

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07894

研究課題名(和文)日本における小児免疫不全患者における難治性単純ヘルペスウイルス感染症対策

研究課題名(英文)Control of intractable herpes simplex virus infections in immunocompromised children in Japan

研究代表者

西條 政幸(SAIJO, MASAYUKI)

国立感染症研究所・ウイルス第一部・部長

研究者番号：50300926

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：難治性ヘルペスウイルス感染症患者を診た医師からの原因ウイルスの薬剤感受性試験の相談を受け付け、検体を受領しウイルス学的に薬剤感受性試験を実施した。アシクロビル(ACV)耐性HSV-1感染症、ACV耐性VZV感染症、ガンシクロビル耐性CMV感染症患者をウイルス学的に証明した。ACV耐性を誘導する新規機序(UL29遺伝子内の変異)が明らかにされた。また、第1翻訳コドンから44番目のコドンの位置にストップコドンを持つHSV-1 44UAGはACV耐性を示し、チミジンリン酸化酵素発現量が温度依存性に低下することによる。日本で初めてアカゲザル型のBウイルスによる脳炎患者をウイルス学的に証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫不全患者における薬剤耐性ヘルペスウイルス感染症の診断と治療の重要性はあまり認識されていない。国内で難治性ヘルペスウイルス感染症に関するウイルス学的な検査を実施できる施設は極めて限られている。これは造血幹細胞移植患者を含む免疫不全患者におけるヘルペスウイルス感染症への適切な診断と治療を難しくしている。本研究を通じて薬剤耐性ヘルペスウイルス感染症患者が少なからず存在することが再確認された。ヘルペスウイルス薬剤感受性試験を実施できる体制を構築する必要がある。これまで欧米(特に米国)でのみ確認されていたサル由来Bウイルスによる脳炎患者が日本でも確認された。検査法および治療法開発が必要である。

研究成果の概要(英文)：The specimens collected from patients with intractable herpes simplex virus infections, varicella zoster virus infections, and cytomegalovirus infections were tested for sensitivity to antiviral agents. New mechanism of action for ACV-resistance that a mutation in the UL29 gene confers ACV-resistance was elucidated for the first time. HSV-1, which has a stop codon at the 44th position between the first and the second methionine, showed ACV-resistance, because the expression level of the viral thymidine kinase was reduced in a temperature dependent manner. Two patients with neurological symptoms were retrospectively diagnosed as having B virus infections by detection of B virus-specific genome in the cerebrospinal fluid. These cases are the patients diagnosed with B virus infection for the first time in Asia as well as in Japan.

研究分野：ウイルス学, 感染症学

キーワード：単純ヘルペスウイルス1型 水痘帯状疱疹ウイルス 抗ウイルス薬 アシクロビル 耐性 薬剤感受性 Bウイルス 中枢神経感染症

1. 研究開始当初の背景

- (1) 臓器移植患者や悪性腫瘍に対する化学療法を受けている患者では薬剤耐性ヘルペスウイルス感染症を罹患する場合がある。しかし、その検査を担当する検査機関や研究機関が極めて限られていることから、日本における薬剤耐性ヘルペスウイルス感染症患者の実態が明らかでない。
- (2) 単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1)、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) の抗ヘルペス薬アシクロビル (acyclovir, ACV) への耐性化にはウイルス性チミジンリン酸化酵素 (vTK) または DNA ポリメラーゼ (DNApol) にアミノ酸変異が入ることによる。先行研究で両遺伝子に変異が認められない ACV 耐性組換え HSV-1 (HSV-1 の vTK 遺伝子の水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) の vTK 遺伝子置き換えられた組換えウイルス (HSV-1-VZV-vTK)) が存在することを発見した。
- (3) VZV 感染症において、ACV 耐性 HSV-1 感染症の報告に比較して ACV 耐性 VZV 感染症の報告は少ない。その背景が明らかでない。
- (4) 原因不明の脳炎患者の脳脊髄液中から B ウイルス遺伝子が検出され、日本 (アジア) で初めて B ウイルス感染症患者の診断に貢献した。B ウイルスの検査法を整備した。

2. 研究の目的

- (1) ヘルペスウイルス感染症における薬剤感受性検査が実施可能な検査機関は存在しない。また、検査を担当する研究機関も限られており、日本全国の医療機関から単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1)、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)、ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) 感染症における薬剤感受性検査依頼を受け入れることを目標のひとつとした。日本国内の医療機関から薬剤耐性ヘルペスウイルス感染症疑い患者の薬剤感受性に関するウイルス学的検査を受け入れ、その結果を報告した。
- (2) vTK 遺伝子及び DNApol 遺伝子どちらにも ACV 耐性を誘導するアミノ酸変異を有しない HSV-1-VZV-vTK の ACV 耐性機序を明らかにすることは、新規 ACV 耐性機序を明らかにすることになる。
- (3) HSV-1-VZV-vTK および HSV-1-VZV-vTK の VZV-vTK 遺伝子を HSV-1-TK 遺伝子に戻した組換え HSV-1 (HSV-1-vTK) をそれぞれ ACV 存在下で培養し、ACV 耐性を誘導する遺伝子変異のプロファイルを明らかにすることで、VZV-TK 遺伝子と HSV-1-TK 遺伝子に ACV 耐性誘導アミノ酸変異の入りやすさを比較することができる。
- (4) B ウイルス感染症の検査診断システムを整備する。

3. 研究の方法

(1) 薬剤耐性ヘルペスウイルス感染症のウイルス学的検査の実施

2018 年度には日本全国の医療機関から単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1)、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)、ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) 感染症における薬剤感受性検査依頼を受け入れた。HSV-1、VZV 関連の薬剤感受性試験受入数は延べ 10 件で、免疫不全患者における難治性皮膚水疱性疾患がアシクロビル (ACV) 耐性 VZV によることが確認された。日本では初めてのウイルス学的に証明された ACV 耐性 VZV 感染症を確認した。

(2) 新規 ACV 耐性機序の解明

HSV-1 F 株をもとに樹立された BAC システムを用いて、HSV-1-vTK 遺伝子を VZV の vTK (VZV-vTK) 遺伝子に入れ替えた組換え HSV-1 (HSV-1-VZV-vTK) を作出した。また、HSV-1-VZV-vTK の VZV-vTK 遺伝子を HSV-1 の vTK (HSV-1-vTK) 遺伝子に組み替えた組換えウイルス (HSV-1-HSV-1-vTK) も作出した。HSV-1-VZV-vTK および HSV-1-HSV-1-vTK のそれぞれの組換えウイルスのクローンを作製し、ACV 存在下で培養することにより ACV 耐性 HSV-1-VZV-vTK クローンと HSV-1-HSV-1-vTK 耐性クローンを樹立した。それらの ACV 耐性クローンの DNA ポリメラーゼ (DNApol) 遺伝子と vTK 遺伝子の塩基配列を決定したところ、ACV 耐性 HSV-1-VZV-vTK 耐性クローンの中に、DNApol 遺伝子にも、HSV-1-vTK 遺伝子にも変異のない ACV 耐性株が存在することを明らかにした。その ACV 耐性ウイルスの全塩基配列を決定し、UL29 遺伝子に変異があることが明らかにされ、その変異を有する HSV-1 を実験的に作出し、真にそれが ACV 耐性を誘導することを明らかにした。これは新規 ACV 耐性機序である。

2020 年度には、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) のアシクロビル (ACV) 耐性新規メカニズムを明らかにした。HSV-1 野生分離株の中に、ACV のリン酸化活性を有するウイルス性チミジンリン酸化酵素の第 1 番目の翻訳コドン (メチオニン) と 46 番目のコドンに位置 2 番目のメチオニン間の第 1 番目のメチオニンから数えて 8 番目のコドンに位置する部位にストップコドンを有する HSV-1 (I4-2 株) が存在することを明らかにした。この HSV-1 は 2 番目のメチオニンから翻訳されるチミジンリン酸化酵素を発現する。I4-2 株は ACV に感受性である。I4-2 株のように 2 番目のメチオニンから翻訳されるチミジンリン酸化酵素を発現する HSV-1 は ACV に耐性を示すと報告されていることから、第 8 コドンにストップコドンを有する HSV-1 と第 44 コドンにストップコドンを有する組換え HSV-1 (それぞれ HSV-1 8UAG および HSV-1 44UAG) を作出して、ACV 感受性

を調べた。HSV-1 8UAG は ACV に感受性を示したが、HSV-1 44UAG は耐性を示した。ストップコドンの位置により、チミジンリン酸化酵素の発現量に違いが生じることが ACV への感受性の違いの理由であることが明らかになった。HSV-1 44UAG の ACV への感受性は温度依存性であることも明らかにされた。

(3) VZV-TK 遺伝子及び HSV-1-TK 遺伝子における ACV 耐性アミノ酸変異の入りやすさの比較

HSV-1 F 株をもとに樹立された BAC システムを用いて、HSV-1-vTK 遺伝子を水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus, VZV) の vTK 遺伝子に入れ替えた組換え HSV-1 (HSV-1-VZV-vTK) を作出した。また、HSV-1-VZV-vTK の VZV-vTK 遺伝子を HSV-1 の vTK (HSV-1-vTK) 遺伝子に組み替えた組換えウイルス (HSV-1-HSV-1-vTK) も作出した。HSV-1-VZV-vTK および HSV-1-HSV-1-vTK のそれぞれの組換えウイルスのクローンを作製し、ACV 存在下で培養することにより ACV 耐性 HSV-1-VZV-vTK クローンと HSV-1-HSV-1-vTK 耐性クローンを樹立した。それらの ACV 耐性クローンの DNA ポリメラーゼ (DNApol) 遺伝子と vTK 遺伝子の塩基配列を決定したところ、ACV 耐性 HSV-1-VZV-vTK クローンの場合、すべてで DNApol 遺伝子に変異が、ACV 耐性 HSV-1-HSV-1-vTK 耐性クローンの場合には、ほとんどのクローンで vTK 遺伝子に変異が認められた。VZV の vTK 遺伝子には ACV 耐性を誘導する変異が、HSV-1 の vTK 遺伝子のそれに比較して、より出現しにくいことが明らかになった。DNApol におけるアミノ酸変異 (A719T, S724G, E798K) が ACV 耐性を誘導することが明らかになった。

(4) B ウイルス感染症に対する検査法の開発

2019 年秋に鹿児島県の原因不明の脳炎患者の脳脊髄液中から B ウイルス遺伝子が検出され、日本(アジア)で初めて B ウイルス感染症患者の診断に貢献した。2019 年に日本で、かつ、アジアで初めて確認された B ウイルス感染症(中枢神経感染症を引き起こす)患者検体等を用いて高感度遺伝子検査法を整備した。B ウイルス患者の脳脊髄液から検出された B ウイルス遺伝子はアカゲザル型の B ウイルスであることが明らかにされた。

4. 研究成果

ACV 耐性 HSV-1 や ACV 耐性 VZV にはこれまで vTK 遺伝子または DNApol 遺伝子に ACV 耐性を誘導するアミノ酸変異が存在するとされてきた。しかし、このどちらの遺伝子にも ACV 耐性を誘導するアミノ酸変異が存在せず、その組換えウイルスを詳細に解析したところ UL29 遺伝子に変異が存在し、その変異が ACV 耐性を誘導することが明らかにされた。この発見は世界で初めてのことであり、ACV 耐性 HSV-1 感染症が疑われる患者のウイルス学的検査を実施した中で、vTK 遺伝子の配列を決定しても、ACV 耐性を誘導する遺伝子変異を有しないが、ACV を誘導すると考えられる変異が UL29 遺伝子に存在する例が確認された(未公表)。この変異の ACV 耐性 HSV-1 感染症に与える影響について詳細に調べる必要がある。

vTK 遺伝子の 1 番目の翻訳アミノ酸(メチオニン)と 46 番目に存在するメチオニンの間にストップコドンが存在する HSV-1(HSV-1 I4-2)が自然界に存在する。HSV-1 I4-2 は ACV に感受性であることから、46 番目のメチオニンから翻訳される vTK は ACV をリン酸化することが明らかである。しかし、1 番目と 46 番目の翻訳(メチオニン)遺伝子の間にストップコドンが存在する場合、その位置によって ACV への感受性が異なること、その耐性の程度は温度依存性であることも明らかにされた。

本研究では、新規の ACV 耐性機序の存在を明らかにした。ACV 耐性ヘルペスウイルス感染症の検査において、これらの機序の存在を調べる必要がある。

日本でも B ウイルス感染症患者が存在することが明らかにされた。脳脊髄液からの遺伝子検査法を整備した。霊長類を仕事で取り扱うことのあるヒトが神経症状を呈した場合に B ウイルス感染症を鑑別診断に挙げる必要がある。また、B ウイルス感染症患者には比較的長期間、ACV やガンシクロピルのような抗ウイルス薬を投与する必要がある。B ウイルスの薬剤耐性発生の機序を予め解明しておく必要がある。

本研究で薬剤耐性ヘルペスウイルス感染症が疑われる患者のウイルス学的検査を受け入れ、一定程度の ACV 耐性 HSV-1 感染症を、また、1 例の ACV 耐性 VZV 感染症の診断に貢献した。実際には ACV 耐性ヘルペスウイルス感染症は予想されている以上に多い可能性がある。ACV を含む薬剤耐性ヘルペスウイルス感染症に関する検査を依頼できる検査機関、研究機関の育成が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 西條 政幸	4. 巻 25
2. 論文標題 一人の免疫不全患者から学ぶウイルス感染症学： 薬剤耐性単純ヘルペスウイルス 1 型感染症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 神経感染症	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34397/jsnd.25.1_1	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Harada Shizuko, Saijo Masayuki	4. 巻 165
2. 論文標題 Conditional expression of a dominant-negative form of Epstein-Barr virus (EBV) nuclear antigen EBNA1P inhibits EBV-positive lymphoblastoid cell growth	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Archives of Virology	6. 最初と最後の頁 313~320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-019-04489-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nguyen Phu Hoang Anh, Yamada Souichi, Shibamura Miho, Inagaki Takuya, Fujii Hikaru, Harada Shizuko, Fukushi Shuetsu, Mizuguchi Masashi, Saijo Masayuki	4. 巻 73
2. 論文標題 New Mechanism of Acyclovir Resistance in Herpes Simplex Virus 1, Which Has a UAG Stop Codon between the First and Second AUG Initiation Codons	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 447~451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2020.313	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Inagaki T, Yamada S, Fujii H, Yoshikawa T, Shibamura M, Harada S, Fukushi S, Le MQ, Nguyen CT, Nguyen TTT, Nguyen TT, Nguyen TT, Quach VT, Thong VD, Mori K, Sasaki M, Setiyono A, Handharyani E, Takeyama H, Hasebe F, Saijo M	4. 巻 94
2. 論文標題 Characterization of a Novel Alphaherpesvirus Isolated from the Fruit Bat Pteropus lylei in Vietnam	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e00673-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00673-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 西條政幸	4. 巻 2
2. 論文標題 免疫不全患者における薬剤耐性単純ヘルペスウイルス感染症と対策.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 872-878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujii H, Harada S, Yoshikawa T, Yamada S, Omura N, Shibamura M, Inagaki T, Kato H, Fukushi S, Saijo M	4. 巻 63
2. 論文標題 Differences in the likelihood of acyclovir resistance-associated mutations in the thymidine kinase genes of herpes simplex virus 1 and varicella-zoster virus.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Antimicrob Agents Chemother	6. 最初と最後の頁 e00017-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.00017-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 西條政幸	4. 巻 25
2. 論文標題 一人の免疫不全患者から学ぶウイルス感染症学: 薬剤耐性単純ヘルペスウイルス1型感染症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroinfection	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34397/jsnd.25.1_1	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujii Hikaru, Harada Shizuko, Yoshikawa Tomoki, Yamada Souichi, Omura Natsumi, Shibamura Miho, Inagaki Takuya, Kato Hirofumi, Fukushi Shuetsu, Saijo Masayuki	4. 巻 63
2. 論文標題 Differences in the Likelihood of Acyclovir Resistance-Associated Mutations in the Thymidine Kinase Genes of Herpes Simplex Virus 1 and Varicella-Zoster Virus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 e00017-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.00017-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shigemura Tomonari, Nakazawa Yozo, Yoshikawa Tomoki, Fujii Hikaru, Yamada Souichi, Saijo Masayuki, Okuyama Ryuhei	4. 巻 108
2. 論文標題 Severe acyclovir-resistant herpes simplex virus 1 infection following cord blood transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 237 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2480-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inagaki Takuya, Satoh Masaaki, Fujii Hikaru, Yamada Souichi, Shibamura Miho, Yoshikawa Tomoki, Harada Shizuko, Takeyama Haruko, Saijo Masayuki	4. 巻 71
2. 論文標題 Acyclovir Sensitivity and Neurovirulence of Herpes Simplex Virus Type 1 with Amino Acid Substitutions in the Viral Thymidine Kinase Gene, Which Were Detected in the Patients with Intractable Herpes Simplex Encephalitis Previously Reported	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 343 ~ 349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2018.176	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Omura Natsumi, Yoshikawa Tomoki, Fujii Hikaru, Shibamura Miho, Inagaki Takuya, Kato Hirofumi, Egawa Kazutaka, Harada Shizuko, Yamada Souichi, Takeyama Haruko, Saijo Masayuki	4. 巻 71
2. 論文標題 A Novel System for Constructing a Recombinant Highly-Attenuated Vaccinia Virus Strain (LC16m8) Expressing Foreign Genes and Its Application for the Generation of LC16m8-Based Vaccines against Herpes Simplex Virus 2	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 229 ~ 233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2017.458	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 柴村美帆, 権藤久司, 西條政幸.	4. 巻 76
2. 論文標題 造血幹細胞移植患者におけるアシクロビル耐性ヘルペスウイルス.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 675-681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西條政幸.
2. 発表標題 一人の免疫不全患者から学ぶウイルス感染症学.
3. 学会等名 第24回日本神経感染症学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴村美帆, 西條政幸.
2. 発表標題 過去30年の日本人女性におけるCMV（サイトメガロウイルス）中和抗体保有率の変遷.
3. 学会等名 第60回日本臨床ウイルス学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田壮一, 藤井ひかる, 原田志津子, 吉河智城, 稲垣拓哉, 柴村美帆, 福土秀悦, 西條政幸.
2. 発表標題 チミジンリン酸化酵素（TK）遺伝子を欠損させ、VZVのTK遺伝子を挿入させたキメラウイルスHSV-1-VZV-TKの特殊なアシクロビル耐性化機序の解析.
3. 学会等名 第29回抗ウイルス療法学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田壮一, 福土秀悦, 津田美穂子, 福井良子, 柴村美帆, 原田志津子, 西條政幸.
2. 発表標題 国立感染症研究所ウイルス第一部が引き受けているヘルペスウイルス薬剤感受性試験の受付状況, 方法. その知見.
3. 学会等名 第29回抗ウイルス療法学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Souichi Yamada, Shizuko Harada, Hikaru Fujii, Tomoki Yoshikawa, Takuya Inagaki, Miho Sibamura, Shuetsu Fukushi, Masayuki Saijo.
2. 発表標題 A mutation in HSV-1 UL29 gene confers HSV-1 acyclovir-resistance.
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Harada S, Fujii H, Yoshikawa T, Yamada S, Omura N, Inagaki T, Shibamura M, Kato H, Saijo M.
2. 発表標題 単純ヘルペスウイルス1型および水痘・帯状疱疹ウイルスのチミジンキナーゼ遺伝子上におけるアシクロビル耐性責任変異の出現パターンの比較.
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲垣拓哉, 藤井ひかる, 佐藤正明, 山田壮一, 吉河智城, 柴村美帆, 原田志津子, 竹山晴子, 西條政幸.
2. 発表標題 報告されているアシクロビル治療抵抗性HSV-1脳炎患者で検出されたHSV-1チミジンキナーゼ遺伝子変異のアシクロビル耐性誘導能.
3. 学会等名 第23回日本神経感染症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamada S, Fujii H, Harada S, Yoshikawa T, Omura N, Inagaki T, hibamura M, Kato H, Saijo M.
2. 発表標題 Analysis of a novel acyclovir-resistance mechanism of a chimeric HSV-1 deleted with its thymidine kinase (TK) gene but inserted with VZV-TK gene.
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------