

17. 高度先進医療研究室

室長: 今留 謙一

【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患者検体および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。加えて移植患者と免疫不全症患者における移植後日和見感染症関連ウイルス(12 種類: HSV-2, HSV-2, CMV, EBV, VZV, HHV-6, HHV-7, HHV-8, ADV, PVB19, JCV, BKV)の解析を通し、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・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、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。2020 年から新型コロナウイルスに対するリアルタイム PCR 法を用いた検査法の開発し、院内迅速診断の実施を開始してきた。変異ウイルスに対する検査法の検証と改良を進め院内迅速診断の提供による患者および職員の早期感染者封じ込めに貢献している。更に抗 SARS-CoV2 新規治療薬の開発も進め知財獲得まで進められた。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。また、CAEBV 発症原因因子の同定解析を進め治療標的分子の開発を進めている。

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) 移植治療後日和見感染症重症化予防に関する研究
- 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 関連リンパ増殖性疾患における MAIT 細胞の役割の解明研究
- 6) 新型コロナウイルスに対する検査法の改良と治療薬の開発研究
- 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および EBV 診療ガイドラインと CMV 診療ガイドラインの策定

【研究体制】

室 長: 今留謙一

研 究 員: 石川百合子

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（～2022年9月）、樽見明美

大学院院生：小倉幸（帝京科学大学大学院～2022年3月）、三浦沙也伽（東京医科歯科大学大学院）、鈴木詩乃（東京医科歯科大学大学院2021年3月～）

共同研究員：山田全毅（高度感染症診断部医長）、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）、伊藤玲子（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）、上村悠（聖マリアンナ医科大学血液・腫瘍内科）、大橋彩香（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2020年4月～）、沼崎里沙（横浜市立大学医学部～2022年3月）、露木莉里衣（横浜市立大学医学部2022年4月～）、亀田和明（自治医科大学血液科～2022年3月）

【国際共同研究】

米国 Uniformed Services University of the Health Sciences (Dr.Clifford)：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：石黒精教育研修センター長、笠原群生院長、福田晃也副臓器移植センター長、小野博副院長、富澤大輔診療部長、坂口大俊診療部長 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、小林徹部門長 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内科（血液・腫瘍）：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：福嶋教偉部長
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. 東北大学災害科学国際研究所：児玉栄一教授
10. 医薬基盤・健康・栄養研究所：安居輝人プロジェクトリーダー

【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

(a) 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る非臨床 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発揮する薬剤)の効果検討のため、CAEBV 疾患モデルマウスを作製し3クール投与の有効性の検討実験を実施した。1クール目5日間連続投与後23日間隔を置き、末梢血中ウイルス量の減少が見られないマウスに対し2クール目として5日間連続投与後23日間隔を置き、更にウイルス量の減少が見られないマウスに対し3クール目として5日間連続投与し23日後にウイルス量を解析し最終効果判定をした。2クールまでにウイルス量の減少が見られないマウスでも3クール実施により80%以上のマウスで末梢血中ウイルス量が1/100以下に減少し、診療ガイドラインにおいて化学療法や造血幹細胞移植の必要がないとされるレベルまでウイルス量が減少した。3クール実施の有効性が示された。

(b) 新規治療薬 S-FMAU の治験プロトコルの作成

本治験は推奨用量の推定を目的とした第I相試験であり、3+3 デザインを用いた用量漸増試験とし、S-FMAU の忍容性を検討する用量として、10 mg/kg（レベル1）、20 mg/kg（レベル2）、40 mg/kg（レベ

ル 3) を計画する。各被験者の治験期間はスクリーニング期間と治療期間からなり、治験薬投与開始から 28 日目までを DLT 評価期間とする。スクリーニング検査にて適格性が確認された患者は本治験に登録され、用量レベルが決定される。登録後、3 日以内に治験治療が開始され、最大 3 クールの治療が行われる。1 クール (28 日間) は 5 日間の投与期間及び 23 日間の休薬期間からなる。3 クールの治療の完了時は終了時の検査を行い、治験中に中止基準に該当した場合は可能な限り中止時の検査を行う。治験薬投与開始後から終了時又は中止時検査が完了するまでに認められたすべての有害事象を収集する。終了時又は中止時検査が完了した時点で、治験薬と因果関係が否定できない有害事象が継続している場合、軽快又は回復、もしくはこれ以上の回復が見込めないと治験責任医師又は治験分担医師が判断するまで追跡調査を行う。上記内容を PMDA 事前面談資料として治験プロトコルの作成を行なった。

(c) CAEBV 患者由来 EBV 感染細胞株を用いた異種細胞株移植モデルマウスの作製

EBV 関連リンパ増殖性疾患のひとつである慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV) 治療には抗悪性腫瘍剤や免疫抑制剤が用いられているが、未だ有効な治療薬はないため CAEBV 治療薬の開発が急務となっている。大量かつ安定的に供給可能なモデルマウスの作製を目指して、CAEBV 患者由来 PBMC から樹立した EBV 感染細胞株を用いて、新規薬効モデルマウスの作製を試みた。EBV 感染細胞株は NOG マウスに移植しても生着しなかったが、ヒト IL-2 を恒常的に発現する NOG マウスである、NOG-hIL-2 Tg マウスへは生着し、血中 EBV-DNA 量の上昇、感染細胞の臓器浸潤、血中炎症性サイトカインの上昇が認められた。このマウスモデルが薬効モデルとして妥当であるか検討するために、本モデルを用いて CAEBV 治療に使用されているエトポシド (抗悪性腫瘍剤) の薬効試験を行った。その結果、エトポシド投与によって血中・臓器中 EBV-DNA 量および炎症性サイトカインレベルの抑制が認められた。以上のことから、CAEBV 患者由来 EBV 感染細胞株を用いた異種細胞株移植モデルの確立、および、CAEBV 治療薬の薬効モデルとしての有用性が示された。

2) 移植治療後日和見感染症重症化予防に関する研究

(a) 小児肝移植患者における HHV-6 感染症発症関連因子の探索

HHV-6 は小児期に初感染を起こすウイルスで 2 歳以上の小児の多くは既感染パターンを示す。免疫不全患者において HHV-6 は時に脳炎などの重篤な疾患を引き起こすが、肝移植患者におけるその疫学や臨床的な意義はわかっていない。そこで、我々は、小児肝移植後 2 年間における HHV-6 血症の頻度、ウイルス動態、臨床予後、危険因子を明らかにすることを目的に研究を行った。初回単独肝移植を受けた小児肝移植後患者 182 名の患者を対象とし、他のウイルスの検索目的に抽出した核酸の残余検体を用いて HHV-6 を定量的に検出した。HHV-6 DNA 血症の頻度およびそのウイルス量は 2 歳未満の患者で有意に高く、単変量解析では、年齢及び、移植前の HHV-6 IgG の欠如が HHV-6 DNA およびそのウイルス量に関連することが判明した。さらに HHV-6 DNA 量の高い (1,000 コピー/ μ g DNA) 患者では発熱・血球減少などの症状・徴候もわかった。

(b) 小児肝移植後患者における持続高 EBV 血症の疫学

小児肝移植後の EBV 感染および移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) は、移植後の致死的な合併症である。EBV 動態、疫学、および小児生体肝移植患者の転帰に関する報告は少ない。この研究は、EBV 感染、持続高 EBV 血症、および PTLD に関連する臨床情報を提供することを目的とした。394 人の肝移植患者から合計 5827 のデータを得て、EBV 定量値とその臨床データを分析した。EBV 負荷 >1000 コピー/ μ g DNA が 6 か月以上持続する状態を持続高 EBV 血症と定義した。61 人 (15%) のレシピエントが持続高 EBV 血症の基準を満たしたが、PTLD を発症した人はいなかった。移植時年齢 5 歳未満、CMV 血清陰性ドナー、および肝移植後の早期の EBV DNA 血症は持続高 EBV 血症の危険因子であることを明らかとした。

3) EBV 関連疾患の病態悪化予測バイオマーカーの探索研究

医薬基盤・健康・栄養研究所との共同研究により血漿中の EBV 由来のタンパク質と細胞由来のタンパク質を解析し、EBV 感染と非感染検体での各タンパク質の発現量の違いおよび病態の重症度と各タンパク質発現量の違いを比較検討し病態発症および病態悪化予測マーカーの探索を進めている。ウイルス由来の因子はなく、病態発症予測マーカーと病態悪化予測マーカーとして有用と考えられる 8 つの因子が候補として上がっている。現在、知財獲得を進めるとともに検体数を増やして再現性の検討を行っている。

4) CAEBV における治療標的分子の探索研究

慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV) 発症のメカニズムを明らかにするために、CAEBV 患者 102 例を対象に遺伝子解析を行ったところ、EBV 感染 T ないし NK 細胞排除に影響を及ぼす可能性の高い遺伝子が複数見つかった。その中で特に影響が高いと予測される 2 つの遺伝子 X, Y についてゲノム編集によって

変異を導入したノックインマウスおよびノックアウトマウスを作製し解析を進め、変異マウスにおいても感染細胞排除に重大な影響を及ぼしていることが確認できている。現在 EBV がヒトにしか感染しないため、同マウスを用いて、この変異が EBV のげっ歯類ホモログである mouse herpesvirus 68 の感染制御に及ぼす影響について検討している。実験と並行して知財の獲得に向け準備を進めている。

5) EBV 関連リンパ増殖性疾患における MAIT 細胞の役割の解明

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、末梢血中に豊富に存在する。MAIT 細胞は、抗原（微生物由来のビタミン B 代謝物）や IL-18 刺激を受けると、炎症性サイトカイン（IFN- γ 、IL-17、TNF- α ）や Granzyme といった炎症性分子を産生する。MAIT 細胞はこれらの分子を介して、微生物感染防御や自己免疫疾患、炎症性疾患に関与することが知られているが、EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患（EBV-T/NK-LPD）における役割は不明である。そこで我々は、EBV-T/NK-LPD 患者 29 例を対象に血中 MAIT 細胞について解析したところ、健常者と比較して MAIT 細胞の活性化レベルが上昇しており、活性化レベルが高いほど病態は重篤で、さらに、疾病重症度は血中 IL-18 濃度と相関した。in vitro で健常者の末梢血単核球を EBV+IL-18 刺激したところ、MAIT 細胞が活性化し、IFN- γ を産生した。IL-18 の産生源は、EBV 刺激を受けた末梢血由来単球であった。これらの結果から、MAIT 細胞は EBV 刺激を受けた単球からの IL-18 によって刺激されて IFN- γ を産生することによって、重篤な EBV-T/NK-LPD で問題となる臓器障害やサイトカインストームに寄与する可能性が示唆された。

6) 新型コロナウイルスに対する検査法の改良と治療薬の開発研究

病院 高度感染症診断部と協力して成育院内新型コロナウイルス迅速診断を実施している。感度を最優先にするためダイレクト PCR 法を用いた検査法を採用した。入院患児、妊婦に対しては鼻咽頭スワブでの検体採取を原則としているが、採取が困難な場合は唾液での対応も実施した。検体の検討は唾液、鼻腔スワブで実施した。変異ウイルスの報告の都度、検査系の感度と精度の検討を実施し、検体前処理についても改良を加え高感度の維持に努めた。SARS-CoV2 に対する治療薬の開発を医薬基盤・健康・栄養研究所と群馬大学との共同研究により進め、現在多くの抗体薬がリセプター結合領域(RBD)を標的部位にしているが変異の多発領域でもあり、ウイルス変異のたびに効果が減少する事態が報告されている。我々は RBD と RBD 以外を認識する 12 個の候補を同定し、組換えヒト抗 SARS-CoV2 抗体を作製し、それらの混合体を用い SARS-CoV2 蛋白結合活性試験・中和活性試験を in vitro, in vivo 試験を実施し効果が実証された。RBD を標的としない SARS-CoV2 スパイク蛋白に反応する中和抗体クローンを含んでいるため、今後発生する変異ウイルスへの効果が期待される。特許は獲得済みである。

7) 川崎病における血管円発症機構の解明研究

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 (CD14^{dim}CD16⁺) 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。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検体を用いて検討した。14 色のマルチカラーフローサイトメトリーを用いた詳細な単球サブセットの解析と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種類を増やすことにより、これまでの 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よりも詳細かつ正確な分類が可能になり、かつ ELISA 解析結果を統合し解析することで単球系を指標とした病態予測可能なシステムを構築できた。現在知財獲得を進めている。

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および EBV 診療ガイドラインと CMV 診療ガイドラインの策定

(a) 小児肝移植患者におけるサイトメガロウイルス感染に対する最適な診断法の検討

サイトメガロウイルス (CMV) は健康な成人の 50%以上に感染するウイルスだが、特に免疫不全患者で

は、重篤な疾患を引き起こす日和見病原体である。日本では本疾患の診断に長らく抗原血症が使用されてきたが、国際的には PCR での診断が標準的である。生体移植を中心とした小児肝移植患者における CMV PCR の精度、疫学、ウイルス動態、臨床予後に言及した研究は限られているため、移植後 1 年間に於ける CMV DNA 血症の頻度、ウイルス動態、臨床予後、検査方法の差による診断精度を明らかにすることを目的として本研究を行った。初回単独肝移植を受けた小児肝移植後患者を対象とし、核酸の残余検体を用いて PCR を実施し、各検査法における感度を解析した。また国際標準単位換算式の策定を行った。全血 PCR、血漿 PCR、抗原血症の各種検査法における感度の比較では全血 PCR が最も病態に則し、感度が良いことが明らかとなった。

(b) インフルエンザ A,B、RS ウイルス、新型コロナウイルスの 3 つのウイルスを同時迅速診断 PCR 検査法の開発と実施

感度を最優先としダイレクト PCR 法を用いたマルチプレックス PCR 検査法を採用した。実際の検体で検証を行ったが、SARS-CoV2 陽性検体でインフルエンザ、RS ウイルス陽性例は現時点では検出されていない。

(c) SARS-CoV2 を加えた呼吸器感染症検査セットの開発

臨床ニーズが高い呼吸器関連ウイルス迅速診断（マルチ解析システム）を開発しインフルエンザをはじめとした 21 種類の呼吸器系ウイルス疾患と COVID19 を速やかに鑑別できるシステムの構築を進めている。12 連の PCR チューブに使用する試薬をすべてを固相化した Ready-to-Use 検査試薬を作製した。SARS-CoV2 に関しては、新たに同定された亜型を検出できるように随時改良を加えるとともに、核酸抽出を行わずに検体から直接 RT-PCR 増幅することが可能な検査系を開発した。12 連 PCR チューブを用いた多項目同時測定系に関しても核酸抽出を行わずに検体から直接 RT-PCR 増幅することが可能な検査系とするための改良を実施した。その際、検査項目によっては検出感度が低下する現象が観察されたため、直接検出しても検出感度が維持されるようなプライマー・プローブ配列の再設計などを行っている。現在ヒトライノウイルス（HRV）に関しては適切なプライマー・プローブ配列を見出すことができていないため、標的配列を変更することを検討している。今後、呼吸器感染症全般の迅速検査系に発展させるため、細菌・真菌検査系の開発とウイルス検査系との合体を目指した取り組みを実施中である。

(d) データ集積とデータによる移植後ウイルス感染症治療ガイドラインの作成

①「移植医療後 EB ウイルス(EBV)感染症診療ガイドライン」策定（日本移植学会）出版済み ②「移植医療後サイトメガロウイルス(CMV) 感染症診療ガイドライン」策定中（日本移植学会） ③「慢性活動性 EBV 感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン」改定中（日本小児感染症学会）のガイドラインの策定委員を務め我々が実施してきた検査データと経験をガイドライン作成に反映させ社会貢献に結びつけている。

【令和 3 年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

- Hosoi H, Mushino T, Nakashima K, Kuriyama K, Tamura S, Murata S, Imadome KI, Ohshima K, Sonoki T. Composite Epstein-Barr Virus-associated T-lymphoblastic and Peripheral T-cell Lymphomas: A Clonal Study. Intern Med. 2021 ; 60 (13) : 2119-2123.
- Nagasawa Y, Takei M, Iwata M, Nagatsuka Y, Tsuzuki H, Imai K, Imadome KI, Fujiwara S, Kitamura N. Human osteoclastogenesis in Epstein-Barr virus-induced erosive arthritis in humanized NOD/Shi-scid/IL-2R γ manullmice. PLoS One. 2021;16(4):e0249340.
- Sakata N, Okano M, Masako R, Tanaka A, Yamashita , 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 2021;113(2):290-296.
- Yamada M, Funaki T, Shoji K, Miyairi I, Fukuda A, Sakamoto S, Imadome KI, Kasahara M. Do Not Delay: Safe Operation for Pediatric Living-donor Liver Transplantation Programs in the COVID-19 Era. Transplantation. 2021;105(3):e39-e40.
- Yoshimori M, Shibayama H, Imadome KI I, Kawano F, Ohashi A, Nishio M, Shimizu N, Kurata M, Fujiwara S, Arai A . Antineoplastic and anti-inflammatory effects of bortezomib on systemic chronic active EBV infection. Blood Adv. 2021;5(7):1805-15.
- Yamada M, Sakamoto S, Sakamoto K, Uchida H, Shimizu S, Osumi T, Kato M, Shoji K, Arai K, Miyazaki O,

- Nakano N, Yoshioka T, Fukuda A, Kasahara M, Imadome KI. Fatal Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with virus-infected T cells after pediatric multivisceral transplantation: A proof-of-concept case report. *Pediatr Transplant*. 2021;25(3):e13961.
7. Cui X, Cao Z, Ishikawa Y, Cui S, Imadome KI, Snapper CM. Immunization with Epstein-Barr Virus Core Fusion Machinery Envelope Proteins Elicit High Titers of Neutralizing Activities and Protect Humanized Mice from Lethal Dose EBV Challenge. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3):285.
 8. Yamada M, Ishikawa Y, Imadome KI. Hypersensitivity to mosquito bites: A versatile Epstein-Barr virus disease with allergy, inflammation, and malignancy. *Allergol Int* 2021 ; 70(4):430-438.
 9. Yamada M, Sakamoto K, Tomizawa D, Ishikawa Y, Matsui T, Gocho Y, Sakaguchi H, Kato M, Osumi T, Imadome KI. A prospective viral monitoring study following pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for malignant and nonmalignant diseases. *Transplant Cell Ther* 2021 ; 27 (10) : 872.e1-872.e8.
 10. Shimizu S, Sakamoto S, Yamada M, Fukuda A, Yanagi Y, Uchida H, Mimori K, Shoji K, Funaki T, Miyairi I, Nakano N, Haga C, Yoshioka T, Imadome KI, Horikawa R, Kasahara M. Immunological features and complications in patients with glycogen storage disease 1b after living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2021:e14104.
 11. Yoshimori M, Nishio M, Ohashi A, Tateishi M, Mimura A, Wada N, Saito M, Shimizu N, Imadome KI , Arai A. Interferon-gamma Produced by EBV-Positive Neoplastic NK-Cells Induces Differentiation into Macrophages and Procoagulant Activity of Monocytes, Which Leads to HLH. *Cancers (Basel)* 2021;13(20). 5097

(2) 英文総説・著書
該当なし

(3) 和文原著

1. 須藤慧多, 皆方大佑, 畑野かおる, 佐藤一也, 脇広昂, 上野修市, 阪哲彰, 山崎諒子, 森田薫, 蘆澤正弘, 山本千裕, 翁家国, 大嶺謙, 藤原慎一郎, 今留謙一, 神田善伸. 高度な肺高血圧症(PAH)を合併した慢性活動性EB ウイルス感染症(CAEBV). *臨床血液* 2021;62(6):670.
2. 菅毅, 島さほ, 大園秀一, 大石早織, 満尾美穂, 中川慎一郎, 西小森隆太, 田中悠平, 山下裕史朗, 今留謙一. 無脾症にEB ウイルス関連血球貪食リンパ組織球症(EBV-HLH)を合併した1例. *日本小児科学会雑誌* 2021;125(5):824.
3. 西山慶, 渡辺ゆか, 石村匡崇, 鉄原健一, 今井崇史, 金政光, 植木研次, 本村良知, 賀来典之, 酒井康成, 今留謙一, 大賀正一. パルボウイルス B19 感染による尿細管間質性腎炎を発症した遺伝性球状赤血球症. *日本小児科学会雑誌* 2021;125(2):374.
4. 白髪綾香, 山田全毅, 伊藤秀一, 今留謙一. WHO 標準物質によるEB ウイルス定量PCRの標準化とその検証. *日本小児科学会雑誌* 2021;125(2):353.
5. 比留間百合子, 谷田けい, 星野顕宏, 今留謙一, 森尾友宏, 金兼弘和. EBER-FISH によるEB ウイルス感染細胞の高感度検出. *日本小児科学会雑誌* 2021;125(2):353.
6. 柳瀬海騎, 齊藤華奈実, 吉田奈津美, 糸永一朗, 福田顕弘, 西田陽登, 竹下盛重, 今留謙一, 後藤瑞生, 波多野豊. 下腿にNK細胞リンパ腫を呈した慢性活動性EB ウイルス感染症(T細胞型)の1例. *日本皮膚科学会雑誌* 2021;131(5):1412.

(4) 和文総説

1. 今留謙一.
【「COVID-19の現状と将来展望」】COVID19の諸検査について 検査系設定へのチェックポイント. *日本染色体遺伝子検査学会雑誌* 2021;39(1):5-11.

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム

1. Masuda H, Yamada M, Ansai H, Ogura M, Imadome KI, Abe J. Revisiting immunophenotyping and cytokines in acute phase of Kawasaki Disease. The 13th International Kawasaki Disease Symposium 2021.10.29-31 オンデマンド配信
2. Ansai H, Yamada M, Masuda H, Imadome KI, Nakamura Y, Abe J. The latest antibiotic exposure is an independent risk factor for the development of coronary artery lesions in Kawasaki disease. The 13th

International Kawasaki Disease Symposium 2021.10.29-31 オンデマンド配信

(2) 国際学会等一般演題発表

1. Ishikawa Y, Yamada M, Wada N, Takahashi E, Miura S, Ito E, Imadome KI. Mucosal-associated invariant T cells are activated in an interleukin-18-dependent manner in Epstein-Barr virus associated T/natural killer cell lymphoproliferative diseases. 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases, 2021.7.29-30. Asahikawa, Japan (口頭発表)
2. Ogura M, Yamada M, Ishikawa Y, Matsuoka H, Imadome KI. Successful humanized mice modeling of NK-cell type chronic active Epstein-Barr virus infection. 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases, 2021.7.29-30. Asahikawa, Japan (ポスター発表)
3. Yamada M, Fukuda A, Ogura M, Ishikawa Y, Kobayashi T, Sakamoto S, Kasahara M, Imadome KI. Epidemiology and risk factors of Epstein-Barr virus high load carriage following pediatric liver transplantation. 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases, 2021.7.29-30. Asahikawa, Japan (ポスター発表)

(3) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 今留謙一.
移植後ウイルス感染症への対応と診断～早期発見と早期治療介入のためにいつ、何をするか～.
招聘講演 日本移植学会第8回スプリングセミナー 2021.3.7
2. 今留謙一.
EB ウイルス関連疾患の診断と病態把握および治療戦略について. 招聘講演 第30回 ILY 研究会
2021.4.16
3. 今留謙一.
COVID19(SARS-CoV2)のウイルス学的・免疫学的解析の総論～現在明らかになっていること～.
教育講演 東京医科歯科大学医学部 2021.6.4
4. 今留謙一.
ヘルペスウイルスと皮膚疾患～EB ウイルス関連疾患を中心として～. 招聘講演第45回日本第45
回日本小児皮膚科学会学術集会シンポジウム 2021.7.3
5. 今留謙一.
心臓移植後のウイルス感染症に対する予防と診断および治療戦略. 招聘講演第12回心臓移植治
療戦略懇話会 2022.3.6

(4) 国内学会一般演題

1. 白髪綾香, 山田全毅, 今留謙一. WHO 標準物質による EB ウイルス定量 PCR の標準化とその検証. 第
124回日本小児科学会学術集会 2021.4.17

【研究費】

公的研究費（研究代表者）

[文部科学省科学研究費]

1. 今留謙一 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 基盤研究 C
研究課題名「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」（2019
年度～2021 年度）
1,040 千円；間接経費含む（研究班全体）（2021 年度）
2. 今留謙一 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 基盤研究 C
研究課題名「皮膚症状から始まるウイルス性悪性リンパ腫の病態発症機構の解明研究」（2022 年度～
2024 年度）
1,950 千円；間接経費含む（研究班全体）（2022 年度）
3. 石川百合子 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 基盤研究 C
研究課題名「安定供給を可能にする重症ウイルス感染症疾患モデルマウス作製の新技术開発」（2022
年度～2024 年度）
1,950 千円；間接経費含む（研究班全体）（2022 年度）

[成育医療研究開発費]

1. 30 指-3 今留謙一 研究課題名「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」(2018 年度～2023 年度)
48,469 千円；研究班全体(2022 年度)

公的研究費（研究分担者）

[国立研究開発法人日本医療研究開発機構]

1. 今留謙一 「難治性疾患実用化研究事業」
研究課題名「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」 研究代表者：新井文子（聖マリアンナ医科大学）(2020 年度～2021 年度)
配分なし；2021 年度
2. 今留謙一 「革新的がん医療実用化研究事業」
研究課題名「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」
研究代表者：児玉栄一（2021 年度～2022 年度）
13,000 千円；間接経費含む（2022 年度）

[厚労科学研究費]

1. 今留謙一 「難治性疾患等政策研究事業」
研究課題名「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」 研究代表者：木村宏（2020 年度～2021 年度）
配分なし；2021 年度
2. 今留謙一 「難治性疾患等政策研究事業」
研究課題名「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」 研究代表者：大賀正一（2022 年度～2023 年度）
150 千円；(2022 年度)

[文部科学省科学研究費]

1. 今留謙一 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 基盤研究 B
研究課題名「小児期に発症する心筋炎の病因と心筋障害機構の解析」 研究代表者：大賀正一（2022 年度～2024 年度）
650 千円；間接経費含む(2022 年度)
2. 今留謙一 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 基盤研究 C
研究課題名「安定供給を可能にする重症ウイルス感染症疾患モデルマウス作製の新技术開発」 研究代表者：石川百合子（2022 年度～2024 年度）
6.5 千円；間接経費含む(2022 年度)
3. 今留謙一 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 基盤研究 C
研究課題名「最新多角的オミックス解析を用いた慢性活動性 EBV 感染症の病態解析研究」
研究代表者：加藤格（2022 年度～2024 年度）
260 千円；間接経費含む(2022 年度)

[成育医療研究開発費]

1. 今留謙一 2019B-14 福田晃也 研究課題名「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」(2019 年度～2021 年度)
880 千円；(2021 年度)
2. 今留謙一 2019B-16 小野博 研究課題名「小児重症心不全患者の生活の質と予後の向上」(2019 年度～2021 年度)
800 千円；(2021 年度)
3. 今留謙一 2020A-1 坂口大俊 研究課題名「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」(2020 年度～2022 年度)
1,500 千円；(2022 年度)
4. 今留謙一 2020B-2 内山徹 研究課題名「小児の難治性疾患に対する遺伝子治療における安全性の管理基準の創出を目的とした高精度の遺伝毒性モニタリング法の開発」(2020 年度～2022 年度)

400 千円；(2022 年度)

5. 今留謙一 2021A-2 笠原群生 研究課題名「小児臓器移植医療の新規治療法開発・長期生着率向上を目指す研究」(2021 年度～2023 年度)
500 千円；(2022 年度)
6. 今留謙一 2021B-1 松田明生 研究課題名「川崎病の重症化病態メカニズムの解明に基づく新規治療薬開発を目指した研究」(2021 年度)
配分なし
7. 今留謙一 2021B-14 小林徹 「重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・プレドニゾン初期併用療法の作用機序を解明する前方視的多施設共同研究」(2021 年度～2023 年度)
2,000 千円；(2022 年度)
8. 今留謙一 2021B-19 山口晃史 研究課題名「妊娠中の潜在性ウイルス再活性化に関する研究開発」(2021 年度～2023 年度)
1,200 千円；(2022 年度)
9. 今留謙一 2022B-6 小野博 研究課題名「ウイルス量と免疫細胞の活性化及びサイトカインの測定を基にした小児心臓移植後免疫抑制療法の標準化」(2022 年度～2024 年度)
600 千円；(2022 年度)

私的研究費（研究代表者）

1. 今留謙一 日本血液製剤機構 寄付金
研究課題名「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」(2019 年度採択)
200 千円；間接経費含む
2. 今留謙一 日本血液製剤機構 寄付金
研究課題名「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応用」(2020 年度採択)
80 千円
3. 今留謙一 島津製作所 共同研究
研究課題名「定量ストリップ法による EB ウイルス DNA 定量検査の有用性の研究」(2019 年度採択)
1,000 千円
4. 今留謙一 アビ株式会社 共同研究
研究課題名「新規抗体開発技術を基にした医薬品等の共同研究開発」(2019 年度採択)
1,620 千円；間接経費含む
5. 今留謙一 第一三共株式会社 寄付金
研究課題名「EB ウイルス感染症における難治性疾患 T/NK リンパ増殖症(EBV-T/NK-LPD)の病態発現解析に関する研究」(2022 年度採択)
500 千円；間接経費含む

【その他】

[医療貢献]

今留謙一

1. 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
2. 難治性ウイルス感染症に対する解析・診断技術の提供
3. 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
4. EBV 定量検査保険収載への対応
5. SARS-CoV2 院内迅速 PCR 検査対応
6. 日和見感染症関連ウイルス多項目同時迅速診断システム（マルチ解析）先進医療実施

[教育活動]

今留謙一

1. 横浜市立大学医学部連携大学院教授
2. 明治薬科大学令連携大学院教授

3. 東京医科歯科大学医学部非常勤講師
4. 東京医科歯科大学保健衛生学科大学院非常勤講師
5. 高知大学医学部非常勤講師
6. 帝京科学大学環境学部非常勤講師
7. 国立感染症研究所客員研究員
8. 成育医療研究センターレジデント研修受入れ
9. 横浜市立大学医学部医学科リサーチクラークシップ受入れ
10. 東京医科歯科大学大学院生受入れ
11. 帝京科学大学大学院生受入れ

[社会貢献]

今留謙一

1. 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

1. 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]

今留謙一

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
4. 2021-009 ヒト抗体単離と病原体検出技術の開発

[ガイドライン]

今留謙一、山田全毅

1. 臓器移植関連 CMV 感染症診療ガイドライン 日本移植学会 策定中
2. 慢性活動性 EBV 感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン 日本小児感染症学会 改定中
3. 臓器移植関連 EBV 感染症診療ガイドライン 2021 年版 日本移植学会 出版

【令和 4 年研究業績】

1. 誌上発表
- (1) 英文原著
 1. Nishiyori R, Caito K, Ishibashi M, Matsubara E, Okuhiro K, Takano K, Imadome KI, Takaji R, Nishino I, Nishida H, Daa T, Oki R, Shimizu F, Umeki M, Goto M, Hatano Y. A case of orofacial swelling accompanied by sarcoid-like reaction due to chronic active Epstein-Barr virus infection. Eur J Dermatol. 2022;32(2):277-278.
 2. Akazawa R, Otsuka S, Kato I, Imadome KI, Takita J. Transient remission of chronic active EBV infection after chemotherapy alone. Pediatr Int 2022 ; 4(1):e14836.
 3. Maegaki M, Kawamura K, Hara K, Hosoda R, Suzuki S, Hosoda Y, Imadome KI, Motokura T, Fukuda T. Successful HLA-haploidentical stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide in an older patient with chronic active Epstein-Barr virus infection. Int J Hematol. 2022 ; 6(4):630-634.
 4. Yamamoto M, Shindo M, Funayama T, Sumi C, Saito T, Toki Y, Hatayama M, Imadome KI, Mizukami Y, Okumura T. Late-onset posttransplant Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disease after cord blood transplantation for chronic active Epstein Barr virus infection; A case report Medicine (Baltimore). 2022 ; 101(12):e29055.
 5. Ishikawa Y, Yamada M, Wada N, Takahashi E, Imadome KI. Mucosal-associated invariant T cells are activated in an interleukin-18-dependent manner in Epstein-Barr virus-associated T/natural killer cell lymphoproliferative diseases. Clin Exp Immunol. 2022 ; 207(2):141-148.

6. Ohashi A, Uemura Y, Yoshimori M, Wada N, Imadome KI, Yudo K, Koyama T, Shimizu N, Nishio M, Arai A. The Plasma Level of Interleukin-1beta Can Be a Biomarker of Angiopathy in Systemic Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *Front Microbiol.* 2022 ; 13:874998.
7. Shibata S, Takiuchi Y, Kawasaki N, Okamoto Y, Inano S, Fukunaga A, Tabata S, Arai A, Imadome KI, Kitano T. NK-cell post-transplant lymphoproliferative disease successfully treated by second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic active Epstein-Barr virus infection. *Int J Hematol.* 2022 ; 115(4):595-599.
8. Nishiyori R, Caito K, Ishibashi M, Matsubara E, Okuhiro K, Takano K, Imadome KI, Takaji R, Nishino I, Nishida H, Daa T, Oki R, Shimizu F, Umeki M, Goto M, Hatano Y. A case of orofacial swelling accompanied by sarcoid-like reaction due to chronic active Epstein-Barr virus infection. *Eur J Dermatol.* 2022 Apr 1;32(2):277-278.
9. Yoshida M, Morita K, Fukushima H, Jona M, Nishikawa M, Yatomi Y, Kishino Y, Iwasaki A, Ushiku T, Imadome KI, Honda A, Maki H, Kurokawa M. Development of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder and hemophagocytic lymphohistiocytosis during long-term lenalidomide maintenance therapy in multiple myeloma. *Int J Hematol* 2022:1-5.
10. Yamada M, Fukuda A, Ogura M, Shimizu S, Uchida H, Yanagi Y, Ishikawa Y, Sakamoto S, Kasahara M, Imadome KI. Early Detection of Epstein-Barr Virus as a Risk Factor for Chronic High Epstein-Barr Viral Load Carriage at a Living-donor-dominant Pediatric Liver Transplantation Center. *Transplantation* 2022. (Epub ahead of print)
11. Otsubo R, Minamitani T, Kobiyama K, Fujita J, Ito T, Ueno S, Anzai I, Tanino H, Aoyama H, Matsuura Y, Namba K, Imadome KI, Ishii, KJ, Tsumoto K, Kamitani W, Yasui T. Human antibody recognition and neutralization mode on the NTD and RBD domains of SARS-CoV-2 spike protein. *Sci Rep* 2022, 12(1):20120.
12. Misiaki Y, Minakata D, Ibe T, Gomyo A, Yoshimura K, Kimura SI, Nakamura Y, Kawamura M, Kawamura S, Takeshita J, Yoshino N, Matsumi S, Akahoshi Y, Tamaki M, Kusuda M, Kameda K, Wada H, Kawamura K, Sato M, Terasako-Saito K, Tanihara A, Hatano K, Nakasone H, Imadome KI, Wada H, Kako S, Oshiro H, Tanaka A, Kanda Y. Chronic active Epstein-Bar virus infection complicated by pulmonary artery hypertension. *J Infect Chemother* 2022. (Epub ahead of print)

(2) 英文総説・著書

該当なし

(3) 和文総説・著書

該当なし

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

該当なし

(2) 国際学会一般演題発表

該当なし

(3) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 今留謙一.

心臓移植後のウイルス感染症に対する予防と診断および治療戦略. 第12回心臓移植治療戦略懇話会 2022.3.6 (招聘講演)

(4) 国内学会一般演題

1. 今留謙一. COVID-19 ワクチン後の発熱で診断に苦慮した慢性活動性EBウイルス感染症.

第16回日本血液学会関東甲信越地方会 2022.3.19

2. 白髪綾香, 山田全毅, 今留謙一.

小児肝移植レシピエントにおけるHHV-6血症の頻度と動態.

第125回日本小児科学会学術集会 2022.4.16 (Travelaward 発表)

3. 三浦沙也伽, 石川百合子, 今留謙一.

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) 患者由来細胞株を用いた CAEBV マウス異種移植モデルの作製. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会 2022.11.13 (口頭発表)

【その他】

[医療貢献]

今留謙一

1. 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
2. 難治性ウイルス感染症に対する解析・診断技術の提供
3. 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
4. EBV 定量検査保険収載への対応
5. SARS-CoV2 院内迅速 PCR 検査対応
6. 日和見感染症関連ウイルス多項目同時迅速診断システム (マルチ解析) 先進医療実施

[教育活動]

今留謙一

1. 横浜市立大学医学部連携大学院教授
2. 明治薬科大学令連携大学院教授
3. 東京医科歯科大学医学部非常勤講師
4. 東京医科歯科大学保健衛生学科大学院非常勤講師
5. 高知大学医学部非常勤講師
6. 帝京科学大学環境学部非常勤講師
7. 国立感染症研究所客員研究員
8. 成育医療研究センターレジデント研修受入れ
9. 横浜市立大学医学部医学科リサーチクラークシップ受入れ
10. 東京医科歯科大学大学院生受入れ
11. 帝京科学大学大学院生受入れ

[社会貢献]

今留謙一

1. 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

1. 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]

今留謙一

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
4. 2021-009 ヒト抗体単離と病原体検出技術の開発

[ガイドライン]

今留謙一, 山田全毅

1. 臓器移植関連 CMV 感染症診療ガイドライン 日本移植学会 策定中
2. 慢性活動性 EBV 感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン 日本小児感染症学会 改定中
3. 臓器移植関連 EBV 感染症診療ガイドライン 2021 年版 日本移植学会 出版