

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07748

研究課題名（和文）微生物叢・シングルセル遺伝子解析によるウイルス性肺炎の重症化機序の解明

研究課題名（英文）Investigation of the mechanism of severe viral pneumonia by lung microbiome and single cell RNA sequencing.

研究代表者

川田 潤一（Kawada, Jun-ichi）

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：20532831

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：間質性肺炎の急性呼吸不全患者とサルコイドーシスの気管支の細菌叢を比較したところ、病原微生物構造の類似性（多様度）の違いが観察された。また、肺の微生物叢の解析におけるロングリードシーケンス（ナノポアシーケンス）の有用性を検証したところ、ショートリードシーケンスと同様の結果が得られた。

また、小児のEBV感染症患者（EBV-IMおよびEBV-HLH）の末梢血でシングルセルシーケンスを行った。EBV-IMでは、特徴的な細胞集団が確認された。重症病態であるEBV-HLHでは、インターフェロンシグナルに関連した遺伝子群の高発現は観察された。シングルセルシーケンスは感染症の重症化機序の解析に有用であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、重症呼吸不全患者の気管支肺泡洗浄液を用いて肺の微生物叢を解析した。重症呼吸不全患者では常在菌の減少が観察され、重症化への関与が示唆された。また、肺の微生物叢の解析に、新規のNGSNの手法であるロングリードシーケンスの手法が応用可能であることを示した。肺の微生物叢には不明な点が多いが、本研究を通じて、その意義や解析手法に関して新たな知見を得ることができた。

また、重症感染症患者の臨床検体でシングルセル解析を行うことで、疾患に特異的な細胞集団や、その遺伝子発現の特徴を明らかにした。本研究では小児重症感染症の病態解析にシングルセル解析の有用性を示すことができ、今後の発展が期待される。

研究成果の概要（英文）：The lung microbiome in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease (AE-ILDs) was compared with that of sarcoidosis using BALF samples. Structural similarity of the microflora differed significantly between two groups. Dysbiosis in the lung microbiome in patients with AE-ILD may be related to the progression of inflammation. We evaluated the utility of nanopore sequencing for the detection of pathogens in BALF of pediatric patients with respiratory failure. Nanopore sequencing could comprehensively detect respiratory pathogens with equivalent sensitivity as Illumina sequencing. Then, the immune landscape of EBV-HLH and EBV-IM was investigated using single-cell RNA sequencing. The unique CD8+ T cell cluster was explicitly observed in EBV-IM. Conversely, genes involved in type I interferon signaling were commonly upregulated in EBV-HLH. Our results suggest that single-cell RNA sequencing would be useful for analyzing the pathogenesis of severe infectious diseases.

研究分野：小児感染症

キーワード：微生物叢 次世代シーケンス シングルセルシーケンス 呼吸器感染症

1. 研究開始当初の背景

呼吸器感染症はしばしば重症化するが、その機序については十分解明されていない。上気道と異なり、肺は無菌であると考えられてきた。しかしながら、培養に依存しない次世代シーケンス (NGS) による解析で、肺にも様々な細菌が定着しており、微生物叢 (microbiome) の存在が明らかになった。肺の微生物叢の意義については不明な点が多いが、腸管の微生物叢と同様に、局所の免疫応答に重要な役割を果たしている可能性がある。

また、感染症の重症化には、微生物の病原性に加えて、宿主の免疫応答が深く関与している。通常、生体に感染したウイルスは宿主の免疫応答により効率よく排除されるが、時に免疫調節機能が破綻し「サイトカインストーム」と呼ばれる状態に至る。そのため、重症感染症の治療には「炎症の制御」が重要である。ウイルスに対する免疫応答には、機能が異なる細胞集団が複雑に関与しているが、従来手法では詳細な解析が困難であった。近年確立されたシングルセル遺伝子発現解析の技術は、血液等に含まれる各免疫細胞集団の遺伝子発現の動態を解析することを可能とした。感染症患者の臨床検体でシングルセル遺伝子解析を行い、重症化に関与している免疫系細胞集団や活性化しているシグナル伝達経路を同定できれば、それらを標的とした新規治療法への応用が期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、重症肺炎患者から採取された気管支肺胞洗浄液 (BALF) や気管吸引痰を用いて、NGS による網羅的な病原微生物検出を行い、病原微生物の同定および微生物叢の解析を行うことである。また、間質性肺炎の急性増悪の症例の微生物叢を、サルコイドーシスと比較した。

さらに、重症 EBV ウイルス (EBV) 感染症患者から採取された末梢血単核球を用いてシングルセルシーケンスを行い、各免疫細胞分画の遺伝子発現を解析する系の構築を目的とした。

3. 研究の方法

ウイルス感染を契機とした間質性肺疾患の急性増悪の患者から採取された気管支肺胞洗浄液 (BALF) 検体から RNA を抽出し、NGS のためのライブラリーを作成した。対照として呼吸障害を呈していないサルコイドーシスや、安定期の間質性肺疾患の BALF 検体を用いた。ライブラリーを NGS で 1000 万リードを目標に判読し、メタゲノム用パイプラインで解析した。各検体における微生物叢を呼吸不全群/安定期群/サルコイドーシス群とで比較した。

また、肺の微生物の網羅的な解析の手法として、ロングリードシーケンスであるナノポアシーケンスの有用性を検討した。重症呼吸不全患者 7 例の気管支肺胞洗浄液をナノポアシーケンスで解析し、結果をショートリードシーケンスであるイルミナシーケンスと比較した。

さらに、小児重症 EBV 感染症患者の急性期および回復期に採取された血液より末梢血単核球 (PBMC) を分離し、約 5,000 個の細胞からライブラリー調整した。ライブラリーを NGS で判読し、各種パイプラインを用いて解析を行った。各細胞集団にクラスタリングし、その結果を重症 EBV 感染症の急性期と回復期で比較した。

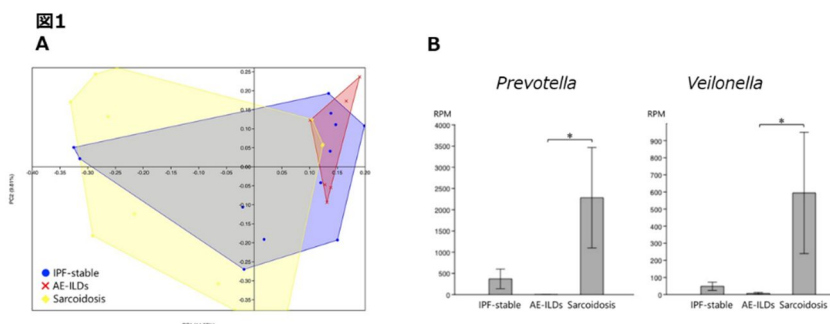
4. 研究成果

(1) 重症肺炎における肺の微生物叢の比較

ウイルス感染等に伴う間質性肺炎の急性呼吸不全患者 5 例、間質性肺疾患の安定期 12 例、サルコイドーシス 13 例から採取された BALF の解析を行った。各病態別に細菌叢の多様度を検討した。多様度では、3 群間に有意な差は認めなかったが、病原微生物構造の類似性を評価する多様度では、呼吸不全患者群とサルコイドーシス群との間で有意に異なっていた (図 1A)。

また、呼吸不全群では肺の常在菌と考えられる *Prevotella* や *Veilonella* の菌量が低下して

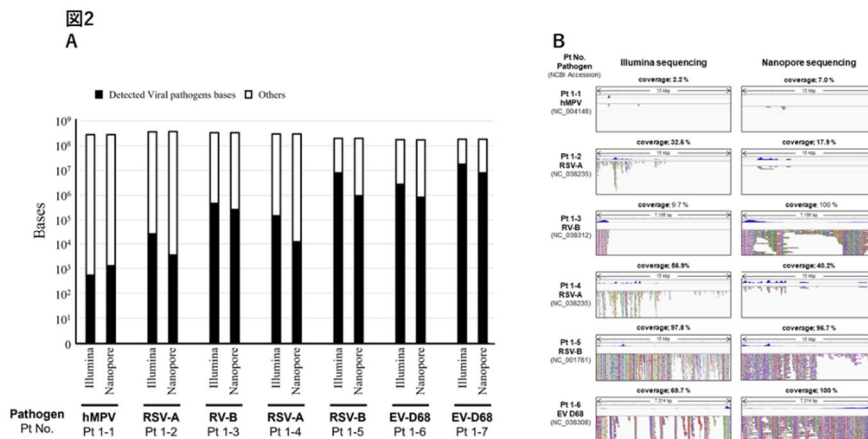
いることが、多様度が異なる原因と考えられた (図 1B)。間質性肺疾患の急性増悪に伴う炎症により肺の微生物叢が変化することが、呼吸不全の病態に関与していることが示唆された。



(2) ロングリードシーケンスを用いた肺の病原微生物の網羅的解析

肺の微生物叢の解析におけるロングリードシーケンス (ナノポアシーケンス) の有用性を検証した。重症呼吸不全患者 7 例の気管支肺胞洗浄液をナノポアシーケンスで解析し、結果をショ-

トリードシーケンスであるイルミナシーケンスと比較した。イルミナシーケンスで検出されていたRSウイルス、エンテロウイルスなどは、ナノポアシーケンスでも検出可能であり、総リード数に占める微生物由来のリードの割合も同程度であった(図2A)。一方で、各微生物リードに対するカバレッジはナノポアの方が大きい傾向にあった(図2B)。新規の気管支肺胞洗浄液24検体を解析した結果、10検体から有意な病原微生物が検出され、微生物叢が解析可能であった。これらの結果より、ナノポアシーケンスは肺の微生物叢解析に応用可能であることが示唆された。ナノポアシーケンスにより、各病原微生物の全ゲノムシーケンスが容易となり、分子疫学や病原性の解析にも応用可能であることが期待される。

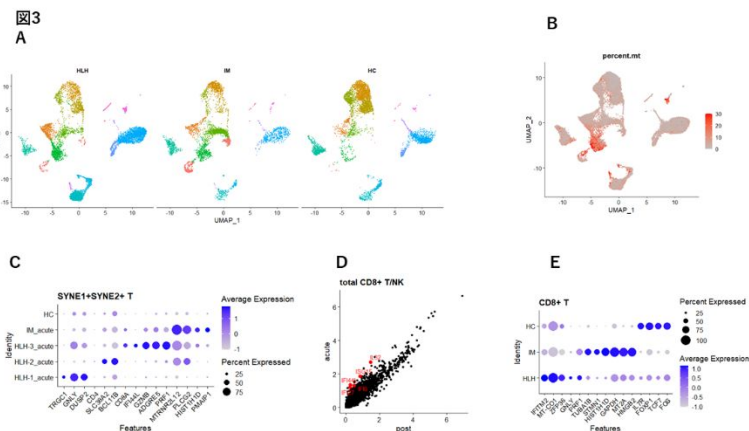


(3) シングルセル遺伝子発現解析による宿主の重症化因子の解明

小児のEBV感染症患者より末梢血単核球を分離し、約5,000個の細胞からライブラリー調整した。ライブラリーをNGSで判読し、解析を行った。各細胞集団にクラスタリングし、その結果をEBV感染症の急性期と回復期で比較した。さらにEBV感染症の典型例である伝染性単核症(EBV-IM)とEBV関連血球貪食性リンパ組織球症(EBV-HLH)との比較も行った。その結果、EBV-IMでは、健常人ではみられない細胞集団が確認された(図3A)。また、EBV-IMで特徴的にみられた細胞集団では、*SH2D1A* 遺伝子が強発現していた(図3B)。*SH2D1A* はEBVが重症化する免疫不全症(XLP1)の責任遺伝子として知られているが、EBVの制御に重要であることが研究の結果からも示唆された。さらに、EBV-HLHの患者では*SH2D1A* が強発現する細胞集団の増加が観察されないことから、EBV感染制御が不十分であり、病態に関与していることが示唆された。

さらに、EBV-IMおよびEBV-HLLで共通して増加していたT細胞集団について、遺伝子発現のパターンを疾患毎に比較した。その結果、それぞれの疾患で強発現している遺伝子が異なっていた(図3C)。さらに、EBV-HLHのCD8⁺/NK細胞分画を疾患の急性期/回復期で比較したと、急性期ではインターフェロン関連の発現が亢進していた(図3D、3E)。また、EBV-HLHでは単球系の細胞においても、同様に急性期でインターフェロンシグナルを含む免疫に関与する多くの遺伝子の活性化が確認された。

重症病態を含むEBV感染症の末梢血単核球をシングルセルシーケンスで解析することで、EBV感染症における、各細胞分画での免疫応答を詳細に解析することができた。これらの結果から、シングルセルシーケンスは、重症感染症の病態解析や新規治療標的の探索に有用な手法であることが示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Fukuta, T. Kawano, Y. Ikeda, M. Kawada, J. I. Ito, Y. Hara, S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Diagnosis of Peripheral Facial Palsy Associated with Parvovirus B19 Infection by Polymerase Chain Reaction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Case Rep Pediatr	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2022/4574640	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 Horiba, K. Torii, Y. Aizawa, Y. Yamaguchi, M. Haruta, K. Okumura, T. Suzuki, T. Kawano, Y. Kawada, J. I. Hara, S. Saitoh, A. Giske, C. G. Ogi, T. Ito, Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Performance of Nanopore and Illumina Metagenomic Sequencing for Pathogen Detection and Transcriptome Analysis in Infantile Central Nervous System Infections	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Open forum infectious diseases	6. 最初と最後の頁 504
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ofid/ofac504	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 Ozeki, S. Kawada, J. I. Yamashita, D. Yasufuku, C. Akano, T. Kato, M. Suzuki, K. Tano, C. Matsumoto, K. Mizutani, S. H. Mori, A. Nishio, N. Kidokoro, H. Yasui, Y. Takahashi, Y. Sato, Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Impact of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic on the Clinical Features of Pediatric Respiratory Syncytial Virus Infection in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Open forum infectious diseases	6. 最初と最後の頁 562
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ofid/ofac562	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 Torii, Y. Horiba, K. Kawada, J. I. Haruta, K. Yamaguchi, M. Suzuki, T. Uryu, H. Kashiwa, N. Goishi, K. Ogi, T. Ito, Y.	4. 巻 22
2. 論文標題 Detection of antiviral drug resistance in patients with congenital cytomegalovirus infection using long-read sequencing: a retrospective observational study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Infect Dis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12879-022-07537-6	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 Torii, Y. Kawada, J. I. Horiba, K. Okumura, T. Suzuki, T. Ito, Y.	4. 巻 28
2. 論文標題 MicroRNA expression profiling of cerebrospinal fluid/serum exosomes in children with human herpesvirus 6-associated encephalitis/encephalopathy by high-throughput sequencing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of neurovirology	6. 最初と最後の頁 151-157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13365-022-01058-3	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 Yamaguchi, M. Kawada, J. I. Torii, Y. Haruta, K. Suzuki, T. Horiba, K. Takahashi, Y. Ito, Y.	4. 巻 94
2. 論文標題 Quantitative assessment of viral load in the blood and urine of patients with congenital cytomegalovirus infection using droplet digital PCR	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Med Virol	6. 最初と最後の頁 4559-4564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.27844	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 Yamaguchi, M. Tetsuka, N. Okumura, T. Haruta, K. Suzuki, T. Torii, Y. Kawada, J. I. Ito, Y.	4. 巻 4
2. 論文標題 Post-exposure prophylaxis to prevent varicella in immunocompromised children	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Infect Prev Pract	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.infpip.2022.100242	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 Horiba K, Suzuki M, Tetsuka N, Kawano Y, Yamaguchi M, Okumura T, Suzuki T, Torii Y, Kawada JI, Morita M, Hara S, Ogi T, Ito Y	4. 巻 21
2. 論文標題 Pediatric sepsis cases diagnosed with group B streptococcal meningitis using next-generation sequencing: a report of two cases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Infect Dis	6. 最初と最後の頁 531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-021-06231-3	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 Horiba K, Torii Y, Okumura T, Takeuchi S, Suzuki T, Kawada JI, Muramatsu H, Takahashi Y, Ogi T, Ito Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Next-Generation Sequencing to Detect Pathogens in Pediatric Febrile Neutropenia: A Single-Center Retrospective Study of 112 Cases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Open Forum Infect Dis	6. 最初と最後の頁 223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ofid/ofab223	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 Kawada JI, Takeuchi S, Imai H, Okumura T, Horiba K, Suzuki T, Torii Y, Yasuda K, Imanaka-Yoshida K, Ito Y.	4. 巻 77
2. 論文標題 Immune cell infiltration landscapes in pediatric acute myocarditis analyzed by CIBERSORT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cardiol	6. 最初と最後の頁 174-178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2020.08.004	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 Miyagi S, Watanabe T, Hara Y, Arata M, Uddin MK, Mantoku K, Sago K, Yanagi Y, Suzuki T, Masud H, Kawada JI, Nakamura S, Miyake Y, Sato Y, Murata T, Kimura H	4. 巻 112
2. 論文標題 A STING inhibitor suppresses EBV-induced B cell transformation and lymphomagenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 5088-5099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15152	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 Okumura T, Horiba K, Kamei H, Takeuchi S, Suzuki T, Torii Y, Kawada JI, Takahashi Y, Ogura Y, Ogi T, Ito Y	4. 巻 21
2. 論文標題 Temporal dynamics of the plasma microbiome in recipients at early post-liver transplantation: a retrospective study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Microbiol	6. 最初と最後の頁 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12866-021-02154-w	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 Okumura T, Tetsuka N, Yamaguchi M, Suzuki T, Torii Y, Kawada JI, Ito Y	4. 巻 2021
2. 論文標題 A Case of Descending Necrotizing Mediastinitis in a Previously Healthy Child.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Rep Pediatr	6. 最初と最後の頁 3159092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/3159092	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 Suzuki Takako, Sato Yoshitaka, Okuno Yusuke, Torii Yuka, Fukuda Yuto, Haruta Kazunori, Yamaguchi Makoto, Kawamura Yoshiki, Hama Asahito, Narita Atsushi, Muramatsu Hideki, Yoshikawa Tetsushi, Takahashi Yoshiyuki, Kimura Hiroshi, Ito Yoshinori, Kawada Jun-ichi	4. 巻 44
2. 論文標題 Single-Cell Transcriptomic Analysis of Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10875-024-01701-0	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 Kawada Jun-ichi, Yamaguchi Makoto, Haruta Kazunori, Fukuda Yuto, Iwata Ken-ichi, Suzuki Takako, Torii Yuka	4. 巻 -
2. 論文標題 Serum Proteomic Profiles of Patients with Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keae301	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 Haruta Kazunori, Suzuki Takako, Yamaguchi Makoto, Fukuda Yuto, Torii Yuka, Takahashi Yoshiyuki, Ito Yoshinori, Kawada Jun ichi	4. 巻 96
2. 論文標題 Comparison of plasma proteomic profiles of patients with Epstein Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and infectious mononucleosis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Medical Virology	6. 最初と最後の頁 e29450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.29450	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 Fukuda Yuto, Suzuki Takako, Iwata Ken-ichi, Haruta Kazunori, Yamaguchi Makoto, Torii Yuka, Narita Atsushi, Muramatsu Hideki, Takahashi Yoshiyuki, Kawada Jun-ichi	4. 巻 42
2. 論文標題 Nanopore sequencing in distinguishing between wild-type and vaccine strains of Varicella-Zoster virus	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 2927 ~ 2932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2024.03.046	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 Yamaguchi Makoto, Suzuki Takako, Kidokoro Hiroyuki, Iwata Ken-ichi, Fukuda Yuto, Haruta Kazunori, Torii Yuka, Ito Yoshinori, Kawada Jun-ichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Proteomic Analysis Reveals Novel Plasma Biomarkers for Neurological Complications in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society	6. 最初と最後の頁 525 ~ 533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jpids/piad074	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 Yamaguchi Makoto, Iwata Ken-ichi, Fukuda Yuto, Haruta Kazunori, Suzuki Takako, Torii Yuka, Ito Yoshinori, Kawada Jun-ichi	4. 巻 42
2. 論文標題 Association Between NUDT15 R139C Genotype and Neutropenia During Antiviral Therapy in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatric Infectious Disease Journal	6. 最初と最後の頁 e256 ~ e257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/inf.0000000000003902	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 Yamaguchi Makoto, Horiba Kazuhiro, Haruta Kazunori, Takeuchi Suguru, Suzuki Takako, Torii Yuka, Kawabe Shinji, Wada Sho, Ikeyama Takanari, Ito Yoshinori, Ogi Tomoo, Kawada Jun-ichi	4. 巻 3
2. 論文標題 Utility of nanopore sequencing for detecting pathogens in bronchoalveolar lavage fluid from pediatric patients with respiratory failure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Virology Plus	6. 最初と最後の頁 100154 ~ 100154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcvp.2023.100154	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 Okumura Toshihiko, Horiba Kazuhiro, Tetsuka Nobuyuki, Sato Yoshiaki, Sugiyama Yuichiro, Haruta Kazunori, Yamaguchi Makoto, Suzuki Takako, Torii Yuka, Kawada Jun-ichi, Ogi Tomoo, Hayakawa Masahiro, Ito Yoshinori	4. 巻 36
2. 論文標題 Next-generation sequencing-based detection of Ureaplasma in the gastric fluid of neonates with respiratory distress and chorioamnionitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 2207113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2023.2207113	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 Melani Christopher, Dowdell Kennichi, Pittaluga Stefania, Dunleavy Kieron, Roschewski Mark, Song Joo Y, Calattini Sara, Kawada Jun-ichi, Price David A, Chattopadhyay Pratip K, Roederer Mario, Lucas Andrea N, Steinberg Seth M, Jaffe Elaine S, Cohen Jeffrey I, Wilson Wyndham H	4. 巻 10
2. 論文標題 Interferon alfa-2b in patients with low-grade lymphomatoid granulomatosis and chemotherapy with DA-EPOCH-R in patients with high-grade lymphomatoid granulomatosis: an open-label, single-centre, phase 2 trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Lancet Haematology	6. 最初と最後の頁 e346 ~ e358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/s2352-3026(23)00029-7	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 該当する

1. 著者名 Kobayashi Hironori, Takeuchi Shunta, Torii Yuka, Ikenouchi Tadasuke, Kawada Jun-ichi, Oka Keisuke, Kato Sayaka, Ogawa Masahiro	4. 巻 33
2. 論文標題 Time course of skin rash, computed tomography findings, and viral load in a rheumatoid arthritis patient with severe varicella pneumonia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 IDCases	6. 最初と最後の頁 e01866 ~ e01866
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.idcr.2023.e01866	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 Kawada Jun-ichi, Ito Yoshinori, Ohshima Koichi, Yamada Masaki, Kataoka Shinsuke, Muramatsu Hideki, Sawada Akihisa, Wada Taizo, Imadome Ken-Ichi, Arai Ayako, Iwatsuki Keiji, Ohga Shouichi, Kimura Hiroshi	4. 巻 118
2. 論文標題 Updated guidelines for chronic active Epstein-Barr virus disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 568 ~ 576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-023-03660-5	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 Kawada Jun-ichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Molecular Mechanisms of Severe Diseases Caused by Epstein-Barr Virus Infection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Clinical Microbiology Reports	6. 最初と最後の頁 206 ~ 213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40588-023-00203-8	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 Hirai Yoji, Asada Hideo, Hamada Toshihisa, Kawada Jun ichi, Kimura Hiroshi, Arai Ayako, Ohshima Koichi, Ohga Shouichi, Iwatsuki Keiji, Committee for Guidelines for the Management of Chronic Active EBV Disease and Related Disorders (the MHLW Research Team in Japan)	4. 巻 50
2. 論文標題 Diagnostic and disease severity determination criteria for hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorders and severe mosquito bite allergy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e198-e205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16842	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 Haruta Kazunori, Takeuchi Suguru, Yamaguchi Makoto, Horiba Kazuhiro, Suzuki Takako, Torii Yuka, Narita Atsushi, Muramatsu Hideki, Takahashi Yoshiyuki, Ito Yoshinori, Kawada Jun-ichi	4. 巻 25
2. 論文標題 Droplet Digital PCR Development for Adenovirus Load Monitoring in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplantation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Molecular Diagnostics	6. 最初と最後の頁 403 ~ 409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmoldx.2023.03.004	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 -

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 春田一憲、鈴木高子、福田悠人、山口慎、鳥居ゆか、伊藤嘉規、川田潤一
2. 発表標題 EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症におけるプロテオーム解析を用いた病態解明
3. 学会等名 第54回小児感染症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福田悠人、春田一憲、山口慎、鈴木高子、鳥居ゆか、村松秀城、高橋義行、伊藤嘉規、川田潤一
2. 発表標題 臍帯血移植後に発症した小児HHV-6脳炎の4例の検討
3. 学会等名 第54回小児感染症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木高子、佐藤好隆、鳥居ゆか、福田悠人、春田一憲、山口慎、奥野友介、濱麻人、木村宏、伊藤嘉規、川田潤一
2. 発表標題 シングルセルシーケンスを用いたEBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症の病態解析
3. 学会等名 第54回小児感染症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口慎、堀場千尋、福田悠人、春田一憲、武内俊、鈴木高子、鳥居ゆか、河邊慎司、伊藤嘉規、荻朋男、川田潤一
2. 発表標題 long read sequenceによる小児重症呼吸不全患者の網羅的ウイルス病原体検索
3. 学会等名 第54回小児感染症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuka Torii, Kazuhiro Horiba, Jun-ichi Kawada, Kazunori Haruta, Makoto Yamaguchi, Takako Suzuki, Tomoo Ogi, Yoshinori Ito
2. 発表標題 Detection of ganciclovir resistance in patients with congenital cytomegalovirus infection using long-read sequencing
3. 学会等名 46th Annual International Hepesvirus Workshop (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口慎、堀場千尋、福田悠人、春田一憲、奥村俊彦、武内俊、鈴木高子、鳥居ゆか、河邊慎司、池山貴也、伊藤嘉規、荻朋男、川田潤一
2. 発表標題 Nanopore long read sequencerを用いた小児重症呼吸不全患者の網羅的ウイルス検索
3. 学会等名 第69回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木高子、鳥居ゆか、城所博之、福田悠人、春田一憲、山口慎、川田潤一、伊藤嘉規
2. 発表標題 無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症19例の長期フォローアップ
3. 学会等名 第54回小児感染症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口慎、福田悠人、春田一憲、鈴木高子、鳥居ゆか、伊藤嘉規、川田潤一
2. 発表標題 ガンシクロビル、バルガンシクロビルによる先天性サイトメガロウイルス感染症治療に対するNUDT15遺伝子多型の影響
3. 学会等名 第35回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾関翔子、川田潤一、山下大紀、安福千香、赤野琢也、加藤雅弘、鈴木このみ、田野千尋、松本一希、水谷修平、森あゆみ、西尾信博、城所博之、安井善宏、高橋義行、佐藤義朗
2. 発表標題 愛知県におけるCOVID-19の流行によるR S ウイルス感染症の臨床的特徴の変化
3. 学会等名 第286回日本小児科学会東海地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 春田一憲、川田潤一、山口慎、武内俊、鈴木高子、鳥居ゆか、村松秀城、高橋義行、伊藤嘉規
2. 発表標題 造血幹細胞移植後小児のアデノウイルス感染症診断におけるデジタルPCRの有用性の検討
3. 学会等名 第125回日本小児科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武内 俊、川田潤一、堀場千尋、鈴木高子、鳥居ゆか、伊藤嘉規
2. 発表標題 間質性肺疾患およびサルコイドーシス患者における肺微生物叢のメタゲノム解析
3. 学会等名 第95回日本感染症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口慎、川田潤一、春田一憲、堀場千尋、鈴木高子、鳥居ゆか、伊藤嘉規
2. 発表標題 droplet digital PCRを用いた先天性サイトメガロウイルス感染症患者の全血中および尿中ウイルス量定量
3. 学会等名 第34回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤研誠、西村直子、村瀬有香、山田眞子、安藤拓摩、赤野琢也、伊藤卓冬、武内 俊、竹本康二、川田潤一、伊藤嘉規、尾崎隆男
2. 発表標題 髄膜炎合併の帯状疱疹で皮疹が遅れて出現した水痘未罹患男児例
3. 学会等名 第62回日本臨床ウイルス学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田眞子、後藤研誠、村瀬有香、赤野琢也、安藤拓摩、伊藤卓冬、武内 俊、竹本康二、川田潤一、伊藤嘉規、西村直子、尾崎隆男
2. 発表標題 BKウイルスによる出血性膀胱炎を来した5歳健常男児
3. 学会等名 第62回日本臨床ウイルス学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 春田一憲、川田潤一、山口慎、武内俊、鈴木高子、鳥居ゆか、村松秀城、高橋義行、伊藤嘉規
2. 発表標題 造血幹細胞移植後の小児におけるアデノウイルス血症の発生率とデジタルPCRの有効性の検討
3. 学会等名 第53回日本小児感染症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口慎、川田潤一、春田一憲、鈴木高子、鳥居ゆか、伊藤嘉規
2. 発表標題 droplet digital PCRを用いた先天性サイトメガロウイルス感染症患者の全血中および尿中ウイルス量定量
3. 学会等名 第53回日本小児感染症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥村俊彦、堀場千尋、手塚宜行、佐藤義朗、 杉山裕一朗、 春田一憲、 山口慎、鈴木高子、鳥居ゆか、川田潤一、荻朋男、早川昌弘、伊藤嘉規
2. 発表標題 出生時に呼吸障害を呈した新生児における次世代シーケンスを用いた網羅的病原微生物検索
3. 学会等名 第53回日本小児感染症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鳥居ゆか、堀場千尋、川田潤一、春田一憲、山口慎、奥村俊彦、鈴木高子、荻朋男、伊藤嘉規
2. 発表標題 バルガンシクロビル治療を行った症候性先天性サイトメガロウイルス感染症における薬剤耐性遺伝子の検出
3. 学会等名 第53回日本小児感染症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口慎、川田潤一、春田一憲、鈴木高子、鳥居ゆか、伊藤嘉規
2. 発表標題 先天性サイトメガロウイルス感染症患者の全血中および尿中ウイルス定量におけるdroplet digital PCR法の臨床応用
3. 学会等名 第68回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kawada J, Yamaguchi M, Haruta K, Okumura T, Suzuki T, Torii Y, Ito Y
2. 発表標題 Quantitative assessment of viral load in the blood and urine of patients with congenital cytomegalovirus infection using droplet digital PCR
3. 学会等名 45th Annual International Hepesvirus Workshop (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川田潤一
2. 発表標題 慢性活動性EBウイルス病の診療ガイドライン改訂と最近の話題
3. 学会等名 第55回小児感染症学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川田潤一、岩田 健一、鳥居 ゆか、福田 悠人、春田一憲、鈴木 高子、酒井愛子、乾あやの、須磨崎亮
2. 発表標題 過去6年間の原因不明の小児肝炎症例におけるアデノ随伴ウイルス2 (AAV2) の検討
3. 学会等名 小児栄養消化器肝臓学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Makoto Yamaguchi, Takako Suzuki, Hiroyuki Kidokoro, Ken-ichi Iwata, Yuto Fukuda, Kazunori Haruta, Yuka Torii, Yoshinori Ito, Jun-ichi Kawada
2. 発表標題 Identification of plasma biomarkers of neurological complications in patients with congenital cytomegalovirus infection by proteome analysis
3. 学会等名 IDSA (国際学会)
4. 発表年 2023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
研究分担者	伊藤 嘉規 (Ito Yoshinori) (20373491)	名古屋大学・医学系研究科・准教授 (13901)	

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
---------	---------