Accumulation of oxidative DNA damage restricts the self-renewal capacity of human hematopoietic stem cells. *Blood* 118:2941–50, 2011
- 23) Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, Tsuchida M, Kato S,

- Kawase T, Morishima Y, Kodera Y; Japan Marrow Donor Program. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood* 118:3186-90, 2011
- 24) Kawaguchi AT, Aokawa J, Yamada Y, Yoshida F, Kato S, Kametani Y. Effect of Liposome-Encapsulated Hemoglobin on Antigen-Presenting Cells in Mice. *Artif Organs* (in press)
- 25) Okada M, Yoshihara S, Taniguchi K, Kaida K, Ikegame K, Kato R, Tamaki H, Inoue T, Soma T, Kai S, Kato S, Ogawa H. Intrabone Marrow Transplantation of Unwashed Cord Blood Using Reduced-Intensity Conditioning Treatment: A Phase I Study. *Biol Blood Marrow Transplant* (in press)
- 26) Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawa K, Kodera Y, Kato S; for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network. Comparison of Unrelated Cord Blood Transplantation and HLA-mismatched unrelated bone marrow transplantation for adults with leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* (in press)
- 27) Asano T, Kogawa K, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Ohga S, Kudo K, Ohta S, Wakiguchi H, Tabuchi K, Kato S, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: A nationwide survey in Japan. *Pediatr Blood Cancer* (in press)
- 28) Koike T, Yanagimachi N, Ishiguro H, Yabe H, Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Takakura H, Kato S. High incidence of radiation-induced cavernous hemangioma in long-term survivors who underwent hematopoietic stem cell transplantation with radiation therapy during childhood or adolescence. *Biol Blood Marrow Transplant* (in press)
- 29) Kanda J, Hishizawa M, 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. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood* (in press)
- 30) Hyodo H, Ishiguro H, Tomita Y, Takakura H, Koike T, Shimizu T, Morimoto T, Yabe H, Yabe M, Kojima S, Shiraishi K, Minemura T, Kato S. Decreased serum testosterone levels in long-term adult survivors with fatty liver after childhood stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* (in press)
- 31) 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. *Pediatr Transplant* 15:112-116, 2011
- 32) Torii Y, Kimura H, Ochi N, Kaneko K, Ando H, Kiuchi T, Ito Y. Immunogenicity of inactivated

- 2009 H1N1 influenza vaccine in pediatric liver transplant recipients. *Vaccine* 29:4187–4189, 2011
- 33) Ito Y, Kawabe S, Kojima S, Nakamura F, Nishiyama Y, Kaneko K, Kiuchi T, Ando H, Kimura H. Identification of Epstein-Barr virus-infected CD27+ memory-B cells in liver or stem cell transplant patients. *J Gen Virol* 92:2590–2595, 2011
- 34) Duvoux C, Kiuchi T, Pestalozzi B, Busuttill R, Miksad R. What is the role of adjuvant therapy after liver transplantation for hepatocellular carcinoma? *Liver Transpl* 17:S147–158, 2011
- 35) Ishigami M, Onishi Y, Ito T, Katano Y, Ito A, Hirooka Y, Kiuchi T, Goto H. Anti-hepatitis B surface immunoglobulin reduction in early postoperative period after liver transplantation in hepatitis B virus-positive patients. *Hepatol Res* 41:1189–1198, 2011
- 36) 伊藤孝司, 大西康晴, 木内哲也: わが国における脳死肝移植の現状. *医学のあゆみ* 237:408–412, 2011
- 37) Hoshino Y, Nishikawa K, Ito Y, Kuzushima K, Kimura H. Kinetics of Epstein-Barr virus load and virus-specific CD8+ T cells in acute infectious mononucleosis. *J Clin Virol* 50:244–246, 2011
- 38) Torii Y, Kimura H, Gotoh K, Ochi N, Kaneko K, Ando H, Kiuchi T, Ito Y. Immunogenicity of inactivated 2009 H1N1 influenza vaccine in pediatric liver transplant recipients. *Vaccine* 29:4187–4189, 2011
- 39) Kunitomi A, Kimura H, Ito Y, Naitoh K, Noda N, Iida H, Sao H. Unrelated bone marrow transplantation induced long-term remission in a patient with life-threatening Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Exp Hematop* 51:57–61, 2011
- 40) Iwata S, Yano S, Ito Y, Ushijima Y, Gotoh K, Kawada J, Fujiwara S, Sugimoto K, Isobe Y, Nishiyama Y, Kimura H. Bortezomib induces apoptosis in T lymphoma cells and natural killer lymphoma cells independent of Epstein-Barr virus infection. *Int J Cancer* 129: 2263–2273, 2011
- 41) Ukeba-Terashita Y, Saita Y, Ito Y, Kanegane H, Kimura H, Kobayashi I. Chronological changes in Epstein-Barr virus genome and subsets of peripheral mononuclear cells in a case of HLH. *Open Journal of Pediatrics* 1:30–33, 2011
- 42) Gotoh K, Ito Y, Maruo S, Takada K, Mizuno T, Teranishi M, Nakata S, Nakashima T, Iwata S, Goshima F, Nakamura S, Kimura H. Replication of Epstein-Barr virus primary infection in human tonsil tissue explants. *PLoS One* 6: e25490, 2011
- 43) Kimura H, Ito Y, Kawabe S, Gotoh K, Takahashi Y, Kojima S, Naoe T, Esaki S, Kikuta A, Sawada A, Kawa K, Ohshima K, Nakamura S. Epstein-Barr virus (EBV)-associated T/NK lymphoproliferative diseases in non-immunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood* 119:673–86, 2012
- 44) Kawakami Y, Oyama N, Sakai E, Nishiyama K, Suzutani T, Yamamoto T. Childhood tinea incognite caused by trichophyton mentagrophytes var. interdigitale mimicking

- pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol* (in press)
- 45) Yamamoto H, Kato D, Uchida N, Taniguchi S, et al. Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. *Blood*. Mar 17. 117:3240-3242, 2011
- 46) Uchida N, Wake A, Nakano N, Taniguchi S, et al. Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone. *Transplantation*. 92:366-371, 2011
- 47) Masuoka K, Uchida N, Ishiwata K, Taniguchi S, et al. What is the upper age limit for performing allo-SCT? Cord blood transplantation for an 82-year-old patient with AML. *Bone Marrow Transplant*. 46:619-620, 2011
- 48) Yoshikawa T, Sugata K, Asano Y, Ihira M, Kumagai T. Kinetics of the cytokines and chemokines in cases with primary HHV-6 infection. *J Clin Virol* 50:65-68, 2011
- 49) Kawamura Y, Sugata K, Ihira M, Mihara T, Mutoh T, Asano Y, Yoshikawa T Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation. *J Clin Virol* 51:12-19, 2011
- 50) Ogata M, Satou T, Kawano R, Yoshikawa T, Ikewaki J, Kohno K, Ando T, Miyazaki Y, Ohtsuka E, Saburi Y, Kikuchi H, Saikawa T, Kadota J. High incidence of cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and Epstein-Barr virus reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy for Adult T cell leukemia. *J Med Virol* 83:702-9, 2011
- 51) Sugata K, Taniguchi K, Yui A, Asano Y, Hashimoto S, Ihira M, Yagasaki H, Takahashi Y, Kojima S, Matsumoto K, Kato K, Yoshikawa T. Analysis of rotavirus antigenemia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant Infect Dis* doi: 10.1111/j.1399-3062
- 52) Higashimoto Y, Ohta A, Nishiyama Y, Ihira M, Sugata K, Asano Y, Ablashi DV, Yoshikawa T Development of human herpesvirus 6 variant specific immunoblotting assay. *J Clin Microbiol* (in press)
- 53) Kawamura Y, Ohashi M, Asahito H, Takahashi Y, Kojima S, Yoshikawa T. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a child with post-transplant HHV-6B encephalitis. *Bone Marrow Transplant* (in press)

2.学会発表

- 1) 西條政幸. ヘルペスウイルスによる中枢神経感染症. 第16回日本神経感染症学会学術集会, 東京 (2011. 11)
- 2) 中道一生, 林昌宏, 倉根一郎, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症患者の脳脊髄液中に出現するJCポリオーマウイルスゲノムの転写調節領域における変異パターンの解析. 第16回日本神経感染症学会学術集会, 東京 (2011. 11)
- 3) Wang L, Tsuji M, Taniguchi S, Nishimura H, Ito-(Takayama) M, Yamaguchi-(Kinoshita) H, Saijo M. Shedding of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and emergence of drug-resistant HSV-1 in patients with

- hematopoietic stem cell transplantation in Japan. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)
- 4) 王麗欣, 辻正徳, 谷口修一, 西村秀一, 伊藤(高山)睦代, 山口(木下)一美, 西條政幸. 造血幹細胞移植患者における単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)の口腔内への排出状況と薬剤耐性HSV-1の出現. 第21回抗ウイルス療法研究会, 金沢 (2011.05)
 - 5) 西條政幸. 臓器移植患者と薬剤耐性ヘルペスウイルス感染症. 第21回感染研シンポジウム. 東京(国立感染症研究所) (2011.05)
 - 6) 高倉俊二. 肝移植後感染症の特性と対策: 第13回肝移植術後管理検討会, 京都(2012. 1)
 - 7) Takakura S. Changing Epidemiology of Nosocomial Yeast Fungemia. IUMS 2011 Congress, Sapporo (2011.09)
 - 8) Inoue N, Matsushita M, Fukui Y, Tsuda M, Higashi C, Yamaguchi T. Identification and characterization of an antiviral compound that targets major capsid protein (ORF40) of varicella zoster virus. 15th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections. Italy (2011.10)
 - 9) Inoue N, Matsushita M, Fukui Y, Tsuda M, Higashi C, Yamaguchi T. Identification of an antiviral compound that targets the varicella-zoster virus major capsid protein (ORF40). XV International Congress of Virology. Sapporo (2011.09)
 - 10) Kiao H, Lee J-H, Inoue N, Miyado K, Fujiwara S, Nakamura H. Characterization of human cytomegalovirus UL136 gene product. XV International Congress of Virology. Sapporo (2011.09)
 - 11) 松下実里, 福井良子, 津田美穂子, 東知寿香, 山口十四文, 井上直樹: 耐性変異株の解析による新規抗VZV化合物の標的蛋白の同定. 第26回ヘルペスウイルス研究会, 大阪 (2011.06)
 - 12) 生田和史, 石岡賢, 佐藤友香, 石橋啓, 浅野仁覚, 今村孝, 藤原成悦, 久保隆彦, 中井英剛, 吉川哲史, 森内浩幸, 古谷野伸, 井上直樹, 錫谷達夫: リアルタイムPCR法によるサイトメガロウイルスの型別定量判別. 第26回ヘルペスウイルス研究会, 大阪 (2011.06)
 - 13) 松下実理, 福井良子, 津田美穂子, 東知寿香, 山口十四文, 井上直樹: 耐性変異株の解析による新規抗水痘帯状疱疹ウイルス化合物の標的蛋白の同定. 第23回抗ウイルス療法研究会, 金沢 (2011.05)
 - 14) 大野秀明. 高病原性クリプトコックス症の現状とその病態. ワークショップ3, 深在性真菌症の新たな展開—重症例, 難治症例の病態と治療—第60回日本感染症学会東日本地方会学術集会, 第58回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 山形 (2011.10)
 - 15) 大野秀明, 大川原明子, 田辺公一, 金子幸弘, 梅山隆, 山越智, 泉川公一, 藤井毅, 竹村弘, 岸一馬, 河野茂, 宮崎義継. 日本国内で分離された*Cryptococcus*属臨床分離株の血清型解析と抗真菌薬に対する感受性動向. 第60回日本感染症学会東日本地方会学術集会, 第58回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 山形 (2011.10)
 - 16) 田辺公一, 大野秀明, 金子幸弘, 梅山隆, 山越智, 金城雄樹, 杉田隆, 畠山修司, 亀井克彦, 渋谷和俊, 宮崎義継. *Cryptococcus gattii*国内分離株の病原因子解析. 第60回日本感染症学会東日本地方会学術集会, 第