

- 53) 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 *Candida glabrata*. *Genes Cells* 16:80-89, 2011
- 54) Tomita H, Muroi E, Takenaka M, Nishimoto K, Kakeya H, Ohno H, Miyazaki Y, Utani A. *Rhizomucor variabilis* infection in human cutaneous mucormycosis. *Clin Exp Dermatol* 36: 312-314, 2011.
- 55) 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
- 56) 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. *Med Mycol* Posted online on 22 Nov 2011. DOI: 10.3109/13693786.2011.631153.
- 57) Gyotoku H, Izumikawa K, Ikeda H, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Nishino T, Miyazaki T, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Yaguchi T, Ohno H, Miyazaki Y, Kamei K, Kanda T, Kohno S. A case of bronchial aspergillosis caused by *Aspergillus udagawae* and its mycological features. *Med Mycol* (in press)
- 58) 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.
- 59) 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
- 60) Tomita Y, Yasuda Y, Hyodo H, Koike T, Shimizu T, Morimoto T, Hattori K, Matsumoto M, Inoue H, Yabe H, Yabe M, Shinohara O, Kojima S, Minemura T, Kato S. High incidence of fatty liver and insulin resistance in long-term adult survivors of childhood stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 46:416-25, 2011
- 61) Masuda H, Alev C, Akimaru H, Ito R, Shizuno T, Kobori M, Horii M, Ishihara T, Isobe K, Isozaki M, Itoh J, Itoh Y, Okada Y, McIntyre BA, Kato S, Asahra T. Methodological development of a clonogenic assay to determine progenitor cell potential. *Circ Res* 109:20-37, 2011
- 62) 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* 46:1023-1025, 2011
- 63) 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* 46:1148-1150, 2011
- 64) Morio T, Atsuta Y, Tomizawa D, Nagamura-Inoue T, Kato K, Ariga T, Kawa K,

- Koike K, Tauchi 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* 154:363–372, 2011
- 65) 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
- 66) 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* 118:2941–2950, 2011
- 67) 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* 118:3186–3190, 2011
- 68) 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* 2011 Jul 25 doi: 10.1111/j.1525-1594.
- 69) 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)
- 70) 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)
- 71) 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)
- 72) 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)
- 73) Ishigami M, Kamei H, Nakamura T, Katano Y, Ando H, Kiuchi T, Goto H. Different effect of HBV vaccine after liver transplantation

- between chronic HBV carriers and non-HBV patients who received HBcAb-positive grafts. *J Gastroenterol* 46:367–377, 2011
- 74) 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
- 75) 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
- 76) 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
- 77) 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
- 78) 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
- 79) 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
- 80) 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
- 81) Ito Y, Kawabe S, Kojima S, Nakamura F, Nishiyama Y, Kaneko K, Kiuchi K, Ando H, Kimura H. Identification of Epstein-Barr virus-infected CD27⁺ memory B cells in patients after transplantation. *J Gen Virol* 92:2590–2595, 2011
- 82) 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
- 83) 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* 117:3240–3242, 2011
- 84) 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
- 85) 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.
- 86) 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
- 87) 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
- 88) 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* 83:702-709, 2011
- 89) Fukumoto H, Kanno T, Hasegawa H, Katano H: Pathology of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection, *Front Microbiol* 2:175, 2011
- 90) 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. *J Med Virol* 83: 322-330, 2011
- 91) 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, 2012
- 92) 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)
- 93) 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)
- 94) 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* (in submission)
- 95) 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 funduscopy be performed to rule out ocular candidiasis? *Clin Microbiol Infect* (in submission)
- 96) 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)

- 97) 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)
- 98) Yamada S, Taniguchi R, Kosugi I, Inoue N. Cytomegalovirus, In: (Eds) Singh SK & Ruzek D. "Neuroviral Infection" Taylor & Francis CRC Press (in press)
- 99) 堀内一宏, 山田萌美, 白井慎一, 高橋育子, 加納崇裕, 金子幸弘, 秋沢宏次, 梅山 隆, 宮崎義継, 矢部一郎, 佐々木秀直: 脳室内抗真菌薬投与が奏功した *Cryptococcus gattii* による脳および肺クリプトコックス症の1例. 臨床神経学(印刷中)
- 100) Kawakami Y, Oyama N, Sakai E, Nishiyama K, Suzutani T, Yamamoto T. Childhood tinea incognita caused by trichophyton mentagrophytes var. interdigitabile mimicking pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol* (in press)
- 101) 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* (in press)
- 102) 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)
- 103) 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) 塩田智之, 森川茂, 飯塚愛恵, 倉根一郎, 西條政幸: 293T細胞を用いたHSV-1組換えチミジンリン酸化酵素の発現と薬剤感受性試験への応用. 第19回日本抗ウイルス療法研究会, 東京(2009.6)
- 2) 中道一生, 伊藤陸代, 奴久妻聡一, 森本金次郎, 倉根一郎, 西條政幸. 脳脊髄液中のJCポリオーマウイルスを検出するためのリアルタイムPCR検査系の確立と進行性多巣性白質脳症(PML)の診断支援. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京(2009.10)
- 3) 塩田智之, 飯塚愛恵, 森川茂, 倉根一郎, 水口雅, 西條政幸. 293T細胞を用いた単純ヘルペスウイルスならびに水痘帯状疱疹ウイルス組換えチミジンリン酸化酵素の発現と薬剤感受性試験への応用. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京(2009.10)
- 4) 中道一生, 伊藤陸代, 奴久妻聡一, 森本金次郎, 倉根一郎, 西條政幸. 定位微量投与系を用いたマウスポリオーマウイルスの脳における持続感染様式の解析. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京(2009.10)
- 5) Yamada S, Kosugi I, Shindo K, Fukui Y, Katano H, Yashiro K, Higashi C, Tsuda M, Kurane I, Inoue N. Screening and characterization of chemical compounds that inhibit early phase of CMV and VZV infections. 第14回国際ヘルペスウイルス感染症学会, 大阪(2009.10)
- 6) Yamada S, Kato M, Katano H, Fukui Y, Tsuda M, Tsutsui Y, Nozawa N, Kurane I, Inoue N. Characterization of guinea pig CMV GP129 and GP131, orthologs of HCMV UL128 and

- UL130, which are essential for efficient viral growth in vivo but not in vitro. 第14回国際ヘルペスウイルス感染症学会, 大阪 (2009.10)
- 7) 山田壮一, 小杉伊三夫, 片野晴隆, 倉根一郎, 井上直樹. GFP組換えマウスサイトメガロウイルスを用いたin vivo imagingによる抗ヘルペスウイルス薬in vivo評価系の確立 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 8) 井上直樹, 神道慶子, 福井良子, 永野瑛子, 倉根一郎, 山口十四文. 水痘帯状疱疹ウイルス及びサイトメガロウイルスの前初期蛋白による転写活性化機能を阻害する抗ウイルス化合物の解析. 第19回抗ウイルス療法研究会, 東京 (2009.6)
- 9) 上野智規, 栄鶴義人, 片野晴隆, 佐多徹太郎, 後藤希代子. PML法を用いたHCMV臨床分離株の細胞指向性の解析. 第24回ヘルペスウイルス研究会, 三島 (2009.7)
- 10) Ueno T, Katano H, Yamamoto H, Taniguchi S, Eizuru Y, Sata T, Ogawa-Goto K. Establishment of rapid phenotypic susceptibility testing for anti-HCMV drugs using PML assay. 14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections. Kobe, Japan (2009.10)
- 11) 石上雅敏, 木内哲也, 後藤秀実. 当院におけるHCV陽性患者に対する肝移植の現状. 第27回日本肝移植研究会, 三島 (2009.7)
- 12) 石上雅敏, 木内哲也, 後藤秀実. 肝移植後におけるHBVワクチンによるHBs抗体獲得効果-HBVキャリア症例とHBc抗体陽性ドナー非HBV症例との違い. 第13回日本肝臓学会大会, 京都 (2009.10)
- 13) 後藤研誠, 伊藤嘉規, 河辺慎司, 鈴木英太郎, 木村宏. 肝移植後小児例におけるインフルエンザワクチンの有効性・安全性に関する検討: 第41回日本小児感染症学会学術集会, 福井 (2009.11)
- 14) 木村宏, 河辺慎司, 後藤研誠, 伊藤嘉規, 岩田誠子, 西山幸廣. FISH法を用いたEBV関連リンパ増殖性疾患の非侵襲診断および病態解析: 第57回日本ウイルス学会学術集会, ワークショップ, 東京 (2009.10)
- 15) Kimura H, Miyake K, Yamauchi Y, Iwata S, Kawabe S, Gotoh K, Ito Y, Nishiyama Y. The 34th International Herpesvirus Workshop, Ithaca, USA (2009.7)
- 16) 岡崎友亮, 西山恭子, 石岡賢, 金子久俊, 錫谷達夫. 正常細菌叢中に存在する真菌の新しい定量法. 第63回日本細菌学会東北支部総会. 盛岡 (2009.05)
- 17) 西山恭子, 岡崎友亮, 石岡賢, 金子久俊, 錫谷達夫. 培養によらない分子生物学的手法を用いた腔常在細菌叢の検討. 第63回日本細菌学会東北支部総会. 盛岡 (2009.05)
- 18) 中道一生, 伊藤睦代, 倉根一郎, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症が疑われた血液疾患患者におけるJCポリオーマウイルスゲノムDNAの検出. 第58回日本ウイルス学会学術集会, 徳島 (2010.11)
- 19) 中道一生, 井上直樹, 伊藤睦代, 倉根一郎, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症が疑われた患者の脳脊髄液におけるヘルペスウイルスの出現頻度の解析. 第58回日本ウイルス学会学術集会, 徳島 (2010.11)
- 20) 王麗欣, 木下一美, 中道一生, 伊藤睦代, 錫谷達夫, 倉根一郎, 西條政幸. DNAポリメラーゼ変異によるアシクロビルやフォスカルネット耐性単純ヘルペスウイルス1型の他の抗ウイルス薬に対する薬剤感受性. 第58回日本

- ウイルス学会学術集会, 徳島(2010.11)
- 21) 岸田修二, 水澤英洋, 中道一生, 西條政幸. 予後調査からみた PML. 第 15 回日本神経感染症学会, 福島(2010.10)
- 22) 中道一生, 伊藤睦代, 倉根一郎, 西條政幸. 脳脊髄液中の JC ポリオーマウイルスの検査支援を介した日本国内における進行性多巣性白質脳症(PML)の発生状況の解析. 第 15 回日本神経感染症学会, 福島(2010.10)
- 23) 中道一生, 伊藤睦代, 倉根一郎, 西條政幸. 定量的リアルタイム PCR による脳脊髄液中 JC ウイルスゲノムの検出に基づく進行性多巣性白質脳症の診断支援. 第 84 回日本感染症学会総会学術集会, 京都(2010.4)
- 24) Shiota T, Saijo M. Antiviral resistant herpes virus infections: BIT's 1st World Congress of Virus and Infections-2010, Busan, Korea (2010.6-7)
- 25) 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. 2010 Congenital Cytomegalovirus Conference, France (2010.9)
- 26) 山田壮一, 小杉伊三夫, 片野晴隆, 福井良子, 河崎秀陽, 新井義文, 福地早紀, 橋本楓, 倉根一郎, 井上直樹. GFP 発現組換えマウスサイトメガロウイルスを用いた in vivo imaging による抗ヘルペスウイルス薬 in vivo 評価系の確立. 第 25 回ヘルペスウイルス研究会, 静岡(2010.5)
- 27) 中道一生, 井上直樹, 伊藤(高山)睦代, 王麗欣, 木下一美, 倉根一郎, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症が疑われた患者の脳脊髄液におけるヘルペスウイルスの出現量の解析. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会, 徳島(2010.11)
- 28) 田辺公一, 大野秀明, 山越智, 宮崎義継. タイにおける自然環境からの *Histoplasma capsulatum* の検出に関する検討. 第59回日本感染症学会東日本地方会学術集会, 東京(2010.10)
- 29) 若山恵, 大久保陽一郎, 篠崎 稔, 中山晴雄, 蜜田亜希, 大野秀明, 宮崎義継, 中谷行雄, 亀井克彦, 渋谷和俊. In situ hybridizationを用いたヒトヒストプラズマ症の組織診断の検討. 第54回日本医真菌学会総会, 東京(2010.10月)
- 30) 高園貴弘, 泉川公一, 行徳 宏, 池田直樹, 神田哲郎, 宮崎泰可, 関 雅文, 掛屋弘, 山本善裕, 柳原克紀, 大野秀明, 矢口貴志, 宮崎義継, 亀井克彦, 河野茂. 軽症の糖尿病患者に発症した *Aspergillus udagawae* による気管支アスペルギルス症の1例. 第54回日本医真菌学会総会, 東京(2010.10)
- 31) 宮崎義継, 山越智, 金子幸弘, 福田恵子, 田辺公一, 梅山隆, 大野秀明, 金城雄樹. 真菌感染局所におけるヒト線維芽細胞の線維化と炎症への影響. 第54回日本医真菌学会総会, 東京(2010. 10)
- 32) 大野秀明. ガイドラインをふまえた中枢神経系真菌感染症の治療法. 第17回新潟神経疾患研究会, 新潟(2010.09)
- 33) 大野秀明. 自然環境と深在性真菌症-地域流行型真菌症も含めて-. 第8回三菱化学メディアエンスFORUM' 10, 東京(2010.07)
- 34) 大野秀明. レクチャー3呼吸器感染症のABC 3.肺抗酸菌症. 第58回日本化学療法学会総会, 長崎(2010.06)
- 35) 田辺公一, 名木稔, 山越智, 大野秀明, 宮崎義継. 病原真菌ABCタンパク質と機能阻

- 害物質との相互作用部位の検討. 第58回日本化学療法学会総会, 長崎(2010.06)
- 36) 金子幸弘, 今村圭文, 大野秀明, 河野茂, 宮崎義継. *Candida albicans*のbiofilmに対する抗真菌薬の拮抗作用に関連したHsp90関連ストレス応答に関する検討. 第58回日本化学療法学会総会, 長崎(2010.06)
- 37) 名木稔, 田辺公一, 山越智, 大野秀明, 宮崎義継. 病原真菌*Candida glabrata*におけるステロールトランスポーターの機能解析. 第58回日本化学療法学会総会, 長崎(2010.06)
- 38) 樽本憲人, 金城雄樹, 山越智, 大野秀明, 宮崎義継. *Candida albicans*の細胞壁分泌蛋白抗体によるin vitro増殖抑制効果の検討. 第58回日本化学療法学会総会, 長崎(2010.06)
- 39) 宮崎義継, 梅山隆, 田辺公一, 大野秀明. ヒストプラスマ等のアウトブレイク型真菌症への対策. 第31回衛生微生物技術協議会, 鹿児島(2010.05)
- 40) 金子幸弘, 大野秀明, 河野茂, 宮崎義継. *Candida albicans*の抗真菌薬治療抵抗性とHsp90関連ストレス応答. 第84回日本感染症学会総会, 京都(2010.04)
- 41) 乾佐知子, 中村竜也, 清水千裕, 奥田和之, 佐野一, 中田千代, 藤本弘子, 大倉ひろ枝, 植村芳子, 田辺公一, 大野秀明, 宮崎義継, 高橋伯夫. *Candida glabrata*の薬剤感受性とmicafungin低感受性株の検出について. 第84回日本感染症学会総会, 京都(2010.04)
- 42) 田辺公一, 大野秀明, 宮崎義継. *Candida glabrata*のステロール取り込みと病原性の関係. 第84回日本感染症学会総会, 京都(2010.04)
- 43) Ohno H, Tanabe K, Kaneko K, Umeyama T, Yamagoe S, Miyazaki Y. Evaluation of two-stage PCR for diagnosis of Histoplasmosis. 12th Western Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Diseases, Singapore (2010.12)
- 44) 上野智規, 片野晴隆, 山本久史, 大島久美, 谷口修一, 神田善伸, 桐山智美, 佐多徹太郎, 後藤希代子. PML法を用いたヒトサイトメガロウイルスのphenotypic薬剤感受性試験法と臨床血液検体への応用. 第58回日本ウイルス学会, 徳島(2010.11)
- 45) 佐々木純, 上野智規, 片野晴隆, 佐多徹太郎, 後藤希代子. PML法を用いたHCMVの上皮細胞間感染の評価系の確立. 第58回日本ウイルス学会, 徳島(2010.11)
- 46) Kamiya S, Yonezawa H, Woo T, Kurata S, Zaman C, Hanawa T, Kato S, Osaki T. Biofilm formation by *Helicobacter pylori* and its pathogenesis. 33rd International Congress on Microbial Ecology and Disease. Athen, Greece (2010.10).
- 47) Kato S. Cord blood banking and cord blood transplantation in children in Japan. 22nd International Congress of Pediatrics, Tehran, Iran (2010.10)
- 48) Koike T, Yabe H, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Kato S and Yabe M. Recovery of gonadal function after allogeneic stem cell transplantation for Fanconi anemia. 22nd Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium, USA (2010.10)
- 49) Yabe H, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Kato S, Yabe M. Long-term follow-up after unrelated bone marrow transplantation in a patient with dyskeratosis congenita. 22nd Annual Fanconi Anemia

- Research Fund Scientific Symposium. USA (2010.10)
- 50) Yabe H, Yabe M, Kato S, Koike T, Takakura H, Hyodo H, Tomita Y, Ishiguro H, Shimizu T, Morimoto T and Akiba T. Recovery of gonadal function after allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia. 第 72 回日本血液学会総会, 横浜(2010.09)
- 51) Ishigami M, Nakamura T, Onishi Y, Katano Y, Kiuchi T, Goto H. HBIg saving protocol after liver transplantation in chronic HBV carriers: relationship between necessary amount of HBIg and early preoperative ascites. 16th Annual International Congress of the International Liver Transplantation Society, HongKong, China (2010. 07)
- 52) 石上雅敏, 木内哲也, 後藤秀実. 当院における肝移植後 HCV 陽性患者の病理学的特徴-protocol biopsy の追跡結果より. 第 46 回日本肝臓学会総会, 山形(2010. 05)
- 53) 石上雅敏, 木内哲也, 後藤秀実. 当院における肝移植後(内科的)晩期合併症. 第 14 回日本肝臓学会大会/第 18 回日本消化器関連学会週間(JDDW2010), 横浜(2010. 10)
- 54) 鳥居ゆか, 伊藤嘉規, 越知信彦, 後藤研誠, 河邊慎司, 木村宏. 肝移植後小児例における新型インフルエンザワクチンの有効性・安全性に関する検討. 第 42 回日本小児感染症学会総会学術集会, 仙台(2010. 11)
- 55) 鳥居ゆか, 伊藤嘉規, 木村宏. 生体肝移植後小児への新型インフルエンザワクチンの接種経験. 第 14 回日本ワクチン学会学術集会, 東京(2010. 12)
- 56) Kimura H, Ito Y, Kawabe S, Gotoh K, Iwata S, Nishiyama Y. Noninvasive identification of EBV-infected lymphocyte subtypes in EBV-associated T/NK lymphoproliferative diseases. The 14th Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr virus & Associated Diseases, Birmingham, UK (2010.09).
- 57) Gotoh K, Ito Y, Ohta R, Iwata S, Nishiyama Y, Kimura H. Immunologic and Virologic analyses in Pediatric Liver Transplant Recipients. Restricted EBV genome expression in pediatric liver transplant recipients with chronic high Epstein-Barr viral loads. The 14th Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr virus & Associated Diseases, Birmingham, UK (2010.9)
- 58) 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)
- 59) 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)
- 60) 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)
- 61) Nakamichi, K., Kurane, I., Saijo, M.: Detection of JC polyomavirus DNA in cerebrospinal fluids collected from patients suspected as having progressive multifocal

- leukoencephalopathy in Japan. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)
- 62) 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)
- 63) 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)
- 64) 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)
- 65) 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)
- 66) 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 (2011.9)
- 67) 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(2011.6)
- 68) 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)
- 69) 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带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)
- 70) Takakura S. Changing Epidemiology of nosocomial yeast fungemia. IUMS 2011 Congress, Sapporo (2011, 9)
- 71) 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)
- 72) 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)
- 73) 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)

- 74) 大野秀明, 宮崎義継. 真菌症診断の現状と課題. 第128回ICD講習会, 東京, (2011.10)
- 75) 梅山隆, 大野秀明, 田辺公一, 山越智, 宮崎義継. 標準化MST解析法を用いたわが国のクリプトコックス属臨床分離株の分子疫学解析. 第55回日本医真菌学会学術集会, 東京(2011.10)
- 76) 大野秀明, 田辺公一, 金子幸弘, 梅山隆, 山越智, 杉田隆, 畠山修司, 亀井克彦, 渋谷和俊, 宮崎義継. 本邦初の北米流行型 *Cryptococcus gattii* 臨床分離株の実験的病原性解析. 第55回日本医真菌学会学術集会, 東京 (2011.10)
- 77) 三原智, 泉川公一, 井手昇太郎, 平野勝治, 峰松明日香, 細萱直希, 永吉洋介, 田代将人, 中村茂樹, 今村圭文, 宮崎泰可, 掛屋弘, 山本善裕, 柳原克紀, 梅山隆, 大野秀明, 宮崎義継, 田代隆良, 河野茂. 長崎大学における *Cryptococcus* の Multilocus Sequence Typing (MLST) を用いた分子疫学解析. 第55回日本医真菌学会学術集会, 東京 (2011.10)
- 78) 大野秀明, 田辺公一, 梅山隆, 金子幸弘, 山越智, 宮崎義継. クリプトコックス・ガッティ (*Cryptococcus gattii*). 衛生微生物技術協議会第32回研究会, 東京(2011.06)
- 79) 大野秀明, 田辺公一, 杉田隆, 畠山修司, 金子幸弘, 梅山隆, 山越智, 亀井克彦, 宮崎義継. 国内で初めて分離されたVGIIa型 *Cryptococcus gattii* 株の薬剤感受性と病原性についての検討. 第59回日本化学療法学会総会, 札幌(2011.6月)
- 80) 徳山承明, 眞木二葉, 竹村弘, 高木妙子, 田辺公一, 大野秀明, 宮崎義継, 亀井克彦, 長谷川泰弘. 日本人AIDS患者に発症したマ
ルネツフェイ型ペニシリウム症の一例. 第32回関東医真菌懇話会, 東京(2011.05)
- 81) 田辺公一, 大野秀明, 金子幸弘, 梅山隆, 山越智, 杉田隆, 畠山修司, 亀井克彦, 宮崎義継. 国立感染症研究所における地域流行型真菌症への対応と現状. 第32回関東医真菌懇話会, 東京, (2011. 05)
- 82) 梅山隆, 大野秀明, 田辺公一, 山越智, 渡邊浩, 宮崎義継. 福岡県筑後地区周辺におけるクリプトコックス症多発発生例からの分離株のMLST法による疫学的検討. 第85回日本感染症学会総会, 東京(2011.04)
- 83) 大野秀明, 田辺公一, 金子幸弘, 梅山隆, 山越智, 宮崎義継. 遺伝子診断法を用いた土壤中に生息するヒストプラスマ属検出の試み. 第85回日本感染症学会総会, 東京, (2011.04)
- 84) 梅山隆, 大野秀明, 棚町千代子, 橋本好司, 佐川公矯, 田辺公一, 山越智, 宮崎義継. 福岡県筑後地区周辺におけるクリプトコックス症多発発生例の疫学的検討. 第22回日本臨床微生物学会総会, 岡山(2011.01)
- 85) 佐々木純, 上野智規, 片野晴隆, 佐多徹太郎, 後藤希代子. PML 法を用いた上皮細胞間における HCMV 臨床分離株の感染経路の検討. 第26回ヘルペスウイルス研究会, 大阪 (2011.06)
- 86) Sasaki J, Ueno T, Katano H, Sata T, Ogawa-Goto K. Analysis for cell-to-cell spread of HCMV in epithelial cells by using the PML assay. The IUMS2011 Congress, XV, International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.9)
- 87) Koike T, Yanagimachi N, Yabe H, Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Ishiguro H, Takakura H, Kato S. High incidence of radiation induced

- cavernous hemangioma in long-term survivors who underwent BMT with radiation therapy during childhood or adolescence. 2011 BMT Tandem Meeting, Honolulu, USA (2011.02)
- 88) 加藤俊一. 造血幹細胞移植の現状と展望. 第28回日本医学会総会, 東京(2011.04)
- 89) Kato S, et al. High incidence of radiation-induced cavernous hemangioma (RICH) in long-term survivors who underwent blood and marrow transplantation (BMT) in childhood. ESLCCC2011, Amsterdam, (2011.09)
- 90) Kato S, et al. Early and quantitative assay to detect HHV-6 viremia and evaluation of cellular response specific against HHV-6 after hematopoietic stem cell transplantation. The Joint Meeting of The XVIIth International Symposium on Gnotobiology and The XXXIVth Congress of the Society for Microbial Ecology and Disease, Yokohama (2011.11)
- 91) 石上雅敏, 大西康晴, 伊藤孝司, 山口尚子, 坪井千里, 片野義明, 木内哲也, 後藤秀実. 当院における HBV 関連肝移植症例における再発予防戦略. 第29回日本肝移植研究会, 仙台(2011.7)
- 92) 石上雅敏, 木内哲也, 後藤秀実. 当院における肝移植後原疾患再発対策. 第39回日本肝臓学会西部会, 岡山(2011.12)
- 93) 鈴木道雄, 鳥居ゆか, 河野好彦, 木村宏, 伊藤嘉規. 肝移植後成人および小児例におけるインフルエンザワクチン接種の有効性・安全性についての検討. 第15回日本ワクチン学会学術集会, 東京(2011.12)
- 94) Kimura H, Gotoh K, Maruo S, Takada K, Iwata S, Goshima F, Nishiyama Y, Ito Y.: Ex vivo model for Epstein-Barr virus primary infection using human tonsil tissue explants. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09).
- 95) 木村宏. EBウイルスリンパ関連T/NKリンパ増殖性疾患. 第43回日本小児感染症学会, 教育講演. 岡山(2011.10)
- 96) 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(2012.01)
- H. 知的財産権の出願・登録
1. 特許取得
- 1) 片野晴隆 (研究分担者)
- ① 特許第4299724号「ヘルペスウイルス前初期遺伝子産物の検出方法」
発明者: 上野智規, 後藤希代子, 入江伸吉, 片野晴隆, 佐多徹太郎 2009.4.24 登録
- ② 特願 2010-105396:「サイトメガロウイルスの検出のための細胞株およびその細胞株を使用した検出方法」
発明者: 後藤希代子(片野研究分担者の協力研究者), 上野智規, 佐々木純
- 2) 加藤俊一(研究分担者), 中村嘉彦
- ① 特許: 第 4437335 号:「ヒト未分化造血幹細胞およびその分離方法ならびに分離装置」
発明者: 加藤俊一(研究分担者), 中村嘉彦
取得日: 平成 22 年 1 月 15 日
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

II. 分担総合研究報告書

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)

分担総合研究報告書

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)

臓器移植患者における薬剤耐性単純ヘルペスウイルス感染症の実態と治療戦略に関する研究

研究分担者 西條政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部・部長

研究要旨: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)感染症の実態を前方向的にウイルス分離法により解析し、分離されたHSV-1のアシクロビル(ACV)に対する感受性を調べた。造血幹細胞移植患者においては、帯状疱疹や単純疱疹の発症予防のために、ACVの予防投与が行われている。このような患者では、ACV耐性HSV-1は比較的高い頻度で出現していることが明らかにされた。また、患者から分離されたACV耐性HSV-1の性状を解析したところ、ウイルス性DNAポリメラーゼ変異による耐性ウイルスの出現が比較的多いことが示唆された。そこで、本研究ではDNApolにおける変異が原因でACVに耐性を示すHSV-1(DNApol関連ACV耐性HSV-1)感染症の治療法や診断法を開発する目的で、DNApol関連ACV耐性HSV-1の性状を解析した。DNApol関連ACV耐性HSV-1の多くは、フォスカルネットとビダラビンに交叉耐性を示すものの、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には抵抗性を示したものの、GCVの治療効果は認められた。臓器移植患者におけるHSV-1感染症に治療に対しては、迅速な薬剤感受性試験と適切な抗ウイルス薬投与による治療が必要であることが示唆された。

研究協力者

- | | |
|---|--|
| (1) 国立感染症研究所ウイルス第一部
王麗欣, 垣内五月, 伊藤睦代, 中道一生, 林昌宏 | A. 研究目的
造血幹細胞移植患者においては、極度に免疫能が低下することにより、潜伏感染している単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)や2型(HSV-2)が再活性化し、それらのウイルスによる皮膚粘膜 |
| (2) 福島県立医科大学微生物学教室
錫谷達夫 | |

感染症が重症化し、また、難治化することが多い。さらに、症状は起こさなくても無症候性に排出することが多い。本研究では、造血幹細胞移植術を受けた患者における口腔内への HSV-1 の排出状況をウイルス分離検査により調べた。また、分離された HSV-1 のアシクロビル(acyclovir, ACV)に対する感受性を調べ、耐性を獲得した HSV-1 の出現状況を調査した。また、HSV-1 の ACV へ耐性化獲得には、DNA ポリメラーゼ(DNApol)に認められた変異が原因となっていることがある。これまでの報告から、ACV 耐性 HSV-1 の約 95%はウイルス性チミジンリン酸化酵素(viral thymidine kinase, vTK)における変異に、残りの約 5%は DNApol における変異に原因があるとされている。本研究では、実験的に DNApol 関連 ACV 耐性 HSV-1 を作製し、その性状を解析することにより、DNApol 関連 ACV 耐性 HSV-1 感染症に対する診断法や治療法、予防に資する知見を得た。

B. 研究方法

1) 造血幹細胞移植患者における薬剤耐性 HSV-1 感染症に関する研究

① 患者

患者は虎ノ門病院血液内科にて造血幹細胞移植治療を受けた患者の中で、本研究(倫理委員会への申請課題「造血幹細胞移植患者における単純ヘルペスウイルスとサイトメガロウイルスのウイルス分離検査による再活性化の経時的モニタリングと分離ウイルスの感受性に関する研究」)にエントリーを承諾して下さった患者である。H22 年 6 月から H22 年 11 月までの患者 79 人を対象とした。これらのほとんどの患者では、

HSV-1, HSV-2 および水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)の再活性化予防のために、ACV が予防投与されている。

② ウイルス分離

臓器移植開始 1 週間前から 1 週間毎に、患者から咽頭スワブを採取し(虎ノ門病院において)、採取された検体はできるだけ早期に冷蔵しながら仙台医療センターウイルスセンターに搬送した。同センターにおいて、それらのサンプルから HEL(ヒト胎児肺繊維芽細胞), HEp-2 細胞, Vero 細胞および MDCK 細胞を用いてウイルス分離検査が実施された。ウイルスが分離された場合には、所定の方法により分離ウイルスを同定した。HSV-1 の同定には、HSV-1 に特異的な単クローナル抗体を用いて、直接蛍光抗体法により同定した。分離された継代歴 2 代以内のウイルスは、国立感染症研究所ウイルス第一部に搬送された。

③ 薬剤感受性試験

分離ウイルスのアシクロビル(ACV)に対する感受性は、24 穴の細胞培養プレートに増殖させた Vero 細胞を用いて、プラーク減少法により測定した。対照(薬剤が加えられていないウエルのプラーク数)に対して、50%のプラーク数を形成する時の ACV 濃度(50% inhibitory concentration, IC₅₀)を求めた。IC₅₀ が 1μg/ml 以上を耐性と判定した。

④ HSV-1 チミジンリン酸化酵素および pol 遺伝子の塩基配列の決定

ACV への耐性化の獲得には、HSV-1 のウイルス性チミジンリン酸化酵素(viral thymidine kinase, vTK)および DNApol 遺伝

子の変異が関与しているため、これらの遺伝子の塩基配列をダイレクトシーケンス法により決定した。

2) DNApol 変異による HSV-1 感染症の治療戦略に関する研究

① ウイルス

vTK 非関連抗ウイルス薬 S2242 (2-Amino-7-(1, 3-dihydroxy-2-propoxymethyl) purine, 20 μ g/ml) 存在下で、30 クローンの HSV-1 TAS を独立した条件で増殖させ、各クローンから得られた S2242 存在下で増殖したウイルスをそれぞれクローニングし、S2242 および ACV に耐性を示した 3 株 (S2242-ACVr CL16, 24, 30) を用いた。また、ACV 存在下で増殖させ得られた 3 株の DNApol 関連 ACV 耐性 HSV-1 (AAC 47:1707-1713, 2003) を用いた。

② 抗ウイルス薬

vTK 関連抗 HSV-1 薬として、ACV、ガンシクロビル (ganciclovir, GCV)、ペンシクロビル (penciclovir, PCV)、ブリブジン (brivudine, BVDU)、ソリブジン (sorivudine, BVaraU)、および、スポンゴチミジン (*spongothymidine*, 1- β -arabinofuranosylthymine, ara-T) を用いた。また、非 vTK 関連抗 HSV-1 薬として S2242、シドフォビル (cidofovir, CDV)、フォスカルネット (foscarnet, FOS)、および、ビダラビン (vidarabine, ara-A, 日本では商品名がアラセナ A) を用いた。CDV は De Clercq E (Rega Institute for Medical Research, Katholieke Universiteit, Leuven, Belgium) が

ら、S2242 は Gerhard Jahane (Hoechst, Frankfurt, Germany) から、BVaraU は N Ashida (Yamasa Corporation, Chiba, Japan) から供与された。

③ 薬剤感受性試験

各ウイルスの ACV, GCV, PCV, ara-A に対する感受性は、24 穴の細胞培養プレートに増殖させた Vero 細胞を、BVDU, BVaraU, ara-T に対する感受性は 24 穴の細胞培養プレートに増殖させたヒト胎児肺繊維芽細胞を用いてプラーク減少法により測定した。対照 (薬剤が加えられていないウエルのプラーク数) に対して、50% のプラーク数を形成する時の ACV 濃度 (IC₅₀) を求めた。IC₅₀ がコントロールウイルス 5 株の IC₅₀ の log₁₀ 値の平均値 + 2SD 以上の ID₅₀ を示した場合を耐性、平均値 \pm 2SD を示した場合を感受性、平均値 - 2SD を示した場合を高度感受性と判定した。

④ DNApol 関連 ACVr HSV-1 の DNApol 遺伝子の解析

作製された DNApol 関連 ACV 耐性 HSV-1 (S2242-ACVr CL16, 24, 30) の DNApol 遺伝子の塩基配列はダイレクトシーケンス法により決定した (AAC 49:601-611, 2005)。

⑤ DNApol 関連 ACV 耐性 HSV-1 のマウスにおける神経毒性

耐性 HSV-1 のそれぞれを、10 倍階段希釈して脳内接種 (30 μ l/頭、各希釈段階 5 頭) し、50% Lethal Dose (LD₅₀) を決定した。各 DNApol 関連 ACV 耐性 HSV-1 の LD₅₀ の log₁₀ 値を TAS 株のそれで除した値を antigenicity index とした。Antigenicity index

が高い程病原性が低下し、その値が 2 であるときには病原性が 10^2 倍低下していることを示す。

⑥ DNApol 関連 ACV 耐性 HSV-1 感染症に対する ACV および GCV の治療効果

ACV に耐性を示し、親株 TAS とほぼ同等の神経病原性を示した株 (S2242-ACVr CL24) と TAS 株 (それぞれ LD50 の 10 倍量) を、それぞれ BALB/c マウスに感染させ、ACV または GCV の腹腔内投与方法により投与し、その治療効果を解析した。

(倫理面からの配慮について)

本研究は、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会、虎ノ門病院および国立病院機構仙台医療センターの医学研究倫理審査委員会、国立感染症研究所動物実験委員会の承認のもとに実施された。

C. 研究結果

1) 造血幹細胞移植患者における薬剤耐性 HSV-1 感染症に関する研究

① 患者

対象の 79 人のうち、咽頭スワブから HSV-1 が分離されたのは 9 人 (11%) であった。また、移植術中複数回 HSV-1 が咽頭スワブから分離された患者は 6 人であった。

② 分離ウイルスの薬剤感受性と ν TK 遺伝子における変異

同一の患者から HSV-1 が複数回分離された患者数は 6 名で、現在の時点で 3 名の患者から分離された HSV-1 の薬剤感受性を調べた。3 名中 2 名 (患者 1 および患者 3) で治

療途中から ACV 耐性株の出現が確認された (表 1)。患者 3 から分離された ACV 耐性 HSV-1 の TK 遺伝子の塩基配列において、ACV 感受性株には認められないイニシエーションコドンから数えて 430-436 番目に存在する 7 連続する G における 1 塩基欠損が認められた。一方、患者 1 から分離された ACV 耐性 HSV-1 の ν TK 遺伝子には塩基配列において変異はみとめられなかったため、DNA ポリメラーゼにおいて変異があるものと考えられる。

2) DNApol 変異による HSV-1 感染症の治療戦略に関する研究

① DNApol 関連 ACV 耐性 HSV-1 の薬剤感受性

6 株の DNApol 関連 ACVr HSV-1 株は、傾向として FOS および ara-A に交叉耐性を示し、CDV, GCV, BVDU, BVaraU, ara-T に感受性、または、高度感受性を呈した。PCV に対しては 1 株を除いて感受性を示した (表 2)。

② DNApol 関連 ACVr HSV-1 の DNApol 遺伝子における変異

各 DNApol 関連 ACVr HSV-1 の DNApol 遺伝子に認められた塩基配列およびアミノ酸変異部位を図 1A および表 1 にまとめた。多くは保存領域 II および III に認められた。

③ DNApol 関連 ACVr HSV-1 の一段階増殖能

感染 12 時間後の増殖能を比較すると、親株、耐性株ともに同等の一段階増殖能を示した (図 1B)。

④ DNApol 関連 ACVr HSV-1 のマウスにおける神経毒性

6株の DNApol 関連 ACVr HSV-1 のうち、1株(S2242-ACVr CL24)を除いて100倍以上の病原性の低下が認められた。S2242-ACVr CL24のマウスにおける神経毒性は親株のTASのそれとほぼ同等であった(図1C)。

D. 考察

[造血幹細胞移植患者における薬剤耐性 HSV-1 感染症に関する研究]

造血幹細胞移植術を受ける血液疾患患者において、前方視的に HSV-1 の排出状況について検討した。これらの患者の HSV-1 に対する抗体の有無は検討していないので、個々の患者の HSV-1 感染症の既往については定かではない。そのような中で、HSV-1 を口腔内に排出する割合は、約10%であることが明らかにされた。

移植術後に期間をあけて数回 HSV-1 が分離された患者が存在した。特に患者2では、口腔内に潰瘍性病変が認められ、その病変から得られた擦過物から HSV-1 が分離されている。ACV により治療されているにもかかわらず、治療に抵抗性を示した。このような患者においては、潰瘍性病変を引き起こす薬剤(免疫抑制剤等)が投与されていることもあり、この病変が HSV-1 だけにより引き起こされていない可能性もある。つまり、ACV に抵抗性を示したのは、その病変が HSV-1 感染だけに基づいて引き起こされていないために、ACV に抵抗性を示した可能性がある。この病変から6週間にわたって分離された HSV-1 は経過中一貫して ACV に感受性を示した。ACV による治療がなされていたにもかかわらず、HSV-1 が長期にわたって分離されたことは、極度に免疫能

が低下した患者では、ACV による治療だけでは HSV-1 感染症をコントロールするのが困難な場合があることを示している。

調べられた患者3人のうち、2人で治療経過中に ACV 耐性 HSV-1 が出現した。これらの患者においては HSV-1 感染症にもとづく明らかな症状を呈していなかった。つまり、無症候性に HSV-1 が排出されていた可能性がある。しかし、2名とも死亡退院しており、分離された HSV-1 がこれらの患者の予後において何らかの役割を果たしていたかどうかについては明らかではない。予後不良であることが移植術後早期に HSV-1 の排出を促進していた可能性もある。

本研究の価値を高めるポイントは移植前から移植後退院まで症状の有無にかかわらずウイルス分離検査を前方視的に実施し、造血幹細胞移植患者における HSV-1 感染症の病態、薬剤耐性 HSV-1 感染症について調査することにある。研究予定期間は2年間であり、これからも本研究を継続することが重要である。

[DNApol 変異による HSV-1 感染症の治療戦略に関する研究]

造血幹細胞移植術を受ける血液疾患患者において ACVr HSV-1 の耐性誘導責任遺伝子が DNApol に認められることが比較的多い。造血幹細胞移植患者における HSV-1 感染症に対する治療法および診断法の確立は重要な課題である。

本研究で以下の事項が明らかにされた。
1) DNApol 関連 ACV 耐性 HSV-1 の多くは CDV, GCV, BVDU に感受性、または、高度感受性を示し、さらに、PCV に対しては感受性を示し、耐性を示したとしてもその耐性の程度は低い、2) 多くは

マウスにおける神経病原性が低下しているが、中には、親株と同等の病原性を示すものが存在する、3)GCVによる治療が有効である、等である。

臓器移植患者等で発症することの多い ACV 耐性 HSV-1 感染症の適切な治療を行うには、原因 HSV-1 の薬剤感受性を迅速に調べる必要があることが示された。一般的に ACV 耐性 HSV-1 感染症に対しては、ACV 耐性 HSV-1 における責任遺伝子変異が vTK に認められることから、ara-A(アラセナ A)、CDV、FOS が用いられる。しかし、頻度が少ないものの DNApol 関連 ACVr HSV-1 による感染である場合があり、それには CDV が有効であると考えられる。さらに、このような感染症のほぼ全てに対しては比較的副作用の少ない PCV や GCV も有効であることが示された。今回、調べられてはいないが、これまでの報告では、ACV の高力価持続点滴静注用法も有効であると考えられる。

我が国においては、HSV-1、HSV-2、および、水痘帯状疱疹ウイルスの薬剤感受性を測定するコマmercialラボは存在しない。また、そのような検査が可能な研究室も限られている。今後、臓器移植患者がさらに増加することが予想され、そのような患者において問題となる可能性の高い薬剤耐性ヘルペスウイルス感染症に適切な治療を行う必要がある。薬剤感受性を迅速に検査できる施設を整備することが必要である。

E. 結論

造血幹細胞移植患者における HSV-1 感染症に関する前方視的研究成績を報告した。造血幹細胞移植患者においては薬剤耐性 HSV-1 感染症が比較的容易に出現することが明らかにされた。

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には、薬剤感受性試験を迅速に測定するための方法を開発したり、日本国内で薬剤感受性試験を行える施設を整えたりするなど、環境整備が必要である。

臓器移植患者において出現することの多い DNApol 関連 ACV 耐性 HSV-1 の多くは、CDV、GCV、BVDU、BVaraU、ara-T に感受性、または、高度感受性を示す。DNApol 関連 ACV 耐性 HSV-1 感染症には、一般的に用いられること多い CDV に加えて GCV、BVDU 投与による治療も効果的である可能性が示唆された。臓器移植患者における HSV-1 感染症の治療には、原因ウイルスの迅速な解析が不可欠であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Nakauchi, M., Fukushi, S., Saijo, M., Mizutani, T., Ure, A.E., Romonowski, V., Kurane, I., Morikawa S.: Characterization of monoclonal antibodies to Junin virus nucleocapsid protein and application to the diagnosis of hemorrhagic fever caused by South American arenaviruses. *Clinical and Vaccine Immunology* 16:1132-1138, 2009
- 2) Saijo, M.: Emerging and re-emerging infection threats to society. *Journal of Disaster Research* 4:291-297, 2009
- 3) 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
- 4) Morimoto, K., Saijo, M.: Imported rabies cases and preparedness for rabies in Japan. Journal of Disaster Research 4:346–357, 2009
- 5) 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
- 6) 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. Japanese Journal of Infectious Diseases 64:121–126, 2011
- 7) 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 Research 91:142–149, 2011
- 8) 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. Japanese Journal of Infectious Diseases 64:211–216, 2011
- 2.学会発表
- 1) 塩田智之, 森川茂, 飯塚愛恵, 倉根一郎, 西條政幸: 293T 細胞を用いた HSV-1 組換えチミジンリン酸化酵素の発現と薬剤感受性試験への応用. 第 19 回日本抗ウイルス療法研究会, 東京 (2009. 6)
- 2) 中道一生, 伊藤睦代, 奴久妻聡一, 森本金次郎, 倉根一郎, 西條政幸. 脳脊髄液中の JC ポリオーマウイルスを検出するためのリアルタイム PCR 検査系の確立と進行性多巣性白質脳症 (PML) の診断支援. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 3) 塩田智之, 飯塚愛恵, 森川茂, 倉根一郎, 水口雅, 西條政幸. 293T 細胞を用いた単純ヘルペスウイルスならびに水痘帯状疱疹ウイルス組換えチミジンリン酸化酵素の発現と薬剤感受性試験への応用. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 4) 中道一生, 伊藤睦代, 奴久妻聡一, 森本金次郎, 倉根一郎, 西條政幸. 定位微量投与系を用いたマウスポリオーマウイルスの脳における持続感染様式の解析. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 5) 中道一生, 伊藤睦代, 倉根一郎, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症が疑われた血液疾患患者における JC ポリオーマウイルスゲノム DNA の検出. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会, 徳島 (2010.11)
- 6) 中道一生, 井上直樹, 伊藤睦代, 倉根一郎, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症が疑われた患者の脳脊髄液におけるヘルペスウイルスの出現頻度の解析. 第 58 回日本ウイルス学