

19. 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指す。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 (13 種類：HSV-1, HSV-2, CMV, EBV, VZV, HHV-6, HHV-7, HHV-8, ADV, PVB19, JCV, BKV, HBV) の解析を通し、検体提出当日に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基づく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。2020 年から新型コロナウイルスに対するリアルタイム PCR 法を用いた新規検査法を開発し、院内迅速診断の実施を開始した。新興ウイルス検査・診断体制の構築へも即座に対応できるよう応用性の高い診断法の開発を進めている。変異ウイルスに対する検査法の検証と改良も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。また、診断法のみならず、治療薬開発も進めている。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) 新型コロナウイルスに関する研究
- 4) 川崎病における血管炎発症機構の解明研究
- 5) 成育医療研究センター病院の移植医療実施感のウイルス制御と全国の何治世ウイルス感染症中央診断実施

【研究体制】

室 長：今留謙一

研究員：石川百合子 (～2024. 3. 31)

研究補助員：和田尚美 (～2024. 3. 31)、高橋絵都子 (～2024. 3. 31)、三澤直美、伊藤恵理、吉川有希、川野布由子、樽見明美

臨床検査技師：田坂梓 (～2024. 3. 31)

研究補助者：森田繭子 (～2023. 3. 31)

大学院生：松津見和 (明治薬科大学大学院)、伊藤彩乃 (明治薬科大学大学院)

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)、亀田和明(自治医科大学血液科)

【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) の治験プロトコルの作成を行なった。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 評価期間とした。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こととした。

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完了し、現在治験で使用する薬剤製造を進めている。

(b) 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 病 (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検討した。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、CAEBV 患者由来細胞株「SNK-10」を用い、ヒト IL-2 を発現するトランスジェニック NOG マウスに移植することで、CAEBV の病態を再現する異種移植モデルマウスの作製に成功した。本モデルでは、EBV ウイルス感染細胞がマウス体内で生着および増殖し、臓器肥大や炎症性サイトカインの上

昇など、CAEBV 特有の症状を再現した。抗悪性腫瘍薬エトポシドを用いた試験を実施し、このモデルが CAEBV 治療薬の薬効評価に適していることを示した。本モデルは、従来のヒト PBMC 移植モデルと比較して移植片対宿主病 (GVHD) の影響を受けにくく、薬剤の純粋な効果を評価することが可能である。また、新規治療薬の開発や既存薬の適応拡大において重要な役割を果たすと考えられる。

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 PTLD 発症リスク因子の探索研究

EBV 感染および移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) は、小児肝移植患者における重要な罹患率および死亡率の原因であるが、生体肝移植を中心とした小児肝移植における EBV の動態、疫学、転帰に関する知見は不足している。本研究では、5827 件の EBV 負荷測定値と 394 名の移植患者の臨床データを解析した。小児肝移植後の EBV 感染の早期検出および CMV 抗体陰性ドナーの評価は、PTLD 予防のためのリスク層別化に寄与し、免疫抑制の適切な調整を可能にすることが示唆された。

(b) 小児肝移植後患者におけるペニシリン系抗生物質使用時のアンピシリン発疹リスク検討研究

小児肝移植患者では免疫抑制療法により EBV 感染が頻発するが、ペニシリン系抗生物質使用時のアンピシリン発疹リスクは未解明であった。本研究では、移植後 2 年以内にペニシリン系抗生物質を使用した 286 名の患者を解析し、EBV 陽性群と陰性群で発疹の発生率を比較した。その結果、アンピシリン発疹は確認されず、抗生物質関連発疹の発生率にも EBV 感染の有無やウイルス負荷量による差はなかった。このことから、ペニシリン系抗生物質は EBV 感染を伴う肝移植患者にも安全に使用できることが示された。

(c) 小児心臓移植後患者におけるサイトメガロウイルス (CMV) 感染の新規バイオマーカー探索研究

臓器移植治療後の免疫抑制剤下において一番懸念されるのが移植後 EBV 関連リンパ増殖性疾患と移植後 CMV 感染症である。移植成績に影響を及ぼすだけでなく、患者予後にも大きく影響するためである。心臓移植後の免疫抑制剤量は、他の臓器移植と比較して投与量が多い傾向にある。そのため CMV や EBV といった潜伏感染ウイルスの再活性化の早期発見、早期治療介入が重要になる。本研究により、CMV 感染の新規バイオマーカー (X) が発見された。CMV 感染細胞が彩活性化により増殖を開始した時点で減少を示すため、CMV 感染症重症化の予防と早期発見に有用となりうる。今後症例数を増やし知財も申請も進めていく。

3) 新型コロナウイルスに関する研究

(a) 基礎疾患のある小児 (成育医療研究センターに受診している小児) において、新型コロナウイルスワクチン後の副反応や、抗体産生の状況を、調査した報告である。基礎疾患を持つ 5~11 歳の小児に対する BNT162b2 ワクチンの研究では、安全性が確認され、副反応は軽微であった。接種後の抗体陽性率は 99.1%と高く、免疫不全患者でも良好な血清転換が認められたが、抗体価は免疫正常患者に比べて低かった。

(b) SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価に対する解熱剤使用の影響についての報告は、青年および若年成人において限られている。本研究では、多変量線形回帰分析を用いて、解熱剤使用と抗体価の関連性を検討した。その結果、解熱剤使用と抗体価の間に有意な関連性は認められなかった (回帰係数 [95%信頼区間] = -0.107 [-0.438 ~ 0.224])。これにより、解熱剤使用が抗体価に影響を及ぼさない可能性が示唆された。解熱剤が抗体価の情報に及ぼす影響について解析し、報告した。

(c) 妊婦におけるコロナウイルス感染症の特徴を流行時期により分類して調査し、報告した本研究は、日本全国の COVID-19 登録データを用いて、妊婦における SARS-CoV-2 変異株 (デルタ株およびオミクロン株) が臨床症状および転帰に与える影響を解析した後ろ向き観察研究である。2021 年 8 月 1 日から 12 月 31 日をデルタ株の流行期、2022 年 1 月 1 日から 5 月 31 日をオミクロン株の流行期と定義し、それぞれの期間に入院した症候性 COVID-19 患者 310 名 (デルタ期 111 名、オミクロン期 199 名) の臨床特徴を比較した。オミクロン期では鼻水や咽頭痛が多く認められた一方で、疲労感、味覚障害、嗅覚障害はデルタ期より少なかった。多変量ロジスティック回帰分析により、妊娠後期の発症 (OR: 2.08 [1.24-3.71]) およびデルタ期の発症 (OR: 2.25 [1.08-4.90]) が中等症から重症への進展と独立して関連する一方、SARS-CoV-2 ワクチンを 2 回接種している場合、重症化リスクが低下することが示された (OR: 0.34 [0.13-0.84])。

4) 川崎病に関する研究

川崎病患者において最近の抗生物質使用が冠動脈病変 (CAL) の発生に与える影響を調査したものである。2017 年から 2018 年に実施された第 25 回全国疫学調査のデータを基に、初診 1 週間以内の抗生物質使用状況と CAL 発生率を比較した。28,265 人の川崎病患者のうち

45.7%が抗生物質を使用しており、抗生物質使用患者では非使用患者に比べて CAL の発生頻度が高いことが確認された。さらに、傾向スコアマッチングを用いた詳細な解析では、抗生物質使用は急性期および後遺症期における CAL 発生と有意に関連していることが示された。この関連は、抗生物質が腸内細菌叢に影響を与え、有益な細菌を減少させることによって冠動脈の健康に影響を及ぼす可能性が考えられる。

5) ウイルス検査・診断とデータ集積及びデータによるウイルス感染症治療ガイドラインの作成

病院 高度感染症診断部と連携し、ウイルス感染症が疑われる小児と妊婦に対しウイルス迅速診断を実施している。年間 3,000 件以上のウイルス迅速診断を実施している。また、全国の難治性ウイルス感染症に対する中央診断を実施している。その結果はガイドラインや政策提言に利用され診断・治療方針決定の一助となっている。

【令和 5 年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Matsukawa Y, Isshiki K, Osumi T, Fujiyama S, Fukushima H, Uchiyama T, Yamada M, Deguchi T, Imadome KI, Matsumoto K, Tomizawa D, Takada H, Onodera M, Kato M. Successful hematopoietic stem cell transplantation with reduced dose of busulfan for Omenn syndrome. *Blood Cell Ther* 2022;5(3):75-78
2. Misaki 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. *Infect Chemother* 2023; 29(2):212-218
3. Tanaka A, Kawaguchi T, Imadome KI, Hara S: [Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination]. *Rinsho Ketsueki* 2023;64(4):277-282
4. Kameda K, Yanagiya R, Miyatake Y, Carreras J, Higuchi H, Murayama H, Ishida T, Ito A, Iida S, Fukuhara N, Harigae H, Fujioka Y, Takahashi N, Wada H, Ishida F, Nakazawa H, Ishihara R, Murakami Y, Tagawa H, Matsuura T, Nakagawa S, Iwabuchi S, Hashimoto S, Imadome KI, Nakamura N, Ishizawa K, Kanda Y, Ando K, Kotani A. Hepatic niche leads to aggressive natural killer cell leukemia proliferation through transferrin-transferrin receptor 1 axis. *Blood*. 2023; 142(4):352-364
5. Funaki T, Yamada M, Ide K, Ito R, Shoji K, Ogimi C, Imadome KI, Kasahara M: Etiology of Severe Acute Hepatitis in a Pediatric Transplant Center in Japan. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2023; 12(4):248-251
6. 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* 2023; 117(5):769-773
7. 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* 2023; 107(6):1322-1329
8. Miyoshi Y, Kise T, Morita K, Okada H, Imadome KI, Tsuchida N, Maeda A, Uchiyama Y, Kirino Y, Matsumoto N, Yokogawa, N. Long-term remission of VEXAS syndrome achieved by a single course of CHOP therapy. A case report. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2023;29(8(1):199-204
9. Konishi S, Ono R, Tanaka M, Imadome KI, Nakazawa Y, Kanegane H, Hasegawa D. Cytokine-based disease monitoring in refractory HLH with primary EBV infection. *Pediatr Int* 2023; 65(1):e15590
10. Tokuda Y, Yamada M, Fukuda A, Shoji K, Sakamoto S, Uchida H, Ishiguro A, Imadome KI, Kasahara M. No Additional Risk of Ampicillin Rash Among Pediatric Liver Transplant Recipients With Concurrent Epstein-Barr Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2023; 42(12):1063-1066

11. Kawada JI, Ito Y, Ohshima K, Yamada M, Kataoka S, Muramatsu H, Sawada A, Wada T, Imadome KI, Arai A, Iwatsuki K, Ohga, S, Kimura, H. Updated guidelines for chronic active Epstein-Barr virus disease. Int J Hematol 2023;118(5):568-576

(2) 英文総説・著書
該当なし

(3) 和文総説・著書

1. 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 日本小児皮膚科学会雑誌 2023;42(1):3-8
2. 田中茜, 川口岳晴, 今留謙一, 原暁. BNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチン接種後に発症したEBウイルス関連リンパ増殖性疾患. 臨床血液 2023; 64(4):277-282
3. 佐藤千明, 中井雄大, 犬塚亮, 柴田英介, 渡谷岳行, 今留謙一, 加藤元博, 阿部修【胸部の最新画像情報 2023】 22q11.2欠失症候群を背景とした慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染症に両肺の多発結節を認めた1例 臨床放射線 2023;68(1):27-32

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

1. 「EBV 関連疾患の病態と検査・解析および治療戦略」
関西医科大学教育セミナー2023 2023.11.29 (大阪 招聘講演)

(2) 国際学会一般演題発表

1. Tokuda Y, Yamamada M, Fukuda A, Shoji K, Sakamoto S, Ishiguro A, Imadome KI, Kasahara M. Ampicillin rash does not occur among pediatric liver transplant recipients even in the presence of EBV DNAemia. IPTA 2023/12th Congress of the International Pediatric Transplant Association, Hyatt Regency Austin, Austin TX, United States 2023.3.25 (ポスター)
2. Sakamoto K, Yamamada M, Shiraga A, Tokuda Y, Fukuda A, Sakamoto S, Imadome KI, Kasahara M. Epidemiology and Clinical Impact of HHV-6 DNAemia after pediatric liver transplantation. IPTA 2023/12th Congress of the International Pediatric Transplant Association, Hyatt Regency Austin, Austin TX, United States 2023.3.28 (口頭)

(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

2. 「EBV 関連疾患の病態と検査・解析および治療戦略」
関西医科大学教育セミナー2023 2023.11.29 (大阪 招聘講演)

(4) 国内学会一般演題

1. Tsushima T, Masuda S, Yoda N, Kainuma S, Tanaka A, Tanaka K, Isogai S, Shimoji S, Kimura K, Arai H, Utsu Y, Imadome KI, Aotsuka N. Epstein-Barr virus viral load status with 122 recipients of allogeneic stem cell transplantation. 45th JSCT Annual Meeting(JSTCT2023) Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy, Nagoya Congress Center 2023.2.10 (口頭)
2. 竹ノ内里早, 大橋 彩香, 住谷卓, 吉森真由美, 西尾美和子, 清水則夫, 今留謙一. 慢性活動性EBウイルス病に対するBCL2阻害剤の効果の検討. 第31回EBV感染症研究会 福岡 2023.3.19 (WEB配信)
3. 郭昇煥, 絹巻暁子, 田中裕之, 梶保祐子, 高橋千恵, 神田祥一郎, 今留謙一, 加藤元博. Epstein-Barrウイルス感染細胞の同定検査によって早期診断に至った一例. 第126回日本小児科学会 東京 2023.4.14 (口頭)
4. 鈴木詩乃. Flow-FISHによる定量的ウイルス感染細胞診断法の開発. 第31回日本医学学会総会 東京 2023.4.21 (ポスター)
5. 大坪亮太, 今留謙一, 足立淳, 朝長毅, 安居輝人. EBV 伝染性単核球症バイオマーカーの包括的リキッドバイオプシープロトコル解析. 第36回ヘルペスウイルス研究会 松山 2023.7.7 (口頭)
6. 今留謙一. 一般口演「ヘルペスウイルス 3」. 第70回日本ウイルス学会学術集会 仙台 2023.9.27 (口頭・座長)

7. 大島久美, 佐野文明, 大橋彩香, 宮部斉重, 伏屋愛加, 鈴木 黎, 上村悠, 辻村浩司, 清水則夫, 今留謙一, 新井文子. 慢性活動性 EB ウイルス病に対するアテムツズマブの有効性の検証. 第 85 回日本血液学会学術集会 東京 2023.10.15 (口頭)

【研究費】

公的研究費 (研究代表者)

〔文部省科学研究費〕

1. 今留謙一 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C) (一般) 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) 1,040 千円; 間接経費含む (研究班全体) (2024 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 (2023 年度)
2. 2024E-3 今留謙一 研究課題名「成育医療関連ウイルスの感染制御体制の構築と実践～遺伝子・細胞治療後および周産期・出産後のウイルス再活性制御プログラムの構築～」(2024 年度) 48,987 千円; 研究班全体 (2024 年度)

公的研究費 (研究分担者)

〔文部省科学研究費〕

1. 今留謙一 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C) (一般) 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」(2022 年度～2024 年度) 研究代表者: 加藤格 (京都大学) 130 千円; 間接経費含む (2024 年度)
2. 今留謙一 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (B) (一般) 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」(2022 年度～2024 年度) 研究代表者: 大賀正一 (九州大学) 520 千円; 間接経費含む (2024 年度)

〔厚労省科学研究費〕

1. 今留謙一 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 研究課題名「慢性活動性 EBV 病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立」(2022 年度～2023 年度) 研究代表者: 大賀正一 (九州大学) 175 千円; 間接経費含む (2023 年度)
2. 今留謙一 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 研究課題名「慢性活動性 EB ウイルス病と類縁疾患のレジストリ・バイオバンク運用体制の拡充と診療連携基盤の確立」(2024 年度～2026 年度) 研究代表者: 新井文子 (聖マリアンナ医科大学) 150 千円; 間接経費含む (2024 年度)

〔成育医療研究開発費〕

1. 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 (2023 年度)
2. 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) 800 千円 (2023 年度)
3. 今留謙一 2022B-5 井口晶裕 研究課題名「 $\alpha\beta$ T 細胞および B 細胞除去による造血細胞移植法の開発」(2022 年度～2024 年度) 1,200 千円 (2023 年度)
4. 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) 400 千円 (2024 年度)
5. 今留謙一 2023B-17 内山徹 研究課題名「Ex vivo 遺伝子治療における高精度のゲノム解析による安全性と有効性の評価方法の確立」(2023 年度～2025 年度)

400 千円（2024 年度）

6. 今留 謙一 2024B-12 山口晃史 研究課題名「妊娠中の潜在性ウイルス再活性化と新生児への影響に関する研究開発」（2024 年度～2026 年度）

0 円（2024 年度）

7. 今留 謙一 2024B-15 坂口大俊 研究課題名「非悪性疾患の小児患者に対する造血細胞移植の成績向上に資するエビデンスの構築」（2024 年度～2026 年度）

600 千円（2024 年度）

私的研究費（研究代表者）

1. 今留 謙一 第一三共株式会社 奨学寄付金 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～2023 年度）

500 千円；総額

私的研究費（研究分担者）

1. 今留 謙一 三島海雲記念財団 奨学寄付金 研究課題名「食を支える歯を歯周病から守るー迅速病原体唾液検査法の確立と新規予防法の開発」（2024 年度）研究代表者：日本大学 今井健一

1,000 千円；（2024 年度）

【その他】

〔教育活動〕

今留 謙一

1. 横浜市立大学連携大学院教授
2. 明治薬科大学連携大学院教授
3. 日本大学医学部客員教授
4. 東京医科歯科大学医学部非常勤講師
5. 東京医科歯科大学保健衛生学科大学院非常勤講師
6. 帝京科学大学環境学部非常勤講師

〔社会貢献〕

今留 謙一

1. 慢性活動性 EB ウイルス病患者交流会委員
2. Pediatrics International など国際誌の査読 18 回

〔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. 日和見感染症関連ウイルス先進医療実施

〔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

〔政策提言・ガイドライン等〕

今留 謙一

1. 「慢性活動性 EB ウイルス病および類縁疾患診療ガイドライン 2023」日本小児感染症学会 統括委員 診断と治療社
2. 「小児臨床検査ガイド」（第 3 版）策定委員 文光堂

【令和6年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Fujimori K, Gocho Y, Uchiyama T, Sakaguchi H, Deguchi T, Tomizawa D, Imadome KI, Matsumoto K, Onodera M, Iguchi A HLA-haploidentical T-cell receptor $\alpha\beta$ T/B-cell-depleted stem cell transplantation for Fanconi anemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2024;71: S28-S28
2. Inaba Y, Miyazono A, Imadome KI, Aratake S, Okamoto Y. A successful treatment for chronic active Epstein-Barr virus disease with Nephrotic Syndrome. *CEN Case Rep*. 2024, 13(3): 145-148
3. Tomomasa D, Tanita K, Hiruma Y, Hoshino A, Kudo K, Azumi S, Shiota M, Yamaoka M, Eguchi K, Ishimura M, Tanaka Y, Iwatsuki K, Okuno K, Hama A, Sakamoto KI, Taga T, Goto K, Ota H, Ichiki A, Kanda K, Miyamura T, Endo S, Ohnishi H, Sasahara Y, Arai A, Fornier BC, Imadome KI, Morio T, Latour S, Kanegane H. Highly sensitive detection of Epstein-Barr virus-infected cells by EBER flow FISH. *Int J Hematol*. 2024;120(2):241-251
4. Ikenobe N, Fujimori K, Gocho Y, Myojin S, Yamada M, Imadome KI, Miyasaka M, Miyazaki O, Yoneda A, Matsumoto S, Nakagawa S, Deguchi T, Iguchi A, Tomizawa D, Ogimi C, Matsumoto K, Sakaguchi H. Successful management with urgent haploidentical-peripheral blood stem cell transplantation for a patient with severe aplastic anaemia who developed disseminated fungal infection following immunosuppressive therapy. *eJhaem*. 2024;1-4
5. Ansai H, Yamada M, Masuda H, Imadome KI, Yashiro M, Noval Rivas M, Arditi M, Nakamura Y, Abe J. Association of recent antibiotic exposure and coronary artery lesions in Kawasaki disease: nationwide study. *Front Pediatr*. 2024; 12

(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

1. 今留謙一. 小児領域における EBV 関連疾患と PTLD への診断および治療戦略 教育講演 第45回日本小児腎不全学会学術集会 東京 2024.12.5 (口頭)

(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. 難治性 EB ウイルス関連疾患の診断に必要な検査と疾患レジストリについて. シンポジウム 第127回日本小児科学会学術集会 福岡 2024.2.1 (口頭)
2. 今留謙一. 「小児領域における EBV 関連疾患と PTLD への診断および治療戦略」 日本小児腎不全学会 2024.12.5 (東京 招聘講演)

(4) 国内学会一般演題

1. 伏屋愛加, 西尾美和子, 山本正英, 森毅彦, 平川晃弘, 佐々木誠治, 北林亮, 小池竜司, 今留謙一, 大賀正一, 新井文子. 全身性慢性活動性 EB ウイルス病、成人例の臨床像と予後因子の解明 ～レジストリデータを用いた後方視的解析～ 第37回ヘルペスウイルス研究会 東京 2024.6.14 (口頭)
2. 加覧 浩太郎, 江頭文, 小森友紀子, 山口順子, 佐々木奈々, 上辻由里, 小林裕, 魚嶋伸彦, 今留謙一. VP-16 が奏効した EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症の1例. 第120回近畿血液学地方会 大阪 2024.6.8 (口頭)

【その他】

[教育活動]

今留謙一

1. 横浜市立大学連携大学院教授
2. 明治薬科大学連携大学院教授

3. 日本大学医学部客員教
4. 東京医科歯科大学医学部非常勤講師
5. 東京医科歯科大学保健衛生学科大学院非常勤講師
6. 帝京科学大学環境学部非常勤講師

〔社会貢献〕

今留謙一

1. 慢性活動性 EB ウイルス病患者交流会委員
2. Pediatrics International など国際誌の査読 18 回

〔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日和見感染症関連ウイルス先進医療実施

〔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〕

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