

(2) 食虫目由来ハンタウイルスに対するモノクローナル抗体を作成し、各種ハンタウイルスの抗原性解析を行った。

・研究分担者(西條政幸)

(1) 中国新疆ウイグル自治区 Bachu 地区におけるクリミア・コンゴ出血熱患者からクリミア・コンゴ出血熱ウイルスの遺伝子増幅を行い、その塩基配列を決定した。

・研究分担者(井上智)

(1) モンゴルの狂犬病ウイルスの遺伝学的多様性を明らかにした。

・研究分担者(伊藤直人)

(1) 狂犬病ウイルスの病原性発現機序における N 蛋白質と P 蛋白質の重要性について、感染性 cDNA クローンを用いて解析した。

・研究分担者(丸山総一)

(1) 我が国の野生鹿におけるバルトネラ感染症の疫学調査を実施した。

・研究分担者(林谷秀樹)

(1) ベトナム・メコンデルタのヤモリにおけるサルモネラ保菌状況の調査を行った。

・研究分担者(川端寛樹)

(1) ロシア、中国のボレリア株(マダニ由来株、野鼠由来株)を収集し MLST 型別を開始した。

・研究分担者(永田典代)

(1) Puumala ウイルスを皮下接種したシリアンハムスターを解析し、4 週齢動物の腎、副腎組織でウイルス抗原が長期に検出されることを示した。

(2) 日本脳炎、ダニ媒介性脳炎あるいはウエストナイルウイルス感染 BALB/c マウスの病理標本作製し、各ウイルスの神経向性を比較解析した。

・研究分担者(早坂大輔)

(1) ダニ媒介性脳炎ウイルス感染の病原性発現機序をマウス感染モデルで解析した。

IV. 23~24 年度の課題

(1) 国内外で捕獲されたげっ歯類について、各種野生鳥獣媒介性人獣共通感染症について感染状況を明らかにする。

(2) 各種人獣共通感染症に対して開発された新規診断法を野生動物のサンプルに応用して、有用性を検討する。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 国内外の各種人獣共通感染症の疫学情報が収集される。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

・研究代表者(苅和宏明)

(1) Murata R, Eshita Y, Maeda A, Maeda J, Akita S, Tanaka T, Yoshii K, Kariwa H, Umemura T, Takashima I.: Glycosylation of the West Nile Virus envelope protein increases in vivo and in vitro viral multiplication in birds. *Am J Trop Med Hyg.* 2010. 82, 696-704.

▪ 研究分担者(好井健太郎)

- (1) Yoshii K, Mottate K, Omori-Urabe Y, Chiba Y, Seto T, Sanada T, Maeda J, Obara M, Ando S, Ito N, Sugiyama M, Sato H, Fukushima H, Kariwa H, Takashima I. : Epizootiological Study of Tick-Borne Encephalitis Virus Infection in Japan. J Vet Med Sci. In press.
- (2) Yoshii K, Igarashi M, Ito K, Kariwa H, Holbrook MR, Takashima I. : Construction of an infectious cDNA clone for Omsk hemorrhagic fever virus, and characterization of mutations in NS2A and NS5. Virus Res. In press.

▪ 研究分担者(有川二郎)

- (1) Tegshduuren E., Yoshimatsu K, Taruishi M, Endo R, Shimizu K, Koma T, Yasuda PS, Kariwa H, Arikawa J, Ishihara C. : Studies on the susceptibility of the Japanese grass vole, *Microtus montebelli*, to Tula virus and Puumala virus of the hantaviruses. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2010. 33, e67-73.

▪ 研究分担者(西條政幸)

- (1) Saijo M, Morikawa S, Kurane I. : Recent progress in the treatment for Crimean-Congo hemorrhagic fever and future perspectives. Future Virology. 2010. 5, 801-9.

▪ 研究分担者(井上智)

- (1) Bazartseren B, Inoue S, Tuya N, Dulam P, Batchuluun D, Sugiura N, Okutani A, Kaku Y, Noguchi A, Kotaki A, Yamada A. (2010) Molecular Epidemiology of Rabies Virus in Mongolia, 2005-2008. Jpn J Infect Dis 2010. 63, 358-363.

▪ 研究分担者(伊藤直人)

- (1) Masatani T, Ito N, Shimizu K, Ito Y, Nakagawa K, Abe M, Yamaoka S, Sugiyama M. : Amino acids at positions 273 and 394 in rabies virus nucleoprotein are important for both evasion of host RIG-I-mediated antiviral response and pathogenicity. Virus Res. In press.

▪ 研究分担者(丸山総一)

- (1) Inoue K, Kabeya H, Fujita H, Makino T, Asano M, Inoue S, Inokuma H, Nogami S, Maruyama S. : Serological survey of five zoonoses, scrub typhus, Japanese spotted fever, tularemia, Lyme disease, and Q fever, in feral raccoons (*Procyon lotor*) in Japan. 2010. Vector-Borne Zoonotic Dis. 2010. In press.

▪ 研究分担者(林谷秀樹)

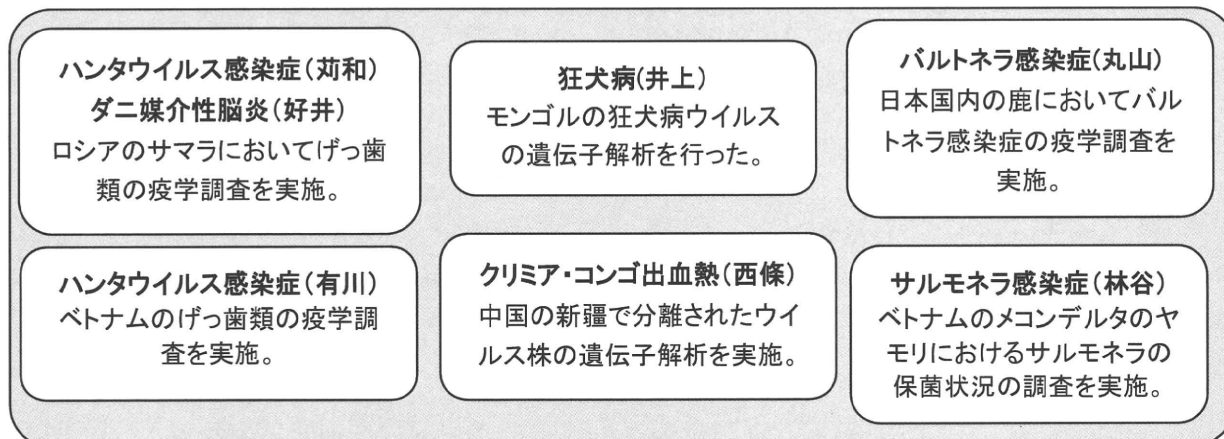
- (1) Lee K, Iwata T, Nakadai A, Kato T, Hayama S, Taniguchi T, Hayashidani H. : Prevalence of *Salmonella*, *Yersinia* and *Campylobacter spp.* in feral raccoons (*Procyon lotor*) and masked palm civets (*Paguma larvata*) in Japan. Zoonoses Public Health. In press.

▪ 研究分担者(早坂大輔、永田典代)

- (1) Hayasaka D, Nagata N, Hasegawa H, Sata T, Takashima I, Koike S. : Early Mortality following Intracerebral Infection with the Oshima strain of Tick-Borne Encephalitis Virus in a Mouse Model. J Vet Med Sci. 2010. 72, 391-396.

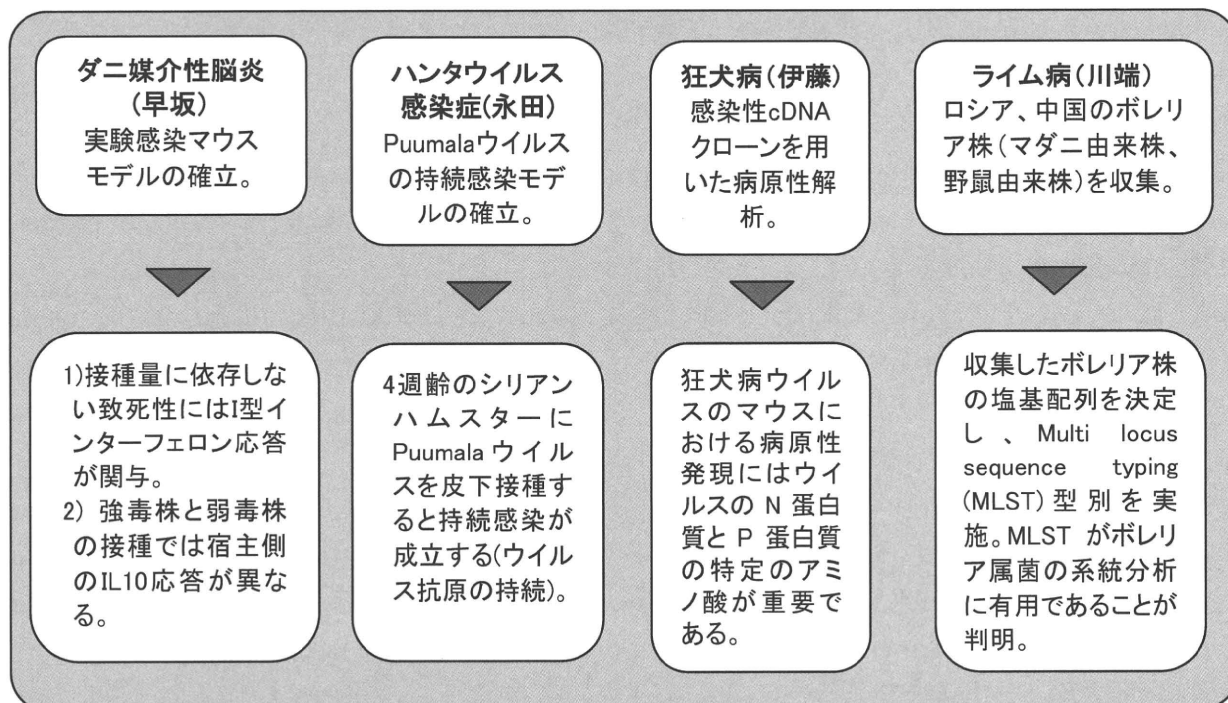
Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

野生鳥獣媒介性人獣共通感染症の疫学調査



各種野生鳥獣媒介性人獣共通感染症の様々な疫学情報が収集された。

実験感染モデルの確立および新規診断法の開発



各種野生鳥獣媒介性人獣共通感染症の実験感染モデルや新規遺伝子解析法が開発され、病原性の解析や病原体の分子系統解析が容易になった。

●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

1986年4月～1990年3月 武田薬品工業(株) 中央研究所
1990年4月～現在 北海道大学大学院獣医学研究科

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

橋本 信夫 (北海道大学名誉教授)
高島 郁夫 (北海道大学名誉教授)
有川 二郎 (北海道大学大学院医学研究科・教授)
Francis A. Ennis (University of Massachusetts, Professor)

・これまでの研究実績

発表論文

- 1) *Epizootiological Study of Tick-Borne Encephalitis Virus Infection in Japan. J Vet Med Sci. In press.*
- 2) *Construction of an infectious cDNA clone for Omsk hemorrhagic fever virus, and characterization of mutations in NS2A and NS5. Virus Res. In press.*
- 3) *Glycosylation of the West Nile Virus envelope protein increases in vivo and in vitro viral multiplication in birds. Am J Trop Med Hyg. 2010.*
- 4) Epidemiological study of hantavirus infection in the Samara Region of European Russia. *J Vet Med Sci.* 2009.
- 5) Establishment of a neutralization test involving reporter gene-expressing virus-like particles of tick-borne encephalitis virus. *J Virol Methods.* 2009.
- 6) Genetic and antigenic analyses of a Puumala virus isolate as a potential vaccine strain. *Jpn J Vet Res.* 2008.
- 7) Analysis of severe acute respiratory syndrome coronavirus structural proteins in virus-like particle assembly. *Microbiol Immunol.* 2008.
- 8) Characterization and epitope mapping of monoclonal antibodies to the nucleocapsid protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Jpn J Vet Res.* 2008.
- 9) Construction and application of chimeric virus-like particles of tick-borne encephalitis virus and mosquito-borne Japanese encephalitis virus. *J Gen Virol.* 2008.
- 10) Mode of infection of Hokkaido virus (Genus *Hantavirus*) among grey red-backed voles, *Myodes rufocanus*, in Hokkaido, Japan. *Microbiol Immunol.* 2007.
- 11) Hantavirus infection in East Asia. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2007.
- 12) A comparative epidemiological study of hantavirus infection in Japan and Far East Russia. *Jpn J Vet Res.* 2007.
- 13) A comparative epidemiological study of hantavirus infection in Japan and Far East Russia.

- Jpn J Vet Res. 2007.
- 14) Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for serological diagnosis of tick-borne encephalitis using subviral particles. J Virol Methods. 2006.
 - 15) Packaging the replicon RNA of the Far-Eastern subtype of tick-borne encephalitis virus into single-round infectious particles: development of a heterologous gene delivery system. Vaccine. 2005.
 - 16) Detection of West Nile virus and Japanese encephalitis virus using real-time PCR with a probe common to both viruses. J Virol Methods. 2005.
 - 17) Role of the N-linked glycans of the prM and E envelope proteins in tick-borne encephalitis virus particle secretion. Vaccine. 2005.
 - 18) Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions, and chemical reagents. Jpn J Vet Res. 2004.
 - 19) Epizootiological and epidemiological study of hantavirus infection in Japan. Microbiol Immunol. 2004.
 - 20) Viral envelope protein glycosylation is a molecular determinant of the neuroinvasiveness of the New York strain of West Nile virus. J Gen Virol. 2004.
 - 21) Single point mutation in tick-borne encephalitis virus prM protein induces a reduction of virus particle secretion. J Gen Virol. 2004.
 - 22) Different chemokine expression in lethal and non-lethal murine West Nile virus infection. J Med Virol. 2004.
 - 23) Modes of hantavirus transmission in a population of *Clethrionomys rufocanus bedfordiae* inferred from mitochondrial and microsatellite DNA analyses. Arch Virol. 2004.
 - 24) Comparison of virulence of various hantaviruses related to hemorrhagic fever with renal syndrome in newborn mouse model. Jpn J Vet Res. 2004.
 - 25) Genetic and antigenic characterization of the Amur virus associated with hemorrhagic fever with renal syndrome. Virus Res. 2004.
 - 26) Synthesis of Seoul virus RNA and structural proteins in cultured cells. Arch Virol. 2003.
 - 27) Serological analysis of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) patients in Far Eastern Russia and identification of the causative hantavirus genotype. Arch Virol. 2003.
 - 28) Genetic characterization of hantaviruses transmitted by the Korean field mouse (*Apodemus peninsulae*), Far East Russia. Emerg Infect Dis. 2002.

知的財産権の取得及び申請状況

なし

研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)

- 1) 本研究課題の遂行によって、北海道の北斗市では10年以上にもわたってダニ媒介性脳炎ウイルスが自然界に安定して維持されていることが判明した。本成績は危険情報として厚生労働省に報告され、2010年6月に「ダニ媒介脳炎に関するQ&A」として厚生労働省から都道府県や関係諸団体へ通達され、注意喚起が行われた。

平成22年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：ワンヘルス理念に基づく動物由来感染症制御に関する研究課題番号：H22-新興-一般-010予定期間：H22年度からH24年度まで研究代表者：山田章雄所属研究機関：国立感染症研究所所属部局：獣医科学部職名：部長年次別研究費(交付決定額)：1年目 52,500,000円**I. 研究の意義**

- (1) 新興感染症の大部分は動物しかも野生動物に由来する。家畜の関与も大きい。
- (2) 「One Health」理念（人が健康であるためには、人のみならず家畜や野生動物さらには環境全体の健康の維持が不可欠である）の実践が動物由来感染症ひいては新興感染症の制御につながる。
- (3) ホリスティックなアプローチによる動物由来感染症の診断、予防、治療等の標準化、基礎的・応用的研究の推進が求められている。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) ホリスティックな観点から動物由来感染症の制御に向けた、基礎的、応用的研究を行う。
- (2) 野生動物や家畜との接点の多い、ハイリスクグループにおいてその実態を明らかにする。
- (3) 未だ標準化されていない診断法の確立および標準化、さらにはその普及を目指す。
- (4) 接種方法の改善が求められている狂犬病ワクチンについて、その接種方法の検討を行うとともに治療法等についても検討する。
- (5) わが国における動物由来感染症の実態が明らかになれば対策を講じる上での重要な情報となる。

III. 1年間の研究成果

・研究代表者

- (1) 全体の統括と分担研究者個々の実情に合わせたサポートを行った。

・研究分担者(川端寛樹)

- (1) 国内のボレリア 59 株（患者由来 19 株、マダニ由来 18 株、野鼠由来 22 株）を収集し MLST 型別を開始した。

・研究分担者(岸本壽男)

コクシエラについて、ウシ 266 頭を対象とし、感染細胞を抗原とする IFA 法にて抗体検出と、全血から抽出した DNA を用いた Real-time PCR で遺伝子検出を実施したところ、いずれも陰性であった。

・研究分担者(棚林 清)

- (1) 野兎病発生地の種類野生動物から抗体および菌検出を実施したが全て陰性だった。
- (2) 野兎病菌の致死性のマウス感染には pdpC 遺伝子が関与することを明らかにした。

・研究分担者(今岡浩一)

- (1) 各種検査法の感度、特異性の比較検討を行った。広く用いられる TAT と比較して ICA、IFA、MAT は診断に十分な感度と特異性を有していた。WB が他の方法より高感度である可能性が示唆された。

(2)野生イノシシの抗体保有状況調査で犬ブルセラ菌に対する抗体陽性を示す検体が見られた。

(3)WBにより特異的抗原を新たに同定した。

・研究分担者(高橋元秀)

(1)九州・関西地区の継続調査および北陸における新規調査で、犬・猫から *Corynebacterium ulcerans* を分離した。菌の分布には地域性があると考えられた。

(2)患者2名および患者の飼養する犬・猫から遺伝的に同一な本菌を分離した。

(3)限られた地域の畜産動物およびその環境物から本菌は分離されなかった。

・研究分担者(柳井徳磨)

142匹の猟犬例の11例(7.7%)に *C. ulcerans* 抗体が検出された。1例からは毒素産生 *C. ulcerans* が分離同定された。ほとんどの犬でレプトスピラ LigA に対する高い抗体価を認めた。63例(44.4%)がライム病ボレリア抗体陽性だった。病原体の分布と気候やダニの種類や密度の関連が示唆された。

・研究分担者(森嶋康之)

エキノコックス症に対する治療薬を提供するために、本寄生虫の分化機構を解明することを目的としているが、今年度はサンガーで公開されたエキノコックス遺伝子データを用いた遺伝子予測を行い、相同性検索によるプローブの特異性を検証し、アノテーションまで終了した。

・研究分担者(菅沼明彦)

(1)ヒト狂犬病症例に対する治療法およびヒト狂犬病報告例の収集を行い、その結果をまとめた。

(2)狂犬病曝露前免疫曝露前免疫は、曝露後発症予防後の抗体上昇に有効であること、その効果は長期に持続し、2回接種でも有効であることを示した。

(3)狂犬病ワクチン皮内接種法の検討を行い、その有効性及び安全性を示した。

・研究分担者(井上 智)

(1)飼育犬の実数推定値の調査毎の乖離の原因を知り、その精度をあげるため、インターネット調査と郵送調査を実施し、データを回収した。現在補正の必要性等を検討中である。

(2)安価で簡便な狂犬病の診断法を確立するために抗体様分子(scFv)4種を作成した。現在、これらを酵素標識し狂犬病ウイルス抗原の検出系の開発を試みている。

(3)国内の土壌から *Bacillus cereus* group の菌種の分離と同定を試み、卵黄反応および溶血性を指標にすれば *Bacillus cereus* group を分離できる可能性を示した。

IV. 23~24年度の課題

(1)ボレリアに関しては解析母数を増やし、解析精度を上げる。

(2)*C. burnetii* では調査数を増やし、他の家畜やペット、野生動物についても検討する予定である。

(3)野兎病については、競合 ELISA 法による抗体検出法を開発・検証し、野生動物等での調査を継続する。また、マダニや環境中での調査研究を実施する。更に、野兎病菌感染における宿主での原因菌の動態や宿主応答など病理発現機構を続けて解析する。

(4)ブルセラに関しては、特異的抗原の組換えタンパクを作成し、その特異性を検証し、ELISA や ICA などの検査法を開発する。一方、野生イノシシの抗体調査を継続し、新たな検査法で検証する。

(5)*C. ulcerans* については全国的に犬・猫の本菌の分布状況を調査するとともに、人および環境における本菌の分布状況を調査する。

(6)エキノコックスに関してはトランスクリプトーム解析によるエキノコックス幼虫の分化能関連

遺伝子の同定、ならびに分子標的治療薬への応用を行う。

(7) 狂犬病の予防・治療に関しては狂犬病ワクチン皮内接種法について対象を増やし、更に検討を継続するとともにヒト狂犬病報告例の集積およびヒト狂犬病治療法の検討を継続する。

(8) *Bacillus cereus* に関しては 16S rRNA 遺伝子や *gyrA* などの house keeping genes を用いた塩基配列解読による菌種同定を実施する。

V. 行政施策への貢献の可能性

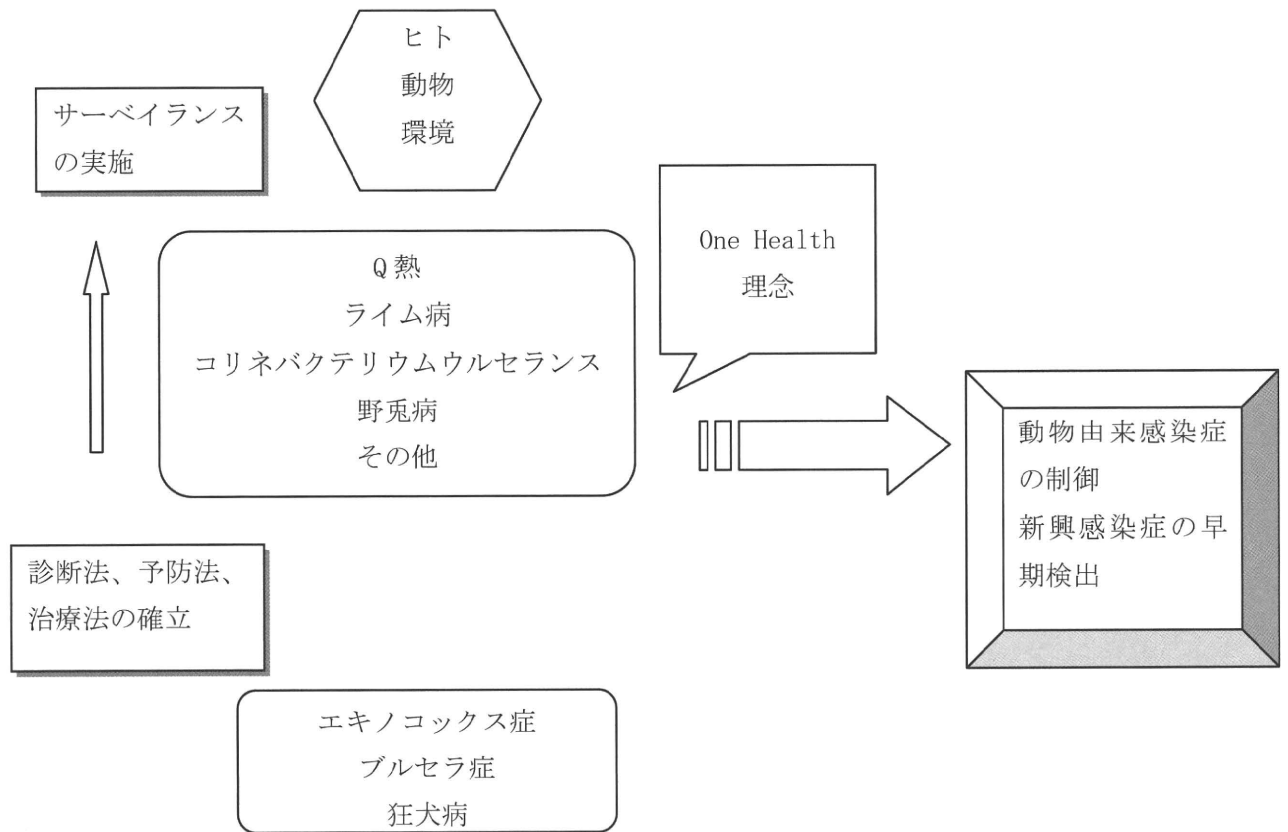
(1) 本研究で得られる成績の多くはサーベイランスを中心とする今後の動物由来感染症対策に資するところが大きく、感染症対策行政に貢献すると考えられる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- 1) Hall, AJ., Cassiday, PK., Bernard, KA., Bolt, F., Steigerwalt, AG., Bixler, D., Pawloski, LC., Whitney, AM., Iwaki, M., Baldwin, A., Dowson, CG., Komiya, T., Takahashi, M., Hinrikson, HP., Tondella, ML.: A Novel *Corynebacterium diphtheriae* Isolated from domestic cats (*Felis catus*). *Emerg Infect Dis* 16(4): 688-691, 2010.
- 2) Iwaki, M., Komiya, T., Yamamoto, A., Ishiwa, A., Nagata, N., Arakawa, Y., Takahashi, M.: Genome organization and pathogenicity of *Corynebacterium diphtheriae* C7(-) and PW8 strains. *Infection and Immunity* 78(9): 3791-3800, 2010.
- 3) Komiya, T., Seto, Y., De Zoysa, A., Iwaki, M., Hatanaka, A., Tsunoda, A., Arakawa, Y., Kozaki, S., Takahashi, M.: Two Japanese *Corynebacterium ulcerans* isolates from the same hospital: ribotype, toxigenicity and serum antitoxin titre. *J. Med. Microbiol.* 59(12): 1497 - 1504 , 2010
- 4) 高橋元秀: ジフテリア毒素原性 *Corynebacterium ulcerans* の感染症、日本獣医師会雑誌 63(11), 813-818. 2010
- 5) 菅沼 明彦、高山 直秀、柳澤 如樹、西村 昌晃. 感染症学雑誌. 第 84 卷. 第 4 号 狂犬病曝露前免疫の曝露発症予防に対する効果
- 6) Okutani A., Sekizawa T., Bazartseren B., Yamada A., Kuroda M., and Inoue S. (2010) Phylogenetic typing of *Bacillus anthracis* isolated in Japan by multiple locus variable-number tandem repeats and the comprehensive single nucleotide polymorphism. *J. Vet. Med. Sci.* 72:93-97.
- 7) Serizawa M., Sekizuka T., Okutani A., Banno S., Sata T., Inoue S., Kuroda M. (2010) Genome-wide screening for novel genetic variations associated with ciprofloxacin resistance in *Bacillus anthracis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 54:2787-2792.
- 8) Kuroda M., Serizawa M., Okutani A., Sekizuka T., Banno S., and Inoue S. (2010) Genome-Wide Single Nucleotide Polymorphism Typing Method for Identification of *Bacillus anthracis* Species and Strains among *B. cereus* Group Species. *J. Clin. Microbiol.* 48: 2821-2829.

Ⅶ. Ⅲ(1年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

国立予防衛生研究所

マサチューセッツ大学メディカルセンター

国立感染症研究所

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

伊藤康彦

杉浦昭

Francis A Ennis

・主な研究課題

インフルエンザウイルス感染における細胞性免疫に関する研究

ムンプスウイルスのウイルス学的研究

カニクイザルのクラス II MHCに関する研究

Bウイルス診断法に関する研究

動物由来感染症の診断、病原性に関する研究

・これまでの研究実績

※本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体**文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

1. Yurie MOTOI, Kozue SATO, Hajime HATTA, Kinjiro MORIMOTO, Satoshi INOUE and Akio YAMADA. Production of rabies neutralizing antibody in hen's eggs using a part of the G protein expressed in *Escherichia coli*. *Vaccine* 23, 3026-3032, 2005.
2. Akihiko Uda, Kiyoshi Tanabayashi, Osamu Fujita, Akitoyo Hotta, Keiji Terao, and Akio Yamada. Identification of MHC Class I B Locus in cynomolgus monkeys. *Immunogenetics*, 57, 189-197, 2005
3. Yurie MOTOI, Satoshi INOUE, Hajime HATTA, Kozue SATO, Kinjiro MORIMOTO, and Akio YAMADA. Detection of Rabies-Specific Antigens by Egg Yolk Antibody (IgY) to the Recombinant Rabies Virus Proteins Produced in *Escherichia coli*. *Jap. J. Infect. Dis.* 58, 115-118, 2005.
4. Fujita O, Tatsumi M, Tanabayashi K, Yamada A. Development of a real-time PCR assay for detection and quantification of *Francisella tularensis*. *Jpn J Infect Dis.* 2006 Feb;59(1):46-51.
5. Park CH, Kondo M, Inoue S, Noguchi A, Oyamada T, Yoshikawa H, Yamada A. The histopathogenesis of paralytic rabies in six-week-old C57BL/6J mice following inoculation of the CVS-11 strain into the right triceps surae muscle. *J Vet Med Sci.* 2006 Jun;68(6):589-95
6. Sawabe K, Hoshino K, Isawa H, Sasaki T, Hayashi T, Tsuda Y, Kurahashi H, Tanabayashi K, Hotta A, Saito T, Yamada A, Kobayashi M. Detection and isolation of highly pathogenic H5N1 avian influenza A viruses from blow flies collected in the vicinity of an infected poultry farm in Kyoto, Japan, 2004. *Am J Trop Med Hyg.* 2006 Aug;75(2):327-332.

7. Imaoka, K., Kimura, M., Suzuki, M., Kamiyama, T. and Yamada, A. A. Simultaneous detection of the genus *Brucella* by combinatorial PCR. *Jpn. J. Inf. Dis.*60, 137-139, 2007
8. Akitoyo Hotta, Akihiko Uda, Osamu Fujita, Kiyoshi Tanabayashi and Akio Yamada Preparation of Monoclonal Antibodies for Detection and Identification of *Francisella tularensis*. *Clinical and Vaccine Immunology*, 14, 81-84, 2007.
9. Kozue Hotta, Yurie Motoi, Akiko Okutani, Yoshihiro Kaku, Akira Noguchi, Satoshi Inoue and Akio Yamada. Role of GPI-anchored NCAM-120 in rabies virus infection. *Microbes and Infection*. 9(2):167-74, 2007.
10. Akihiko Uda, Kiyoshi Tanabayashi, Osamu Fujita, Akitoyo Hotta, Yoshie Yamamoto, Akio Yamada Comparison of whole genome amplification methods for detecting pathogenic bacterial genomic DNA using microarray *Jpn. J. Infect. Dis.* 60, 355-361, 2007
11. Masanobu Kimura, Tsutomu Tanikawa, Michio Suzuki, Nobuo Koizumi, Tsuneo Kamiyama, Koichi Imaoka and Akio Yamada Detection of *Streptobacillus* spp. in feral rats by specific polymerase chain reaction. *Microbiol. Immunol.* 52, 1-7, 2008.
12. Masanobu Kimura, Koichi Imaoka, Michio Suzuki, Tsuneo Kamiyama and Akio Yamada Evaluation of a microplate agglutination test (MAT) for serological diagnosis of canine brucellosis. *J. Vet. Med. Sci*, 70, 707-709, 2008.
13. Kozue Hotta, Boldbarrtar Bazartserena, Yoshihiro Kaku, Akira Noguchi, Akiko Okutani, Satoshi Inoue, Akio Yamada. Effect of cellular cholesterol depletion on rabies virus infection. *Virus Research*, in press.
14. Yamada A. Emergence and spread of infectious diseases. *Global Environ. Res.* 12, 3-7, 2008
15. O. Fujita, A. Uda, A. Hotta, A. Okutani, S. Inoue, K. Tanabayashi and A. Yamada Genetic diversity of *Francisella tularensis* subspecies *holarctica* strains isolated in Japan. *Microbiol Immunol* 52: 270-276 (2008)
16. KYEONG SOON KIM, YOSHIO TSUDA, AND AKIO YAMADA Bloodmeal Identification and Detection of Avian Malaria Parasite from Mosquitoes (Diptera: Culicidae) Inhabiting Coastal Areas of Tokyo Bay, Japan. *J. Med. Entomol.*, 46, 1230-1234, 2009
17. Akiko Okutani, Tsuyoshi Sekizuka, Bazartseren Boldbaatar1, Akio Yamada, Makoto Kuroda, Satoshi Inoue. Phylogenetic typing of Japanese *Bacillus anthracis* strains by multiple locus variable-number tandem repeats analysis and comprehensive single nucleotide polymorphism. *Journal of Veterinary Medical Science* (in press)
18. Sawabe K, Tanabayashi K, Hotta A, Hoshino K, Isawa H, Sasaki T, Yamada A, Kurahashi H, Shudo C, Kobayashi M. Survival of avian H5N1 influenza A viruses in *Calliphora nigribarbis* (Diptera: Calliphoridae). *J Med Entomol.* 2009 Jul;46(4):852-5.
19. Yoshihiro Kaku, Akira Noguchi, Glenn A Marsh, Jennifer A McEachern, Akiko Okutani, Kozue Hotta, Boldbaatar Bazartseren, Shuetsu Fukushima, Christopher C Broder, Akio Yamada, Satoshi Inoue, Lin-Fa Wang. A neutralization test for specific detection of Nipah virus antibodies using pseudotyped vesicular stomatitis virus expressing green fluorescent protein. *J. Virol. Methods* Sep;160(1-2):7-13. Epub 2009 May 9
20. Bazartseren Boldbaatar, Satoshi Inoue, Naoko Sugiura, Akira Noguchi, Jun Ryan C. Orbina, Catalino Demetria, Mary Elizabeth Miranda, and Akio Yamada. Rapid detection of rabies virus by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). *Jpn. J. Infect. Dis.* 62, 187-191, 2009.
21. Nobuo Koizumi, Maki Muto, Akio Yamada, and Haruo Watanabe Prevalence of *Leptospira* spp. in the kidneys of wild boars and deer in Japan *J. Vet. Med. Sci*, 2009 Jun;71(6):797-9
22. Kozue Hotta, Boldbaatar Bazartseren, Yoshihiro Kaku, Akira Noguchi, Akiko Okutani, Satoshi Inoue, Akio Yamada. Effect of cellular cholesterol depletion on rabies virus infection. *Virus Res.* 139, 85-90, 2009
23. Michio SUZUKI, Masanobu KIMURA, Koichi IMAOKA, Akio YAMADA Prevalence of *Capnocytophaga canimorsus* and *Capnocytophaga cynodegmi* in dogs and cats determined by using a newly established species-specific PCR. *Veterinary Microbiology*, 144, 172-176, 2010
24. Bazartseren Boldbaatar, Satoshi Inoue, Nasan Tuya, Purevtseren Dulam, Damdinjav Batchuluun, Naoko Sugiura, Akiko Okutani, Yoshihiro Kaku, Akira Noguchi, Akira Kotaki and Akio Yamada Molecular epidemiology of rabies virus in Mongolia, 2005-2008. *Jpn. J. Infect. Dis.* 63: 358-363, 2010

平成 22 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：重症呼吸器ウイルス感染症のサーベイランス・病態解明及び制御に関する研究

課題番号：H22-新興一般-011

予定期間：H22 年度から H24 年度まで

研究代表者：木村 博一

所属研究機関：国立感染症研究所

所属部局：感染症情報センター第六室

職名：室長

年次別研究費(交付決定額)：1 年目 34,650,000 円

I. 研究の意義

- (1) 我が国の重症呼吸器ウイルス感染症の疫学及び実態が明らかになる。
- (2) 呼吸器ウイルス検査法の標準化及び普及が可能になる。
- (3) 呼吸器ウイルス感染症の重症化のメカニズム(サイトカインストーム等)が明らかになる。
- (4) 主要呼吸器ウイルス(ワクチン未開発)のワクチン開発が可能になる。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 重症呼吸器ウイルス感染症の実態及び病態は未だに不明であるが、本研究により明らかになる。
- (2) 呼吸器ウイルス検査法の標準化及び次世代シーケンサーの *de novo sequencing* 法により、重症呼吸器ウイルス感染症の起因ウイルスの網羅的な解析が可能になる。
- (3) サイトカインストーム及びウイルス増殖の機構解明により、呼吸器ウイルス感染症の重症化のメカニズムが明らかになる。
- (4) 主要呼吸器ウイルス(ヒトパラインフルエンザウイルス,RS ウイルス:ワクチン未開発)のワクチン開発が期待できる。

III. 1 年間の研究成果

・研究代表者(木村博一)

- (1) パラインフルエンザ 3 型の感染により、ヒト肺線維芽細胞から、種々のサイトカインが誘導されることを明らかにした。また、サイトカイン産生機構には、I κ B キナーゼと p38MAPK のリン酸化が密接に関与することも明らかにした。
- (2) 病原性が不明であった Saffold coronavirus type-3 が滲出性扁桃腺炎や上記道炎に関与することを明らかにした。

・研究分担者(小澤邦壽)

- (1) 感染症発生动向調査を基とし、全国地方衛生研究所における重症呼吸器ウイルス感染症(気管支炎・肺炎等)の患者報告及び検査診断に関する実態調査を行った。その結果、本疾患は、全国で年あたり 2000 例以上報告され、起因ウイルスとして RS ウイルスやヒトメタニューモウイルス(HMPV)など多種類のウイルスが分離・検出されていることが明らかになった。

・研究分担者(調恒明)

- (1) RT-PCR 法による山口県で検出された HMPV の F 遺伝子増幅・検出及び標的増幅領域の塩基配列に関する基礎的な検討を行った。その結果、既報(Peret TC et al., J Infect Dis. 185(11):1660-3, 2002)に報告された primer が HMPV の F 遺伝子を効率的に増幅し、系統樹解析により、サブグループの決定も可能であることがわかった。
- (2) 夏から初秋にかけて重症気管支喘息で入院した患者の内 23 名からエンテロウイルス 68 が検出され、本ウイルスが喘息発症に関与していることが示唆された。

・研究分担者(野田雅博)

- (1) 国内 8 地域の地方衛生研究所における呼吸器ウイルスサーベイランスを実施した結果、2010 年 10 月末現在、RSV、HMPV、PIV などが多数分離された。また、これらの分離株について主として分子疫学的解析を実施した結果、いずれの地域においても RSV は A および B 型混在、HMPV は A2、B1 および B2 型混在、RV の主流は A 型であるが B および C 型も混在していた。
- (2) 入院重症下気道感染小児のウイルス検索を実施した結果、RSV、RV および HMPV 等が分離・検出された。現在、臨床所見をもとに重症化、喘息発症等の関連を検討中である。
- (3) 重度心身障害施設内の不明呼吸器疾患について原因検索を実施した、RSV、HMPV および PIV の関与が明らかと

なった。

・研究分担者(松山州徳)

(1)肺に特異的に存在する膜貫通型セリンプロテアーゼ(TMPRSS2)が三種のコロナウイルス(SARS,NL63 及び 229E)の S 蛋白を活性化し細胞侵入を促進させることを発見した。また、セリンプロテアーゼ阻害剤とシステインプロテアーゼ阻害剤の同時作用により、TMPRSS2 発現培養細胞へのウイルス侵入を阻止できることも明らかにした。

・研究分担者(竹田誠)

(1)ヒトパラインフルエンザウイルス 1 型には、その増殖にトリプシン要求型の株と、非要求型の株が存在することを明らかにした。F タンパクのアミノ酸の違いを解析したが、差異は見られなかった。

・研究分担者(水谷哲也)

(1)急性上気道炎および流行性角結膜炎の患者から分離された不明ウイルスを Rapid determination system of viral RNA/DNA sequences (RDV 法) を用いて解析中である。

(2)細胞障害を起こさないウイルスについてインターフェロンおよびその下流として発現してくる遺伝子(ビペリンなど)は一部のウイルスについて有用であることがわかった。

・研究分担者(黒田誠)

(1)咽頭炎・下痢・神経痛を訴える地域流行症例の咽頭・便検体から、ピコルナウイルス科のヒトパレコウイルスを同定した。また、臨床検体の網羅解読法により、特徴的なウイルス配列の検出に成功した。

・研究分担者(梁明秀)

(1)ヒトテロメラーゼ hTERT を定常的に発現するヒト胎児肺線維芽細胞 MRC5 に、ヒトパピローマウイルス E7 またはサイクリン依存性キナーゼ阻害因子 p16 に対する特異的 shRNA を安定的に発現するクローンを樹立した。現在これらの細胞の細胞増殖および不死化について検討中である。

(2)HaCaT 細胞にレトロウイルスベクターまたはセンダイウイルスベクターを用いて山中 4 因子(Oct4, SOX2, Klf4, c-Myc)を遺伝子導入し、iPS 細胞様細胞クローンを複数単離した。今後はこれらの細胞を非接着培養系により、胚葉体を形成させた後に、各種細胞へ分化誘導を行うことで、呼吸器ウイルスに感受性を有する細胞もモデル系を構築する予定である。

IV. 23~24 年度の課題

(1)感染症発生动向調査等から得られた分離株や患者情報を基に、重症呼吸器ウイルス感染症患者の包括的なウイルスサーベイランス及び患者発生実態調査等を行い、ウイルス学的・疫学的に呼吸器ウイルスと重症呼吸器感染症の因果関係を明らかにする。また、地方衛生研究所等で行うウイルス検査に不可欠な標準法の開発や得られた分離株の網羅的な遺伝子解析も行う。

(2)重症呼吸器ウイルス感染症におけるサイトカインストーム解析、コロナウイルスとパラミクソウイルス感染機構解明及び抗ウイルス薬開発に関する研究も行う。

(3)ワクチンが未確立な 2 種類の呼吸器ウイルス(RSV や HPIV-3)に対し、効果的な防御抗体(中和抗体)誘導機構の解明、抗原作成及びアジュバント開発に関する研究を行う。

(4)サイトカインストーム重症化患者の臨床検体を網羅解読し、関与する病原体をカタログ化する。

(5)ウイルス感染細胞に共通して活性化するシグナル伝達経路(NF- κ B など)を指標として、細胞障害を起こさないウイルスであっても感染を確認できるようにする。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1)自治体における重症呼吸器ウイルス感染症の検査診断が容易になる。

(2)重症呼吸器ウイルス感染症のリスクファクター(サイトカインストーム等)を提示できる。

(3)RSV は HPIV などのワクチン導入が期待される。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者(木村博一)

1. Yoshizumi Y, Kimura H, Okayama Y, Nishina A, Noda M, Tsukagoshi H, Kozawa K, Kurabayashi M. Relationships between cytokine profiles and signaling pathways in parainfluenza virus-infected lung fibroblasts. Front in Virol in press.
2. Ishioka T, Kimura H, Kita H, Obuchi M, Hoshino H, Noda M, Nishina A, Kozawa K, Kato M. Effects of respiratory syncytial virus infection and major basic protein derived from eosinophils in pulmonary alveolar epithelial cells (A549). Cell Biol Int. in press.
3. Tsukagoshi H, Masuda Y, Mizutani T, Mizuta K, Saitoh M, Morita Y, Nishina A, Kozawa K, Noda M, Ryo A, Kimura H. Sequencing and phylogenetic analyses of Saffold coronavirus (SAFV) genotype 3 isolates from children with upper respiratory infection in Gunma, Japan. Jpn J Infect Dis. 2010 Sep;63(5):378-80.

- Itagaki T, Abiko C, Ikeda T, Aoki Y, Seto J, Mizuta K, Ahiko T, Tsukagoshi H, Nagano M, Noda M, Mizutani T, Kimura H. Sequence and phylogenetic analyses of Saffold cardiovirus from children with exudative tonsillitis in Yamagata, Japan. *Scand J Infect Dis*. in press.
- Kato M, Tsukagoshi H, Yoshizumi M, Saitoh M, Kozawa K, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Kimura H. Different cytokine profile and eosinophil activation are involved in rhinovirus- and RS virus-induced acute exacerbation of childhood wheezing. *Pediatr Allergy Immunol*. in press.

研究分担者(小澤邦壽)

- Yoshizumi Y, Kimura H, Okayama Y, Nishina A, Noda M, Tsukagoshi H, Kozawa K, Kurabayashi M. Relationships between cytokine profiles and signaling pathways in parainfluenza virus-infected lung fibroblasts. *Front in Virol* in press.
- Ishioka T, Kimura H, Kita H, Obuchi M, Hoshino H, Noda M, Nishina A, Kozawa K, Kato M. Effects of respiratory syncytial virus infection and major basic protein derived from eosinophils in pulmonary alveolar epithelial cells (A549). *Cell Biol Int*. in press.
- Tsukagoshi H, Masuda Y, Mizutani T, Mizuta K, Saitoh M, Morita Y, Nishina A, Kozawa K, Noda M, Ryo A, Kimura H. Sequencing and phylogenetic analyses of Saffold cardiovirus (SAFV) genotype 3 isolates from children with upper respiratory infection in Gunma, Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2010;63(5):378-80.

研究分担者(調 恒明)

- Toda S, Kimura H, Noda M, Mizuta K, Matsumoto T, Suzuki E, Shirabe K. Phylogenetic analysis of human metapneumovirus from children with acute respiratory infection in Yamaguchi, Japan, during summer 2009. *Jpn J Infect Dis*. 2010;63(2):139-40.
- Hasegawa S, Hirano R, Hashimoto K, Haneda Y, Shirabe K, Ichiyama T. Characteristics of pandemic H1N1 influenza viral infection in atopic individuals - Pandemic H1N1 influenza reveals "occult" asthma - *Pediatric Allergy and Immunology*, in press

研究分担者(竹田 誠) : なし

研究分担者(野田雅博)

- Yoshizumi Y, Kimura H, Okayama Y, Nishina A, Noda M, Tsukagoshi H, Kozawa K, Kurabayashi M. Relationships between cytokine profiles and signaling pathways in parainfluenza virus-infected lung fibroblasts. *Front in Virol* in press.
- Ishioka T, Kimura H, Kita H, Obuchi M, Hoshino H, Noda M, Nishina A, Kozawa K, Kato M. Effects of respiratory syncytial virus infection and major basic protein derived from eosinophils in pulmonary alveolar epithelial cells (A549). *Cell Biol Int*. in press.
- Tsukagoshi H, Masuda Y, Mizutani T, Mizuta K, Saitoh M, Morita Y, Nishina A, Kozawa K, Noda M, Ryo A, Kimura H. Sequencing and phylogenetic analyses of Saffold cardiovirus (SAFV) genotype 3 isolates from children with upper respiratory infection in Gunma, Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2010 Sep;63(5):378-80.

研究分担者(松山州徳)

- Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Takeda M, Taguchi F. Efficient activation of SARS coronavirus spike protein by the transmembrane protease, TMPRSS2. *J Virol*. in press
- Kyuwa S, Takagaki S, Matsuyama S, Taguchi F, Saegusa J, Iwakura Y, Tagawa Y, Yoshikawa Y. Characterization of a variant virus from ascitic fluid of subacute granulomatous serositis in interferon-gamma-deficient C57BL/6 mice persistently infected with murine coronavirus strain JHM. *Viral Immunol*. 2010;23(4):437-42.

研究分担者(水谷哲也)

- Tsukagoshi H, Masuda Y, Mizutani T, Mizuta K, Saitoh M, Morita Y, Nishina A, Kozawa K, Noda M, Ryo A, Kimura H. Sequencing and phylogenetic analyses of Saffold cardiovirus genotype 3 isolates from children with upper respiratory infection in Gunma, Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2010;63(5):378-80.
- Watanabe S, Maeda K, Suzuki K, Ueda N, Iha K, Taniguchi S, Shimoda H, Kato K, Yoshikawa Y, Morikawa S, Kurane I, Akashi H, Mizutani T. Identification of a novel betaherpesvirus in bats using a rapid determination system for viral RNA sequences (RDV) *Emerg Infect Dis*. 16. 986-988. 2010.
- Watanabe S, Mizutani T, Sakai K, Iizuka I, Shiota T, Sayama Y, Tsuda S, Kato K, Fukushi S, Saijo M, Kurane I, Morikawa S, Akashi H. Development of a method to detect viral RNA sequences from cultured cells by combining size fraction and a rapid determination system for viral RNA sequences (RDV). *J Vet Sci Tech*. in press

研究分担者(黒田 誠) : なし

研究分担者(梁 明秀)

- Kojima Y, Ryo A. Pinning down viral proteins: A new prototype for virus-host cell interaction. *Front in Microbiol*. in press
- Shimada M, Yoshizaki S, Jounai N, Kondo A, Ichino M, Ryo A, Okuda K. DNA vaccine expressing HIV-1 gp120/immunoglobulin fusion protein enhances cellular immunity. *Vaccine*. 2010;28(31):4920-7.
- Pulikkan JA, Dengler V, Peer Zada AA, Kawasaki A, Geletu M, Pasalic Z, Bohlander SK, Ryo A, Tenen DG, Behre G. Elevated PIN1 expression by C/EBPalpha-p30 blocks C/EBPalpha-induced granulocytic differentiation through c-Jun in AML. *Leukemia*. 2010;24(5):914-23.

特許 研究分担者(梁 明秀)

「幹細胞の安定性維持、複製を制御するためのペプチジルプロリルイソメラーゼ Pin 1 の利用」

特願:2010-238548 出願日:平成22年10月25日 出願人:公立大学法人横浜市立大学 発明者:梁明秀、西真由子

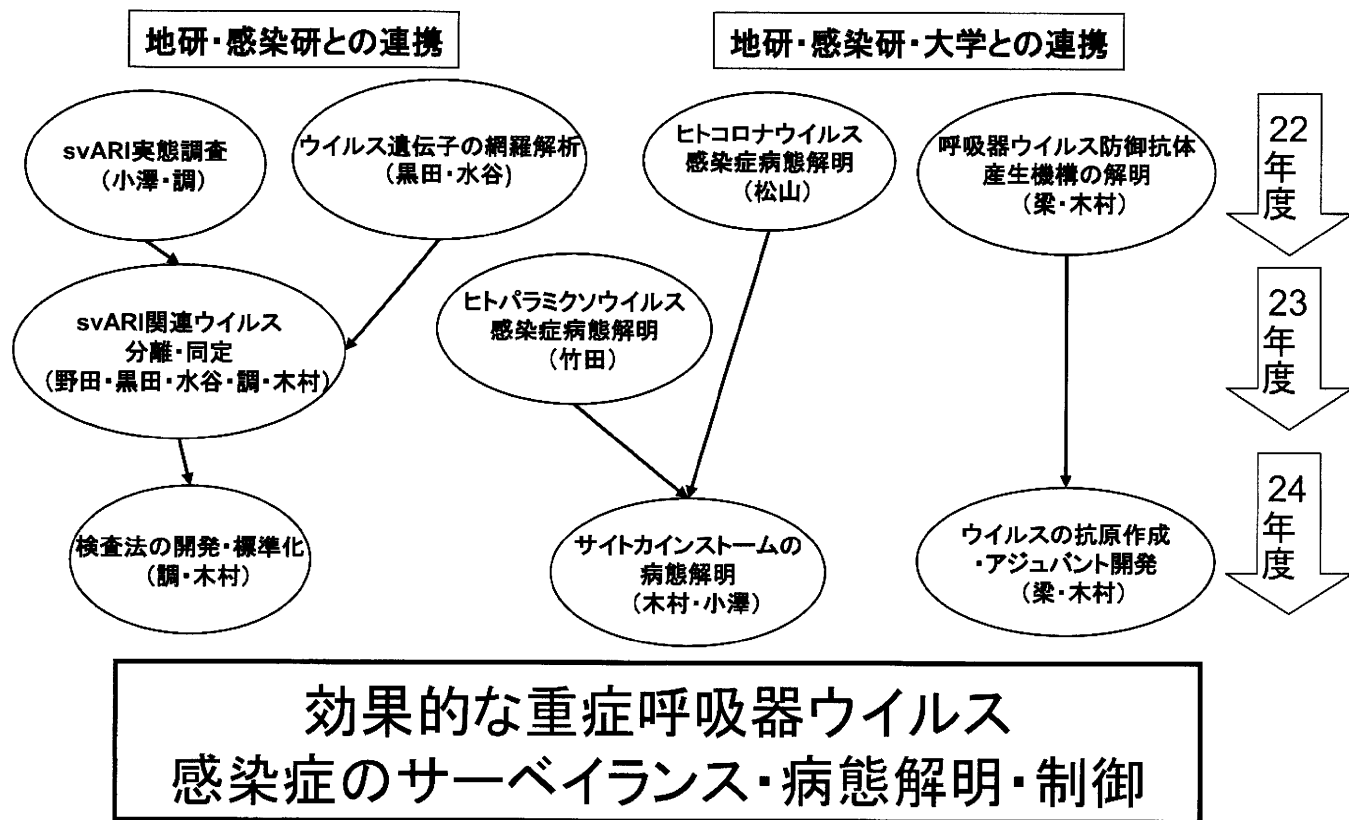
Ⅶ. Ⅲ(1年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。

サーベイランス関連研究

病態解析関連研究

ウイルス防御抗体産生機構・制御関連研究



●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

- ・1984～1995年：群馬大学医療技術短期大学及び医学部保健学科生化学教室
- ・1995～2000年：群馬大学工学部及び工学研究科
- ・1991～2006年：群馬県衛生環境研究所
- ・2006年～：国立感染症研究所感染症情報センター

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

群馬県衛生環境研究所：小澤邦壽所長

群馬大学：中野稔名誉教授、池康嘉教授、倉林正彦教授、森川昭廣名誉教授、荘司顕教授

北海道大学：水上尚典教授

国立感染症研究所：岡部信彦感染症情報センター長 野田雅博ウイルス第三部主任研究官

田代真人インフルエンザウイルス研究センター長

・主な研究課題

- ・呼吸器感染症の重症化機構解明に関する研究
- ・RNA ウイルスの進化に関する研究
- ・サイトカインストームの機構解明に関する研究

・これまでの研究実績

原著論文 (英文)

1. Yoshizumi Y, Kimura H, Okayama Y, Nishina A, Noda M, Tsukagoshi H, Kozawa K, Kurabayashi M. Relationships between cytokine profiles and signaling pathways in parainfluenza virus-infected lung fibroblasts. *Front in Virol* in press.
2. Ishioka T, Kimura H, Kita H, Obuchi M, Hoshino H, Noda M, Nishina A, Kozawa K, Kato M. Effects of respiratory syncytial virus infection and major basic protein derived from eosinophils in pulmonary alveolar epithelial cells (A549). *Cell Biol Int* in press.
3. Goto-Sugai K, Tsukagoshi H, Mizuta K, Matsuda S, Noda M, Sugai T, Saito Y, Okabe N, Tashiro M, Kozawa K, Tanaka R, Morita Y, Nishina A, Kimura H. Genotyping and phylogenetic analyses of major genes in respiratory syncytial virus isolated from infants with bronchiolitis in Japan. *Jpn J Infect Dis*. in press.
4. Tsukagoshi H, Masuda Y, Mizutani T, Mizuta K, Saitoh M, Morita Y, Nishina A, Kozawa K, Noda M, Ryo A, Kimura H. Sequence and phylogenetic analyses of Saffold cardiovirus (SAFV) genotype 3 isolates from children with upper respiratory infection in Gunma, Japan. *Jpn J Infect Dis*.
5. 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*. in press.
6. Nakamura M, Itokazu K, Taira K, Kawaki T, Kudaka J, Nidaira M, Okano S, Kimura H, Noda M. Detection and phylogenetic analysis of human rhinoviruses from Okinawa, Japan. *Jpn J Infect Dis*. in press.
7. Itagaki T, Abiko C, Ikeda T, Aoki Y, Seto J, Mizuta K, Ahiko T, Tsukagoshi H, Nagano M, Noda M, Mizutani T, Kimura H. Detection and phylogenetic analysis of Saffold cardiovirus (SAFV) from children with exudative tonsillitis in Yamagata, Japan. *Scand J Infect Dis*. in press.
8. Seki M, Kimura H, Mori A, Shimada A, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Agematsu K, Morio T, Yachie A, Kato M. Prominent Eosinophilia but Less Eosinophil Activation in a Patient with Omenn Syndrome. *Pediatr Int*. in press.
9. Kato M, Tsukagoshi H, Yoshizumi M, Saitoh M, Kozawa K, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Kimura H. Different Cytokine Profile and Eosinophil Activation are Involved in Rhinovirus- and RS virus-induced Acute Exacerbation of Childhood Wheezing. *Pediatr Allergy Immunol*. in press.
10. Okazaki K, Matsuki T, Takashi K, Unemoto J, Kondo M, Kozawa K, Yoshizumi M, Shimada A, Takita J, Kaneko T, Kimura H. Sustained cytokinemia and chemokinememia concomitant with juvenile myelomonocytic leukemia in an infant with Noonan syndrome. *Leuk Res*. in press.
11. Okazaki K, Kondo M, Kubota M, Kakinuma R, Hoshino A, Kimura H, Itoh S. High-dose usage of lorazepam for refractory seizure in a Japanese infant of holoprosencephaly with cortical dysplasia. *Pediatr Int*. in press.
12. Toda S, Kimura H, Noda M, Mizuta K, Matsumoto T, Suzuki E, Shirabe K. Phylogenetic analysis of human metapneumovirus from children with acute respiratory infection in Yamaguchi, Japan during Summer 2009. *Jpn J Infect Dis*. 63(2):139-140, 2010.
13. Mizuta K, Hirata A, Suto A, Aoki Y, Ahiko T, Itagaki T, Tsukagoshi H, Morita Y, Obuchi M, Akiyama M, Okabe N, Noda M, Tashiro M,

- Kimura H. Phylogenetic and cluster analysis of human rhinovirus genogroup A (HRV-A) isolated from children with acute respiratory infections in Yamagata, Japan. *Virus Res.* 147(2):265-274, 2010.
14. Kurosawa H, Fujita M, Kimura H., Kobatake S, Ohshima M, Nagai A, Kaneko S, Iwasaki Y, Kozawa K. A Case of *Legionella* pneumonia Linked to a Hot Spring Facility in Gunma Prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 63(1):78-79, 2010.
 15. Honma Y, Yoshii Y, Watanabe Y, Aoki N, Komiya T, Iwaki M, Arai H, Arakawa Y, Takahashi M, Kimura H. A case of afebrile pneumonia caused by non-toxicogenic *Corynebacterium diphtheria*. *Jpn J Infect Dis.* 62(4):327-329, 2009.
 16. Morita Y, Komoda E, Boonmar S, Markvichtr K, Chaunchom S, Chanda C, Yingsakmongkon S, Padungtod P, Jha V C, Singh S, Yamamoto S, Kimura H. Antimicrobial susceptibility of *Campylobacter coli* isolated from buffaloes in Vientiane, Lao People's Democratic Republic, *Nepalese Veterinary Journal.* 29:42-45, 2009.
 17. Masaji Nakamura, Kiyomasa Itokazu, Katsuya Taira, Tatsuyoshi Kawaki, Jun Kudaka, Minoru Nidaira, Shou Okano, Yukiko Koja, Koji Tamanaha, Hirokazu Kimura, and Masahiro Noda, Genotyping and phylogenetic analysis of G protein gene in respiratory syncytial virus (RSV) prevalent in Okinawa, Japan 2008. *Jpn J Infect Dis.* 62(4):326-327, 2009.
 18. Ikumi Hishinuma-Igarashi, Katsumi Mizuta, Yoshihiro Saito, Yoshimi Ohuchi, Masahiro Noda, Miho Akiyama, Hiroshi Sato, Hiroyuki Tsukagoshi, Nobuhiko Okabe, Masato Tashiro, and Hirokazu Kimura, Phylogenetic analysis of human bocavirus (HBoV) detected from children with acute respiratory infection in Japan, *J Infect.* 58(4):311-313, 2009.
 19. Miho Akiyama[§], Hirokazu Kimura[§], Hiroyuki Tsukagoshi, Katsuya Taira, Katsumi Mizuta, Mika Saitoh, Manami Nagano, Asuka Sutoh, Masahiro Noda, Yukio Morita, Osamu Sakatsume, Nobuhiko Okabe, and Masato Tashiro "Development of an assay for the detection and quantification of the measles virus nucleoprotein (N) gene using real-time reverse transcriptase PCR" *J Med Microbiol.,* 58 (5):638-643, 2009. [§]Contributed equally.
 20. Mukai H, Seki T, Nakano H, Hokari Y, Takao T, Kawanami M, Tsukagoshi H, Kimura H. Kiso Y, Shimonishi Y, Nishi Y, Munekata E. Mitocryptide-2: Purification, Identification and Characterization of A Novel Cryptide That Activates Neutrophils. *J Immunol.* 182(8):5072-5080, 2009.
 21. Mizuta K, Matsuzaki Y, Hongo S, Ohmi A, Okamoto M, Nishimura H, Itagaki T, Katsushima N, Oshitani H, Suzuki A, Furuse Y, Noda M, Kimura H. Ahiko T. Stability of seven hexon hypervariable region sequences of adenovirus types 1-6 isolated in Yamagata, Japan between 1988 and 2007. *Virus Res.* 140(1-2):32-39, 2009.
 22. Nakagawa-Okamoto R, Arita-Nishida T, Toda S, Kato H, Iwata H, Akiyama M, Nishio O, Kimura H, Noda M, Oka T, Takeda N. Detection of multiple sapovirus genotypes and genogroups in oyster-associated outbreaks. *Jpn J Infect Dis.* 62(1), 63-66, 2009.
 23. Sakano C, Morita Y, Shiono M, Yokota Y, Mokudai T, Sato-Motoi Y, Noda A, Nobusawa T, Sakaniwa H, Nagai A, Kabeya H, Maruyama S, Sato H, Kimura H. Prevalence of hepatitis E virus (HEV) infection in wild boars (*Sus scrofa leucomystax*) and pigs in Gunma Prefecture, Japan. *J Vet Med Sci.* 71(1):21-25, 2009.
 24. Shinkawa N, Noda M, Yoshizumi S, Tokutake Y, Shiraiishi T, Arita-Nishida T, Nishio O, Oka T, Hansman GS, Takeda N, Kimura H. Molecular epidemiology of noroviruses detected in food handler-associated outbreaks of gastroenteritis in Japan. *Intervirology* 51(6):422-426, 2008.
 25. Saitoh M, Kimura H. Kozawa K, Shoji A. Molecular evolution of HA1 in influenza A (H3N2) viruses isolated in Gunma, Japan, from 1989 to 2006. *Intervirology* 22:51(6):377-384, 2008.
 26. Mukai H, Hokari Y, Seki T, Takao T, Kubota M, Matsuo Y, Tsukagoshi H, Kato M, Kimura H. Shimonishi Y, Kiso Y, Nishi Y, Wakamatsu K, Munekata E. Discovery of mitocryptide-1, a neutrophil-activating cryptide from healthy porcine heart. *J Biol Chem.* 283(45):30596-30605, 2008.
 27. Boonmar S, Markvichtr K, Chaunchom S, Chanda C, Bangtrakulnonth A, Pomrunangwong S, Yamamoto S, Kato M, Kozawa K, Kimura H. Morita Y. Prevalence of *Salmonella* in Slaughtered Pigs and Buffaloes in Vientiane, Lao People's Democratic Republic. *J Vet Med Sci.* 70(12):1345-1348, 2008.
 28. Ogane T, Hirata A, Funatogawa K, Kobayasi K, Sato T, Kimura H. Food Poisoning Outbreak Caused by Norovirus GII/4 in School Lunch, Tochigi Prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 61(5):423-424, 2008.
 29. Okazaki K, Kondo M, Kato M, Nishida A, Shigeru N, Takahashi H, Noda M, Kimura H. The temporal alterations of sera cytokines/chemokines concentrations with sepsis due to group B streptococcus infection in a neonate. *Jpn J Infect Dis.* 61(5):382-385, 2008.
 30. Yoshizumi M, Nakamura T, Kato M, Ishioka T, Kozawa K, Wakamatsu K, Kimura H. Release of cytokines/chemokines and cell death in UVB-irradiated human keratinocytes, HaCaT. *Cell Biol Int.* 32(11):1405-1411, 2008.
 31. Nakazato Y, Tanaka R, Seki E, Iijima M, Kojima M, Yoshizumi M, Kato M, Kimura H. Kozawa K, Goya T. Differential diagnosis of

- primary versus metastatic pulmonary adenocarcinomas using gene mutation analyses: A case report. *J Thorac Oncol.* 3(8):931-984, 2008.
32. Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, Suto A, Hoshina H, Itagaki T, Katsushima N, Matsuzaki Y, Hongo S, Noda M, Kimura H, Ootani K. Analysis on monthly isolation of respiratory viruses from children by cell culture using a modified microplate method: a two-year study from 2004 to 2005 in Yamagata, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 61(3):196-201, 2008.
 33. Yamaguchi T, Kimura H, Kurabayashi M, Kozawa K, Kato M. Interferon- γ enhances human eosinophil effector functions induced by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor or interleukin-5. *Immunol Lett.* 118(1):88-95, 2008.
 34. Taira K, Nakamura M, Okano S, Nidaira M, Kudaka J, Itokazu K, Taira T, Itokazu T, Chinen M, Sunagawa T, Kimura H. Phylogenetic analysis of nucleoprotein (N) gene of measles viruses prevalent in Okinawa, Japan during 2003-2007. *Jpn J Infect Dis.* 61(3):248-250, 2008.
 35. Okazaki K, Kondo M, Kato M, Kakinuma R, Nishida A, Noda M, Taniguchi K, Kimura H. Serum cytokine and chemokine profiles in neonates with meconium aspiration syndrome. *Pediatrics.* 121(4):e748-e753, 2008.
 36. Okazaki K, Kondo M, Kato M, Kakinuma R, Nishida A, Kimura H. Elevation of high mobility group box-1 (HMGB-1) concentration in asphyxiated neonates. *Neonatology.* 94(2):105-109, 2008.
 37. Morita Y, Kogure H, Sandoh M, Kawashima G, Sato Y, Nanba S, Shoda Y, Suzuki T, Shiono M, Shiobara M, Kato M, Kozawa K, Noda M, Okabe N, Kimura H. An Imported Dengue Fever Case by Dengue Virus 3 (DENV-3) Infection in Gunma, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 61(1):90-92, 2008.
 38. Morita Y, Suzuki T, Shiono M, Shiobara M, Saitoh M, Tsukagoshi H, Yoshizumi M, Ishioka T, Kato M, Kozawa K, Taya-Tanaka K, Yasui Y, Noda M, Okabe N, Kimura H. Phylogenetic analysis of nucleoprotein (N) gene in measles viruses prevalent in Gunma, Japan in 2007. *Jpn J Infect Dis.* 60 (6):402-404, 2007.
 39. Tsukagoshi H, Koketsu M, Kato M, Kurabayashi M, Nishina A, Kimura H. Superoxide radical (O₂⁻) scavenge effects from polymorphonuclear leukocytes and toxicity in human cell lines of newly synthesized organic selenium compounds. *FEBS J.* 274(23): 6046-6054, 2007.
 40. Goto T, Kimura H, Numazaki K, Akiyama M, Kato M, Noda M, Nozaki Y, Tanaka-Taya K, Taniguchi K, Yamagata T, Oogane T, Momoi MY, Okabe N. A case of meningoencephalitis associated with G1P [8] rotavirus infection in a Japanese infant. *Scand J Infect Dis.* 39 (11):1067-1070, 2007.
 41. Saitoh M, Kimura H, Kozawa K, Nishio O, Shoji A. Detection and phylogenetic analysis of norovirus in *Corbicula fluminea* in a freshwater river in Japan. *Microbiol Immunol.* 51(9):815-822, 2007.
 42. Shimada A, Taketani T, Kikuchi A, Hanada R, Arakawa H, Kimura H, Chen YY, Hayashi Y. AML1 mutation and FLT3-internal tandem duplication in leukemia transformed from Myelodysplastic syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 29 (9):666-667, 2007.
 43. Jha VC, Morita Y, Dhakal M, Besnet B, Sato T, Nagai A, Kozawa K, Kimura H. Isolation and genetic diversity of *Mycobacterium* spp. obtained from milking buffaloes and cows in Nepal. *J Vet Med Sci.* 69(8):819-825, 2007.
 44. Shimada A, Hayashi Y, Ogasawara M, Park M, Kato M, Minakami H, Kito T, Kojima S, Kawa-Ha K, Kimura H. Pro-inflammatory cytokinemia is frequently found in Down syndrome patients with hematological disorders. *Leuk Res.* 31(9):1207-1211, 2007.
 45. Boonmar S, Morita Y, Fujita M, Sangsuk L, Suthivarakom K, Padungtod P, Maruyama S, Kabeya H, Kato M, Kozawa K, Yamamoto S, Kimura H. Serotypes, antimicrobial susceptibility, and *gyrA* gene mutation of *Campylobacter jejuni* isolates from humans and chickens in Thailand. *Microbiol Immunol.* 51(5):531-537, 2007.
 46. Hansman GS, Oka T, Okamoto R, Nishida T, Toda S, Noda M, Sano D, Ueki Y, Imai T, Omura T, Nishio O, Kimura H, Takeda N. Detection of human sapovirus in shellfish from Japan. *Emerg Infect Dis.* 13(4):620-622, 2007.
 47. Iijima A, Sato K, Yano K, Tago H, Kato M, Kimura H, Furuta N. Particle size and composition distribution analysis of automotive brake abrasion dusts for the evaluation of antimony sources of airborne particulate matter. *Atmos Environ.* 41:4908-4919, 2007.
 48. Nishida T, Nishio O, Kato M, Chuma T, Kato H, Iwata H, Kimura H. Genotyping and quantitation of noroviruses in oysters from two distinct sea areas in Japan. *Microbiol Immunol.* 51(2):177-184, 2007.
 49. Kobayashi T, Kimura H, Okada Y, Inoue Y, Shinohara M, Kobayashi T, Morikawa A. Increased CD11b expression on polymorphonuclear leukocytes and cytokine profiles in patients with Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 148:112-118, 2007.
 50. Arai H, Morita Y, Izumi S, Katagiri T, Kimura H. Molecular typing by PCR-RFLP and PFGE of *Flavobacterium psychrophilum* isolates derived from Japanese fishes. *J Fish Dis.* 30:345-355, 2007.
 51. Nakamura T, Kimura H, Kato M, Kurashige S, Wakamatsu K. A sensitive and reliable quantitation method for mouse interleukin-12 p70 based on fluorometric sandwich ELISA (FS-ELISA). *Cell Biol Int.* 31(2):173-179, 2007.

52. Yamaguchi T, Suzuki M, Kimura H, Kato M. Role of protein kinase C in eosinophil functions. *Allergol Int.* 55(3):245-252, 2006.
53. Kimura H, Yoshizumi M, Iijima M, Tsukagoshi T, Nishimura T, Kato M, Morita Y, Tanaka R, Kozawa K, Fujita M, Kojima M, Minakami H. Tuberculosis-like peritonitis due to an atypical *Mycobacterium* infection in a Japanese woman. *Jpn J Infect Dis.* 59(3): 189-191, 2006.
54. Tago H, Mogi K, Kimura K, Kozawa K, Fujie K. Comparison of Fogwater Composition and Ozone Concentration Measured at Two Different Mountainous Sites by a Long-term Observation in Japan. *Water, Soil, and Air Pollution* 175:385-391, 2006.
55. Sekiguchi A, Nishina A, Kimura H, Fukumoto R, Kogami M, Ishihara H, Koketsu M. Bis-(2-amino-5-selenazoyl) ketone as a superoxide anion-scavenger. *Biol Pharm Bull.* 29(7):1404-1407, 2006.
56. Nishina A, Kimura H, Sekiguchi A, Fukumoto R, Nakajima S, Furukawa S. Lysophosphatidyl ethanolamine in *Grifola frondosa* as a neurotrophic activator via activation of MAP kinase. *J Lipid Res.* 47(7):1434-1443, 2006.
57. Saitoh M, Shinkawa N, Shimada S, Kato M, Shinohara M, Sadamasu K, Hasegawa M, Kozawa K, Nishio O, Kimura H. Sequence and phylogenetic analysis of envelope glycoprotein (*E1*) gene in rubella virus detected in Japan, 2004. *Microbiol Immunol.* 50(3):179-185, 2006.
58. Okazaki K, Nishida A, Kato M, Kozawa K, Uga N, Kimura H. Elevation of cytokine concentrations in asphyxiated neonates. *Biol Neonate.* 89(3):183-189, 2006.
59. Sekiguchi A, Nishina A, Kimura H, Fukumoto R, Kanoh K, Ishihara H, Koketsu M. Superoxide anion-scavenging effect of 2-amino-1,3-selenazoles. *Chem Pharm Bull.* 53(11):1439-1442, 2005.
60. Wada T, Toma T, Okamoto H, Kasahara Y, Koizumi S, Agematsu K, Kimura H, Shimada A, Hayashi Y, Kato M, Yachie Y. Oligoclonal expansion of T lymphocytes with multiple second-site mutations leads to Omenn syndrome in a patient with RAG1-deficient severe combined immunodeficiency. *Blood,* 106(6):2099-2101, 2005.
61. Ishioka T, Yoshizumi M, Izumi S, Suzuki K, Suzuki H, Kozawa K, Arai H, Nobusawa K, Morita Y, Kato M, Hoshino T, Iida T, Kimura H. Detection and sequence analysis of DNA polymerase and major envelope protein genes in koi herpesviruses derived from *Cyprinus carpio* in Gunma Prefecture, Japan. *Vet Microbiol.* 110:27-33, 2005.
62. Kato M, Yamaguchi T, Tachibana A, Suzuki A, Izumi T, Maruyama K, Hayashi Y, Kimura H. An atypical protein kinase C, PKC ζ , regulates human eosinophil effector functions. *Immunology* 116:193-202, 2005.
63. Tago H, Kimura H, Kozawa K, Fujie K. Formaldehyde concentration in ambient air in rural area in Japan. *Water, Air, and Soil Pollution,* 163, 269-280:2005.
64. Fujii T, Kato M, Tachibana A, Kimura H, Suzuki M, Morikawa A. Effector functions of human eosinophils and neutrophils depend on cellular adhesion, but less on $\alpha_M\beta_2$ expression in neutrophils. *Allergol Int.* 54: 289-297, 2005.
65. Kato M, Yamaguchi T, Tachibana A, Kimura H. Differential roles of an atypical protein kinase C, PKC ζ , on regulation of human eosinophil and neutrophil functions. *Int Arch Allergy Immunol.* 137:27-34, 2005.
66. Dhakal M, Shrestha RG, Jha VC, Dhakal PR, Sato T, Morita Y, Kozawa K, Kimura H. Heat treatment effects on *Mycobacterium* spp. isolated from ruminants in Nepal. *Vet Microbiol.* 106:303-304, 2005.
67. Takahashi H, Nishina A, Kimura H, Koketsu M, Ishihara H. Selenoureas and thioureas are useful superoxide radical scavengers in vitro. *Life Sci.* 76:2185-2192, 2005.
68. Takahashi H, Nishina A, Fukumoto R, Kimura H, Koketsu M, Ishihara H. Tertiary selenoamide compounds are useful superoxide radical scavengers in vitro. *Eur J Pharmacol Sci.* 24(4):291-295, 2005.
69. Arai H, Morita Y, Suzuki H, Kuge T, Nobusawa K, Arai N, Murata M, Nagai A, Kozawa K, Kimura H. Isolation and sequence analysis of *gyrase B* gene in *Flavobacterium psychrophilum* isolates from ayu (*Plecoglossus altivelis*) with cold-water disease in Gunma prefecture, Japan. *Kasesart Journal* 38:523-530, 2004.
70. Takahashi H, Nishina A, Kimura H, Koketsu M, Ishihara H. Selenocarbamates and thiocarbamates are useful superoxide anion scavengers in vitro. *Eur J Pharmacol Sci.* 23(3):207-211, 2004.
71. Kondo Y, Morita Y, Yamada A, Kimura H. A highly effective method for removing of water-suspended poliovirus using a positively-charged carbon felt electrode. *Microbiol Immunol.* 48(8):599-605, 2004.
72. Morita Y, Maruyama S, Kabeya H, Boonmar S, Nimsupan B, Nagai A, Kozawa K, Nakajima T, Kimura H. Isolation and Phylogenetic analysis of *Arcobacters* in ground chicken meat and environmental water in Japan and Thailand. *Microbiol Immunol.* 48(7):527-533, 2004.
73. Kato M, Kita H, Tachibana A, Tsuchida Y, Kimura H. Dual signaling and effector pathways mediate human eosinophil activation by platelet-activating factor. *Int Arch Allergy Immunol.* 134:37-43, 2004.
74. Morita Y, Maruyama S, Kabeya H, Nagai A, Kozawa K, Kato M, Katsube Y, Kimura H. Sequence and phylogenetic analysis of *dnaJ* gene

- in *Mycobacterium avium* complex. J Med Microbiol. 53:813-817, 2004.
75. Jha VC, Dhakal M, Pun MB, Jha VK, Aryal T, Dhakal PR, Manandhar S, Sato T, Ide S, Morita Y, Kozawa K, Kimura H. Buffalo rabies in Nepal. Vet Rec. 154(17), 540, 2004.
 76. Pun MB, Prasai TP, Dhakal M, Jha VK, Shrestha KB, Jha VC, Sato T, Morita Y, Kozawa K, Kimura H. Single intradermal tuberculin tests of milking buffaloes and cows in Nepal. Vet Rec. 154(4):124, 2004.
 77. Okada Y, Minakami H, Tomomasa T, Kato M, Inoue Y, Kozawa K, Kimura H, Morikawa A. Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease. J Infect. 48(2):199-205, 2004.
 78. Shimada A, Maruyama K, Shitara T, Kato M, Cho K, Kobayashi T, Fujii T, Tsuchida Y, Nishida A, Hayashi Y, Minakami H, Kozawa K, Kimura H. Pro-inflammatory Cytokinemias Associated with Transient Myeloproliferative Disorder in Down Syndrome. Biol Neonate. 85(3):167-172, 2004.
 79. Shimada A, Xu G, Toki T, Kimura H, Hayashi Y, Ito E. The same *GATA1* mutation in identical twin female with Down syndrome associates with transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukemia. Blood 103(1):366, 2004.
 80. Kimura H, Kato K, Ikeda M, Nagai A, Okada Y, Naito S, Oshima S, Taniguchi K, Kozawa K, Morikawa A. Sulfonated human immunoglobulin enhances CD16-linked CD11b expression on human polymorphonuclear leukocytes. Cell Biol Int. 27(11):913-919, 2003.
 81. Nishida T, Kimura H, Saitoh M, Shinohara M, Kato M, Fukuda S, Munemura T, Mikami T, Kawamoto A, Akiyama M, Kato Y, Nishi K, Kozawa K, Nishio O. Detection, quantitation, and phylogenetic analysis of noroviruses in Japanese oysters. Appl Environ Microbiol. 69(10):5782-5786, 2003.
 82. Morita Y, Kimura H, Kabeya H, Kozawa K, Nagai A, Maruyama S. Prevalence of atypical mycobacteriosis in slaughtered swine and characteristics of isolates in Gunma prefecture, Japan. Vet Rec. 153 (7): 220, 2003.
 83. Kimura H, Saitoh M, Miyakubo H, Yoshida H, Kato K, Nagai A, Kozawa K. Keratoconjunctivitis caused by echovirus type 13 in Japanese children. Pediatr Infect Dis J. 22(8):758-759, 2003.
 84. Suzuki M, Kato K, Kimura H, Fujii T, Morikawa A. Inhibition of human eosinophil activation by a cysteinyl leukotriene receptor antagonist (Pranlukast; ONO-1078). J Asthma 40(4):395-404, 2003.
 85. Takizawa T, Kato M, Suzuki M, Tachibana A, Motegi Y, Fujii T, Kimura H, Arakawa H, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Distinct isoforms of protein kinase C are involved in human eosinophil functions induced by platelet-activating factor. Int Arch Allergy Immunol. 131:115-119, 2003.
 86. Morita Y, Kimura H, Nagata M, Tsuchiya H, Kato M, Kozawa K, Maruyama S. Cutaneous infection in a Japanese cat caused by *Mycobacterium avium* complex serovar 6. Vet Rec. 152 (4):120, 2003.
 87. Kato M, Minakami H, Kuroiwa M, Kobayashi Y, Oshima S, Kozawa K, Morikawa A, Kimura H. Superoxide radicals generation and Mn- and Cu-Zn superoxide dismutases activities and in human leukemia cells. Hematol Oncol. 21:11-16, 2003.
 88. Munemura T, Saikusa M, Kawakami C, Shimizu H, Oseto M, Hagiwara A, Kimura H, Miyamura T. Genetic diversity of enterovirus 71 isolated from cases of hand, foot and mouth disease in Yokohama City from 1982 to 2000. Arch Virol. 148 (2):253-263, 2003.
 89. Kato M, Kimura H, Motegi Y, Tachibana A, Minakami H, Morikawa A, Kita H. Platelet-Activating Factor Activates Two Distinct Signaling and Effector Pathways in Human Eosinophils. J Immunol. 169 (9):5252-5259, 2002.
 90. Morita Y, Kimura H, Minakami H, Saitoh M, Kato M, Nagai A, Kozawa K. Acid-fast bacteria in gastric contents in a neonate. Pediatr Infect Dis J. 21(10):987-988, 2002.
 91. Tachibana A, Kato M, Kimura H, Fujii T, Suzuki M, Morikawa A. Inhibition of fenoterol against human eosinophil functions through β_2 -adrenoceptor -independent pathway. Clin Exp Immunol. 130(3):415-423, 2002.
 92. Takizawa T, Kato M, Kimura H, Tachibana A, Fujii T, Suzuki M, Tokuyama K, Morikawa A. Inhibition of protein kinase A and C exhibits dual modes of responses in human eosinophils stimulated by platelet-activating factor. J Allergy Clin Immunol. 110:241-248, 2002.
 93. Fujii T, Kato M, Kimura H, Tachibana A, Suzuki M, Nako Y, Morikawa A. Cellular adhesion is required for effector functions of human eosinophils via G-protein coupled receptors. Ann Allergy Asthma Immunol. 89(1):90-98, 2002.
 94. Zafar Nazir Mirza, Kato M, Kimura H, Tachibana A, Fujii T, Suzuki M, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Fenoterol inhibits superoxide anion generation by human polymorphonuclear leukocytes via β_2 -adrenoceptor-dependent and -independent mechanisms. Ann Allergy Asthma Immunol. 88(5):494-500, 2002.
 95. Kato M, Tokuyama K, Minakami M, Nagai A, Okada Y, Kozawa K, Goto H, Morikawa A, Kimura H. Increased superoxide radicals generation from alveolar macrophage in immature guinea-pigs. Cell Biol Int. 26(9):829-832, 2002.
 96. Tachibana A, Kimura H, Kato M, Nako Y, Kozawa K, Morikawa A. Respiratory syncytial virus enhances expression of CD11b molecules