

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) 感染症と川崎病である。

EBV は成育医療において移植後の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ったが、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おり、日和見感染症対策は重要課題となっている。また、EBV は一生の間に大多数の人が感染する遍在ウイルスであるが、我が国では EBV 初感染年齢が上昇しつつある。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。当研究室では、PTLD や難治性疾患である慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV) などの 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ている。さらに、医療・社会への貢献として 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。

川崎病研究におい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。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。そのため、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モデルマウスをヒト化マウスを用いて作製し病態発現解析を行っている。

【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) 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および難治性 EBV 関連疾患に対する中央診断

【研究プロジェクト】

室長：今留謙一

研究員：石川百合子

大学院生：西谷友里（北里大学）、古田頌子（帝京科学大学）

学部卒業研究生：大澤真央（帝京科学大学）、田邑仁美（帝京科学大学）

リサーチクラークシップ：清水咲耶（横浜市立大学）、山田裕己（横浜市立大学）、松崎綾音（横浜市立大学）

共同研究員：山田全毅、阿部淳、竹内結花、伊藤玲子、益田博司、志村まり、松永章弘、坂本淳、岩切大

事務：森田繭子

【国際共同研究】

1. 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、大隅朋生医員、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
4. 東京医科歯科大学小児科：森尾友宏教授、金兼弘和教授
5. 東京医科歯科大学先端血液検査学：新井文子准教授
6. 東海大学総合医学研究所：幸谷愛教授
7. 国立循環器病研究センター病院：福嶋教偉部長
8. 九州大学小児科：大賀正一教授
9. 横浜市立大学小児科：伊藤秀一教授
10. 国際医療福祉大学保健医療学：竹内啓晃教授
11. 熊本大学エイズ学研究センター：岡田誠治教授
12. 東北大学災害科学国際研究所：児玉栄一教授
13. 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の開発
新規治療薬 S-FMAU の前臨床 POC 取得

a) 高用量投与による治療効果と副作用の検討

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) の治療効果と副作用について CAEBV モデルマウス (ヒト化モデルマウス) を用いて検討した。これまで検討してきた最高用量 80mg/kg/day よりもさらに高用量である 200mg/kg/day を設定し、200mg/kg/day、80mg/kg/day、PBS の 5 日間反復投与における効果と副作用について、各群 20 匹で検討した。200mg/kg/day 群の末梢血中 EBV-DNA 量は、これまでの最高用量であった 80mg/kg/day 群と比較して平均 10 倍以上のウイルス量減少が認められた。CAEBV が原因と考えられる死亡個体は 200mg/kg/day 群で 2/20 匹、80mg/kg/day 群で 1/20 匹、コントロール (PBS) 群で 16/20 匹であった。200mg/kg/day 投与群における副作用について、マウス解剖時の腎臓、肝臓の肉眼的所見および病理組織像、マウスの一般状態に異常は認められなかった。これにより、S-FMAU 高用量投与による有効性と安全性がヒト化疾患モデルマウスにおいて示された。

b) 2 クール投与による治療効果の検討

CAEBV-NK モデルマウスにおいて、S-FMAU 80mg/kg/day 5 日間反復投与 (1 クール) を 2 クール行った場合の治療効果を検討した。2 クール目の投与は 1 クール終了後から 25 日目に開始した。1 クール群、2 クール群、コントロール (PBS) 群の 3 群、各 10 匹で検討した。2 クール群の 3/10 匹で、1 クール群よりも末梢血中 EBV-DNA 量の減少がみられた。CAEBV が原因と考えられる死亡個体は、2 クール群で 1/10 匹、1 クール群で 3/10 匹、コントロール (PBS) 群で 9/10 匹であった。

通常の抗がん剤と同様に 2 クール投与を行った結果、1 クール投与よりも末梢血内及び臓器内における感染細胞の減少が大きいことが示された。これにより、2 クール投与の投与量・投与期間・投与回数も含めて検討することが必要であることが明らかとなった。現在引き続き、NK 細胞感染モデルの他に CD4⁺T 細胞感染モデル、CD8⁺T 細胞感染モデルでの検討を進めている。

2) in vivo における EBV 感染細胞の動態解析研究

移植によってドナーの EBV 感染細胞がレシピエント体内に移入した場合、感染細胞がレシピエント体内でどのように伝播し、どこで増殖するかを調べるために、ヒト化マウスを用いて検討した。EBV 感染細胞 (LCL) に蛍光タンパク iRFP 遺伝子を導入した LCL-iRFP をマウスに移植することで、イメージングアナライザーによる感染細胞の *in vivo* 可視化追跡が可能になる。そこで、LCL-iRFP 細胞をヒト化マウスの肝臓内に移植し、マウス生体内での感染細胞の動向をイメージングアナライザーでモニタリングした。これまでの結果から 1×10^6 細胞を移植したとき、感染細胞は 24 時間以内に全身に行き渡り、3 - 5 日で徐々に腹部へ集積していくことが明らかとなった。そこで次に、 1×10^5 細胞を移植したところ、移植当初はアナライザーでは検出できなかったが、移植後 5 日目で細胞移植した肝臓で検出されるようになり、それに伴いマウス血漿成分中で EBV-DNA が検出され始めた。移植後 10 日目には肝臓全体が蛍光を発し、マウス末梢血中では血球・血漿の両方から EBV-DNA が検出された。この結果から、移植臓器片と共に EBV 感染細胞がドナーからレ

シピエントに移行し、まず移植臓器内で感染細胞が増えた後、末梢血中に感染細胞が供給・伝播する可能性が示唆された。現在、感染細胞が少数の場合の動向を調べるために、移植細胞数の増減を調整しながら解析を進めている。

3) EBV-T/NK 感染細胞株の樹立と培地の検討

EBV-T/NK 細胞リンパ増殖性疾患は希少疾患であるため、未だ不明である T 細胞および NK 細胞への EBV 感染機構や病態発症機構の解明には感染細胞株の存在が不可欠である。感染細胞株による *in vitro* 実験を可能にするためには、感染 CD4⁺T 細胞株、感染 CD8⁺T 細胞、感染 $\gamma\delta$ -T 細胞株、感染 NK 細胞株の全てにおいて、それぞれ 10 株以上が必要である。これまでに CD4⁺T 細胞株：3 株、CD8⁺T 細胞株：2 株、 $\gamma\delta$ -T 細胞株：1 株、NK 細胞株：6 株を樹立し研究応用を可能にした。また、従来の方法では感染細胞樹立と培養にヒト血清が必要であったが、ヒト血清なしで培養できる培地の開発を進めている。現在のところ樹立完了後直ちに新規の血清不含培地に切り換えることで血清なしで培養可能な細胞株樹立に 4 株成功している。

4) EBV -LPD 関連疾患病態悪化予測マーカーの開発

CAEBV 患者の病態悪化に伴い 6 例中 5 例の患者血清中で soluble CD40 と soluble CD154(CD40L) の上昇がみられた。一方、病態安定期の CAEBV 患者では 12 例中 11 例でこれら分子の上昇は一度も認められなかった。上昇がみられた 1 例に関しては蚊刺過敏症の既往があり、蚊に刺された直後の検体であった。よって、soluble CD40 と soluble CD154(CD40L) の上昇は感染細胞の活性化に伴うことが予想される。現在、症例数を増やし検討を継続中である。また、CAEBV モデルマウスでも検討しており、モデルマウス 10 匹全頭で病態悪化時に soluble CD40 と soluble CD154(CD40L) の上昇がみられた。現在、B 細胞感染モデルにおいても同様の検討を進めている。

5) CAEBV における治療標的分子の探索研究

東京医科歯科大学（新井文子准教授）との共同研究により、CAEBV 患者の細胞および細胞株を用いて、EBV 感染した T 細胞および NK 細胞で STAT3 の恒常的活性化を認めることを見出した。STAT3 は遺伝子異常によって恒常的に活性化することが一部の腫瘍細胞で報告されているが、解析した CAEBV 患者の EBV 感染細胞では STAT3 遺伝子異常は認められなかった。

STAT3 はチロシンキナーゼ JAK の作用によって活性化することが知られている。EBV 感染 T 細胞および NK 細胞に JAK 阻害剤を加えたところ、STAT3 活性化が抑制され、細胞増殖と炎症性サイトカイン産生の抑制、さらに細胞死し易いことが認められた。現在、医師主導治験として CAEBV に対する JAK 阻害剤（ルキシソリチニブ）の単剤療法の有効性、安全性に関する第 II 相試験を進めている。

6) EBV 関連 B 細胞腫瘍発症機構の解明研究

東海大学（幸谷愛教授）との共同研究により EBV 関連 B リンパ腫発症機構の一端が明らかとなった。ヒト化マウスに 2 種類の EBV 産生株 (Akata と B95-8) から産生された EBV を感染させたところ、Akata-EBV 感染マウスは感染後、約 12 週で全個体が死亡したのに対して、B95-8-EBV 感染

マウスは約 80%が生存した。これらのマウスの腫瘍組織像を観察したところ、腫瘍細胞のみならず、マクロファージの浸潤にも違いが認められた。このリンパ腫形成能の違いについて、リンパ腫細胞から分泌される細胞外小胞の一種であるエクソソームに着目した。近年、多くの研究グループから、腫瘍由来のエクソソームが腫瘍の悪性化や転移を促進することが報告されている。試験管内で Akata 由来 EBV 感染により腫瘍化させた B 細胞の培養上清から、超遠心法によりエクソソームを分離し、ほとんどリンパ腫形成が認められなかった B95-8 感染マウスへ投与したところ、腫瘍細胞の浸潤が増加し、それに伴い生存率の著しい低下が認められた。この時、同様にマクロファージの浸潤も増加しており、腫瘍悪性化との関連が示唆された。そこで、クロドロネートリポソーム処理によりマクロファージを特異的に除去すると、腫瘍の消退が認められたことから、マクロファージがリンパ腫生存に必要な炎症性ニッチとして機能することが明らかとなった。

7) 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および治療評価プラットフォームの開発研究

難治性ウイルス感染症に対する免疫細胞療法の開発を目指し、(1) 個々の患者に特化した目的のウイルスに対する特異的細胞傷害性 T 細胞 (抗ウイルス-CTL) をフラスコ内で大量作製するシステム構築 (2) 作製した抗ウイルス-CTL の効果評価システム構築 (3) 製品管理システム構築 (バリデーション構築) を進めている。目的のウイルス遺伝子に対する抗原高発現組み換えウイルスの作製については、CMV, EBV 遺伝子を 293 細胞に導入し、CMV, EBV 抗原遺伝子導入ウイルス産生細胞を作製した。続いて更に感染力の高いウイルス抗原レトロウイルス (Vag) を作製するために、パッケージング細胞に Vag を感染させ、現在スクリーニングにより高ウイルス産生株の選別を進めている。実用化の際のがん化リスクをさらに減少させるため、レトロウイルスに代わりセンダイウイルスでの作製も進めている。

8) ヒト化マウスを用いた川崎病病態発現モデルの作製と血管炎発症原因因子の探索

ヒト化マウスを作製し、*C. albicans* NBRC 1385 の培養上清から可溶性多糖画分 (*C. albicans* water soluble fraction: CAWS) を回収し、マウスへ腹腔内投与することで大動脈起始部および冠状動脈に血管炎を誘導する。ヒト化マウスを用いた血管炎発症モデルは完成し、ヒト化モデルマウスと実際の患者検体におけるサイトカイン・ケモカインの網羅的解析と組織解析により血管炎発症メカニズムの解析を進めた。大動脈起始部および冠状動脈に血管炎を形成したヒト化モデルマウスでは炎症性サイトカインであるヒト TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-8, MCP-1 の異常産生と炎症反応に寄与するヒト IL-17 などの上昇が見られた。また、これらのサイトカイン・ケモカインの異常産生は川崎病急性期患児でも認められる。ヒト化マウスを用いる利点としてヒト血液製剤およびヒト薬剤が使用でき、ヒトへの応用・実用化がスピーディーであることが挙げられる。

現在、川崎病患児に対し使用される IVIG 療法 (大量ガンマグロブリン製剤投与) によるヒト TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-8, MCP-1, IL-17 産生への影響についてヒト化マウスモデルで検討を進め

ている。さらに、抗ヒト IL-6 受容体抗体(トシリズマブ)の病態改善評価実験を進めている。

9) EBV 関連リンパ増殖性疾患における診断・治療への支援、診断・治療ガイドラインの作成、および患者レジストリの構築

EBV 定量解析の保険適用を目指し、2013 年より高度先進医療研究室は当センター病院・高度感染症診断部と連携して高度先進医療である EBV 迅速診断を実践してきた。2018 年より EBV 定量解析が保険適用となり当初の目標の一部は達成された。

EBV 関連リンパ増殖性疾患の診断・治療への支援については、当センターにおける骨髄移植・肝移植の全症例(レシピエント、ドナー) において、PTLD 発症予防を目的とした EBV 感染細胞動態のモニタリングを行った。移植患児においては毎週 1 回の EBV-DNA 定量解析とフローサイトメトリー(FCM)による細胞表面抗原マーカー解析によって、末梢血中の EBV の量的検討と EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞 (EBV-CTL) 誘導の検討を行い、情報提供することで早期発見・早期治療介入を可能にした。

同時に移植後モニタリングに対する基準データの集積を行い、効果的な EBV 管理プログラムの構築を進めている。EBV 管理プログラムでは、移植患者末梢血 EBV-DNA 量モニタリングと FCM 解析を組み合わせ、感染細胞の量と動態を正確に把握することで治療評価する。また、このプログラムでは免疫抑制剤減量による EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞の誘導の有無を簡便に調べることができる。今後、移植医療を多く実施する他施設においても、EBV 管理プログラムに基づいて骨髄移植・肝移植後の EBV 関連感染症の管理を徹底することによって、移植治療成績向上と PTLD 予防の均てん化が実現し、当センターと同様の成果が期待できる。そのためのプログラム実用化を目指し、小児骨髄移植および臓器移植毎(小児肝移植・小児腎移植・心移植・肺移植)にアルゴリズムの作成と患者レジストリの構築を進めている。

平成 29～30 年のウイルス解析数は、平成 29 年 1 月～12 月で 7,163 件、平成 30 年 1 月～12 月で 10,226 件であった。平成 30 年 1 月から国内・海外で心臓移植を行った全ての患者(小児・成人)の日和見感染症関連ウイルス解析を開始し、心移植後のウイルス感染症制御プログラムの作成を進めている。

CAEBV、EBV 関連血球貪食リンパ組織球症(EBV-HLH)の診断支援については、全国の医療機関からの感染細胞同定などの解析依頼患者数は 102 例、のべ検体数は 336 検体であった。そのうち CAEBV と確定診断された症例は 32 例、EBV-HLH と確定診断された症例は 54 例であった。

【医療・社会貢献】

- 1) 難治性ウイルス感染症に対する解析・診断技術の提供
- 2) 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
- 3) CAEBV 患者会運営
- 4) EBV 定量解析保険収載への対応

【平成 29 年研究業績】

〔英文原著〕

1. FDG-PET/CT findings of chronic active Epstein-Barr virus infection.
Toriihara A., Arai A., Nakadate M., Yamamoto K., Imadome K., Miura O., Tateishi U.
Leuk Lymphoma. 2017 Oct 12:1-4.
2. Correction: EBV induces persistent NF- κ B activation and contributes to survival of EBV-positive neoplastic T- or NK-cells.
Imadome K.*, Takada H*, Shibayama H., Yoshimori M., Wang L., Saitoh Y., Uota S., Yamaoka S., Koyama T., Shimizu N., Yamamoto K., Fujiwara S., Miura O., Arai A. (* *contributed equally to this work*)
PLoS One. 2017 Aug 1;12(8):e0182682.
3. Development of Extranodal NK/T-cell Lymphoma Nasal Type in Cerebrum following Epstein-Barr Virus-positive Uveitis.
Imai A., Takase H., Imadome K., Matsuda G., Ohnishi I., Yamamoto K., Kudo T., Tanaka Y., Maehara T., Miura O., Arai A.
Intern Med. 2017 Jun;56(11):1409-1414.
4. A Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK) inhibitor, Y-27632, enhances adhesion, viability and differentiation of human term placenta-derived trophoblasts in vitro.
Motomura K., Okada N., Morita H., Hara M., Tamari M., Orimo K., Matsuda G., Imadome K., Matsuda A., Nagamatsu T., Fujieda M., Sago H., Saito H., Matsumoto K.
PLoS One. 2017 May 19;12(5):e0177994.
5. An Epstein-Barr virus susceptible immature T-cell line, WILL4, established from a patient with T-lymphoblastic lymphoma bearing CD21 and a clonal EBV genome.
Hosoi H., Imadome K., Tamura S., Kuriyama K., Murata S., Yamashita Y., Mushino T., Oiwa T., Kobata H., Nishikawa A., Nakakuma H., Hanaoka N., Isobe Y., Ohshima K., Sonoki T.
Leuk Res. 2017 Apr;55:1-5.
6. Achievement of disease control with donor-derived EB virus-specific cytotoxic T cells after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for aggressive NK-cell leukemia.
Haji S., Shiratsuchi M., Matsushima T., Takamatsu A., Tsuda M., Tsukamoto Y., Tanaka E., Ohno H., Fujioka E., Ishikawa Y., Imadome K., Ogawa Y.

Int J Hematol. 2017 Apr;105(4):540-544.

7. Clinically Mild Encephalitis/Encephalopathy With a Reversible Splenic Lesion Accompanied by Epstein-Barr Virus Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Case Report and Review of the Literature.
Yamaguchi H., Ishida T., Yokoi T., Tanaka T., Maruyama A., Nagase H., Hasegawa D., Imadome K., Takeda H., Kosaka Y., Uetani Y.
J Pediatr Hematol Oncol. 2017 Mar;39(2):e92-e96.
8. Generation and analysis of humanized mouse model of EBV infection.
Imadome K., Fujiwara S.
Methods Mol Biol. 2017; 1532:241-254
9. Transmission of chromosomally integrated humanherpesvirus 6 via cord blood transplantation.
Yamada Y., Osumi T., Imadome K., Takahashi E., Ohye T., Yoshikawa T., Tomizawa D., Kato M., Matsumoto K.
Transpl Infect Dis. 2017 Feb;19(1):1-4

[英文総説・著書]

1. Epstein-Barr Virus Methods and Protocols
Ken-Ichi Imadome & Shigeyoshi Fujiwara
Springer Protocols 2017, Methods in Molecular Biology 1532 [Humana Press]
Janos Minarovits, Hans Helmut Niller *Editors*

[和文]

1. Cerebrospinal fluid findings in chronic active Epstein-Barr virus infection with central nervous system involvement.
Yoshimori M., Imadome K., Tomii S., Yamamoto K., Miura O., Arai A.
Rinsho Ketsueki. 2018;59(4):367-372. Doi: 10.11406/rinsketsu.59.367.
2. Transient detection of lupus anticoagulant in acute phase of Kawasaki disease
Nariai R., Kobayashi T., Masuda H., Ono H., Imadome K., Kubota M., Ito S., Ishiguro A.
Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2017;40(6):456-459.
3. Effective therapy with infliximab for clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion in an infant with Kawasaki disease.

Kurokawa Y., Masuda H., Kobayashi T., Ono H., Kato H., Imadome K., Abe J., Abe Y., Ito S., Ishiguro A.

Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2017;40(3):190-195.

4. Inflammatory cytokine production in chronic active Epstein-Barr virus infection.
Onozawa E., Shibayama H., Imadome K., Tsuzura A., Koyama T., Miura O., Arai A.
Rinsho Ketsueki. 2017;58(3):189-196.
5. Virus-specific cytotoxic T cells in chronic active Epstein-Barr virus infection.
Shibayama H., Imadome K., Onozawa E., Tsuzura A., Miura O., Koyama T., Arai A.
Rinsho Ketsueki. 2017;58(6):583-588.
6. 大量ガンマグロブリン療法不応の川崎病に対するインフリキシマブ療法 : A single-institute study
益田博司、小野博、阿部淳、小穴慎二、土田尚、小林徹、石黒精、今留謙一、伊藤秀一、賀藤均
日本小児循環器学会雑誌 33(1): 43-49, 2017
7. インフルキシマブが著効した可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳症・脳症を合併した川崎病の幼児
黒川愛恵, 益田博司, 小林徹, 小野博, 賀藤均, 今留謙一, 阿部淳, 阿部裕一, 伊藤秀一, 石黒精
日本臨床免疫学会誌 40(3): 190-195, 2017

【学会発表】

[招待講演・特別講演・シンポジウム]

1. 「EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖症の病態把握と診断および治療戦略」
第 2 回血液疾患研究会」2017. 1. 27 (和歌山 招聘講演)
2. 「EBV 関連小児がんの病態把握と診断・解析」
小児がん懇話会 2017. 4. 21 (大阪 招聘講演)
3. 「日和見感染症関連ウイルスと移植後リンパ増殖症の診断と治療」
第 3 回日本移植学会オータムセミナー 2017. 9. 10 (旭川 招聘講演)
4. 「新規治療薬開発におけるヒト化マウスの応用」
第 142 回小児血液腫瘍免疫懇話会 2017. 11. 17 (東京 招聘講演)

[国内一般演題発表]

16 演題 (省略)

【研究費】

公的研究費

1. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) (分担) 今留謙一 (直接経費 150 千円、間接経費 45 千円) 「EBV 陽性 T/NK 細胞リンパ腫における APOBEC の機能」
2. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) (分担) 今留謙一 (直接経費 780 千円、間接経費 234 千円) 「重症心不全 (小児・成人共) の治療体系確立のための臨床研究」
3. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) (分担) 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」
4. 厚生労働省科学研究委託業務 難治性疾患等政策研究事業 (分担) 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」
5. 循環器病研究開発費 (分担) 今留謙一 (直接経費 500 千円、間接経費 150 千円) 「重症心不全 (小児・成人共) の治療体系確立のための臨床研究」
6. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 (分担) 今留謙一 (直接経費 3,500 千円) 「慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患に対する革新的治療薬を実現するための統合的研究体制の構築」
7. 日本医療研究開発機構 エイズ対策実用化研究事業 (分担) 今留謙一 (直接経費 650 千円、間接経費 195 千円) 「日本人に最適化されたエイズ関連悪性リンパ腫の包括的医療体制の確立」
8. 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 (分担) 今留謙一 (直接経費 7,692 千円、間接経費 2,308 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」
9. 日本医療研究開発機構 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 (分担) 今留謙一 (直接経費 3,769 千円、間接経費 1,131 千円) 「小児心臓移植後の移植後リンパ球増殖性疾患の診断及び治療法の開発に関する臨床的研究」

【その他】

1. 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4年リサーチクラークシップ受け入れ

2. 社会貢献

今留謙一：慢性活動性EBウイルス感染症第8回患者交流会講師 2017年10月22日

今留謙一：Pediatrics International など国際誌の査読13回

今留謙一：免疫ふしぎ未来2017説明員 日本免疫学会主催 2017年8月6日。

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

【平成30年研究業績】

[英文原著]

1. Three Severe Cases of Viral Infections with Post-Kidney Transplantation Successfully Confirmed by Polymerase Chain Reaction and Flow Cytometry.
Nakanishi K., Kaito H., Ogi M., Takai D., Fujimura J., Horinouchi T., Yamamura T., Minamikawa S., Ninchoji T., Nozu K., Imadome K., Iijima K.
Case Rep Nephrol Dial. 2018 Sep 25;8(3):198-206.
2. High frequencies of asymptomatic Epstein-Barr virus viremia in affected and unaffected individuals with CTLA4 mutations.
Hoshino A., Tanita K., Kanda K., Imadome K., Shikama Y., Yasumi T., Imai K., Takagi M., Morio T., Kanegane H.
Clin Immunol. 2018 Oct;195:45-48.
3. STAT3 is constitutively activated in chronic active Epstein-Barr virus infection and can be a therapeutic target.
Onozawa E., Shibayama H., Takada H., Imadome K., Aoki S., Yoshinori M., Shimizu N., Fujiwara S., Koyama T., Miura O., Arai A.
Oncotarget. 2018 Jul 24;9(57):31077-31089.
4. Quantitative PCR Assay of Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis.
Okazaki K., Imadome K., Nakao H., Miyairi I., Ishiguro A.
Indian J Pediatr. 2018 Jul;85(7):593-594.
5. A prospective study of allogeneic transplantation from unrelated donors for chronic granulomatous disease with target busulfan-based reduced-intensity conditioning.
Osumi T., Tomizawa D., Kawai T., Sako M., Inoue E., Takimoto T., Tamura E., Uchiyama T., Imadome K., 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.

Bone Marrow Transplant. 2018 Jun 29.

6. Role of exosomes as a proinflammatory mediator in the development of EBV-associated lymphoma.
Imadome K.*, Higuchi H.*, Yamakawa N.*, Yahata T., Kotaki R., Ogata J., Kakizaki M., Fujita K., Lu J., Yokoyama K., Okuyama K., Sato A., Takamatsu M., Kurosaki N., Alba SM., Azhim A., Horie R., Watanabe T., Kitamura T., Ando K., Kashiwagi T., Matsui T., Okamoto A., Handa H., Kuroda M., Nakamura N., Kotani A. (* *contributed equally to this work*)
 Blood. 2018 Jun 7;131(23):2552-2567.
7. Successful treatment of systemic EBV positive T-cell lymphoma of childhood using the SMILE regimen.
 Yoshida M., Osumi T., Imadome K., Tomizawa D., Kato M., Miyazawa N., Ito R., Nakazawa A., Matsumoto K.
 Pediatr Hematol Oncol. 2018 Apr 12:1-4.
8. Dual Threat of Epstein-Barr Virus: an Autopsy Case Report of HIV-Positive Plasmablastic Lymphoma Complicating EBV-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis.
 Koizumi Y., Imadome K., Ota Y., Minamiguchi H., Kodama Y., Watanabe D., Mikano H., Uehira T., Okada S., Shirasaka T.
 J Clin Immunol. 2018 Apr 23.
9. Chronic active Epstein-Barr virus infection with cutaneous lymphoproliferation: hemophagocytosis in the skin and hemophagocytic syndrome.
 Tokoro S., Namiki T., Miura K., Watanabe K., Arai A., Imadome K., Yokozeki H.
 J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Mar;32(3):e116-e117.
10. Epstein-Barr Virus (EBV) -induced B-cell Lymphoproliferative Disorder Mimicking the Recurrence of EBV-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis.
 Yatsushiro Y., Nishikawa T., Saito A., Nakazawa Y., Imadome K., Nakagawa S., Kodama Y., Okamoto Y., Kanegane H., Kawano Y.
 J Pediatr Hematol Oncol. 2018 Jan 10.

[和文]

1. Cerebrospinal fluid findings in chronic active Epstein-Barr virus infection with

central nervous system involvement.

Yoshimori M., Imadome K., Tomii S., Yamamoto K., Miura O., Arai A.

Rinsho Ketsueki. 2018;59(4):367-372.

[和文総説]

1. あらためて見直すRSウイルス感染症「RSウイルス感染症の診断」
本村良知、大賀正一、今留謙一 小児科 2018年4月号(59巻04号) 金原出版
2. ヘルペスウイルス感染症の最新の知見「慢性活動性EBウイルス感染症」
石村匡崇、今留謙一、大賀正一 臨床と研究 2018年4月号(95巻04号) 大道学館出版

【学会発表】

[招待講演・特別講演・シンポジウム]

1. 今留謙一 「ヒト化マウスを用いたEBウイルス疾患モデルマウス作製と病態発現解析
～限界とこれから～」
東京医科歯科大学小児科 Monday-Seminar 2018.2.26 (東京 招聘講演)
2. 今留謙一 「EBV-T/NK-LPDの診断と病態把握」
下野 Hematology Seminar 2018 2018.3.29 (栃木 招聘講演)
3. 今留謙一 「EBVの臨床(診断と治療)と基礎研究について」
第13回京都地区小児血液腫瘍研究会 2018.7.28 (京都 招聘講演)
4. 今留謙一 「重症EBV関連疾患の病態把握と診断」
第23回神奈川小児血液・感染症フォーラム 2018.8.31 (神奈川 招聘講演)
5. 今留謙一 「移植後日和見感染症関連ウイルスへの対応と診断および治療
～PTLD発症阻止に向けて～」
第37回日本心臓移植研究会 2018.10.13 (東京 ランチョンセミナー招聘講演)
6. 今留謙一 「ヘルペスウイルス感染症～重症化とその要因～」
第50回日本小児感染症学会・第9回ACPID 2018.11.11 (福岡 招聘講演)
7. 今留謙一 「慢性活動性EBV感染症(CAEBV)の診断と病態把握」
第9回CAEBV患者会SHAKE 2018.11.18 (東京 招聘講演)
8. 今留謙一 「移植後日和見感染症関連ウイルス制御のための診断と病態把握」
第9回あきた免疫・移植・感染症研究会 2018.12.6 (秋田 招聘講演)

[国際学会演題発表]

1. Kinetics of BK virus in urine associated with BKV DNAemia and BKVAN in pediatric kidney transplantation
Masaki Yamada, Lorne Walker, Marian Michaels, Michael Green, Christina Nguyen

IDWEEK2018 San Francisco 2018.10.03-07

2. Kinetics and preventive utility of urine BKV monitoring after pediatric kidney transplantation

Masaki Yamada, Lorne Walker, Marian Michaels, Michael Green, Christina Nguyen

The 9th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases Fukuoka 2018.11.10-12

3. Nationwide survey of chemotherapy for CAEBV in Japan

Ayako Arai, Ichiro Yonese, Chizuko Sakashita, Ken-Ichi Imadome, Tohru Kobayashi, Akihisa Sawada, Yoshinori Itoh, Shouich Ohga, Hiroshi Kimura, Shigeyoshi Fujiwara

International Conference on EBV & KSHV 2018 Madison, WI, USA 28 July - 1 August, 2018

[国内一般演題発表]

11 演題 (省略)

【研究費】

公的研究費

1. 成育医療研究開発費 研究代表者 今留謙一 (5,850 千円; 研究班全体) 「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. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) (分担) 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」
3. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) (分担) 今留謙一 (直接経費 1,230 千円) 「重症心不全 (小児・成人共) の治療体系確立のための臨床研究」
4. 厚生労働省科学研究委託業務 難治性疾患等政策研究事業 (分担) 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」
5. 日本医療研究開発機構 エイズ対策実用化研究事業 (分担) 今留謙一 (直接経費 550 千円、間接経費 165 千円) 「日本人に最適化されたエイズ関連悪性リンパ腫の包括的医療体制の確立」
6. 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 (分担) 今留謙一 (直接経費 6,154 千円、間接経費 1,846 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」
7. 日本医療研究開発機構 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 (分担) 今留謙一 (直接

経費 59,665 千円、間接経費 17,900 千円)「小児心臓移植後の移植後リンパ球増殖性疾患の診断及び治療法の開発に関する臨床的研究」

8. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 (分担) 今留謙一 (直接経費 800 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」
9. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 (分担) 今留謙一 (直接経費 2,000 千円、間接経費 600 千円)「慢性活動性 EB ウイルス感染症を対象とした JAK1/2 阻害剤ルキシソリチニブの医師主導治験」

私的研究費

1. 一般社団法人 日本血液製剤機構 JB 奨学寄付 研究代表者 今留謙一 (200 千円)「小児移植治療後の EB ウイルス関連リンパ増殖症発症メカニズムの解明研究」

【その他】

1. 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 4 年リサーチクラークシップ受け入れ

2. 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 2018 年 11 月 18 日
- 今留謙一：Pediatrics International など国際誌の査読 12 回
- 今留謙一：免疫ふしぎ未来 2018 説明員 日本免疫学会主催 2018 年 8 月 5 日
- 今留謙一：当センターおよび全国 44 医療機関からの難治性ウイルス関連疾患の中央診断