

自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する
客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成

慢性疲労患者における唾液の生物学的評価

分担研究者 近藤 一博（東京慈恵会医科大学ウイルス学講座教授）

研究協力者 小林 伸行（東京慈恵会医科大学ウイルス学講座助教）

研究要旨

唾液検査は採取が簡単であるため、日常の疲労測定に有用な検査である。我々は、唾液中に再活性化するヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）を定量することによる疲労測定法を開発し、HHV-6の潜伏感染・再活性化機構を突き詰めることによって、疲労因子（FF）を同定した。また、HHV-6の再活性化機構をさらに検討することによって、HHV-6に加えてHHV-7の疲労測定における有用性を示すことができた。また、FFを抑制する因子を検討し、疲労回復因子（FR）を同定することにも成功した。さらに、HHV-6、HHV-7、FF、FRと各種生理的疲労との関係を検討し、これらの因子が運動疲労、総合疲労を特異度良く測定可能であることを見いだした。さらに唾液中HHV-6、HHV-7によるCFSの診断の可能性を検討したところ、CFSとHHV-6、HHV-7の再活性化には診断価値がある程度の強い関係は見出せなかった。これに対し、運動疲労や精神疲労の負荷がかかった対象者では、HHV-6、HHV-7の再活性化量は健常人コントロールに比して大きく増加していた。このことから、CFS患者の疲労と、運動疲労や精神疲労の負荷がかかった対象者の疲労は本質的に異なったものであり、唾液中HHV-6、HHV-7を定量することによって、両者を区別できることが明らかとなった。

A. 研究目的

「疲労」は休みなく心身を使うことによって生体機能に障害が生じた状態を、「疲労感」は疲労を脳が主観的に定量する感覚を指す。「疲労感」は、報酬や、やり甲斐などでマスクされ易いため、「疲労感」のみで「疲労」を定量しようとする、様々な問題が生じる。そこで、「疲労」を客観的に測定するために、疲労によって変化する生体のバイオマーカーを発見し、これを利用して疲労を測定する様々な方法が検討されている。

唾液検査は採取が簡単で、日々の生活の上で疲労をチェックする方法として有用な検査手段を提供してくれる可能性がある。しかし、現在行なわれている検査では、短期的なストレスを測定することは可能であるが、ストレスの蓄積

の結果生じる疲労を測定することはできない。我々は、疲れるとヘルペスがでるという良く知られた現象をヒントに、唾液中に再活性化するヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）を定量することによる疲労測定法を開発した。今回の研究では、HHV-6の潜伏感染・再活性化機構を突き詰めることによって、疲労因子（FF）の候補を選択肢、さらに、マウスの疲労モデルを検証することにより、疲労因子（FF）を同定することに成功した。また、FFは、ヒトの末梢血を検体とした検査においても、客観的に疲労を検査できることが判明した。さらに、FFの測定は、精神疲労と肉体疲労の両者において有効であることが判明した。

これにより、唾液中HHV-6測定と血液中のFF

の測定という、2つの客観的疲労測定法を得ることができた。

平成22年度は、これらの実績を踏まえ、HHV-6による疲労測定法のメカニズムの再検討、FFの発現を抑制する疲労回復因子（FR）の同定、HHV-6による疲労測定に加えてHHV-7による疲労測定法の開発を目的とした。さらに、これらの疲労測定法の感度・特異度の検討も目的とした。平成23年度は、これらの実績を踏まえ、HHV-6、HHV-7による疲労測定法が慢性疲労症候群（CFS）の診断に有用であるかどうかの検討を行った。

B. 研究方法

1. 疲労とHHV-6潜伏感染細胞の分化と活性化の関心の検討

これまでの検討によって、HHV-6再活性化の誘導因子が疲労であることと、HHV-6再活性化における遺伝子発現誘導が疲労因子（FF）によって生じることが示唆された。今回は、これ以外の再活性化因子を検討するために、疲労負荷動物のDNAマイクロアレイ解析を行った。マウスに対する疲労負荷は、倫理的な観点と、疲労負荷を日常生活の負荷と類似の物にするという観点から、2時間の水泳と8～24時間の低水位の水侵負荷を行った（図1）。

2. HHV-6、HHV-7再活性化と疲労との関係の検討

上記の疲労とHHV-6潜伏感染細胞の分化と活性化の関係の検討によって、疲労負荷は、HHV-6の潜伏感染部位であるマクロファージの分化と活性化を促進することが判った。このことは、HHV-6と類似の潜伏感染部位・機構をもつと考えられるHHV-7においても同様の現象が生じることを示唆していた。

そこで、HHV-6と同様、HHV-7を用いた疲労の測定においても、HHV-6と同様の能力がえられるかどうかを検討した。

3. 慢性疲労症候群患者におけるHHV-6再活性化の検討

慢性疲労症候群（CFS）は、強い疲労感を特徴とする原因不明の慢性疾患で、何らかの感染因子が原因であると考えられている。HHV-6の再活性化が疲労によって生じることが明らかに

なったので、CFS患者におけるHHV-6再活性化の検討を行った。方法としては、唾液中に再活性化するHHV-6の全DNAを、Real-time PCR法を用いてDNA量の定量を行った。

4. 慢性疲労症候群患者における疲労因子（FF）と疲労回復因子（FR）の検討

HHV-6再活性化研究から、疲労因子（FF）と疲労回復因子（FR）を見いだした。FFは、末梢臓器において疲労を発生させ、FRはFFの効果を抑える因子である。強い疲労感を特徴とする慢性疾患であるCFS患者におけるFFとFRのmRNA発現量を、逆転写Real-time PCR法で検討した。

5. 慢性疲労症候群患者におけるHHV-6、HHV-7

再活性化量の唾液中ウイルスDNA量による検討
慢性疲労症候群（CFS）は、強い疲労感を特徴とする原因不明の慢性疾患で、何らかの感染因子が原因であると考えられている。これまでの研究によって、HHV-6およびHHV-7の再活性化が疲労によって生じることが明らかになったので、CFS患者におけるHHV-6、HHV-7の再活性化の検討を行った。方法としては、唾液中に再活性化するHHV-6の全DNAを、Real-time PCR法を用いてDNA量の定量を行った。

また、昨年度の検討によってウイルスが完全粒子を形成するために必要な、潜伏感染細胞の分化・活性化が疲労によって促進されることが判明した。このため、HHV-6、HHV-7の定量は、全ウイルスDNAを測定する方法（EZ1法）と完全ウイルス粒子のみを採取してウイルスDNAを定量する方法（TM法）の両者によって行った。

6. HHV-6、HHV-7再活性化の比較による生理的疲労とCFSとの異同の検討

唾液中ウイルスDNA量によるHHV-6、HHV-7再活性化測定法がCFS診断に有用であるかどうかを検討するために、CFS患者と健常人コントロールの比較に加えて、CFS患者と同様に疲労感を訴える、肉体疲労負荷のかかった対象者と、精神的疲労負荷のかかった対象者とCFS患者との比較も行った。方法としては、唾液中に再活性化するHHV-6の全DNAを、Real-time PCR法を用いてDNA量の定量を行った。

C. 研究結果

1. 疲労とHHV-6潜伏感染細胞の分化と活性化の 関係の検討

疲労因子（FF）以外の再活性化因子を検討するために、疲労負荷動物のDNAマイクロアレイ解析を行った。マウスに対する疲労負荷は、2時間の水泳と8～24時間の低水位の水侵負荷を行った(図1)。他のグループによる先行研究などから、疲労によって数千の遺伝子の発現が変化することが知られている。今回の実験でも、約5,000種類の遺伝子の発現が上昇または低下することが見いだされた。その中で、HHV-6の潜伏感染部位であるマクロファージの分化や活性化に関係する分子である、CD14、CD83、CD80、CD86、CD40、TNF- α 、IL-1 β の発現量を検討した。その結果、何れの疲労刺激においても、これらの分子のmRNAの発現の促進が観察され、疲労がマクロファージの分化・活性化を生じさせることが判った。さらに、マクロファージの遊走に関係する受容体であるCCR7の発現も上昇していることが判った。これらの現象より、疲労は疲労因子（FF）を介する経路の他に、潜伏感染細胞であるマクロファージの分化・活性化、走化性の亢進を介しても、HHV-6再活性化を誘導することを示すものと考えられた。このことは、HHV-6が疲労という現象と想像以上に密接な関係を持つことを示すものと考えられた。

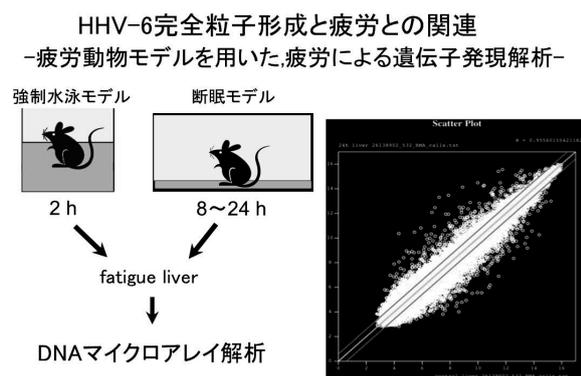
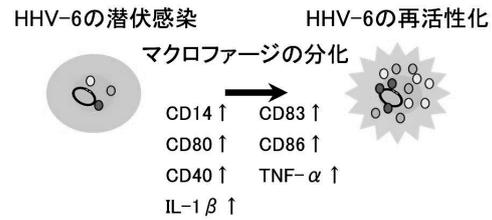


図1：疲労負荷マウスのDNAマイクロアレイによる遺伝子発現解析

2時間の水泳と8～24時間の低水位の水侵負荷を行った後、DNAマイクロアレイ解析によって約20,000遺伝子のmRNA発現量の変化を検討した。

マクロファージでのHHV-6再活性化



マクロファージの分化に伴い、HHV-6は再活性化する

図2：疲労によるマクロファージの分化誘導と活性化

マクロファージの分化や活性化に関係する分子である、CD14、CD83、CD80、CD86、CD40、TNF- α 、IL-1 β の発現が上昇した。

2. HHV-6、HHV-7再活性化と疲労との関係の 検討

上述の様に、疲労とHHV-6潜伏感染細胞の分化と活性化の関係の検討によって、疲労負荷は、HHV-6の潜伏感染部位であるマクロファージの分化と活性化を促進することが判った。HHV-6と類似の潜伏感染部位・機構をもつと考えられるHHV-7においても同様の現象が生じることが考えられた。

そこで各種の疲労負荷においてHHV-6とHHV-7の測定を行ったところ、運動疲労、総合疲労ともに、疲労測定に使用可能であることが判った(図3、4)。また、その感度・特異度は両者で同程度であった。

これまで、HHV-6、HHV-7のウイルス学的性質から、HHV-7の再活性化はHHV-6に比べてより長時間を要するものと考えてきた。今回の疲労測定においても、両者を比較すると、HHV-7の方がより長期的に蓄積した疲労を表す傾向があった。

HHV-6 EZ1法による 疲労測定

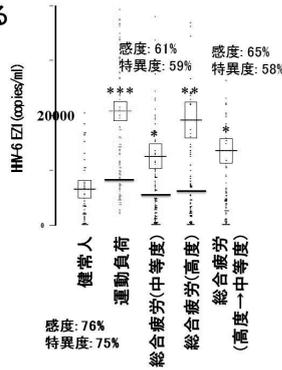


図3：唾液中全HHV-6 DNA量と疲労負荷との関係
QIAGEN社のEZ1 virus kitを用いて、唾液中の全DNAを回収し、HHV-6 DNA量と疲労との関係を検討した。

HHV-7 EZ1法による 疲労測定

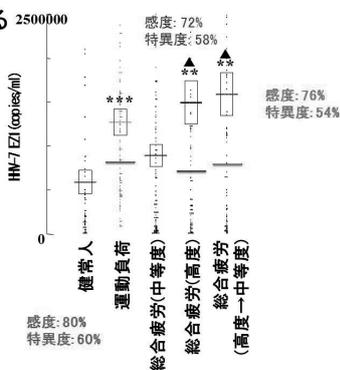


図4：唾液中全HHV-7 DNA量と疲労負荷との関係
QIAGEN社のEZ1 virus kitを用いて、唾液中の全DNAを回収し、HHV-7 DNA量と疲労との関係を検討した。

3. 慢性疲労症候群患者におけるHHV-6再活性化の検討

慢性疲労症候群（CFS）は、強い疲労感を特徴とする原因不明の慢性疾患で、何らかの感染因子が原因であると考えられている。HHV-6も関連ウイルスの一つであると考えられており、CFS患者でHHV-6再活性化が亢進しているとする報告もある。ただし、現在ではCFS患者における単純なHHV-6再活性化に関しては、否定的な意見が多い。HHV-6の再活性化が疲労によって生じることが明らかになったので、CFS患者におけるHHV-6再活性化の検討を行った。方法は、唾液中に再活性化するHHV-6の全DNAと、唾液中に完全粒子として放出されるHHV-6 DNAを対象とし、Real-time PCR法でDNA量の定量を行った。

その結果、CFS患者でのHHV-6再活性化は、唾液中に再活性化するHHV-6の全DNAと、唾液中に完全粒子として放出されるHHV-6 DNAの両者において、HHV-6再活性化は、CFS患者では増加せず、むしろ減少する傾向があることが判った（図5）。これは、CFSにおける疲労が通常の生活における疲労とは異なり、疲労感のみが亢進していることを示すものと考えられた。

HHV-6 EZ1法による 疲労測定

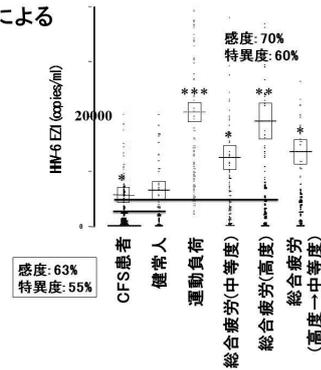


図5：唾液中全HHV-6 DNA量と慢性疲労症候との関係

QIAGEN社のEZ1 virus kitを用いて、唾液中の全DNAを回収し、HHV-6 DNA量とCFSとの関係を検討した。

4. 慢性疲労症候群患者における疲労因子（FF）と疲労回復因子（FR）の検討

これまでの研究において、我々は疲労負荷によって末梢臓器細胞中で発現し、疲労の原因となる疲労因子（FF）と、FF発現を抑制し、細胞内で疲労を抑制する働きを考えるとされる疲労回復因子（FR）を同定した（図6）。HHV-6再活性化の研究からは、CFSの疲労が疲労負荷によって生じる生理的な疲労とは、異なるものであることが示唆された。そこで、我々は、CFSの疲労と生理的疲労との異動およびCFSの病態を理解する目的で、CFS患者におけるFFとFRの測定を行った。この結果、CFS患者では、FF、FRともに健常人に比して有意に低い傾向があった（図7、8）。これは、HHV-6再活性化の検討と同様に、CFSの疲労が生理的疲労とは異なることを示すものであった。さらに、CFS患者で有意に疲労回復因子であるFRが低いという現象は、CFS患者の疲れやすいという病態と関係するものと考えられた。

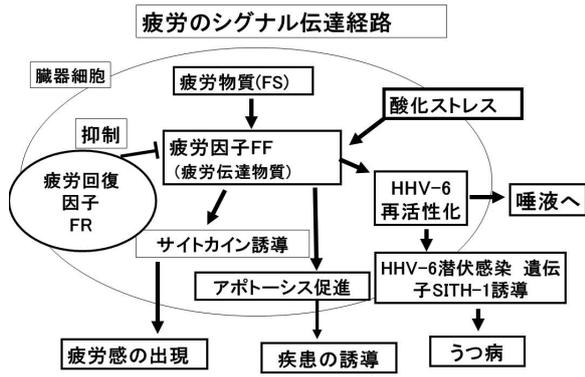


図6：疲労のシグナル伝達経路とHHV-6再活性化との関係
疲労因子 (FF)、疲労回復因子 (FR)、HHV-6再活性化、HHV-6 SITH-1遺伝子発現関係を示す。

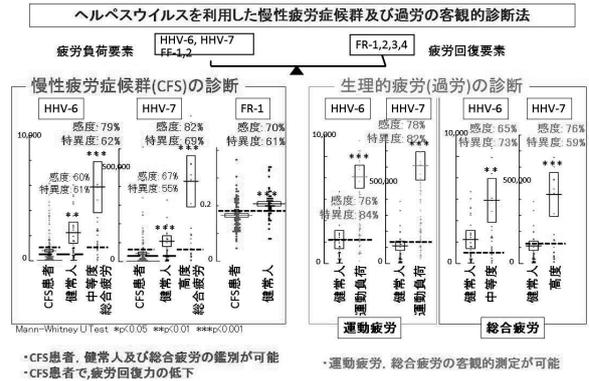


図9：唾液中HHV-6、HHV-7と血中疲労回復因子 (FR) による各種疲労測定の感度・特異度のまとめ
HHV-6、HHV-7は、各種生理的疲労だけでなくCFSも感度・特異度良く測定が可能であることが判明した。また、FRはCFSの診断に有効であった。

血液中疲労因子(FF)と慢性疲労症候群(CFS)

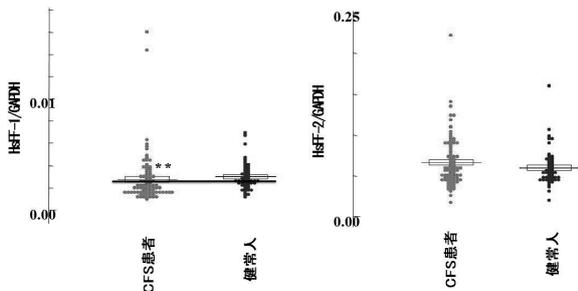


図7：疲労因子 (FF) と慢性疲労症候群との関係
CFS患者と健常人の、末梢血における疲労因子 (FF) 発現量を検討した。

血液中疲労回復因子(FR)と慢性疲労症候群(CFS)

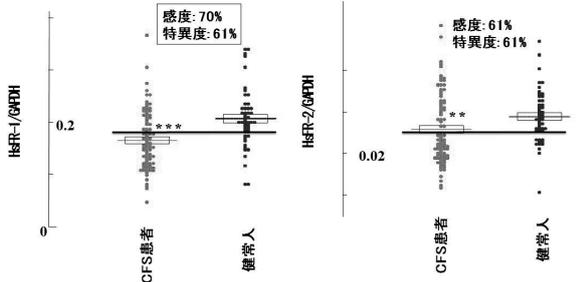


図8：疲労回復因子 (FR) と慢性疲労症候群との関係

CFS患者と健常人の、末梢血における疲労回復因子 (FR) 発現量を検討した。感度・特異度は、FRの量でCFSを診断とした場合の感度・特異度を表す。

5. 慢性疲労症候群患者におけるHHV-6、HHV-7再活性化量の唾液中ウイルスDNA量による検討
HHV-6およびHHV-7はCFS患者において健常人よりも高頻度で再活性化が生じることが報告されて来たが、これには異論も多い。また、従来の再活性化の検出は、血液中でのウイルスDNAの測定によって行われていたため、再活性化ウイルス量と免疫低下によるウイルスの増殖量との区別がついていなかった。本研究における唾液中HHV-6の定量は、免疫の影響を比較的受けることなくウイルスの再活性化頻度および量を観察できるものなので、CFSとHHV-6の再活性化が関係するかを直接的に検討することが可能である。唾液中に出現するHHV-7は、HHV-6に比してDNAが非常に多いため、再活性化したウイルスが一端体内で増殖した後に唾液中に放出される可能性も考えられる。しかし、実際は、後述する様に、CFS患者における免疫低下はHHV-7の唾液への放出量に影響を及ぼすことはなかった。

CFS患者と健常人の唾液中HHV-6量の比較を図10に示す。大阪市立大学の疲労クリニックにて採取されたCFS患者唾液と健常人コントロール唾液において検討を行った。この結果、唾液中の全HHV-6 DNA量は、CFS患者唾液と健常人コントロールで統計上有意な差が見られなかった。しかし、完全粒子を構成するHHV-6はCFS

患者で有意に低値を示すことが判明した。これまでの検討において、完全粒子の測定法の法が、全ウイルスDNA測定に比してより鋭敏に疲労を反映することが判っている。このため、HHV-6の再活性化を利用した疲労測定においては、CFS患者の方が健常人コントロールよりも疲労度が低いという結果になった。

HHV-6の再活性化は、疲労因子（FF）によって生じるので、この結果は、昨年までに検討したCFS患者では健常人コントロールよりもFFが低値であるという結果と矛盾しない。

同様に、CFS患者と健常人の唾液中HHV-7量の比較を図11に示す。唾液中の全HHV-7 DNA量は、CFS患者唾液と健常人コントロールで統計上有意な差が見られなかった。しかし、完全粒子を構成するHHV-7はCFS患者で有意に低値を示すことが判明した。HHV-6と同様にHHV-7においても、完全粒子の測定法の方が、全ウイルスDNA測定に比してより鋭敏に疲労を反映することが判っている。このため、HHV-7の再活性化を利用した疲労測定においても、CFS患者の方が健常人コントロールよりも疲労度が低いという結果になった。

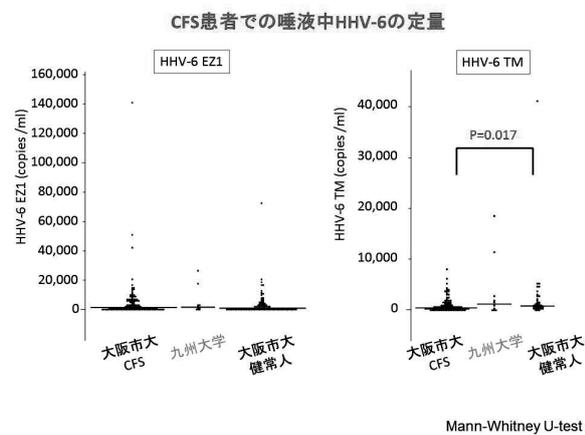


図10：CFS患者と健常人の唾液中HHV-6量の比較

CFS患者と健常人の唾液中HHV-6量の比較を示す。大阪市立大学の疲労クリニックにて採取されたCFS患者唾液と健常人コントロール唾液において検討を行った。この結果、唾液中の全HHV-6 DNA量は、CFS患者唾液と健常人コントロールで統計上有意な差が見られなかった。しかし、完全粒子を構成するHHV-6はCFS患者で有意に低値を示すことが判明した。

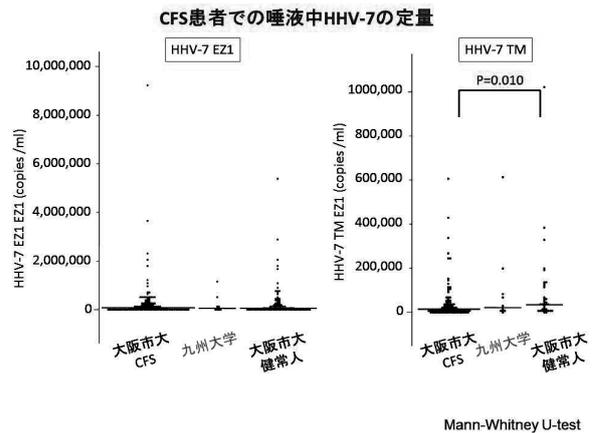


図11：CFS患者と健常人の唾液中HHV-7量の比較
唾液中の全HHV-7 DNA量は、CFS患者唾液と健常人コントロールで統計上有意な差が見られなかった。しかし、完全粒子を構成するHHV-7はCFS患者で有意に低値を示すことが判明した。

6. HHV-6、HHV-7再活性化の比較による生理的疲労とCFSとの異同の検討

唾液中のHHV-6、HHV-7再活性化量がCFS患者と健常人コントロールで大きな差がないという結果は、一見、唾液中HHV-6、HHV-7の測定による疲労測定法がCFSの診断には利用できないことを意味する様に感じられた。しかし、実際の臨床現場では、CFS患者と診断上の鑑別が必要とされるのは、肉体的な負荷や精神的な負荷によって生理的な疲労を感じている人であると考えられる。

このため、唾液中HHV-6、HHV-7の測定による疲労測定法が、このような目的で利用可能であるかどうかの検討を行った。この結果、HHV-6、HHV-7ともに運動負荷や運動労働と精神負荷の両者による総合疲労において、CFS患者や健常人コントロールに比して非常に高い値を示すことが判った（図12、13）。この方法では、何らかの客観的指標がなければ難しいと考えられる慢性疲労とCFSとの鑑別が簡単な唾液の検査のみで行えるため、臨床の現場で非常に有用な手段となると考えられる。

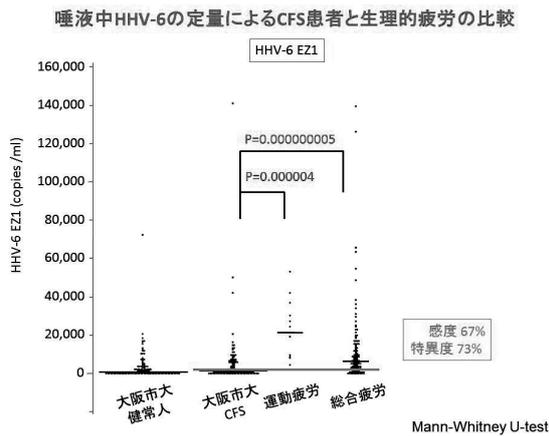


図12：CFS患者と疲労負荷対象者の唾液中HHV-6量の比較

唾液中HHV-6の値は、運動負荷や運動労働と精神負荷の両者による総合疲労において、CFS患者や健常人コントロールに比して非常に高い値を示した。

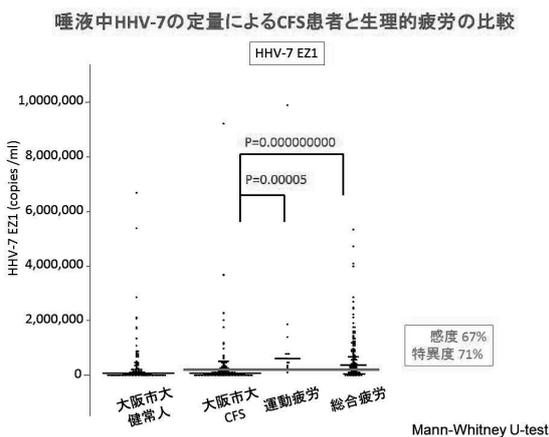


図13：CFS患者と疲労負荷対象者の唾液中HHV-7量の比較

唾液中HHV-7の値は、運動負荷や運動労働と精神負荷の両者による総合疲労において、CFS患者や健常人コントロールに比して非常に高い値を示した。

D. 考察

唾液検査は採取が簡単であるため、日常の疲労測定に有用な検査法を提供することが期待される。しかし、これまで製品化されている方法は、短時間のストレス反応による交感神経系の反応を検出するもので、いわゆる疲労の測定には不向きであった。我々は、唾液中に再活性化するヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) を定量することによる疲労測定法を開発し、HHV-6の潜伏

感染・再活性化機構を突き詰めることによって、疲労因子 (FF) を同定した。今年度は、HHV-6の再活性化機構をさらに検討することによって、HHV-6に加えてHHV-7の疲労測定における有用性を示すことができた。また、FFを抑制する因子を検出し、疲労回復因子 (FR) を同定することにも成功した。

HHV-6、HHV-7、FF、FRと各種生理的疲労、慢性疲労症候群 (CFS) との関係を検討したところ、これらの因子が運動疲労、総合疲労、CFSを感度・特異度良く測定可能であることが判った。特に有用なものを図9にまとめた。これらの方法で得られた感度・特異度は、優秀ながんマーカーに匹敵またはそれ以上のものであり、充分実用的なレベルであると考えられた。

唾液中HHV-6、HHV-7による疲労測定法がCFSの診断に利用可能であるかどうかを詳細に検討した。この結果、CFS患者と健常人コントロールとではHHV-6、HHV-7の再活性化量に差が見出せなかったが、診察の際に「疲労感」を訴える運動負荷や精神負荷のかかった人とCFS患者でのウイルス量は大きな違いが観察された。このことは、実際の診察にあたっては、この検査がCFS患者の診断に極めて有用であることを示すものと考えられた。

E. 結論

疲労のバイオマーカーとして、唾液中HHV-6、HHV-7、血中の疲労因子 (FF)、疲労回復因子 (FR) 測定法を開発した。これらを用いた疲労測定法は、感度・特異度良く各種の生理疲労を測定することが可能であった。

さらに、唾液中HHV-6、HHV-7による疲労測定法がCFSの診断に利用可能であるかどうかを詳細に検討した結果、この検査がCFS患者の診断に極めて有用であることが判明した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

学会発表

国際学会

1. 招待講演 K. Kondo

Identification of a novel molecular mechanism

- and a major cause of fatigue.
36th International Congress of Physiological Sciences. Late-breaking symposium (Aug.1 Kyoto 2009)
2. A. Shimizu and K. Kondo
Application of human herpesvirus 6 (HHV-6) for the gene therapy vector
14th International Conference on Immunology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infection (Oct. 6 Kobe 2009)
 3. M. Kamada and K. Kondo
Establishment of SCID-hu mouse model for human herpesvirus 6 (HHV-6) latent infection and identification of HHV-6 latent cells
14th International Conference on Immunology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infection (Oct. 6 Kobe 2009)
 4. N. Kobayashi and K. Kondo
Identification of novel HHV-6 latent protein associated with CFS and mood disorders
14th International Conference on Immunology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infection (Oct. 6 Kobe 2009)
 5. K. Shimada and K. Kondo
Alternative splicing regulation of human herpesvirus 6 (HHV-6) ie1/ie2 genes by immediate-early 2 and splicing factor SART3
14th International Conference on Immunology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infection (Oct. 6 Kobe 2009)
 6. K. Kondo
Symposium: Brain Science on Fatigue. Identification of a novel HHV-6 latent-protein associated with CFS and mood disorders.
Neuro 2010 (Sep. 4 Kobe 2010)
 7. N. Kobayashi, K. Shimada, A. Shimizu and K. Kondo
Identification of SITH-1 as novel latent protein of Human Herpesvirus 6 (HHV-6) associated with chronic fatigue syndrome (CFS) and mood disorders.
International Congress of Virology 2011 (Sep. 14 Sapporo 2011)
 8. A. Shimizu, N. Kobayashi, K. Kondo
Application of human herpesvirus-6 (HHV-6) for the gene therapy vector
International Congress of Virology 2011 (Sep. 14 Sapporo 2011)
- 国内学会
1. 小林伸行, 嶋田和也, 清水昭宏, 近藤一博
ヒトヘルペスウイルス (HHV)-6 関連疾患における、多彩な精神症状の出現機構に関する検討
(第57回日本ウイルス学会, 東京, 2009年10月)
 2. 鎌田美乃里, 近藤一博
HHV-6感染SCID-huマウス末梢血中のHHV-6 genome出現の検討
(第57回日本ウイルス学会, 東京, 2009年10月)
 3. 清水昭宏, 小林伸行, 近藤一博
組み換えヒトヘルペスウイルス6へのbacterial artificial chromosome (BAC) システムの導入と、産生条件の検討
(第57回日本ウイルス学会, 東京, 2009年10月)
 4. 嶋田和也, 近藤一博
ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 前初期遺伝子産物IE2とスプライシング関連因子SART3の相互作用によるie1/ie2の選択的スプライシング調節
(第57回日本ウイルス学会, 東京, 2009年10月)
 5. 嶋田和也, 近藤一博
ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の細胞特異性とスプライシング関連因子SART3の発現量に関する解析
(第58回日本ウイルス学会, 徳島, 2010年)
 6. 小林伸行, 清水昭宏, 嶋田和也, 近藤一博
新規ウイルス濃縮法を用いた、ヒトヘルペスウイルス (HHV-6) 再活性化機構の検討
(第58回日本ウイルス学会, 徳島, 2010年)
 7. 清水昭宏, 嶋田和也, 小林伸行, 近藤一博
組み換えhuman herpesvirus 6B (HHV-6B) のヒトゲノムへのintegration機構の解析
(第58回日本ウイルス学会, 徳島, 2010年)
 8. 近藤一博
慢性疲労症候群
(第40回日本女性心身医学会学術集会, 東京, 7月23日2011)

9. 小林伸行
身体表現性障害と慢性疲労症候群
(第40回日本女性心身医学会学術集会, 東京,
7月23日2011)

4. 近藤一博
「生物学的試料中の疲労関連物質を検出する
方法」
2011年9月2日 (出願番号 特願2011-502767)

書籍等

1. 近藤一博
疲労のバイオマーカー：唾液中ヒトヘルペス
ウイルス6 (HHV-6)
「最新・疲労の科学」p76-80別冊・医学のあ
ゆみ (医歯薬出版2010年1月).

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

特許取得

1. K. Kondo
Method for Assessing Fatigue Level
and Applications Thereof
U.S. Patent No. 7,824,888 (Nov. 2 2010).
2. 近藤一博、小林伸行
「ヘルペスウイルスの潜伏感染に関与する因
子及びその利用」
2012年2月10日 (登録番号 特許第4920084号)
3. 近藤一博
「HHV-7による生理的疲労度評価方法および
その利用」
2011年9月2日 (登録番号 特許第4812708号)

特許出願

1. K. Kondo
PROTEIN BASED METHODS FOR
ASSESSING FATIGUE LEVEL AND
APPLICATIONS THEREOF.
2010年9月15日 (U.S. 12/883,349)
2. K. Kondo, N. Kobayashi
FACTOR INVOLVED IN LATENT
INFECTION WITH HERPESVIRUS, AND
USE THEREOF
2010年3月 (Israel 204641、Philippines
1-2010-500601、South Africa 2010/02424、
Canada 2701668、EPC 8833887.6 他15ヶ国).
3. 近藤一博
「HHV-7による病的疲労度評価方法およびそ
の利用」
2011年6月10日 (出願番号 特願2011-129778)