

1: 80 という有意のHI価を示しており、年齢的には27～33歳（平均30歳）の人たちの血清であり、その理由については、除去しきれないインヒビターの存在の可能性も含め、今後検討の余地が残されている。

100人の接種者について調べた結果、接種後1ヶ月の時点でのSPR、SCRでわかるように、ワクチン接種によって、約8割の人たちが防御レベルとされる1:40以上の抗体価を獲得しており、またその抗体価もGMTで見ると、十分に高いようである。しかし、8ヶ月後には6割程度に低下していたことも、この結果から読み取れる。

I-2. 低反応者に対する二度目の接種後の抗体反応

一方、約2割の人たちは、十分な反応を示さず、接種後9名が1:10以下、5名が1:10、4名が1:20であった。これらの人たちに対して十分な抗体価の獲得を目指した再度のワクチン接種を勧め18名がこれに応じて1回目の接種から4ヶ月後に2回目のワクチン接種を受け、そしてさらに接種後4ヶ月月目の血清を提供した。これらの血清について、同一人物の接種前、第一回接種後、第二回接種後の血清について同時にHI試験を実施し、表2の成績を得た。なお、それらの人たちは第1回目のワクチン接種1ヶ月と10日間後に季節性のワクチン(A/Urguay/716/2007(H3N2)、A/Brisbane/59/2007(H1N1)ならびにB型)の接種を受けている。

表2. 低反応者のへワクチンの2回接種による抗体価の推移 n=18

	GMT	SPR(%)	SCR(%)	SCF(%)
接種前	10/18 (0.6)	0/18 (0)		
第1回接種後1ヶ月	130/18 (7.2)	0/18 (0)	0/18 (0)	7.2/0.6 (5.9)
第2回接種後4ヶ月	620/18 (28.9)	7/18 (38.9)	7/18 (38.9)	28.9/0.6 (48.2)

その結果、1回目の接種で抗体価が十分に上がらなかった人たちは、2回目の接種を実施しても、ほとんど抗体価の上昇は認められなかった。

また、第一回目で1:40以上の抗体価を獲得した人も3人だけだが2回目の接種に参加したが(GMT=106.7)、それらの人たちのすべてにおいて2回目の接種後、抗体価の上昇は認められなかった。今後は、こういった人たちの季節性

インフルエンザワクチンに対する反応性等もふくめた解析をおこなっていく。

I-3. 3つの医療機関でのワクチン接種成績

次にわれわれは、S病院以外の2つの医療機関における同様の調査を行い、S病院と成績を比較した。以下は、その総括である(表3)

表3. 3つの医療機関の比較

医療機関	n	GMT		SPR(%)		SCR(%)	SCF(%)
		接種前	接種後	接種前	接種後		
S病院職員	100	580/100	16970/100	4/100	82/100	78/100	169.7/5.8
平均 36.8±9.8 歳		(5.8)	(169.7)	(4.0)	(82.0)	(78.0)	(29.3)
J病院職員	116	990/116	15200/116	14/116	97/116	91/116	131/8.5
平均 35.5±8.7 歳		(8.5)	(131.0)	(12.1)	(83.6)	(78.4)	(15.4)
H病院 入院患者	72	380/72	12290/72	4/72	59/72	56/72	170.7/5.3
		(5.3)	(170.7)	(5.6)	(81.9)	(77.8)	(32.2)

J病院の職員の年齢分布は、全体的にS病院のそれよりも低いものの、結果は大きくは変わらなかった。また、H病院の入院患者は、重症心身障害者で長期的に入院している人たちであったが、ここでの成績もS病院の職員とほとんど同じ傾向が認められた。低反応者について、ここでも11例について、二度目の接種を受けてさせているが、1:40、1:80を獲得した人がそれぞれ1名だけであり、残りの9例は1:40に満たず、この傾向もS病院と同様であった。

II 小児における新型インフルエンザウイルスの再感染の検討

そこで2009年12月24日以降にO医院を受診し、キットで二度目のA型陽性を示した症例について、再度鼻咽頭拭い液を採取し、ウイルス分離を試みた結果、翌年2月18日まで再感染疑い症例は17例あり、うち15例でA(H1)pdmウイルスが分離された。なお、同時期にO医院からシーズン初回のキット陽性例の検体も提出されたが、分離されたインフルエンザウイルスは全てA(H1)pdmであり、季節性インフルエンザウイルス

は認められなかった。

こうしたことから少なくとも二度目については新型インフルエンザウイルス感染が確認された。だが、初回のキット陽性については擬陽性の可能性も排除できない。そこで初回感染については、二度目罹患を疑う症例の受診時の急性期血清は初回感染の回復期血清に相当すると考え、血清抗体価を測定した。二度目のキット陽性かつA(H1)pdmウイルス分離陽性の患者9例(1-15歳)の赤血球凝集抑制(HI)抗体価は、予想に反して全例で10または10未満と低い値しか示さなかった。一方、同患者らの二度目罹患を疑う二度目の回復期に相当する更に2-4か月後に採取した血清では、HI抗体価1:80-320と確実に上昇が認められた。マイクロ中和法によりウイルス中和抗体価測定の結果も、やはり初回感染回復期相当の血清では全例で10または10未満で十分な抗体価は認められなかった。

更に9例中6例について、検出感度が高い放射免疫沈降(RIP)法による抗体の証明を試みたところ、4例でウイルスのHA蛋白に相当する分子量を持つバンドが弱いシグナルながらも確認でき、その

結果 HA 抗原を沈降させる抗体が存在する可能性が示唆された。だが、これについては患者の季節性インフルエンザの既往や予防接種により獲得している抗インフルエンザ抗体などが A(H1)pdm の HA と交差反応している可能性もある。そこで A(H1)pdm ウイルス出現前である 2006 年の小児保存血清（2 か月・12 歳）33 例で同様に R I P を実施したところ、相当するバンドは認められなかった。よって、先に検出されたシグナルは、新型インフルエンザに対する値は低いながらも特異的な抗体の存在を示唆するものと考えられた。

D と E. 考察と結論

以上 I の研究結果から、今度の新型インフルエンザワクチンの接種効果は、概して良好なものの、一部で抗体価が上がりにくい人たちが厳然として存在しており、それらの人たちは再度の接種にも H I 抗体価状反応していないことが明らかになった。今後は、こうした低反応性の人びとで反応性が低い理由についての科学的な解明が望まれる。またこうした人たちに対しても高い反応性をもたらしことができるような方法論の模索も必要であろう。

II の研究結果から、小児における新型インフルエンザ単一流行期中のウイルスの再感染が疑われる症例があることが示唆され、また、そうした症例では最初の感染による抗体産生が極めて低かったためである可能性が示唆された。今後、上記の抗原と ^{35}Met でラベルした季節性 A(H1) ウイルス感染細胞を抗原としたものを並べて R I P を行い、前者のみに反応するかどうかなどで、検出された抗体の新型に対する特異性を、次年度で検討していきたい。また、インターバルの長さは長くはなるものの、昨年初感染を受けた患者さんについて、ワクチンに対する反応性がその他の

お子さんたちとくらべて低いのかや、もし今年もインフルエンザ疑いの診断がなされた場合、再感染の急性期に相当する血清として、それらがどれだけの抗体価を持っているかについても調べていければと考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1・論文発表

2・学会発表

新型インフルエンザ流行中の同一患者での再感染について 第 20 回日本外来小児科学会（2010 年 8 月福岡市）

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきものなし

インフルエンザウイルス表面タンパク質の分子認識の計算機シミュレーションによる研究

研究分担者 田中 成典 (神戸大学大学院システム情報学研究科 教授)
研究協力者 福澤 薫 (みずほ情報総研)
研究協力者 尾曲 克己 (名古屋市立大学)
研究協力者 吉岡 彬生 (神戸大学)
研究協力者 牛尾 律子 (神戸大学)

研究要旨 宿主の糖鎖及び抗体と結合したインフルエンザウイルス HA タンパク質の抗原領域にある重要なアミノ酸残基の分子認識に関わる情報を計算機シミュレーションによって求め、病原性、抗原性等に係る解析を行った。

A. 研究目的

以下の2点を主な研究の目的とした。

(1) ヒト中和抗体が認識する抗原構造を第一原理電子状態計算を基に明らかにし、新型ウイルスにおいてヒト抗体から逃れるような HA の変異を予測する手法を確立すること。

(2) 糖鎖レセプター結合 (特にトリ型) に重要なアミノ酸残基の特定をすることで、ワクチン開発に貢献すること。

B. 研究方法

分子動力学 (MD) 法ならびにフラグメント分子軌道 (FMO) 法に基づく高速高精度の計算機シミュレーションを行い、タンパク質内の全アミノ酸の相互作用に関する網羅的・系統的な解析を行う。FMO 法に関しては、電子相関効果を 2 次あるいは 3 次の摂動法 (MP2 あるいは MP3 法) 等により考慮することで、アミノ酸間に働く弱い相互作用も適切に記述する。

C. 研究結果

今年度得られた主な研究成果は以下の通りである。

(1) HA とヒト型・トリ型レセプターの複合体構造で、今までの研究により重要性が示唆されていた HA の 190, 225, 226 番目のアミノ酸に対し、変異の導入とアラニン・スキャンニングの計算機実験を行い、それぞれのアミノ酸残基の役割・重要性を定量化した。

(2) 2009 年に出現した新型 HA と糖鎖レセプターとの相互作用解析を FMO 法により行い、ヒト型レセプターとの結合における Lys145 の重要性を解明した (Protein & Peptide Letters に論文発表)。

(3) 1918 年のヒト抗体と 2009 年の新型を含む過去の HA サブタイプの複合体構造に対し、結合特異性に関する計算値と実験値との整合性を確認した (以下の図参照)。



(左図) 1918年のH1N1型HAとFab抗体の複合体。FMO計算により、抗体部分(黄色)とHAの各アミノ酸残基との相互作用(IFIE;赤が引力、青が斥力)を求めた。

(右図) 1918年のFab抗体と1918年のHAならびに1934年のHAを重ね合わせたもの。FMO計算により、1934年のH1N1は1918年の抗体による認識から逃れていることが判明した。

D. 考察

以上の結果を踏まえた今後の展開ならびに課題として以下のことが挙げられる。

まず、上記研究結果の(1)、(2)を発展させ、糖鎖結合(特にトリ型)に重要なHAのアミノ酸残基の特定をすることで、ワクチン開発に有用な情報を提供することを考えている。

また、上記研究結果(3)の延長として、次に、2009年のヒト抗体に対する新型HA抗原の結合解析を実行し、抗体から逃れる

ようなHAアミノ酸変異の特定を行って、変異予測につなげることを計画している。

さらに、水溶媒の効果、タンパク質ダイナミクス(構造ゆらぎ)の影響などを適宜取り入れてシミュレーションの高精度化を目指すことや、HA以外のタンパク質(NA、NS1など)に注目した解析を行うことも今後の課題である。加えて、新たに出現したトリ型インフルエンザウイルスに対する解析も行う予定である。

E. 結論

分子動力学 (MD) 法とフラグメント分子軌道 (FMO) 法を用いた高精度計算機シミュレーションを行うことで、HA タンパク質に関わる分子間相互作用の定量的な解析が可能となり、計算結果に基づき、新型インフルエンザウイルスの病原性や抗原性に関係した変異予測やワクチン・薬剤開発に有用な知見が得られつつある。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Y. Mochizuki, K. Yamashita, K. Fukuzawa, K. Takematsu, H. Watanabe, N. Taguchi, Y. Okiyama, M. Tsuboi, T. Nakano, and S. Tanaka: Large-Scale FMO-MP3 Calculations on the Surface Proteins of Influenza Virus, Hemagglutinin (HA) and Neuraminidase (NA) Chem. Phys. Lett. 493 346-352 2010
2. K. Fukuzawa, K. Omagari, K. Nakajima, E. Nobusawa, and S. Tanaka: The Sialic Acid Recognition of the Human Pandemic Influenza 2009 H1N1 Virus (2009/H1N1pdm): Quantum Mechanical FMO Calculations for the Binding Mechanism between Human Receptor and Influenza Hemagglutinin Protein Peptide Lett. 2011, in press
3. 田中成典 インフルエンザウイルスの分子シミュレーション アンサンブル

12 27-30 2010

2. 学会発表

- (1) 吉岡彬生、栗崎以久男、渡邊博文、田中成典：
「分子動力学シミュレーションによるインフルエンザウイルス NS1 タンパク質と dsRNA の結合解析」
(日本コンピュータ化学会 2010 春季年会、2010 年 5 月 21 日、東京)
- (2) 田中成典：
「スーパーコンピュータでインフルエンザウイルスの変異の仕組みを探る」(地球シミュレータ産業利用シンポジウム 2010、2010 年 10 月 8 日、東京)
- (3) 田中成典：
「フラグメント分子軌道法を用いた薬剤耐性メカニズムの解析」
(平成 22 年度地球シミュレータ利用報告会、2011 年 2 月 4 日、横浜)

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

以上

新型インフルエンザ H1N1 のウイルスの病原性等の解析に関する研究

新型インフルエンザ H1N1 の HA 分子の抗原構造の解析

分担研究者 松崎 葉子 山形大学医学部感染症学講座 准教授

研究協力者 菅原 勘悦 山形大学医学部

研究要旨 新型インフルエンザ H1N1 の抗原構造を明らかにする目的で、新型インフルエンザに対する中和抗体が認識するエピトープの同定を行った。A/Narita/1/2009 株に対する 18 種類の単クローン抗体を親株と中和反応を起こさせた後、MDCK 細胞に感染させてプラークを形成させ、生じたプラークをエスケープ変異株とした。14 種類の抗体についてそれぞれ 10 株分離してアミノ酸置換部位を解析したところ、H1HA 蛋白の既知の抗原領域の Sa、Sb、Ca1 領域に置換がある事が判明した。なかでも、Sa 領域を認識する抗体が 14 種類中 9 種類あり、この領域が主要な領域である可能性を示唆した。また、このうちの 3 種類が Sb 領域にアミノ酸置換をもつ変異株を同時にみとめており、新型インフルエンザの H1HA 蛋白では Sa 領域と Sb 領域が 1 つの領域を形成している可能性を示唆した。

A. 研究目的

2009 年に出現した新型インフルエンザウイルス H1N1 は、従来の季節性インフルエンザウイルス H1N1 とは抗原性が異なるため、各ウイルスに対する抗体は交差反応性を示さない。また、新型インフルエンザウイルスの HA 分子上の抗原領域もまだ決定されていない。季節性インフルエンザウイルスとは異なる抗原領域をもつのか、あるいは既知の抗原領域に重要なアミノ酸変異がもたらされたのかを

明らかにする必要がある。本研究では、新型インフルエンザに対する中和抗体が認識するエピトープを明らかにし、HA 蛋白上の抗原地図を作成する事を目的とした。

B. 研究方法

1. 単クローン抗体の Hemagglutinine inhibition(HI)活性の測定

2009 年の新型インフルエンザ分離株である A/Narita/1/2009 株に対して中和活性

をもつ 18 種類の単クローン抗体 (NSP1, NSP2, NSP6, NSP8, NSP10, NSP11, NSP12, NSP17, NSP18, NSP19, NSP20, NSP21, NSP22, NSP24, NSP26, NSP27, NSP29, NSP30) の A/Narita/1/2009 に対する HI 抗体価を、0.5%七面鳥血球を用いて測定する。(使用した単クローン抗体は、国立感染症研究所・免疫部・高橋宜聖先生よりご分与戴いた。)

2. 親ウイルスの作成

A/Narita/1/2009 株を MDCK 細胞に感染させてプラークを形成させ、10 株の親ウイルスを分離し、Parent1(P1)から

Parent10(P10)とする。

3. エスケープ変異株の分離と変異部位の同定

18 種類の単クローン抗体をそれぞれ親株と抗原抗体反応をさせた後、MDCK 細胞に感染させてプラークを形成させ、各抗体に対するエスケープ変異株を各 10 株分離する。そのアミノ酸置換部位を同定し、各抗体が認識するエピトープを明らかにして抗原地図を作成する。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床検体や実験動物を使用していないため、倫理面の問題は無い。

C. 研究成果

1. 単クローン抗体の HI 活性の測定

結果を表に示す。NSP1 は 10^3 の中和抗体価があるものの、HI 活性を認めなかった。

表 A/Narita/1/2009 に対する単クローン抗体の HI 価

抗体	HI 価	抗体	HI 価	抗体	HI 価
NSP1	<20	NSP12	640	NSP22	640
NSP2	12800	NSP17	25600	NSP24	160
NSP6	6400	NSP18	1280	NSP26	1600
NSP8	640	NSP19	3200	NSP27	25600
NSP10	12800	NSP20	12800	NSP29	25600
NSP11	25600	NSP21	25600	NSP30	25600

2. 親ウイルスの HA 遺伝子塩基配列の決定

親ウイルスの HA 遺伝子の塩基配列は、P1 から P10 の親ウイルスのうち P7 を除きすべて A/Narita/1/2009MDCK 分離株

と一致した。P7 の HA 遺伝子は 433 番目の塩基が T から C に変異していたため、HA 蛋白の 145 番目のアミノ酸に Serine から Proline への置換(S145P)を認めた。

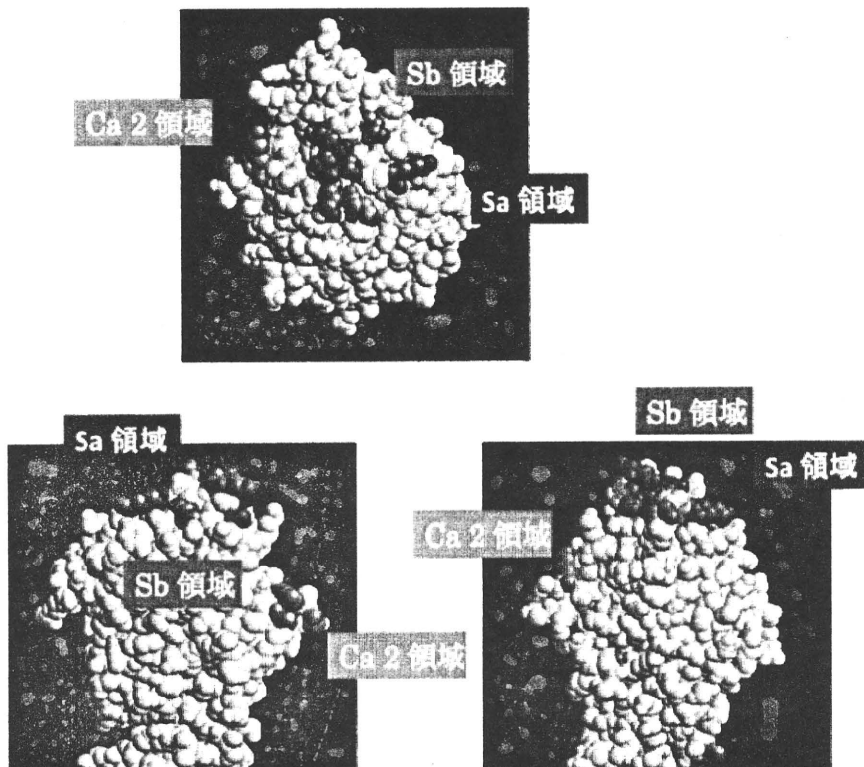
3. エスケープ変異株のアミノ酸置換部位の同定

P1を親株として、18種類の単クローン抗体に対するエスケープ変異株を各10株採取した(V1からV10とする)。プラークから抽出したRNAを用いてHA1領域の塩基配列を決定し、判明したアミノ酸置換部位を図に示す。

H1HA蛋白の既知の抗原領域であるSa, Sb, Ca1, Ca2, Cb領域に当てはめてみると、NSP2, NSP11, NSP18, NSP19,

NSP21, NSP30がHA蛋白の141から142番目、171から174番目、176から181番目のSa領域を認識し、NSP8, NSP20, NSP26がSa領域とSb領域(201から212番目)を、NSP1, NSP10, NSP17がCa2領域(154から159番目)を認識している事が明らかになった。NSP10とNSP17に認められた151番目の変異と、NSP12に認められた278番目の変異に相当する抗原領域は、既知のものにはなかった。

図 P1を親株としたエスケープ変異株のアミノ酸置換部位の同定



D. 考察

NSP22, NSP24, NSP27, NSP29に対する変異株のアミノ酸置換部位の解析が終了していないが、これまでのところ

A/Narita/1/2009に対する中和抗体が認識する抗原領域としてSa, Sb, Ca1領域が確認された。なかでも、Sa領域を認識する抗体が14種類中9種類あり、この領

域が主要な領域である可能性を示唆している。また、このうちの3種類がSb領域にアミノ酸置換をもつ変異株を同時にみとめており、新型インフルエンザのH1HA蛋白ではSa領域とSb領域が1つの領域を形成している可能性がある。今後の研究方針として、今回分離した変異株を用いて18種類の抗体との反応性を解析し、当初の目的である抗原地図を作成することにより新型インフルエンザの抗原構造を明らかにする。これまでに知られている季節性インフルエンザH1HA蛋白との抗原構造の違いや類似性が判明するはずである。

E. 結論

本研究により新型インフルエンザのH1HA蛋白の抗原構造の一端が明らかになった。来年度以降は、P1に引き続き、P2からP10を親株として各単クローン抗体に対するエスケープ変異株を分離し、抗原地図の完成を目指す。さらに、各単クローン抗体と過去に分離された季節性インフルエンザH1N1との反応性を調べ、新型ウイルスと季節性ウイルスとのエピソード構造の類似性を検討する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsuzaki Y, Mizuta K, Aoki Y, Suto A, Abiko C, Sanjoh K, Sugawara K, Takashita E, Itagaki T, Katsushima Y, Ujike M, Obuchi M, Odagiri T, Tashiro M: A two-year survey of the oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in Yamagata, Japan and the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir. *Virol J* 7(1):53, 2010.
2. Matsuzaki Y, Mizuta K, Takashita E, Okamoto M, Itagaki T, Katsushima F, Katsushima Y, Nagai Y, Nishimura H: Comparison of virus isolation using the Vero E6 cell line with real-time RT-PCR assay for the detection of human metapneumovirus. *BMC Infect Dis* 10:170, 2010.
3. Okamoto M, Sugawara K, Takashita E, Muraki Y, Hongo S, Mizuta K, Itagaki T, Nishimura H, Matsuzaki Y: Development and evaluation of a whole virus-based enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of human metapneumovirus antibodies in human sera. *J Virol Methods* 164(1-2):24-29, 2010.
4. Aoki Y, Suto A, Mizuta K, Ahiko T, Osaka K, Matsuzaki Y: Duration of norovirus excretion and the longitudinal course of viral load in norovirus-infected elderly patients. *J Hosp Infect* 75(1):42-46, 2010.

5. Okamoto M, Sugawara K, Takashita E, Muraki Y, Hongo S, Nishimura H, Matsuzaki Y: Longitudinal course of human metapneumovirus antibody titers and reinfection in healthy adults. *J Med Virol* 82(12):2092-2096, 2010.
6. Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, Ikeda T, Itagaki T, Katsushima N, Matsuzaki Y, Hongo S, Noda M, Kimura H, Ahiko T: Endemicity of human metapneumovirus subgenogroups A2 and B2 in Yamagata, Japan, between 2004 and 2009. *Microbiol Immunol* 54(10):634-638, 2010.
7. Muraki Y, Furukawa T, Kohno Y, Matsuzaki Y, Takashita E, Sugawara K, Hongo S: Influenza C virus NS1 protein upregulates the splicing of viral mRNAs. *J Virol* 84(4):1957-1966, 2010.
3. 板垣勉, 松寄葉子: 1歳未満児のヒトメタニューモウイルス(hMPV)感染症. 第42回日本小児感染症学会, 仙台; 2010年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきものなし

2. 学会発表

1. 松寄葉子, 板垣勉, 勝島史夫, 勝島由利子, 永井幸夫: 迅速診断キットで診断したヒトメタニューモウイルス感染症の臨床像とウイルス量の推移. 第113回日本小児科学会学術集会, 盛岡; 2010年4月
2. 松寄葉子: 地衛研と感染症臨床との連携. 第39回日本感染症学会東日本地方会学術集会, 東京; 2010年10月

研究成果の刊行に関する一覧表

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fukuzawa K., Omagari K, Nakajima K, Nobusawa E, and Tanaka S.	The Sialic Acid Recognition of the Human Pandemic Influenza 2009 H1N1 Virus (2009/H1N1pdm): Quantum Mechanical FMO Calculations for the Binding Mechanism between Human Receptor and Influenza Hemagglutinin Protein Peptide Lett.				2011, in press
Ichinohe T, Ainai A, Ami Y, Nagata N, Iwata N, Kawaguchi A, Suzaki Y, Odagiri T, Tashiro M, Takahashi H, Strayer D, Carter W, Chiba J, Tamura S, Sata T, Kurata T, and <u>Hasegawa H.</u>	Intranasal administration of adjuvant-combined vaccine protects monkeys from challenge with the highly pathogenic influenza A H5N1 virus	J Med Virol.	82 (10)	1754-61.	2010
Kuroda M, Katano H, Nakajima N, Tobiume M, Ainai A, Sekizuka T, <u>Hasegawa H.</u> , Tashiro M, Sasaki Y, Arakawa Y, Hata S, Watanabe M, Sata T.	Characterization of quasispecies of pandemic 2009 influenza A virus (A/H1N1/2009) by de novo sequencing using a next-generation DNA sequencer.	PLoS One.	5(4)	e10256	2010
Yamazaki T, Nagashima M, Ninomiya D, Arai Y, Teshima Y, Fujimoto A, Ainai A, <u>Hasegawa H.</u> , Chiba J.	Passive Immune-Prophylaxis against Influenza Virus Infection by the Expression of Neutralizing Anti-Hemagglutinin Monoclonal Antibodies from Plasmids.	Jpn J Infect Dis.	64 (1)	40-9.	2011
Ainai A, Tashiro M, <u>Hasegawa H.</u>	Cross-protective immunity against influenza virus infections induced by intranasal vaccination together with a TLR3-mucosal adjuvant.	Hum Vaccin.	7	[Epub ahead of print]	2011
Nakashima, H., Hamaguchi, Y., Watanabe, R., Ishiura, N., Kuwano, Y., Okochi, H., <u>Takahashi, Y.</u> , Tamaki, K., Sato, S., Tedder, T.F., Fujimoto, M.	CD22 expression mediates the regulatory functions of peritoneal B-1a cells during the remission phase of contact hypersensitivity reactions.	<i>J. Immunol.</i> ,	184	4637-4645	2010
Kurosaki, T., Aiba, Y., Kometani, K., Moriyama, S., <u>Takahashi, Y.</u>	Unique properties of memory B cells of different isotypes.	<i>Immunol. Rev.</i> ,	237	104-116	2010
Yuki N, Takahashi Y, Ihara T, Ito S, Nakajima T, Funakoshi K, Furukawa K, Kobayashi K, Odaka M.	Lack of antibody response to Guillain-Barre syndrome-related gangliosides in mice and men after novel influenza vaccination.	J. Neurol, Neurosurg. & Psychiatry	7	[Epub ahead of print]	2010
Matsuzaki Y, Mizuta K, Takashita E, Okamoto M, Itagaki T, Katsushima F, Katsushima Y, Nagai Y, Nishimura H.	Comparison of virus isolation using the Vero E6 cell line with real-time RT-PCR assay for the detection of human metapneumovirus.	BMC Infect.Dis.	10	170	2010

Shiino T, Okabe N, Yasui Y, Sunagawa T, Ujike M, Obuchi M, Kishida N, Xu H, Takashita E, Anraku A, Ito R, Doi T, Ejima M, Sugawara H, Horikawa H, Yamazaki S, Kato Y, Oguchi A, Fujita N, Odagiri T, Tashiro M, Watanabe H.	Molecular evolutionary analysis of the influenza A(H1N1)pdm, May-September, 2009: temporal and spatial spreading profile of the viruses in Japan.	PLoS One	5	e11057	2010
Okamoto M, Sugawara K, Takashita E, Muraki Y, Hongo S, Nishimura H, Matsuzaki Y.	Longitudinal course of human metapneumovirus antibody titers and reinfection in healthy adults.	J.Med.Virol.	82	2092-2096	2010
Furukawa T, Muraki Y, Noda T, Takashita E, Sho R, Sugawara K, Matsuzaki Y, Shimotai Y, Hongo S.	Role of the CM2 protein in the influenza C virus replication cycle.	J.Virol.	85	1322-1329	2011
Nakauchi M, Yoshikawa T, Nakai H, Sugata K, Yoshikawa A, Asano Y, Ihira M, Tashiro M, Kageyama T.	Evaluation of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assays for rapid diagnosis of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus.	Journal of Medical Virology	83	10-15	2011
Nakauchi M, Yasui Y, Miyoshi T, Minagawa H, Tanaka T, Tashiro M, Kageyama T.	One-step real-time reverse transcription-PCR assays for detecting and subtyping pandemic influenza A/H1N1 2009, seasonal influenza A/H1N1, and seasonal influenza A/H3N2 viruses.	Journal of Virological Methods	171	156-162	2011
Mochizuki Y, Yamashita K, Fukuzawa K., Takematsu K, Watanabe H, Taguchi N, Okiyama Y, Tsuboi M, Nakano T, and Tanaka S.	Large-Scale FMO-MP3 Calculations on the Surface Proteins of Influenza Virus, Hemagglutinin (HA) and Neuraminidase (NA)	Chem. Phys. Lett.	493	346-352	2010
田中成典	インフルエンザウイルスの分子シミュレーション	アンサンブル	12	27-30	2010
Matsuzaki Y, Mizuta K, Aoki Y, Suto A, Abiko C, Sanjoh K, Sugawara K, Takashita E, Itagaki T, Katsushima Y, Ujike M, Obuchi M, Odagiri T, Tashiro M	A two-year survey of the oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in Yamagata, Japan and the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir.	Virology	53		2010
Okamoto M, Sugawara K, Takashita E, Muraki Y, Hongo S, Mizuta K, Itagaki T, Nishimura H, Matsuzaki Y	Development and evaluation of a whole virus-based enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of human metapneumovirus antibodies in human sera.	J Virol Methods	164	:24-29	2010
Aoki Y, Suto A, Mizuta K, Ahiko T, Osaka K, Matsuzaki Y.	Duration of norovirus excretion and the longitudinal course of viral load in norovirus-infected elderly patients.	J. Hosp. Infect.	75	42-46	2010
Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, Ikeda T, Itagaki T, Katsushima N, Matsuzaki Y, Hongo S, Noda M, Kimura H, Ahiko T.	Endemicity of human metapneumovirus subgenogroups A2 and B2 in Yamagata, Japan, between 2004 and 2009.	Microbiol. Immunol.	54	634-638	2010

Muraki Y, Furukawa T, Kohno Y, Matsuzaki Y, Takashita E, Sugawara K, Hongo S.	Influenza C virus NS1 protein upregulates the splicing of viral mRNAs.	J. Virol.	84	1957- 1966	2010
--	---	-----------	----	---------------	------

