

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 12 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591402

研究課題名（和文） ヒトでの薬剤耐性ヘルペスウイルス感染症の病態解明と薬剤感受性迅速診断システム開発

研究課題名（英文） Studies on the pathogenesis of drug-resistant herpes simplex virus infections in humans and development of a novel and rapid sensitivity assay system

研究代表者

西條 政幸 (MASAYUKI SAIJO)

国立感染症研究所・ウイルス第一部・部長

研究者番号：50300926

研究成果の概要（和文）：

ひとりの先天性免疫不全症候群 Wiskott-Aldrich 症候群患者における初感染から生涯にわたる単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) 感染症について、臨床的に、また、ウイルス学的に解析した。その結果、1) HSV-1 感染症に対する治療薬であるアシクロビル (acyclovir, ACV) に耐性の HSV-1 [ウイルス性チミジンリン酸化酵素 (vTK) 遺伝子の 1 塩基欠損により vTK 活性欠損株] は潜伏感染すること、2) vTK 陽性 ACV 感受性 HSV-1 の再活性化に伴って、vTK 欠損 ACV 耐性 HSV-1 が再活性化していること、3) 生涯にわたって vTK に同一の変異を有する ACV 耐性 HSV-1 による感染症に罹患したこと、等が明らかになった。このことから、動物（マウス）モデルで潜伏感染することができるものの、再活性化できないとされる vTK 欠損 HSV-1 の再活性化は、ヒトにおいてはその親株となる vTK 陽性 ACV 感受性 HSV-1 の再活性化に伴い引き起こされていることが明らかになった。さらに、本研究では 293T 細胞に一過性に薬剤感受性試験対象 HSV-1 の組換え vTK 蛋白を、哺乳細胞蛋白発現ベクターをトランスフェクション法で発現させ、その細胞における vTK 欠損 HSV-1 に対する ACV やその他の vTK 関連抗ヘルペスウイルス薬（ガンシクロビル、ブリブジン）の増殖抑制効果を解析することで、迅速に当該 HSV-1 の薬剤感受性を測定するシステムを開発した。ウイルス分離検査を実施しなくても病変から直接 vTK 遺伝子が増幅されれば、病変に存在する病原 HSV-1 の薬剤感受性を測定することが可能となる。本法は、ウイルス分離および薬剤感受性試験成績を得るのに比較的より長い日時を要する VZV の薬剤感受性試験として有用であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：A life-long HSV-1 infections in a child with a congenital immunodeficiency syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome (WAS), was closely observed virologically and clinically. The observation based on the virological analyses demonstrated that acyclovir (ACV), anti-HSV-1 drug-resistant HSV-1 infections emerged during the course of his life. Furthermore, it was revealed that virus thymidine kinase (vTK)-deficient and highly ACV-resistant HSV-1 could reactivate in humans, despite vTK-deficient HSV-1 was reported to be able to establish latency in neuronal ganglia, but not reactivate from latency. The vTK-deficient HSV-1 in the patient was revealed to reactivate from latency by the assistance of the vTK-positive and ACV-sensitive HSV-1 when it reactivated. An efficacious rapid antiviral sensitivity assay system was developed. The sensitivity of HSV-1 could be determined by measuring the inhibitory effect of ACV and other vTK-associated drugs on the replication of vTK-deficient HSV-1 in 293T cells expressed with recombinant vTK of the interest virus by transfection of the cells with mammalian cell expression vectors. The interest virus would be determined to be ACV-resistant if the inhibitory effect was significantly less than that in the cells expressed with wild-type vTK. The system can be applied not only to HSV-1, but also to varicella zoster virus.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	0	1,300,000
2010年度	1,100,000	0	1,100,000
2011年度	1,100,000	0	1,100,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	0	3,500,000

研究分野：小児科学

科研費の分科・細目：小児感染症学

キーワード：ウイルス感染症，薬剤耐性，免疫不全，単純ヘルペス

1. 研究開始当初の背景

単純ヘルペスウイルス1型(herpes simplex virus type 1, HSV-1)や2型(HSV-2),水痘帯状疱疹ウイルス(Varicella-zoster virus, VZV),サイトメガロウイルス, EVウイルス, ヒトヘルペスウイルス等のヘルペスウイルスは, 一般的に予後良好の疾患を引き起こし, 一度感染するとヒト体内に潜伏感染する特徴を有する. 中でも, HSV-1, HSV-2, および, VZVは α ヘルペスウイルスに分類される. その特徴として代表的なものに, 感染すると皮膚粘膜感染症を引き起こすことと細胞で増殖する際にウイルス性チミジンリン酸化酵素(viral thymidine kinase, vTK)を発現すること, 潜伏感染して再活性化すること, 等が挙げられる.

中でもHSV-1については, 多くのヒトは小児期に感染して, 初感染臨床像として歯肉口内炎を発症する. ヒトがHSV-1に感染し, 皮膚粘膜病変を発症して治癒すると, 知覚神経の軸索流によって知覚神経節に潜伏感染する. HSV-1は, 感染既往のあるヒトの知覚神経節に潜伏感染しており, 時にストレス等が誘因として活性化し, 神経節から知覚神経にそってウイルスが拡がり, 皮膚粘膜病変(口唇ヘルペスや眼瞼ヘルペス, ヘルペス角膜炎)を引き起こす.

HSV-1は二本鎖DNAウイルスで, 150kbのウイルスゲノムを有し, vTKを含むおよそ80個の遺伝子を発現する. これらのウイルスが細胞内で増殖する際に発現されるvTKは, チミジンをリン酸化する活性を有する. グアノシン誘導体であるアシクロビル(acyclovir, ACV)は, 生体内の細胞が発現するリン酸化酵素(キナーゼ)ではリン酸化されず, HSV-1が発現するvTKによりリン酸化され1リン酸体(ACV-MP)となり, その1

リン酸体はさらに細胞性リン酸化酵素によりリン酸化され, ニリン酸体(ACV-DP), 三リン酸体(ACV-TP)となる. 三リン酸体はウイルス性DNAポリメラーゼ(DNApol)の活性を阻害するとともに, ウイルスゲノムに挿入される. ACVの糖鎖部分の構造が環状になっていないことから, ACVが挿入された部位でウイルスゲノム合成が停止される. このようにして, ACVはHSV-1の増殖を抑制する.

ACV耐性HSV-1感染症のヒトにおける病態(再活性化の機序等)は現在でも不明な点が多く, また, 迅速な薬剤感受性試験法の開発がACV耐性(ACV^r)HSV-1感染症の治療に欠かせない.

2. 研究の目的

HSV-1感染症の特徴として, 免疫不全患者においては, 再活性化による感染症を発症することが多くなる. また, その臨床像は健常者のそれとことなり, 重症でACV等による抗ウイルス薬による治療に難治性である. 造血幹細胞移植を含む臓器移植が実施される患者やAIDS患者等におけるヘルペスウイルス感染症対策は重要な課題である.

先天性免疫不全症候群Wiskott-Aldrich(WAS)症候群は, 先天性免疫不全, 血小板減少, 難治性湿疹(アトピー様)の三兆候を特徴とする. 本研究では, WAS患者の生涯におけるHSV-1感染症の臨床的特徴を, 分離ウイルスをウイルス学的に解析することで, ヒトにおけるHSV-1感染症の病態, 特にvTK活性欠損HSV-1のヒトにおける潜伏感染と再活性化機序, ACV^rHSV-1の出現時期について明らかにした. また, ACV^rHSV-1感染症の治療に欠かすことのできない分離ウイルスの薬剤感受性試験を迅速

化するためのシステムを開発した。

3. 研究の方法

1) 免疫不全患者における HSV-1 感染症の病態解明に関する研究

① 患者:患者は WAS 患者で, 3 歳の時に HSV-1 に初めて感染した. その後, HSV-1 皮膚粘膜感染症を繰り返し発症した. 13 歳の時に, 免疫再構築目的に同種骨髄移植が施行された (図 1).

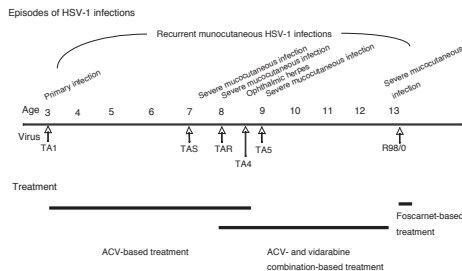


図 1. WAS 患者における生涯にわたる HSV-1 感染症の臨床的経過, 抗ウイルス薬 (ACV) の予防投与, 各種抗ウイルス薬による治療, 分離された HSV-1 株名.

② ウイルス:本患者 3 歳時に歯肉口内炎を発症し, その病変から HSV-1 (TA1 株) が分離された. その後, 7 歳時, 8 歳時および 9 歳時に重症皮膚粘膜感染症 (眼瞼ヘルペス) を発症したときに分離されたウイルス, それぞれ TAS 株, TAR 株, TA5 株, その他, 本患者から分離された分離株を用いた. ACV 感受性株 TAS および TAR をクローニングして得られたウイルスも用いた.

③ 細胞: Vero 細胞を用いた.

④ 抗ウイルス薬および薬剤感受性試験

ACV, フォスカルネット (FOS) が用いられた. これらの薬剤のウイルス増殖抑制効果 (50% inhibitory concentration, IC_{50}) は, プラーク減少法で決定した.

⑤ 本患者からの分離株およびクローニング ACV 感受性 TAS 株からの ACV 耐性クローンの作製:本患者からの分離株の薬剤感受性の評価および ACV 耐性株クローン作製は, 経代 2 代以内のウイルスを用いて実施された. 分離経代 2 代未満の分離ウイルスを ACV 存在下で増殖させ, 次いでそれぞれのクローンから得られた ACV 存在下で増殖した HSV-1 を再びクローン化したウイルスを得た. また, TAS 株から 30 クローン化された ACV 感受性株のそれぞれを, 上記分離ウイルス株から ACV 耐性株を得る方法と同様に ACV 存在下で増幅させ, さらに ACV 存在下で得られたそれぞれのウイ

ルス液から 20-30 個のクローンを作製した.

⑥ 分離株および分離株から作製された ACV 耐性 HSV-1 の vTK 遺伝子の塩基配列の決定: vTK 遺伝子全塩基配列は, ダイレクトシーケンス法により決定された.

2) HSV-1 の迅速薬剤感受性試験法の開発に関する研究

① ウイルス:クローン化された TAS 株から ACV 存在下で作製された ACV 耐性株 [CL1, CL11, CL13-15, CL17-24 の 14 株, (Antiviral Research 56:253-262, 2002)], および, ACV 耐性 TAR 株, TAS 株を含む ACV に感受性臨床分離株 96-435, 96-586, I1-6, I4-32, I5-48, I3-19, I5-15 の 8 株を用いた.

② 細胞および薬剤感受性試験:ACV およびガンシクロビル (ganciclovir, GCV) のプラーク減少法による薬剤感受性試験には Vero 細胞が, ブリブジン (brivudine, BVDU) の薬剤感受性試験にはヒト胎児肺繊維芽細胞 (HEL 細胞) が, 組換え vTK を発現させる細胞として 293T 細胞が用いられた.

③ 抗ウイルス薬: vTK 関連抗 HSV-1 薬として, ACV, GCV, BVDU が用いられた. 各薬剤の各ウイルスに対する IC_{50} を決定した.

④ 臨床検体からの vTK 全ゲノム増幅:造血幹細胞移植患者の咽頭スワブから DNA を精製し, nested PCR 法により vTK 全ゲノム増幅が試みられた. 第一 PCR に は S6f (5' -ACAGCGTGCCGAGATCTTG-3') と S1r (5' -TAT-CGACAGAGTGCCAGCCC-3') のプライマーセットを, 第二 PCR には TKnestedF (5' -GCGCCTTGTAGAAGCGGTATG-3') と TKnestedR (5' -GGTATTGCTCCTTCCGTGTTTC-3') のプライマーセットが用いられた.

⑤ 組換え vTK 発現: TAS 株から ACV 存在下で作製された ACV 耐性株, および, TAS 株を含む ACV 感受性株の 8 株の vTK 遺伝子を PCR 法で増幅し, pcDNA3.1(-) の哺乳細胞組換え蛋白発現ベクターの multi cloning site (MCS) に挿入し, 組換え vTK 発現ベクターを作製した. このベクターを 293T 細胞にトランスフェクション法で細胞内に導入し, それぞれのウイルスの組換え vTK を発現させた. vTK の細胞内における発現は,

Western blotting (WB) 法により確認した。コントロールとして beta-actin の発現を WB 法で確認した。

- ⑥ 組換え vTK 発現細胞において増殖した vTK 欠損 ACV 高度耐性 HSV-1 の感染価およびウイルスゲノム量の解析：293T 細胞に作製されたそれぞれの vTK 発現ベクターをトランスフェクションし、2 日間培養し同細胞内で組換え vTK を発現させた。次いで vTK 欠損 ACV 高度耐性 HSV-1 (TAR 株) を MOI が約 1 PFU/細胞で感染させ、ACV 等抗ウイルス薬を各濃度存在下で 24 時間培養した。増殖した TAR 株の感染価をプラーク法および定量的 PCR 法 (J Clin Microbiol 40:1060-1062, 2002) で決定した。
- ⑦ ACV 治療に抵抗性を示した患者から分離された HSV-1 の薬剤感受性解析：5 人の ACV 療法抵抗性を示した HSV-1 による角膜ヘルペス病変から分離された 5 株の HSV-1 ウイルス液を、FTA カード (Millipore 社) に滴下し、乾燥させた上で、Maria Jose Martinez 医師 (Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Republic of Chile) から国立感染症研究所ウイルス第一部に送付された。送付されたサンプルからそれぞれの株の遺伝子から全 vTK 遺伝子を増幅し、pcDNA3.1(-) の MCS に適切な方法で挿入して組換え vTK 発現ベクターを作製した。
- ⑧ 相対的増殖抑制値 (Relative inhibitory value, RIV) : TAS 株の vTK を発現させた 293T 細胞において、ACV (濃度 40 μ g/ml) の TAR 株増殖抑制効果は、陰性コントロールとしての pcDNA3.1(-) ベクタートランスフェクション 293T 細胞におけるそれと比較すると、10³ 倍低下 (10⁻³ 倍増加) させることが明らかにされた (後述)。そこで、RIV 値を以下の式で定義した。
$$-3(\text{Log}_{10} \text{ID of the virus tested} - \text{Log}_{10} \text{ID of negative control})$$
$$\frac{\text{Log}_{10} \text{ID of positive control} - \text{Log}_{10} \text{ID of negative control}}{\text{Log}_{10} \text{ID of positive control} - \text{Log}_{10} \text{ID of negative control}}$$
陰性コントロール 293T 細胞における RIV 値が 0 で、TAS の vTK を発現させた 293T 細胞における RIV 値が -3 となり、被検ウイルスに対する RIV 値は、耐性である場合に 0 に近づき、感受性であるほど -3 に近づくかそれ以下の値になる。

本研究における一部 (造血幹細胞移植患者の咽頭スワブ採取および全長 vTK 遺伝子増幅に関する研究) は、国立感染症研究所における倫理委員会の承認のもとに実施された。

4. 研究成果

1) 免疫不全患者における HSV-1 感染症の病態解明に関する研究

- ① 本患者における HSV-1 感染症経過：3 歳の時に HSV-1 に初めて感染し、歯肉口内炎を発症した。その後比較的高い頻度で HSV-1 の再活性化による口唇ヘルペスを繰り返したため、ACV の経口投与による予防内服を開始した。7 歳時に ACV 治療に抵抗性の左眼瞼ヘルペスを発症した。分離ウイルス TAS は ACV に感受性であった。8 歳時にも同様の ACV 治療に抵抗性の難治性左眼瞼ヘルペスを発症した。ACV 持続点滴静注投与 (2mg/kg/時) によっても軽快せず、分離ウイルス TAR 株が ACV に耐性を示した。ビダラビン (ara-A, アラセナ A™) による治療を追加した。難治性眼瞼ヘルペスは軽快した。8.5 歳時に左眼瞼ヘルペスを発症したが、分離ウイルス TA4 株は ACV に感受性であった。ACV 経口投与で軽快した。しかし、その後しばしば ACV 治療に抵抗性の難治性眼瞼ヘルペスを繰り返し、それらの病変から分離された HSV-1 はすべて ACV^r であった。
- ② 本患者から得られた分離株の薬剤感受性および vTK における変異：8 歳時に認められた ACV^r HSV-1 (TAR 株) による感染症以降、同様の感染症が繰り返し発症した。その都度分離された HSV-1 も同様に ACV^r HSV-1 であった。TAR 株およびそれ以降分離された ACV 耐性 HSV-1 分離株の vTK 遺伝子には、一様に vTK 遺伝子 (UL23) の ORF における 4 連続する C (塩基位置 1061-1064 番) における C の一塩基欠損 (以下、TAR 型変異) が認められた。
- ③ 分離株 TA1, TAS, TA3, および、100 倍希釈された TA3 のそれぞれから ACV 存在下から作製された ACV 耐性クロンの vTK 遺伝子変異パターン：分離株 TA1, TAS, TA3, および、100 倍希釈された TA3 のそれぞれから ACV 存在下から作製された ACV 耐性クロンの vTK 遺伝子変異パターンを決定した。初感染時に分離された TA1 株から得られた ACV 耐性株の vTK 遺伝子における変異パターンはクローン化された TAS 株のそれぞれから得られた変異パターンとほぼ同様であり、TAR 型変異の示す割合もほぼ同様であった。一方、TAS 株および TA4 株から得られた ACV^r HSV-1 クロンの vTK 遺伝子に認められた変異パターンでは、TAR 型変異が有意に高い割合を示した。

本患者の 8 歳時の皮膚粘膜感染症 (Age-8 ACV^r infection) で初めて出現した ACV^r HSV-1 (TAR 株) は vTK 遺伝子に TAR 型変異を有していた。このウイルスは vTK 活性を完全に欠損していることが既に報告されている (J Med Virol 58:387-393, 1999)。9 歳時 (Age-9 ACV^r infection) に分離された ACV^r HSV-1 (TA5 株) も TAR 型変異を有していた。この事実は vTK 活性が完全に欠損している ACV 耐性 HSV-1 は、ヒトにおいて潜伏感染し、かつ、再活性化することを示唆している。しかし、一方で vTK 活性欠損 ACV 耐性 HSV-1 は、マウスにおいて潜伏感染するものの再活性化できないと報告されている。本研究では Age-8 ACV^r infection が治癒した後に分離された ACV 感受性 TA4 株を ACV 存在下で増殖させ ACV 耐性クローンを作製し、その中に vTK 遺伝子に TAR 型遺伝子変異を有意に高い頻度で存在することを証明した。初感染時に分離された TA1 株中には同様の結果は得られていない。これらの成績は vTK 活性陽性 TAS 株の再活性化に伴って、TAR 株が再活性化したことを示している。

7 歳時に出現した難治性眼瞼ヘルペス (Age-7 ACV^s infection) は、ACV 感受性 HSV-1 TAS 株によるものと考えられていた。しかし、本研究で、TAS 分離株を ACV 存在下で増殖させ ACV 耐性クローンを作製し、そのクローンの vTK 遺伝子に TAR 型遺伝子変異を有するものが有意に多いことが証明された。このことは、Age-7 ACV^s infection 時に既に TAR 型 ACV 耐性 HSV-1 が出現していたことを示している。この時の ACV 耐性 HSV-1 は、Age-7 ACV^s infection が出現するまで実施されていた ACV 予防投与期間中に出現していた可能性と Age-7 ACV^s infection の治療中に出現した可能性が示唆される。いずれにしても、本研究を通じて免疫不全患者における ACV 耐性 HSV-1 感染症の発症、vTK 活性欠損 ACV 耐性 HSV-1 の潜伏感染、再活性化、病原性等を含む病態が明らかにされた。

2) HSV-1 の迅速薬剤感受性試験法の開発に関する研究

① ACV 感受性 TAS 株、中等度 ACV 耐性 CL18 株、および高度 ACV 耐性 TAR 株、それぞれの組換え vTK 発現 293T 細胞における TAR 株に対する ACV の増殖抑制効果：ACV (40 μ g/ml) は TAS-vTK 発現 293T 細胞 (陽性コントロール) において TAR の増殖を約 10³ 倍抑制し、一方、TAR-vTK 発現細胞や pcDNA3.1(-)ベクタートランスフェクシ

ン細胞 (陰性コントロール) でのそれは TAR 増殖を抑制しなかった。ACV 中等度耐性 CL18 の vTK 発現 293T 細胞での TAR に対する ACV の増殖抑制効果はその間に位置した (図 2)。

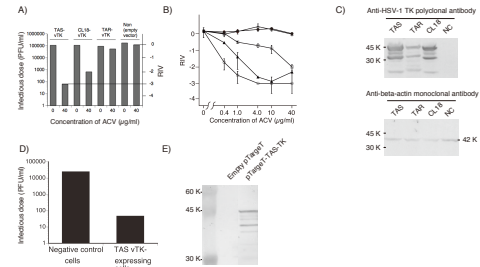


図 2. TAS, TAR, CL18 の組換え vTK 発現 293T 細胞および陰性コントロール細胞における ACV の TAR 増殖に対する抑制効果 [(A) 増殖した TAR の感染価 (PFU/ml) および (B) RIV]. (C) 組換え vTK の発現を Western blotting 法で確認。TAS-vTK を pcDNA3.1(-)ベクターの代わりに pTarget ベクター (Promega 社) を用いて発現させた場合における評価 [TAS-vTK 発現 293T 細胞および陰性コントロール細胞における ACV の TAR 増殖抑制効果 (D) および TAS-vTK 発現の Western blotting 法による検出 (E)]

- ② IC₅₀ と RIV との相関：ACV^r HSV-1 に対する ACV の IC₅₀ と RIV の間には正の相関が認められた。GCV および BVDU の EC₅₀ と RIV の間にも正の相関が認められた。
- ③ ACV^r であるか否かを判定するための RIV 値の設定：RIV が -2 以上の値を示す時に、高い感度と精度で当該ウイルスが ACV^r であることが示された。
- ④ 増殖した TAR のプラーク形成法によって形成された感染価と定量的リアルタイム PCR 法で決定された DNA 量との相関：増殖した TAR のプラーク形成法によって形成された感染価と定量的リアルタイム PCR 法で決定された DNA 量との間には正の相関があることが明らかにされた。

本研究では、HSV-1 の ACV 等の抗ウイルス薬に対する感受性を迅速に測定するシステムを開発した。被検ウイルスの vTK 遺伝子全長を pcDNA3.1(-)や pTarget ベクターの MCS に挿入し、それを 293T 細胞にトランスフェクションすることで組換え vTK 蛋白を 24-48 時間で発現させることが可能である。そのような細胞において、ACV 等

のvTK 関連抗ウイルス薬のTARの増殖抑制効果を、陰性および陽性コントロール細胞におけるそれと比較して解析することでIC₅₀を推定できる。つまり、感受性か耐性であるのかを判断できる。一般的に病変からウイルスを分離し、プラーク減少法で薬剤感受性を、IC₅₀を決定して評価するには、最低でも10日は必要である。しかし、この方法ではnested PCR法によりvTK遺伝子全長を増幅できるので(データ未表示)、5-6日以内に判定することが可能である。本研究で開発された迅速薬剤感受性試験法の欠点は、ACV^r HSVの約5%で認められるDNApol変異に基づくACV^r HSVを見逃すことである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

- ① Shiota T, Kurane I, Morikawa S, Saijo M. Long-term observation of HSV-1 infections in a child with Wiskott-Aldrich syndrome and possible mechanism of TK-negative HSV-1 in humans. Japanese Journal of Infectious Diseases 64:121-126, 2011 (査読有)
- ② Shiota T, Wang L, Ito M, Iizuka I, Ogata M, Tsuji M, Nishimura H, Taniguchi S, Morikawa S, Kurane I, Mizuguchi M, Saijo M. Expression of herpes simplex virus type 1 recombinant thymidine kinase and its application to a rapid antiviral sensitivity assay. Antiviral Research 91:142-149, 2011 (査読有)

[学会発表] (計8件)

- ① 塩田智之, 森川茂, 飯塚愛恵, 倉根一郎, 西條政幸: 293T細胞を用いたHSV-1組換えチミジンリン酸化酵素の発現と薬剤感受性試験への応用. 第19回日本抗ウイルス療法研究会, 東京(2009年6月)
- ② 塩田智之, 飯塚愛恵, 森川茂, 倉根一郎, 水口雅, 西條政幸. 293T細胞を用いた単純ヘルペスウイルスならびに水痘帯状疱疹ウイルス組換えチミジンリン酸化酵素の発現と薬剤感受性試験への応用. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京(2009年10月)
- ③ 王麗欣, 木下一美, 中道一生, 伊藤睦代, 錫谷達夫, 倉根一郎, 西條政幸. DNAポリメラーゼ変異によるアシクロビルやフォスカルネット耐性単純ヘルペスウイルス1型の他の抗ウイルス薬に対する薬剤感

受性: 第58回日本ウイルス学会学術集会, 徳島(2010年11月)

- ④ Shiota T, Saijo M. Antiviral resistant herpes virus infections: BIT's 1st World Congress of Virus and Infections-2010, Busan, Korea (2010年6-7月)
- ⑤ 西條政幸. ヘルペスウイルスによる中枢神経感染症. 第16回日本神経感染症学会学術集会, 東京, (2011年11月)
- ⑥ Wang L, Tsuji M, Taniguchi S, Nishimura H, Ito-(Takayama) M, Yamaguchi-(Kinoshita) H, Saijo M. Shedding of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and emergence of drug-resistant HSV-1 in patients with hematopoietic stem cell transplantation in Japan. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011年9月)
- ⑦ 王麗欣, 辻正徳, 谷口修一, 西村秀一, 伊藤(高山)睦代, 山口(木下)一美, 西條政幸. 造血幹細胞移植患者における単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)の口腔内への排出状況と薬剤耐性HSV-1の出現. 第21回抗ウイルス療法研究会, 金沢(2011年5月)
- ⑧ 西條政幸. 臓器移植患者と薬剤耐性ヘルペスウイルス感染症. 第21回感染研シンポジウム. 東京(国立感染症研究所)(2011年5月)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし