

【ミッション・目標】

高度先進医療研究室は、胎児・小児期感染症の病態と発症機構を疾患モデル実験系を用いて解明し、その成果を診断・治療法の開発に応用することを目標とする。主な研究対象はEBウイルス（EBV）、川崎病である。加えて移植後日和見感染症関連ウイルス（12種類：HSV-1, HSV-2, CMV, EBV, VZV, HHV-6, HHV-7, HHV-8, ADV, PVB19, JCV, BKV）も解析し、結果を臨床サイドに提供し診療への貢献を行うとともに、そのデータを臨床研究として移植治療実施患者に対するウイルス日和見感染症の新規診断法の開発につなげている。成育医療においてEBVをはじめとした上記ウイルスは日和見感染症の原因ウイルスとして重要である。当センターをはじめとして小児の移植治療が盛んに行われるようになり、日和見感染症対策は重要課題となっている。また、我が国ではEBV初感染年齢が上昇しつつあり、移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）の発症率の増加と重篤化が懸念されている。EBVは、一生の間には大多数の人が感染する遍在ウイルスであるため、医療の発展や生活習慣の変化にもとづくこのような感染症像の変化は社会的にも大きな影響を与えると考えられ、政策医療のレベルでも積極的な対応が必要と考えられる。一方、川崎病は5歳未満の乳幼児に好発する原因不明の発熱性疾患である。1967年に日本で初めて報告され発症頻度も世界で最も高い。川崎病発症原因因子の特定は未だにされていないため、成育医療研究センターで基礎研究を進めることは使命と言える。

EBVは、PTLDだけでなく慢性活動性EBV感染症（CAEBV）やEBV関連血球貪食リンパ組織球症（EBV-HLH）などの難治性疾患の原因ウイルスである。また、バーキットリンパ腫などの悪性リンパ腫の原因ウイルスであるが未だに抗ウイルス薬などなく、治療法さえ確定していないのが現状である。そこで当研究室では難治性EBV関連疾患について、ヒト化マウスを用いた感染モデルマウスを作製し発症機構解明と治療薬開発を進め、さらに実際のEBV関連疾患患者におけるウイルス動態の解析と診断・治療に対する支援を行っている。

川崎病に関しては難治性川崎病の診断と治療のバイオマーカーの開発を目指している。難治性川崎病を早期に診断するためのバイオマーカーを同定し、その簡便な測定法を開発することが求められている。また、川崎病の病態のひとつである血管炎発症メカニズムの解明を進めている

【研究プロジェクト】

- 1) 難治性ウイルス感染症に対する新規治療薬の開発
- 2) 臓器移植後リンパ増殖症（PTLD）発症メカニズムの解明研究
- 3) EBV関連疾患の病態悪化予測バイオマーカーの探索
- 4) CAEBVにおける治療標的分子の探索研究
- 5) EBVによるがん化機構の解明研究
- 6) 難治性ウイルス感染症に対する免疫細胞療法の開発研究
- 7) 川崎病における血管炎発症機構の解明研究
- 8) 医療・社会への貢献：移植後患児に対するウイルス迅速診断プログラムの開発と患者レジストリの構築及び難治性EBV関連疾患に対する中央診断

【研究体制】

統括部長：今留謙一

研究員：石川百合子

医員：山田全毅

研究補助員：和田尚美、高橋絵都子、三澤直美、伊藤恵理、吉川有希、川野布由子

臨床検査技師：田坂梓

研究補助者：森田繭子、樽見明美

大学院院生：小倉幸(帝京科学大学大学院)

共同研究員：阿部淳(成育医療研究センター研究所高度先進医療研究室)、三浦沙也伽(帝京科学大学) 國島伸治(岐阜医療科学大学保健科学部)、伊藤玲子(成育医療研究センター病院総合診療部)、安齋豪人(成育医療研究センター病院総合診療部)、志村まり(国際医療センター研究所難治性疾患研究部)、松永章弘(国際医療センター研究所難治性疾患研究部)、上村悠(聖マリアンナ医科大学血液・腫瘍内科)、那須涼(国際医療センター病院血液内科)、白髪綾香(横浜市立大学医学部)、沼崎里咲(横浜市立大学医学部)、高木映美衣(横浜市立大学医学部)、竹内結花(横浜市立大学附属病院)、平嶋秀伍(横浜市立大学医学部)、亀田和明(自治医科大学血液科)、大橋彩香(聖マリアンナ医科大学血液・腫瘍内科)

【国際共同研究】

1. 米国 Uniformed Services University of the Health Sciences (Dr.Cliffprd)：免疫細胞治療法の開発研究

【国内共同研究】

1. 国立成育医療研究センター病院：石黒精センター長、笠原群生センター長、福田晃也診療部長、小野博診療部長、加藤元博診療部長、富澤大輔診療部長、大隅朋生医長、ほか
2. 国立成育医療研究センター研究所：高田修治部長、小野寺雅史部長、秦健一郎部長、中林一彦室長、岡村浩司室長、内山徹室長、ほか
3. 国立成育医療研究センター臨床研究センター：斉藤和幸センター長、小林徹部長、ほか

外部施設：

1. 東京医科歯科大学小児科：森尾友宏教授、金兼弘和教授
2. 聖マリアンナ医科大学血液検査学：新井文子教授
3. 東海大学総合医学研究所：幸谷愛教授
4. 国立循環器病研究センター：福寫教偉部長
5. 九州大学小児科：大賀正一教授
6. 横浜市立大学小児科：伊藤秀一教授
7. 京都大学小児科：滝田順子教授
8. 国際医療福祉大学保健医療学：竹内啓晃教授
9. 熊本大学エイズ学研究センター：岡田誠治教授
10. 東北大学災害科学国際研究所：児玉栄一教授
11. 東邦大学医療センター：高橋啓教授、大原関利章講師

【研究の概要】

1) EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患モデルマウスを応用した新規治療薬(S-FMAU)の開発研究
新規治療薬 S-FMAU の非臨床 POC 取得実験

東北大学で *in vitro* 検討と毒性試験（外部委託）を実施し、成育が *in vivo* 検討を実施し、疾患ヒト化マウスモデルによ非臨床 POC 取得と治験に向けた実際の投与条件の最終決定を目指す。新規治療薬候補のヌクレオシドアナログ S-FMAU (EBV-TK により特異的にリン酸化され細胞毒性を發揮する薬剤)の効果検討のため、CAEBV 疾患モデルマウスを作製し以下の実験を実施した。CAEBV モデルマウス作製は、CAEBV 患者末梢血単核細胞(PBMC)を移植し、モデルマウス末梢血中 EBV-DNA 量が約 103 - 104 copies/ μ g DNA に達した時点で薬剤投与を開始した。

a) 実際の患者投与の S-FMAU 投与期間と投与方法の最終決定のための検討

[1]PMDA 相談により 2019, 2020 年は治験における実際の投与量決定を目的とした最終検討段階として新たに 120mg/kg/day, 60mg/kg/day の検討を追加した。S-FMAU を①120mg/kg/day②80mg/kg/day③60mg/kg/day④40 mg/kg/day、1日1回、5日間連続投与を行い、週1回マウス末梢血中の EB ウイルス定量と FCM 解析を実施し効果について検討した。投与量におけるマウス末梢血中のウイルス量減少率は 120mg/kg/day > 80mg/kg/day >> 60mg/kg/day \approx 40mg/kg/day であり、実際の患者への投与は 60mg/kg ではなく、120mg/kg/day ないし 80mg/kg/day の方が効果があることが示された。120mg/kg/day と 80mg/kg/day においては S-FMAU 投与後は末梢血中のウイルス量が 1/100 - 1/1000 量まで減少した点は大差ないが、投与 1-2 週間後の減少勾配は 120mg/kg/day の方が 1.5 倍の勾配を示したため、速効性の点で 120mg/kg/day の方が、重症患者に対し速やかに病態改善が見込める可能性が示唆された。

[2]他の抗がん剤同様 2 クール投与による効果増強についての検討を行い、1 クール実施と 2 クール実施で効果の上乗せがあるかを、薬剤濃度を振って検討した。2019, 2020 年は治験における患者投与量、投与期間の最終決定を目的とした非臨床 POC 取得の最終段階として検討を進めた。新たに 120mg/kg/day, 60mg/kg/day の検討を追加した。S-FMAU を①120mg/kg/day②80mg/kg/day③60mg/kg/day④40 mg/kg/day、1日1回、5日間連続投与を行い、投与開始から 1 ヶ月経過後に同様の投与量を 2 クール目として実施し治療効果の検討を行った。1 クール目として 120mg/kg/day, 80mg/kg/day, 60mg/kg/day, 40mg/kg/day をそれぞれ 5 日連続投与し、投与開始から 30 日後に 2 クール目として同様の投与を 5 日連続投与し効果評価を患者モデルマウスで行う。それぞれ 10 匹ずつ、コントロール群は PBS 投与し計 40 匹のモデルで評価をした。全ての濃度において 2 クール実施マウス群の方が 20%程度の生存延長が示され、複数クール投与による効果上昇の可能性が示された。

今後さらに検討を進め、残り 1 年で最終投与量、投与回数を決定する予定である。治験開始を 2 年後に開始することを目指している。

b) S-FMAU による炎症性サイトカイン・ケモカイン産生抑制の検討

S-FMAU 投与による炎症性サイトカイン・ケモカインの産生抑制効果について、新たに 120mg/kg/day, 60mg/kg/day の検討を追加した。NK タイプモデルマウス、CD8 タイプ患者モデルマウスでの薬剤投与における炎症性サイトカイン・ケモカイン産生抑制効果の検討を行った。NK および CD8 患者モデルマウス (120, 80, 60, 40 mg/kg/day 投与それぞれ 10 頭、PBS 投与 10 頭) に 5 日間連続で 1 日 1 回 S-FMAU 投与し、投与後毎週一回採血し血漿成分を分離し、投与後 4 週間経過時点で安楽死させ、炎症性サイトカイン・ケモカイン測定を Luminex による網羅的解析を行い、S-FMAU による炎症性サイトカイン・ケモカイン産生抑制効果について検討した。結果、IFN- γ , RANTES, TNF- α , IL-6, IL-10, IL-8 などが PBS 群と比較して S-FMAU 投与群では 1/100 - 1/1000 に抑制されていた。抑制効果は CD8 タイプ >> NK タイプモデルであり、CD8 タイプにおいて

10 倍以上の抑制効果が示された。CAEBV 患者においては炎症性サイトカイン・ケモカイン産生異常による cytokine-storm が病態悪化の原因にもなっているため、サイトカイン産生抑制による病態改善の可能性が示された。S-FMAU 投与により末梢血中のウイルス量減少だけでなく炎症性サイトカイン産生抑制効果が期待できる。投与量と炎症性サイトカイン・ケモカイン産生抑制効果の相関については、 $120\text{mg/kg/day} \approx 80\text{mg/kg/day} > 60\text{mg/kg/day} > 40\text{mg/kg/day}$ であった。

2) EBV 関連疾患における MAIT 細胞の役割についての研究

Mucosal-Associated Invariant T (MAIT) 細胞は自然リンパ球の一種であり、ヒトの肝臓、腸管、血中において豊富に存在し、抗原(微生物由来のビタミン B 代謝物)や Interleukin-18 (IL-18) 刺激によって炎症性サイトカイン (IFN- γ 、IL-17、TNF- α)、Granzyme などを発現する。これまで様々な疾患において MAIT 細胞が pathogenesis あるいは protection に働くことが報告されているが、EBV 関連疾患における役割は明らかになっていない。

そこで慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV) および EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) の患者 31 例を対象に血中 MAIT 細胞の解析を行ったところ、患者血中 MAIT 細胞は健常者と比較して有意に frequency (%) が低下し、血中に残存した MAIT 細胞の活性化レベルが高かった。また、血中 MAIT 細胞の活性化レベルが高いほど臨床状態 (血清 ALP, AST, ALT, Ferritin, soluble インターロイキン-2 受容体の各濃度、肝脾腫のレベル) は重篤であった。以上の解析結果から、MAIT 細胞は EBV 関連疾患において pathogenesis に寄与する可能性が示された。さらに、pathogenesis のメカニズム解明を進め、EBV 関連疾患患者 31 例の血中 MAIT 細胞の活性化レベルは血中 IL-18 濃度と相関を示した。このことから MAIT 細胞は IL-18 刺激によって活性化し、炎症性分子を産生することによって pathogenesis に寄与すると推測された。In vitro 実験で健常者の末梢血単核球を EBV+IL-18 刺激したところ、末梢血単核球中の MAIT 細胞において活性化と Interferon- γ (IFN-g) 産生が認められた。さらに、末梢血単核球由来のミエロイド細胞を EBV で刺激したところ、IL-18 産生を認めたことから、EBV 感染下での IL-18 産生細胞のひとつにミエロイド細胞が考えられた。以上の解析結果から、MAIT 細胞はミエロイド細胞由来の IL-18 刺激によって活性化し、IFN- γ 産生を介して EBV 関連疾患における pathogenesis に寄与する可能性が示された。現在以上の結果を投稿中である。

3) 移植後 EBV 感染症の病態解析と新規診断法の開発研究

a) 2019 年は、EBV ウイルス量高値を呈する患者の特徴について解析を進めた。

肝移植後における EBV 感染症は、肝移植後の予後にかかわる、重要な合併症のひとつである。特に EBV 量が長期間高値で持続される、慢性高ウイルス血症は移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) の発症リスクと考えられ、これらの患者のマネージメントは時に困難である。そこで、小児肝移植後における慢性高 EB ウイルス血症のリスク因子を同定を目指した。検体として 2006 年から 2018 年までに当院で肝移植を受けた、小児 525 例の内、EBV モニタリングを一定期間以上行い、臨床データが十分に得られた 395 例について、解析した。結果、80%以上の移植レシピエントが、移植後 2 年以内に EBV 感染症を呈することが分かった。EBV 未感染、かつ移植後 1 年以内に EBV 感染を起こした場合に、慢性高 EBV 血症のオッズ比がそれぞれ 3.7 倍、2.2 倍になることが分かった。EBV 血清抗体価陰性が EBV 関連合併症であることは広く知られるが、今回の結果から、移植後早期の EBV 感染もリスクとなることが分かった。本研究の治験をもとに、今後臨床現場でも、リスクに応じた EBV モニタリングの導入が期待される。

b) 2020 年は肝移植後 EBV 感染症の動態と疫学的特徴について検討した。

肝移植後における EBV 感染症は、肝移植後の予後にかかわる、重要な合併症のひとつである。特

に EBV 量が長期間高値で持続される、慢性高ウイルス血症は移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) の発症リスクと考えられ、これらの患者のマネージメントは時に困難である。そこで、小児肝移植後における慢性高 EB ウイルス血症のリスク因子同定を目指した。

2006 年から 2018 年までに当院で肝移植を受けた、小児 525 例の内、EBV モニタリングを一定期間以上行い、臨床データが十分に得られた 395 例について、解析した。移植後の時間経過に対する EBV 感染症は血中 PCR の初回陽性時に定義し、生存曲線解析を行った。さらに国際報告単位との換算が可能になるよう、対数変換式を策定した。

まず 80%以上の移植レシピエントが、移植後 2 年以内に EBV 感染症を呈することが分かった。これはレシピエントの EBV 感染状態 (移植時の血清抗体価陽性、陰性または判定不能) にかかわらず同様の結果であった。さらに EBV 未感染の移植レシピエントのみにおいて、ドナーの感染歴が EBV 感染に影響を及ぼすか、について検討したが、ドナーの感染歴にかかわらず、累積 EBV 感染は同じペースで起きることもわかった。EBV 感染者の中でも EBV 量が高いまま持続する慢性高ウイルス血症という病態がある。これらのリスクファクターを移植時の患者のデータから解析したところ、EBV 未感染、移植後 1 年以内に EBV 感染を起こした場合に、慢性高 EBV 血症のオッズ比がそれぞれ 3.7 倍、2.2 倍になることが分かった。

これらの EBV 量を国際報告単位 (IU) で行えるよう換算式を作成し、実際の臨床検体で検証を行った。EBV 血清抗体価陰性が EBV 関連合併症であることは広く知られるが、今回の結果から、移植後早期の EBV 感染もリスクとなることが分かった。本研究の治験をもとに、今後臨床現場でも、リスクに応じた EBV モニタリングの導入が期待される。

4) 川崎病の病態に関する研究

川崎病は全身性の血管炎を本態とする原因不明の疾患である。これまでに川崎病急性期における末梢血中免疫細胞の性状の変化はいくつか報告があるが、川崎病の病態や大量ガンマグロブリン療法の治療効果に直接関連するサブセットは明らかになっていない。一方、オミクス解析の進歩により、これまでに評価できなかった免疫細胞の詳細なサブセットを同定し、疾患に関連する免疫細胞の性状や機能を同定することが可能となってきた。これを踏まえ我々は、IVIg投与前後における末梢血単核球の変化について研究を行い、炎症性単球 (CD14dimCD16+) と呼ばれるサブセットの上昇と、胸腺移出T細胞 recent thymic emigrants (RTE: CD4+CD45RA-CD31+) の著しい低下を報告した。一方で炎症性単球の特異的な分子の発現や、その機能については生理学的にも不明な点が多く、川崎病の病態における役割は未だ不明である。川崎病の急性期、亜急性期、回復期における末梢血中単球のサブセットを詳細な表面分子マーカーの検出により定義し、急性期川崎病におけるその役割を明らかにすることを目指した。対象は2020年4月以降に当院を受診した急性期川崎病患者数名。14色のマルチカラーフローサイトメトリーを用いて、詳細な単球サブセットの解析を行う。さらに細胞内染色を用いた染色を組み合わせ、炎症性サイトカインを産生する単球のサブセットを分離する。結果、単球・マクロファージ系マーカーの使用による、詳細なサブセット分類を試みた。健常人の検体を用いて、FCMパネルで詳細な単球サブセット解析を行っている。川崎病の入院患者数の減少が進んでおり、症例の集積に苦慮しているものの、CD14/CD16の発現量に基づいて行っていた、単球のサブセット分類をより詳細かつ正確に実施するFCM解析およびELISA解析結果を統合し検討するシステムを構築した。現在知財獲得のための準備中である。

【2019年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Hosaka S, Kobayashi C, Saito H, Imai-Saito A, Suzuki R, Iwabuchi A, Kato Y, Jimbo T, Watanabe N, Onodera M, Imadome KI, Masumoto K, Nanmoku T, Fukushima T, Kosaki K, Sumazaki R, Takada H : Establishment of immunity against Epstein-Barr virus infection in a patient with CHARGE/complete DiGeorge syndrome after peripheral blood lymphocyte transfusion. *Pediatr Transplant*. 2019;23(4):e13424. doi: 10.1111/ptr.13424.
2. Ishimura M, Eguchi K, Shiraiishi A, Sonoda M, Azuma , Yamamoto H, Imadome KI, Ohga S : Systemic Epstein-Barr Virus-Positive T/NK Lymphoproliferative Diseases With SH2D1A/XIAP Hypomorphic Gene Variants.*Front Pediatr*. 2019;7:183.doi:10.3389/fped.2019.00183.
3. Katahira Y, Higuchi H, Matsushita H, Yahata T, Yamamoto Y, Koike R, Ando K, Sato K, Imadome KI, Kotani A : Increased Granulopoiesis in the Bone Marrow following Epstein-Barr Virus Infection. *Sci Rep*. 2019;9(1):13445. doi: 10.1038/s41598-019-49937-w.
4. Osumi T, Tomizawa D, Kawai T, Sako M, Inoue E, Takimoto T, Tamura E, Uchiyama T, Imadome KI, Taniguchi M, Shirai R, Yoshida M, Ando R, Tsumura Y, Fuji H, Matsumoto K, Shioda Y, Kiyotani C, Terashima K, Onodera M, Matsumoto K, Kato M : A prospective study of allogeneic transplantation from unrelated donors for chronic granulomatous disease with target busulfan-based reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(1):168-172. doi: 10.1038/s41409-018-0271-9. Epub 2018 Jun 29.
5. Sakaki S, Imadome KI, Kawano F, Nakadate H, Ishiguro A : Shift in Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells in chronic active EBV disease. *Pediatr Int*. 2019; 61(8):825-826. doi: 10.1111/ped.13935
6. Tanita K, Hoshino A, Imadome KI, Kamiya T, Inoue K, Okano T, et al : Epstein-Barr Virus-Associated gammadelta T-Cell Lymphoproliferative Disorder Associated With Hypomorphic IL2RG Mutation. *Front Pediatr*. 2019;7:15. doi: 10.3389/fped.2019.00015
7. Yamashita Y, Nishikawa A, Iwahashi Y, Fujimoto M, Sasaki I, Mishima H, Kinoshita A, Henmi H, Kanazawa N, Oshima K, Imadome KI, Murata S, Yoshiura KI, Kaisho F, Sonoki T, Tamura S : Identification of a novel CCDC22 mutation in a patient with severe Epstein - Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and aggressive natural killer cell leukemia. *Int J Hematol*. 2019;109(6):744-750. doi: 10.1007/s12185-019-02595-0
8. Yatsushiro Y, Nishikawa T, Saito A, Nakazawa Y, Imadome KI, Nakagawa S, Kodama Y, Okamoto Y, Kanegane H, Kawano : Epstein-Barr Virus (EBV)-induced B-cell Lymphoproliferative Disorder Mimicking the Recurrence of EBV-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(1):e44-e46. doi:10.1097/MPH.0000000000001075.
9. Fujimori K, Yamada M, Maekawa T, Yotani N, Tamura EI, Imadome KI, Kubota M, Ishiguro A : A case of neonatal cytomegalovirus infection with severe thrombocytopenia that was successfully managed with empiric antiviral therapy. 2019 Nov 23;19:e00675. doi: 10.1016/j.idcr.2019.e00675.
10. Kusano N, Sakata N, Sugimoto K, Miyazawa T, Ueda S, Okano M, Imadome KI, Hoshino A, Kanegane H, Kimura M, Sato T, Okada M, Takemura T : An 18-Year-Old Male With X-linked

Lymphoproliferative Syndrome Type 1 Who Developed Primary Central Nervous System Lymphoma 6 Months After Primary Epstein-Barr Virus Infection. J Pediatr Hematol Oncol. 2019 ; 41(8):e538-e541. doi: : 10.1097/MPH.0000000000001424

11. Shoji K, Imadome KI, Miyairi I, Yoshida K, Ishiguro A : Multiple round ulcers after mosquito bites in a pediatric patient with chronic active EBV infection. Pediatr Int. 2019;61(1):109-110. doi: 10.1111/ped.13727

(2) 英文総説・著書

該当なし

(3) 和文原著

1. 川口慎一郎, 佐藤一也, 中島広大, 伊藤祥子, 越智真一, 永山隆史, 海野健斗, 皆方大佑, 森田薫, 山崎諒子, 蘆澤正弘, 山本千裕, 藤原慎一郎, 畑野かおる, 翁家国, 大嶺謙, 神田善伸, 今留謙一 : 繰り返す劇症型の腸管症状で発症した T 細胞性 EBV 陽性医原性リンパ増殖性疾患. 臨床血液 2019 ; 60 (10) : 1498.

(4) 和文総説

該当なし

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム

該当なし

(2) 国際学会等一般演題発表

1. Yamada M : “ID quiz” session, Kinetics and preventive utility of urine BKV monitoring after pediatric kidney transplantation. IPTA2019, Vancouver, 2019. 4. 24

(3) 国内講演・シンポジウム等

1. 今留謙一 : 「小児における EBV 関連リンパ増殖症の病態解析とその解析法について」
第 1 回臨床研究セミナー, 埼玉県立小児医療センター, 2019. 1. 23 (招聘講演)
2. 今留謙一 : 「EBV-T/NK-LPD の診断と病態把握および基礎研究の現状」
東北小児血液・がんフォーラム 2019, 仙台, 2019. 3. 6 (招聘講演)
3. 今留謙一 : 「治療に伴う免疫不全状態と感染症及びその治療戦略について考える 免疫不全状態におけるウイルスの再活性化に対する治療戦略」
第 51 回日本小児感染症学会総会, 旭川, 2019. 10. 26 (招聘講演)
4. 今留謙一 : 「EB ウイルスのガン化とその診断および病態把握」
血液学セミナー 2019, 川崎, 2019. 11. 12 (招聘講演)
5. 山田全毅 : 「EB ウイルス感染症」
第 10 回あきた免疫・移植・感染症研究会, 秋田, 2019. 11. 29 (教育講演)
6. 山田全毅 : 「肝移植後の感染症」
小児集中治療科モーニングレクチャー, 成育医療研究センター, 2019. 12. 17 (教育講演)

(4) 国内学会一般演題

1. 谷田けい, 友田昂宏, 山下基, 磯田健志, 今留謙一, 森尾友宏, 金兼弘和: γ δ T細胞ならびにNK細胞へのEBウイルス感染が認められた種痘様水疱症. 第51回日本小児感染症学会総会, 旭川, 2019. 10. 26
2. 進藤考洋, 山田全毅, 小川陽介, 林泰佑, 三崎泰志, 小野博, 賀藤均, 今留謙一: 心移植後PTLDに対する挑戦的免疫抑制剤減量が奏功した一例. 第55回日本移植学会総会, 島, 2019. 10. 11
3. 山田全毅: 移植後ウイルス感染症・真菌感染症. 第55回日本移植学会総会, 広島, 2019. 10. 12
4. 山田全毅, 阪本靖介, 福田晃也, 石川百合子, 川野布由子, 内田孟, 清水誠一, 柳佑典, 武田昌寛, 坂本謙一, 加藤元博, 今留謙一, 笠原群生: 肝・小腸移植後に発症した難治性EBV関連血球貪食リンパ組織球症の一例. 第55回日本移植学会総会, 広島, 2019. 10. 12
2. 荻野仁史, 岡本百々子, 一瀬邦弘, 佐藤真也, 今留謙一, 辻創介, 遠藤友志郎, 高谷亜由子, 井川敬, 住吉玲美, 清水俊匡, 古賀智裕, 川尻真也, 岩本直樹, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 川上純: 慢性活動性EBウイルス感染症とT-cell large granular lymphocyte leukemiaを合併し著明な汎血球減少を呈したSLEの1例. 第63回日本リウマチ学会総会, 京都, 2019. 4. 15
3. 小泉吉輝, 関根理恵子, 那須涼, 今留謙一, 中村文彦: ATG療法後に発症したEBV関連リンパ増殖性疾患にデキサメサゾンが有効だった再生不良性貧血の症例. 第10回日本血液学会関東甲信越地方会, 東京, 2019. 3. 23
4. 寺崎達也, 板垣充弘, 幸地祐, 陳之内文昭, 江口克秀, 石村匡崇, 今留謙一, 美濃達治, 岡谷健史, 今中亮太, 許鴻平, 片山雄太, 勝谷慎也, 牟田毅, 岩戸康治, 麻奥英毅: 急速な経過で集中治療を要した若年女性のEBV関連血球貪食性リンパ組織球症の1例. 第10回日本血液学会関東甲信越地方会, 東京, 2019. 3. 23
5. 清水泰岳, 京戸玲子, 佐藤琢郎, 竹内一朗, 今留謙一, 新井勝大: 炎症性腸疾患: シームレスなアプローチを目指して」Special situationにおけるコンセンサスとピットフォール 小児期・青年期IBD患者におけるチオプリン製剤の使用について. 第16回日本消化管学会, 姫路, 2019. 7. 19

【研究費】

公的研究費 (研究代表者)

1. 成育医療研究開発費、主任研究者 今留謙一 (総額 6,210 千円、主任研究者一括管理) 30-8 「難治性ウイルス感染症に対する免疫細胞療法の開発と効果評価及び治療適応評価プラットフォームの開発研究」
2. 成育医療研究開発費、主任研究者 今留謙一 (総額 50,796 千円、主任研究者一括管理) 30 指-3 「成育医療における病原体迅速診断システムの構築と応用」
3. 成育医療研究開発費、主任研究者 山田全毅 (総額 1,040 千円、主任研究者一括管理) 2019C-8 「小児肝移植後患児の臨床・基礎情報を統合した研究用データベースの作成」
4. 日本学術振興会 科学研究費補助金 (基盤研究C)、代表研究者 今留謙一 (直接経費 1,400 千円、間接経費 420 千円) 「EBウイルス感染による細胞不死化制御機構の解明と不死化阻害薬の開発研究」
5. 日本学術振興会 科学研究費補助金 (若手)、代表研究者 山田全毅 (直接経費 1,200 千円、間接経費 360 千円) 「移植後リンパ増殖性疾患の発症に関わる細胞疲弊の研究」

公的研究費（研究分担者）

1. 成育医療研究開発費、分担研究者 今留謙一（配分額 1,700 千円、主任研究者一括管理）
30-1「小児希少難治性白血病に対する新規治療の国際共同臨床試験実施に向けた早期相開発における被験者の網羅的ウイルス感染症モニタリングに関する研究」
2. 成育医療研究開発費、分担研究者 今留謙一（配分額 300 千円、分担研究者配分型管理）
30-2A「EBV による肝機能障害発症メカニズムの解明・移植ドナー肝における感染細胞の探索研究」
3. 成育医療研究開発費、分担研究者 今留謙一（配分額 3,315 千円、主任研究者一括管理）
2019B-14「小児肝移植前・後ウイルス感染症の分子生物学的制御法の開発に関する臨床研究」
4. 成育医療研究開発費、分担研究者 今留謙一（配分額 1,500 千円、主任研究者一括管理）
2019B-16「小児重症心不全患者の生活の質と予後の向上」
5. 日本医療研究開発機構（AMED）（難治性疾患実用化研究事業）、研究分担者 今留謙一（直接経費 400 千円、間接経費 120 千円）「慢性活動性 EB ウイルス感染症を対象とした JAK1/2 阻害剤ルキソリチニブの医師主導治験」
6. 日本医療研究開発機構（AMED）（難治性疾患実用化研究事業）、研究分担者 今留謙一（直接経費 1,600 千円、間接経費 685 千円）「先天性血小板減少症の診断体制・レジストリ・生体試料収集体制の確立」
7. 日本医療研究開発機構（AMED）（革新的がん医療実用化研究事業）、研究分担者 今留謙一（直接経費 6,153 千円、間接経費 1,847 千円）「Epstein-Barr ウイルスによる T/NK 白血病・リンパ腫治療薬候補 S-FMAU の前臨床試験」
8. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）、研究分担者 今留謙一（直接経費 3,500 千円、間接経費 1,050 千円）「慢性活動性 EB ウイルス感染症と類縁疾患の疾患レジストリとバイオバンクの構築」
9. 日本学術振興会 科学研究費補助金（基盤研究 C）、研究分担者 今留謙一（直接経費 1,510 千円、間接経費 647 千円）「小児肝移植後 EB ウイルス持続感染に関する分子生物学的診断・治療アルゴリズムの開発」
10. 日本学術振興会 科学研究費補助金（基盤研究 C）、研究分担者 今留謙一（直接経費 100 千円、間接経費 30 千円）「EBV 特異的なエクソソームおよび IFN シグナル制御を介した胃発がん機構」

民間財団等

1. 日本血液製剤機構寄付金、代表研究者 今留謙一（直接経費 160 千円、間接経費 40 千円）
「難治性ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症のモデルマウスの開発と病態発現解析」
2. 日本川崎病研究センター助成事業、代表研究者 山田全毅（直接経費 1,000 千円、間接経費 0 円）「川崎病の炎症を指揮する単球系細胞の役割に関する研究」
3. タグシクスバイオ株式会社共同研究、代表研究者 今留謙一（直接経費 1,000 千円、間接経費 300 千円）「ヒト化マウスを用いた EBV 急性感染モデルにおける IFN γ 特異的 DNA アプタマーの効果の検討」

【その他】

[医療貢献]

今留謙一：当センターおよび全国 42 医療機関からの難治性ウイルス関連疾患の中央診断

今留謙一：難治性ウイルス感染症に対する解析・診断技術の提供

今留謙一：移植医療後日和見感染症診断および治療情報提供、ガイドライン作成

今留謙一：EBV 定量検査保険収載への対応

[教育活動]

今留謙一：横浜市立大学医学部客員教授

今留謙一：東京医科歯科大学医学部非常勤講師

今留謙一：東京医科歯科大学保健衛生学科大学院非常勤講師

今留謙一：高知大学医学部非常勤講師

今留謙一：帝京科学大学環境学部非常勤講師

今留謙一：国立感染症研究所客員研究員

今留謙一：東京医科歯科大学保健衛生学科インターン受け入れ

今留謙一：横浜市立大学医学部医学科リサーチクラークシップ受け入れ

[社会貢献]

今留謙一：慢性活動性 EB ウイルス感染症第 9 回患者交流会講師 2019. 11. 9

今留謙一：Pediatrics International など国際誌の査読 15 回

今留謙一：免疫ふしぎ未来 2019 説明員 日本免疫学会主催 2019. 8. 4

[研究所運営への貢献]

今留謙一：実験動物委員会委員、臨床検査委員会委員（研究所代表）

[倫理委員会承認研究課題]

1. 563 慢性活動性 EB ウイルス感染症および類縁疾患における原因遺伝子の探索
2. 580 難治性川崎病の診断と治療のバイオマーカーの開発
3. 790 EB ウイルス関連疾患の病態解明に関する研究

[ガイドライン] 2019 年政策提言

「移植治療における EB ウイルス関連疾患診療ガイドライン」日本移植学会策定
策定委員（今留謙一，山田全毅）

【2020 年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Kotaki R., Kawashima M., Yamamoto Y., Higuchi H., Nagashima E., Kurosaki N., Takamatsu M., Kikuti Y., Imadome KI., Nakamura N., Kotani A. Dasatinib exacerbates splenomegaly of mice inoculated with Epstein-Barr virus-infected lymphoblastoid cell lines. Sci Rep. 2020 ;10(1):4355. doi: 10.1038/s41598-020-61300-y.
2. Okamoto M., Ichinose K., Sato S., Imadome KI., Furukawa K., Kawakami A A case of $\gamma\delta$ T-cell large granular lymphocytic leukemia due to a chronic Epstein-Barr virus infection in systemic lupus erythematosus. Clin Immunol. 2020 ;214: doi: 10.1016/j.clim.2020.108378.
3. Sakamoto A., Yamada M., Tsujimoto S., Osumi T., Arai K., Tomizawa D., Ishiguro A., Matsumoto K., Imadome KI., Kato M. A case of human herpesvirus 6 encephalitis following pediatric

- hematopoietic stem cell transplantation: early diagnosis and treatment matters. *Int J Hematol.*2020; 112(5):751-754. doi: 10.1007/s12185-020-02905-x.
4. Kawaguchi S., Sato K., Oshiro H., Imadome KI., Kanda Y. Recurrent Enteritis Associated with Epstein-Barr virus-positive CD4+ T-cell Lymphoproliferative Disorder after Autologous Stem Cell Transplantation. *Intern Med.* 2020 ; 59(20):2565-2569. doi: 10.2169/internalmedicine.4822-20.
 5. Nishiyama K., Watanabe Y., Ishimura M., Tetsuhara K., Imai T., Kanemasa H., Ueki K., Motomura Y., Kaku Y., Sakai Y., Imadome KI., Ohga S. Parvovirus B19-infected tubulointerstitial nephritis in hereditary spherocytosis *Open Forum Infect Dis.* 2020 ;7(8):288. DOI: 10.1093/ofid/ofaa288
 6. Yonese I., Sakashita C., Imadome KI., Kobayashi T., Yamamoto M., Sawada A., Ito Y., Fukuhara N., Hirose A., Takeda Y., Makita M., Endo T., Kimura S., Ishimura M., Miura O., Ohga S., Kimura H., Fujiwara S., Arai A. Nationwide survey of systemic chronic active EBV infection in Japan in accordance with the new WHO classification. *Blood Adv.* 2020 ; 4 (13): 2918–2926. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001451.
 7. Sakata N., Okano M., Masako R., Tanaka A., Yamashita Y., Karasuno T., Imadome KI., Okada M., Sugimoto K. Donor-derived myelodysplastic syndrome after allogeneic stem cell transplantation in a family with germline GATA2 mutation. *Int J Hematol.* Published online: 31 August 2020. doi: 10.1007/s12185-020-02980-0
 8. Osumi T., Yoshimura S., Sako M., Uchiyama T., Ishikawa T., Kawai T., Inoue E., Takimoto T., Takeuchi I., Yamada M., Sakamoto K., Yoshida K., Kimura Y., Matsukawa Y., Matsumoto K., Imadome KI., Arai K., Deguchi T., Imai K., Yuza Y., Matsumoto K., Onodera M., Kanegane H., Tomizawa D., Kato M. Prospective Study of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide and Antithymocyte Globulin from HLA-Mismatched Related Donors for Nonmalignant Diseases. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 ;26(11):e286-e291. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.08.008.
 9. Yamada M., Pellett Madan R. CMV as culprit or bystander: The debate continues. *Pediatr Transplant.* 2020;24(8):e13865. doi:10.1111/ptr.13865
 10. Louis K, Macedo C, Bailly E, Lau L, Ramaswami B, Marrari M, Yamada M., Imadome KI., et al. Coordinated Circulating T Follicular Helper and Activated B Cell Responses Underlie the Onset of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(10):2457-74. doi:10.1681/asn.2020030320
 11. Yamada M, Sakamoto S, Sakamoto K, Uchida H, Shimizu S, Osumi T, Imadome KI., et al. Fatal Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with virus-infected T cells after pediatric multivisceral transplantation: A proof-of-concept case report. *Pediatr Transplant* 2020:e13961. doi:10.1111/ptr.13961.
 12. Ikenori M, Yotani N, Yamada M., Imadome KI., Miyairi I, Ishiguro A. Eleven-year-old girl with acute genital ulcers Was it sexual abuse? *J Paediatr Child Health.*2020 ; 56 (12) : 1995-1996. doi:10.1111/jpc.15210
 13. Shimizu T, Kohno T, Kawano F., Imadome, KI., Inoue M, Sasaki A, Kameyama K, Mori T. Chronic active Epstein-Barr virus infection with multiple vascular lesions successfully treated by cord blood transplantation. *Rinsho Ketsueki.* 2020;61(10):1502-7. doi:10.11406/rinketsu.61.1502

(2) 英文総説・著書
該当なし

(3) 和文原著
該当なし

(4) 和文総説

1. 今留謙一：「小児疾患診療のための病態生理 1 改訂第6版」 VI. 感染症 36. EB ウイルス感染症 P1005-1017. (東京医学社)
2. 山田全毅：「小児感染免疫学」第Ⅲ部 特殊な状況下での感染症 5. 移植関連感染症 (朝倉書店)
3. 山田全毅：【腎移植】腎移植後のウイルス感染症 早期診断と対応. 日本腎臓学会誌 2020 ; 62(5) : 445-450.

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム
該当なし

(2) 国際学会等一般演題発表

1. Yamada M, Fukuda A, Ogura M, Shimizu S, Ishikawa Y, Kawano F, Uchida H, Takeda M, Yanagi Y, Sakamoto S, Kasahara M, Imadome KI: Epidemiology of EBV Infection and EBV Load Kinetics After Pediatric Living Donor Liver Transplantation. 2020 American Transplant Congress. May 30, 2020 .Philadelphia, PA, USA (virtual congress)
2. Yamada M, Fukuda A, Ogura M, Shimizu S, Ishikawa Y, Kawano F, Uchida H, Takeda M, Yanagi Y, Sakamoto S, Kasahara M, Imadome KI: P-9.07 Acquisition and kinetics of EBV infection amongst pediatric liver transplant recipients in Japan. 28th International Congress of The Transplantation Society. September13-16, 2020 . Basin, South Korea (virtual congress)

(3) 国内講演・シンポジウム等

1. 今留謙一：「EB ウイルス関連疾患の病態把握と治療戦略～検査・解析結果の活用法～」
国立国際医療研究センター病院セミナー, 東京, 2020. 1. 24 (招聘講演)
2. 山田全毅：「移植後リンパ増殖性疾患と EB ウイルス感染症」
成育医療研究センター感染症ガイドラインレクチャーシリーズ, 東京, 2020. 2. 19 (教育講演)
3. 山田全毅：「肝移植後のウイルス感染症」
医療技術等国際展開推進事業 モンゴル肝臓移植プロジェクト, 東京(web 開催), 2020. 9. 29 (教育講演)
4. 山田全毅：「移植後感染症総論」
第 56 回日本移植学会総会, 秋田 (web 開催), 2020. 9. 30-10. 2 (教育講演)
5. 山田全毅：「臓器移植関連 EBV 感染症診療ガイドライン 2020」
第 56 回日本移植学会総会, 秋田 (web 開催), 2020. 9. 30-10. 2 (教育講演)
6. 山田全毅：「小児移植後感染症」
第 52 回日本小児感染症学会感染症ベーシックセミナー, 大阪(web 開催), 2020. 11. 7-8 (教

育講演)

7. 今留謙一：「ウイルス動態のビジュアル化～診断および治療戦略の明確化～」
第56回日本移植学会，秋田(web開催)，2020.11.13 (招聘講演)
8. 今留謙一：「移植医療と免疫応答」
第35回日本生殖免疫学会，別府(web開催)，2020.11.27 (招聘講演)
9. 今留謙一：「小児難治性疾患に対する新規治療薬および治療法の開発」
東京 明治薬科大学大学院(web開催)，2020.12.9 (招聘講演)
10. 今留謙一：「COVID19の診断に必要な諸検査について」
第38回日本遺伝子検査学会，東京(web開催)，2020.12.11 (招聘講演)

(4) 国内学会一般演題

1. 石黒精，内山徹，要匡，川野布由子，武部淳子，今留謙一，秦健一郎，松原洋一，小原收，笹原洋二，國島伸治：先天性血小板減少症・異常症の新しい診断体制とレジストリの確立。第42回日本血栓止血学会，大阪(web開催)，2020.6.18
2. 高木映美衣，山田全毅，益田博司，今留謙一，伊藤秀一，阿部淳。川崎病の急性期における胸腺移出T細胞の減少。第123回日本小児科学会学術集会，神戸(web開催)，2020.4.11
3. 大塚沙樹，井澤和司，印南裕貴，赤澤嶺，本田吉孝，柴田洋史，田中孝之，日衛嶋栄太郎，才田聡，加藤 格，梅田雄嗣，平松英文，八角高裕，金兼弘和，今留謙一，足立壮一，滝田順子：CTLにEBVの感染を認め，多発腫瘤を呈したが，無治療で腫瘤縮小を認めた一例。第123回日本小児科学会学術集会，神戸(web開催)，2020.4.12
4. 石黒精，國島伸治，笹原洋二，小林徹，要匡，今留謙一，松原洋一，内山徹：新しい先天性血小板減少症の診断体制とレジストリの確立。第123回日本小児科学会学術集会，神戸(web開催)，2020.4.12

公的研究費 (研究代表者)

1. 成育医療研究開発費、主任研究者 今留謙一 (総額 3,701 千円、主任研究者一括管理) 30-8 「難治性ウイルス感染症に対する免疫細胞療法の開発と効果評価及び治療適応評価プラットフォームの開発研究」
2. 成育医療研究開発費、主任研究者 今留謙一 (総額 50,796 千円、主任研究者一括管理) 30指-3 「成育医療における病原体迅速診断システムの構築と応用」
3. 日本学術振興会 科学研究費補助金 (基盤研究C)、代表研究者 今留謙一 (直接経費 1,100 千円、間接経費 330 千円) 「EBウイルス感染による細胞不死化制御機構の解明と不死化阻害薬の開発研究」
4. 日本学術振興会 科学研究費補助金 (若手)、代表研究者 山田全毅 (直接経費 900 千円、間接経費 270 千円) 「移植後リンパ増殖性疾患の発症に関わる細胞疲弊の研究」

公的研究費 (研究分担者)

1. 成育医療研究開発費、分担研究者 今留謙一 (配分額 1,000 千円、主任研究者一括管理) 30-1 「小児希少難治性白血病に対する新規治療の国際共同臨床試験実施に向けた早期相開発における被験者の網羅的ウイルス感染症モニタリングに関する研究」
2. 成育医療研究開発費、分担研究者 今留謙一 (配分額 1,300 千円、分担研究者配分型管理) 30-2A 「EBVによる肝機能障害発症メカニズムの解明・移植ドナー肝における感染細胞の探索研究」

3. 成育医療研究開発費、分担研究者 今留謙一（配分額 1,500 千円、主任研究者一括管理）
2019B-14「小児肝移植前・後ウイルス感染症の分子生物学的制御法の開発に関する臨床研究」
4. 成育医療研究開発費、分担研究者 今留謙一（配分額 1,000 千円、主任研究者一括管理）
2019B-16「小児重症心不全患者の生活の質と予後の向上」
5. 成育医療研究開発費、分担研究者 今留謙一（配分額 1,800 千円、主任研究者一括管理）
2020A-1「前方視的臨床試験を通じた小児に対する造血幹細胞移植の成績向上に資するエビデンスの構築」
6. 日本医療研究開発機構（AMED）（難治性疾患実用化研究事業）、研究分担者 今留謙一（直接経費 400 千円、間接経費 120 千円）「慢性活動性 EB ウイルス感染症を対象とした JAK1/2 阻害剤ルキソリチニブの医師主導治験」
7. 日本医療研究開発機構（AMED）（難治性疾患実用化研究事業）、研究分担者 今留謙一（直接経費 600 千円、間接経費 180 千円）「先天性血小板減少症の診断体制・レジストリ・生体試料収集体制の確立」
8. 日本医療研究開発機構（AMED）（革新的がん医療実用化研究事業）、研究分担者 今留謙一（直接経費 9,400 千円、間接経費 2,820 千円）「Epstein-Barr ウイルスによる T/NK 白血病・リンパ腫治療薬候補 S-FMAU の非臨床試験」
9. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）、研究分担者 今留謙一（直接経費 0 円、間接経費 0 円）「慢性活動性 EB ウイルス感染症と類縁疾患の疾患レジストリ情報に基づいた診療ガイドライン改定」

民間財団等

1. 日本血液製剤機構寄付金、代表研究者 今留謙一（直接経費 80 千円、間接経費 20 千円）
「心臓移植後の日和見感染症関連ウイルスの再活性化モニタリングシステムの構築」
2. 日本血液製剤機構寄付金、代表研究者 山田全毅（直接経費 800 千円、間接経費 200 千円）
「川崎病急性期の病態形成における non-classical monocyte の役割」

【その他】

[医療貢献]

- 今留謙一：当センターおよび全国 42 医療機関からの難治性ウイルス関連疾患の中央診断
今留謙一：難治性ウイルス感染症に対する解析・診断技術の提供
今留謙一：移植医療後日和見感染症診断および治療情報提供、ガイドライン作成
今留謙一：CAEBV 患者会運営
今留謙一：EBV 定量検査保険収載への対応
今留謙一：新型コロナウイルス対策厚生労働省事務官兼任
今留謙一：新型コロナウイルス対策成田国際空港検疫官兼任

[教育活動]

- 今留謙一：横浜市立大学医学部客員教授
今留謙一：東京医科歯科大学医学部非常勤講師
今留謙一：東京医科歯科大学保健衛生学科大学院非常勤講師
今留謙一：高知大学医学部非常勤講師
今留謙一：帝京科学大学環境学部非常勤講師

今留謙一：国立感染症研究所客員研究員

今留謙一：東京医科歯科大学保健衛生学科インターン受け入れ

今留謙一：横浜市立大学医学部医学科リサーチクラークシップ受け入れ

[社会貢献]

今留謙一：Pediatrics International など国際誌の査読 14 回

[研究所運営への貢献]

今留謙一：実験動物委員会委員、臨床検査委員会委員（研究所代表）

[倫理委員会承認研究課題]

1. 563 慢性活動性 EB ウイルス感染症および類縁疾患における原因遺伝子の探索
2. 580 難治性川崎病の診断と治療のバイオマーカーの開発
3. 790 EB ウイルス関連疾患の病態解明に関する研究