

感染症に関する国際情報収集

大西 真 国立感染症研究所細菌第一部 部長

1. 感染症に関する国際情報収集の概要

感染症に関する各種の国際情報の収集を行った。情報収集の方法は、海外の研究所を訪問しヒヤリングを行うことで海外諸国の情報を収集した。

2. 情報収集の概要

(1) ベトナムにおける腸管感染症ならびに薬剤耐性菌の動向に関する情報収集

訪問日：

平成23年8月6日～8月9日

場所：

ベトナム社会主義共和国 ハノイ市

- ・国立衛生疫学研究所 (NIHE)
- ・国際協力機構 (JICA) 現地事務所

昨年度と同様、NIHE、JICA、長崎大学、WHO 現地事務所 (WPRO, Vietnam) 4 機関の関係者と話し合いを行なう機会があり、ベトナムにおける細菌性腸管感染症の状況把握を連携して行う上で、重要な訪問となった。今年度はあらたに、呼吸器感染症、髄膜炎に関連した連携を模索することとなった。

1) NIHE

副所長 Dr. Dang Duc Anh 細菌感染症分野における情報交換を行なっていくことを確認した。また、具体的な内容に関して新たに着任した 細菌部部長(代行)Dr. Phan Le Thanh Huong と情報交換を行い、肺炎球菌ワクチン導入に向けたサーベイランスの現状、軍関連施設での髄膜炎菌集団

事例についての情報とその細菌学的解析における現状について情報提供を受けた。レジオネラ属菌の性状解析に関しても共同研究に発展させることが可能か検討した。

昨年度より実施している 2007 年以降ベトナムでアウトブレイクに関する共同研究に関して、Dr. Nguyen Binh Minh と討論を行なった。コレラ菌の分子タイピングに基づいたレトロスペクティブな解析結果に関して検討を行った。また、地方の試験機関 (Hai Phong 市) を視察し、実験室の設備等を実地見学した。

世界的に問題となっているカルバペネム耐性菌 (NDM-1 産生腸内細菌) の性状解析、髄膜炎菌の性状解析に関して進捗状況について検討を行い、論文原稿の作成と投稿について話し合った。当該論文は *Journal of Clinical Microbiology* 誌に投稿し受理された。

2) JICA 事務所

Chief Advisor である米山先生とベトナムにおける感染症の状況と、周辺諸国との関係、メコン川周辺地域の感染症対策におけるベトナム NIHE の立場等について主に情報交換を行った。ベトナムのパスツール研究所 (ホーチミンおよびニャチャン) との連携を視野に入れて今後のラボラトリーネットワーク構築を目指すことも、一つの課題であることを認識した。

JICA プログラムを通した NIHE との連携として、2012 年にコレラ菌の取り扱い技術講習会、ペスト菌の実験室診断に関する

講習会を執り行い、ラボラトリネットワーク構築を目指した活動を行った。

3) WPRO ベトナム事務所

Dr. Toda 氏と面会し、ベトナムにおける肺炎球菌感染症サーベイランスの現状と今後の対応策に関して意見交換を行なった。

4) 長崎大学ベトナムプロジェクト拠点

昨年に引き続き山城教授と面会し、お互いの NIHE における活動状況の紹介を行なった。長崎大学ベトナムプロジェクト拠点と国立感染症研究所 細菌第一部との直接的な相互理解に基づいた円滑に活動するための方策について検討した。

(2) ラオスにおける腸管感染症の動向に関する情報収集

訪問日：平成 24 年 6 月 10 日～6 月 15 日

場所：

ラオス人民共和国、ビエンチャン

ラオス国立検査疫学センター (NCLE)

平成 20 年より、細菌第一部では、Asia Pacific Strategy for Emerging Diseases (APSED)における実験室診断機能向上計画の一環として、ラオス人民共和国、国立検査疫学センター(NCLE)細菌部門の支援を行ってきた。その内容は、細菌性下痢症の実験室診断能力の向上であり、具体的には、SOP の作成、血清型別法の指導、PCR 法を用いた病原型別法の指導、カンピロバクターの検査法の導入であった。また、首都ビエンチャン近辺の 5 つの病院と NCLE とのネットワーク構築し、臨床検体の体系的な収集とその解析の支援を行ってきた。

今回は、一連の活動の状況をレビュー、指導することを目的に現地を訪問した。

前回の訪問（平成 23 年 9 月）以降十か月間の実験室記録書および現地活動内容のレビューから、菌の同定、PCR 等、個々の技術は確実に習得されている印象であった。特に、昨年 9 月以降、下痢病原体の存在を示す PCR 陽性率が高い値で安定しており検査体制の進歩が確認された。

NCLE および WPRO に対して今回の活動報告を行い、今後のラオスにおける病原細菌に関する実験室診断の強化方針を討論した。

ラオス NCLE のラボ機能の改善に伴い、NCLE に対する周辺諸国からの技術支援の動きが出てきている。ベトナム、タイとの協調的な活動が機能的に行なわれることが重要である。確実な実験室診断に基づいた感染症情報を取得するためにも、細菌第一部としてこれらの活動に積極的かつ協調的に関与することが重要である。

加えて、本年度は 10 月 23 日～25 日に大阪大学のタイ拠点（RCC-ERI 研究センター：Japan-Thailand Research Collaboration Center for Emerging and Re-emerging Infections）を訪問し、セミナーを行うとともに活動状況について説明を受けた。

メコン川流域諸国における腸管感染症をはじめとする細菌感染症の情報をいち早く取得するために、今後も人的ネットワークの構築と維持が必要である。メコン川流域諸国の経済活動の活発化とともに、国内企業の本地域への進出が拡大してきている。今後も更に感染症の情報収集を行なっていくことが重要である。

平成25年度厚生労働科学研究公募研究事業の概要等（抜粋）

＜事業概要＞

近年、新たにその存在が発見された感染症（新興感染症）や既に制圧したかに見えながら再び猛威を振るう可能性のある感染症（再興感染症）が世界的に注目されている。これらの感染症は、その病原体、感染源、感染経路、感染力、発症機序についてさらに解明すべき点が多くまた変化も見られるため、発生の早期探知や適切な診断法、治療法等の開発等に常に取り組む必要がある。

中でも、新型インフルエンザについては、従来からその発生が大いに懸念されている高病原性鳥インフルエンザ H5N1 から新たな新型インフルエンザが発生・流行した場合の対応等、蓋然性は低いことから、引き続き研究の推進が必要である。

本事業は、新型インフルエンザ等、今後、国内で発生が危惧される感染症、近い将来克服されると考えられていたが再興のみられる感染症や、国内での発生は少ないが国外から持ち込まれる可能性のある感染症、結核、腸管出血性大腸菌感染症、性感染症など、国民の健康に大きな影響を与える感染症等に対し、①その病原体、感染源、感染経路、感染力、発症機序に関する研究、②迅速な診断法や予防法・治療法等の研究開発、③これら研究開発を推進するための基盤的研究、感染症に関する医療体制の確保、適切な情報提供や院内感染防止などの政策課題に関する研究等、幅広く国内外の感染症に関する研究を推進させることにより、これら感染症から国民の健康を守るために必要な研究成果を得ることを目指す。

＜新規課題採択方針＞

新型インフルエンザ等新興・再興感染症について、国内への流入・まん延の防止、発生時の適切な対応のため必要な予防法、診断法、治療法の開発や、これらの開発に結びつく病態・感染機序の解明に関する研究、適切な行政対応の実施の基礎となる感染リスク評価・国内外の関係機関との連携協力の推進、国民への情報提供等に資する研究であること（ただし、肝炎、HIVに関する研究を除く）。新型インフルエンザに関しては、重症患者が多数発生することが考えられるため、その病態の把握と適切な治療法の開発や、検査・診断ならびにサーベイランスの改良に関する研究であること。また、国内で発生していない動物由来感染症について、国内に侵入した場合の診断・迅速検査法の確立等、体制整備に資する研究のほか、海外で発生している一類感染症や麻しん風しんの排除に係る研究、今なお患者数の多い結核に関する研究を募集対象とする。

研究費の規模：1課題、1年当たりの研究費 10,000 ～ 50,000 千円程度

※ただし、「若手育成型」については、2,000 ～ 5,000 千円程度

研究期間：1～3年

新規採択予定課題数：合計16課題程度、うち「若手育成型」については合計2課題程度

※各研究課題について原則として1課題を採択するが、採択を行わない又は複数の採択をすることがある。

若手育成型の応募対象：

平成25年4月1日現在で満39歳以下の者（昭和48年4月2日以降に生まれた者）

※新規採択時にのみ本条件を適用する。

※満年齢の算定は誕生日の前日に1歳加算する方法とする。

※産前・産後休業及び育児休業を取った者は、その日数を応募資格の制限日に加算することができる。

<公募研究課題>

【一般公募型】 16 課題

[1] 新型インフルエンザへの対応に関する研究分野(3課題)

今後発生が危惧される新型インフルエンザ等に適切に対応し、その感染拡大を可能な限り抑制し、健康被害及び社会・経済への影響を最小限にとどめるために必要な予防、公衆衛生対応、診断、治療に関する研究。

① 新型インフルエンザ発生時の医療提供体制及びワクチンの集団的接種体制に関する研究(25180101)

平成 24 年 5 月に公布された「新型インフルエンザ等対策特別措置法」を踏まえ、新型インフルエンザ発生時に必要な医療機関の診療継続計画や臨時の医療施設の設置計画及び規模の異なる市町村で円滑にパンデミックワクチンの集団的接種を行うために必要な具体的計画の策定に資する研究を募集対象とする。なお、国外での先行事例を収集分析し、我が国での手順書等の策定に寄与しうる研究を優先する。

② インフルエンザワクチン製造種株及び品質管理手法の開発に関する研究(25180201)

緊急時に、有効なインフルエンザワクチンを安定的に供給するため、変異ウイルスに対しても対応出来るようにするためのウイルス抗原-ヒト抗体の反応を解明するとともに、高増殖性を示し総蛋白収量が高い安定性のあるワクチン製造種株の開発法及びそれらを適切に品質管理するための手法の開発に資する研究であり、かつ異なる免疫賦与が必要とされる季節性及びパンデミックインフルエンザワクチンを適切に品質管理するための試験方法の開発及び指標の確立に資する研究を募集対象とする。

③ 新型インフルエンザ対策における診断検査およびサーベイランスに関する研究(25180301)

新型インフルエンザ対策を有効に実施するためには、ウイルス検査及びサーベイランスの精度を高いレベルで維持することが重要であることから、これらに関する技術開発及び地方衛生研究所や検疫所等の各検査機関で運用可能な標準的手順書の作成等を介した全国的な協力体制の構築に資する研究を募集対象とする。

[2] 感染症の新たな脅威への対応及び感染症対策の再構築に関する研究分野(8課題)

これまでわが国においては大きな問題とはなっていなかった感染症の海外からの流入や、生活様式や生活環境の変化、人口構造の変化等の社会的、宿主的な要因の変化により対策の見直しや新たな対応が必要となる感染症について、その状況や要因を把握し、今後の適切な対応につなげるための実態把握、病態解明、診断、治療に関する研究、及びその対応のあり方に関する研究等、これまでの感染症対策の一層の推進及び必要に応じた再構築を行うための研究。

① 医療機関における感染制御に関する研究(25180401)

医療機関内で問題となる多剤耐性菌、インフルエンザ、クロストリジウムディフィシル等の各種微生物に対する感染対策及び地域における感染対策ネットワークの構築に資する研究を募集対象とする。

② 一類感染症や新興感染症等の発生に対する事前準備及び緊急対応に関する研究(25180501)

開発等に伴うヒトと宿主動物やベクターとの接触機会の増加等を背景に、防疫上緊急対応を要する一類感染症やヘニパウイルス感染症等の再興感染症発生の危険性が増加する可能性があり、これらの診断法・予防法の開発や疫学的知見の蓄積、事前対応型対策の立案に資する研究を募集対象とする。

③ 広範囲年齢層を標的とした結核制御のための発症機構の解明と新規予防法及び新薬の開発に関する研究(25180601)

近年、多剤耐性結核菌の制御や高齢層・青壮年層での結核集団発症の増加が問題となっており、各年齢層の生体防御反応の特殊性に対応して細胞性免疫を賦活化できるワクチンの開発や新しい抗結核薬の開発等これらの課題への対策に資する研究を募集対象とする。

④ 真菌感染症の病態解明及び検査・治療法の確立とサーベイランスに関する研究(25180701)

免疫抑制療法の普及等に伴う接合菌等による深在性真菌症(内臓真菌症)や輸入真菌症等に対応するため、真菌の診断・治療にかかるガイドラインを作成するとともに、その発生動向やサーベイランスシステムを構築する研究を募集対象とする。

⑤ 近隣地域からの侵入が危惧されるわが国にない感染症の発生予防に関する研究(25180801)

国内での発生は見られないが、ロシア、中国等の近隣地域で流行しており、ヒトに重篤な症状を引き起こす感染症について情報収集を行い、海外での発生状況や発生機序に関する知見を整理するとともに、診断・検査法の確立等国内侵入・まん延を未然に防ぐための体制の整備に資する研究を募集対象とする。

⑥ 動物由来感染症の対応に関する研究(25180901)

SARS や黄熱、デング熱等動物由来の再興感染症について、疫学的知見を集積し、人への感染リスクの評価を実施するとともに、国内に侵入した場合の診断・迅速検査法、疫学調査ならびに封じ込めの為の手法を開発する等緊急時の対応に資する研究を募集対象とする。

⑦ 小児の臓器移植前後におけるワクチン接種の安全性・有効性に関する研究(25181001)

臓器移植前後のワクチン接種の安全性・有効性に関して確立したエビデンスを集積するため、抗体価、対象疾病への罹患率、細胞性免疫機能等を踏まえてデータを収集し、ワクチンスケジュールの見直し等を支援する研究を募集対象とする。

⑧ 麻疹並びに風疹の排除の達成・維持に関する研究(25181101)

麻疹及び風疹に対しては、有効性が高く安全なワクチンがあり、これらを排除することが国際的にも重要な目標となっている。2012年までにわが国では、麻疹の排除に大きく近づいたと考えられるが、一方で麻疹輸入例の増加、診断の困難な麻疹症例の増加、一部の世代における風疹の発生の増加等が生じており、これらの課題に対応して麻疹及び風疹の排除を達成し、その状態を維持することにつながる研究を募集対象とする。

[3] 国際的な感染症ネットワークを活用した対策に関する研究分野(2課題)

国際的な感染症の発生状況の把握や他国との連携は我が国で迅速かつ適切な感染症対策を実施する上で必要不可欠である。また、アジアを含む周辺諸国における発生動向の正確な把握や当該国におけるコントロールは、我が国における新たな感染症から国民を守る重要な対策となる。アジア諸国を中心とした感染症の状況の把握、相手国の感染症対応能力の向上及び研究ネットワークの構築により我が国の感染症対策を効果的な実施するための研究。

① 高病原性鳥インフルエンザの診断・治療に関する国際連携研究(25181201)

高病原性鳥インフルエンザウイルスがヒトに感染した際の病態やウイルスの病原性の変化等に関する知見は、未だ十分に得られていないことから、これらが引き続き発生しているアジア諸国の医療機関、研究機関と協力・連携し、病態を把握するとともに適切な診断・治療方法を開発する臨床的な研究を募集対象とする。

② 不活化ポリオワクチンの有効性・安全性の検証及び国内外で進められている新規腸管ウイルスワクチン開発に関する研究(25181301)

2012年に複数の不活化ポリオワクチンが導入されたことに伴い、Sabin株由来ワクチンの品質管理に関して国内外の調査や互換性、有効性、集団免疫の動向等について評価を実施するとともに、現在アジアを中心に開発が進められている、手足口病ワクチンをはじめとした新規腸管ウイルス感染症ワクチン開発のための研究基盤の整備に資する研究を募集対象とする。

【4】 感染症対策にかかる基盤整備に関する研究分野(3課題)

多岐にわたる感染症の予防、診断、治療等に関する研究の推進につながる基盤技術の研究、幅広い感染症に対する効果的な対応につながる応用技術の研究等、幅広く感染症対策全般の推進につながる基盤整備となりうる研究。

① 感染症に関するリスクコミュニケーションに関する研究(25181401)

新型インフルエンザ対策をはじめとする感染症対応においては、平常時からの国民一人一人への継続的な啓発活動に加え、発生時には迅速で正確な情報提供が重要であることから、適切かつ効果的な情報提供の手段、内容、理解促進について、具体的な手順書等を作成する研究を募集対象とする。

② 培養細胞感染系の確立されていないウイルスの実験技術の開発、診断、予防に関する研究(25181501)

ノロウイルス、ロタウイルス等の培養細胞感染系が確立されていないウイルスでは、診断技術やワクチンの開発においてウイルス様中空粒子(VLP)の利用が有効であり、VLPを用いた感染状況の把握、疾患との関連性、病原性発現メカニズムの解析並びにワクチン等の感染予防薬の開発に資する研究を募集対象とする。

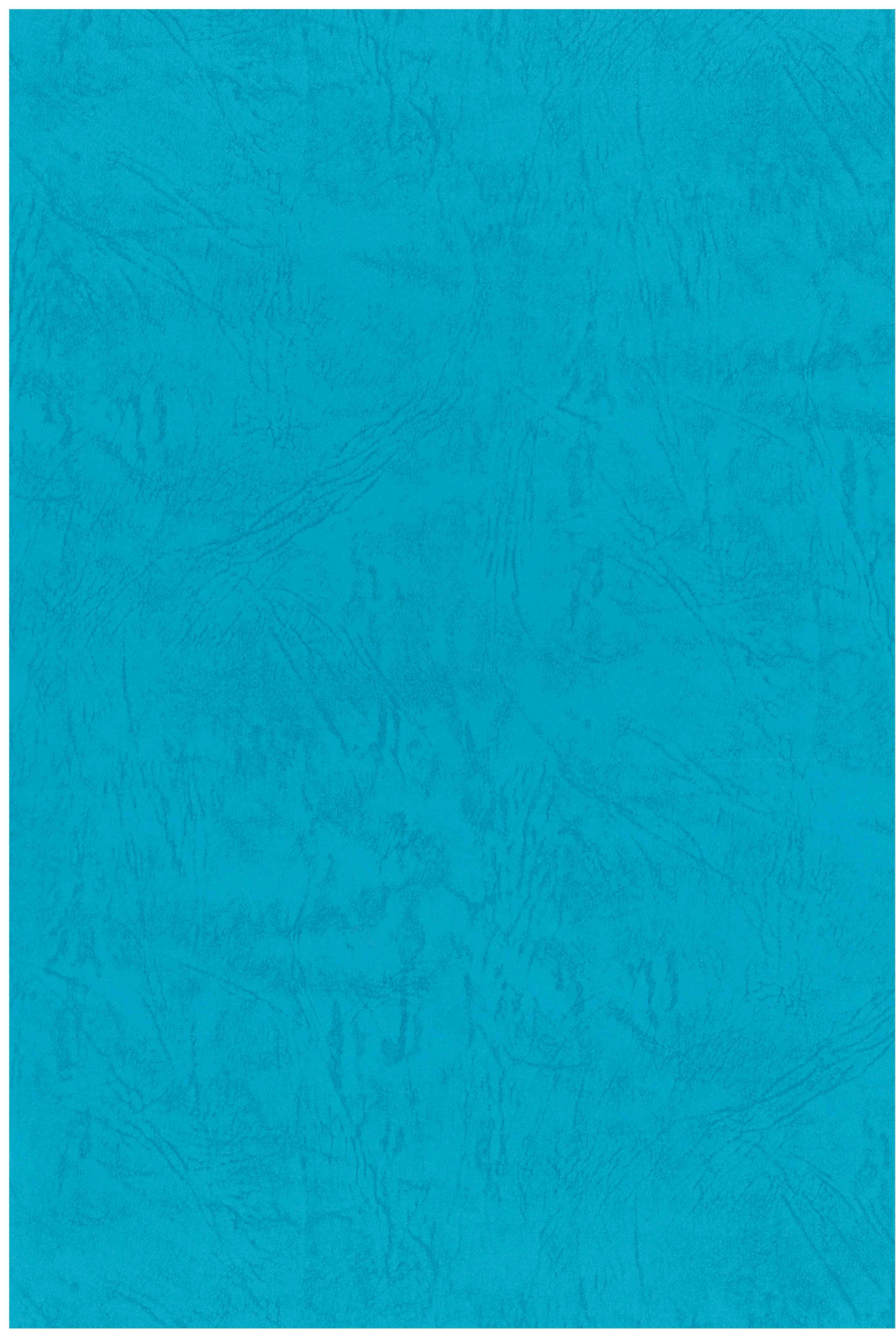
③ 迅速・網羅的病原体ゲノム解析法を基盤とした感染症対策ネットワーク構築に関する研究(25181601)

未知の病原体やバイオテロ等によるアウトブレイクが発生した際に、我が国における感染症対策セーフティネットとして機能し、不明感染症を迅速に究明して包括的に感染症対策を行うための迅速・網羅的病原体ゲノム解析法を基盤とした感染症対策ネットワークシステムを構築する研究を募集対象とする。

【若手育成型】1課題

新興・再興感染症の研究分野において若手の研究者が感染症対策に関する研究の推進を図る研究(25181701)

課題の採択に当たっては、前記の新規課題採択方針を踏まえ、将来の感染症対策に資する研究を採択する。感染症分野における疫学研究や社会医学的研究についても積極的に採択する。



201225045A (別添) (CD-R 1枚有り)

厚生労働科学研究費補助金

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

新興・再興感染症研究事業の総合的推進に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書 (別添)

平成24年度厚生労働科学研究費補助金

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

研究成果の概要

研究代表者 宮川 昭二

平成25(2013)年3月

平成 24 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 研究成果概要

目次

(1年目)		開始 年度	終了 年度	頁
木戸 博	重症のインフルエンザによる肺炎・脳症の診断・治療に関する研究：新規診断・治療に関する提案と検証	24	26	… 1
森島 恒雄	重症のインフルエンザによる肺炎・脳症の病態解析・診断・治療に関する研究	24	26	… 10
大石 和徳	ワクチンにより予防可能な疾患に対する予防接種の科学的根拠の確立及び対策の向上に関する研究	24	26	… 16
荒川 創一	性感染症に関する特定感染症予防指針に基づく対策の推進に関する研究	24	26	… 22
寺嶋 淳	病原体解析手法の高度化による効率的な食品由来感染症探知システムの構築に関する研究	24	26	… 31
吉川 泰弘	動物由来感染症に対するリスク管理手法に関する研究	24	26	… 36
澤邊 京子 (H24.4 小林睦生 より代変)	感染症を媒介する節足動物の分布・生息域の変化、感染リスクの把握に関する研究	24	26	… 41
安藤 秀二	ダニ媒介性細菌感染症の診断・治療体制構築とその基盤となる技術・情報の体系化に関する研究	24	26	… 48
向井 徹	ハンセン病の予防法及び診断・治療法の開発・普及に関する研究	24	26	… 57
柴山 恵吾	新たな薬剤耐性菌の耐性機構の解明及び薬剤耐性菌のサーベイランスに関する研究	24	26	… 62
加藤 誠也	結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究	24	26	… 75
大西 真	重症の腸管出血性大腸菌感染症の病原性因子及び診療の標準化に関する研究	24	26	… 85
西條 政幸	病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究	24	26	… 92
谷口 清州	自然災害時を含めた感染症サーベイランスの強化・向上に関する研究	24	26	… 108
田辺 公一	侵襲性真菌症例から分離された原因真菌の分子疫学解析と疫学データベース化を用いた院内感染対策の研究	24	26	… 115
谷 英樹	水疱性口内炎ウイルスを用いたアレナウイルスワクチン開発に関する基盤研究	24	26	… 120
森田 英嗣	エンベロープウイルス粒子形成の分子基盤の解明と創薬に向けた研究開発	24	26	… 126
上野 孝治	HTLV-1 感染モデルを用いた抗 HTLV-1 薬の探索および作用機序の解析	24	26	… 133
水上 拓郎	抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリンによる HTLV-1 の革新的感染予防モデルの開発とその有効性の検討	24	26	… 138
(2年目)				
石川 信克	地域における効果的な結核対策の強化に関する研究	23	25	… 145
岡田 全司	海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究	23	25	… 154
押谷 仁	新型インフルエンザ発生時の公衆衛生対策の再構築に関する研究	23	25	… 168
影山 努	感染症の予防、診断・治療又は医療水準の向上のための臨床的研究	23	25	… 179
片山 和彦	網羅的ロタウイルス分子疫学基盤構築とワクチン評価	23	25	… 192
加藤 康幸	我が国における一類感染症の患者発生時に備えた診断・治療・予防等の臨床的対応及び積極的疫学調査に関する研究	23	25	… 209
倉根 一郎	バイオテロに使用される可能性のある病原体等の新規検出法と標準化に関する研究	23	25	… 219
小林 和夫	潜在性抗酸菌感染症の病態機構の解明及び診断・治療・予防に関する研究	23	25	… 226

杉山 和良	国際的なバイオリスク管理の基準に基づく病原体取扱いと管理のモデル総合システムの構築と検証に関する研究	23	25	…	237
高崎 智彦	我が国への侵入が危惧される蚊媒介性ウイルス感染症に対する総合的対策の確立に関する研究	23	25	…	245
田代 真人	高病原性の新型インフルエンザ発生に対する事前準備及び、緊急対応に関する研究	23	25	…	258
多屋 馨子	予防接種後副反応サーベイランスの効果的な運用とその行政的な活用のあり方に関する研究	23	25	…	275
永田 恭介	インフルエンザウイルス複製に関与する宿主因子とウイルス因子のインターフェースを標的とした新規抗ウイルス薬探索の基盤研究	23	25	…	290
野崎 智義	顧みられない寄生虫病の効果的監視法の確立と感染機構の解明に関する研究	23	25	…	302
長谷川秀樹	経鼻インフルエンザワクチン等粘膜ワクチンの有効性に関する研究	23	25	…	310
浜口 功	HTLV-1 感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究	23	25	…	319
廣田 良夫	予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等に関する分析疫学研究	23	25	…	329
宮崎 義継	地域流行型真菌症の疫学調査、診断・治療法の開発に関する研究	23	25	…	337
増崎 英明	25 年間継続した妊婦の HTLV-I 抗体検査から得られた母子感染予防効果の検証および高精度スクリーニングシステム開発	23	25	…	365
田中 勇悦	HTLV-I 感染拡大を阻止するワクチンならびに抗体医薬等の開発基盤の確立	23	25	…	387
駒野 淳	プロウイルスゲノム破壊による革新的 HTLV-1 関連疾患発症遅延法の開発	23	25	…	397
長谷川秀樹	HTLV-I 感染予防ワクチンの開発に関する研究	23	25	…	407
渡利 彰浩	パリエル板指向性分子を利用した経口ワクチンの開発	23	25	…	420
富澤 一郎	新興・再興感染症研究事業の総合的推進に関する研究	23	25	…	429
倉根 一郎	アジアの感染症担当研究機関とのラボラトリーネットワークの促進と共同研究体制の強化に関する研究	23	25	…	433
田代 真人	細胞培養インフルエンザワクチンの実用化および流行予測とワクチン株選定に関する研究	23	25	…	438
(3 年目)					
信澤 枝里	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	22	24	…	447
小林 信之	新型インフルエンザ H1N1 の病態把握と重症化の要因の解明に関する研究	22	24	…	458
切替 照雄	新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究	22	24	…	469
石井 健	インフルエンザワクチンの有効性と安全性の向上のための理論基盤構築	22	24	…	480
小田切孝人	地方自治体との連携による新型インフルエンザおよび高病原性インフルエンザ変異株、薬剤耐性株等の早期検出、検査診断系の改良および流行把握に関する研究	22	24	…	490
森川 茂	現在、国内で分離・同定できないウイルス性出血熱等の診断等の対応方法に関する研究	22	24	…	500
牧野 正彦	結核等抗酸菌感染症における生体防御及び抗菌制御を介した治療予防法の開発戦略	22	24	…	511
河野 茂	真菌感染症の病態解明に基づく検査・治療法の確立と国内診断・治療ネットワークの構築に関する研究	22	24	…	523
荻和 宏明	海外からの侵入が危惧される野生鳥獣媒介性感染症の疫学、診断・予防法等に関する研究	22	24	…	531
山田 章雄	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	22	24	…	543
木村 博一	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	22	24	…	552
竹田 誠	早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究	22	24	…	577

生方 公子	重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析、その診断・治療に関する研究	22	24	…	595
河内 正治	高病原性鳥インフルエンザの診断・治療に関する国際連携研究	22	24	…	605
清水 博之	エンテロウイルス感染症制御のための診断・予防治療に関する国際連携研究	22	24	…	616
丸井 英二	情報弱者等への配慮を含めた感染症に対する適切な情報提供・リスクコミュニケーションに関する研究	22	24	…	627
鈴木 哲朗	培養細胞感染系の確立されていない病原体の実験技術の開発と予防診断法に関する研究	22	24	…	635
齋藤 昭彦	小児臓器移植前後におけるワクチン接種の安全性と有効性に関する研究	22	24	…	646
黒田 誠	抗菌剤治療により寛解する難治性炎症性腸疾患患者の網羅的細菌叢解析と病因・増悪因子細菌群の解明	22	24	…	655
堀田 明豊	野兔病菌亜種間の病原性相異および動物種間の野兔病感受性の相異に関する研究	23	24	…	667
板村 繁之	新型インフルエンザワクチン製造株開発と品質管理及びワクチン使用戦略に関する研究	22	24	…	677
三浦 宜彦	インフルエンザワクチン需要予測に関する研究	22	24	…	686
庵原 俊昭	新しく開発された Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV 等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究	22	24	…	692
庵原 俊昭	沈降インフルエンザワクチン H5N1 を用いたパンデミック対応(異種株連続接種によるパンデミック想定株を含む幅広い交叉免疫性の獲得、1 回接種による基礎免疫誘導効果) の研究	23	24	…	701

1 年目研究課題

平成 24 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：重症のインフルエンザによる肺炎・脳症の診断・治療に関する研究：新規診断・治療に関する提案と検証

課題番号：H24-新興-一般-001

予定期間：H24 年度から H26 年度まで

研究代表者：木戸 博

所属研究機関：国立大学法人徳島大学

所属部局：疾患酵素学研究センター

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：1 年目 31,778,000 円

I. 研究の意義

- (1)インフルエンザ重症化機序解明が強く望まれている。ハイリスク患者の理論的根拠を示す必要がある。
- (2)重症化に先立つ体内産生 SOS シグナルを把握する必要がある。SOS シグナルを Flu Alarmin と総称して、Alarmin の同定、その根拠、個々の Alarmin の重み付けを実施する。
- (3)現状の治療法は抗インフルエンザ薬、抗炎症剤等の感染初期治療薬のみで、体内代謝の破綻を伴う感染後期重症化治療薬とハイリスク者の予防薬がない。重症化治療薬と予防薬を提案する。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1)死に至る重症化は、血管内皮細胞機能異常による透過性亢進と多臓器不全を伴う。重症化に伴う血管透過性亢進機序を明らかにすることで、治療のターゲット分子を明らかにできる。
- (2)重症化に先立つ SOS シグナル、Flu Alarmin を同定して意義と重み付けを実施し、早期発見と早期治療を実現が可能となる。
- (3)抗インフルエンザ薬、抗炎症剤との組み合わせが可能な感染後期重症化治療薬、ハイリスク者への予防薬を提案する。

III. 1 年間の研究成果

・研究代表者(木戸博)

- (1)致死性重症化はインフルエンザーサイトカインープロテアーゼ(Trypsin)サイクルで、血管内皮細胞障害が現れることを病原性の強い PR8 株で証明したが、異なる病原性のウイルス株でも程度の異なる障害を証明した。また Trypsin 以外に MMP-9 も重症化の重要因子であることを明らかにした。
- (2) Flu Alarmin の同定：感染初期の炎症性サイトカイン、好中球ケモカイン、IL-33、Pyruvate Dehydrogenase(PDH)活性低下、感染中期の血中 Trypsin、MMP-9、Lactate/ATP 比、Acylcarnitine、好中球比の増加が同定された。
- (3)重症化の治療薬と予防薬の提案：重症化に先立つ PDH 活性低下、これを導く PDH Kinase (PDK) 4 の増加が糖代謝破綻を導くことを見出し、PDK4 阻害剤の糖代謝改善効果とエネルギー代謝回線効果を証明した。糖代謝破綻に連動した脂質代謝を補正する既存薬の Bezafibrate の有用性を見出した。

•研究分担者(久保田雅也、国立成育医療センター)

- (1) 臨床検体中の Flu Alarmin 同定:急性脳症急性期と回復期で IL-33 を調査した結果、ステロイド治療前の急性脳症患者では 10 人中 6 人で上昇を認めた。
- (2) 急性脳症急性期と熱性けいれん重責期の ATP/Lactate 比を比較すると、急性脳症で有意に低値を示し、鑑別マーカーとしての有用性が見出された。

•研究分担者(林日出喜、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科)

- (1) インフルエンザ感染の成立、重症化に関わる新たなトリプシン様タンパク質分解酵素の一つとしてエンテロキナーゼ(EK)を同定した。また、ウイルスの排除に関わると考えられる約 100 種類の遺伝子をクローニングして、Real-time PCR 法で各遺伝子の発現量を定量可能にした。

•研究分担者(佐々木信一、順天堂大学医学部)

- (1) 患者検体(血液、経気管支肺洗浄液)を採取し、ATP や Lactate をはじめ各種 Flu alarmin 候補バイオマーカーの測定を進めるに当たり、倫理委員会の承認を得るための書類は提出済で、2013 年 1 月には通過の見込みである。これまでに予備試験を実施しており試験体制ができた。

•研究分担者(奥村裕司、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部)

- (1) 申請者らが発見したウイルス活性化酵素(MSPL/TMPRSS13)が、高病原性鳥インフルエンザのヘマグルチニンの切断に関与するウイルス感染の制御分子であることを *in vitro* 並びに *in vivo* の感染実験系で明らかにした。

•研究分担者(西村匡司、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部)

- (1) Flu Alarmin として血液中の Lactate/ATP 比 (ALES 値) を評価するために必要な正常者のデータ収集を、0 歳から 92 歳までの男女 155 名で調査した。その結果男女差は認められなかったが 60 歳以後は徐々に低値になって行くことが明らかとなった。さらに動脈血、静脈血、中心静脈血等の採血部位の違いで ALES 値に差のないことが明確となった。

IV. 平成 25~26 年度の課題

- (1) インフルエンザ重症化機序と Flu Alarmin 解明:血管透過性亢進におけるインフルエンザウイルスサイトカイン-プロテアーゼサイクルを動物実験と臨床検体で解析し、重症化機序と Flu Alarmin を解明する。特に平成 25~26 年度は臨床検体での Flu Alarmin の測定と意義の解析を重点的に実施する。
- (2) 重症化の治療薬と予防薬の提案:糖代謝破綻を修復する PDK4 阻害剤と脂質代謝破綻を修復する Bezafibrate の有用性を、ヒト培養細胞と動物実験から詳細に検証する。抗ウイルス剤として MSPL/TMPRSS13 の阻害剤を検索する。

V. 行政施策への貢献の可能性

インフルエンザ感染重症化の治療薬とハイリスク患者への予防薬を明らかにすることで、厚生労働省の行政施策(新興・再興感染症対策)の資料となることが期待される。

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(木戸博)

(1)Takahashi E, Kataoka K, Indalao IL, Konoha K, Fujii K, Chida J, Mizuno D, Fijihashi K, Kido H. Oral clarithromycin enhances airway immunoglobulin A (IgA) immunity trough induction of IgA class switching recombination and B-cell-activating factor of the tumor necrosis factor family molecule on mucosal dendritic cells in mice infected with influenza A virus. *J. Virol.* 86(20):10924-10934, 2012.

(2)Cissé Y, Inoue I, Kido H. Oseltamivir reduces hippocampal abnormal EEG activities after influenza A virus infection in isoflurane-anesthetized rats. *J. Exp. Pharmacol.* 4:69-76, 2012.

(3)Kubota M, Chida J, Hoshino H, Kashii H, Ozawa H, Koide A, Hoshino A, Koyama A, Mizuno Y, Yamaguchi M, Yao D, Yao M, Kido H. Thermolabile CPT II variants and low blood ATP levels are closely related to severity of acute encephalopathy in Japanese children. *Brain Dev* 34(1):20-27, 2012.

(4)Fujimoto C, Takeda N, Matsunaga A, Sawada A, Tanaka T, Kimoto T, Shinahara W, Sawabuchi T, Yamaguchi M, Hayama M, Yanagawa H, Yano M, Kido H. Induction and maintenance of anti-influenza antigen-specific nasal secretory IgA levels and serum IgG levels after influenza infection in adults. *Influenza Other Respi Viruses* 6(6):396-403, 2012.

研究分担者(久保田雅也、国立成育医療センター)

(1)Kubota M, Chida J, Hoshino H, Kashii H, Ozawa H, Koide A, Hoshino A, Koyama A, Mizuno Y, Yamaguchi M, Yao D, Yao M, Kido H. Thermolabile CPT II variants and low blood ATP levels are closely related to severity of acute encephalopathy in Japanese children. *Brain Dev* 34(1):20-27, 2012.

研究分担者(林日出喜、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科)

(1)Kohno T, Kubo Y, Yasui K, Haraguchi M, Shigematsu S, Chua KJ, Matsuyama T, Hayashi H. Serum starvation activates NF- κ B through G protein β 2 subunit-mediated signal. *DNA Cell Biol.* 31(11):1636-1644, 2012.

(2)Kamiyama H, Kakoki K, Shigematsu S, Izumida M, Yashima Y, Tanaka Y, Hayashi H, Matsuyama T, Sato H, Yamamoto N, Sano T, Shidoji Y, Kubo Y. CXCR4-Tropic, But Not CCR5-Tropic, Human Immunodeficiency Virus Infection Is Inhibited by the Lipid Raft-Associated Factors, Acyclic Retinoid Analogs, and Cholera Toxin B Subunit. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 (in press)

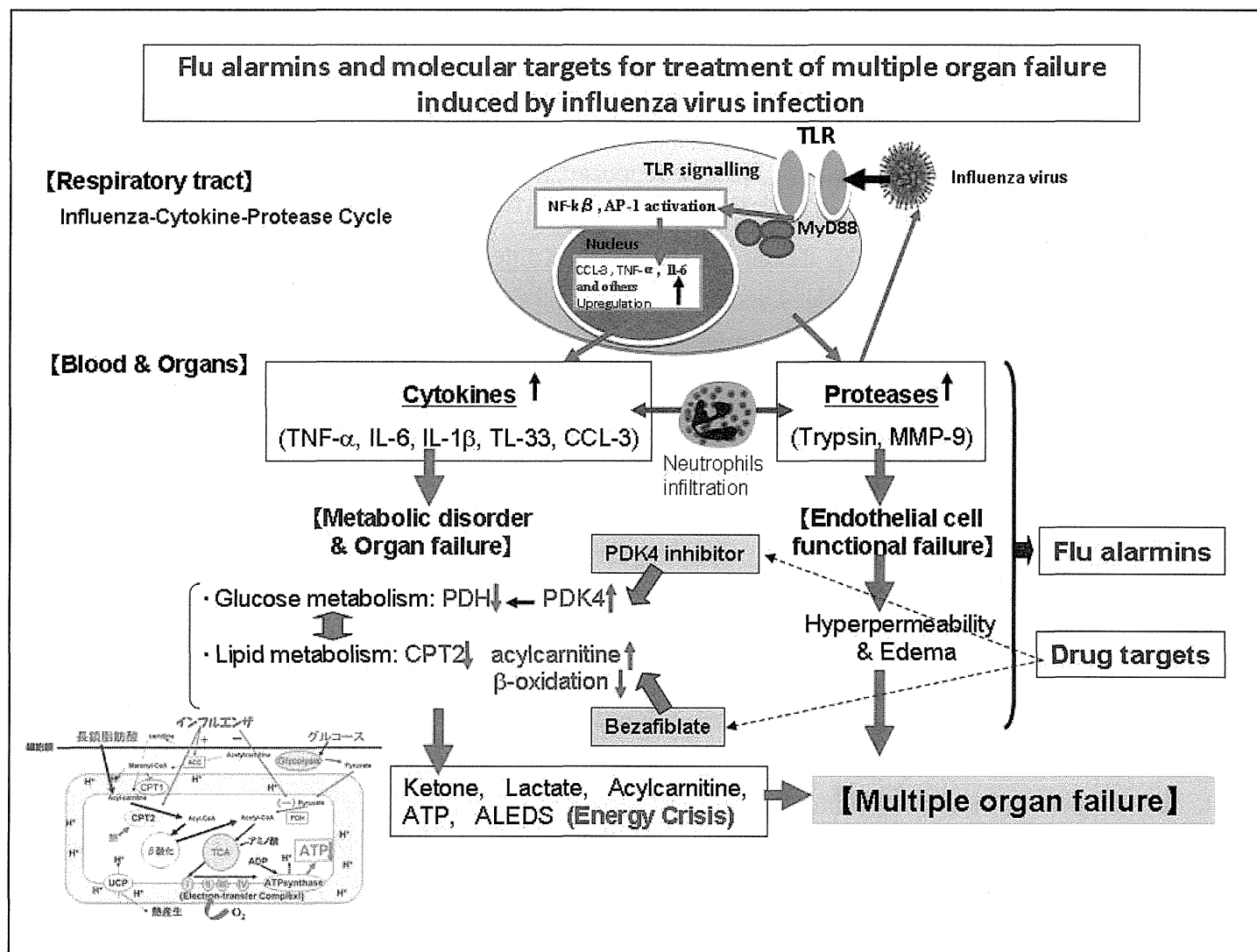
研究分担者(佐々木信一、順天堂大学医学部)

(1)Muraki K, Koyama R, Honma Y, Yagishita S, Shukuya T, Ohashi R, Takahashi F, Kido K, Iwakami S, Sasaki S, Iwase A and Takahashi K. Hydration with magnesium and mannitol without furosemide prevents the nephrotoxicity induced by cisplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 4(6):562-8. 2012.

研究分担者(西村匡司、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部)

(1)Takeda S, Kotani T, Nakagawa S, Ichiba S, Aokage T, Ochiai R, Taenaka N, Kawamae K, Nishimura M, Ujike Y, Tajimi K. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) severe respiratory failure in Japan. *J Anesth* 26: 650-657, 2012.

VII. III (1年間の研究成果)の概要図等



- 1) 重症化機序の解明: 致死性重症化は、インフルエンザサイトカイン-プロテアーゼ(Trypsin)サイクルで、血管内皮細胞障害が現れること、各種炎症性サイトカインを解する各種臓器の機能不全と血管内皮細胞機能不全の表れることを明らかにした。
- 2) 細胞の出す SOS シグナル、Flu Alarmin の同定: 感染初期の炎症性サイトカイン、好中球ケモカイン、IL-33、Pyruvate Dehydrogenase(PDH)活性低下、感染中期の血中 Trypsin、MMP-9、Lactate/ATP 比、Acylcarnitine、好中球比の増加が同定された。
- 3) 重症化の治療薬と予防薬の提案: 多臓器の機能不全に先立つ PDH の活性低下、これを導く PDH Kinase (PDK) 4 の選択的増加が糖代謝破綻を導くことを見出し、PDK4 阻害剤の糖代謝改善効果、エネルギー代謝改善効果を証明した。糖代謝破綻に連動した脂質代謝破綻を補正する既存薬の Bezaifibrate の有用性を見出した。特に熱不安定性 CPT2 遺伝子多型に由来するインフルエンザ脳症の治療に有効であることが示唆された。

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

- 1977-1978年:徳島大学医学部付属病院医員
 1979-1980年:米国ロッシュ分子生物学研究所 研究員
 1981年:徳島大学医学部附属酵素研究施設 助手
 1989年:徳島大学酵素科学研究センター助教授
 1993年:徳島大学酵素科学研究センター 教授 現在に至る

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

勝沼信彦、藤井節郎、市原明、Horecker BL、Ochoa S、田代真人、Klenk HD、大村智

・主な研究課題

- 1) 蛋白質分解酵素と病態解析:インフルエンザウイルスの細胞内侵入を制御する蛋白質分解酵素
- 2) インフルエンザの重症化機序の解明とその治療法の開発研究
- 3) 経鼻粘膜ワクチンとアジュバント開発
- 4) 高性能タンパクチップ開発とその応用研究

・これまでの研究実績

- 1) Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, Akasawa A, Tachimoto H, Ohtsuka Y, Namai Y, Futamura M, Shoda T, Matsuda A, Kamemura N, Kido H, Takahashi T, Ohya Y, Saito H, and Matsumoto K. Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to T(H)2. *J. Allergy Clin. Immunol.* A0091-6749(12): 01466-2 (2012)
- 2) **Takahashi E, Kataoka K, Indalao LI, Konoha K, Fujii K, Chida J, Mizuno D, Fujihashi K and Kido H. Oral clarithromycin enhances airway immunoglobulin A (IgA) immunity through induction of IgA class switching recombination and B-cell-activating factor of the tumor necrosis factor family molecule on mucosal dendritic cells in mice infected with influenza A virus. *J. Virol.* 86(20):10924-10934 (2012)**
- 3) **Cissé Y, Inoue I, and Kido H. Oseltamivir reduces hippocampal abnormal EEG activities after influenza A virus infection in isoflurane-anesthetized rats. *J. Exp. Pharmacol.* in press (2012)**
- 4) Chida J, Yamane K, Takei T, and Kido H. An efficient extraction method for quantitation of adenosine triphosphate in mammalian tissues and cells. *Anal. Chim. Acta.* 728: 8-12 (2012)
- 5) Kamemura N, Tada H, Shimojo N, Morita Y, Kohno Y, Ichioka T, Suzuki K, Kubota K, Hiyoshi M and Kido H. Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly-sensitive new allergen microarray. *J. Allergy Clin. Immunol.*130:113-121 (2012)
- 6) **Fujimoto C, Takeda N, Matsunaga A, Sawada A, Tanaka T, Kimono T, Shinahara W, Sawabushi T, Yamaguchi M, Hayama M, Yanagawa H, Yano M, and Kido H. Induction and maintenance of anti-influenza antigen-specific nasal secretory IgA levels and serum IgG levels after influenza infection in adults. *Influenza Other Respi. Viruses*doi:10.1111/j.1750-2659 (2012)**
- 7) **Kubota M, Chida J, Hoshino H, Ozawa H, Koide A, Kashii H, Koyama A, Mizuno Y, Hoshino A, Yamaguchi M, Yao D, Yao M and Kido H. Thermolabile CPT II variants and low blood ATP levels are closely related to severity of acute encephalopathy in Japanese children. *Brain Dev.* 34(1): 20-27**

(2012)

- 8) Suzuki K, Hiyoshia M, Tada H, Bando M, Ichioka T, Kamemura N, and Kido H. Allergen diagnosis microarray with high-density immobilization capacity using diamond-like carbon-coated chips for profiling allergen-specific IgE and other immunoglobulins. *Anal. Chim. Acta.* 706(2): 321-327 (2011)
- 9) Yao M, Yao D, Yamaguchi M, Chida J, Yao D, and Kido H. Bezafibrate upregulates carnitine palmitoyltransferase II expression and promotes mitochondrial energy crisis dissipation in fibroblasts of patients with influenza-associated encephalopathy. *Mol. Genet. Metab.* 104(3):265-272 (2011)
- 10) Kido H, Okumura Y, Takahashi E, Pan H-Y, Wang S, Yao D, Yao M, Chida J and Yano M. Role of host cellular proteases in the pathogenesis of influenza and influenza-induced multiple organ failure. *Biochim. Biophys. Acta.* 1824(1): 186-194 (2011)
- 11) Mizuno D, Kimoto T, Takei T, Fukuta A, Shinahara W, Takahashi E, Yano M, and Kido H. Surfactant protein C is an essential constituent for mucosal adjuvanticity of Surfacten, acting as an antigen delivery vehicle and inducing both local and systemic immunity. *Vaccine* 29(33):5368-5678 (2011)
- 12) Chida J, Wang S, Pan H-Y, Le TQ, and Kido H. Influenza virus-cytokine-prptease cycle are principal mechanisms of multi-organ failure in severe influenza and therapeutic approaches. *Influenza Other Respi. Viruses* 5(1):284-286 (2011)
- 13) Takahashi E, Okumura Y, and Kido H. Activation of the highly pathogenic avian influenza virus replication by membrane-bound proteases MSPL and Tmprss13 and its inhibition by the protease inhibitors. *Influenza Other Respi. Viruses* 5(1):276-279 (2011)
- 14) Kido H, Takahashi E, Kataoka K, Fujii K, Suzuki S, Iwase K, and Ito C. Attenuation of respiratory immune responses by antiviral neuraminidase inhibitor treatment and boost of mucosal immunoglobulin A response by co-administration of immuno-modulator clarithromycin in paediatric influenza. *Influenza Other Respi. Viruses* 5(1):240-243 (2011)
- 15) Pan H-Y, Yamada H, Chida J, Wang S, Yano M, Yao M, Zhu J, and Kido H. Upregulation of ectopic trypsin in the myocardium by influenza A virus infection triggers acute myocarditis. *Cardiovasc. Res.* 89(3):595-603 (2011)
- 16) Wang S, Le TQ, Kurihara N, Chida J, Cissé Y, Yano M, and Kido H. Influenza virus-cytokine-protease cycle in the pathogenesis of vascular hyperpermeability in severe influenza. *J. Infect. Dis.* 202(7):991-1001 (2010)
- 17) Takahashi E, Kataoka K, Fujii K, Chida J, Mizuno D, Fukui M, Ito H-O, Fujihashi K, and Kido H. Attenuation of inducible respiratory immune responses by oseltamivir treatment in mice infected with influenza A virus. *Microbes Infect.* 12(10): 778-783 (2010)
- 18) Okumura Y, Takahashi E, Yano M, Ohuchi M, Daidoji T, Nakaya T, Böttcher E, Garten W, Klenk H-D, and Kido H. Novel type II transmembrane serine proteases, MSPL and Tmprss13, proteolytically activate membrane fusion activity of hemagglutinin of highly pathogenic avian influenza viruses and induce their multicycle replication. *J. Virol.* 84(10):5089-5096 (2010)
- 19) Cissé Y, Wang S, Inoue I and Kido H. Rat model of influenza-associated encephalopathy (IAE): studies of electroencephalogram (EEG) *in vivo*. *Neuroscience* 165:1127-1137 (2010)
- 20) Kam Y-W, Okumura Y, Kido H, NgL FP, Bruzzone R and Altmeyer R. Cleavage of the SARS coronavirus spike glycoprotein by airway proteases enhances virus entry into human bronchial epithelial cells *in vitro*. *PLoS One* 4 (11):e7870 (2009)
- 21) Sawabuchi T, Suzuki S, Iwase K, Ito C, Mizuno D, Togari H, Watanabe I, Talukder SR, Chida J and Kido H. Boost of mucosal secretory immunoglobulin A response by clarithromycin in paediatric

- influenza. *Respirology* 14(8):1173-1179 (2009)
- 22) Nishino M, Mizuno D, Kimoto T, Shinahara W, Fukuta A, Takei T, Sumida K, Kitamura S, Shiota H, and Kido H. Influenza vaccine with Surfacten, a modified pulmonary surfactant, induces systemic and mucosal immune responses without side effects in minipigs. *Vaccine* 27:5620-5627 (2009)
- 23) Kido H, Okumura Y, Takahashi E, Pan H-Y, Wang S, Chida J, Le TQ and Yano M. Host envelope glycoprotein processing proteases are indispensable for entry into human cells by seasonal and highly pathogenic avian influenza viruses. *J. Mol. Genet. Med.* 3(1):167-175 (2009)
- 24) Hashimoto D, Ohmuraya M, Hirota M, Yamamoto A, Suyama K, Ida S, Okumura Y, Takahashi E, Kido H, Araki K, Baba H, Mizushima N, and Yamamura K. Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells. *J. Cell Biol.* 18(7): 1065-1072 (2008)
- 25) Yao D, Mizuguchi H, Yamaguchi M, Yamada H, Chida J, Shikata K and Kido H. Thermal instability of compound variants of carnitine palmitoyltransferase II and impaired mitochondrial fuel utilization in influenza-associated encephalopathy. *Hum. Mutat.* 29(5):718-727 (2008)
- 26) Kido H, Okumura Y and Kim D R. MSPL/TMPRSS13. *Front. Biosci.* 13:754-758 (2008)
- 27) Hamuro T, Kido H, Asada Y, Hatakeyama K, Okumura Y, Kunori Y, Kamimura T, Iwanaga S and Kamei S. Tissue factor pathway inhibitor is highly susceptible to chymase-mediated proteolysis. *FEBS J.* 274:3065-3077 (2007)
- 28) Aoki J, Yasuno T, Sugie H, Kido H, Nishino I, Shigematsu Y, Kanazawa M, Takayanagi M, Kumai M, Endo K, Kaneoka H, Yamaguchi M, Fukuda T and Yamamoto T. A Japanese adult form of CPT II deficiency associated with a homozygous F383Y mutation. *Neurology* 69(8): 804-806 (2007)
- 29) Yano M, Nakamuta S, Shiota M, Endo H and Kido H. Gatekeeper role of 14-3-3 η protein in HIV-1 gp120-mediated apoptosis of Human endothelial cells by inactivation of Bad. *AIDS* 21(8): 911-920 (2007)
- 30) Kido H, Okumura Y, Yamada H, Le TQ and Yano M. Proteases essential for human influenza virus entry into the cells and their inhibitors as potential therapeutic agents. *Curr. Pharma.Des.* 13(3):405-414 (2007)
- 31) Yao D, Kuwajima M, Chen Y, Shiota M, Okumura Y, Yamada H and Kido H. Impaired long-chain fatty acid metabolism in mitochondria causes brain vascular invasion by a non-neurotropic epidemic influenza A virus in the newborn/suckling period: implications for influenza-associated encephalopathy. *Mol. Cell. Biochem.* 299:85-92 (2007)
- 32) Yano M, Nakamuta S, Wu X, Okumura Y, and Kido H. A novel function of 14-3-3 protein: 14-3-3 ζ is a heat shock-related molecular chaperone that dissolves thermal-aggregated proteins. *Mol. Biol. Cell.* 17:4769-4779 (2006)
- 33) Trong Q L, Kawachi M, Yamada H, Shiota M, Okumura Y and Kido H. Identification of Trypsin I as a candidate for influenza A virus and Sendai virus envelope glycoprotein processing protease in rat brain. *Biol. Chem.* 387: 467-475 (2006)
- 34) Mizuno D, Ide-Kurihara M, Ichinomiya T, Kubo I and Kido H. Modified pulmonary surfactant is a potent adjuvant that stimulates the mucosal IgA production in response to the influenza virus antigen. *J. Immunol.* 176:1122-1130 (2006)
- 35) Chen Y, Mizuguchi H, Yao D, Ide M, Kuroda Y, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Yamaguchi M, Kinoshita M, and Kido H. Thermolabile phenotype of carnitine palmitoyltransferase II variations as a predisposing factor for influenza-associated encephalopathy. *FEBS. Lett.* 579:2040-2044 (2005)
- 36) Yamada H, Chounan R, Higashi Y, Kurihara N and Kido H. Mitochondrial targeting sequence of the influenza A virus PB1-F2 protein and its function in mitochondria. *FEBS. Lett.* 578: 331-336 (2004)

- 37) Kita M, Nakamura Y, Okumura Y, Ohdachi DS, Oba Y, Yoshikuni M, Kido H and Uemura D. Blarina toxin, a mammalian lethal venom from the short-tailed shrew *Blarina brevicauda*: Isolation and characterization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(20): 7542-7547 (2004)
- 38) Wu X, Yano M, Washida H and Kido H. The second metal-binding site of 70 kDa heat-shock protein is essential for ADP-binding, ATP hydrolysis and ATP synthesis. *Biochem. J.* 378:793-799 (2004)
- 39) Okumura Y, Nishikawa M, Cui P, Shiota M, Nakamura Y, Adachi M, Kitamura K, Tomita K, and Kido H. Cloning and characterization of a novel transmembrane-type serine protease from rat kidney, a new member among the sodium channel activators. *Biol. Chem.* 384: 1483-1495 (2003)
- 40) Yang B, Yao D, Ohuchi M, Ide M, Yano M, Okumura Y and Kido H. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur. Respr. J.* 19(5): 952-958 (2002)
- 41) Towatari T, Ide M, Ohba K, Chiba Y, Murakami M, Shiota M, Kawachi M, Yamada H and Kido H. Identification of ectopic anionic trypsin I in rat lungs potentiating pneumotropic virus infectivity and increased enzyme level after virus infection. *Eur. J. Biochem.* 269: 2613-2621 (2002)
- 42) Kim R. D, Sharmin S, Inoue M, and Kido H. Mosaic Serine Proteases with and without a transmembrane domain from human lung. *Biochem. Biophys. Acta.* 1518(1-2):204-209 (2001)
- 43) Yano M, Mori S, and Kido H. Intrinsic nucleoside diphosphate kinase-like activity is a novel function of the 20S proteasome. *J. Biol. Chem.* 274(48): 34375-34382 (1999)
- 44) Hara M, Matsumori A, Ono K, Kido H, Hwang M-W, Miyamoto T, Iwasaki A, Okada M, Nakatani K, and Sasayama S. Mast cell cause apoptosis of cardiomyocytes and proliferation of other intramyocardial cells in vitro. *Circulation* 100(13): 1443-1449 (1999)
- 45) Kido H, Murakami M, Oba K, Chen Y, and Towatari T. Cellular proteinases trigger the infectivity of the influenza A and sendai viruses. *Mol. Cells.* 9(3): 235-244 (1999)
- 46) Kido H, Nakano A, Okishima N, Wakabayashi H, Kishi F, Nakaya Y, Yoshizumi M, and Tamaki T. Human chymase as the enzyme forming novel bioactive 31-amino acid length endothelins. *Biol. Chem.* 379: 885-891 (1998)
- 47) Hiromura M, Yano M, Mori H, Inoue M, and Kido H. Intrinsic ADP-ATP exchange activity is a novel function of the molecular chaperone, Hsp70. *J. Biol. Chem.* 273(10): 5435-5438 (1998)
- 48) Nakano A, Kishi F, Minami K, Wakabayashi H, Nakaya Y, and Kido H. Selective conversion of big endothelins to tracheal smooth muscle-constricting 31-amino acid length endothelins by chymase from human mast cells. *J. Immunol.* 159:1987-1992 (1997)
- 49) Tashiro M, Beppu Y, Sakai K, and Kido H. Inhibitory effect of pulmonary surfactant on Sendai virus infection in rat lungs. *Arch. Virol.* 141: 1571-1577 (1996)
- 50) Wang L, Hayashi H, Mitani Y, Ishii K, Ohnishi T, Niwa Y, Kido H and Ebina Y. Cloning of a cDNA encoding a 190-kDa insulin receptor substrate-1-like protein of simian CO5 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 216(1):321-328 (1995)
- 51) Tashiro M, Takeda M, Tanaka S, Nishimura N, Takenaka M and Kido H. Antibody against the carboxyl terminus of the F2 subunit of Sendai virus fusion glycoprotein inhibits proteolytic activation. *Virology* 194: 882-885 (1993)
- 52) Kido H, Kamoshita K, Fukutomi A and Katunuma N. Processing protease for gp160 human immunodeficiency virus type I envelope glycoprotein precursor in human T4⁺ lymphocytes: Purification and characterization. *J. Biol. Chem.* 268 (18): 13406-13413 (1993)
- 53) Tashiro M, Yokogoshi Y, Tobita K, Seto JT, Rott R and Kido H, Trypsase Clara, an activating protease