

From Bedside to Bench, and Back Again

名古屋大学大学院医学系研究科 ウイルス学
木村 宏



私の履歴書

1985	名古屋大学医学部卒業
1985～1987	安城更生病院、研修医・小児科医員
1988	名古屋第一赤十字病院小児科医員
1989～1993	名古屋大学大学院（小児科学）
1993～1994	公立陶生病院、小児科医長
1994～1997	米国NIH/NIAIDに客員研究員として留学
1998～2005	名古屋大学医学部小児科 助教/講師
2005～2012	名古屋大学大学院ウイルス学 准教授
2012～	同 教授
2017～2021	副研究科長
2022～2024	研究科長

愛知県厚生農業協同組合連合会
安城更生病院



<https://www.residentnavi.com/hospitals/34>



久野邦義 小児科部長
元安城更生病院長



早川文雄 医長
前岡崎市民病院長

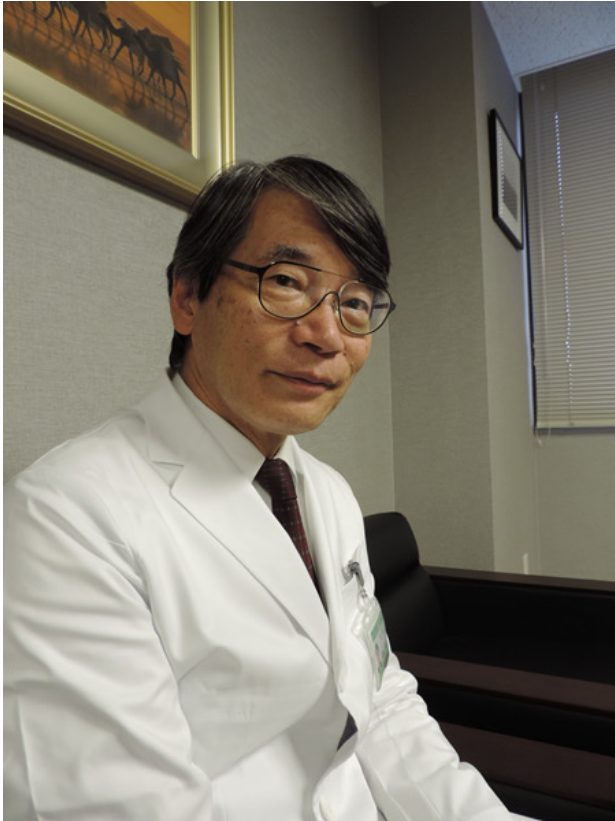


"Doctor and the Doll", Norman Rockwell, 1929

私の履歴書

1985	名古屋大学医学部卒業
1985～1987	安城更生病院、研修医・小児科医員
1988	名古屋第一赤十字病院小児科医員
1989～1993	名古屋大学大学院（小児科学）
1993～1994	公立陶生病院、小児科医長
1994～1997	米国NIH/NIAIDに客員研究員として留学
1998～2005	名古屋大学医学部小児科 助教/講師
2005～2012	名古屋大学大学院ウイルス学 准教授
2012～	同 教授
2017～2021	副研究科長
2022～2024	研究科長

名大大学院時代のメンター



森島恒雄
小児科講師
(岡山大学名誉教授)



西山幸廣
ウイルス学准教授
(名古屋大学名誉教授)

私の研究の三本柱



1. 中枢神経系感染症

単純ヘルペス脳炎、インフルエンザ脳症

2. 母子感染

新生児ヘルペス、先天性サイトメガロウイルス感染症

3. 難治性EBウイルス関連疾患

慢性活動性EBウイルス病、移植後リンパ増殖症



Volume 164, Issue 2
August 1991

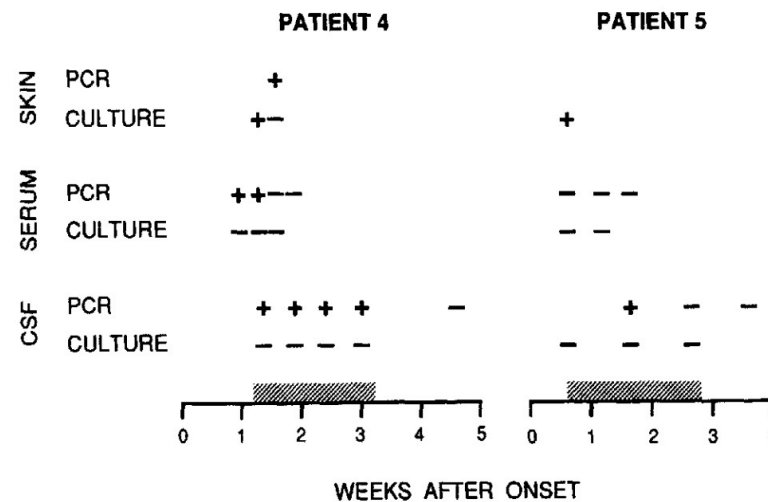
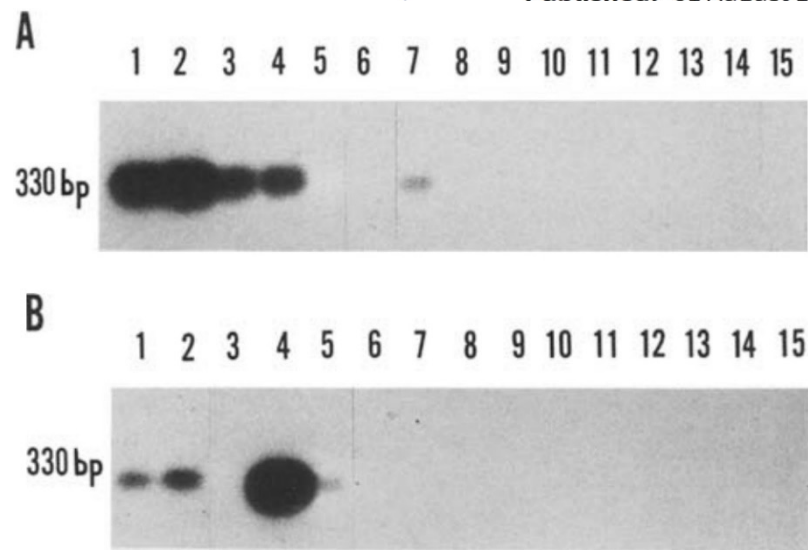
Detection of Viral DNA in Neonatal Herpes Simplex Virus Infections: Frequent and Prolonged Presence in Serum and Cerebrospinal Fluid

Hiroshi Kimura, Masahide Futamura, Hideyuki Kito, Tseunesaburo Ando, Masahiko Goto, Kiyotaka Kuzushima, Motohiro Shibata, Tsuneo Morishima

The Journal of Infectious Diseases, Volume 164, Issue 2, August 1991, Pages 289–293,
<https://doi.org/10.1093/infdis/164.2.289>

Published: 01 August 1991 [Article history ▼](#)

PCR法により
新生児ヘルペス患者から
単純ヘルペスウイルスDNAを検出



A君 11歳男児

- 熱、リンパ腺の腫れ、肝臓/脾臓の腫大、皮膚の潰瘍があり、名古屋大学附属病院へ紹介入院
- EBウイルス抗体が著明に高く、慢性活動性EBウイルス感染症が疑われた
- 自分たちで診断することができず、某大学へ血液を送って診断してもらった
- 当時、効果があると報告があった治療を行ったが無効・・・数か月でお亡くなりになった

慢性活動性EBウイルス感染症

Chronic active EBV infection (CAEBV)

- わが国/東アジアの小児・若年成人に好発
- EBVが持続的に感染、発熱、肝脾腫、リンパ節腫脹など多彩な症状を呈する
- 経過は様々だが、概して不良

朝日放送テレビ

最終警告！たけしの本当は怖い家庭の医学

2004年7月27日放送

『本当は怖い虫刺され
～死の棘～』

診断 慢性活動性EBウイルス感染症

日本テレビ

ザ！世界仰天ニュース
『病名が分からない苦しみと闘った女性』

2017年5月9日放送

声優 松来未祐

Epstein-Barr virus (EBV)-carrying and -expressing T-cell lines established from severe chronic active EBV infection

S Imai, M Sugiura, O Oikawa, S Koizumi, M Hirao, H Kimura, H Hayashibara, N Terai, H Tsutsumi, T Oda, S Chiba, T Osato

Citations: 96



今井章介
北海道大

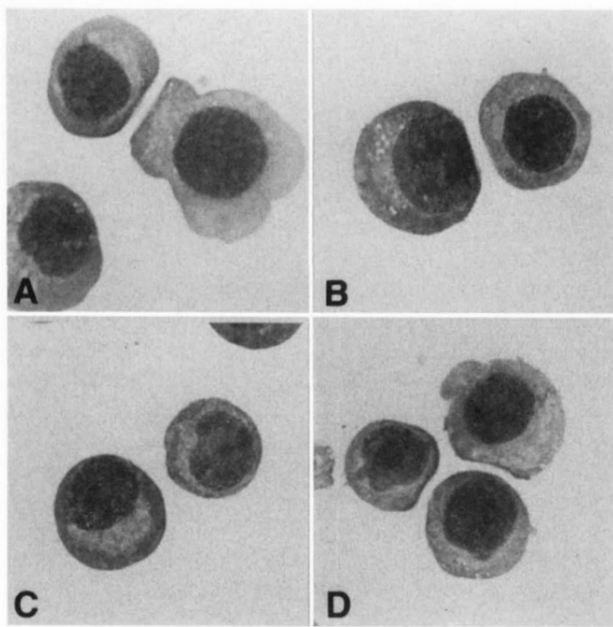


Fig 3. Morphology of the cell lines shown by Wright-Giemsa staining (original magnification $\times 1,000$). (A) SIS cell line. (B) AIK-T8 cell line. (C) AIK-T4 cell line. (D) SKN cell line.

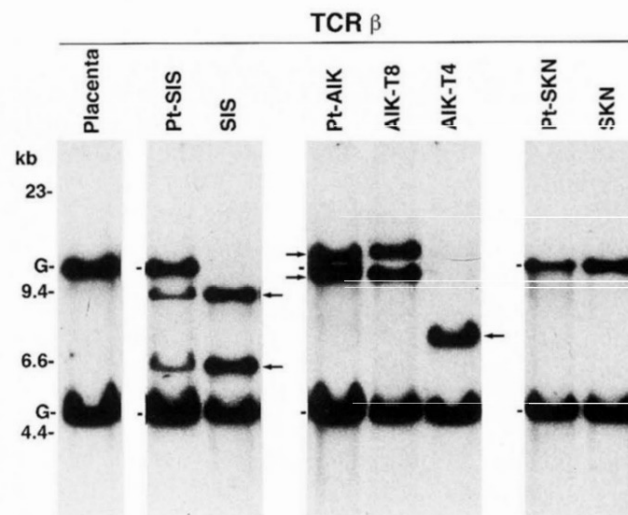


Fig 4. Southern blot analysis of TCR β gene rearrangement of the cell lines and their clinical sources. Placenta, human placenta DNA as a germline control; Pt-SIS, PBL DNA of patient no. 1 (see Table 1); Pt-AIK, PBL DNA of patient no. 2; Pt-SKN, DNA from a lymph node of patient no. 3. *Eco*RI-digested DNA was hybridized with the 32 P-labeled C β 2 probe. G and arrows indicate the germline configuration and clonally rearranged bands, respectively. The numbers on the left denote DNA fragment sizes (in kilobases).

送付した検体から
EBV陽性のT細胞株が
樹立された

Detection and Quantification of Virus DNA in Plasma of Patients with Epstein-Barr Virus-Associated Diseases

MITSUAKI YAMAMOTO,^{1*} HIROSHI KIMURA,¹ TAKASHI HIRONAKA,² KANJI HIRA,^{1,2} SHINJI HASEGAWA,¹
KIYOTAKA KUZUSHIMA,¹ MOTOHIRO SHIBATA,¹ AND TSUNEO MORISHIMA¹

Department of Pediatrics, Nagoya University School of Medicine, 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya 466,¹ and Department of Cell Regulation, Division of Virology and Immunology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113,² Japan



山本光章
名大小児科

<https://www.yamashitakidscl.jp/clinic>

Citations: 105

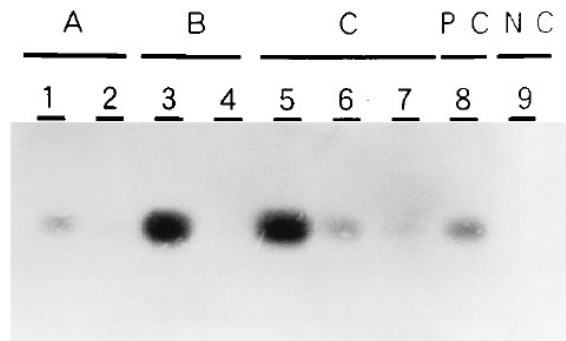


FIG. 2. Southern blot hybridization of serial plasma samples from three patients with IM. Lanes 1 and 2 (patient A), days 4 and 14 of disease onset, respectively; lanes 3 and 4 (patient B), days 17 and 25 of disease onset, respectively; lanes 5, 6, and 7 (patient C), days 17, 25, and 37 of disease onset, respectively; lane 8 (PC), a positive control; lane 9 (NC), a negative control.

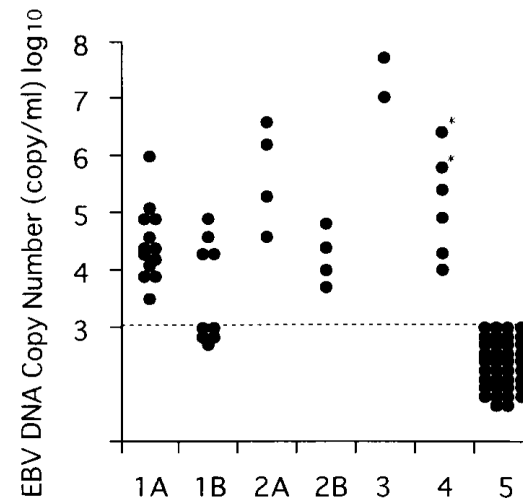
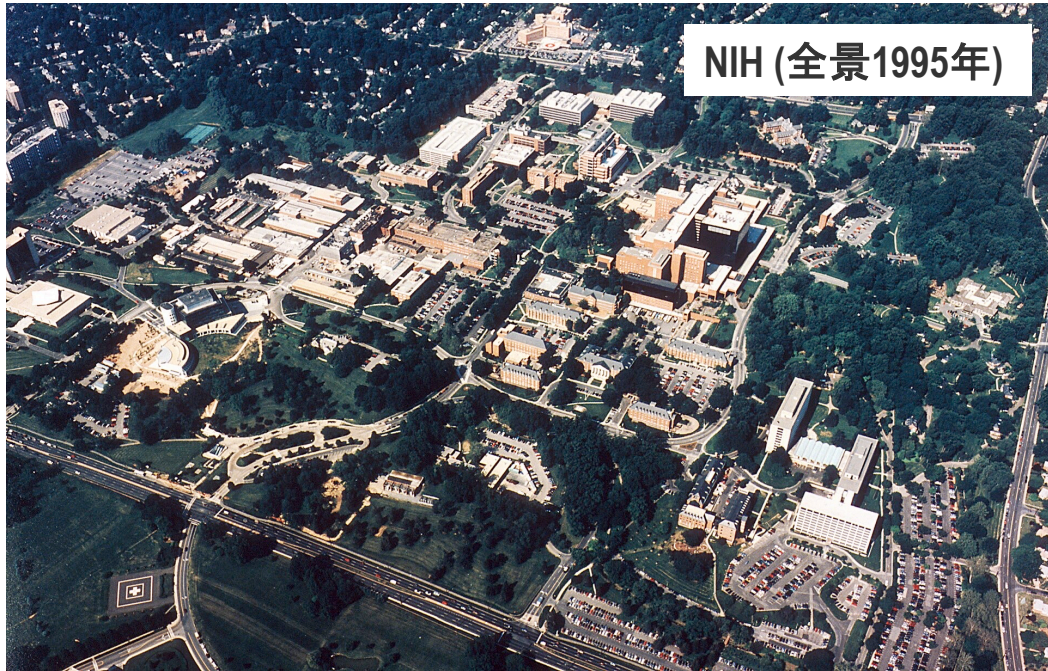


FIG. 4. Quantification of EBV DNA in plasma of patients with various EBV-associated diseases. 1A, acute phase of IM ($n = 13$); 1B, convalescent phase of IM ($n = 9$); 2A, acute phase of EBVAHS ($n = 4$); 2B, convalescent phase of EBVAHS ($n = 4$); 3, fatal IM ($n = 2$); 4, CAEBV ($n = 4$); 5, healthy individuals including EBV-seropositive and EBV-seronegative children ($n = 38$). Two patients with CAEBV had a higher EBV DNA titer when their clinical state deteriorated (*). The dashed line indicates the sensitivity of the PCR assay.

PCR法によりEBV-
DNAの半定量を試み
CAEBVを含む種々の
疾患に応用

私の履歴書

1985	名古屋大学医学部卒業
1985～1987	安城更生病院、研修医・小児科医員
1988	名古屋第一赤十字病院小児科医員
1989～1993	名古屋大学大学院（小児科学）
1993～1994	公立陶生病院、小児科医長
1994～1997	米国NIH/NIAIDに客員研究員として留学
1998～2005	名古屋大学医学部小児科 助教/講師
2005～2012	名古屋大学大学院ウイルス学 准教授
2012～	同 教授
2017～2021	副研究科長
2022～2024	研究科長



NIH (全景1995年)



Stephen E. Straus
(1946-2007)

- 米国国立衛生研究所 (NIH/NIAID)
- 感染症専門内科医/
ウイルス学者
- 慢性EBV感染症の
診断基準を提唱した



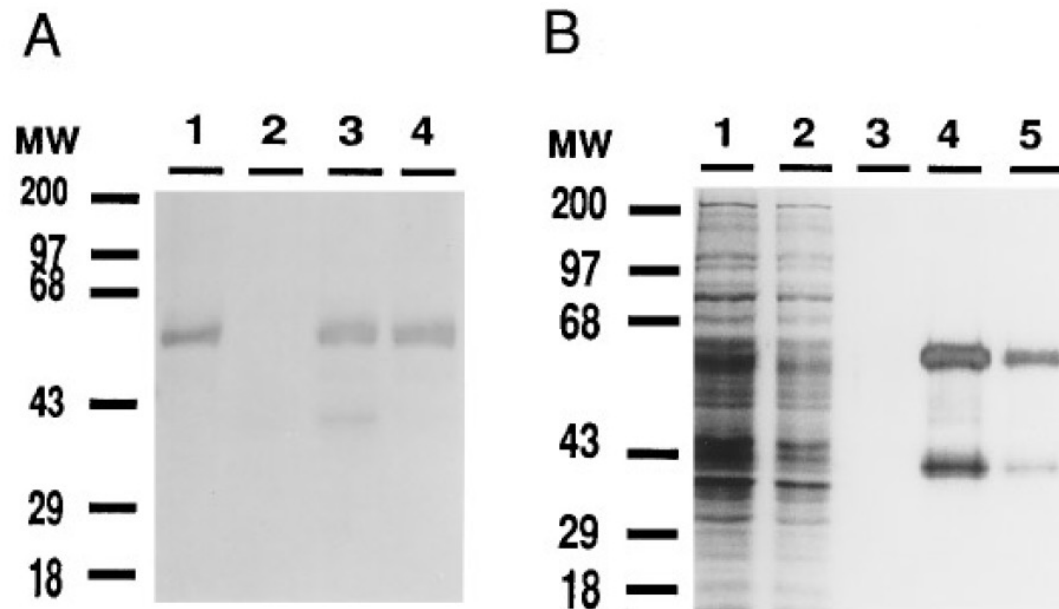
Clinical Center (Bldg.10 1995年)

Varicella-Zoster Virus Glycoproteins E and I Expressed in Insect Cells Form a Heterodimer That Requires the N-Terminal Domain of Glycoprotein I

Citations: 37

Hiroshi Kimura, Stephen E. Straus, and Richard K. Williams¹

*Medical Virology Section, Laboratory of Clinical Investigation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases,
National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892*



- 水痘・帯状疱疹ウイルスの糖タンパク質gE/gIをBaculovirusで発現
- gE/gIの生化学的性状を解析

Recombinant Varicella-Zoster Virus Glycoproteins E and I: Immunologic Responses and Clearance of Virus in a Guinea Pig Model of Chronic Uveitis

Citations: 40

Hiroshi Kimura,* Yun Wang, Lesley Pesnicak,
Jeffrey I. Cohen, John J. Hooks, Stephen E. Straus,
and Richard K. Williams

*National Institutes of Health, Medical Virology Section, Laboratory of
Clinical Investigation, National Institute of Allergy and Infectious
Diseases and Laboratory of Immunology, National Eye Institute,
Bethesda, Maryland*

The Journal of Infectious Diseases 1998;178:310–7

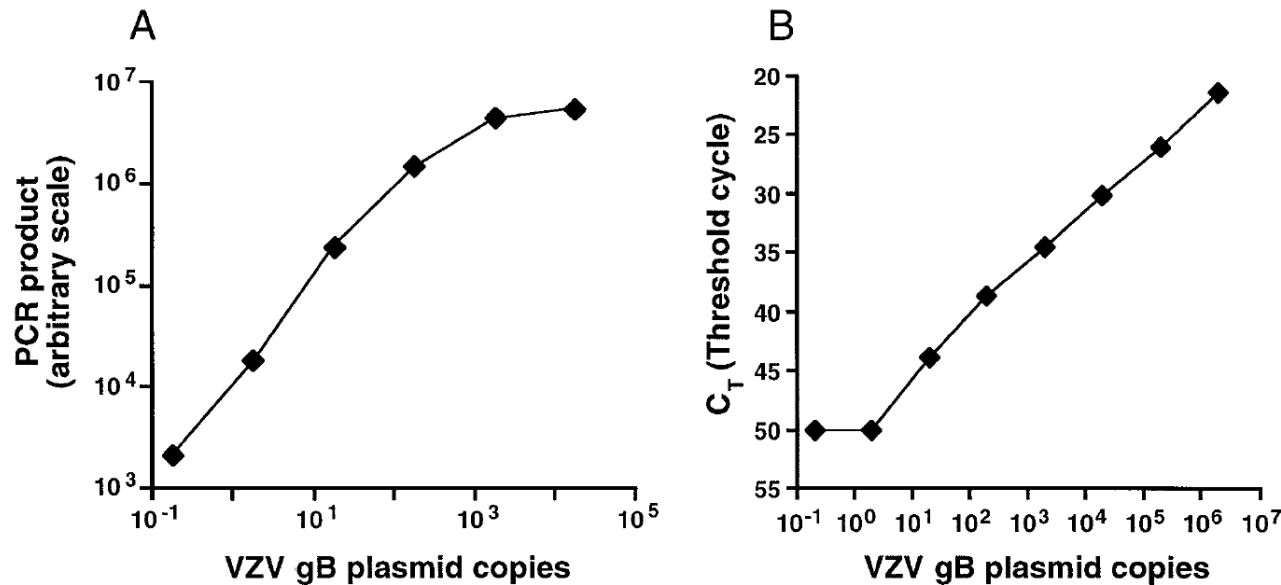


Figure 1. Standard curves for quantitation of VZV DNA. **A**, plasmid containing VZV glycoprotein B (gB) was serially diluted, amplified by polymerase chain reaction (PCR) in presence of guinea pig genomic DNA, and quantitated by Southern blotting followed by phosphorescent imaging. Signal intensity of amplified product was plotted as function of input VZV gB plasmid copies. **B**, standard curve using fluorogenic 5' nuclease assay. Serially diluted VZV gB plasmid was amplified in presence of guinea pig genomic DNA and analyzed in real time, and threshold cycle (C_T) values were plotted as function of copy number.

- 水痘・帯状疱疹ウイルス糖タンパク質 gE/gIの免疫原性をモルモットモデルで解析
- Real-time PCR法を用いてウイルスDNA 定量法を確立し、応用

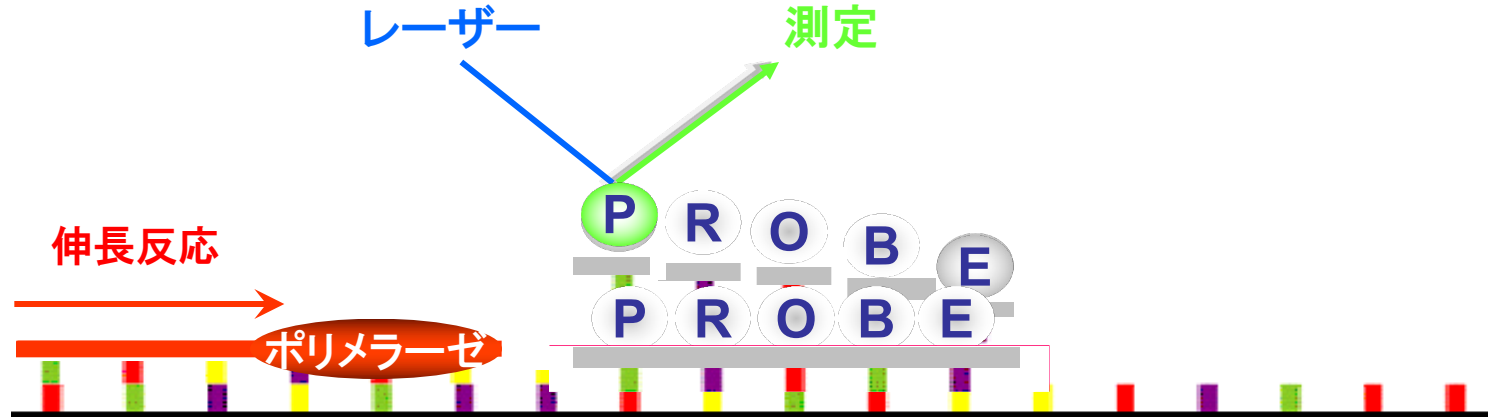


Real-time PCR法の原理

ウイルスDNAに特異的なプライマーと蛍光標識プローブのアニーリング



分解された蛍光標識プローブをレーザーにて検出

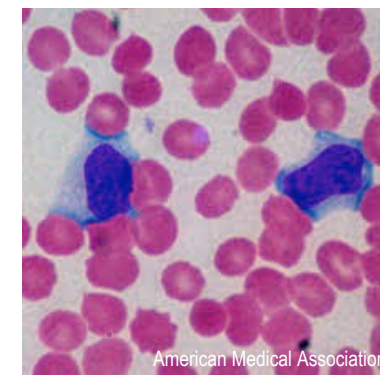


私の履歴書

1985	名古屋大学医学部卒業
1985～1987	安城更生病院、研修医・小児科医員
1988	名古屋第一赤十字病院小児科医員
1989～1993	名古屋大学大学院（小児科学）
1993～1994	公立陶生病院、小児科医長
1994～1997	米国NIH/NIAIDに客員研究員として留学
1998～2005	名古屋大学医学部小児科 助教/講師
2005～2012	名古屋大学大学院ウイルス学 准教授
2012～	同 教授
2017～2021	副研究科長
2022～2024	研究科長

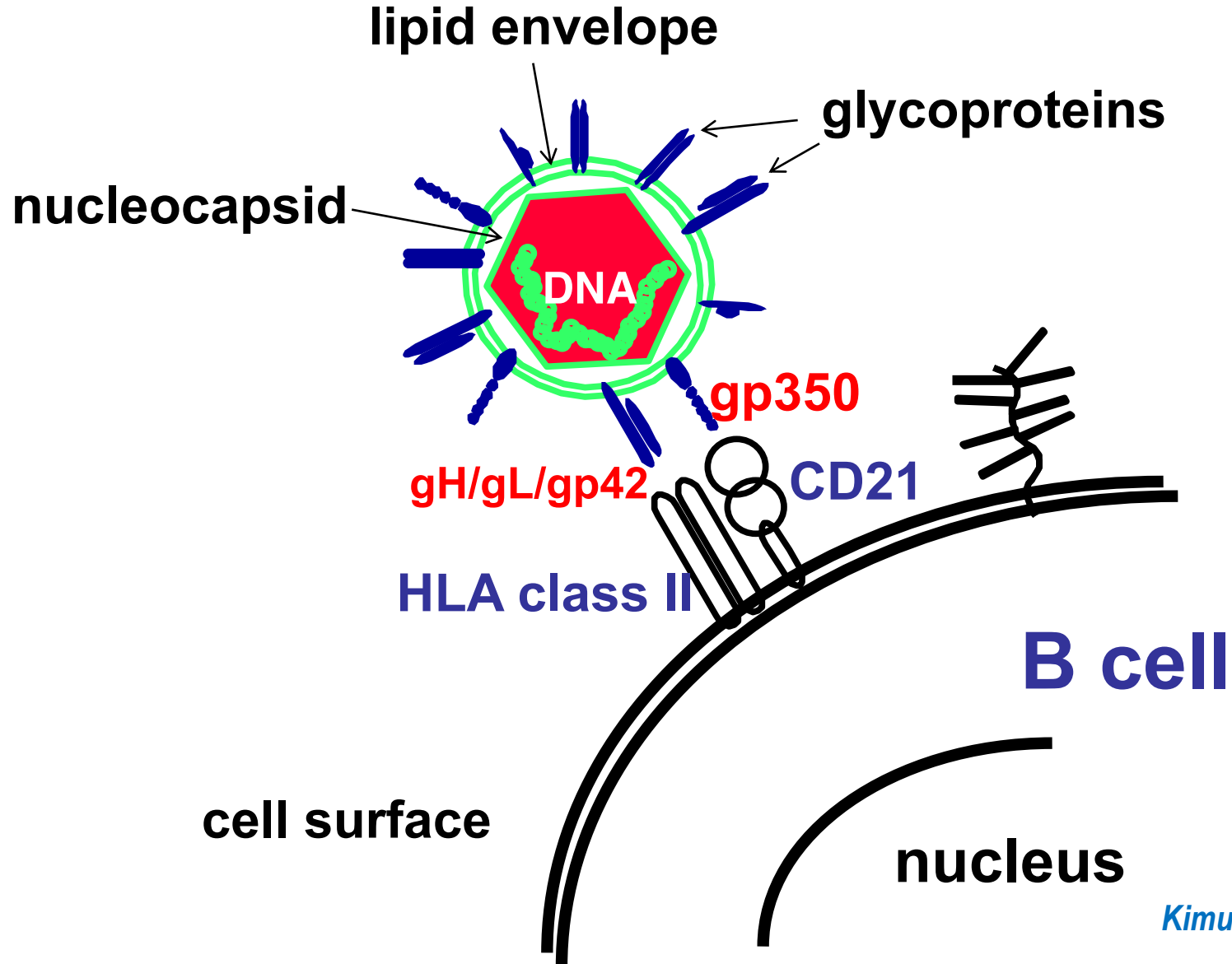
Epstein-Barr virus (EBV)

- γ ヘルペスウイルス亜科に属する腫瘍ウイルス
- Epsteinらにより Burkittリンパ腫患者より分離
- 唾液を介して成人に至るまでにほとんどが感染(普遍的)
- 初感染により、伝染性単核症（キス病）
- B細胞に潜伏感染
- 宿主の免疫低下により再活性化（移植後リンパ増殖症）



Burkittリンパ腫/白木公康博士提供

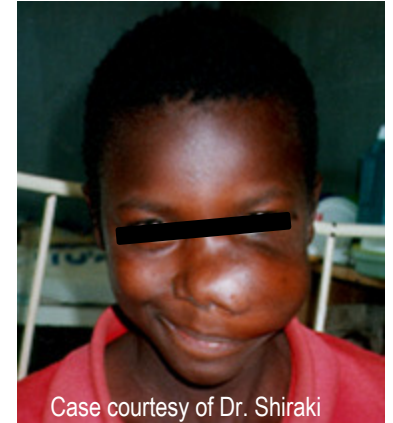
Epstein-Barr Virus (EBV)



EBV関連腫瘍

■ B細胞性

- ◆ Burkittリンパ腫
- ◆ Hodgkinリンパ腫-混合細胞型
- ◆ びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)
- ◆ 免疫不全関連リンパ増殖症 (移植後リンパ増殖症など)



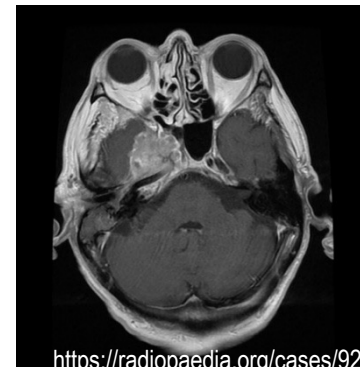
■ T/NK細胞性

- ◆ 節外性NK/T細胞リンパ腫 (ENKTL)
- ◆ アグレッシブNK細胞性白血病 (ANKL)
- ◆ 慢性活動性EBウイルス感染症 (CAEBV)



■ 上皮系/その他

- ◆ 上咽頭がん
- ◆ 胃がん (我が国の10%)
- ◆ 多発性硬化症



慢性活動性EBウイルス感染症 (CAEBV)

- 2000年頃 -

■ 病因不明

- ✓ 普遍的なウイルスがなぜ稀に慢性感染を起こすのか
- ✓ 先天性免疫不全？
- ✓ T細胞に感染するらしいが、その機序は不明

■ 疾患定義未確立で、診断基準無し

- ✓ 診断法も定まったものは無く、保険未収載

■ 実態不明

- ✓ 東アジアの風土病？ 国際的に非認知

■ 治療法も未確立

- ✓ 造血幹細胞移植が効くらしい

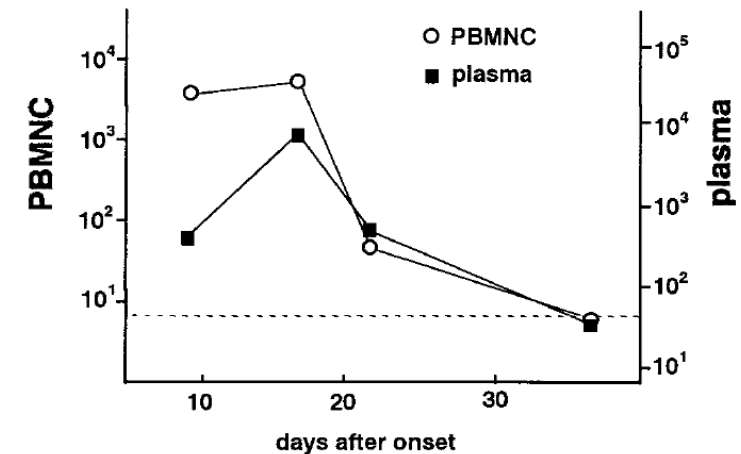
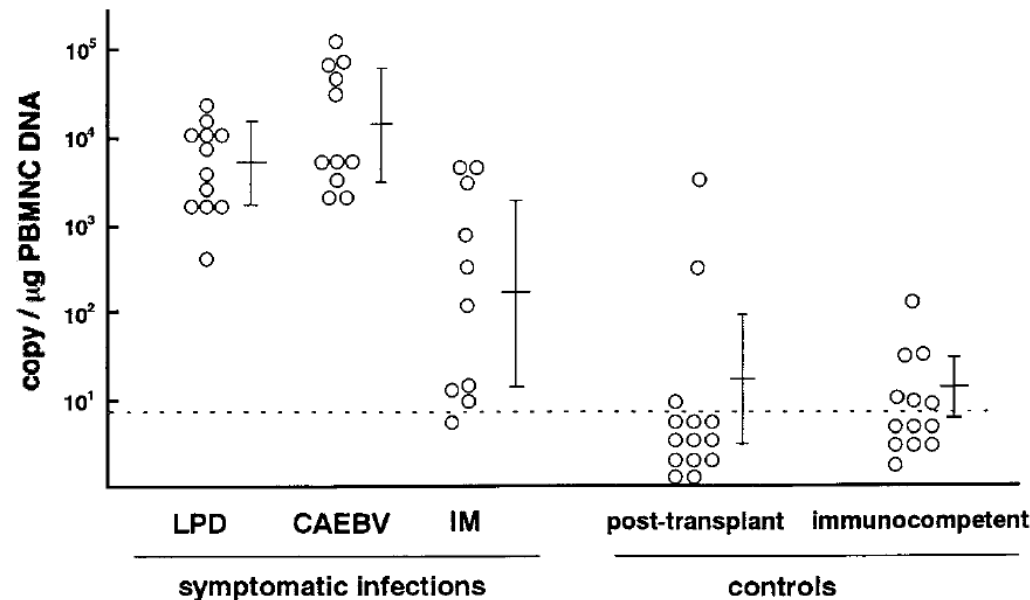
Quantitative Analysis of Epstein-Barr Virus Load by Using a Real-Time PCR Assay

Citations: 472

HIROSHI KIMURA,^{1*} MAKOTO MORITA,¹ YUMI YABUTA,¹ KIYOTAKA KUZUSHIMA,²
KOJI KATO,³ SEIJI KOJIMA,³ TAKAHARU MATSUYAMA,³
AND TSUNEO MORISHIMA¹

*Department of Pediatrics, Nagoya University School of Medicine,¹ Laboratory of Viral Oncology,
Research Institute, Aichi Cancer Center,² and Division of Hematology/Oncology, Children's
Medical Center, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital,³ Nagoya, Japan*

・Real-time PCR法を用いて、“世界で始めて” EBV-DNA定量法を確立、
EBV関連疾患の診断・治療経過に有用であることを示した



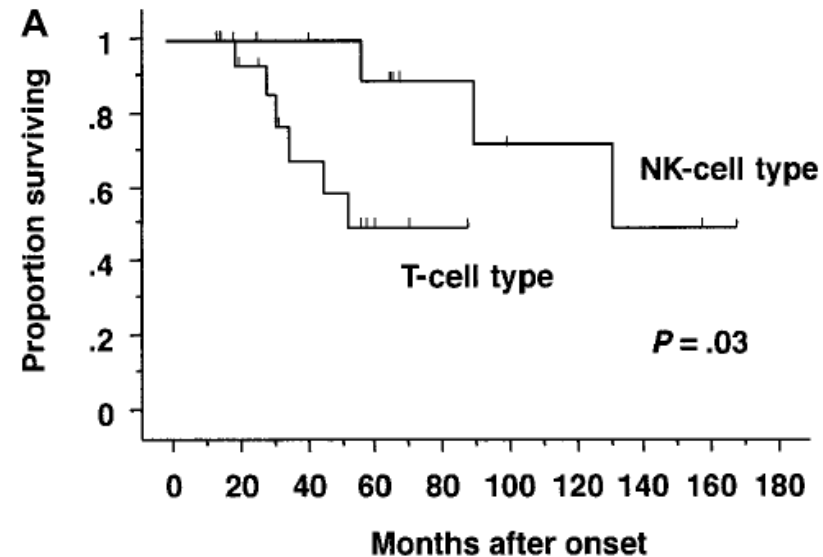
Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection**Citations: 332**

Hiroshi Kimura, Yo Hoshino, Hirokazu Kanegane, Ikuya Tsuge, Takayuki Okamura, Keisei Kawa and Tsuneo Morishima

・CAEBVはT細胞型とNK細胞型の2種類に分けられること、臨床像・経過が異なることを示した

Table 4. Differences between T- and natural killer-cell type of chronic active Epstein-Barr virus infection

	T-cell type (n = 16)	NK-cell type (n = 12)	P
Symptoms			
Fever, > 1 d/wk (%)	67	25	.04
HMB (%)	13	75	.002
Splenomegaly (%)	73	100	.08
Large granular lymphocytosis (%)	13	83	.0004
Calcification in basal ganglia (%)	7	33	.10
Laboratory data			
IgG (mg/dL, mean ± SD)	2213 ± 1104	1682 ± 464	.11
IgE (IU/mL, mean ± SD)	282 ± 298	2774 ± 3774	.04
VCA IgG (geometric mean titer)	2405	446	.01
EA IgG (geometric mean titer)	831	119	.02
EBNA (geometric mean titer)	30	45	.24
Viral load			
PBMC (copies/μg DNA, mean ± SD)	10 ^{4.1±0.5}	10 ^{4.4±0.4}	.09
Plasma (copies/mL, mean ± SD)	10 ^{2.9±1.1}	10 ^{2.4±2.1}	.49



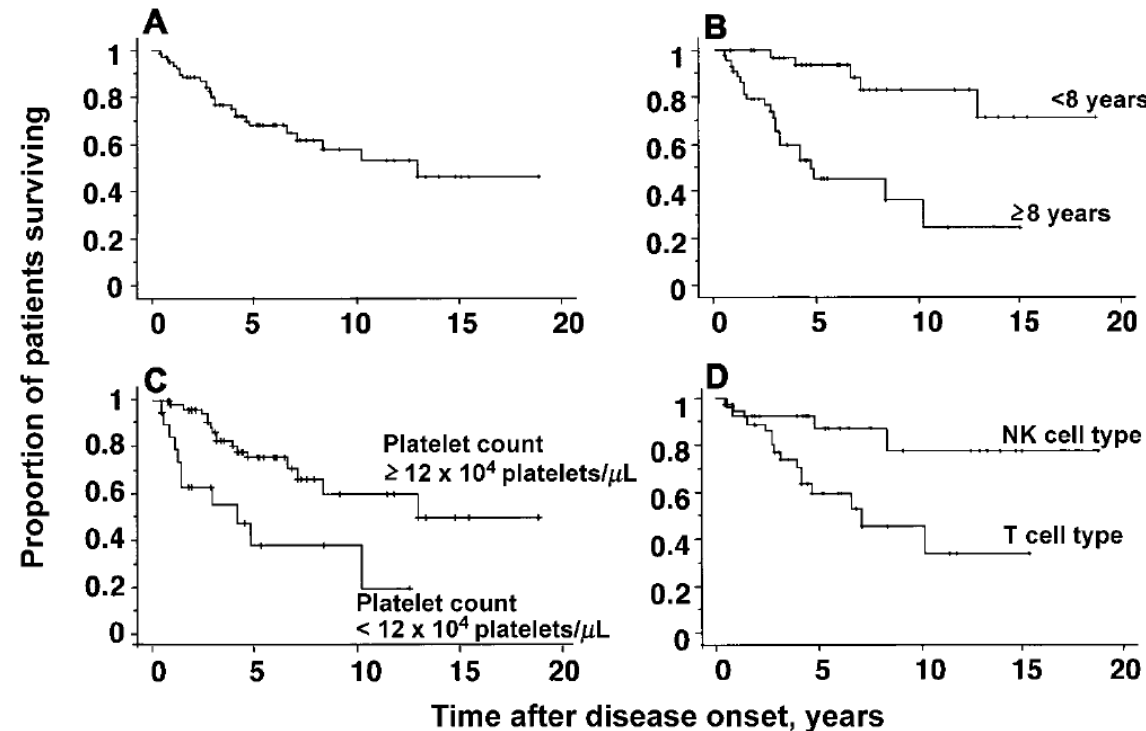
Prognostic Factors for Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection

The Journal of Infectious Diseases 2003;187:527-33

Hiroshi Kimura,¹ Tsuneo Morishima,² Hirokazu Kanegane,³ Shouichi Ohga,⁴ Yo Hoshino,¹ Akihiko Maeda,⁵ Shosuke Imai,⁶ Motohiko Okano,⁷ Tomohiro Morio,⁸ Shumpei Yokota,⁹ Shigeru Tsuchiya,¹⁰ Akihiro Yachie,¹¹ Shinsaku Imashuku,¹² Keisei Kawa,¹³ Hiroshi Wakiguchi,⁵ and Members of the Japanese Association for Research on Epstein-Barr Virus and Related Diseases

Citations: 177

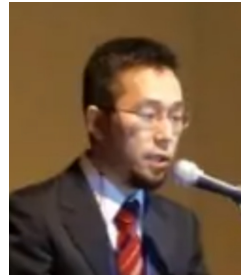
・全国調査で得られた82例を多変量解析し、発症年齢・血小板減少が予後因子であるをこと明らかにした



Clinical and Virological Characteristics of 15 Patients with Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection Treated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Clinical Infectious Diseases 2008;46:1525-34

Citations: 57

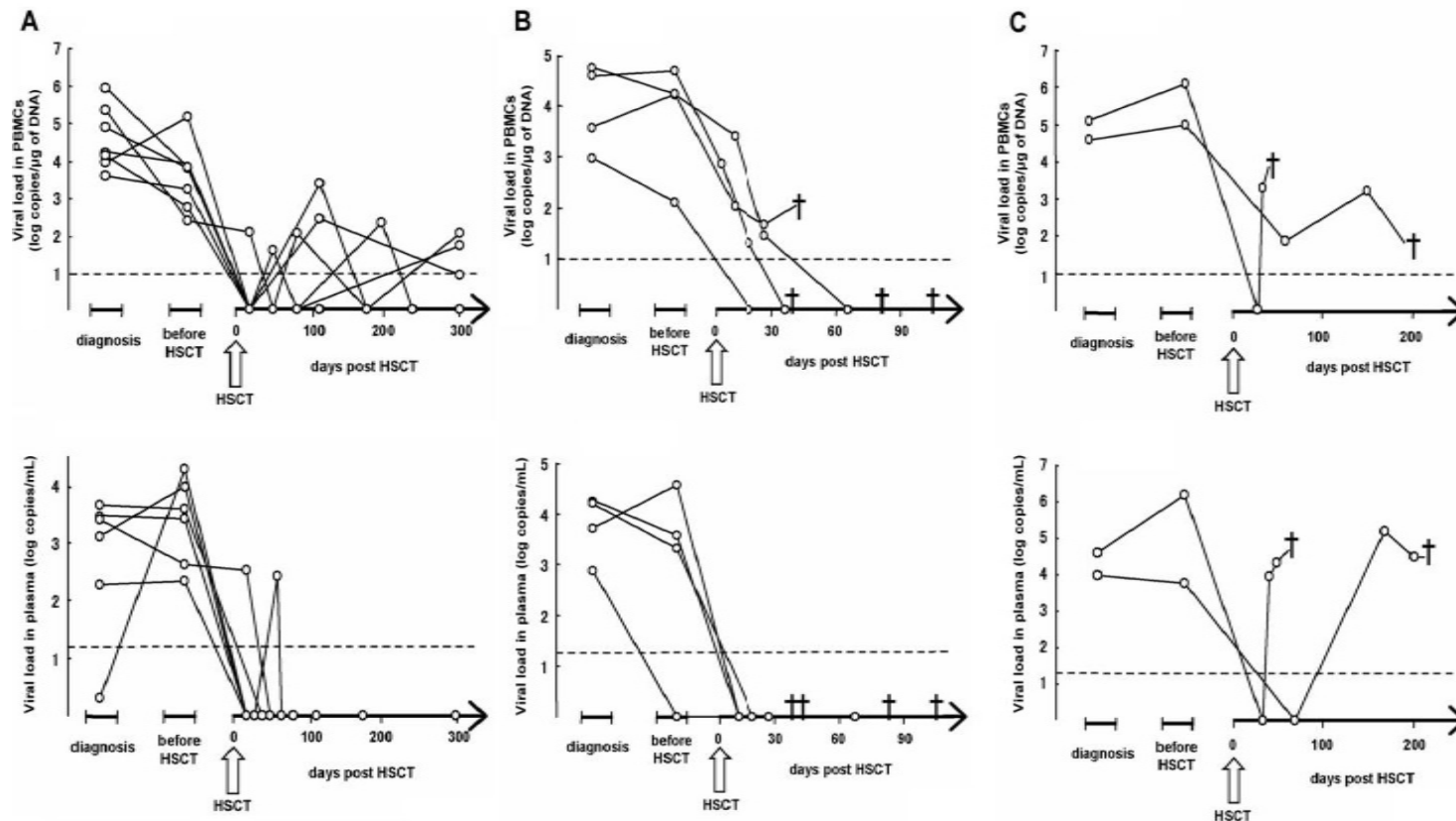


後藤研誠
名大小児科

<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/int/201704/550941.html>

Kensei Gotoh,¹ Yoshinori Ito,¹ Yukiko Shibata-Watanabe,¹ Jun-ichi Kawada,¹ Yoshiyuki Takahashi,¹ Hiroshi Yagasaki,¹ Seiji Kojima,¹ Yukihiro Nishiyama,² and Hiroshi Kimura²

Departments of ¹Pediatrics and ²Virology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan



- ・ 移植前の血漿中のウイルス量が予後推定に役立ち、その推移が効果判定に有用であることを示した
- ・ 移植関連合併症に伴う死亡例が多いこと、骨髓非破壊的移植の有用性を示唆

私の履歴書

1985	名古屋大学医学部卒業
1985～1987	安城更生病院、研修医・小児科医員
1988	名古屋第一赤十字病院小児科医員
1989～1993	名古屋大学大学院（小児科学）
1993～1994	公立陶生病院、小児科医長
1994～1997	米国NIH/NIAIDに客員研究員として留学
1998～2005	名古屋大学医学部小児科 助教/講師
2005～2012	名古屋大学大学院ウイルス学 准教授
2012～	同 教授
2017～2021	副研究科長
2022～2024	研究科長

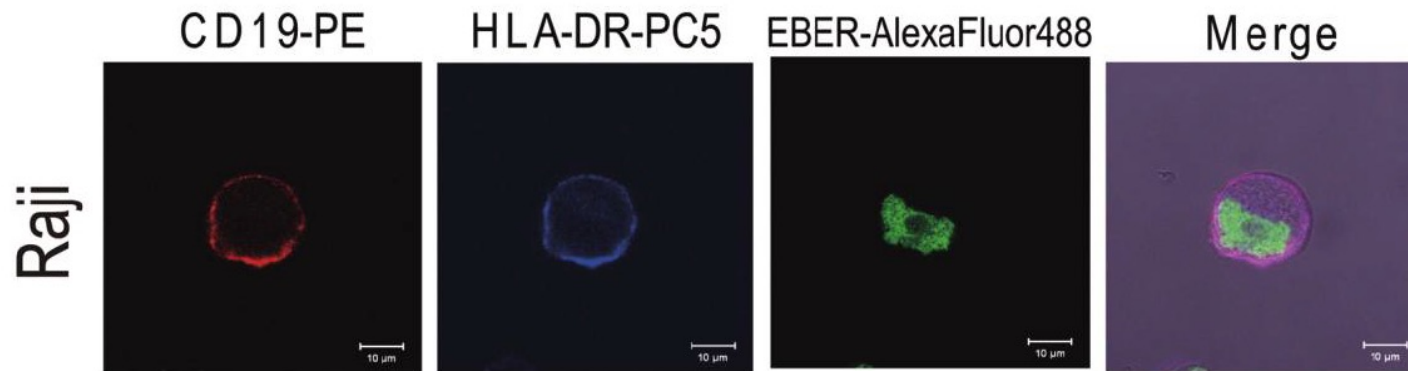
Identification of Epstein-Barr Virus (EBV)-Infected Lymphocyte Subtypes by Flow Cytometric In Situ Hybridization in EBV-Associated Lymphoproliferative Diseases

The Journal of Infectious Diseases 2009;200:1078-87

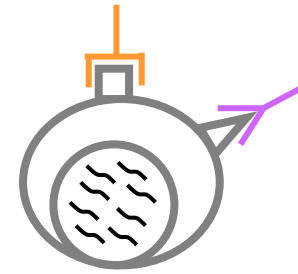
Hiroshi Kimura,¹ Kanae Miyake,¹ Yohei Yamauchi,¹ Kana Nishiyama,¹ Seiko Iwata,¹ Keiji Iwatsuki,³ Kensei Gotoh,² Seiji Kojima,² Yoshinori Ito,² and Yukihiro Nishiyama¹

Departments of ¹Virology and ²Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya; ³Department of Dermatology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

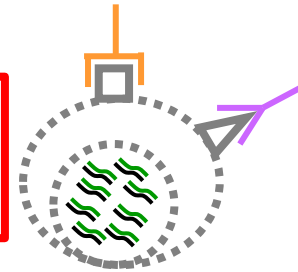
- ・表面抗原と核内のウイルスRNAを同時に染色する技術を開発
- ・EBV感染細胞の同定が容易になった



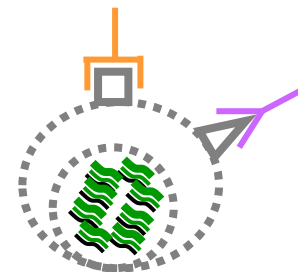
Citations: 56



- 蛍光標識抗体で表面抗原染色



- 固定後、膜に孔をあける



- FITC標識EBER特異的PNA probeをハイブリダイズ

- 蛍光を抗FITC-AF488で増幅後、Flowcytometryにて解析

2008年3月国内特許、2009年3月国際特許出願

Pin1 Interacts with the Epstein-Barr Virus DNA Polymerase Catalytic Subunit and Regulates Viral DNA Replication

Citations: 40

Yohei Narita,^{a,c} Takayuki Murata,^a Akihito Ryo,^b Daisuke Kawashima,^a Atsuko Sugimoto,^{a,c} Teru Kanda,^a Hiroshi Kimura,^c Tatsuya Tsurumi^a

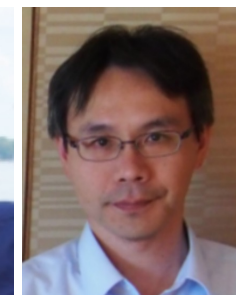
Division of Virology, Aichi Cancer Center Research Institute, Chikusa-ku, Nagoya,^a Department of Microbiology, Yokohama City University School of Medicine, Kanazawa-

Journal of Virology p. 2120–2127

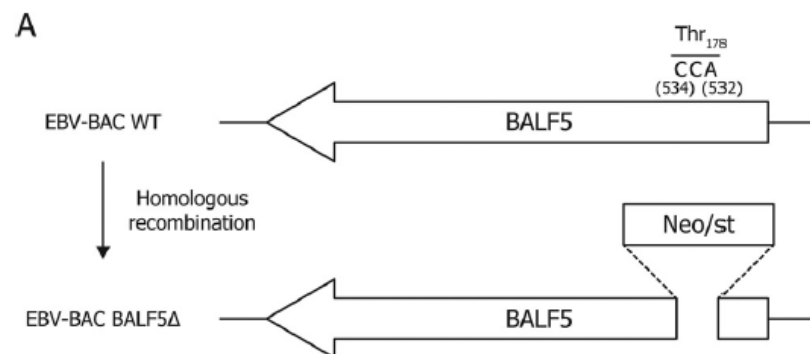
February 2013 Volume 87 Number 4



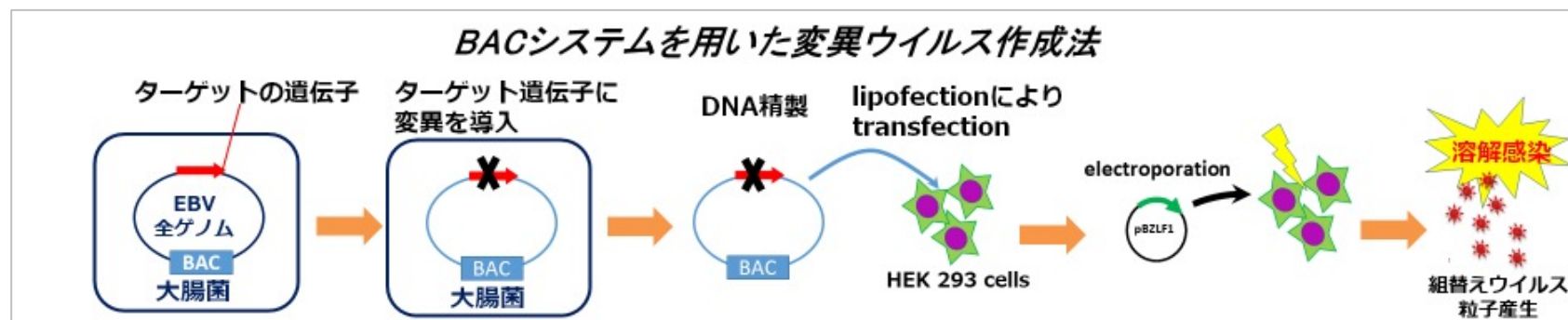
成田洋平
名大ウイルス学



村田貴之
名大ウイルス学



- 大腸菌人工染色体を用いて、変異EBVを自在に作成
- 変異EBVを用いて、ウイルス遺伝子の機能解析





金沢哲広
名大医学部

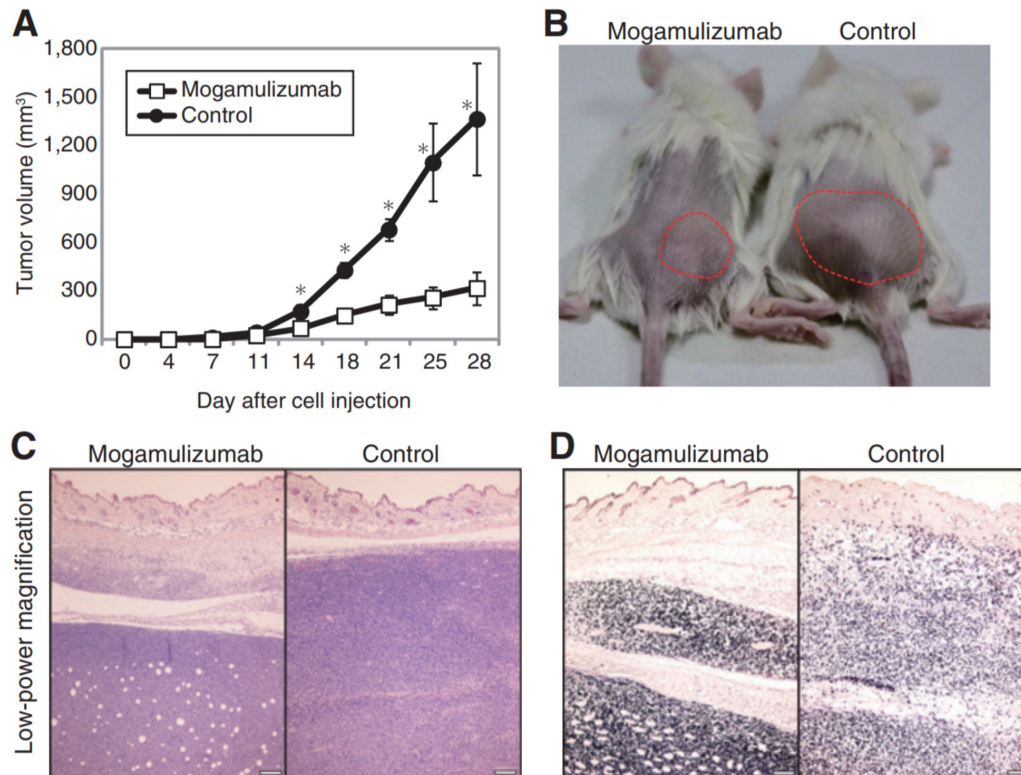


岩田誠子
名大ウイルス学

Anti-CCR4 Monoclonal Antibody Mogamulizumab for the Treatment of EBV-Associated T- and NK-Cell Lymphoproliferative Diseases

Tetsuhiro Kanazawa¹, Yutaka Hiramatsu¹, Seiko Iwata¹, Mohammed Siddiquey¹, Yoshitaka Sato¹, Michio Suzuki^{1,2}, Yoshinori Ito², Fumi Goshima¹, Takayuki Murata¹, and Hiroshi Kimura¹

Citations: 30



- 免疫不全マウスを用いた動物モデルを確立
- MogamulizumabがCAEBVに有効であることを証明

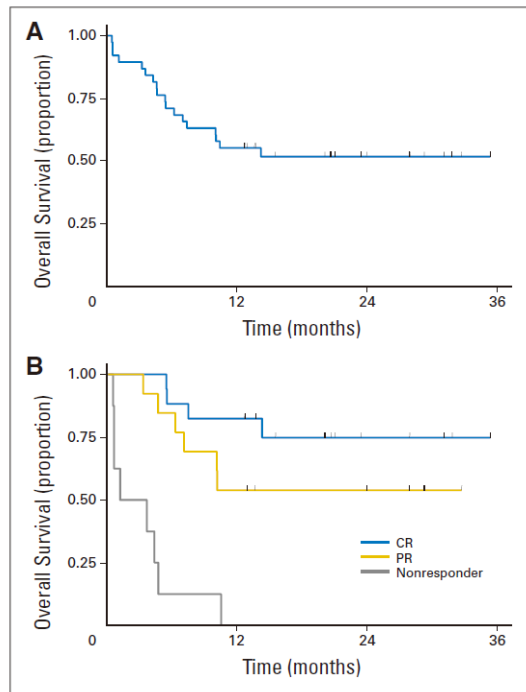


Fig 1. Kaplan-Meier estimates of overall survival (OS) of patients treated with

Phase II Study of SMILE Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage IV, Relapsed, or Refractory Extranodal Natural Killer (NK)/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: The NK-Cell Tumor Study Group Study

Motoko Yamaguchi, Yok-Lam Kwong, Won Seog Kim, Yoshinobu Maeda, Chizuko Hashimoto, Cheolwon Suh, Koji Izutsu, Fumihiro Ishida, Yasushi Isobe, Eisaburo Sueoka, Junji Suzumiya, Takao Kodama, Hiroshi Kimura, Rie Hyo, Shigeo Nakamura, Kazuo Oshimi, and Ritsuro Suzuki

Citations: 478

- 節外性NK/Tリンパ腫の多施設共同国際研究参加
- 多剤併用化学療法SMILEが有効であることを示した
- EBV-DNA定量が治療奏功の指標となる



山口素子
三重大血液内科

<https://web.hosp.mie-u.ac.jp/lymphoma/aboutus/>

Predictive Biomarkers and Personalized Medicine

Clinical
Cancer
Research

Citations: 89

Pretreatment EBV-DNA Copy Number Is Predictive of Response and Toxicities to SMILE Chemotherapy for Extranodal NK/T-cell Lymphoma, Nasal Type

Yoshinori Ito¹, Hiroshi Kimura², Yoshinobu Maeda⁵, Chizuko Hashimoto⁶, Fumihiro Ishida⁷, Koji Izutsu⁸, Noriyasu Fukushima¹⁰, Yasushi Isobe⁹, Jun Takizawa¹¹, Yuichi Hasegawa¹², Hajime Kobayashi¹³, Seiichi Okamura¹⁴, Hikaru Kobayashi¹⁶, Motoko Yamaguchi¹⁷, Junji Suzumiya¹⁵, Rie Hyo³, Shigeo Nakamura⁴, Keisei Kawa¹⁸, Kazuo Oshimi⁹, and Ritsuro Suzuki³



伊藤嘉規
名大小児科

EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases

Citations: 350

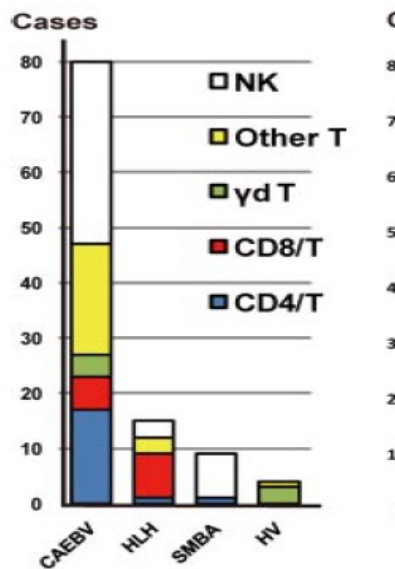
Hiroshi Kimura,¹ Yoshinori Ito,² Shinji Kawabe,² Kensei Gotoh,² Yoshiyuki Takahashi,² Seiji Kojima,² Tomoki Naoe,³ Shinichi Esaki,^{1,4} Atsushi Kikuta,⁵ Akihisa Sawada,⁶ Keisei Kawa,⁶ Koichi Ohshima,⁷ and Shigeo Nakamura⁸

Departments of ¹Virology, ²Pediatrics, and ³Hematology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; ⁴Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences and Medical School, Nagoya, Japan; ⁵Division of Pediatric Oncology, Fukushima Medical University Cancer Center, Fukushima, Japan; ⁶Department of Pediatrics, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka, Japan; ⁷Department of Pathology, School of Medicine, Kurume University, Kurume, Japan; and ⁸Department of Pathology and Laboratory Medicine, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

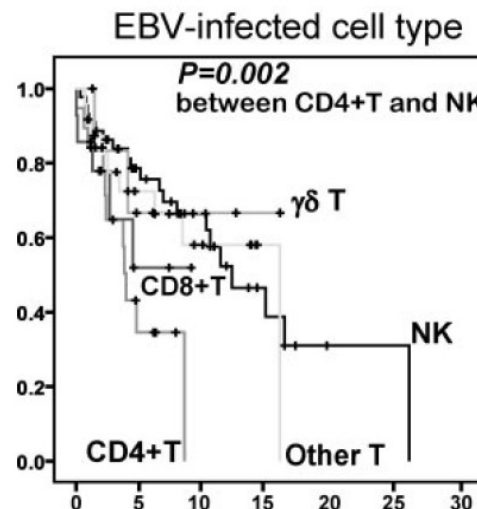
BLOOD, 19 JANUARY 2012 • VOLUME 119, NUMBER 3

- CAEBV はNK細胞, CD4+T, CD8+T, $\gamma\delta$ T細胞と種々のT細胞に感染
- 感染細胞のフェノタイプにより予後が異なる

EBV-infected cell phenotypes of EBV T/NK lymphoproliferative diseases

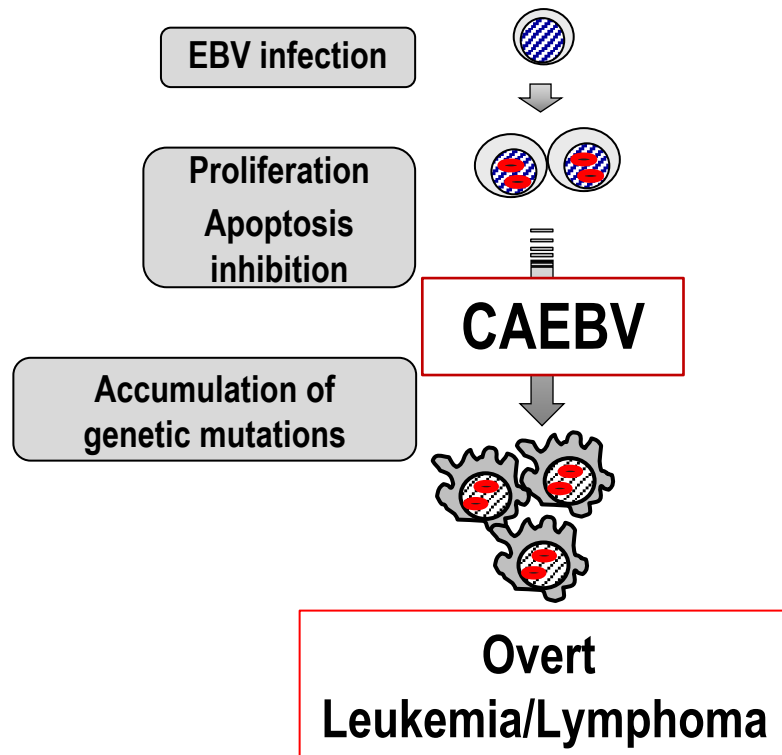


Probability of survival rates from time of disease onset.



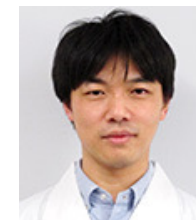
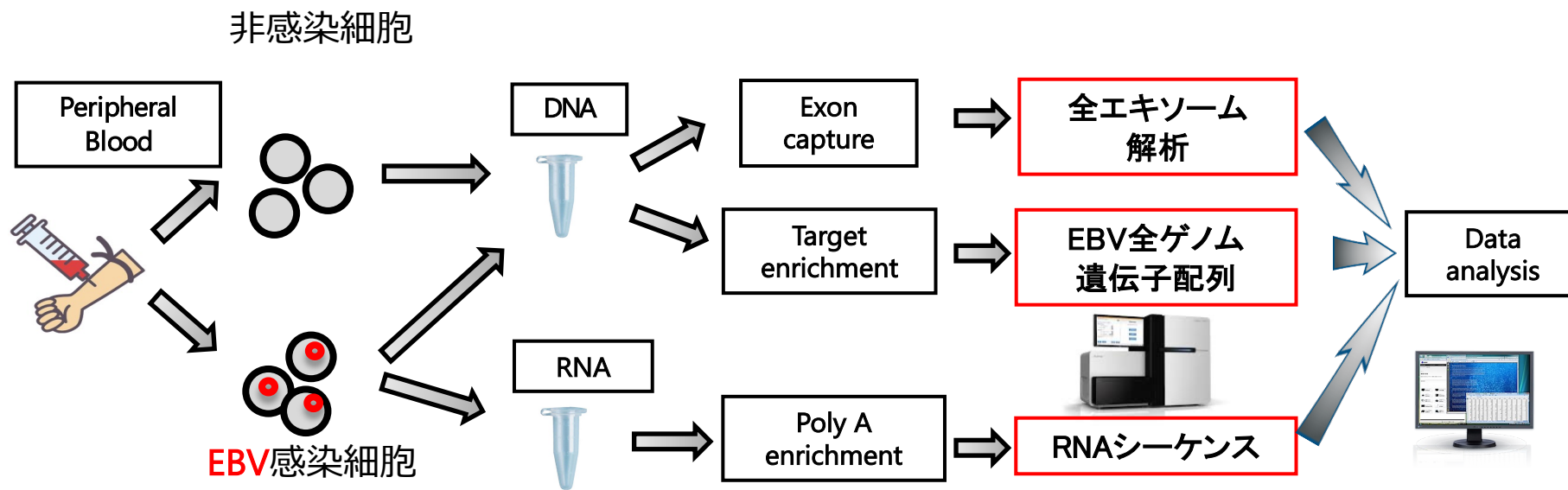
- CAEBVはしばしば真正のリンパ腫 (ENKTL), 白血病 (ANCL) に進展
- 一部の患者ではT細胞・NK細胞の両方に感染

CAEBVの発症病理



- なぜ一部の個体のみCAEBVを発症するのか？
- EBV はレセプターのないT/NK 細胞にどうやって感染するのか？
- 感染症なのか？ 腫瘍か？
腫瘍ならばその発症機構は？

慢性活動性EBウイルス感染症77例に 対する包括的ゲノム解析



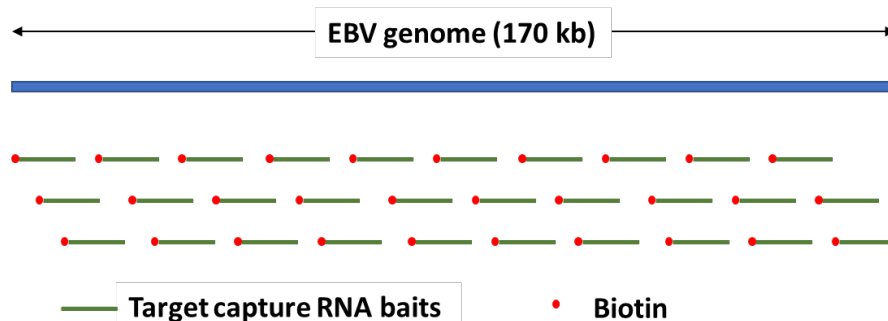
奥野友介
名大小児科



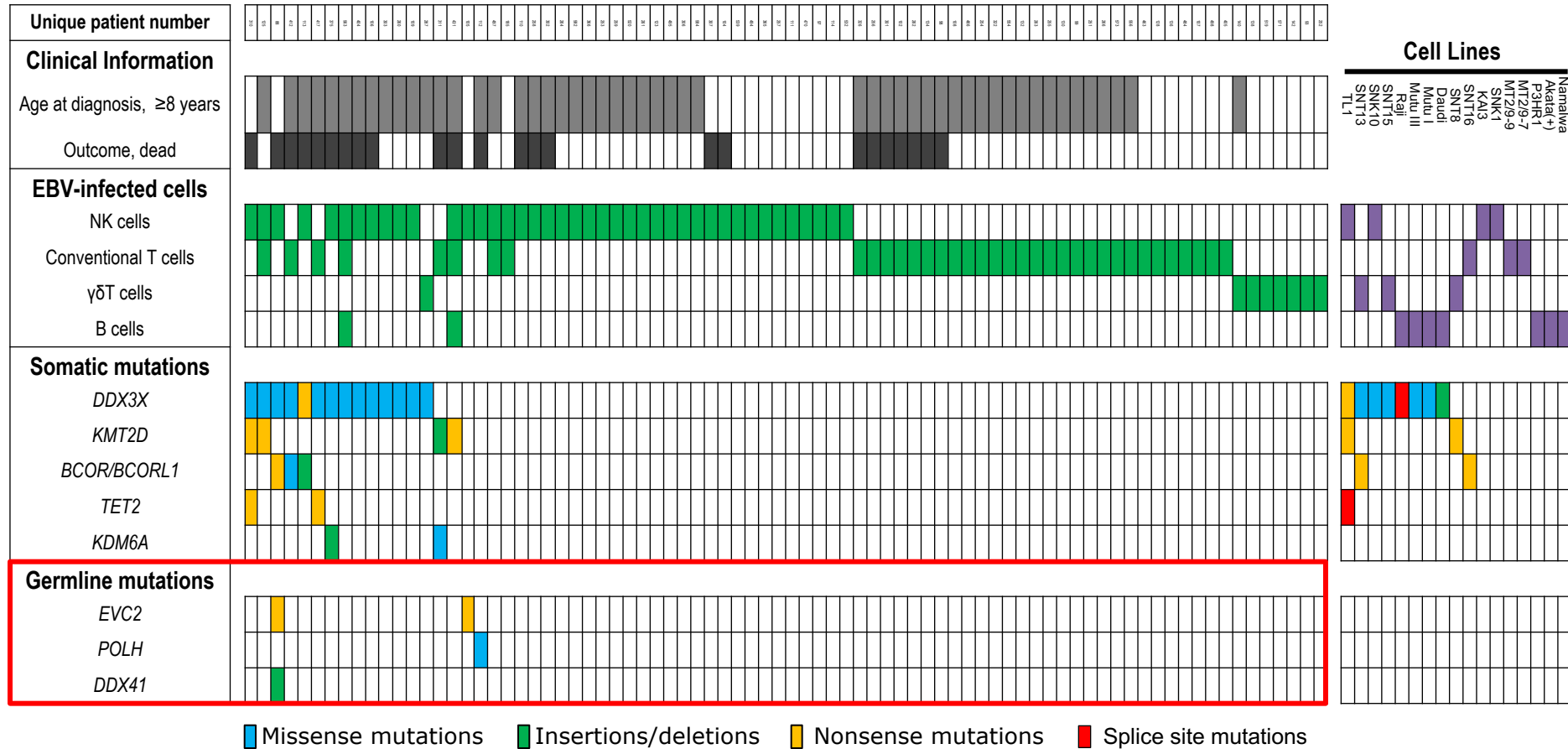
小島勢二
名大小児科

<https://relayforlife.jp/osaka-asahi/archives/1839>

Whole EBV シーケンシングのためのBaitデザイン

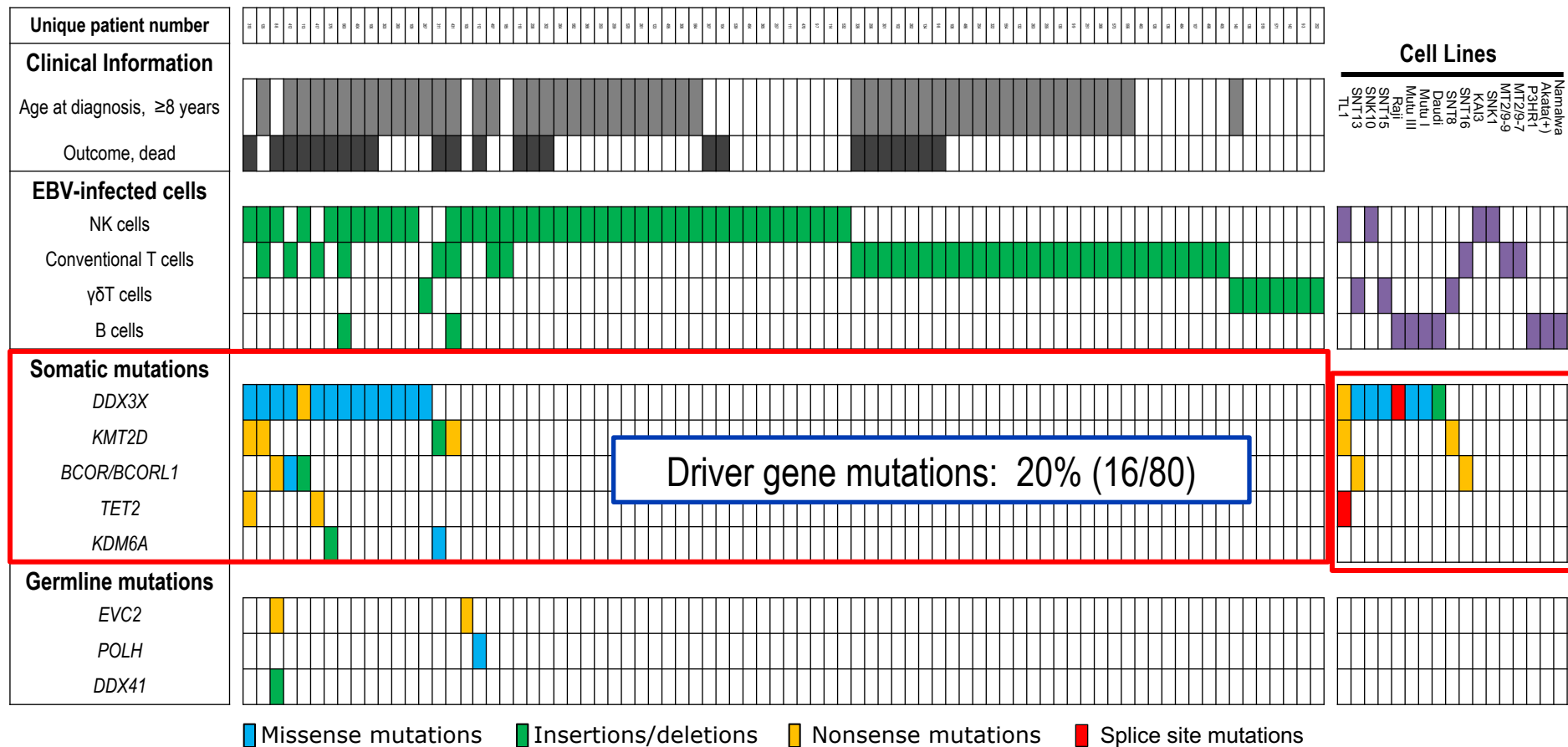


CAEBV患者に対する包括的ゲノム解析



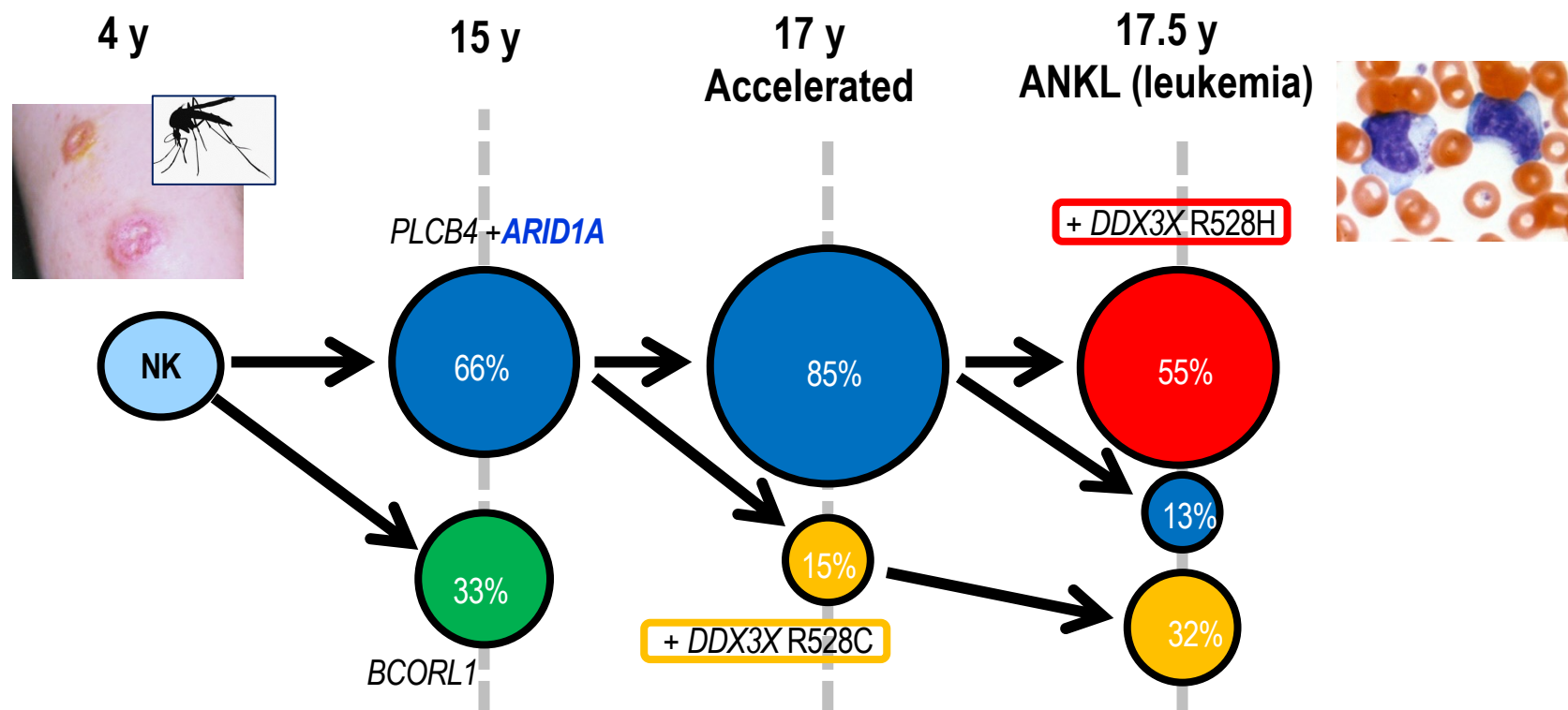
Germline mutation (生殖細胞変異) は稀 ⇒ 先天性免疫不全の関与は少ない

CAEBV患者に対する包括的ゲノム解析



Driver gene mutationが認められる ⇒ 腫瘍性疾患

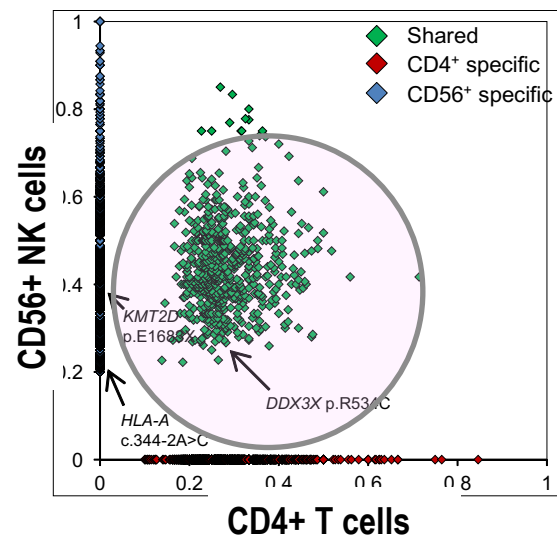
NK細胞性患者におけるEBV感染細胞のクローン進化



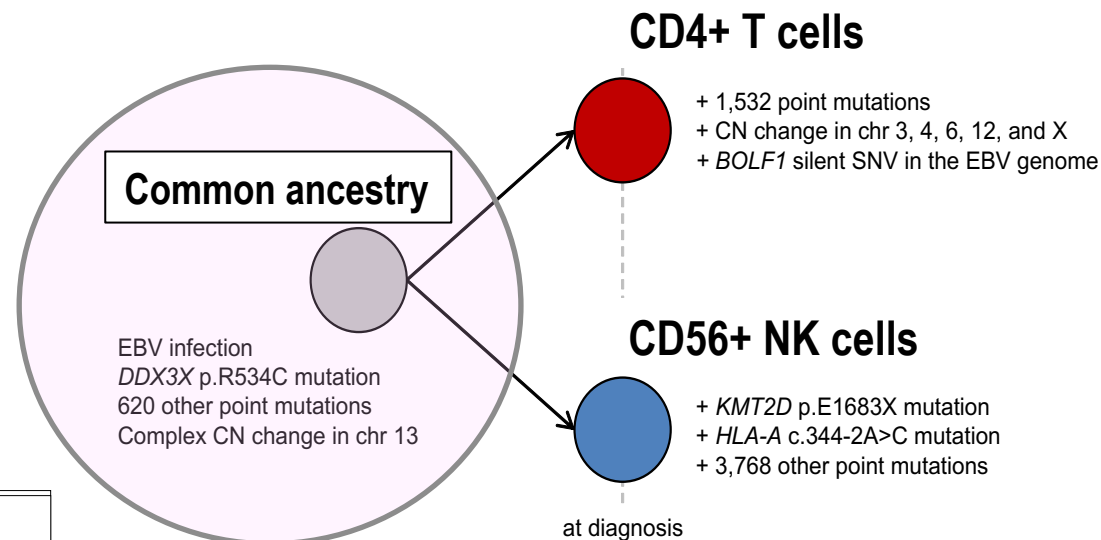
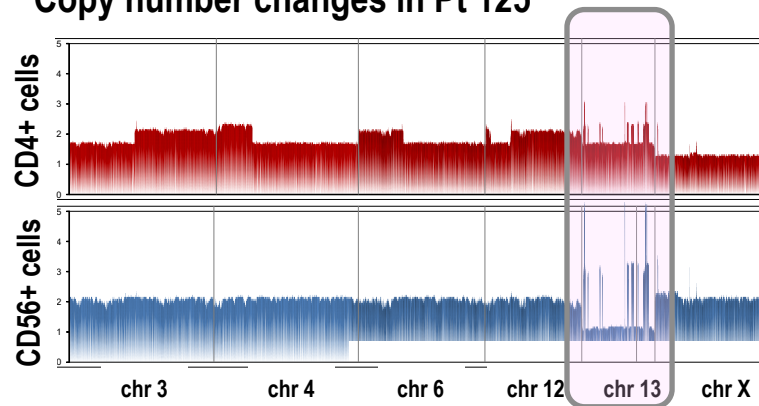
DDX3X変異の出現と共に腫瘍化が進展

T細胞・NK細胞の2種の細胞列に感染していた 症例の全ゲノム解析

Variant allele frequency plot in Pt 125



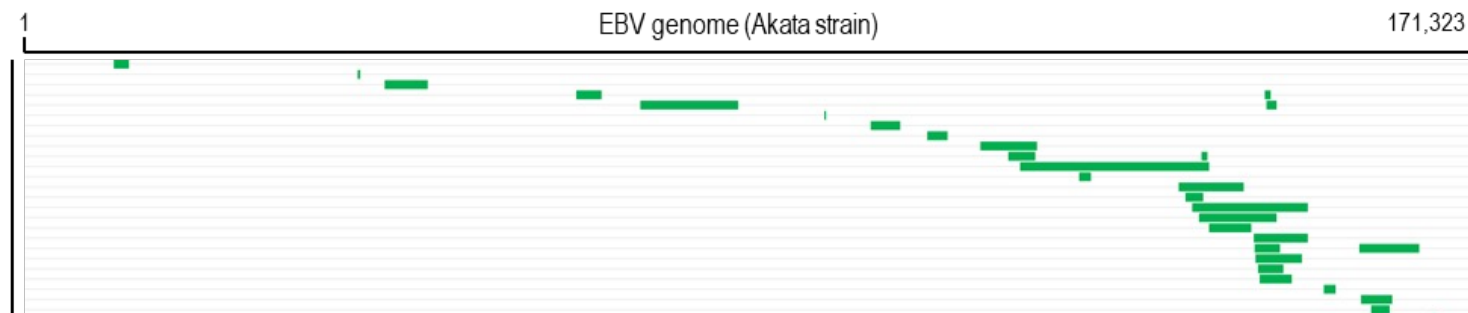
Copy number changes in Pt 125



T細胞・NK細胞に共通する祖先細胞に感染？

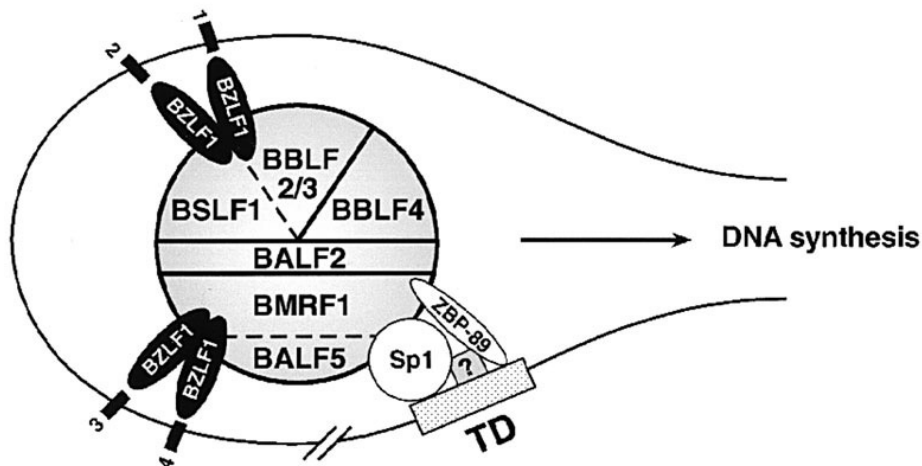
EBV全ゲノム解析による欠失の検出

CAEBV
(27/77, 35%)



CAEBVのみならずEBV関連リンパ腫に共通して欠損が認められた

EBV DNA複製に必要な遺伝子が欠失



Baumann M, EMBO J 1999

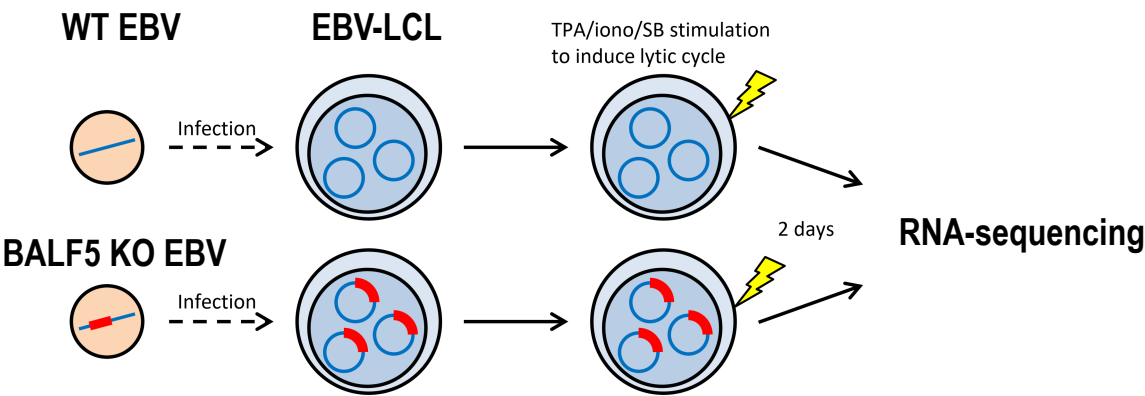
Gene	Functional Name
BSLF1	Primase
BBLF2/3	primase-binding protein
BBLF4	helicase
BALF2	ssDNA-binding protein
BMRF1	EA-D, processivity factor
BALF5	DNA polymerase

**DNA複製遺伝子の欠損の意義を解明するため、
DNA polymerase欠損EBVを作成**



成田洋平
名大ウイルス学

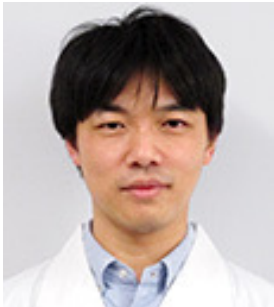
EBV感染リンパ芽球様細胞株の遺伝子発現



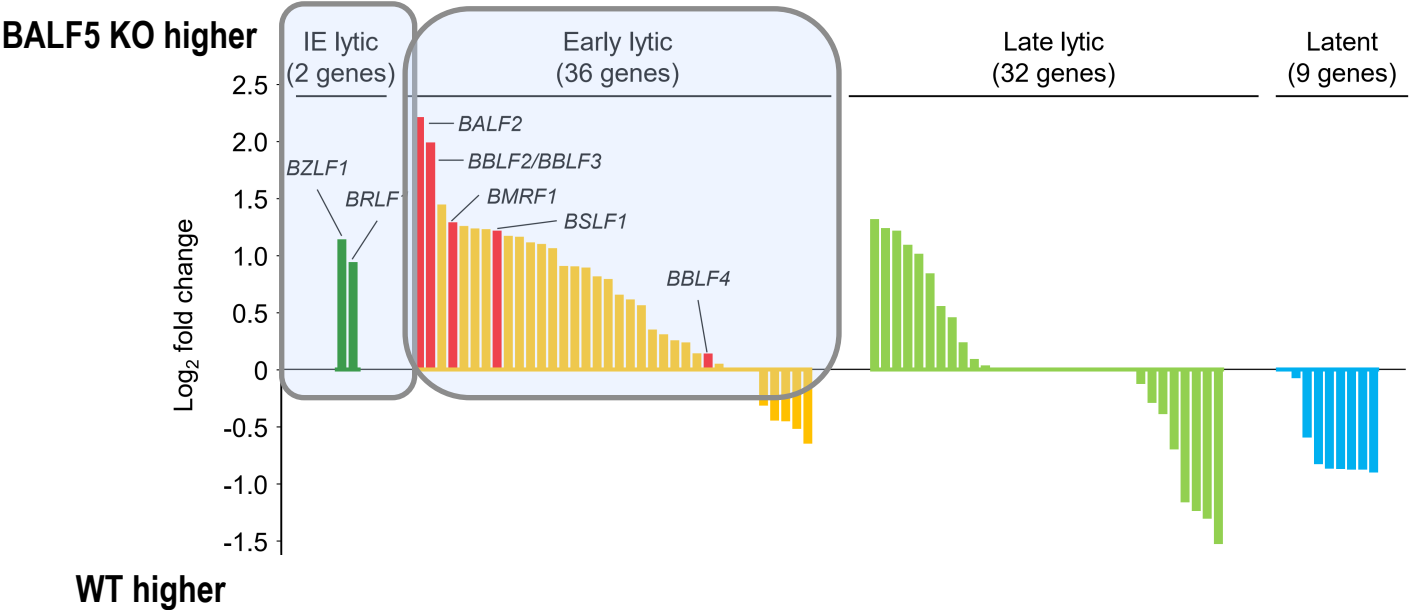
村田貴之
名大ウイルス学



佐藤好隆
名大ウイルス学

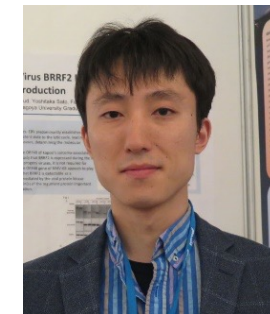


奥野友介
名大小児科



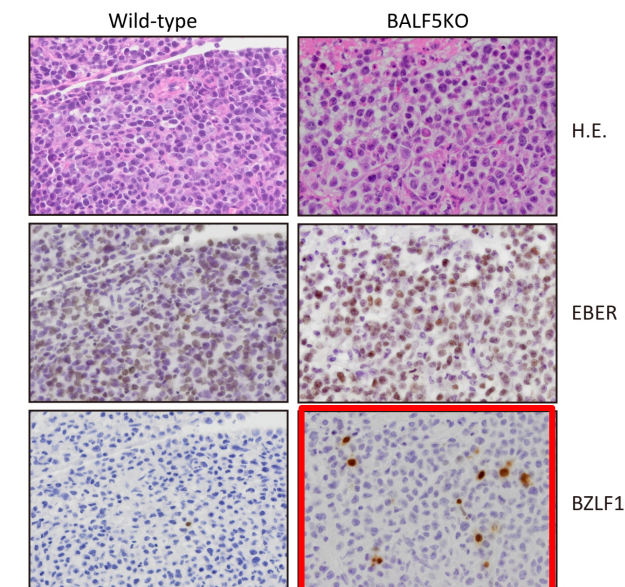
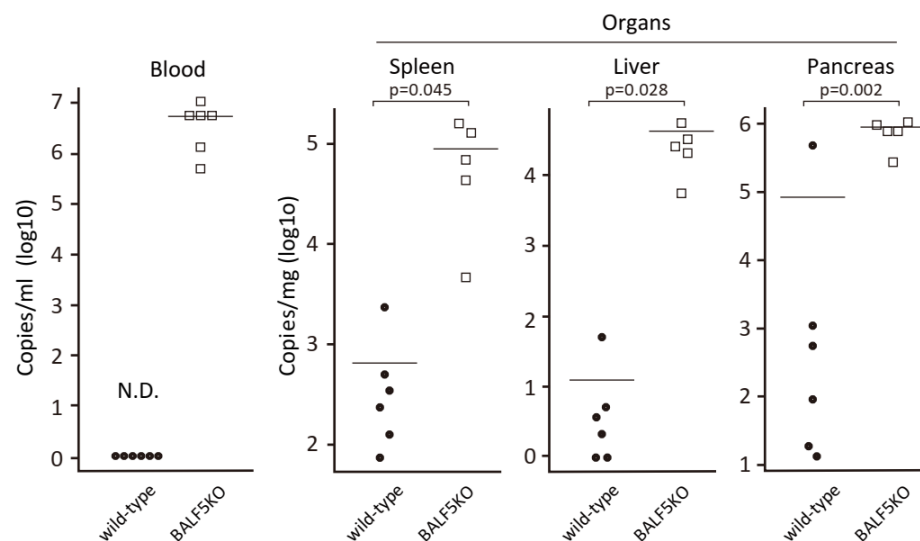
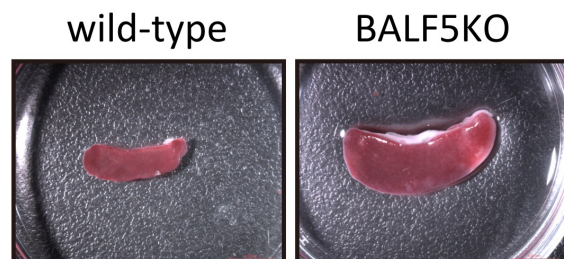
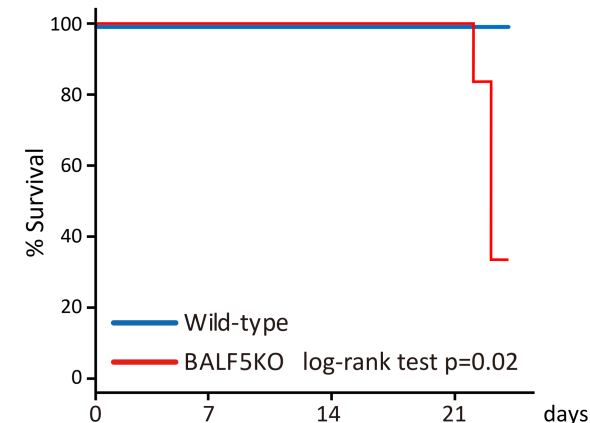
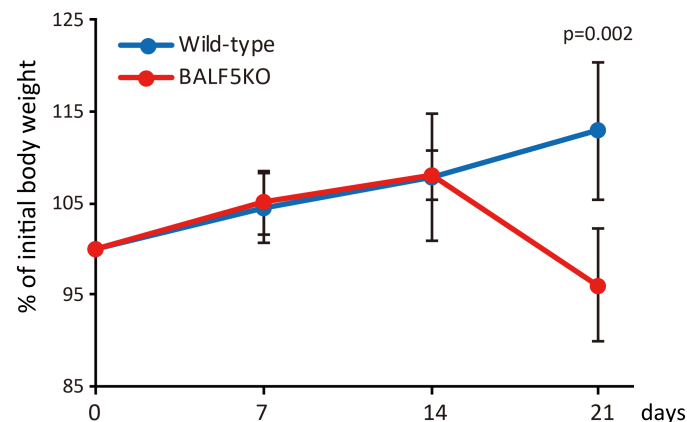
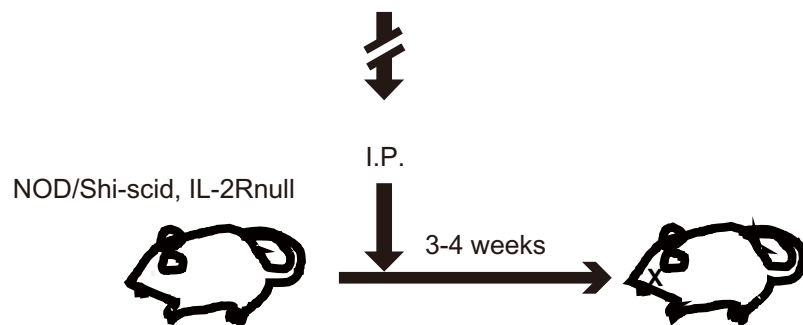
ウイルスNA polymerase欠損株では
前初期および早期遺伝子群の発現
が亢進

DNA polymerase欠損はEBV前初期遺伝子発現とリンパ腫原性を促進する



渡辺 崇広
名大ウイルス学

Wild-type-LCL or BALF5KO-LCL



Defective Epstein-Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy

Citations: 183

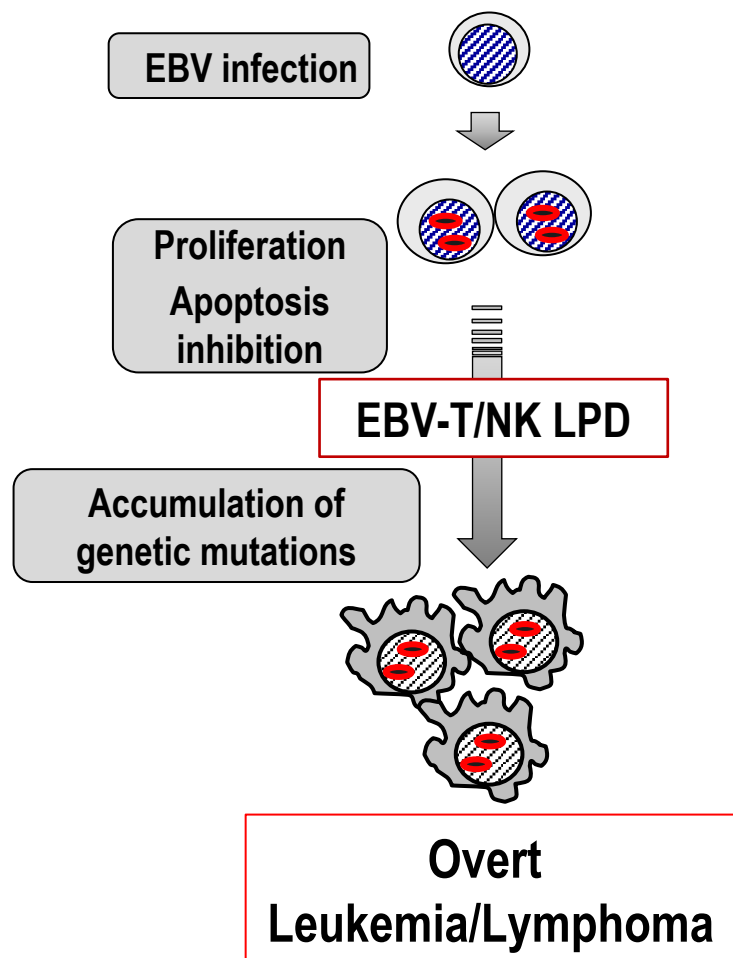
NATURE MICROBIOLOGY | VOL 4 | MARCH 2019 | 404-413 | www.nature.com/naturemicrobiology

■ CAEBV

- Germline mutation (生殖細胞変異) は稀であった→**本症は遺伝性疾患ではない**
- DDX3X, KMT2Dなどのドライバー遺伝子変異が高頻度に認められた
- 経時的に観察できた例では、EBV感染細胞のクローン進化が確認された
→**本症は腫瘍性疾患**
- 複数の細胞に感染している患者では共通のドライバー遺伝子変異が存在
→**共通の祖先細胞 (multi-lymphoid progenitor cells ?) に感染**

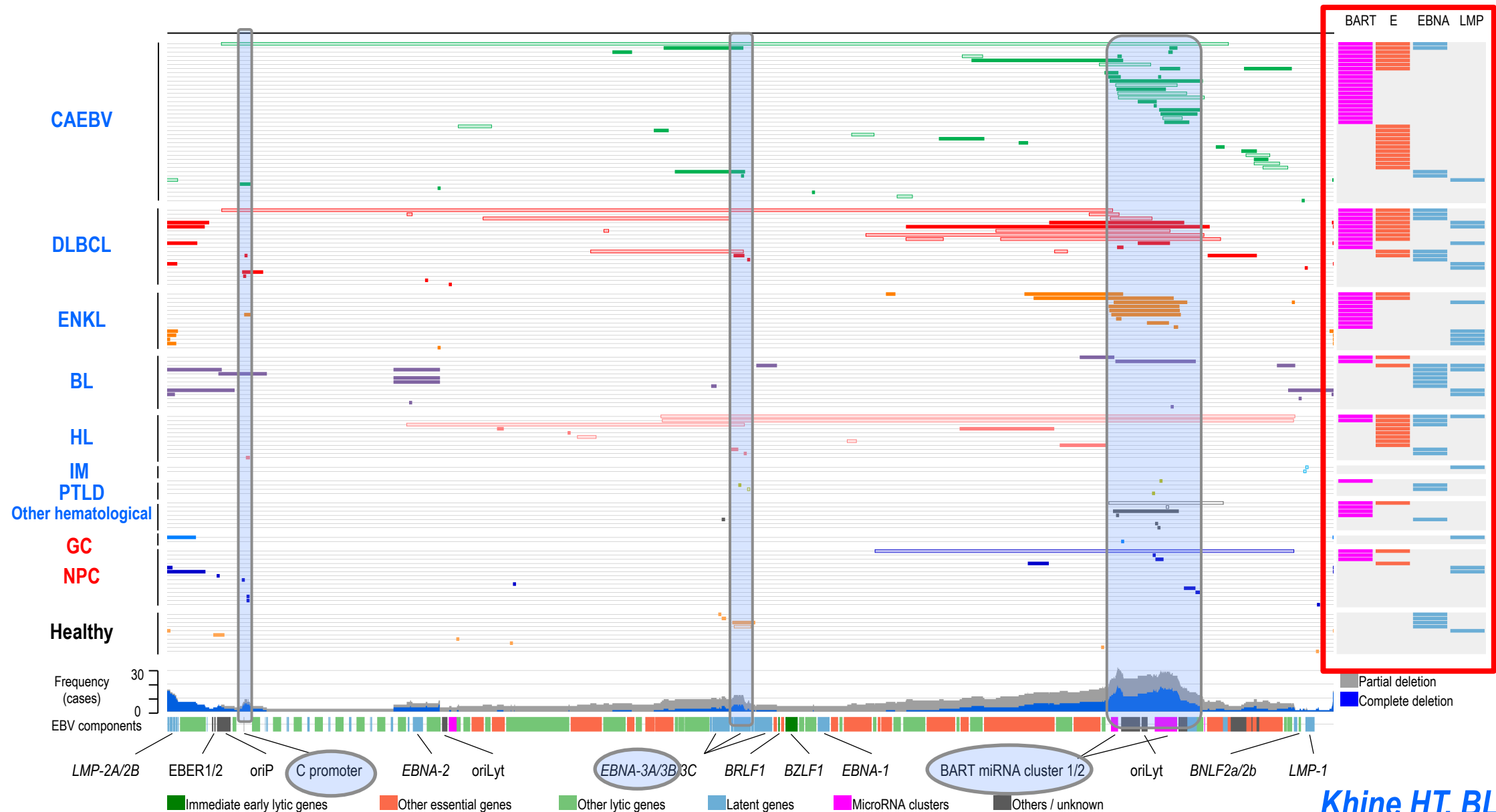
- EBV関連リンパ腫では、**EBV 遺伝子欠損**がBART領域およびウイルスDNA複製関連遺伝子群に認められ、欠損が**腫瘍化を促進する**と考えられた。

CAEBVの発症病理



- なぜ一部の個体のみCAEBVを発症するのか？
 - 先天性免疫不全ではない
- EBV はレセプターのないT/NK 細胞にどうやって感染するのか？
 - リンパ球前駆細胞に感染？
- 感染症なのか？腫瘍か？
腫瘍ならばその発症機構は？
 - 腫瘍であり、その進展にはDDX3X変異などが関与
 - EBV欠損が腫瘍化を促進

EBV関連腫瘍におけるウイルス欠失の存在 / 990症例の解析



Khine HT
名市大
ウイルス学



奥野友介
名市大
ウイルス学

<https://npcf.or.jp/archives/1225>

Article

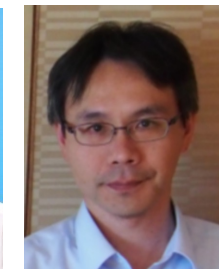
Role of Epstein–Barr Virus C Promoter Deletion in Diffuse Large B Cell Lymphoma

Citations: 16

Seiyo Mabuchi ^{1,2,†}, Fumiya Hijioka ^{1,†}, Takahiro Watanabe ¹ , Yusuke Yanagi ¹, Yusuke Okuno ³,
H. M. Abdullah Al Masud ^{1,4} , Yoshitaka Sato ¹ , Takayuki Murata ^{1,5,*} and Hiroshi Kimura ^{1,*} 

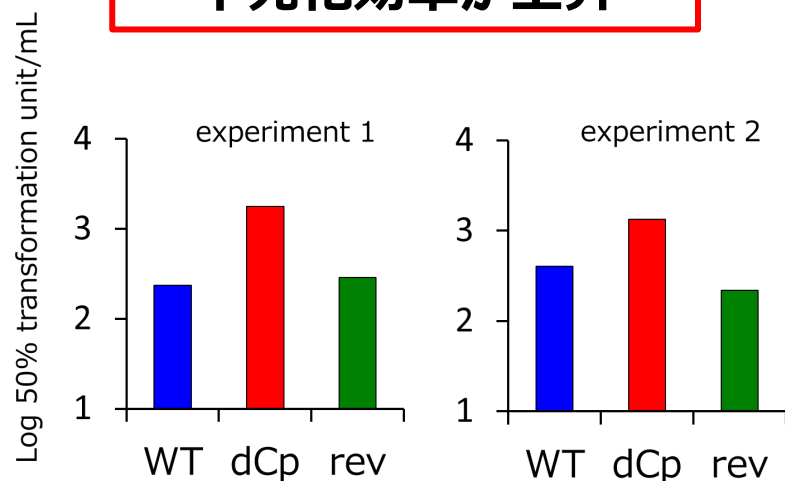


馬淵青陽
名大
臓器病態診断学

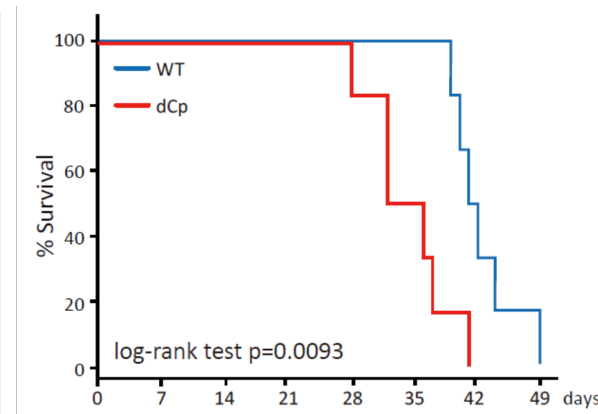
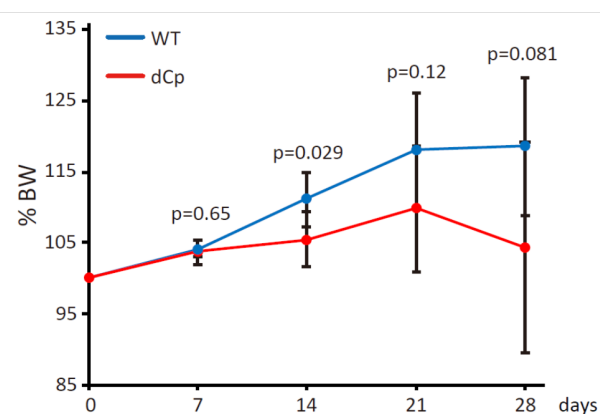


村田貴之
藤田医科大
ウイルス学

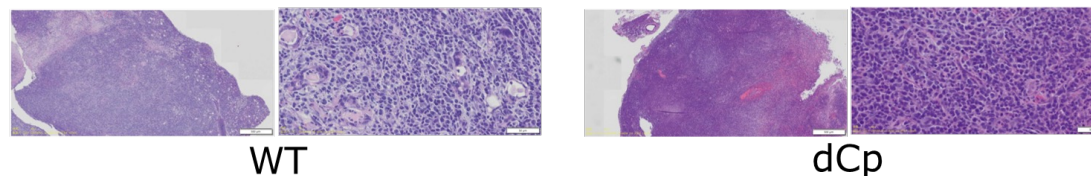
Cp欠損によりB細胞の 不死化効率が上昇



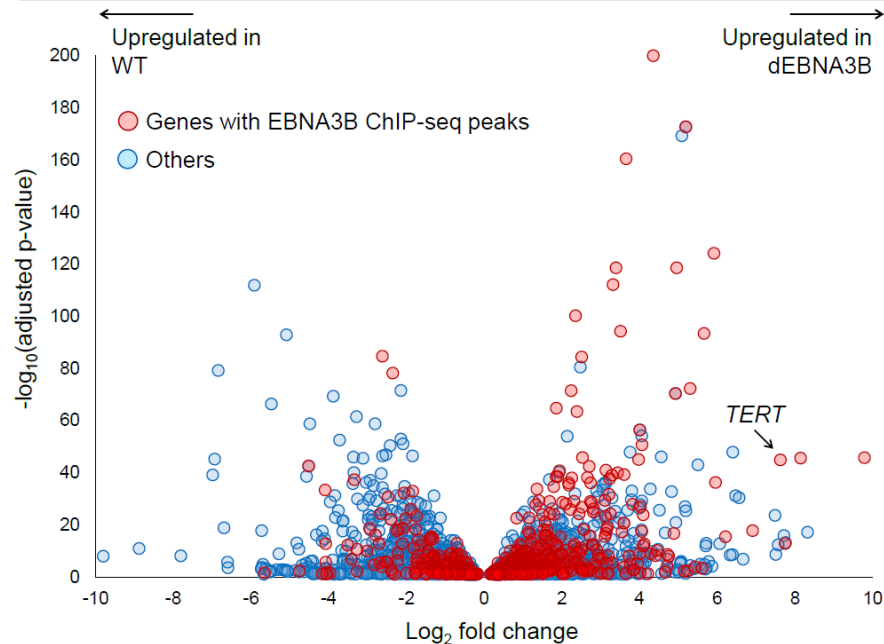
Cp欠損はB細胞リンパ腫の発生頻度を高める



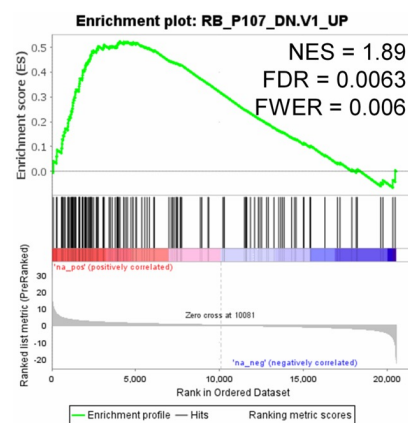
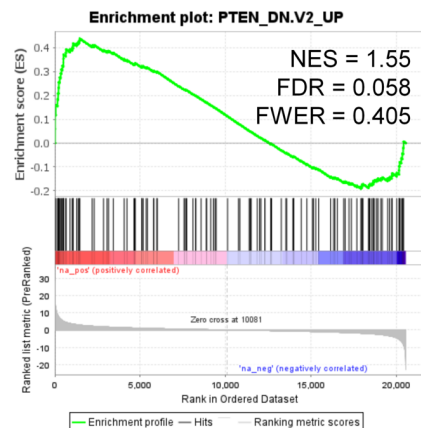
脾臓への腫瘍細胞の浸潤



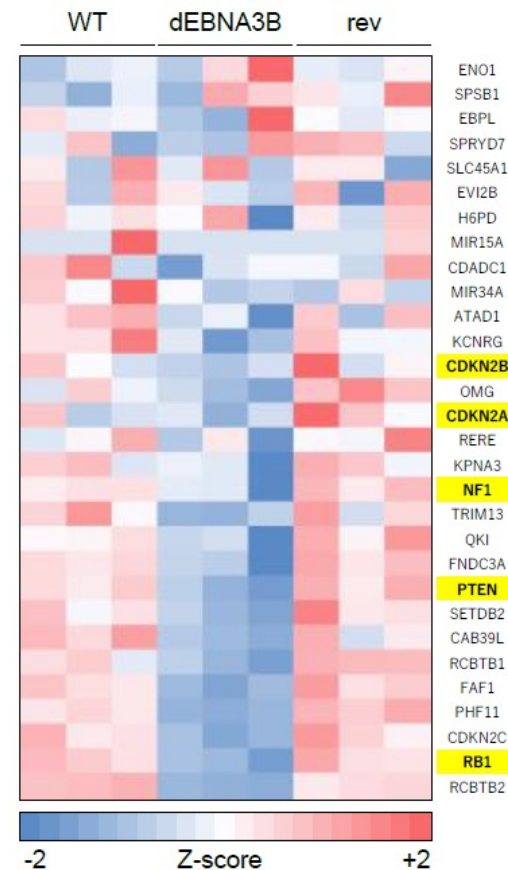
Volcano plot comparing gene expression between WT- and dEBNA3B-LCLs



Gene set enrichment analysis for PTEN and RB1



Heatmap and dot plots illustrating differential gene expression among the three LCLs



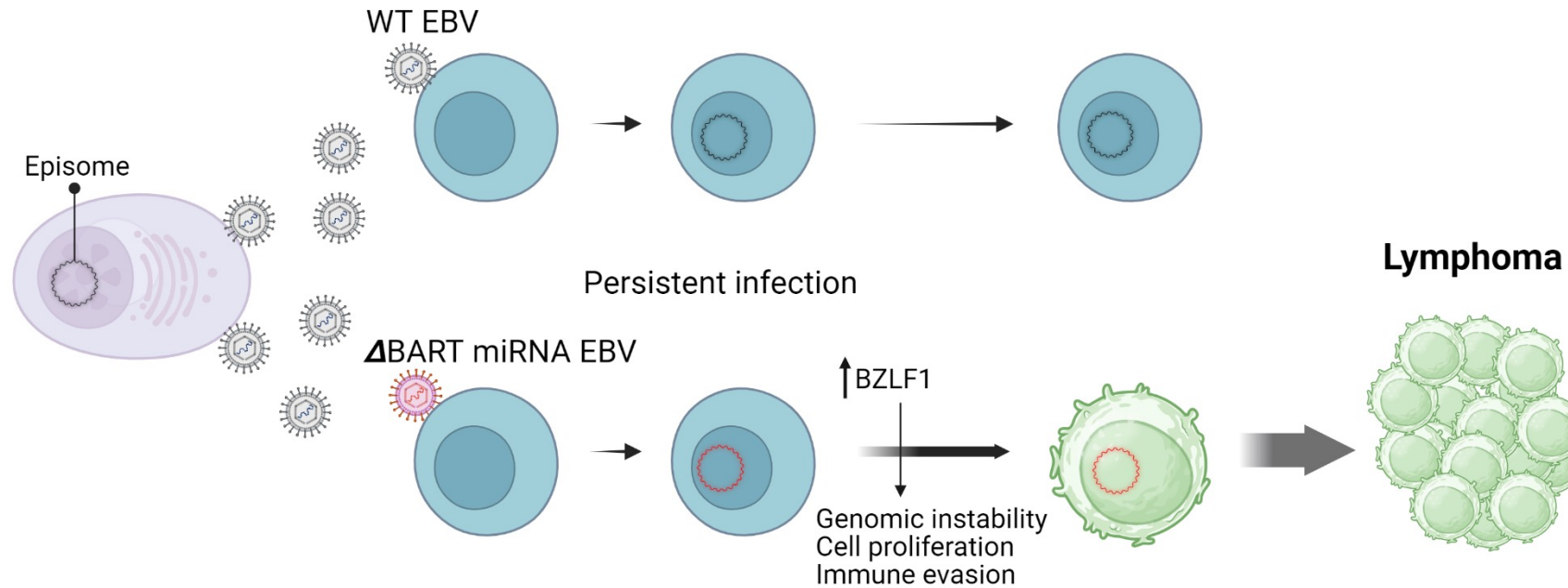
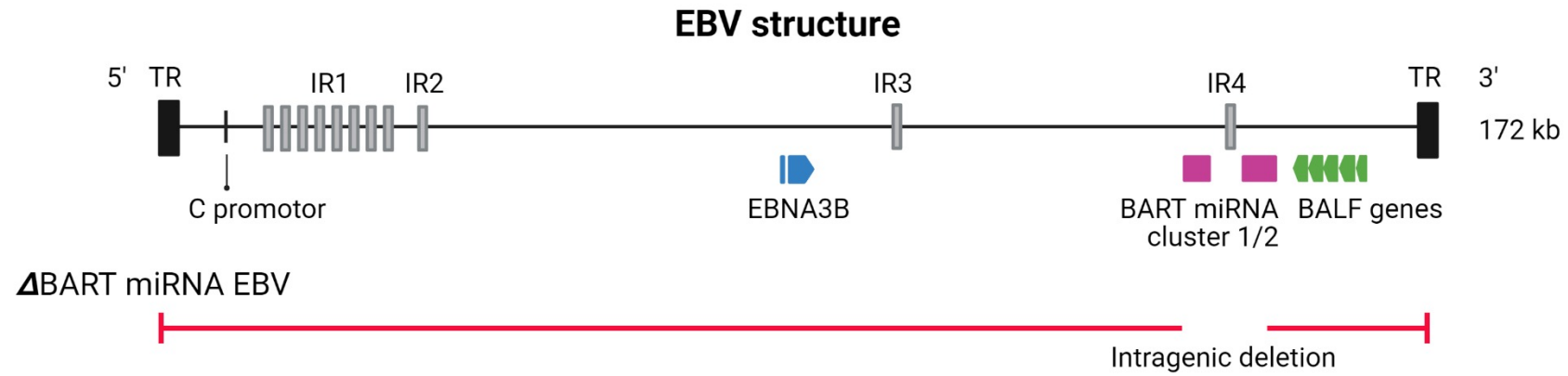
佐藤好隆
名大ウイルス学



奥野友介
名市大ウイルス学

・EBNA3B欠損株では、がん抑制遺伝子であるPTENやRB1の発現が抑制

↓
・EBNA3Bはがんウイルスが保持するがん抑制遺伝子?



ヒト腫瘍ウイルス

発見年	ウイルス名	疾患	発症数/年*	予防法	抗ウイルス剤
1964	Epstein-Barr virus (EBV)	Burkitt リンパ腫 上咽頭がん	157,000	×	×
1970	Hepatitis B virus (HBV)	肝細胞がん	360,000	ワクチン	○
1981	Human T-cell leukemia virus (HTLV-I)	成人T細胞白血病・リンパ腫	4,000	母乳遮断	×
1983	Human papillomavirus (HPV)	子宮頸がん 肛門・性器がん、中咽頭がん	694,000	ワクチン	×
1989	Hepatitis C virus (HCV)	肝細胞がん	156,000	×	○
1994	Kaposi's sarcoma associated herpesvirus (KSHV)	Kaposi肉腫	42,000	HIV治療	×
2008	Merkel cell polyomavirus (MCV)	Merkel細胞がん	?	×	×

* de Martel, Lancet Glob Health 2020

Epstein-Barr virus (EBV) の「発見」

- イギリスの外科医 Denis Burkitt がアフリカ小児に多発する腫瘍 (Burkittリンパ腫) を報告

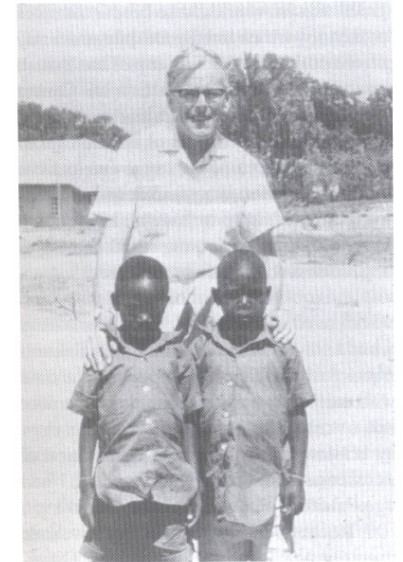
Brit J Surgery 1958

- Michael Anthony Epstein がBurkittリンパ腫からウイルス (EBV) を分離

Lancet 1964



Burkittリンパ腫

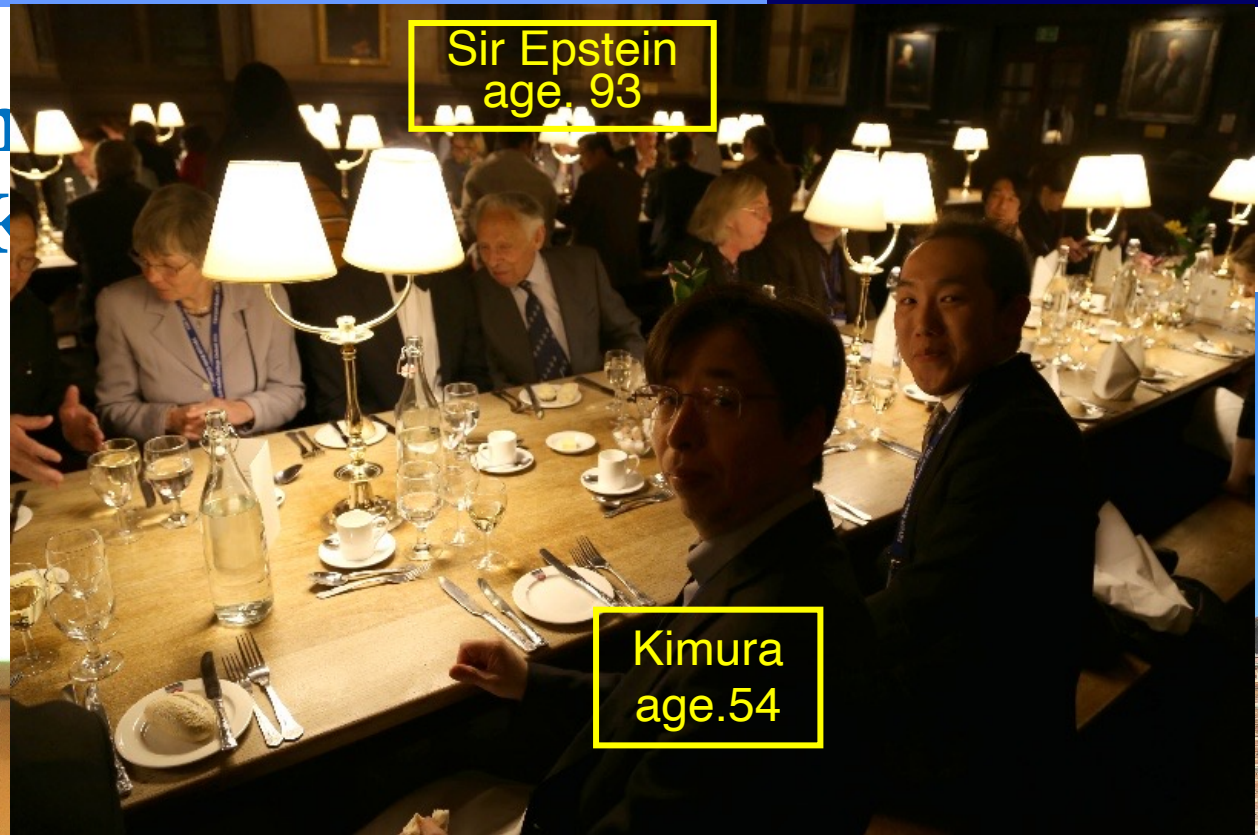


D Burkitt (1911-1993)



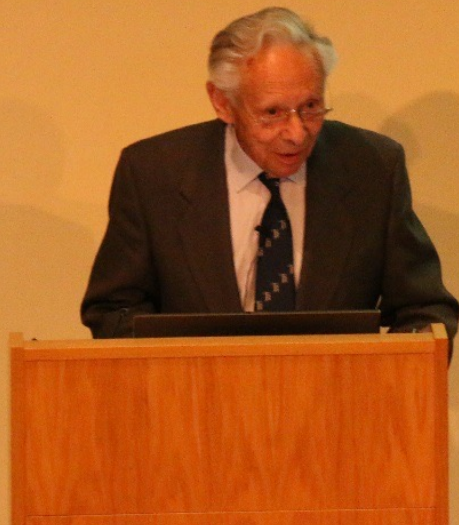
MA Epstein, BG Achong, YM Barr in 1964

EBV 50th Anniversary March 2014, R



Monday 24 March 2014

Anthony Epstein



ford
014

50th Anniversary



OBITUARY: SIR ANTHONY EPSTEIN 1921-2024



It is with great sadness that Wolfson has learned of the passing of Fellow of the College Sir Anthony Epstein, one of the discoverers of the Epstein-Barr virus, at the age of 102. His work profoundly changed how scientists approach the diagnosis, prevention and treatment of a wide range of cancers and other diseases, and left an enduring mark on the fields of pathology, virology and oncology.

<https://www.wolfson.ox.ac.uk/news/obituary-sir-anthony-epstein-1921-2024/>

nature

Explore content ▾

About the journal ▾

Publish with us ▾

Subscribe

[nature](#) > [obituaries](#) > article

OBITUARY | 13 March 2024

Anthony Epstein (1921–2024), discoverer of virus causing cancer in humans

Pathologist whose finding that viruses can trigger tumours in humans transformed medical research.

By [Alan Rickinson](#) ✉

Science

Current Issue

First release papers

Archiv

HOME > SCIENCE > VOL. 384, NO. 6693 > SIR MICHAEL ANTHONY EPSTEIN (1921–2024)

🔒 | PERSPECTIVE | RETROSPECTIVE



Sir Michael Anthony Epstein (1921–2024)

Codiscoverer of the Epstein-Barr virus

RICHARD F. AMBINDER AND RENA R. XIAN [Authors Info & Affiliations](#)

<https://www.science.org/doi/10.1126/science.adp2961>

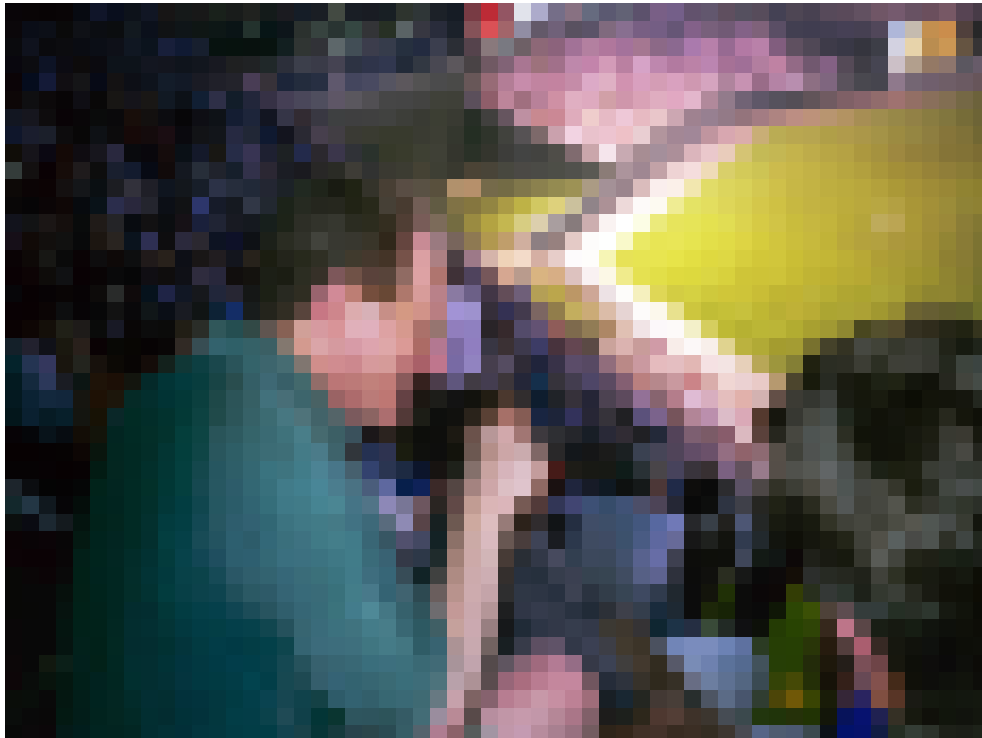
From Bedside to Bench, and **BACK AGAIN**



- Stephen E. Straus
(1946-2007)
- 米国留学時代の恩師
- Physician Scientist
(感染症医/ウイルス学者)



Stephen E. Straus - Biography



- As a ***physician-scientist***, he was compassionate and kind, always **searching for answers to improve the health of his patients.**
- His ***bench-to-bedside research*** yielded original insights into the ***pathogenesis and management*** of several viral and immunological diseases.

リアルタイムPCR法によるEBウイルス核酸定量

保険適用 2018年4月

体外診断用医薬品 2020年6月発売

● 対象疾患

- 臓器・造血幹細胞移植後リンパ増殖性疾患
- EBウイルス陽性悪性リンパ腫/白血病
- 再生不良性貧血でATG投与患者
- 慢性活動性EBウイルス感染症

造血幹細胞移植後のモニタリング

- HLA不一致またはATG投与患者
- 3か月まで1回/1週、1年以内まで1回/1月

- 血漿、全血検体に対応
- WHO 国際単位で標準化された結果報告 (IU/mL)



施設間差の是正

各EBウイルス関連疾患の診断基準となる
定量値の決定に有用

慢性活動性 EBウイルス病と その類縁疾患の 診療ガイドライン 2023

Chronic active Epstein-Barr virus disease
EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis
Hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder
Severe mosquito bite allergy

【監修】日本小児感染症学会

1. 作成組織

◆監修

日本小児感染症学会(理事長:森内 浩幸)

◆協力

EB ウイルス感染症研究会

日本小児血液・がん学会

日本血液学会

日本皮膚科学会

◆診療ガイドライン統括委員会

委員長

木村 宏(名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学)

委員

新井文子(聖マリアンナ医科大学血液・腫瘍内科)

今留謙一(成育医療研究センター高度感染症診断部)

岩月啓氏(藤田医科大学岡崎医療センター皮膚科)

和田泰三(金沢大学医薬保健研究域医学系小児科)

◆診療ガイドライン作成グループ

代表

大賀正一(九州大学大学院医学研究院成長発達医学)

委員

浅田秀夫(奈良県立医科大学皮膚科)

伊豆津宏二(国立がんセンター中央病院血液腫瘍科)

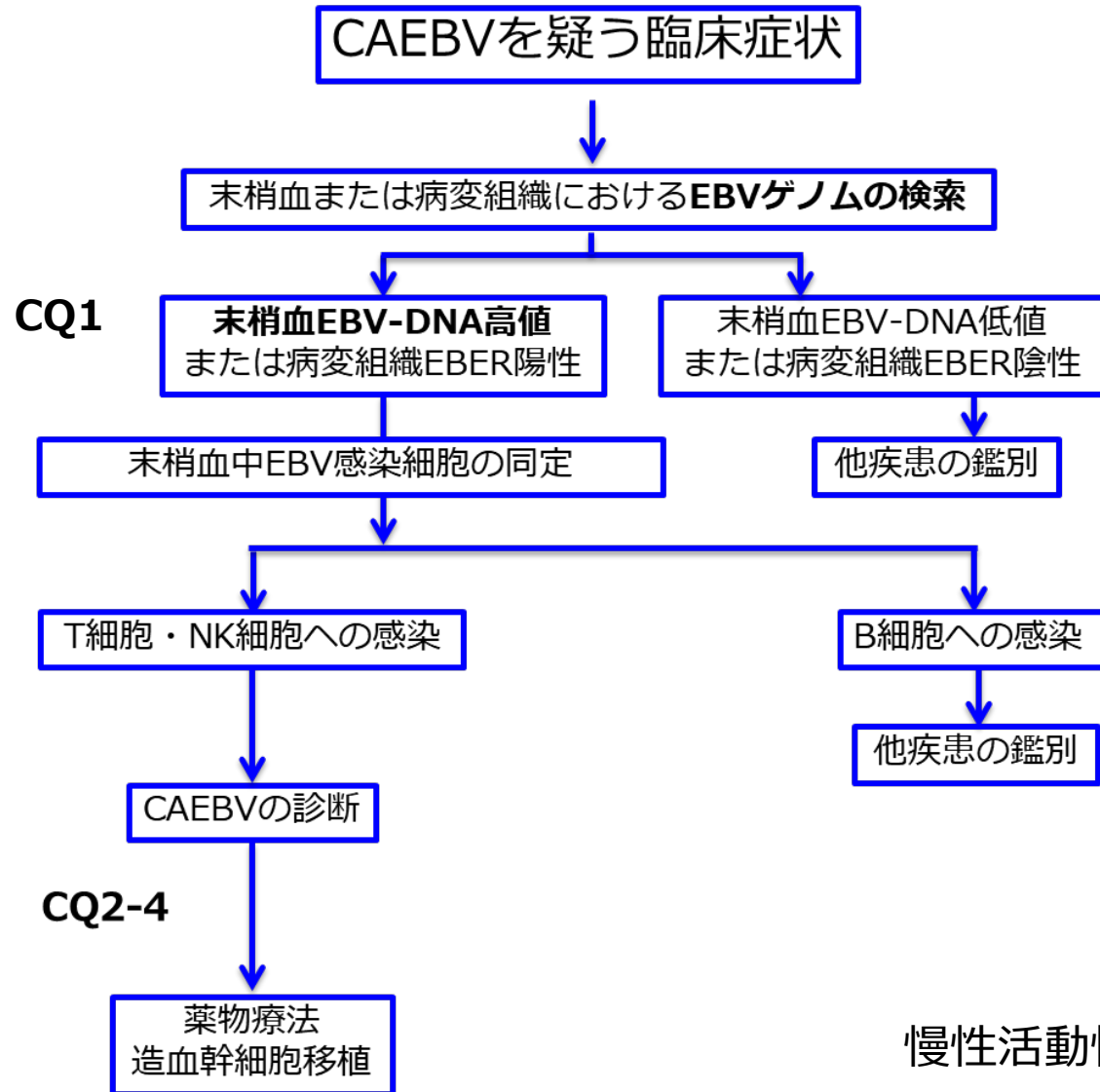
伊藤嘉規(名古屋大学大学院医学系研究科小児科)

大島孝一(久留米大学医学部病理学)

金兼弘和(東京医科歯科大学大学院発生病態学小児科)

奥中咲江(CAEBV 患者会 SHAKE 代表)

CAEBVの診療アルゴリズム



CQ1 CAEBVの診断や病態評価のため
に行う定量PCRに用いる検体として、
全血と血清（血漿）のどちらが
推奨されるか？

CQ2 CAEBVに薬物療法は推奨されるか？

**CQ3 CAEBVに造血幹細胞移植は
推奨されるか？**

CQ4 全身症状や臓器病変のないCAEBVに、
薬物療法・造血幹細胞移植などの
治療介入は必要か？

・英語版のガイドラインを発表

International Journal of Hematology (2023) 118:568–576
<https://doi.org/10.1007/s12185-023-03660-5>

REVIEW ARTICLE



Updated guidelines for chronic active Epstein–Barr virus disease

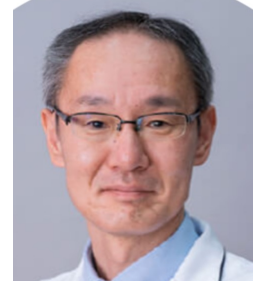
Jun-ichi Kawada¹ · Yoshinori Ito² · Koichi Ohshima³ · Masaki Yamada⁴ · Shinsuke Kataoka¹ · Hideki Muramatsu¹ · Akihisa Sawada⁵ · Taizo Wada⁶ · Ken-Ichi Imadome⁴ · Ayako Arai⁷ · Keiji Iwatsuki⁸ · Shouichi Ohga⁹ · Hiroshi Kimura¹⁰ · The Committee for Guidelines for the Management of Chronic Active EBV Disease, Related Disorders (the MHLW Research Team in Japan)

Citations: 48

Table 1 Proposed diagnostic criteria for CAEBV

1. Persistent or recurrent infectious mononucleosis-like symptoms for more than 3 months
2. Detection of an increased number of EBV genomes in peripheral blood and/or affected tissues
3. Detection of EBV-infected T or NK cells in peripheral blood and/or affected tissues
4. Chronic illness that cannot be explained by other known disease processes at the time of diagnosis

All four criteria should be met before CAEBV can be diagnosed



川田潤一
名大小児科

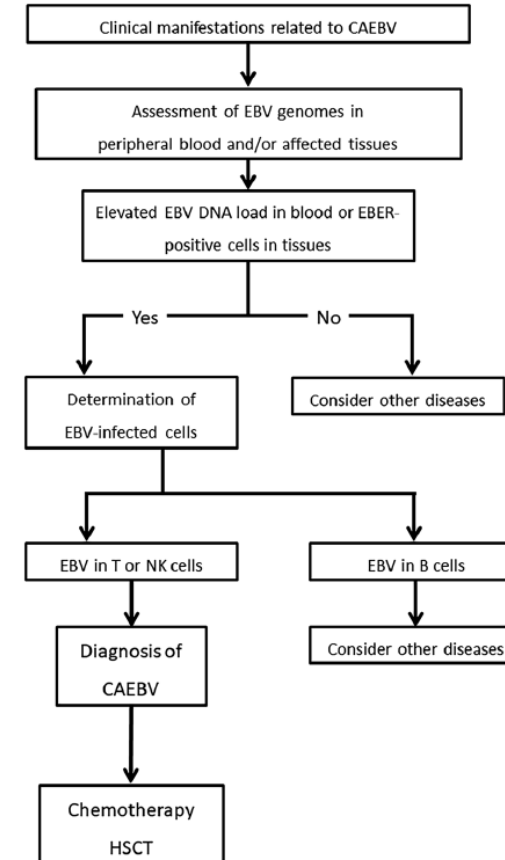


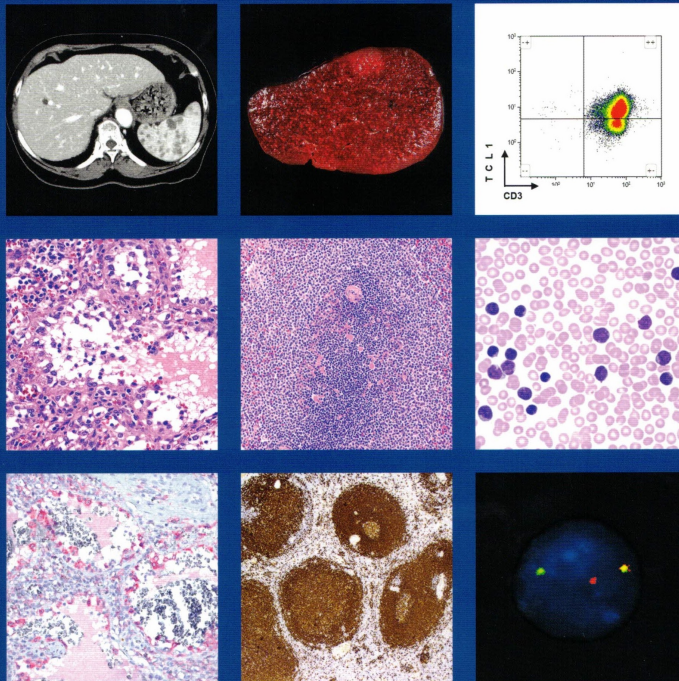
Fig. 1 Algorithm for the evaluation and treatment of CAEBV. CAEBV, chronic active EBV disease; EBER, EBV-encoded RNA; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation

リンパ腫WHO分類 第5版 2023

WHO Classification of Tumours • 5th Edition

Haematolymphoid Tumours Part B

Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board



International Agency for Research on Cancer



Severe mosquito bite allergy

Kimura H
Araujo I
Kato S
Ng S-B

Definition

Severe mosquito bite allergy is an EBV-positive NK-cell (or occasionally T-cell) lymphoproliferative disorder characterized by high fever and severe skin manifestations including bullae, ulcers, necrosis, and

Related terminology

Not recommended: hypersensitivity

Subtype(s)

Hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder

Kimura H
Araujo I
Chan JKC
Gru A

Definition

Hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder (HV-LPD) is a cutaneous form of chronic active EBV disease that spans a range of behaviour, from the classic form with self-limited photo-dermatosis to the multiorgan

disorders & Hydroa vacciniforme disorder

Related terminology

Systemic chronic active EBV disease

Araujo I
Kimura H
Liu WP
Sangüeza OP

Definition

Systemic chronic active EBV (CAEBV) disease is characterized by a systemic proliferation of polyclonal, oligoclonal, or (often) monoclonal EBV-positive T or NK cells, with symptoms persisting for > 3 months.

myocarditis, and coronary aneurysms. Patients frequently present with haemophagocytosis. Complications include multiorgan failure, disseminated intravascular coagulation, ulcer/perforation. Some patients have severe mosquito bite allergy.

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms

Citations: 2,728

Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, Bhagat G, Borges AM, Boyer D, Calaminici M, Chadburn A, Chan JKC, Cheuk W, Chng WJ, Choi JK, Chuang SS, Coupland SE, Czader M, Dave SS, de Jong D, Du MQ, Elenitoba-Johnson KS, Ferry J, Geyer J, Gratzinger D, Guitart J, Gujral S, Harris M, Harrison CJ, Hartmann S, Hochhaus A, Jansen PM, Karube K, Kempf W, Khoury J, **Kimura H**, Klapper W, Kovach AE, Kumar S, Lazar AJ, Lazzi S, Leoncini L, Leung N, Leventaki V, Li XQ, Lim MS, Liu WP, Louissaint A Jr, Marcogliese A, Medeiros LJ, Michal M, Miranda RN, Mitteldorf C, Montes-Moreno S, Morice W, Nardi V, Naresh KN, Natkunam Y, Ng SB, Oschlies I, Ott G, Parrens M, Pulitzer M, Rajkumar SV, Rawstron AC, Rech K, Rosenwald A, Said J, Sarkozy C, Sayed S, Saygin C, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Sohani AR, Tooze R, Traverse-Glehen A, Vega F, Vergier B, Wechalekar AD, Wood B, Xerri L, Xiao W.

EBV-positive T- and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas of childhood

Severe mosquito bite allergy

Hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder

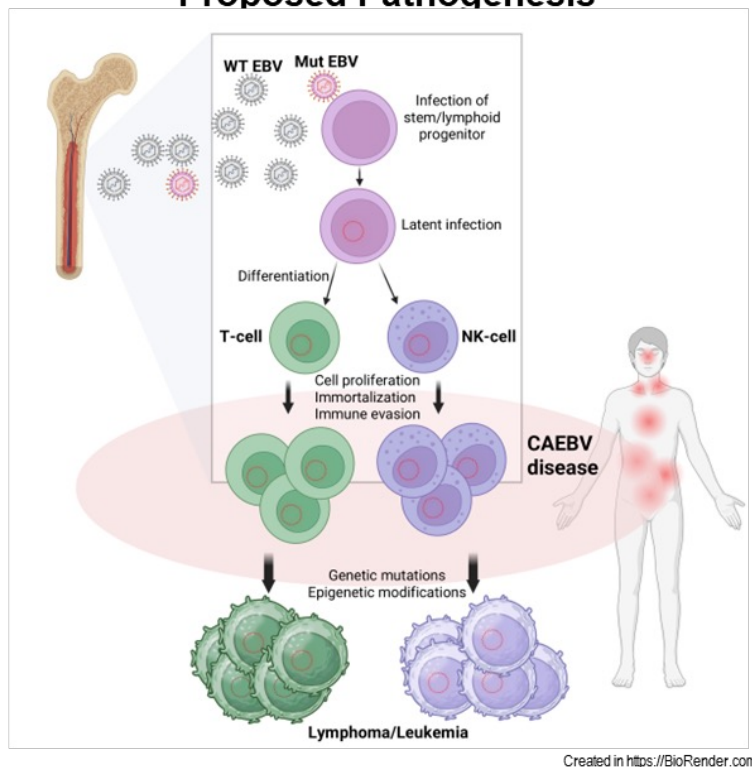
Systemic chronic active EBV disease

Systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood

- 世界的にも認知
- 感染症ではなくリンパ増殖性疾患
- InfectionからDiseaseへ

Chronic Active Epstein–Barr Virus Disease: Molecular Pathogenesis, Evolving Concepts, and Emerging Therapies

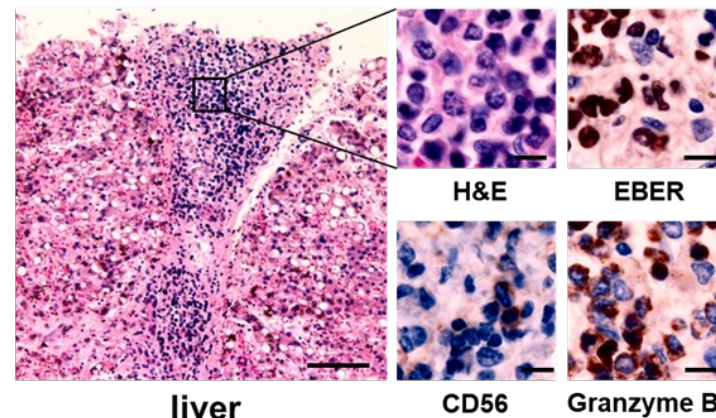
Proposed Pathogenesis



Diagnostic Criteria

- 1) Persistent or recurrent infectious mononucleosis-like symptoms for ≥ 3 months
- 2) Increased EBV genome in peripheral blood or affected tissue ($>10,000$ IU/ml)
- 3) Evidence of EBV infection in T/NK cells, ideally in tissues
- 4) Exclusion of other diseases (e.g., immunodeficiency, lymphoma)

Pathological Features



Conclusions: Epstein–Barr virus (EBV) infects hematopoietic stem or lymphoid progenitor cells and drives clonal proliferation of T and/or NK (T/NK) lymphocytes. The resulting systemic disease, chronic active EBV (CAEBV) disease, may progress to EBV-positive lymphomas or leukemias. Diagnosis requires detection of elevated EBV DNA and EBER⁺ T/NK cells, but standardized assays remain limited. Allogeneic stem cell transplantation is the only curative option, highlighting the need for better pre-transplant strategies and emerging immunotherapies.

Kimura et al. DOI: 10.1182/blood.2025032277.

私の研究の三本柱



1. 中枢神経系感染症

単純ヘルペス脳炎、インフルエンザ脳症

2. 母子感染

新生児ヘルペス、先天性サイトメガロウイルス感染症

3. 難治性EBウイルス関連疾患

慢性活動性EBウイルス病、移植後リンパ増殖症

TORCH症候群

妊娠中の感染により母児感染症
(特に経胎盤感染) を起こす疾患の総称

Toxoplasma トキソプラズマ

Others その他 (梅毒、**B型肝炎**)

Rubella virus **風疹ウイルス**

Cytomegalovirus **サイトメガロウイルス**

Herpes simplex virus **単純ヘルペスウイルス**



torch: たいまつ



Volume 164, Issue 2
August 1991

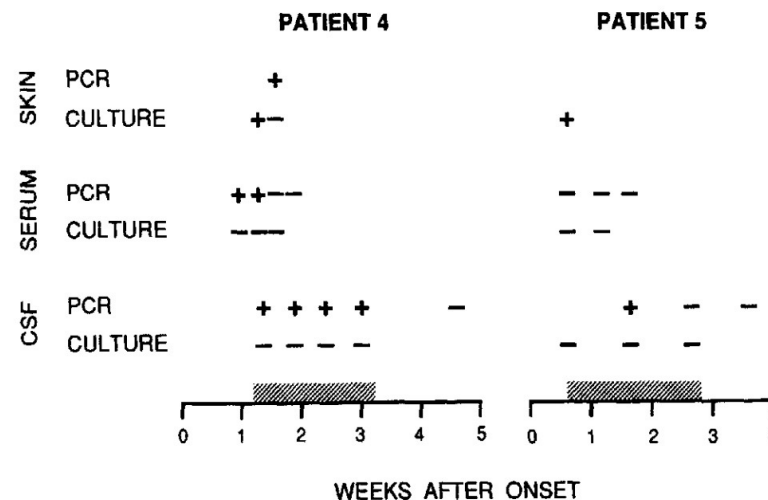
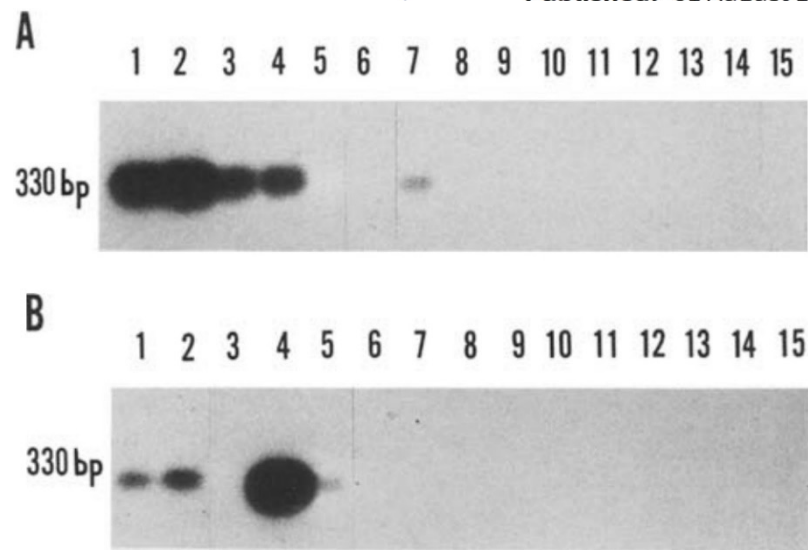
Detection of Viral DNA in Neonatal Herpes Simplex Virus Infections: Frequent and Prolonged Presence in Serum and Cerebrospinal Fluid

Hiroshi Kimura, Masahide Futamura, Hideyuki Kito, Tseunesaburo Ando, Masahiko Goto, Kiyotaka Kuzushima, Motohiro Shibata, Tsuneo Morishima

The Journal of Infectious Diseases, Volume 164, Issue 2, August 1991, Pages 289–293,
<https://doi.org/10.1093/infdis/164.2.289>

Published: 01 August 1991 [Article history ▼](#)

PCR法により
新生児ヘルペス患者から
単純ヘルペスウイルスDNAを検出



先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症とは？

妊婦が主にCMVによる**初感染**を受け、胎児が感染することにより発症する



ベネッセ たまひよブログより

出生時より何らかの異常を認める場合や、無症状の場合もある

出生時の症状の有無に関わらず
その後**難聴や発達障害など**遅発性障害を合併する場合もある

効果的な治療法は確立されていない

頻度は、**出生300-1000名に対し 1**と推定
(患者数は国内に6-8万人)

CLINICOEPIDEMIOLOGIC STATUS OF MOTHER-TO-CHILD INFECTIONS: A NATIONWIDE SURVEY IN JAPAN

Yuka Torii, MD,* Hiroshi Kimura, MD, PhD,†
Yoshinori Ito, MD, PhD,* Masahiro Hayakawa, MD, PhD,‡
Toshihiro Tanaka, MD,§ Hitoshi Tajiri, MD, PhD,¶

Citations: 17

• TORCHの中で先天性CMV
感染症の頻度が最も高い



鳥居ゆか
名大小児科

TABLE 1. Case Numbers of Mother-to-child Infections According to the Primary Survey

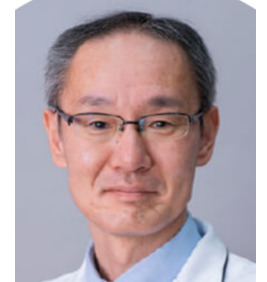
Infection	Number of Reported Cases				Adjusted Cases/100,000 Live Births*
	2006	2007	2008	3-yr Total	
Congenital CMV infection	46	37	57	140	9.5
Vertical HBV infection	23	28	26	77	5.2
Vertical hepatitis C virus infection	19	7	27	53	3.6
Neonatal herpes	6	17	15	38	2.6
Congenital syphilis	8	6	11	25	1.7
Congenital toxoplasmosis	3	5	8	16	1.1
Congenital parvovirus B19 infection	8	3	0	11	0.75
Vertical HTLV-1 infection	4	1	3	8	0.54
Congenital rubella	2	0	3	5	0.34
Vertical HIV infection	0	1	1	2	0.14



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Clinical Virology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcv

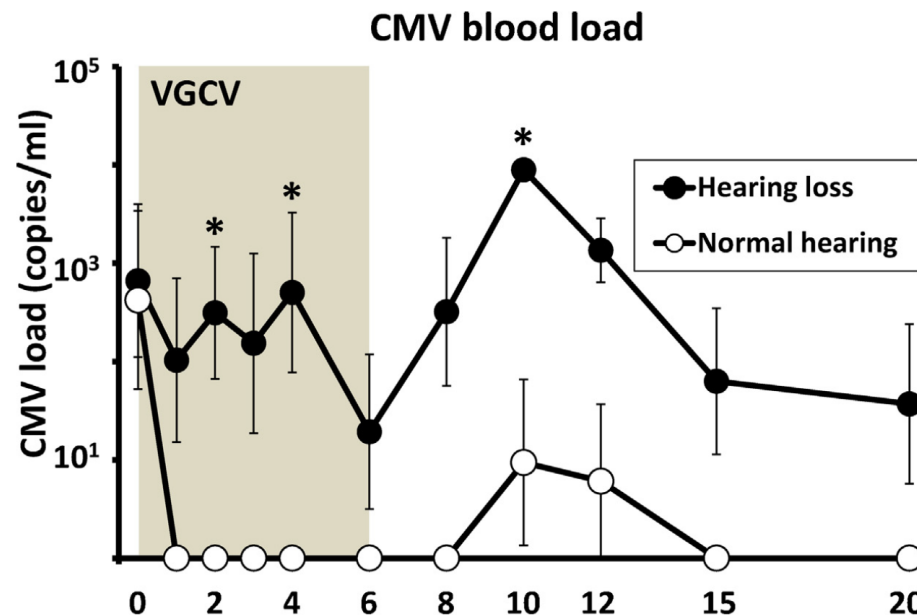


川田潤一
名大小児科

Viral load in children with congenital cytomegalovirus infection identified on newborn hearing screening

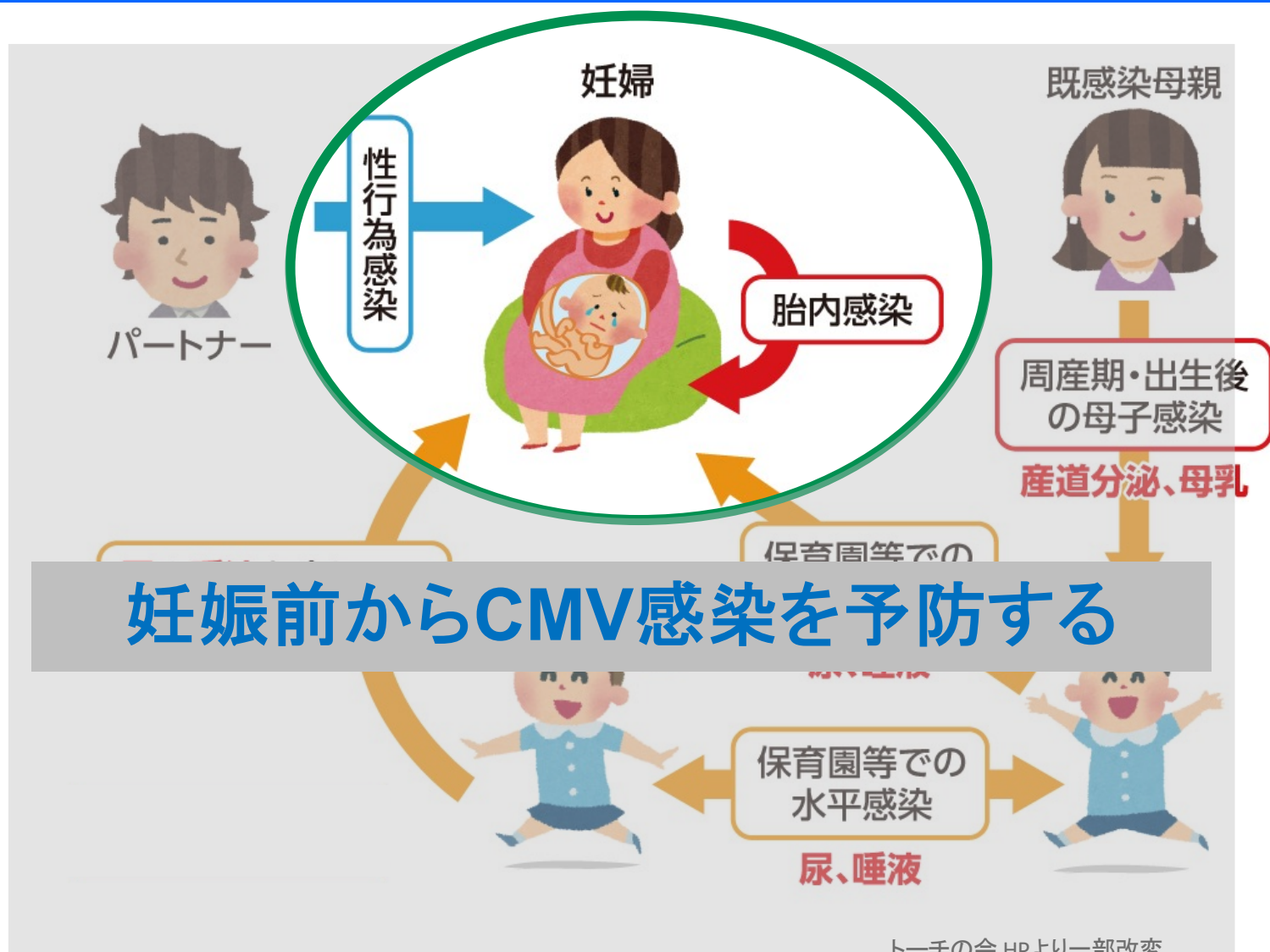
Jun-ichi Kawada^a, Yuka Torii^a, Yoshihiko Kawano^a, Michio Suzuki^a, Yasuko Kamiya^a, Tomomi Kotani^b, Fumitaka Kikkawa^b, Hiroshi Kimura^c, Yoshinori Ito^{a,*}

Citations: 37



- ・ 9例の先天性CMV患者をバルガンシクロビルにて治療
- ・ 血中ウイルス量をモニタリングした
- ・ 1例のみが難聴が改善

妊娠中CMVの感染経路



AMED ワクチン・新規モダリティ研究開発事業

化学修飾を駆使した次世代型mRNA技術の開発と 感染症予防ワクチンへの応用



<https://www.amed.go.jp/program/list/21/index.html>

名古屋大学

医学部



木村宏

ウイルス学
小児科学



佐藤好隆

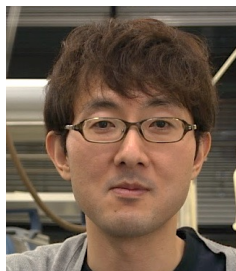
感染症学
ウイルス学



鳥居ゆか

小児科学

理学部



阿部洋

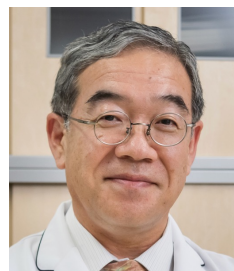
バイオ
エンジニアリング



金承鶴

有機合成化学

附属病院



水野正明

先端医療
開発



栗本歩

橋渡し研究
創薬科学

岐阜薬科 大学



腰塚哲朗

ウイルス学

神戸大学



内田和久

バイオ医薬品

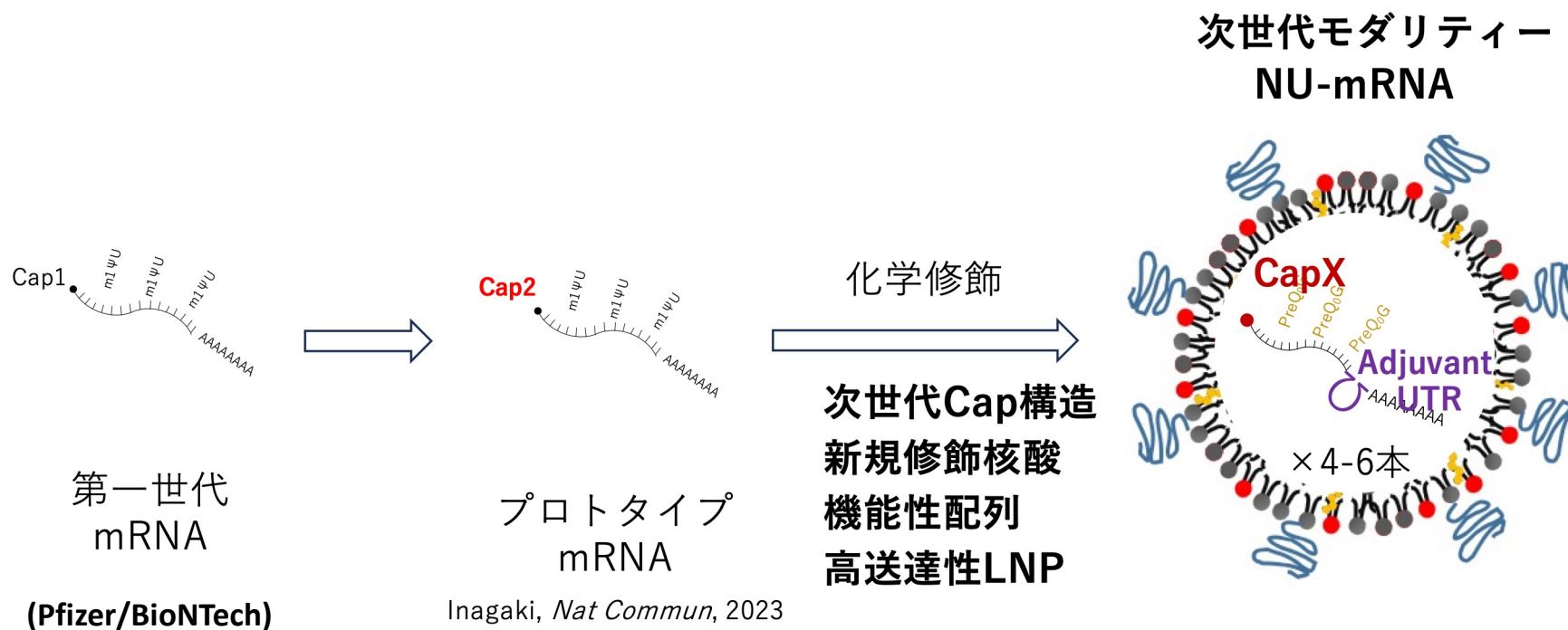
<https://www.link-j.org/interview/post-1784.html>

<https://www.gifu-pu.ac.jp/lab/kansen/profile/content-k.html>

https://www2.kobe-u.ac.jp/~akondo/member_inv.html

純国産技術でつくる次世代モダリティー：NU-mRNA

Nagoya University-mRNA (NU-mRNA: ニューmRNA)

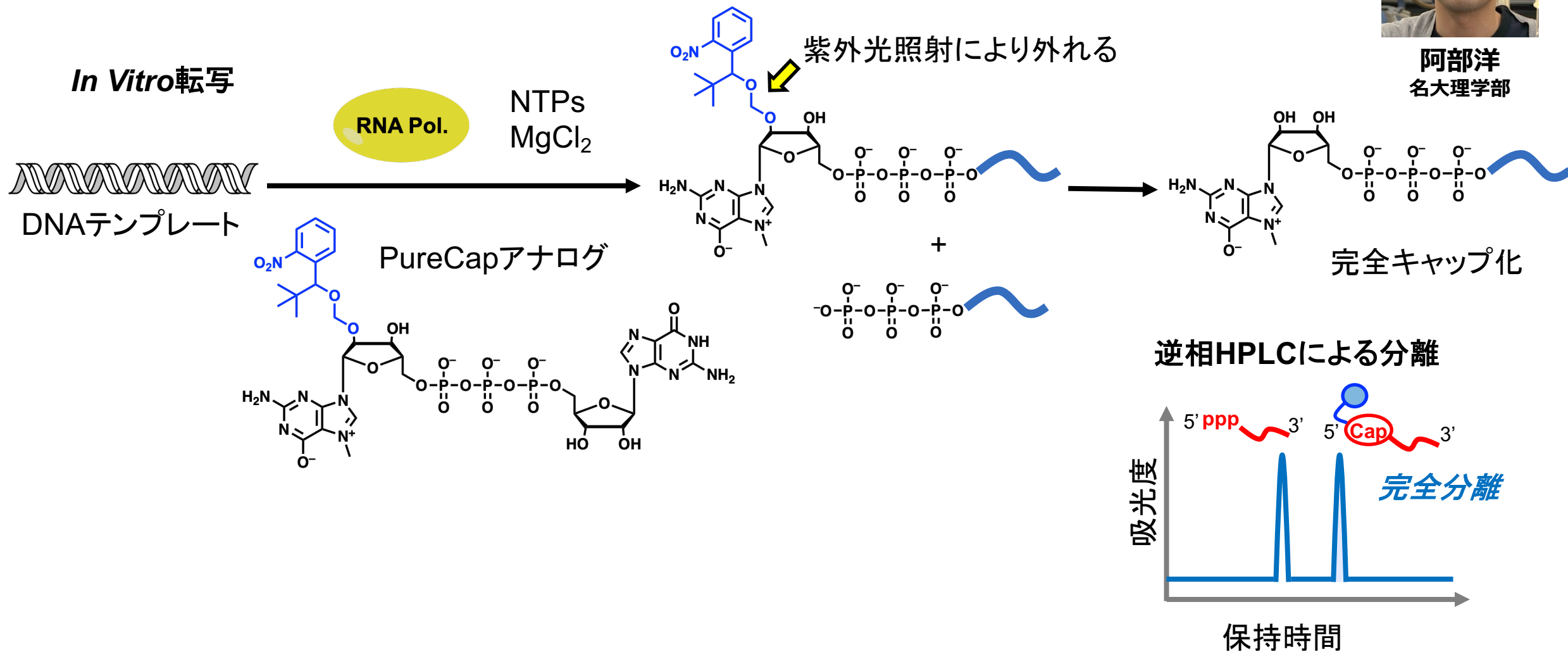


化学の力で、現行mRNAワクチンの課題を解決し、高機能化する

PureCap法による完全キャップ化mRNA



阿部洋
名大理学部

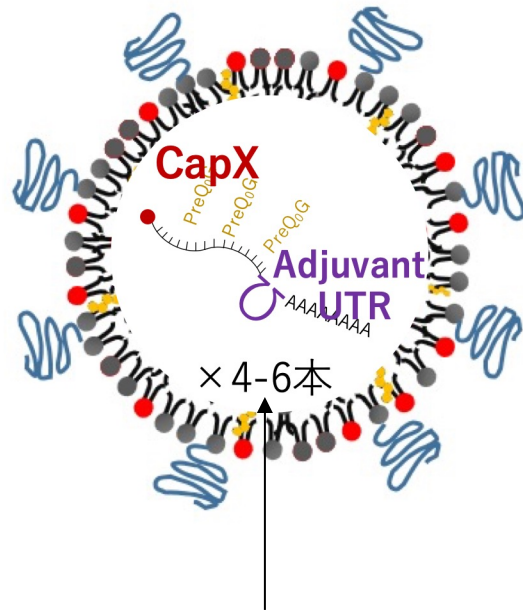


抗CMV免疫の誘導



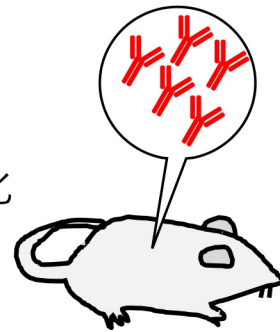
腰塚哲朗
岐阜薬科大学

新規モダリティー NU-mRNA

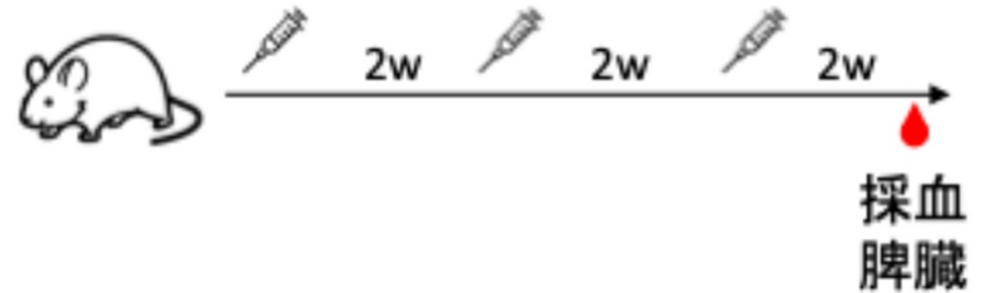


CMV
糖タンパク質
mRNA

CMV
ワクチン化



非臨床POC達成



NU-mRNA/CMVワクチンをマウスに接種し、
サイトメガロウイルス感染を防御する免疫の出現を確認する

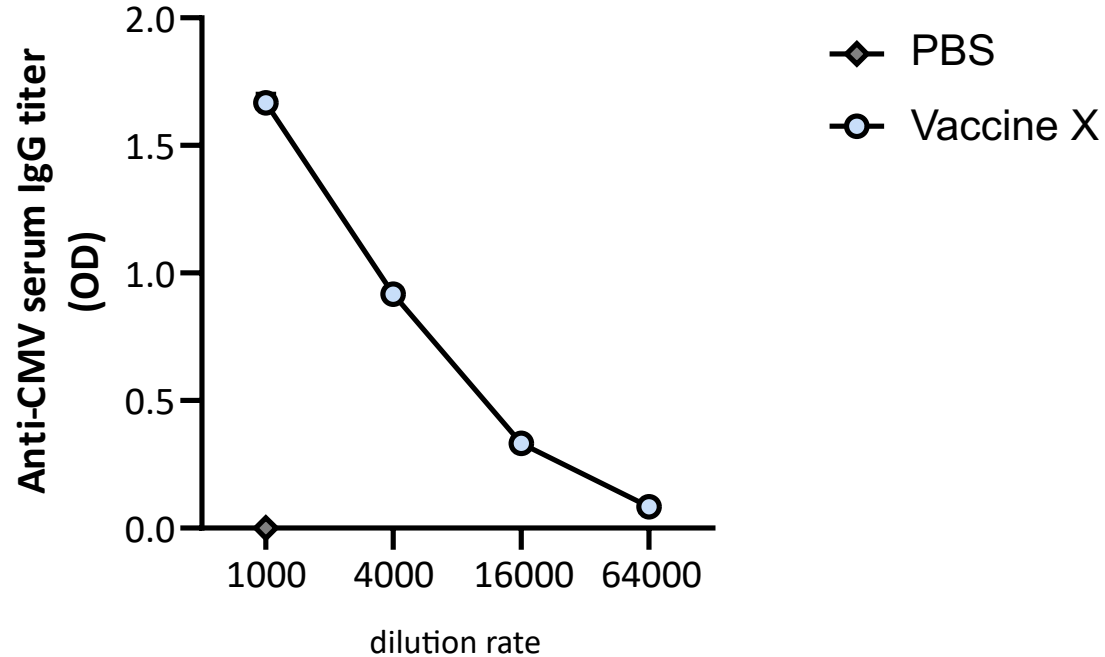
抗CMV免疫の誘導



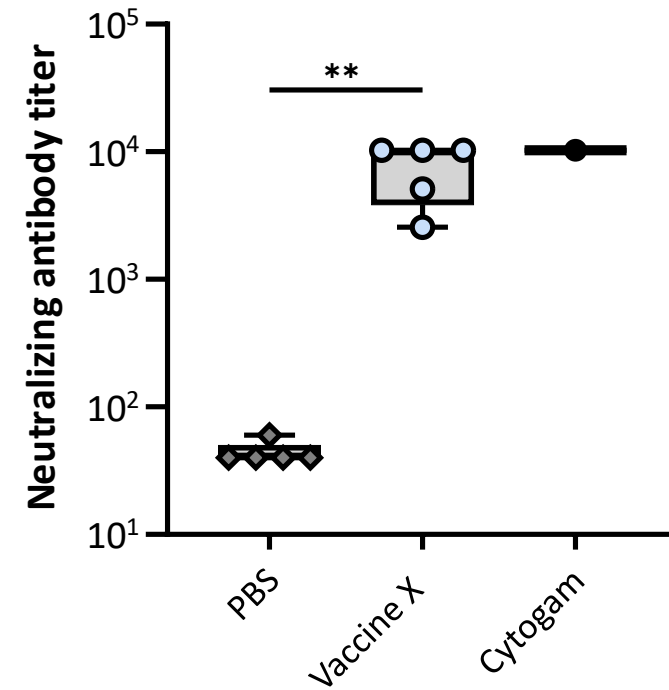
腰塚哲朗
岐阜薬科大学

CMV結合抗体価

ELISA IgG



CMV中和抗体



Vaccine X: 本研究による開発ワクチン
Cytogam: 米国で市販されている抗CMVイムノグロブリン製剤

ワクチン・新規モダリティ研究開発事業 中間評価結果報告書

1. 中間評価を実施した課題

課題名	化学修飾を駆使した次世代型 mRNA 技術の開発と感染症予防ワクチンへの応用
研究開発代表者	国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学 木村 宏
公募枠	感染症ワクチンへの応用が期待される新規モダリティの研究開発（ワクチンへ応用するために必要な技術的課題を解決することを目指したものに限る）（異分野参入促進型）

先行開発品とは異なる CMV 抗原を搭載した新規 mRNA-LNP を創製した。また、マウス試験で既存の mRNA-LNP と同等の中和抗体価及び細胞性免疫の誘導、CMV 感染症治療抗体製剤（Cytogam）と同等以上の中和活性を示すことを確認し、非臨床 POC を取得した。

上記の研究開発成果に鑑み、第 I 相試験の完了を目指した 3 年 6 ヶ月（令和 11 年 9 月 30 日まで）の研究開発期間の延長及び研究開発費の増額を認める。

総額（予定）：1,590,000 千円

私の研究テーマ

1. 中枢神経系感染症

単純ヘルペス脳炎、インフルエンザ脳症

2. 母子感染

新生児ヘルペス、**先天性サイトメガロウイルス感染症**

3. 難治性EBウイルス関連疾患

慢性活動性EBウイルス病、移植後リンパ増殖症